

審査の結果の要旨

氏名 宋 培培

本研究は、肝細胞癌の血清学的腫瘍マーカーの一種である des- γ -carboxy prothrombin (DCP)の B 型肝炎ウイルス陽性患者における臨床学的有用性を検討することを目的として、日中共同研究基盤の下で中国において実施された大規模多施設共同研究である。550 例の肝細胞癌症例群、164 例の肝胆膵悪性疾患症例群、181 例の肝胆膵良性疾患症例群、85 例の慢性肝炎疾患症例群、173 例の健常群による計 1153 例の症例を解析し、下記の結果を得ている。

1. 肝細胞癌症例群 (550 patients, 74.18% with HBV infection) における血清中のDCP及びAFPの値は、他の群と比較して有意に高値であることが示された ($P < 0.001$)。なお、血清中のDCPの数値とAFPの数値との間に関連性は認められなかった ($R^2 = 0.154$)。
2. Receiver operating curves (ROC) 解析を実施して肝細胞癌症例を効率的に検出するカットオフ値を検討したところ、DCPのカットオフ値を86 mAU/mLに設定した時の感度と特異度はそれぞれ71.50%と86.30%となり、AFPのカットオフ値を21 ng/mLに設定した時の感度と特異度はそれぞれ68.00%と93.20%となった。このときのROC下の面積は、DCPで0.846 (95% CI, 0.794-0.863, $P < 0.001$)、AFPで0.832 (95% CI, 0.817-0.879, $P < 0.001$) となったのに加えて、これらのDCPとAFPの数値を組み合わせた場合には 0.890 (95% CI, 0.869- 0.911, $P < 0.001$) となり、3者のうち最も高値であった。
3. 上記で示されたDCPとAFPを組み合わせる手法では、およそ90%という感度で肝細胞癌症例を区別することができ、この結果は腫瘍径が2.0 cm以下の症例群に限定した場合においても同様であった。DCPの導入は、中国での従来法であるAFP単独による診断を向上させうることが示された。
4. 肝細胞癌症例群におけるDCP高値は、3.0 cm以上の腫瘍をもつ症例群 ($> 3.0 \text{ cm vs. } \leq 3.0 \text{ cm}$: 75.95% vs. 45.45%, $P = 0.002$)、未分化の腫瘍をもつ症例群 (poor vs. well: 73.08% vs. 52.63%, $P = 0.039$)、微小脈管浸潤陽性の症例群 (presence vs. absence: 46.58% vs. 23.08%, $P = 0.013$)、進達したTNM stageの症例群 (III+IV vs. I+II: 81.82% vs. 60.76%, $P = 0.031$)、再発陽性の症例群 (presence vs. absence: 76.92% vs. 58.33%, $P = 0.035$)と有意に相関した。
5. DCP高値を示した症例群における3年生存率は、DCP低値であった症例群と比較して有意に悪かった (3年生存率: DCP高値 54.53% vs. DCP低値 81.82%, $P = 0.007$)。

以上、本論文は中国におけるHBV陽性肝細胞癌症例の診断におけるDCPの臨床的意義を大規模多施設共同研究により明らかにした。本研究の実施により、実際に中国の臨床医療におけるDCPの使用の承認を実現させた。この成果は、今後の中国における肝細胞癌に対する医療の向上に貢献すると考えられることから、学位の授与に値するものと考えられる。