

学 位 論 文 の 要 旨

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態解明医学講座 検査医学分野	氏 名	爲田 雅彦
<p>主論文の題名</p> <p>Des-γ-carboxy prothrombin ratio measured by P-11 and P-16 antibodies is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma</p> <p>主論文の要旨</p> <p>肝細胞癌の診断には CT、MRI、超音波検査といった画像検査が用いられている。それに加えて、血清腫瘍マーカーである α-フェトプロテイン(AFP)、AFP のレクチン分画(AFP-L3)、des-γ-carboxy プロトロンビン(DCP, 日本名 PIVKA-II)も肝細胞癌の診断に使用されている。DCP は血液凝固活性を持たない異常プロトロンビンである。肝臓においてプロトロンビン前駆体はビタミン K 依存性酵素によって、N 末端にある 10 個のグルタミン酸(Glu)残基が γカルボキシグルタミン酸に変換されプロトロンビンとなる。肝細胞癌において、この酵素活性が阻害されると Glu 残基を持った異常なプロトロンビンである DCP が産生される。しかし、DCP は閉塞性黄疸やビタミン K 欠乏、ワーファリン内服を行っている患者においても高値を示すことがある。肝細胞癌によって産生される DCP は 7 から 9 個の Glu 残基を有している。これに対してビタミン K 欠乏によって産生される DCP は 2 から 9 個の Glu 残基を有している。現在の DCP 測定法に用いられる MU-3 抗体は肝細胞癌の産生する DCP に反応するとともに、ビタミン K 欠乏による DCP とも反応する。このため肝細胞癌でない患者においても DCP が高値を示すこととなる。これらの問題を克服するため、ビタミン K 欠乏性の DCP に特異的に反応する P-11 と P16 抗体が開発された。これらの抗体で測定される NX-PVKA と従来の DCP の比である NX-PVKA ratio がワーファリン服用者における肝細胞癌の診断に有用であることが示されている。しかしワーファリン非服用者における有用性は検討されていない。本研究において我々はワーファリン服用者、非服用者における NX-PVKA ratio の有用性の検討を行った。</p> <p>対象は三重大学附属病院で DCP の測定をした患者とし、55 人の初発肝細胞癌と、41 人の根治術後の再発肝細胞癌をあわせた 96 人を肝細胞群とした。対照群は 131 人の肝硬変患者とした。血清中の DCP, AFP, AFP-L3 と NX-PVKA 濃度をそれぞれ</p>			

測定し、NX-PVKA ratio は DCP の測定値を NX-PVKA の測定値で除して求めた。

ワーファリン非服用者において DCP、NX-PVKA ratio、AFP、AFP-L3 はすべて対照群に比べて肝細胞癌群で有意に高値を示した。それぞれのマーカーにおいて ROC 曲線を作成し、AUC 値を求めたところ DCP が 0.715、NX-PVKA 比が 0.690、AFP が 0.737、AFP L3 分画が 0.654 であった。ROC 曲線から最適化したカットオフ値を DCP 35.0 mAU/ml、NX-PVKA ratio 1.0、AFP 7.5 ng/ml、AFP-L3 5%としたとき、それぞれの感度、特異度は DCP 57.1%、77.2%、NX-PVKA ratio 59.8%、65.9%、AFP 65.9%、74.3%、AFP-L3 25.6%、87.5%であった。散布図を用いて DCP と NX-PVKA ratio を描出したところ DCP 35mAU/ml を境界として異なる傾向を示した。DCP 35mAU/ml 以下では DCP と NX-PVKA ratio は強い相関を持ち ($r=0.775$, $p<0.01$)、肝細胞癌群と対照群で有意差を認めなかった。それに対して DCP が 35mAU/ml より高値では、DCP と NX-PVKA ratio は相関性が弱くなった。これらのうち DCP は対照群と肝細胞癌群で有意差を認めず ($p=0.06$)、NX-PVKA ratio は有意差を認めた ($p<0.01$)。これらの症例において ROC 曲線を用いて最適化した NX-PVKA 比のカットオフ値は 1.15 となった。DCP 35mAU/ml、NX-PVKA ratio 1.15 をカットオフとした際の感度、特異度はそれぞれ 39.6%、94.5%となり、対照群において DCP が高値を示す症例は大部分がカットオフ値以下となった。ワーファリン服用者は肝細胞癌群が 4 例、対照群が 5 例であった。DCP は 2 群間で有意差を認めなかった。NX-PVKA ratio において有意差は認めないものの ($P=0.063$)、肝細胞癌群では対照群より高値を示した。

本研究において NX-PVKA ratio はワーファリン服用者、非服用者ともに肝硬変と肝細胞癌の鑑別に有用であると考えられた。特にワーファリン非服用者のうち、DCP が 35mAU/ml より高値を示す症例において有用であった。ワーファリン服用者についてはさらなる検討が必要と考えられた。