

氏名	うらかわ ひろし 浦川 博史		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第1653号		
学位授与の日付	平成29年3月21日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当（課程博士）		
学位論文題目	Which system is better to predict prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization as initial therapy? Comparison between CLIP and JIS in a Japanese population （初回治療として肝動脈化学塞栓療法により治療された肝細胞癌患者の予後を予測するには、どちらの病期分類システムが適しているか？日本におけるCLIPとJISの比較）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	吉満 研吾
	（副査） 福岡大学	教授	向坂 彰太郎
	福岡大学	教授	植木 敏晴
	福岡大学	准教授	東 登志夫

内容の要旨

【目的】

初回治療として肝動脈化学塞栓療法（transcatheter arterial chemoembolization, TACE）が施行された肝細胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）患者の予後予測において、the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) あるいはthe Japan Integrated Staging (JIS) system のどちらの病期分類システムが適しているか、コンセンサスは未だ確立していない。今回我々は、TACEにより治療されたHCC患者の予後予測におけるCLIPとJISの有用性を後方視的に比較検討した。

【対象と方法】

1995年から2005年の間に、当院で初回治療としてTACEが施行された728 HCC患者を本研究の対象とした。統計学的解析により、その生存率と予後因子を評価した。患者群は、それぞれの病期分類システムで層別化を行い、各スコア間の生存率を比較した。

【結果】

平均観察期間は、1689日であった。1年、3年、5年、7年、10年生存率は、それぞれ83.1%、55.1%、34.7%、23.3%、12.8%であった。どちらの病期分類システムも患者の予後が良好に層別化されたが、JISと比較してCLIPの方が層別化に優れていた。多変量解析では、Child-Pugh分類、腫瘍形態、門脈浸潤、alpha-fetoprotein (AFP) 値が生存に寄与する独立した予後規定因子であった。これらの予後規定因子全てがCLIPには含まれてい

るが、AFP値はJISには含まれていない。また、システム全体としての比較においても、JISと比較してCLIPはlikelihood χ^2 検定で高く、the Akaike information criterion (AIC)で低い値を示した。

【結論】

日本においてTACEが施行されるHCC患者の予後予測には、JISよりもCLIPが適していると考えられた。

審査の結果の要旨

本論文は、化学塞栓療法（TACE）を初回治療として受けた日本人肝癌患者において、予後予測のための統合評価システム（肝予備能と腫瘍ステージ）である2大システム the cancer of the liver Italian program (CLIP)と the Japan integrated staging system (JIS)のうちどちらが有用か、後方視的に解析した研究である。1995年から2005年の間、当教室で初回治療としてTACEを受けた患者728名を対象とした。平均観察期間は1689日、生存率は1年/3年/5年/7年10年＝83.1%/55.1%/34.7%/23.3%/12.8%であった。患者側及び腫瘍側因子の多変量解析で有意となった因子全てがCLIPには含まれた一方、AFPはJISには含まれなかった。システム全体の比較でもCLIPのみ独立因子であり、尤度比 χ^2 二乗検定、赤池情報量規準によるシステムの層別化能、均等性についての評価でもCLIPの方がJISよりも優れていた。以上、TACEを初回治療として受ける日本人肝癌患者の予後予測において、因子からみた評価、システム全体としての評価、層別化・均等性からみた評価いずれにおいてもCLIPがJISより優れる、と結論された。

なお本論文は当院臨床研究審査会研究番号（15-9-13）で登録され、ACTA RADIOLOGICA誌に掲載済みである。

1. 斬新さ

単施設の研究としては最大規模の論文であること、直接CLIPとJISを比較した研究はこれまでないこと、が斬新な点である。

2. 重要性

これまで肝癌の予後予測システムとして種々のものが提唱されているがその中で、TACEを初回治療とする患者群に対する、古典的2大システムであるCLIPとJISの位置づけを明確化した点が重要である。また副次的ではあるが、同時期の欧米や日本全国平均のTACEの治療成績と比較しても、我々のデータは優れていた事を示したことも当施設の位置づけを明確化して点で重要である。

3. 研究方法の正確性

十分に大きい n 数、十分に長い観察期間のデータを、因子側、システム全体、また層別化能・均等性など、様々な観点から統計学的解析を行っており、いずれの評価でも CLIP の JIS に対する優位性を証明できた。従って、その正確性は高いと判断される。

4. 表現の明確さ

研究デザイン、その表現ともに明確に示されている。

5. 主な質疑応答

Q: CLIP、JIS 以降の比較的新しいシステムについてはどう考えるか？

A: やはり患者因子としては PIVKA-II や AFP-L3 分画など新しい指標を用いている点、また腫瘍側因子としては画像診断が進歩している点で、より正確に指標を設定できる可能性があるため、最近のシステムの方が有利であると思います。ただ、これらのデータは全てに揃うわけではないので、大きい n 数での解析はできない、というジレンマはあります。

Q: HCC と診断した根拠が示されていない。

A: ご指摘の通りです。ガイドラインにも示されるように高リスク群に発生した肝腫瘍で AFP 高値、典型的造影 CT 所見を呈すれば HCC という臨床診断で TACE を施行される症例が多く見られました。本患者群で何%に病理学的診断が得られていたか、データは手元に持ち合わせておりません。

Q: 後治療についてはどうなっているのか？後治療が影響する可能性はないのか。

A: 詳細なデータは提示していませんが、基本的には TACE を繰り返し、それに部分的・姑息的経皮治療 (RFA, MTC) を加える場合もありました。より根治的と考えられる外科的切除、移植を後治療として施行された症例は、除外基準に示した通り含んでおりませんので、これが大きく影響したとは考えておりません。

Q: 多変量解析の前の単変量解析での p 値は NS とのみ記しているが、実際の値はいくらだったのか？ 0.25 までは含んでも良いのではないか。

A: 今回は p 値 0.05 未満を有意としましたため、それ以上は NS と記しました。しかし 0.1 程度の marginal なものは無かったと記憶しています。ご指摘ありがとうございます。

Q: 理想的には CLIP、JIS 以外のもの全て入れて評価できれば良かったのでは？

A: ご指摘のとおりですが、今回観察期間を十分とるため古いデータを用いたため、他のシステムでの評価は困難な症例が多く存在しました。

申請者は上記の質問の全てに概ね明快に回答し、また自らの意見を述べた。

以上、本論文は、臨床データを基に正確な解析を行い肝臓診療に直結する貴重な新たな知見を明確に報告したものであり、学位論文に値すると評価された。