

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 栢木 真太郎

本研究は肝細胞癌の発生、進展に関わる糖尿病の関与を検討したものである。2004年1月から2010年12月に当科を受診した慢性肝疾患695人を対象に発癌における糖尿病の影響と、2004年1月から2010年12月までに当科で加療された肝癌患者627人の予後に与える糖尿病の影響を解析した。慢性肝疾患695人中肝発癌した患者は93人であった。糖尿病有病率は14.0%(107人)であった。糖尿病に罹患していると発癌率は上昇する傾向にあった。しかし糖尿病の治療内容別では発癌率に差を認めなかった。肝癌患者627人の3、5、7年での生存率は83.0%、64.7%、50.3%であった。糖尿病有病率は25.0%(157人)であった。肝癌再発率は3、5、7年で70.3%、82.4%、85.7%であった。今回の解析では肝癌患者の予後や再発に対する糖尿病の影響を認めなかった。肝細胞癌の発生には糖尿病の関与が強く疑われる。しかし、肝細胞癌の進展に対する糖尿病の関与は認められなかった。上記の結果を得て審査をしたところ以下の論文修正が必要となった。

1. 慢性肝疾患695人を対象患者とした経緯を明らかにした。すなわち2004年1月から2010年12月に当科を初めて受診した慢性肝疾患症例のうち初診時に肝細胞癌を認めず、病歴が不明のものを除く695人を対象とした。外来通院中は半年から一年ごとの各種画像検査(腹部超音波、造影CT、MRIなど)を行い、適時外来受診時の採血で腫瘍マーカー(AFP等)を測定した。初回の肝細胞癌の診断は、造影CTを含む各種画像検査と、肝腫瘍生検による病理学的検査によって行った。57例(61.3%)が病理学的診断を行い、36例(38.7%)は画像診断を行った。
 2. 慢性肝疾患695人の患者背景の表2を糖尿病治療内容別の他に糖尿病ありなしで作成した。
 3. 慢性肝疾患695人の発癌率についてHCV(hepatitis C virus)群とNBNC群で統計学的に有意差があるか明らかにした(図8)。
 4. 慢性肝疾患695人の発癌率についてHbA1c(Japan Diabetes Society 値)で層別解析を行い統計学的に有意差があるか明らかにした(図9)。
 5. 糖尿病が肝癌患者の予後に与える影響を検討する対象患者は経皮的局所療法のうちRFA(radiofrequency ablation:経皮的ラジオ波焼灼療法)を行いかつ腫瘍病変の最大径が3 cm以内、腫瘍病変数が3個以下であった症例627人とした。肝細胞癌の診断については450例(71.8%)が病理学的診断を行い、177例(28.2%)は画像診断を行った。(表4、5、6、7、8、図10、11、12、13、14、15、)
 6. 糖尿病が肝癌患者の予後に与える影響をHbA1c(Japan Diabetes Society 値)で層別解析を行い統計学的に有意差があるか明らかにした(図16、図17)
- 以上、本論文は肝細胞癌の発生、進展に関わる糖尿病の関与を検討したもの

である。糖尿病に罹患していると発癌率は上昇する傾向にあったが、肝細胞癌の予後・再発に対する糖尿病の関与は認められなかった。糖尿病のコントロールの指標や耐糖能障害の有無が検討されておらず、血糖値や血中インスリン値等からのインスリン抵抗性評価は不十分であった。糖尿病治療内容別に解析したことで症例数は少なくなったが、治療方法別の患者背景を明らかにし解析したことが新しい試みであった。また糖尿病と肝細胞癌の進展に関する論文は少なく今後の肝癌診療や肝癌患者の予後改善に重要な貢献をなすと考えられ学位授与に値するものと考えられる。

表 2. 糖尿病治療内容ごとのプロフィール(慢性肝疾患患者)

項目	糖尿病なし群	糖尿病あり群	食餌療法群	経口薬服用群	インスリン群
	n = 598	n = 97	n = 27	n = 49	n = 21
年齢* (初診時)	57.1 (46.3 - 66.9)	62.4 (53.4 - 69.6)	65.5 (54.6 - 72.1)	61.3 (53.8 - 67.8)	62.4 (53.1 - 65.5)
性別, n (%)	331 (55.4)	57 (58.8)	16 (59.3)	26 (53.1)	15 (71.4)
BMI* (初診時)	22.9 (20.9 - 24.6)	23.6 (21.5 - 26.5)	24.1 (22.0 - 28.0)	23.8 (21.5 - 26.5)	22.4 (20.8 - 23.8)
飲酒量 > 50 g /day, n (%)	86 (14.4)	17 (17.5)	7 (25.9)	7 (14.3)	3 (14.3)
血小板- × 10 ⁴ /μL*	18.2 (12.8 - 23.0)	15.9 (10.2 - 22.5)	17.5 (14.9 - 22.3)	15.2 (10.2 - 22.2)	18.4 (12 - 23.3)
Alb 値* (g/dl)	4.1 (3.9 - 4.4)	4.0 (3.7 - 4.3)	4.2 (3.8 - 4.5)	3.9 (3.7 - 4.3)	3.7 (3.3 - 4.2)
GGT 値* (IU/l)	44 (22 - 83.5)	77 (40 - 161)	109 (47.5 - 185)	75 (40 - 131)	48 (32 - 129)

* Expressed as median (25th - 75th percentiles).

