

肝細胞癌切除におけるPIVKA-II測定の意義

広島大学医学部第2外科

板本 敏行 浅原 利正 片山 幸治 野村 真哉
丸林 誠二 八幡 浩 福田 康彦 松山 敏哉
西亀 正之 土肥 雪彦

肝細胞癌切除例106例を対象に、PIVKA-II測定の臨床的意義について α -fetoprotein(AFP)と比較することにより検討した。術前にPIVKA-IIおよびAFPを測定した症例はそれぞれ106例、29例で、術前陽性率はPIVKA-II 58.6%、AFP 64.2%であった。PIVKA-IIは腫瘍径が5cmをこえると全例陽性であった。腫瘍径2cm以下の小肝細胞癌においては、PIVKA-IIは陽性率37.5%と低率であったが、陽性の場合、脈管侵襲または肝内転移を全例に認め、すでに進行癌と認識する必要があった。予後規定因子との関係では、AFP陽性例の49.2%が脈管侵襲陽性であったのに対して、PIVKA-IIは70.6%と有意に高率であった($p < 0.01$)。被膜浸潤についても同様の傾向がみられた。このようにPIVKA-IIは腫瘍進行度、特に脈管侵襲、被膜浸潤の有無をよく反映していた。

Key words: hepatocellular carcinoma, PIVKA-II

はじめに

肝細胞癌は、その約90%に肝硬変などの慢性肝疾患を合併している¹⁾ために、high risk groupに対して各種画像診断ならびに腫瘍マーカーを駆使してfollow upすることにより早期診断が可能である。肝細胞癌に対する腫瘍マーカーは従来より α -fetoprotein(AFP)が繁用されているが、慢性肝炎、肝硬変症でもAFPは陽性を示し、その特異性には問題があった。1984年、Liebmanら²⁾が、肝細胞癌患者の91%に異常プロトロンビン(des- γ -carboxy prothrombin, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II: PIVKA-II)が出現することを報告し、ほぼ同時に藤山ら³⁾は、本原ら⁴⁾が開発したモノクローナル抗PIVKA-II抗体を用いたEIA法により、肝細胞癌患者の血中PIVKA-IIが高率かつ特異的に高値を示すことを報告し、肝細胞癌に対する新しい腫瘍マーカーとしての可能性を提唱した。その後、各種肝疾患および他臓器癌における検討からPIVKA-IIの肝細胞癌に対する高い特異性が数多く報告されている⁵⁾⁻⁹⁾が、肝細胞癌切除例を対象として、その予後規定因子とPIVKA-IIとの関係について検討した報告は皆無である。今回、肝細胞癌切除例を対象に、PIVKA-II測定の意義についてAFPと比較

検討したので報告する。

対象および方法

1980年1月より1990年6月までに当科で経験した肝細胞癌切除例は106例で、そのStage別、根治度別、術式別の内訳はStage I 11例、II 37例、III 34例、IV-A 18例、IV-B 6例、絶対的治癒切除6例、相対的治癒切除35例、相対的非治癒切除40例、絶対的非治癒切除25例、部分切除46例、亜区域切除35例、1区域切除4例、2区域切除19例、3区域切除2例であった。術前の肝動脈塞栓術(TAE)または肝動注化学療法(TAI)施行前にAFPおよびPIVKA-IIを測定した症例はそれぞれ106例、29例で、PIVKA-II、AFP同時測定例も29例であった。対象はこのPIVKA-II測定例29例を含む106例とした。これらを対象に、肝細胞癌の予後規定因子である腫瘍径、脈管侵襲、被膜浸潤、肝内転移とPIVKA-II、AFPの陽性率について検討した。なお腫瘍径は摘出標本より最大径を計測し、脈管侵襲、被膜浸潤、肝内転移は、肝癌取扱い規約⁹⁾の手術材料の取扱いおよび検索方法に従った病理組織学的検査により判定し、それぞれvp、fc-inf、imと記載した。組織学的細胞異型度についてはEdmondson & Steinerの分類¹⁰⁾に基づきgrade IおよびI~IIは高分化型、grade IIおよびII~IIIは中分化型、grade III以上は低分化型とした。血中PIVKA-IIはモノクローナル抗体を用いたEIA法(E-1023, エーザイ, 東京)にて測定した。AFPのcut

