

氏名（本籍）	渡部直樹（愛知県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第 944 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment
審査委員	(主査) 教授 竹内 保 (副査) 教授 伊藤 善規 教授 永田 知里

### 論文内容の要旨

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、岐阜大学医学部付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( $HOMA-IR = \text{空腹時血糖値}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹時インスリン値}(\mu\text{U/mL}) / 405$ ), 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/m<sup>2</sup>, 188.81 cm<sup>2</sup>, 76.43 cm<sup>2</sup>, 105.66 cm<sup>2</sup>, 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 μg/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(≤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。

#### 論文審査の結果の要旨

肝細胞癌は早期治療後も高い頻度で再発を繰り返す、これが長期予後の規定因子となっている。すなわち肝細胞癌の診療に当たっては再発危険群の検出と適切な介入法の開発が緊急の課題である。申請者 渡部直樹 は再発危険因子として肥満/インスリン抵抗性関連マーカーに着目し臨床的解析を行った。その結果、ステージI・II肝細胞癌根治療法後の再発リスクを、単変量解析では体格指数、体脂肪量、血清アルブミン濃度、 $\alpha$ フェトプロテイン濃度、レプチン濃度が、多変量解析では血清レプチン濃度のみ有意に上昇させることを見出した。この知見は肝細胞癌再発の高危険群を設定する上で重要な情報を与えるものであり、消化器病態学、臨床腫瘍学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

Naoki Watanabe, Koji Takai, Kenji Imai, Masahito Shimizu, Takafumi Naiki, Masahito Nagaki, and Hisataka Moriwaki : Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment  
Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 49, 153-158 (2011).