図 8. 累積発癌率(HCV と NBNC)

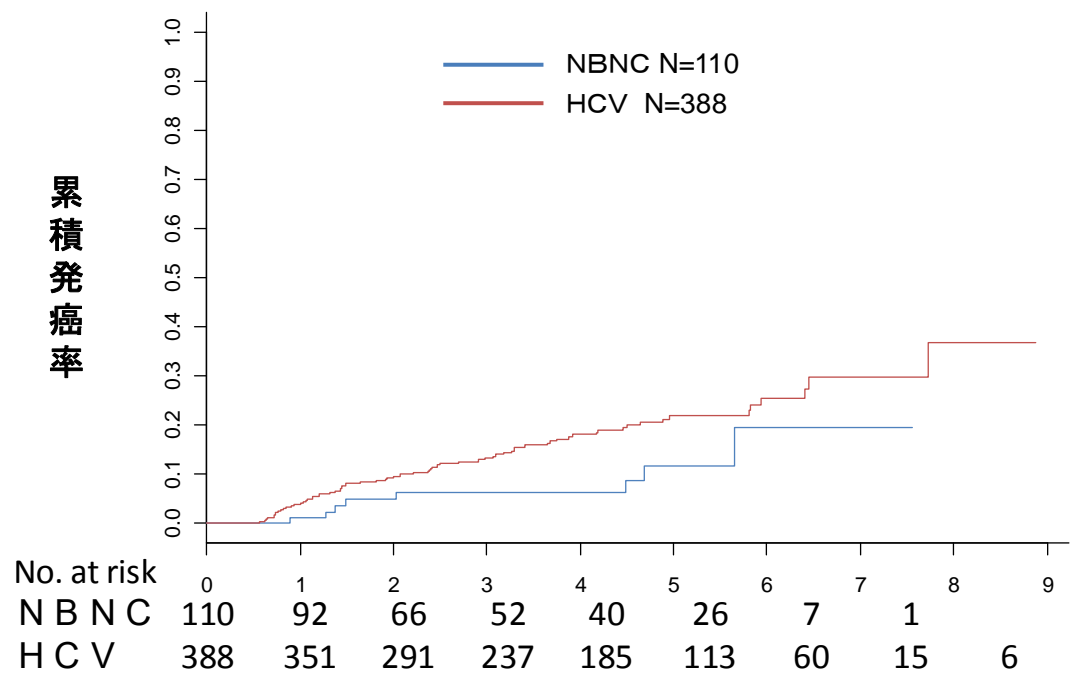


図 8. 累積発癌率(HCV と NBNC)
累積発癌率に有意差はなかった(log-rank テスト、 $P=0.058$)。

図 9. 累積発癌率(HbA1c を用いた)

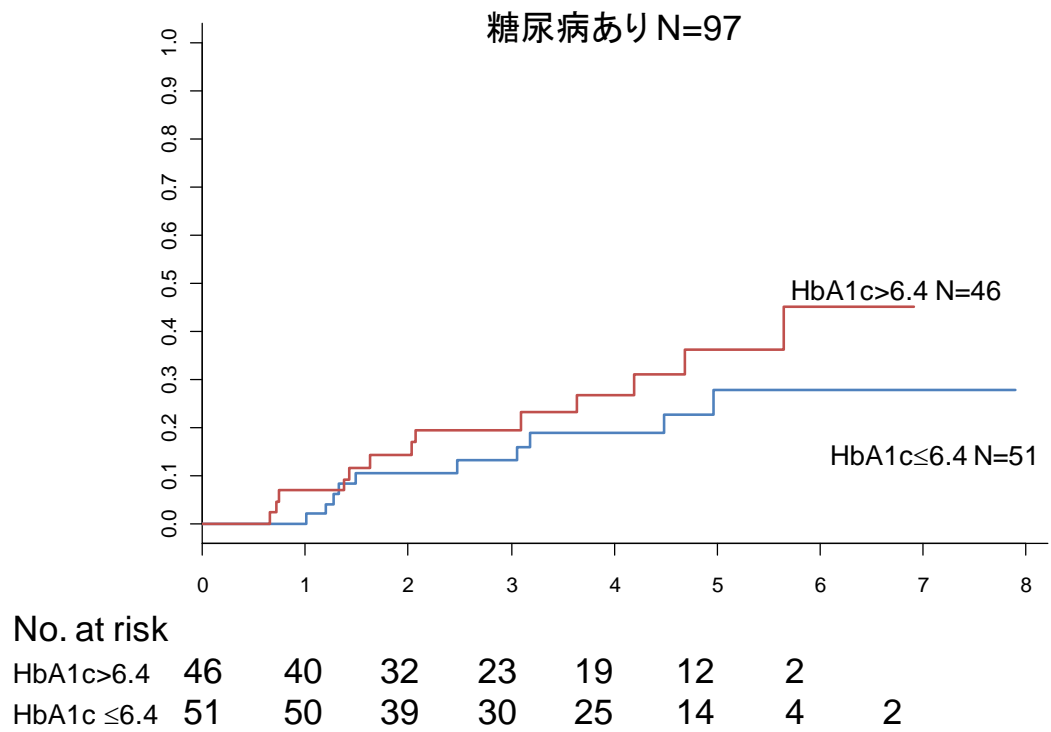


図 9. 累積発癌率(HbA1c を用いた)

