

京都大学	博士（医学）	氏名	楊 知 明
論文題目	<b>Proposal of a new preoperative prognostic model for solitary hepatocellular carcinoma incorporating <sup>18</sup>F-FDG-PET imaging with the ALBI grade</b> ( <sup>18</sup> F-FDG-PET と ALBI grade を用いた単発肝細胞癌に対する新たな術前予後予測モデルの提唱)		
(論文内容の要旨)			
<b>【背景】</b> 肝細胞癌における外科治療戦略において、近年その成績の向上を目指すべく集学的治療の重要性が増している。その適応には予後に基づいた知見を要するが、既存の予後予測モデルは術後因子を使用したものや、客観性の低い因子を用いたものが主であり、特に術前という観点からの有用性は乏しい。従って、肝細胞癌の予後を予測するより良い指標が求められている。 肝細胞癌の予後は腫瘍因子と背景肝因子により規定される。近年、肝予備能評価法として、わが国を含めた大規模コホートから作成されたアルブミンとビリルビンを用いた ALBI grade の有用性が報告された。一方、腫瘍因子として、 <sup>18</sup> F-FDG-PET 検査による評価法に着目した。 <sup>18</sup> F-FDG-PET 検査における腫瘍部 FDG の集積は腫瘍の糖代謝を反映し、腫瘍の悪性度と関連していることが報告されている。本研究の目的はこれら ALBI grade や PET パラメーターを含む、腫瘍マーカーなどの客観的因子を用いて予後予測モデルを作成することである。			
<b>【方法】</b> 2005 年 8 月から 2014 年 10 月までに京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 で外科切除を受けた肝細胞癌患者のうち、術前に単発肝細胞癌と診断され、 <sup>18</sup> F-FDG-PET を施行された 207 例を対象とした。 ALBI grade は $0.66 \times \log_{10}(\text{total bilirubin } [\mu\text{mol/L}]) - 0.085 (\text{albumin } [\text{g/L}])$ . Grade1 : 2 : 3 = $\leq -2.60$ : $< -2.60$ to $\leq -1.39$ : $> -1.39$ で算出した。 <sup>18</sup> F-FDG-PET パラメーターとしては、参照用 CT を用いて腫瘍部 FDG 集積の最大値(SUVmax)を非腫瘍部 FDG 集積 5 箇所 の平均値で除した tumor to non-tumor ratio (TNR) 値を算出した。 術前因子は年齢、性別、HBs 抗原の有無、HCV 抗体の有無、ALBI grade、AFP 値、PIVKA-II 値、TNR 値、CT で計測した腫瘍径を選出した。これらの項目からステップワイズ法を用いて変数選択を行い、独立した予後因子を用いて予後予測モデルを作成した。加えて、既存の予後予測モデルとの予測精度の比較を赤池情報量規準 (Akaike information criteria :AICc)および尤度比( $\chi^2$ 値)を用いて行った。			
<b>【結果】</b> 全生存期間 (overall survival: OS) に対する Cox hazard model において、多変量解析では、術前因子のうち、TNR $\geq 2$ (hazard 比 : 1.743 (95%信頼区間 1.114–2.648, $p=0.016$ ), ALBI grade 2 (hazard 比 : 1.966 (95%信頼区間:1.349–2.884, $p=0.016$ )が独立した予後不良因子として抽出された。TNR $\geq 2$ を呈する症例は microvascular invasion などの病理学的予後不良因子と有意に相関しており、ALBI grade 2 を呈する症例は Child-Pugh 分類に代表される肝機能不良症例と有意			

に相関していた。 続いてこれら 2 因子を用いて以下の 3 群に分類した : low: intermediate: high risk group = TNR $< 2$ and ALBI grade 1: TNR $< 2$ and ALBI grade 2, or TNR $\geq 2$ and ALBI grade 1: TNR $\geq 2$ and ALBI grade 2。その結果、OS が有意に層別化( $p<0.001$ )されるだけでなく、無再発生存期間 (disease free survival: DFS)も有意に層別化された( $p<0.001$ )。術死 2 例を除く 205 例のうち、140 例 (68.3%) が観察期間中に再発を来した。ALBI grade と TNR 値について再発形式ごとに解析したところ、ALBI grade は再発形式に有意な相関を認めなかったが、TNR においては TNR $\geq 2$ の症例は有意に肝外再発( $p=0.006$ )および、肝外+肝内再発を呈した( $p=0.039$ )。 最後に予測精度に関して、本予測モデルと代表的な既存のモデル (BCLC stage、CLIP score、JIS score) との比較検討を行った。結果、本予測モデルは、AICc が 1054.8 ( $p<0.001$ )、尤度比( $\chi^2$ 値)が 27.6 ( $p<0.001$ )と最も良い予測精度であった。 <b>【結論】</b> 本研究において <sup>18</sup> F-FDG-PET と ALBI gradeを用いた単発肝細胞癌に対する術前予後予測モデルは従来の指標より、予後の層別化に有益である可能性が示された。
(論文審査の結果の要旨)
肝細胞癌における外科切除症例の予後を術前に予測するモデルの報告は少ない。申請者は、腫瘍マーカーやイメージングバイオマーカーなどの術前に評価し得る因子を用いて、術前予後予測モデルを作成した。京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科 で外科切除を受けた肝細胞癌患者のうち、術前に単発肝細胞癌と診断され、 <sup>18</sup> F-FDG-PET を施行された 207 例を対象とした。多変量解析において同定された、tumor to non-tumor SUVmax ratio (TNR) 値、albumin-bilirubin (ALBI) grade の 2 つの予後因子を用いて以下の 3 群に分類した : low: intermediate: high risk group = TNR $< 2$ and ALBI grade 1: TNR $< 2$ and ALBI grade 2, or TNR $\geq 2$ and ALBI grade 1: TNR $\geq 2$ and ALBI grade 2。本モデルにより、全生存期間・無再発生存期間とも有意に層別化された。ALBI grade と TNR 値について再発形式ごとに解析したところ、ALBI grade は再発形式に有意な相関を認めなかったが、TNR においては TNR $\geq 2$ の症例は有意に肝外再発および、肝外+肝内再発を呈した。予測精度に関して、本予測モデルと代表的な既存のモデル (BCLC stage、CLIP score、JIS score) との比較検討を行ったところ、本予測モデルが最も良い予測精度であった。 以上の研究は肝細胞癌外科切除症例の予後の解明に貢献し、肝細胞癌治療指針に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 1 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日 : 年 月 日以降