<1991年7月3日受理> 別刷請求先: 板本 敏行
〒734 広島市南区霞1-2-3 広島大学医学部第2外科

off値は20ng/mlとし、PIVKA-IIのcut off値は、服部が施行した21施設からの集計より⁶⁾、肝細胞癌において最も高い特異性が得られた0.1AU/mlとした。また、PIVKA-IIとAFPの陽性率および陰性率の検定には χ^2 testを用いた。

結 果

1. PIVKA-IIおよびAFPの陽性率

PIVKA-IIは29例中17例 (58.6%) が陽性であったのに対して、AFPは106例中68例 (64.2%) が陽性で、陽性率はAFPのほうがやや高率であった (Table 1)。

2. PIVKA-IIとAFPの関係

PIVKA-IIおよびAFPの両方とも陽性であったのは29例中12例 (41.4%) であった。PIVKA-II陰性であった12例中9例 (75.0%) がAFP陽性で、逆にAFP陰性であった8例中5例 (62.5%) がPIVKA-II陽性であった。したがってどちらか一方が陽性であった症例は29例中26例 (89.7%) と高率であった (Table 2)。

3. 腫瘍最大径 (T) と PIVKA-II, AFP陽性率

PIVKA-IIは腫瘍最大径 (T) 2cm以下では8例中3例 (37.5%) が陽性、2cm<T≤5cmでは11例中4例 (36.4%) が陽性で陽性率は低く、T>5cmでは10例全例が陽性であり、陽性率に有意の差を認めた (p<0.01)。AFPはT≤2cmでは21例中12例 (57.1%) が陽性、2cm<T≤5cm 59例中36例 (61.0%) が陽性、T>5cmでは26例中20例が陽性で腫瘍径による陽性率の差は認められなかった。なお、各腫瘍径におけるPIVKA-IIとAFPの陽性率には有意の差は認められなかった (Fig. 1)。

Fig. 1 Relationship between tumor size in diameter (T) and positive rate of tumor markers

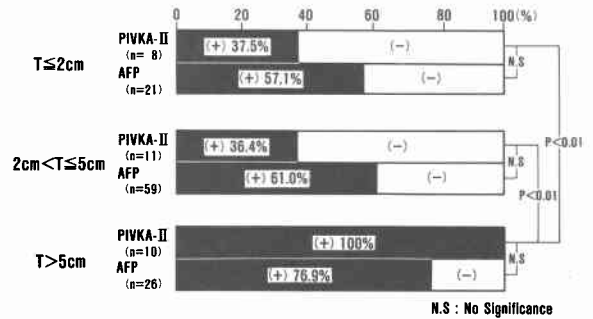


Fig. 2 Relationship between tumor markers and vp, im in patients with small HCC

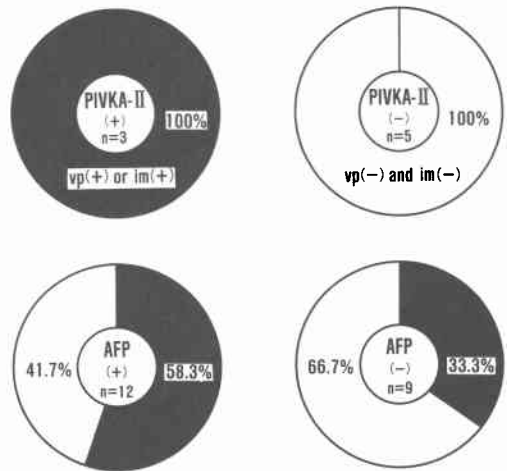


Table 1 Positive rate of plasma PIVKA-II and AFP in patients with HCC

tumor markers	Cut off level	positive rate
PIVKA-II	(0.1AU/ml)	17/29 (58.6%)
AFP	(20ng/ml)	68/106 (64.2%)

PIVKA-II : Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II
 AFP : alpha-fetoprotein
 HCC : hepatocellular carcinoma