累積発癌率に HbA1c の影響は認めなかった(log-rank テスト、P=0.29)。

表 4.肝細胞癌患者背景 (n=627)

症例数

年齢(歳)—median (1st-3rd quartiles) 68.4 (61.8–73.9)

性別—no. (%)

男性 378 (60.3)

女性 249 (39.7)

BMI (kg/m²)—no. (%)

22未満 232 (37.0)

22 –24.9 225 (35.9)

25以上 170 (27.1)

糖尿病—no. (%)

なし 470 (75.0)

食事療法 29 (4.6)

内服 79 (12.6)

インスリン 49 (7.8)

肝炎ウイルス—no.(%)

HBs抗原単独陽性 78 (12.4)

HCV抗体単独陽性 452 (72.1)

HBs抗原、HCV抗体共陽性 4 (0.64)

血小板< 10×10⁴/μL —no. (%) 284 (45.3)

Child-Pugh class—no. (%)

A 494 (78.8)

B 132 (21.1)

C 1 (0.16)

表 4.Continue

腫瘍数—no. (%)

単発	399 (63.6)
2-3個	228 (36.4)
>3個	0 (0)
最大腫瘍径 mm—mean (SD)	20.6 (5.18)
>30 mm	0 (0)
飲酒量>80 g/day—no. (%)	62 (9.9)
AFP (ng/mL)—no. (%)	
≤100	531 (84.7)
100< & ≤200	34 (5.42)
>200	62 (9.89)
DCP (mAU/ml)—no. (%)	
≤100	539 (87.4)
100< & ≤200	36 (5.83)
>200	42 (6.81)
AFP-L3分画—no. (%)	
≤15%	557 (88.8)
>15%	70 (11.2)

表 5. 糖尿病治療内容ごとのプロフィール(肝癌患者)

項目	糖尿病なし群	糖尿病あり群	食餌療法群	経口薬服用群	インスリン群
	n = 470	n = 157	n = 29	n = 79	n= 49
年齢* (入院時)	69.0 (61.7 - 73.9)	67.6 (62.4 - 72.2)	68.7 (65.9 - 72.2)	68.4 (62.8 - 74.2)	65.7 (60.3 - 69.2)
性別, n (%)	441 (61.0)	110 (70.1)	18 (62.1)	58 (73.4)	34 (69.4)
BMI* (入院時)	23.1 (21.1 - 25.0)	23.3 (21.2 - 25.6)	23.6 (21.4 - 26.5)	23.6 (21.5 - 25.6)	22.8 (20.6 - 25.6)
飲酒量 > 50 g /day, n (%)	102 (21.7)	46 (29.3)	8 (27.6)	25 (31.6)	13 (26.5)
血小板- × 10 ⁴ /μL*	10.3 (7.7 - 14.1)	11.7 (± 5.1)	12.1 (6.6 - 15.4)	11.4 (8.4 - 16.1)	10.6 (8.1 - 12.4)
Alb 値* (g/dl)	3.7 (3.4 - 4.0)	3.8 (3.3 - 4.1)	3.4 (3.2 - 4.1)	3.8 (3.5 - 4.1)	3.8 (3.3 - 4.0)
GPT 値* (IU/l)	44 (29 - 64)	42 (28 - 70)	37 (28 - 58)	43.0 (28.0 - 73.0)	47 (28 - 78)

* Expressed as median (25th - 75th percentiles).

