肝細胞癌切除例における alpha-fetoprotein および PIVKA-II の臨床病理学的意義

北海道大学第1外科

三澤 一仁 宇根 良衛 中島 保明 佐藤 直樹 松岡 伸一 神山 俊哉 嶋村 剛 蒲池 浩文

富岡 伸元 内野 純一

肝細胞癌切除48例における血中異常プロトロンビン(以下、PIVKA-II)および alpha-fetoprotein(以下、AFP)の値と肝細胞癌の臨床病理学的な因子の関連を検討した。初発時の AFP、PIVKA-II の陽性率はそれぞれ68.8%、58.3%で両者間に相関関係を認めず、両者を併用すると85.4%が陽性を示した。各腫瘍因子との検討では AFP は腫瘍径と相関を認めず、被膜、被膜浸潤の有無、門脈腫瘍栓、肝内転移の程度とも関連を認めなかった。一方 PIVKA-II は腫瘍径と相関を認め、進行度、肝内転移の程度、再発、予後とに関連を認めた。また初発時腫瘍マーカーが陽性であったもののうち再発時にも陽性であったものは、AFPが45%、PIVKA-IIが38%、また初発時に陰性であったもののうち再発時に陽性となったものは、AFPが13%、PIVKA-IIが0%であった。したがって肝細胞癌の進行度診断には PIVKA-IIが有用であり、また肝切除後の再発診断には両者の測定が必要であると考えられた。

Key words: hepatocellular carcinoma, PIVKA-II, alpha-fetoprotein, recurrence

绪 言

近年,肝細胞癌の腫瘍マーカーとしては AFP に加え PIVKA-II(des-γ-carboxy prothrombin,protein induced by vitamin K absence or antagonist-II)も 広く測定され,現在では肝細胞癌の血清診断の両輪をなしている。しかしながら肝細胞癌におけるこれらの腫瘍マーカーの発現は腫瘍の異なった病態を現し,その臨床的意義も異なると考えられる。

教室で経験した肝細胞癌を対象に両腫瘍マーカーと 臨床病理学的な因子との関連を検討し、また肝切除後 の再発診断における腫瘍マーカーとしての有用性に関 し検討を加えた。

対象および方法

1989年4月から1991年3月まで教室において肝切除を施行した肝細胞癌67例のうち、肝動脈塞栓術、肝動注療法等の術前治療が施行される前にAFP、PIVKA-IIがともに測定され、切除標本での病理組織学的検討が可能であった48例を対象とした。

<1992年5月13日受理>別刷請求先:三澤 一仁 〒060 札幌市北区14条西5丁目 北海道大学医学部 第1外科 絶対非治癒切除を除く43例のうち再発を認めたものは19例(44%)であったが、再発時に AFP が測定されたものは19例全例、PIVKA-II は16例であった。血清 AFP は RIA 法により測定し、20ng/ml 以上を陽性としたが、20ng/ml 未満の陰性例、20ng/ml 以上200ng/ml 未満の軽度陽性例、200ng/ml 以上の高度陽性例の3群に区分した。また血漿 PIVKA-II はエーザイ、エイテストモノP-II®により測定し、0.1AU/ml 以上を陽性としたが、0.1AU/ml 未満の陰性例、0.3AU/ml 以上の高度陽性例の3群に区分した。再発とは computed tomography、超音波、血管造影などの画像診断で病巣を確認しえた時とし、病理組織学的所見は肝癌取扱い規約いに則って評価した。群間の関連性の検定には χ^2 検定を用いた。

結果

1. AFP, PIVKA-II の陽性率

入院時の AFP の陽性率は20ng/ml 以上が68.8%, 200ng/ml 以上が41.7%, また PIVKA-II の陽性率は 0.1AU/ml 以上が58.3%, 0.3AU/ml 以上が39.6%で 両者の組合せでは48例中44例, 85.4%が陽性であった、 両腫瘍マーカーの間に相関を認めなかった(Fig.

