

(第3号様式)

学 位 論 文 要 旨

氏 名 竹治 智

論 文 名 P-11 と P-16 抗体による血清 PIVKA-II 測定 of 肝細胞癌に対する臨床的意義

学位論文要旨

[背景と目的]

PIVKA-II (Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II) は、血液凝固活性をもたない異常プロトロンビンであり、肝細胞癌(HCC)の腫瘍マーカーとして日常診療に頻用されている。PIVKA-IIにはそのグルタミン酸(Glu)残基数の異なる変異体が存在する。従来のPIVKA-IIは、Glu残基数が9から10個のPIVKA-II体と反応するMU-3抗体を用いて測定される。しかし、その上昇がビタミンK欠乏によっても生じるため、ワーファリン内服中の患者への適応は困難であった。一方、2種の抗PIVKA-IIモノクローナル抗体P-11とP-16を用いて、ビタミンK欠乏状態で産生されるGlu残基数の少ないPIVKA-II体(NX-PVKA)の測定が可能となった。申請者は、血清NX-PVKAのHCCにおける臨床的意義を明らかにすることを目的として研究を行った。

[材料と方法]

2001年から2010年の10年間にHCCに対する初回治療目的で愛媛大学医学部附属病院第3内科に入院した、ワーファリン内服歴のない197名の患者を対象とした。治療開始前に採血し-80℃で凍結保存された血清を用い、従来のPIVKA-II、NX-PVKA等の腫瘍マーカーを測定し、また、臨床因子として生化学検査を行った。従来のPIVKA-IIは、MU-3抗PIVKA-IIモノクローナル抗体を用い、全自動電気化学発光免疫測定装置Picolumi IIIを用いて測定した。NX-PVKAは、血清50μLに1mg/mLのP-16抗体固相磁気ビーズ25μLと1μg/mLのルテニウム標識P-11抗体液150μLを加え、30℃で9分間反応させPicolumi IIIを用いて測定した。

氏名 竹治 智

一方、HCCの腫瘍因子として、造影CTあるいはMRI検査による画像診断を基に、HCCの最大腫瘍径、腫瘍個数、門脈浸潤の有無を調べた。

生存分析にはKaplan-Meier法およびログランク検定を、生存期間に関する多変量解析にはCox比例ハザードモデルを用いた。また、各腫瘍マーカーと臨床因子との関連について、Stepwise法を用いた重回帰分析を行った。なお、本研究のプロトコルは愛媛大学病院臨床研究倫理審査委員会に承認されている(愛大医病倫 1005004号, UMIN登録番号 000007196)。

[結果と考察]

HCCの腫瘍マーカーのうち、NX-PVKAが最も有意に予後(全生存期間)と関連した(ハザード比 = 81.32; $p < 0.0001$)。また、NX-PVKA高値群(≥ 100 mAU/mL)は低値群(< 100 mAU/mL)に比して有意に全生存期間が短かった($p < 0.0001$)。この傾向は、肝予備能(Child-Pugh分類)別、あるいはHCCの臨床病期別の解析においてもみられた。

NX-PVKA(\log NX-PVKA)と臨床因子の関連について検討したところ、血小板数($p = 0.0013$)、プロトロンビン時間($p = 0.0065$)、C反応性蛋白質($p = 0.0105$)、性($p = 0.0256$)、HCC腫瘍因子(最大腫瘍径($p < 0.0001$)、腫瘍個数($p = 0.0002$)、門脈浸潤($p = 0.0284$))と有意に関連した。

全生存期間と有意に関連する臨床因子およびNX-PVKAを独立変数とし、risk of mortality from hepatocellular carcinoma (ROM)スコアを導出した。

$$\begin{aligned} \text{ROMスコア} = & 0.654 \times (1: \text{male}, 0: \text{female}) - 0.804 \times \text{Albumin (g/dL)} \\ & + 0.0043 \times \gamma\text{-GTP (U/L)} - 0.0102 \times \text{LAP (U/L)} + 0.317 \times \text{CRP (mg/dL)} \\ & + 0.00135 \times \text{hyaluronic acid (ng/mL)} + 0.868 \times \log \text{NX-PVKA (mAU/mL)}. \end{aligned}$$

ROMスコアと実際の生存との関連を示す指標であるc-indexは0.816であり、HCC患者の予後を、

$$\log(\text{全生存期間 [日]}) = 6.311 - 0.529 \times \text{ROMスコア}$$

として推定しうる($r = 0.644$, $p < 0.0001$)ことを提案した。このROMスコアについては現在、「ROMスコア及び肝細胞癌患者の客観的な予後予測方法」として特許出願中である(特願2012-273601)。

以上の結果より、NX-PVKAはHCCに対する腫瘍マーカーのなかで、HCC患者の予後を最も強く反映するマーカーとして同定された。また、NX-PVKAはHCC腫瘍因子とともに背景肝の慢性肝障害における肝予備能も反映していた。NX-PVKAを用いて導出した予後予測式により、採血による臨床検査値のみで比較的正确な予後予測が可能となり、日常診療において有用な指標となりうると考えられた。

[結論]

NX-PVKAは、肝細胞癌の予後を反映する腫瘍マーカーである。またNX-PVKAを用いた予後予測式は、肝細胞癌の予後予測に臨床的に有用と考えられる。

キーワード (3~5)	肝細胞癌, 予後, NX-PVKA, PIVKA-II
-------------	-----------------------------