図 10. 累積生存率

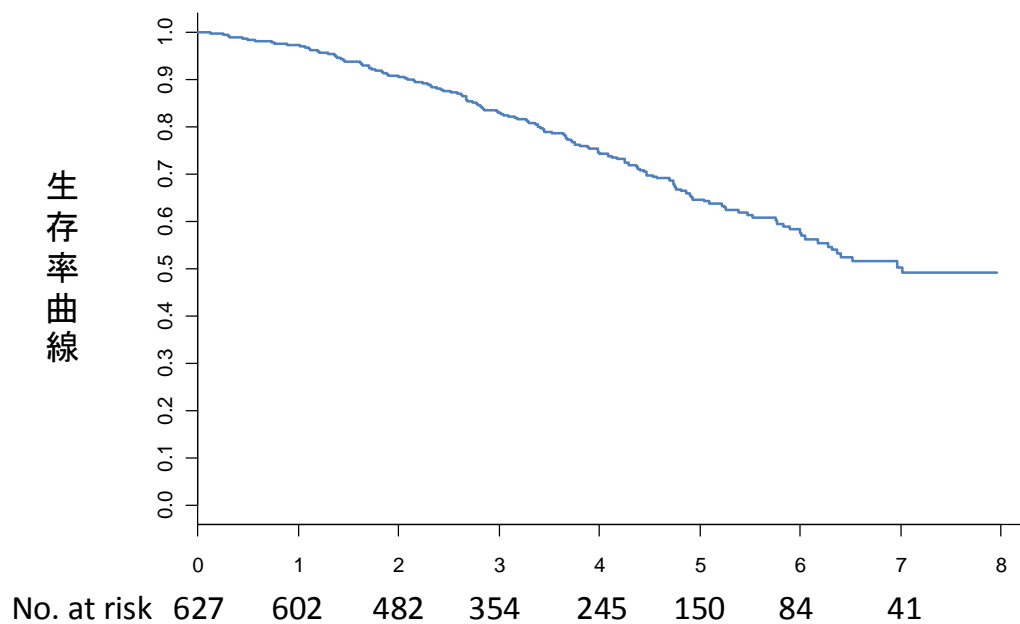


図 10. 累積生存率

平均観察期間は 3.37 年(範囲 0-8 年)であった。3、5、7 年での生存率は 83.0 %、64.7 %、50.3 %であった。

図 11. 累積生存率(糖尿病と健常群)

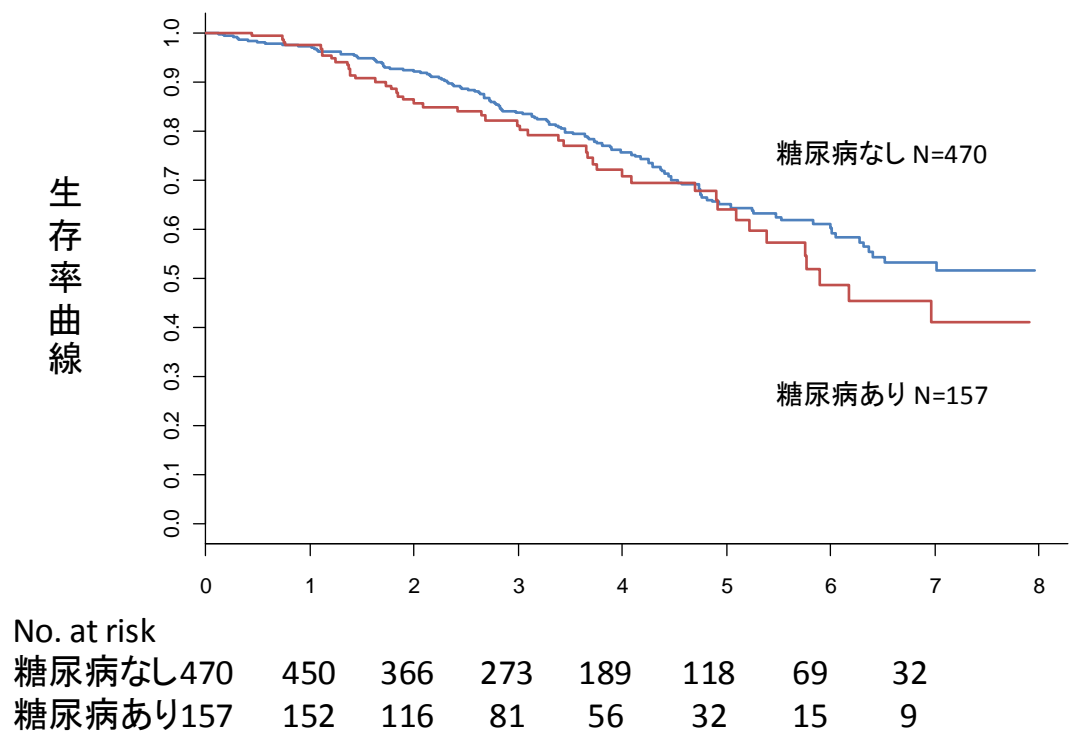


図 11. 累積生存率(糖尿病と健常群)

糖尿病の有無は、生存予後に関係しなかった(log-rank テスト、 $P=0.20$)。

図 12. 累積生存率(糖尿病の治療内容別)