Table 2 The correlation between PIVKA-II and AFP in 29 cases of HCC

	PIVKA-II (-)	PIVKA-II (+)
AFP (-)	3	5
AFP (+)	9	12

4. 腫瘍径2cm以下の小肝細胞癌とPIVKA-II, AFP術前にPIVKA-II, AFPを測定しえた腫瘍径2cm以下の小肝細胞癌症例はそれぞれ8例, 21例であった。そのうちPIVKA-II陽性は3例, 陰性は5例, AFP陽性は12例, 陰性は9例であった。これらの症例について肝内転移および脈管侵襲の有無をみると、PIVKA-II陽性例の3例はいずれも肝内転移、脈管侵襲のどちらか一方が陽性であったのに対して、PIVKA-II陰性例の5例は全例肝内転移および脈管侵襲は陰性であった。AFPに関しては一定の傾向はみられなかった (Fig. 2)。

5. PIVKA-II, AFPと各種予後規定因子

1) 脈管侵襲 (vp)

AFP陽性例65例中vp陽性例は22例 (49.2%) であったのに対して、PIVKA-II陽性例の17例中12例

(70.6%)がvp陽性で、AFPより有意に高率であった ($p < 0.01$)。逆に、AFP陰性例37例中vp陰性例は25例 (67.6%)であったのに対して、PIVKA-II陰性例の12例中10例 (83.3%)がvp陰性で、有意差はないもののAFPより高率であり、PIVKA-IIはAFPよりもvp因子の有無をよく反映していた (Fig. 3)。

Fig. 3 Frequency of microscopical portal invasion (vp factor) in PIVKA-II and AFP positive cases (A), in negative cases (B)

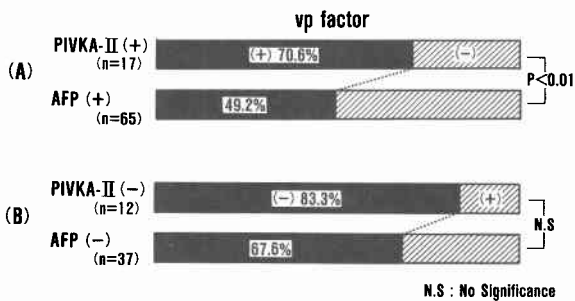


Fig. 4 Frequency of microscopical capsule invasion (fc-inf factor) in PIVKA-II and AFP positive cases (A), in negative cases (B)

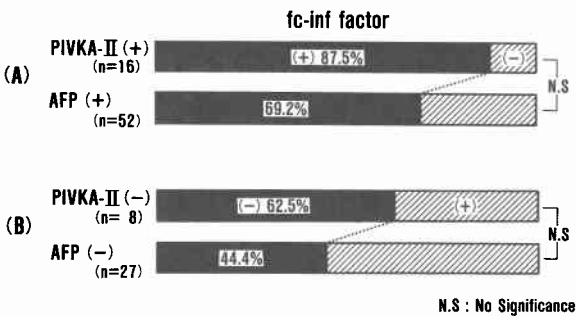
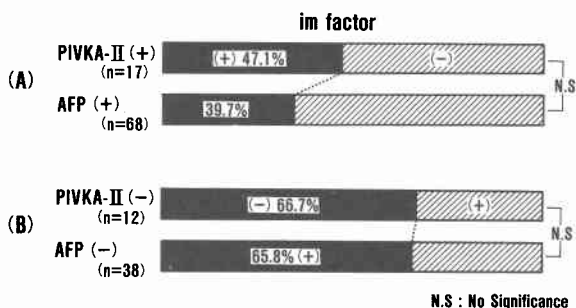


Fig. 5 Frequency of microscopical intrahepatic metastasis (im factor) in PIVKA-II and AFP positive cases (A), in negative cases (B)



2) 被膜浸潤 (fc-inf)

AFP陽性例52例中fc-inf陽性例は36例 (69.2%)であったのに対して、PIVKA-II陽性例の16例中14例 (87.5%)がfc-inf陽性で、有意差はないもののAFPより高率であった。逆に、AFP陰性例27例中fc-inf陰性例は12例 (44.4%)であったのに対して、PIVKA-II陰性例の8例中5例 (62.5%)がfc-inf陰性で、有意差はないもののAFPより高率であり、PIVKA-IIはAFPよりもfc-inf因子の有無をよく反映していた (Fig. 4)。