Fig. 1 Serum AFP and PIVKA-II level in 48 patients of resected hepatocellular carcinoma. r=0.64

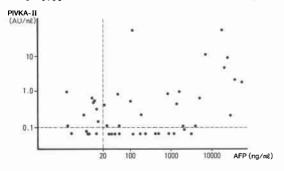


Table 1 Relationship between profiles of patients and AFP level at the first diagnosis of HCC

			AFP (ng/ml)		
		20<	20≤ <200	200≦	χ² analysis
No. of cases		15	13	20	
	30's	3	0	1	
	40's	0	1	3	
Age	50's	6	6	8	n.s.
	60's	5	5	6	(n = 48)
	70's	1	1	2	
Sex	male	15	9	16	n.s.
Sex	female	0	4	4	(n = 48)
HBs-Ag	(-)	11	12	12	n.s.
IID5-Ag	(+)	4	1	8	(n = 48)
HCV-Ab	(-)	3	3	7	n.s. / n=25 \
HCV-Ab	(+)	5	4	3	$\binom{n=25}{\text{unknown } 23}$
LC	(-)	7	6	8	n.s. / n=39 \
(micro)	(+)	4	4	10	$\begin{pmatrix} n=39 \\ \text{unknown} & 9 \end{pmatrix}$

1).

2. AFP、PIVKA-II と背景因子

患者の背景因子として年齢、性、肝炎ウイルスマーカー、肝硬変の有無を検討した。性別では男性40例、女性8例、年齢層では50代、60代が多く平均年齢は57.4歳であった。HBs-Agの陽性率は27%、HCV-Ab(C100-3抗体)の陽性率は48%、病理組織学的に肝硬変の診断を得たものは46%、肝硬変の無いものでも慢性肝炎、肝線維症を呈していたものは21例中19例であった。女性では全例がAFP陽性であること以外、それぞれの背景因子とAFP、PIVKA-IIとの間に関連を認めなかった(Table 1, 2)

3. AFP, PIVKA-II と腫瘍側因子

AFP 陽性例は腫瘍径2cm 以下が 4 例 (44%), 2cm

Table 2 Relationship between profiles of patients and PIVKA-II level at the first diagnosis of HCC

		P:	IVKA-II (AU/n	nl)		
		<0.1	0.1≦ <0.3	0.3≦	χ² analysis	
No. of cases		20	9	19		
	30's	1	1	2		
	40's	2	0	2		
Age	50's	9	5	6	n.s.	
	60's	7	3	6	(n=48)	
	70's	1	0	3		
Sex	male	15	8	17	n.s.	
sex	female	5	1	2	(n = 48)	
HBs-Ag	(-)	16	6	13	n.s.	
nos-Ag	(+)	4	3	6	(n = 48)	
HCV-Ab	(-)	5	3	5	n.s.	
	(+)	3	3	6	(n=25 unknown 23	
LC	(-)	9	4	8	n.s. / n=39	
(micro)	(+)	6	4	8	unknown 9	

Table 3 Relationship between tumor factors and AFP level at the first diagnosis of HCC

			statistical			
		< 20	20≦ <200	200≦	analysis	
No. o	f cases	15	13	20		
Tumor	≦2	5	1	3	r=0.132	
size	2< ≦5	6	10	8	$\binom{\text{n.s.}}{\text{n=48}}$	
(cm)	5<	4	2	9		
	I	3	1	2		
Stage	II	5	8	7	n.s.	
	ш	5	1	5	$\binom{n=48}{\chi^2}$ analysis	
	IV	2	3	6		

を越え5cm 以下が18例(75%), 5cm を越えるものが11例 (73%) であった。AFP と腫瘍径の間に相関を認めなかった ($\mathbf{r}=0.132$)。PIVKA-II 陽性例は2cm 以下が3例 (33%) 2cm を越え5cm 以下が14例 (58%), 5cm を越えるものが11例 (73%) と高値ほど腫瘍径が大きくなるという傾向であり、PIVKA-II と腫瘍径に正の相関を認めた ($\mathbf{r}=0.723$, $\mathbf{p}<0.01$)。

Stage 分類においては AFP は関連を認めなかったが、PIVKA-II では高値ほど高度という関連を認めた (p<0.01) (**Table 3, 4**).