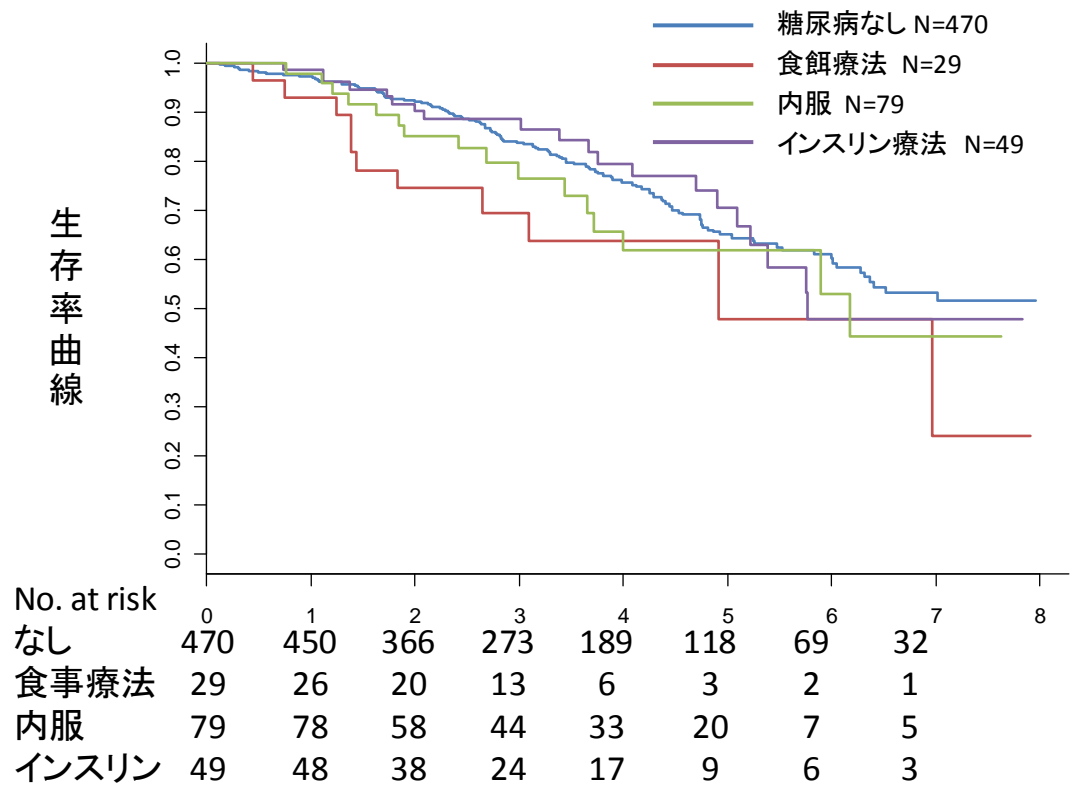


図 12. 累積生存率(糖尿病の治療内容別)

治療内容別に検討したところ、統計学的に有意ではなかった(log-rank テスト、 $P=0.12$)。

表 6. 累積生存率に関する単変量・多変量 Cox 回帰の結果

	単変量		多変量	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年齢 (歳)	1.05 (1.03–1.07)	<0.001	1.02 (1.00–1.05)	0.06
女性 vs 男性	0.92 (0.68–1.25)	0.59		
BMI > 25 kg/m ²	1.01 (0.69–1.47)	0.96		
BMI = 22 –24.9	0.89 (0.63–1.25)	0.49		
飲酒量 > 50g/日	1.21 (0.86–1.70)	0.27		
糖尿病なし	1			
糖尿病あり	1.24 (0.89–1.74)	0.20		
糖尿病(食事療法)	1.98 (1.07–3.67)	0.03	1.19 (0.62–2.30)	0.61
糖尿病(内服薬)	0.99 (0.62–1.58)	0.96	1.08 (0.67–1.74)	0.76
糖尿病(インスリン)	1.34 (0.79–2.25)	0.27	1.30 (0.76–2.22)	0.35
HCV抗体陽性	1.55 (1.07–2.26)	0.02		
HBs抗原陽性	0.40 (0.22–0.73)	0.003	0.58 (0.29–1.06)	0.07
血小板 < 10×10 ⁴ /μL	1.30 (0.96–1.74)	0.09		
Child-Pugh > 7	1.51 (1.34–1.69)	<0.001	1.49 (1.32–1.67)	<0.001

表 6. Continue

	单变量		多变量	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
腫瘍数 > 1個	1.29 (0.96–1.74)	0.10		
腫瘍最大径 > 20 mm	1.38 (1.02–1.86)	0.04	1.24 (0.91–1.70)	0.18
AFP > 200 ng/mL	1.60 (1.06–2.42)	0.03		
AFP = 100 –200 ng/mL	0.94 (0.46–1.92)	0.87		
DCP > 200 mAU/ml	2.29 (1.43–3.66)	<0.001	1.03 (0.51–2.06)	0.94
DCP = 100 –200 mAU/ml	1.03 (0.52–2.02)	0.94	1.92 (1.16–3.17)	0.01
AFP-L3分画 > 15 %	2.50 (1.68–3.72)	<0.001	2.15 (1.41–3.27)	<0.001