3) 肝内転移 (im)

AFP陽性例68例中im陽性例は27例 (39.7%)であったのに対して、PIVKA-II陽性例の17例中9例 (47.1%)がim陽性で、AFPよりやや高率であった。逆に、AFP陰性例38例中im陰性例は25例 (65.8%)であったのに対して、PIVKA-II陰性例の12例中8例 (66.7%)がim陰性であり、im因子に関しては両腫瘍マーカーにほとんど差は認めなかった (Fig. 5)。

4) 組織学的細胞異型度

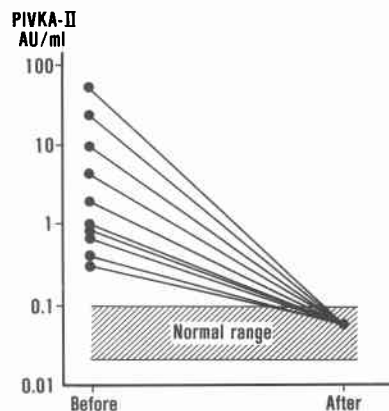
PIVKA-IIは、高分化型では5例全例が陰性(0.0%)

Table 3 Relationship between tumor markers and grade of differentiation of HCC

	Well differentiation	moderate differentiation	poor differentiation
PIVKA-II	0/5 (0.0%)	9/11 (81.8%)	7/10 (70.0%)
AFP	6/15 (40.0%)	34/51 (66.7%)	16/20 (80.0%)

Significance: P < 0.01 (Well vs moderate for PIVKA-II), P < 0.05 (moderate vs poor for PIVKA-II), N.S. (Well vs poor for PIVKA-II), N.S. (Well vs moderate for AFP), P < 0.05 (moderate vs poor for AFP), N.S. (Well vs poor for AFP).

Fig. 6 Changes of plasma PIVKA-II levels before and after hepatic resection



であったのに対して、中分化型では11例中9例(81.8%)が陽性で高分化型に比べて有意に高率であった($p < 0.01$)。低分化型も10例中7例(70%)が陽性で高分化型に比べて有意に高率であった($p < 0.01$)。AFPは高分化型では15例中6例(40.0%)が陽性であったのに対して、中分化型は51例中34例(66.7%)が陽性で有意差はなかったが、低分化型では20例中16例(88.0%)が陽性で、高分化型に比べて有意に高率であった($p < 0.05$)。なお対象症例にはgrade IV症例はなかった(Table 3)。

6. 術前後のPIVKA-II値の変動

PIVKA-II陽性例のうち、術前および術後1か月以内にPIVKA-II測定しえた症例は11例で、全例術後1か月以内には正常範囲内に低下し陰性となった(Fig. 6)。

考 察

肝細胞癌の腫瘍マーカーとしては従来よりAFPが繁用され、肝細胞癌の診断、治療経過および再発の指標として有用である。しかし、慢性肝炎あるいは肝硬変症などでもAFPは陽性を示し、AFP陰性例の肝細胞癌の比率も増加しつつあり、感受性が高くかつ特異性の高い新しい腫瘍マーカーの出現が望まれている。PIVKA-IIは1984年Liebmanら²⁾によって報告されて以来、わが国においても数多くの報告をみ、特に肝細胞癌に対する高い特異性が注目されている。Deyashikiら¹¹⁾は、AFPは20ng/mlをcut off値とした場合、肝細胞癌患者の74%が陽性であったと同時にほかの肝疾患患者も33%が陽性であったのに対して、PIVKA-IIは肝細胞癌患者の77%が陽性で、ほかの肝疾患患者の陽性率はわずかに13%であったと報告している。Fujiyamaら¹²⁾は、肝細胞癌患者において、PIVKA-IIは63.3%に陽性でなおかつ、肝硬変症、慢性活動性肝炎、非活動性肝炎での陽性率はそれぞれ4.4%、3.0%、0%とPIVKA-IIの肝細胞癌に対する高い特異性を評価している。また、服部⁹⁾も全国21施設よりの集計から高い特異性を報告している。今回われわれは肝細胞癌の切除例のみを対象としたためPIVKA-IIの肝細胞癌に対する特異性を評価することはできなかった。しかし、PIVKA-IIの陽性率は58.6%で、AFPの陽性率64.2%とはほぼ同等であった。