AFP 陽性例の病理学的腫瘍進展因子として被膜の無いもの fc(-), 被膜浸潤陽性 fc-inf(+), 門脈侵襲陽性 vp (+), 肝内転移陽性 im (+) の割合はそれぞれ7/33(21%), 16/25(64%), 12/33(36%), 14/33(42%)

Table 4 Relationship between tumor factor and PIVKA-II level at the first diagnosis of HCC

		P	IVKA-II (AU/n	statistical		
		<0.1	0.1≦ <0.3	0.3≦	analysis	
No. o	f cases	20	9	19		
Tumor	≦2	6	0	3	r=0.723	
size	2< ≦5	10	5	9	/P<0.01\	
(cm)	5<	4	4	7	\ n=48 /	
	I	5	0	1		
Stage	II	11	5	4	P < 0.01 n = 48	
	III	2	4	5	χ^2 analysis	
	īV	2	0	9		

Table 5 Relationship between histopathologic variables and AFP level at the first diagnosis of HCC

			AFP (ng/ml)			
		< 20	20≦ <200	200≤	χ² analysis	
No. of cases		15	13	20		
fibrous	(-)	0	2	5	n.s.	
capsule	(+)	15	11	15	(n=48)	
capsular	(-)	2	1	8	n.s.	
infiltration	(+)	13	9	7	(n = 40)	
	0	14	9	12	n.s. (n=48)	
portal vein	1	1	3	3		
thrombus	2	0	1	2		
	3	0	0	2		
	0	9	9	10		
intra-hepatic	1	4	1	3	n.s.	
metastasis	2	2	1	5	(n=48)	
	3	0	2	2		
	I	2	0	0		
Edmondson	II	10	9	13	n.s. (n=47 unknown	
classification	l III	3	3	6		
	IV	0	0	1		

であり、AFP 値と fc, fc-inf の有無および, vp, im, Edmondson 分類の程度との間には関連を認めなかった (Table 5).

4. AFP, PIVKA-II と再発・予後 初発時の AFP, PIVKA-II の値と再発例19例, 腫瘍

Table 6 Relationship between histopathologic variables and PIVKA-II level at the first diagnosis of HCC

		P	IVKA-II (AU/n	nl)		
		<0.1	0.1≦ <0.3	χ² analysis		
No. of cases		20	9	19		
fibrous	(-)	2	1	4	n.s.	
capsule	(+)	18	8	15	(n = 48)	
capsular	(-)	5	3	3	n.s.	
infiltration	(+)	12	5	12	(n=40)	
	0	18	6	11		
portal vein	1	2	3	3	n.s. (n = 48)	
thrombus	2	0	0	3		
	3	0	0	2		
	0	16	6	6		
intra-hepatic	1	3	3	2	P<0.01	
metastasis	2	1	0	7	(n=48)	
	3	0	0	4		
	I	2	0	0		
Edmondson	II	15	8	9	n.s. / n=47	
classification	Ш	2	1	9	unknown l	
	IV	0	0	1		

死11例, また再発時の AFP, PIVKA-II の値とを検討した.

AFP 値は再発,予後に関連を認めないのに対し,PIVKA-II の再発率は陰性例が20%,軽度陽性例が50%,高度陽性例が73%と値が高いほど再発が高く(p<0.01),また腫瘍死率も陰性例が0%,軽度陽性例が33%,高度陽性例が44%と値が高いほど高く予後は不良であった(p<0.01).

再発時の腫瘍マーカーの陽性率は、AFP が19例中 6 例 (32%)、PIVKA-II が16例中 5 例 (31%) であった。また腫瘍マーカーが初発時に陽性であったもののうち 再発時も陽性となったものは AFP が11例中 5 例 (45%)、PIVKA-II が13例中 5 例 (38%)、また初発時に陰性であったが再発時には陽性となったものは AFP が8 例中 1 例 (13%)、PIVKA-II が 3 例中 0 例であった (Table 7、8) (Fig. 2)。

老 零

プロトロンビンは肝細胞内においてプロトロンビン前駆物質のグルタミン酸側鎖(Glu)がビタミン K の存在下で y-carboxylase が活性化され,カルボキシル化を受けて y-carboxy glutamic acid re-sidue (Gla) に変換されて合成される。PIVKA-II はこの Glu の修飾がなされていない前駆物質であり、1984年に Liebman ら2)により初めて肝細胞癌患者で高値をとることが報

		AFP (ng/ml)			
		< 20	20≦ <200	200≦	χ^2 analysis
Recurrence	(-)	6	8	10	n.s.
	(+)	8	3	8	(n=43)
Prognosis	Alive	13	9	12	n.s.
	Tumor death	2	4	5	(Another death 3)
AFP conc.	< 20	7	2	4	
at	20≦ <200	1	1	0	n.s. (n=19)
Recurrence	200<	Λ	Δ.	4	(11=19)