図 13. 累積再発率

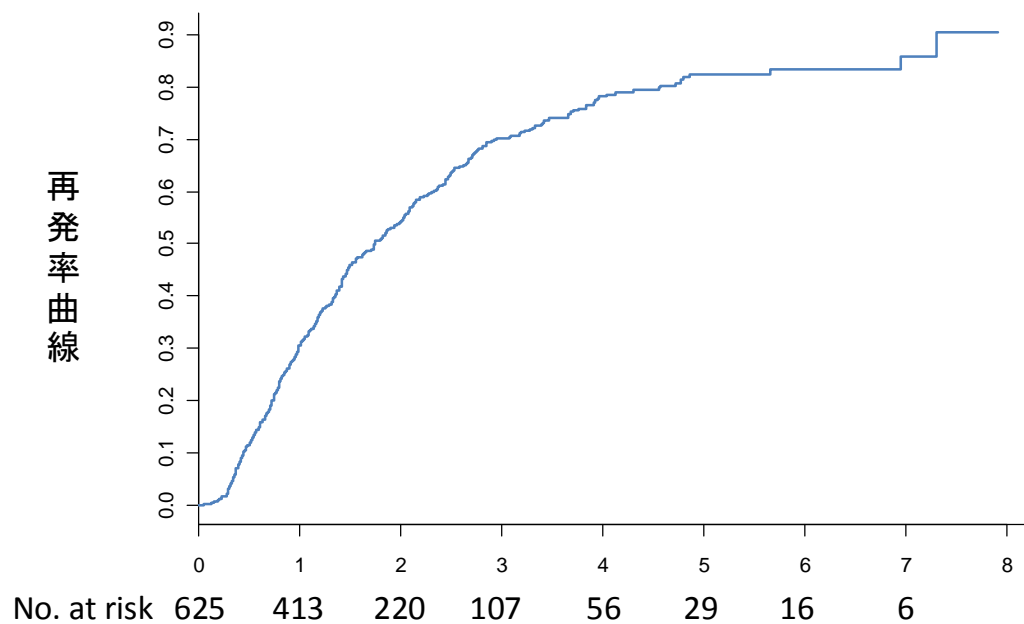


図 13. 累積再発率

平均観察期間は 3.37 年(範囲 0-8 年)であった。3、5、7 年での再発率は 70.3 %、82.4 %、85.7 %であった。

図 14. 累積再発率(糖尿病と健常群)

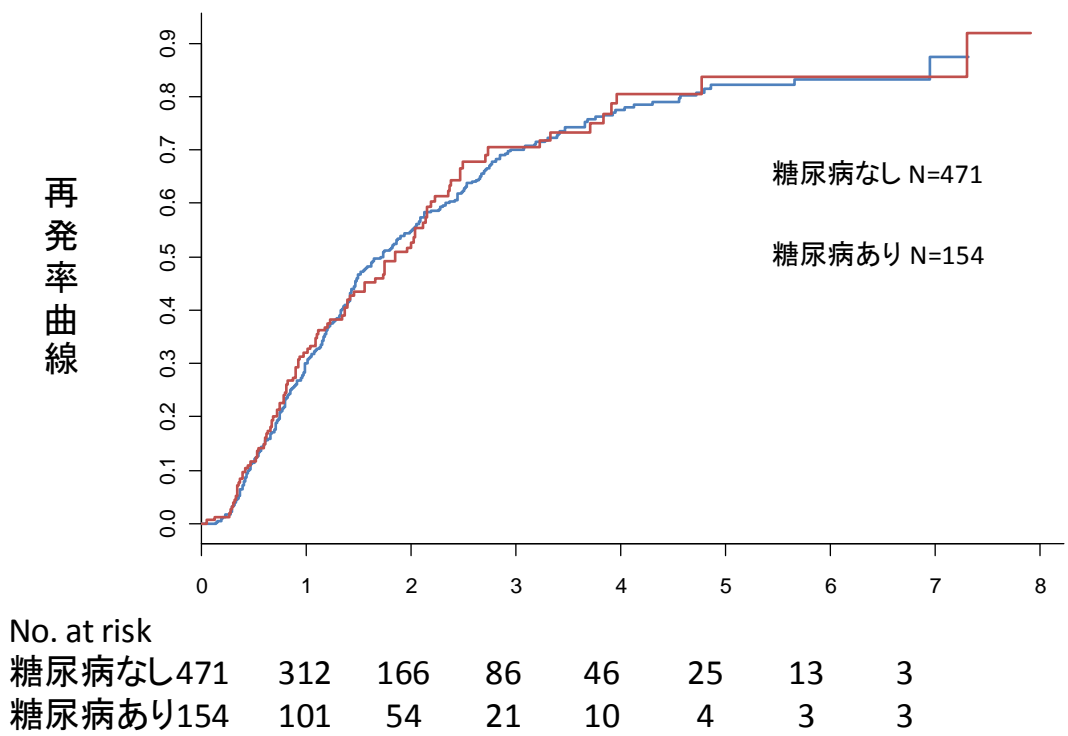


図 14. 累積再発率(糖尿病と健常群)

糖尿病の有無は、累積再発率に関係しなかった(log-rank テスト、 $P=0.85$)。

図 15. 累積再発率(糖尿病の治療内容別)