肝細胞癌の切除においては、術前に癌の進行度および肝予備能を正確に把握し、予備能の範囲内での切除が必要である。癌の進行度の把握には各種の画像診断を駆使して行われるが、画像診断でとらえられない微

小な肝内転移や脈管侵襲が存在するのは事実である。術前の腫瘍マーカーが癌の進行度のある程度反映していれば切除の一助となりうる。そこでPIVKA-IIと肝細胞癌の予後規定因子とされている腫瘍径、vp, im, fc-inf, 組織学的細胞異型度との関係について検討した。

PIVKA-II値と腫瘍径の関係については両者間に有意の相関関係はないという報告⁸⁾があるものの、腫瘍径が大きくなるにつれてPIVKA-IIの陽性率は高くなるとの報告¹²⁾もみられる。自験例ではAFPの陽性率が腫瘍径に関係なくほぼ一定であったのに対して、PIVKA-IIは腫瘍径5cm以下では30%台の陽性率で低率であったが、5cmを越えると全例が陽性であり、5cm以下の症例に比べて有意に高率であった。一方、2cm以下の小肝細胞癌に関しては、PIVKA-IIはほとんど陰性でその診断に限界があるといわれている¹²⁾。しかし、自験例ではAFPの57.1%に比べると低率であったが、8例中3例がPIVKA-II陽性であった。さらに、陰性例5例がいずれも肝内転移、脈管侵襲がなかったのに対して、陽性の3例は全例肝内転移か脈管侵襲のいずれかを有していた。しかしAFPにはこのような傾向はみられなかった。このことは小肝細胞癌でPIVKA-II陽性ならばすでに進行癌であることを示唆しており、切除にあたって肝予備能の許すかぎり系統的な肝切除が必要と思われる。このようにPIVKA-IIは小肝細胞癌の進行度を見る上で有用であった。また、小肝細胞癌に限らず、PIVKA-IIは脈管侵襲の有無をよく反映しており被膜浸潤に関しても同様の傾向がみられ、癌の進行度を知る上で臨床的意義があり、有用な腫瘍マーカーと思われる。Edmondson & Steiner分類¹⁰⁾の細胞異型度とAFPの関係については以前より、III型を中心とする低分化型にAFPが高値で、I、II型の高分化型とIV型の未分化型に低値であるといわれている¹³⁾。しかし、PIVKA-IIと細胞異型度の関係を検討した報告は現在まで見当たらない。自験例ではAFPに関しては従来の報告とほぼ同様に高分化型に比べて低分化型のほうが陽性率は有意に高率であった。PIVKA-IIに関しても、中分化型、低分化型は高分化型に比べて陽性率は有意に高率であり、細胞異型度をよく反映していた。

なお、肝細胞癌症例におけるPIVKA-IIの上昇機序に関しては、Fujiyamaら¹²⁾は、(1)肝細胞癌で特異的に高値を示したこと、(2)慢性肝炎や肝硬変でfollow up中に肝細胞癌が発症した場合、有意の上昇をみたこ