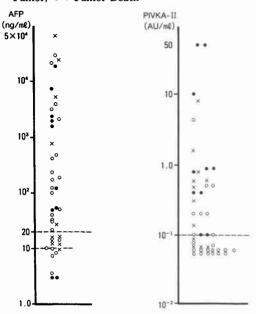
Table 7 Relationship between recurrence/prognosis or AFP level at recurrence and AFP level at the first diagnosis of HCC

Table 8 Relationship between recurrence/prognosis or PIVKA-II level at recurrence and PIVKA-II level at the first diagnosis of HCC

		P	IVKA-II (AU/n			
		< 0.1	0.1≦ <0.3	0.3≦	χ^2 analysis	
Recurrence	(-)	16	4	4	P<0.01	
	(+)	4	4	11	(n=43)	
Prognosis	Alive	18	6	10	P<0.01	
	Tumor death	0	3	8	(Another death 3)	
PIVKA-II	< 0.1	3	2	6	20	
conc. at	0.1≦ <0.3	0	0	0	n.s. (n=16)	
Recurrence	0.3≦	0	1	4	(11 – 10)	

Fig. 2 Correlation between AFP/PIVKA-II levels and prognosis (n=45)

○: Alive without Tumor, ×: Alive with Tumor, •: Tumor Death



告された。本邦においても1985年藤山ら3)により同様の報告がなされて以来,肝細胞癌の診断における数多くの報告をみるようになった。一方 AFP の陽性率は,約 $65\%^4$ 0~6)と AFP のみでは限界があり,また AFP とPIVKA-II が互いに相関関係を示さないことから AFP 非産生性肝細胞癌の診断に有用であるとされてきた。また,その特異性に関してはビタミン K 拮抗剤の投与を受けている患者や,ビタミン K 欠乏患者では高値を示すが,他の悪性腫瘍,慢性肝疾患患者では陽性となることが極めて少なく,肝細胞癌に特異性が高いといわれている 4^{10780} .

PIVKA-II の肝細胞癌に対する陽性率に関しては60%前後という報告が多く⁵⁾⁷⁾⁸⁾, また PIVKA-II は肝動脈塞栓術, 肝動注療法の治療効果をよく反映し AFPと比べ速やかに正常化するとされている⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾. 術前治療が行われていない自験48例において, PIVKA-II の陽性率は58%であり報告例と同様であった.

腫瘍径と PIVKA-II との関係は、関連が無いという報告¹²⁾¹³⁾、腫瘍径が大きなほど高値となる傾向を示すという報告⁵⁾⁷⁾⁹⁾の両者がある。自験例では PIVKA-II

の値と腫瘍径との間に有意の正の相関を認めた、一方、 藤山らは2cm以下の小肝細胞癌では全例とも PIVKA-IIが陰性であり小肝細胞癌の診断には限界が あると述べているⁿ、自験例では PIVKA-II が陽性で 腫瘍径が2cm以下の症例は 3 例であったがこのうち 1 例は肝内転移、門脈腫瘍栓を高度に認めた、残り 2 例は被膜浸潤は認めたが、肝内転移、門脈腫瘍栓を認めなかった。しかしながらこれら 3 例はともに術後 1, 7,16か月後に再発をきたした。一方 AFP においては 腫瘍径と相関を認めず、小肝癌でも AFP 陽性となる 症例が認められる。したがって2cm以下の最小肝癌に おける血清腫瘍マーカーの診断能に関しては、 PIVKA-II には限界があるといわざるをえず、現段階では一部の AFP 産生性能の強いものに限られると考 えられる

両腫瘍マーカーと肝細胞癌の進展因子である被膜の有無、被膜浸潤、門脈腫瘍栓、肝内転移などの関連を検討した報告例は少ない。Nakaoらⁿはfc(一)例、stageの進行したものにPIVKA-IIの高値例が多いが、他のfc-inf、vp、im、Edmondson分類とPIVKA-IIの値とに関連を認めなかったと述べ、一方板本ら⁵¹はAFPと比較しPIVKA-IIの陽性例では脈管侵襲が高率で、被膜浸潤も高い傾向であったと報告している。われわれは両腫瘍マーカーの値と各進展因子との関連を検討したがPIVKA-IIの値が高くなればimとStageが高度となるという関連が得られ、PIVKA-IIが高値である例は既に進行した肝細胞癌であることが推察された。

