

主論文の要旨

Transient increases in serum α fetoprotein and protein induced by vitamin K antagonist II levels following proton therapy does not necessarily indicate progression of hepatocellular carcinoma

肝細胞癌陽子線治療後の血清中 α fetoproteinと protein induced by vitamin K antagonist IIの一過性上昇は病勢の増悪を必ずしも反映していない

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
細胞工学講座 細胞工学分野

(指導：関戸 好孝 教授)

吉田 舞子

【緒言】

肝細胞癌治療後に血清中 α -fetoprotein (AFP) と protein induced by vitamin K antagonist II (PIVKA-II)が一過性に上昇する現象はフレア現象とも呼ばれ、臨床現場においてしばしば経験される。化学療法後数週間に腫瘍マーカーの一過性上昇が起こることについてはこれまでに報告されているが、陽子線治療後について行われた研究はない。また陽子線治療後に画像上腫瘍が一過性に大きくなる事も経験されるが、この現象についてもほとんど報告されていない。

そこで本研究では陽子線治療後にAFPとPIVKA-IIの値がどのように変動し、画像上どのような大きさの変化をするか観察し、フレア現象と治療後効果の関連について解析を行った。

【対象及び方法】

2013年9月から2016年3月までの間に名古屋市立西部医療センターにて肝細胞癌I期、II期に対して陽子線治療を受けた82名の患者を対象とした。血清AFP値とPIVKA-II値は陽子線治療前、治療後1、3、6、9、12ヶ月に測定し、フレア現象はカットオフ値 (AFPは20 ng/ml、PIVKA-IIは40 mAU/ml) より大きくかつ $>20\%$ 上昇後に $>20\%$ 減少を認めた場合、と定義した。腫瘍マーカーの再発時の上昇と一過性上昇とを区別するために、陽子線治療範囲外再発群 (治療外再発群) と治療後1年間に再発を認めなかった群 (無再発群) は個別に解析を行った。

画像解析は造影Magnetic resonance imaging (MRI)を用いて行い、一過性増大は腫瘍長径が $>10\%$ 増大し、続いて $>10\%$ 減少した場合と定義した。

【結果】

対象患者82名中無再発群は59名で、治療外再発群は23名であった (表1)。陽子線治療範囲内に再発を認めた患者はいなかった。無再発群の59名中3名 (5.1%) でAFP値の、23名 (39%) でPIVKA-II値のフレア現象を認めた (表2)。AFPとPIVKA-IIのフレア現象観察時期の中央値は、それぞれ陽子線治療後1ヶ月と6ヶ月であった。陽子線治療後の1年間の間にPIVKA-II値のフレア現象を2回認めた患者は4名で (図1)、治療後1ヶ月にAFPとPIVKA-II値の両方のフレア現象を認めた患者は1名であった。陽子線治療前の血清PIVKA-II値は、PIVKA-II値のフレア現象を認めなかった群と比較して、PIVKA-IIのフレア現象を認めた群で多変量解析において有意に上昇していた ($P=0.015$, odds ratio 4.3, 95% confidence interval, 1.3-14.0) (表3)。

無再発群において画像上一過性増大を来したのは3名 (5.1%) で、観察時期は治療後1ヶ月 (中央値)、増大率は22% (中央値) であった (表2)。図2で示すように、一過性増大群では腫瘍長径は増大しても動脈相での信号は治療前よりも減弱していた。

治療外再発群の23名については、血清PIVKA-II値の再発時上昇率は203% (中央値) (表4) で、無再発群の59名中PIVKA-IIフレア現象を認めた23名の一過性上昇率の111% (中央値) よりも有意に高かった ($P=0.035$)。また再発時期の中央値も治療後9ヶ月

で、AFPの一過性上昇観察時期の中央値である治療後1ヶ月と比較して有意に遅かった ($P=0.033$)。

治療効果とフレア現象間には明らかな関連は認められなかった。

【考察】

AFPのフレア現象観察時期の中央値は陽子線治療後1ヶ月とPIVKA-IIの治療後6ヶ月よりも早い時期に観察された。また観察期間内にPIVKA-II値のフレア現象を2回認めたり6ヶ月以上一過性上昇が続いた例もあった。このことからフレア現象には複数の機構が関係していることが示唆される。

治療後早期に観察されるフレア現象は、化学療法後早期に観察される一過性上昇と同様に、腫瘍崩壊に起因するものと考えられる。実際AFPフレア群は治療前の腫瘍の大きさが比較的大きい傾向を認めた ($P=0.09$)。一方治療後後期に観察されるフレア現象は限局性肝実質障害や照射範囲外の肝臓の代償的増大が原因と考えられる。実際肝臓が障害を受けると細胞再生が促進されPIVKA-IIの上昇を引き起こすことが報告されている。PIVKA-IIのフレア現象は治療後一年を通して観察されるのに対し、AFPのフレア現象は治療後早期にしか観察されない。よってAFPのフレア現象は主に腫瘍崩壊に起因しており、AFP値の治療後後期の上昇は再発の可能性があるので慎重に判断する必要があることが示唆される。

多変量解析によってPIVKA-IIのフレア現象と有意な関連を示した要因は、治療前PIVKA-II値の上昇であった。無再発群の59名中PIVKA-IIの治療前上昇を認めたのは27名でそのうちフレア現象を認めたのは16名 (59%) だったのに対して、治療外再発群の23名中治療前にPIVKA-II上昇を認めたのは14名で、そのうち再発時にPIVKA-IIの上昇を認めたのは11名 (79%) であった。その為治療前のPIVKA-IIの有無のみでは治療後のPIVKA-IIの上昇がフレア現象かを判断するのは難しい。しかしフレア現象のPIVKA-IIの上昇率は再発時の上昇率よりも有意に低く ($P=0.035$)、上昇率は再発か一過性上昇かの判断材料になると思われる。

腫瘍の画像上一過性増大は陽子線治療後3ヶ月以内に観察されたが、治療前と比較すると全ての場合で動脈相における信号は減弱していた。一過性増大の原因は不明であるが、これまでに放射線治療後早期に洞様毛細血管鬱血と充血をもたらす事が報告されており、陽子線治療後にも同様の現象が起り一過性増大を来した可能性がある。こうした一過性増大と再発とを判別するために、治療効果は近年提唱されているmodified RECISTやRECICLEに沿って造影剤を用いた解析や複数のシーケンスを組み合わせて判断する必要がある。

【結語】

本研究によって陽子線治療後の血清AFPとPIVKA-II値の上昇は、一過性上昇の可能性があり治療後の病勢増悪と誤解しないように注意深く解釈する必要があることが示唆された。