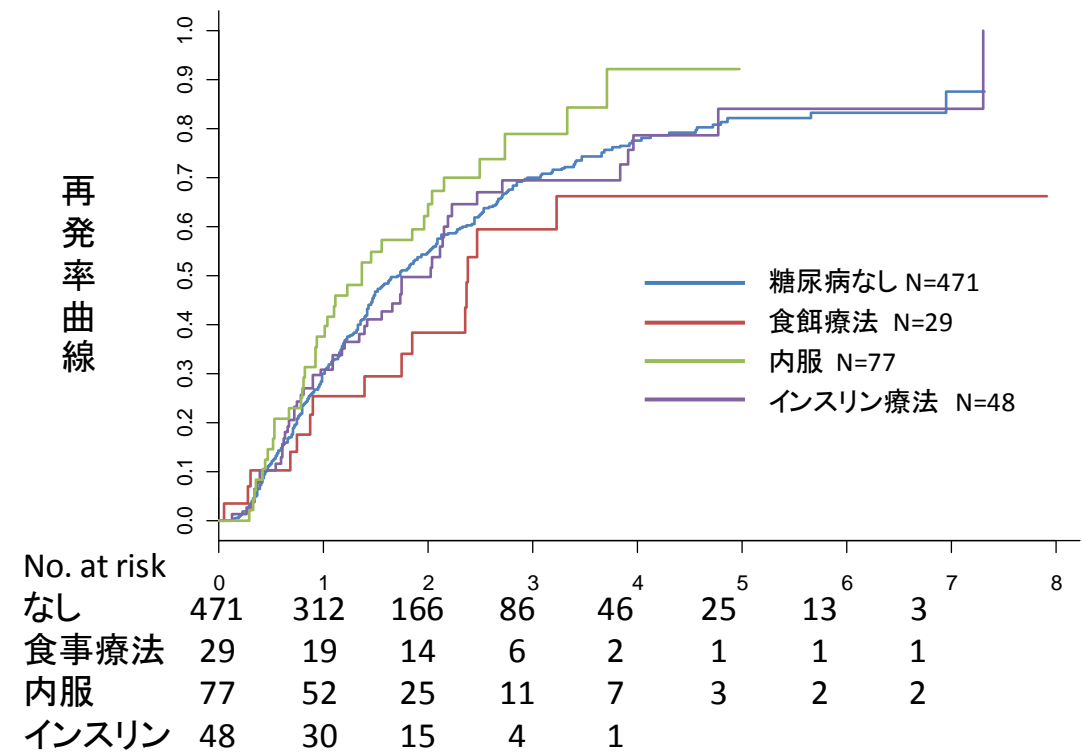


図 15. 累積再発率(糖尿病の治療内容別)

糖尿病の治療内容別に検討したところ、治療法間では有意な差は見られなかった(log-rank テスト、 $P=0.20$)。

表 7. 累積再発率に関する単変量・多変量 Cox 回帰の結果

	単変量		多変量	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年齢 (歳)	1.01 (1.00–1.02)	0.09	1.01 (1.00–1.02)	0.18
女性 vs 男性	0.88 (0.72–1.07)	0.20		
BMI >25 kg/m ²	0.88 (0.69–1.12)	0.30		
BMI = 22 –24.9	0.75 (0.60–0.95)	0.01		
飲酒量 > 50 g/日	1.00 (0.87–1.14)	0.95		
糖尿病(食事療法)	0.70 (0.42–1.18)	0.18	0.64 (0.37–1.11)	0.11
糖尿病(内服薬)	0.99 (0.73–1.33)	0.93	0.98 (0.71–1.34)	0.89
糖尿病(インスリン)	1.32 (0.93–1.87)	0.12	1.15 (0.81–1.65)	0.43
HCV抗体陽性	1.40 (1.12–1.75)	0.004	1.36 (1.06–1.74)	0.02
HBs抗原陽性	0.71 (0.52–0.96)	0.03		
血小板 < 10×10 ⁴ /μL	1.21 (1.04–1.53)	0.02	1.08 (0.88–1.33)	0.47
Child-Pugh > 7	1.22 (1.11–1.32)	<0.001	1.21 (1.11–1.33)	<0.001

表 7. Continue

	单变量		多变量	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
腫瘍数 > 1個	1.62 (1.33–1.97)	<0.001	1.64 (1.34–2.00)	<0.001
腫瘍最大径 > 20 mm	1.34 (1.11–1.63)	0.003	1.32 (1.08–1.61)	0.006
AFP > 200 ng/mL	1.56 (1.15–2.10)	0.004		
AFP = 100 –200 ng/mL	1.20 (0.80–1.81)	0.38		
DCP > 200 mAU/ml	1.90 (1.31–2.74)	<0.001	1.49 (0.99–2.24)	0.055
DCP = 100 –200 mAU/ml	1.20 (0.80–1.81)	0.37	2.18 (1.48–3.19)	<0.001
AFP-L3分画 > 15%	1.65 (1.21–2.24)	0.001	1.61 (1.18–2.19)	0.002

図 16. 累積生存率(HbA1c を用いた)

