

## 主論文

### Potential of alpha-fetoprotein as a prognostic marker after curative radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma

(根治的肝細胞癌ラジオ波焼灼療法後の予後予測マーカーとしての $\alpha$ フェトプロテインの有用性)

#### 【緒言】

肝細胞癌 (HCC) の根治治療として、外科的切除や肝移植、ラジオ波焼灼療法 (RFA) が知られている。最近では、スクリーニング検査の増加に伴い、より早期の段階で肝細胞癌を指摘することが可能となり、局所治療が可能となる症例が増加してきている。しかしながら、肝細胞癌は原発巣を完全にコントロールできたとしても、年率 20% の割合で再発してくるとされており、発癌時にはすでに、背景肝は高癌化状態にあるのではないかと考えられている。そのため、非癌部の発癌ポテンシャルについて予測することが初回治療後に重要となってくると考えられ、その予測マーカーとなりうるものとして、血清 AFP 値が注目されている。AFP 値は、肝細胞癌の腫瘍マーカーの一つとして知られているが、近年では、インターフェロン治療で SVR となった症例において、AFP の正常化が発癌リスクの低下に密接に関わる事が相次いで報告されるなど、発癌ポテンシャルの指標としての重要性を指摘されている。そこで、本研究の目的は、AFP を含めた治療後のファクターも加味し、RFA 後の再発リスク因子を明らかにし、AFP の重要性を示すことである。さらに、本研究では、これまで腫瘍マーカーとして用いる場合の AFP ではカットオフ値を 20 や 100、200ng/mL として検討するものが多かったのに対して、発癌ポテンシャルを示す指標としてのカットオフ値として、5-10ng/mL とより低く設定し、より明確に AFP の重要性を示すことを目的とした。

#### 【対象と方法】

当科で 2001 年～2013 年に治療した初発肝細胞癌 1065 症例のうち、3cm 以下で 3 個以下かつ Child-Pugh A/B で、根治的に RFA を施行した 357 症例を対象とした。RFA 後の評価としては、ダイナミック CT もしくは MRI を施行し、画像的に完全焼灼を確認した。モニタリングとしては、治療前と治療後 1 ヶ月、その後も 1-2 ヶ月おきに血液検査を行ない、画像検査は、2-3 ヶ月おきに超音波検査、さらに、最低でも年に 2 回 CT もしくは MRI を施行することで再発の有無を確認した。データ解析は、AFP を含む 17 の臨床パラメータについて、再発との関係を Cox-Proportional Hazard model を用いて行ない、さらに AFP や DCP については、治療前値および治療後の最低値と再発との関係も検討した。

#### 【結果】

対象 357 症例の年齢の中央値は 73 歳、男性 222 症例(62.7%)、背景肝は HBV/HCV=39/289 (12.1%/81.4%)、Child-Pugh A が 300 症例 (84.0%)、平均観察期間は 54.3 か月であった。このうち、観察期間中に再発が認められたのは 236 症例 (66.1%) であった。

単変量解析では男性、アルブミン低値、AST 高値、Plt 低値、腫瘍径 2cm<、腫瘍数多発、AFP 高値、DCP 高値の 8 つの因子が再発のリスクファクターとして抽出された。これらの因子を多変量解析した結果、腫瘍数多発 (RR 1.70, 95%CI 1.27-2.26,  $p < 0.001$ )、AFP > 10ng/mL (RR 1.45, 95%CI 1.09-1.94,  $p < 0.001$ )、DCP > 40mAU/mL (RR 1.52, 95%CI 1.13-2.02,  $p < 0.005$ ) の 3 つが再発のリスクファクターとして有意であった。また、治療後の AFP および DCP の最低値についても同様に検討したところ、多変量解析でいずれも有意であった。これらの結果は、AFP のカットオフ値をインターフェロン治療 SVR 後の発癌の至適カットオフとされる 5ng/mL に設定

しても同様であった。また、今回の論文に図示はしていないが、2cm以下の単発HCC症例(n=205)でも同様のパラメータで解析を行なったが、再発のリスクファクターとして抽出されたのは、治療前および治療後のAFP値のみであった。

