

学位論文要約

Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

甲第 944 号

氏 名: 渡部直樹
Full Name Naoki Watanabe

学位論文題目: 血清レプチン値と stage I/II 根治治療後肝細胞癌症例における再発期間との関連についての検討

Thesis Title Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment

学位論文要約:
Summary of Thesis

肝細胞癌(HCC)は根治治療後も高い頻度で再発するため、予後の向上にはHCC再発のハイリスクグループの拾い上げが重要である。肥満やアディポサイトカインの分泌異常は肝発癌との関連が指摘されている。特に肥満と関連が強いとされるアディポサイトカインのひとつであるレプチンが、根治治療を受けたstage I/IIのHCC症例の再発期間に影響を与えるかを検討した。

【対象と方法】

2006年1月から2008年12月までに、岐阜大学医学部附属病院で加療を受けた初発HCC全例 85症例を対象とし、血清レプチン濃度とインスリン抵抗性の指標(空腹時血糖値, 空腹時インスリン値, HOMA-IR, HbA1c)及び肥満の指標(BMI, 総体脂肪量, 内臓脂肪量, 皮下脂肪量)との相関関係を回帰分析にて検討した。さらに初回治療として外科的切除術もしくはラジオ波焼灼術を施行し根治が確認できたstage I/IIの33症例を対象とし、血清レプチン値を低値群と高値群にわけ、根治治療後の再発期間をKaplan-Meier生存解析を用いて比較検討した。さらに性別, 年齢, BMI, 総体脂肪量, 内臓と皮下脂肪量, HCV感染の有無, Child-Pugh分類, 血清アルブミン値, 血小板数, インスリン抵抗性(HOMA-IR=空腹時血糖値(mg/dL)×空腹時インスリン値(μ U/mL)/405), HbA1c, AFP, PIVKA-II, 初回治療方法, 病期分類, および血清レプチン値の17項目について再発期間に影響を与える因子かどうかを、Cox比例ハザード解析を用いて検討した。

【結果】

85症例(男性54人, 女性31人, 平均年齢73歳)の観察期間の中央値は484日(範囲,14~1429日)。BMI, 総体脂肪量, 内臓脂肪量, 皮下脂肪量の中央値はそれぞれ23.2 kg/m², 188.81 cm², 76.43 cm², 105.66 cm², 空腹時血糖値(FPG), 空腹時インスリン値(FIRI), HOMA-IR, HbA1cの中央値はそれぞれ97mg/dL, 8.115 μ g/dL, 2.245, 5.3%, 血清レプチン値の中央値は5.0ng/mL(範囲1.4~26.6)であった。血清レプチン値はBMI($r=0.4559$, $P<0.0001$), 総体脂肪量($r=0.3560$, $P=0.0008$), 皮下脂肪量($r=0.5174$, $P<0.0001$)と正の相関を示したが, 内臓脂肪量($r=0.0987$, $P=0.3776$)とは相関しなかった。また血清レプチン濃度はいずれのインスリン抵抗性の指標とも相関は認めなかった。FPG($r=-0.0816$, $P=0.4579$), FIRI($r=0.1049$, $P=0.3378$), HOMA-IR($r=0.0506$, $P=0.6385$), HbA1c($r=0.0194$, $P=0.7820$), r : 相関係数。stage I/II HCC根治33症例のうち, 12症例は肝内再発を認め, 1年無再発生存率は79%であった。レプチン高値群(>5ng/mL)は低値群(\leq 5ng/mL)と比較し, 有意($P=0.0221$)に無再発期間の短縮を認めた。前述の17項目についてHCC再発への影響を検討したところ, 単変量解析ではBMI(hazard ratio [HR] 1.3, 95% confidence interval [CI] 1.08-1.56, $P = 0.0062$), 総脂肪量(HR 1.0, 95% CI 1-1.01, $P = 0.0404$), 血清アルブミン値(HR 0.26, 95% CI 0.08-0.81, $P = 0.021$), AFP(HR 0.99, 95% CI 0.99-0.99, $P = 0.0365$), 血清レプチン値(HR 1.29, 95% CI 1.12-1.5, $P = 0.0003$)の5項目が有意であった。このうち多変量解析では血清レプチン値(HR 1.25, 95% CI 1.07-1.49, $P = 0.0035$)のみがHCC再発に寄与する独立因子であった。

【考察】

レプチンは脂肪細胞の蓄積に応じて血中濃度が上昇し, 視床下部にある満腹中枢を刺激し食欲を抑制することで体重増加を抑制する。肥満者ではこのネガティブフィードバックが破綻しており, レプチン抵抗性を示す。今回の検討では血清レプチン値はBMI, 体脂肪量と正の有意な相関があり, さらにHCC再発の独立したリスク因子であった($P=0.0035$)。レプチンが肝発癌に関与する機序として文献的考察によれば, 1)レプチンが直接的に細胞増殖を刺激すること, 2)レプチンが肝線維化を

促すことにより肝細胞癌の前癌状態である肝硬変を進展させること, 3)レプチンによる血管新生作用が肝発癌の出現と進展に促進的に関わることなどが考えられる。

【結論】

根治術後のstage I / II のHCC症例において血清レプチン高値患者は再発しやすいことが初めて示された。血清レプチン濃度はHCC再発のハイリスクグループの拾い上げに有用であることが示唆された。

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 49, 153-158 (2011).