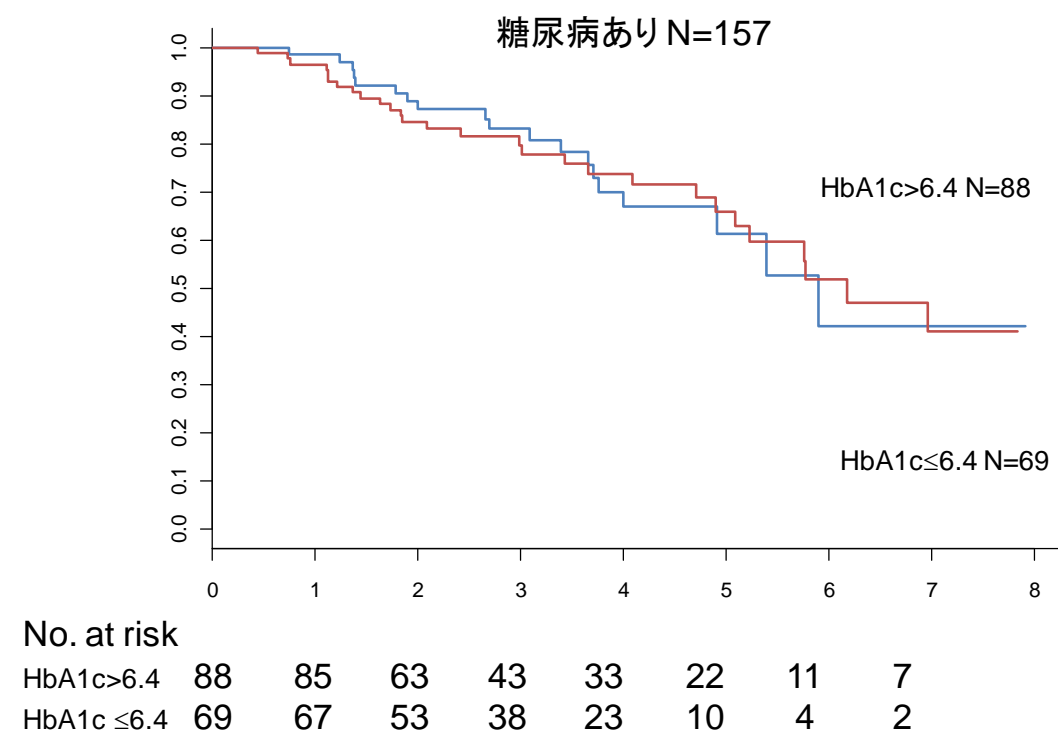


図 16 累積生存率(HbA1c を用いた)
累積生存率に HbA1c の影響は認めなかった(log-rank テスト、P=0.94)。

図 17. 累積再発率(HbA1c を用いた)

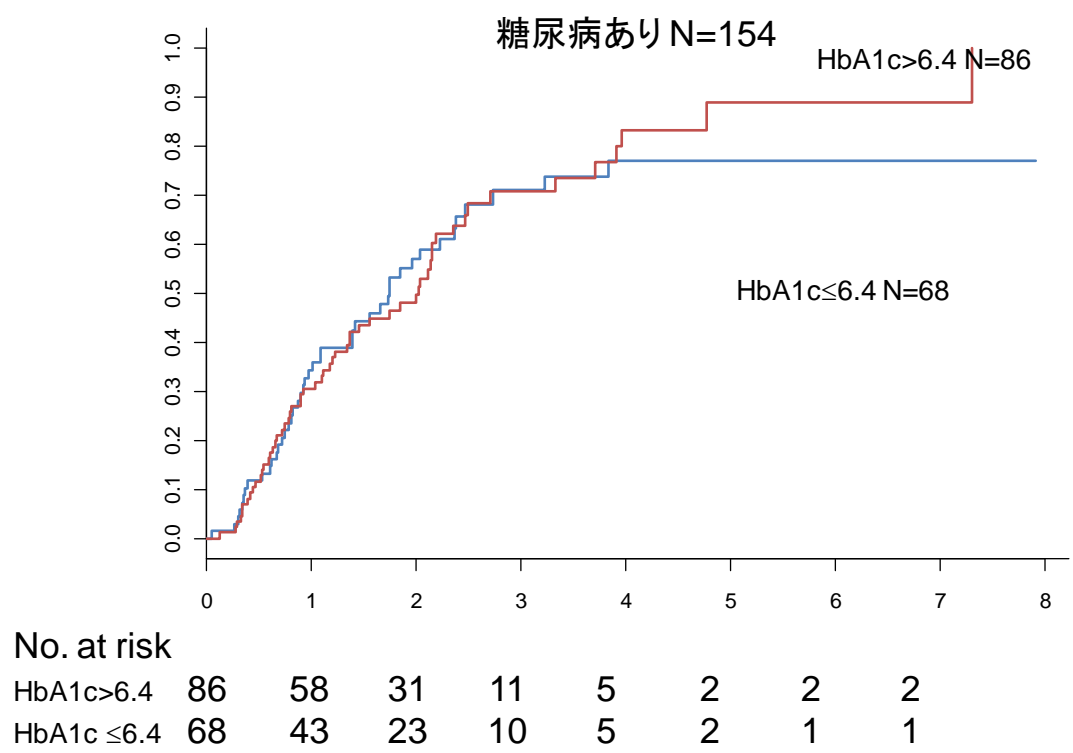


図 17. 累積再発率(HbA1c を用いた)

累積再発率に HbA1c の影響は認めなかった(log-rank テスト、P=0.86)。

表 8. 肝癌患者の死因

死因	糖尿病なし n=141	食餌療法 n=13	内服 n=22	インスリン n=18
癌死—no. (%)	77 (54.6%)	4 (30.8%)	10 (45.5%)	8 (44.4%)
肝不全—no. (%)	24 (17.0%)	5 (38.5%)	4 (18.2%)	6 (33.3%)
消化管出血—no. (%)	1 (0.71%)	0	0	0
食道胃静脈瘤破裂—no. (%)	3 (2.1%)	0	0	0
腫瘍破裂—no. (%)	1 (0.71%)	0	0	0
手術関連死—no. (%)	0	0	0	0
その他—no. (%)	35 (24.8%)	4 (30.8%)	8 (36.4%)	4 (22.2%)

糖尿病の治療内容別に検討した。その他の死因は脳心血管イベント、感染症、他臓器癌などであった。