と、(3) 臨床経過や治療効果をよく反映したこと、(4) 血中ビタミンK値がかならずしもPIVKA-II値を反映していないこと、などから肝癌自体による産生を推測している。また、Okudaら¹⁴⁾は、ヒト肝癌培養細胞を用いての実験で、PIVKA-IIが肝癌細胞より産生されていることを証明した。しかし、谷本ら¹⁵⁾、および灘野ら¹⁶⁾は、モノクローナル抗体を用いたヒト肝細胞癌組織のPIVKA-II免疫染色で、PIVKA-IIが肝癌組織のみでなく周囲非癌部肝組織にも局在していることを報告しており、PIVKA-IIの産生部位、産生機序の詳細は不明であり、今後の研究が待たれる。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—。肝臓 29：1610—1626, 1988
- 2) Liebman HA, Furie BC, Tong MJ et al: Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 310：1427—1431, 1984
- 3) 藤山重俊, 森下愛文, 吉田 健ほか：モノクローナル抗体を用いたELISAによる各種肝疾患におけるPIVKA-IIの測定—とくに肝細胞癌における臨床的意義。日消病会誌 82：135, 1985
- 4) 藤山重俊, 森下愛文, 橋口 治ほか：モノクローナル抗体を用いて測定した異常プロトロンビン(PIVKA-II)の肝細胞癌における臨床的検討。医のあゆみ 134：1107—1109, 1985
- 5) Motohara K, Kuroki Y, Kan H et al: Detection of vitamin K deficiency by use of an enzyme-linked immunosorbent assay for circulating abnormal prothrombin. Pediatr Res 19：354—357, 1985
- 6) 服部 信：肝細胞癌における異常プロトロンビンの臨床的評価。臨と研 65：941—950, 1988
- 7) 藤山重俊, 森下愛文, 柴田淳治ほか：肝癌の診断におけるPIVKA-IIの有用性と限界。癌と化療 16：1129—1138, 1989
- 8) 左近賢人, 門田守人, 後藤満一ほか：原発性肝癌症例におけるPIVKA-II測定の臨床的意義。日臨外医会誌 50：278—283, 1989
- 9) 日本肝癌研究会編：臨床・病理。原発性肝癌取扱い規約。第2版, 金原出版, 東京, 1987
- 10) Edmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer 7：462—503, 1954.
- 11) Deyashiki Y, Nishioka Y, Takahashi K et al: Evaluation of des- γ -carboxy prothrombin of hepatocellular carcinoma. Cancer 64：2546—2551, 1989
- 12) Fujiyama S, Morishita T, Hasiguchi O et al: Plasma abnormal prothrombin (des- γ -carboxy prothrombin) as a marker of hepatocellular carcinoma. Cancer 61：1621—1628, 1988
- 13) 松本由朗：血中AFP動態からみた肝細胞癌の分類と進行度。外科Mook 31：48—55, 1983
- 14) Okuda H, Obata H, Nakanishi T et al: Production of abnormal prothrombin (des- γ -carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma: A clinical and experimental study. J Hepatology 4：357—368, 1987
- 15) 谷本憲治, 恩地森一, 灘野成人ほか：モノクローナル抗体を用いたPIVKA-IIの肝組織染色方法に関する検討。臨病理 37：1139—1142, 1989
- 16) 灘野成人, 谷本憲治, 恩地森一ほか：肝細胞癌組織内PIVKA-IIの局在に関する免疫組織学的検討。肝臓 31：475—476, 1990

Clinical Significance of PIVKA-II Measurement in Patients with Resected Hepatocellular Carcinoma

Toshiyuki Itamoto, Toshimasa Asahara, Kouji Katayama, Shinya Nomura, Seiji Marubayashi,
Hiroshi Yahata, Yasuhiko Fukuda, Toshiya Matsuyama,
Masayuki Nishiki and Kiyohiko Dohi
Second Department of Surgery, Hiroshima University Medical School

The clinical significance of PIVKA-II measurement was evaluated in 29 cases of resected hepatocellular carcinoma (HCC), compared with that of AFP measured in 106 cases of HCC. Positive rates for PIVKA-II and AFP were 58.6% and 64.2%, respectively before surgery. We found that the PIVKA-II-positive rate increased with tumor size, especially in all patients with tumors greater than 5 cm in diameter. The PIVKA-II-positive rate in patients with small HCC ($T \leq 2$ cm) was only 37.5%, but all had portal invasion or intrahepatic metastasis confirmed by histopathological examination. By these findings, we recognized that although the tumor is smaller, it is probably not an early cancer if a high PIVKA-II level has been detected in the course of disease. Our results also showed that 70.6% of the PIVKA-II-positive cases had portal invasion and 49.2% of the AFP-positive cases had that, indicating a

significant difference ($p < 0.01$) between both positive rate. Similarly, regarding the factor of capsule invasion, PIVKA-II was also a more sensitive marker than AFP. We conclude that PIVKA-II measurement is a more reliable test for the detection of the degree and the behavior of HCC than the routine AFP test.

Reprint requests: Toshiyuki Itamoto Second Department of Surgery, Hiroshima University Medical School
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734 JAPAN