治療前後のAFP値を比較したとき、治療後にAFP値が十分に低下し、正常化(10ng/mL以下)した症例は、治療前のAFP値が高値であったとしても、再発率は低く、また、前述の単変量解析で危険因子として抽出されたパラメータを加味した補正AFP値と再発との相対危険比をみると、治療後のAFP値と再発リスクは正の相関関係であった。さらに、治療後3年、5年、7年無再発であった症例において、治療後AFP値の最低値は、最も高かったものでもそれぞれ268.9、23.0、11.2ng/mLであり、治療後に長期無再発である条件として治療後にAFP値が十分に低下しているということが必要であると考えられた。

### 【考察】

本研究では、まず多変量解析で、治療前後のAFP値およびDCP値と腫瘍個数がRFA後の再発における危険因子となりうることを示したが、AFP値においては、そのカットオフ値をさらに低値に設定しても再発危険因子であり、特に治療後に5ng/mL以下となる症例では予後が良好であった。また、HCC再発の相対危険度は、治療後AFP値の推移において、最も低下した時のAFP値と正の相関関係を持っていた。つまり、治療後もなおAFP値が高値のまま持続する場合は、長期間の無再発生存は得られにくいと言える結果であった。しかしながら、AFP値が低値だとしても長期間の無再発生存が保証されるわけではなく、あくまでも治療後AFP値が正常化するということは、長期の無再発生存のための必要条件と考えられた。

AFPは肝細胞や消化管細胞、卵黄嚢で産生される癌胎児性タンパクであり、胎生期には膠質浸透圧をコントロールしているものである。出生後200-300日でAFP値は10ng/mL未満へ低下し、健常人の血清AFP値の正常値は20ng/mL未満とされている。これまでの報告で、AFPは、正常な肝細胞と比較すると、脱分化状態にある肝細胞癌細胞からより多く産生されていることが知られており、ゆえに、明らかな癌が指摘されなくても、AFP値が上昇している場合では肝細胞の脱分化が開始されており、高癌化状態にある可能性が示唆される。したがって、治療後のAFP値は、HCCの残存を示すのみならず、非癌部分の発癌ポテンシャルも示しており、特に根治例ではAFP値の上昇は非癌部分の高癌化状態を示唆する所見であると考えられる。本研究では治療後のHCC残存の影響を最小限にするために、対象を3cmかつ3個以下に限定して検討したが、さらにそれを2cm以下単発の症例に限って検討しても結果は同様であった。また治療前のAFP値が高値であったとしても、治療後のAFP値が正常化していれば、再発率は治療前のAFPが正常な症例と同等であった。これらの結果は、根治例での治療後AFP値が、その大半を非癌部分のAFP産生に依存していることを裏付ける所見であり、発癌ポテンシャルの指標として、AFPは極めて有用であると言える。

これまでのHCCの再発リスクとAFP値との関連についての報告では、腫瘍マーカーとしてAFPを扱っているものが多く、カットオフ値を20-200ng/mLと高めに設定して検討しているものがほとんどであるが、本研究では、AFPを発癌ポテンシャルについてのマーカーとして注目しているため、慢性C型肝炎のSVR後発癌症例における発癌ポテンシャルの検討に用いられているような5ng/mLといった、より低値に設定して検討した点がこれまでの報告とは異なる点である。さらに、我々の研究では治療前後のAFP値をさまざまなカットオフ値で比較検討しているところも、これまでと比較して新しい知見である。

なお、DCPもHCCの腫瘍マーカーとしては良い指標であり、RFA後のDCP値が高値であれば、RFA後の無再発生存期間が短いとされているが、本研究において、2cm単発HCC症例での検討で、90%の症例でDCP値が40mAU/mL以下であり、無再発生存期間とは関係性が認めなかったことから、RFA後のDCP値は、治療部の癌細胞の残存を示している可能性が高いと考えられた。以上のことから、発癌性を示すマーカーという観点においてはDCP値よりもAFP値のほうがより優れていると考えられた。

### 【結論】

初発の肝細胞癌に対するラジオ波焼灼による根治療法後の再発予測において、カットオフ値を低値に設定した場合でも、AFP値は有用であった。特に、治療後のAFP値は非癌部の発癌ポテンシャルを示していると考えられ、AFP<5ng/mLとなることは、良好な予後を示唆する因子となりえると考えられた。