三馬　聡　論文内容の要旨

主　論　文

The level of fasting serum insulin, but not adiponectin, is associated with the prognosis of early stage hepatocellular carcinoma

（空腹時血清インスリン値は早期肝癌の予後に関連する）

三馬　聡、市川辰樹、田浦直太、柴田英貴、竹下茂之、秋山祖久、本吉康英、
小澤栄介、藤本真澄、川下　浩、宮明寿光、江口勝美、中尾一彦

Oncology report　Vol 22 No. 6
Pages 1415-1424 2009

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
（主任指導教員：中尾一彦教授）

緒　言

肝細胞癌の多くは肝硬変症を初めとする慢性肝疾患を背景として発生するが、慢性肝炎から肝硬変症に至るまでこれら背景肝疾患の多くは インスリン抵抗性、高インスリン血症を伴うことが知られている。また近年、インスリン感受性を亢進させるアディポサイトカインであるアディポネクチンも同定されたが、これも慢性肝疾患において高値を示すことが報告されている。これまで肥満や糖尿病が肝細胞癌の発癌リスクとなることが報告されるなど、糖代謝異常と肝細胞癌の臨床像には関連があると考えられるが、空腹時インスリン値、アディポネクチン値と肝細胞癌の進展（予後、再発）について検討した報告は少ない。今回我々は空腹時血清インスリン、アディポネクチン値と肝細胞癌の予後、再発との関連についてretrospectiveに検討した。

対象と方法

1995 年～2004 年の間、当科に入院した初発肝細胞癌症例のうち、食事指導、血糖降下剤の処方など治療介入がある症例、及び肝疾患関連死以外の死亡症例を除き、さらに入院時の空腹時採血検体が血清保存されてある 140 症例を対象とした。空腹時血清インスリン(IRI)とアディポネクチン（総、高分子）を保存血清より測定し、肝予備能

（慢性肝炎, 肝硬変 Child-Pugh A, B, C）ならびに TNM stage との関連を検討した。さらに予後に関わる因子について、IRI、アディポネクチンを含めて Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を行なった。再発に関しては初回治療後 6 ヶ月間再発が認められなかった 59 症例を初回治療治癒症例と判定し、その後の再発について同様に Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析にて検討した。

結　果

140 例の空腹時血清 IRI(μIU/ml)は、慢性肝炎 6.9, 肝硬変 Child-Pugh A 10.3, B 11.9, C 12.7 と肝予備能の低下と共に高値になる傾向にあった。総アディポネクチン(μg/ml)は、慢性肝炎 6.4, 肝硬変 Child-Pugh A 7.7, B 9.5, C 13.4 と肝予備能の低下と共に有意に高値を示した。IRI ならびにアディポネクチン値と TNM stage の間には関連を認めなかった。予後については、TNM stage Ⅰ+Ⅱ(n=92)とⅢ+Ⅳ(n=48)に層別化して多変量解析にて解析した。結果、stage Ⅰ+Ⅱにおいて、肝予備能低下(Grade B, RR 3.771, 95% CI 1.099-12.529, P = 0.035, Grade C, RR 19.039, 95% CI 2.782-130.298, P = 0.003)と IRI 高値 (IRI> 7.73 μIU/ml,　RR 2.033, 95% CI 1.019-4.049, P = 0.044)が肝細胞癌の予後不良に関連する有意な因子として抽出された。再発に関しては BMI 高値(>25.0kg/m^2, RR 1.992, 95% CI 1.026-3.861, P = 0.042)と IRI 高値(> 7.73μIU/ml,　RR 1.767, 95% CI 1.004-3.117, P = 0.049)が有意な再発危険因子として抽出された。一方、アディポネクチン値は総、高分子いずれも予後、再発と関連を認めなかった。

結　論

TNM stage Ⅰ+Ⅱの肝細胞癌において、空腹時血清インスリン高値は予後不良因子、再発危険因子であった。一方、アディポネクチン値は、肝細胞癌の予後、再発に明らかな影響を与えなかった。