

氏 名	瀬 尾 智
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3244 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts tumor differentiation, P-glycoprotein expression, and outcome after resection in hepatocellular carcinoma (肝細胞癌において、FDG-PET は腫瘍の分化度・P 糖蛋白の発現・肝切除後の予後を予測する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 富 樫 か お り 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 小 西 郁 生

論 文 内 容 の 要 旨

目的：近年 F-18 標識フルオロデオキシグルコースを用いたポジトロン断層撮影法 (FDG-PET) は、糖代謝を画像化する代謝画像で多くの固形癌において良悪性の鑑別、病期診断、原発巣検索、治療後の効果、残存腫瘍診断に有用とされるが、肝細胞癌における有用性に関しては不明である。一方、肺癌において抗癌剤耐性に深く関与する薬剤輸送蛋白である P-glycoprotein (P-gp) の発現が、FDG-PET での standardized uptake value (SUV) と負の相関を示すという報告があり、化学療法の効果予測に有用であると考えられている。以上より肝細胞癌において術前の FDG-PET が腫瘍分化度、肝切除後の予後および P-gp 発現の予測に有用かを明らかにすることを本研究の目的とする。

方法：2003 年 5 月から 2005 年 6 月までの 2 年間の肝細胞癌切除症例のうち遠隔転移を認めず、前治療を施行していない 70 例に術前 FDG-PET を施行し、癌部の SUV と癌部・非癌部の SUV の比 (TNR) を測定した。腫瘍分化度を Hematoxylin-Eosin 染色にて検索し、SUV-TNR との関連性について t 検定を用いて検討した。次に、臨床病理学的因子を用いた解析で予後因子としての FDG-PET の意義を検討した。術後累積及び無再発生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、各因子を層別化して log rank 法にて比較検定した。多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。また、これらの症例のうち 29 例については P-gp 発現を免疫組織化学染色にて検索し、腫瘍分化度との関連性について t 検定を用いて、SUV-TNR との関連性について相関係数を用いて検討した。

結果：肝細胞癌では低分化型の SUV は中分化型、高分化型に比べて有意に高値であった ($p<0.0001$, $p=0.001$)。また低分化型の TNR は中分化型、高分化型に比べて有意に高値であった ($p<0.0001$, $p=0.002$)。無再発生存率及び早積生存率は TNR 2.0 以上の高値群で有意に低く ($p=0.02$, $p=0.007$)、多変量解析においても独立予後因子であった (risk ratio, 1.3; $p=0.03$ / risk ratio, 1.6; $p=0.02$)。高分化型の P-gp 発現は中分化型、低分化型に比べて有意に高値であった ($p=0.0001$, $p<0.0001$)。SUV 及び TNR と P-gp 発現は負の相関を示した ($r=-0.44$, $p=0.018$, / $r=-0.47$, $p=0.01$)。

結論：肝細胞癌において、術前 FDG-PET は腫瘍分化度、肝切除後の予後及び P-gp 発現の予測に有用である。本研究は、FDG-PET を施行することにより術前に非侵襲的な方法で腫瘍分化度・予後・化学療法の効果予測という肝細胞癌の治療戦略に有益な情報を得ることが出来るということを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

FDG-PET は多くの固形癌においてその有用性が報告されているが、肝細胞癌における有用性に関しては不明である。肺癌では、抗癌剤耐性に関与する P-glycoprotein (P-gp) の発現が、FDG-PET での standardized uptake value (SUV) と負の相関を示すという報告があり、化学療法の効果予測に有用であると考えられている。本研究の目的は、肝細胞癌において FDG-PET が腫瘍分化度、肝切除後の予後の予測に有用かを明らかにすることである。

遠隔転移を認めず、前治療を施行していない肝細胞癌切除予定症例 70 例に FDG-PET を施行した。癌部の SUV と癌部・非癌部の SUV の比 (TNR) を測定し、腫瘍分化度との関連性について検討した。術後累積及び無再発生存率は Kaplan-Meier 法にて算出し、各因子を層別化して log rank 法にて比較検定した。多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用いて行った。29 例において P-gp 発現を免疫組織化学染色にて検索し、腫瘍分化度、SUV・TNR との関連性について検討した。

低分化型の SUV・TNR は中分化型、高分化型に比べて有意に高値であった。無再発生存率及び累積生存率は TNR 高値群で有意に低く、多変量解析においても独立した予後因子であった。P-gp 発現は、高分化型で中分化型、低分化型に比べて有意に高値であり、SUV 及び TNR と負の相関を示した。

以上の研究は FDG-PET を用いて術前に低侵襲的な方法で腫瘍分化度・予後・化学療法の効果予測が出来るということを明らかにし、肝細胞癌の治療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 20 年 3 月 3 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。