

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 吉田 舞子

論 文 題 目


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)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

葛島清隆 

名古屋大学教授

委員

松尾恵太郎 

名古屋大学教授

委員

小寺泰弘 

名古屋大学教授

指導教授

関亨好孝 

論文審査の結果の要旨

本研究では肝細胞癌陽子線治療後12ヶ月間で血清中 α fetoprotein (AFP) と protein induced by vitamin K antagonist II (PIVKA-II)が一過性上昇する現象と照射後病変が一過性に増大する現象を確認した。AFPの一過性上昇は治療後3ヶ月以内に観察され、治療外再発の再発時期(治療後9ヶ月)と比較して有意に早い時期であった。PIVKA-II値の一過性上昇は治療後一年を通して観察され、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。しかし治療外再発群でも治療前にPIVKA-II値上昇を認めた患者の79%で再発時にもPIVKA-II値の上昇を認めており治療前のPIVKA-II値の上昇のみで一過性上昇と判断することは難しい。一方PIVKA-IIの一過性上昇率は再発時上昇率よりも有意に低く($P=0.035$)、上昇率が再発か一過性上昇かの判断材料になると考えられる。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。

1. 放射線照射後3ヶ月以内に早期肝障害が起こり、組織上は類洞毛細血管の鬱血、充血、脂肪浸潤を認めるとされている。また治療後6ヶ月以降には門脈域の線維化が進み、肝細胞の再生、線維芽細胞の増勢を認めることが知られている。
2. 本研究で治療後腫瘍マーカーの一過性上昇は全体として二峰性を示しており、異なる機構の関与が疑われる。治療後早期の一過性上昇は腫瘍細胞溶解に起因すると考えられ、実際治療前腫瘍サイズはAFP値の一過性上昇群で高い傾向にあった。また肝障害は肝細胞再生を促進し結果PIVKA-II上昇を引き起こすことが報告されており、治療後後期の一過性上昇は陽子線照射による肝障害と非治療域肝の代償的増大が関連していると考えられる。
3. 腫瘍マーカーの治療後一過性上昇はこれまでに複数の癌腫と腫瘍マーカーで化学療法後数日から数ヶ月に認めることが報告されている。AFPについては胚細胞腫瘍で化学療法後数日~数ヶ月して認めることがあるとされる。肝細胞癌治療後にAFPやPIVKA-IIが一過性上昇する現象はこれまでに報告されていないが、陽子線照射と同様に腫瘍細胞溶解や肝障害を引きこす化学療法やRFA、TACE等でも治療後に腫瘍マーカーの一過性上昇が観察されると思われる。
4. 胚細胞腫瘍において、AFPの一過性上昇はアポトーシスを誘導する为一過性上昇がある群のほうが治療反応が良かったとする報告がある一方で、一過性上昇群の方がOSやPFSが有意に低かったという研究結果もある。本研究では陽子線照射後1年間照射野外無再発群59名中、治療後1ヶ月に一過性上昇を認めた1名で治療後18ヶ月後に照射野内再発を認めている。OSやPFSとの関連については今後のデータ解析が必要である。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	吉田 舞子
試験担当者	主査	葛島清隆	副査 ₁	松尾徳太郎
	副査 ₂	小寺泰弘	指導教授	関戸好孝
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 陽子線治療後病変の組織学的変化について 2. 陽子線治療後に腫瘍マーカーが一過性上昇する原因について 3. 化学療法など他の肝細胞癌治療後にも一過性上昇を認めるかについて 4. 腫瘍マーカーの一過性上昇と予後との関連について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、細胞工学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				