再発,予後と両腫瘍マーカーとの検討では,自験例で初発時のAFPの値と予後に関連を認めなかったのに対し、PIVKA-II は高値ほど再発率が高く、予後が悪いという結果であった。このことは先に述べた腫瘍因子,病理組織学的因子との検討からAFPの値が予後決定因子と関連がなかったのに対し、PIVKA-IIが腫瘍径と相関し、肝内転移、Stageとも強い関連を有していたことと合致すると考えられる。再発率は観察期間が延びればさらに高率になるが、PIVKA-IIが高値の症例は、すでに進行癌の状態であり、手術が絶対非治癒切除となる例が多く、治癒切除と判定された例であっても検索範囲を越えた癌細胞の遺残があり早期に再発を来すものと考えられた。

再発時における両腫瘍マーカーの陽性率は初発時よりも低いが、AFPにおいては初発時に陽性であったもののうちの約半数は再発時も陽性であり、初発時には

陰性であったものが再発時には陽性となる症例も認められること、また PIVKA-II においては初発時に陽性であったもののうち約40%は再発時に陽性となるため、術後の follow up における腫瘍マーカーの測定は AFP は全症例に、また PIVKA-II は初発時陽性例には特に必要であると考えられた。

したがって、AFP は肝細胞癌における陽性率が高く 有用であるが、特に AFP 産生性の小肝癌の診断と再 発診断に有用性が高いのに対し、PIVKA-II は肝細胞 癌の初発時における進行度の評価に有用であると考え られた。また進行癌の可能性が高い PIVKA-II 高値例 では、術前においては肝内転移巣の検索が重要であり、 また術後は再発防止のために何らかの術後補助療法と 厳重な監視が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編:原発性肝癌取扱い規約。改訂 第12版、金原出版、東京、1987
- Liebman HA, Furie BC, Tong MJ et al: Desγ-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum
 marker of primary hepatocellular carcinoma.
 N Engl J Med 310: 1427—1431, 1984
- 3) 藤山重俊,森下愛子,橋口 治ほか:モノクロール 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
- 4) Ho CH, Lee SD, Chang HT et al: Application of Des-γ-carboxy prothrombin as a complementary tumor marker with alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellualr carcinoma. Scand J Gastroenterol 24: 47-52, 1989
- 5) 板本敏行, 浅原利正, 片山幸治ほか: 肝細胞癌切除 における PIVKA-II 測定の意義。日消外会誌 24: 2721-2726, 1991
- 6) 左近賢人, 門田守人, 後藤満一ほか: 原発性肝癌に おける PIVKA-II測定の臨床的意義。α-フェトプ ロティンとの比較検討。日外会誌 91:588—593, 1990
- 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) 櫻林郁之介, 大溝了庸, 石井 勝ほか: モノクロナール抗体を用いた異常プロトロンビン PIVKA-II 測定試薬ならびに各種疾患における分布。臨病 理 36:1407—1412, 1988
- Nakao A, Suzuki U, Issiki K et al: Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin (Des- γ-carboxy prothrombin) in hepatobiliary malignancies and other diseases. Am J Gastroenterol 86: 62-66, 1991

1992年 9 月 55(2313)

- 10) 在間和弘, 小玉俊典, 菅 充生ほか:肝細胞癌における PIVKA-II の測定と治療後の変動。癌と化療16:3049-3052, 1989
- 11) Kawabuchi Y: Abnormal plasma prothrombin (PIVKA-II) levels in hepatocellular carcinoma, Ipn I Surg 19: 296—300, 1989
- 12) Tsai SL, Huang GT, Yang PM et al: Plasma
- Des- γ -carboxyprothrombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. Hepatology 11: 481-487, 1990
- 13) 多々 尚,香川恵造,疋田 宇ほか:血漿 PIVKA-IIの臨床的意義に関する研究.癌の臨 35:564-570.1989

Clinicopathological Significance of AFP and PIVKA-II in Resected Hepatocellular Carcinoma

Kazuhito Misawa, Yoshie Une, Yasuaki Nakajima, Naoki Sato, Shinichi Matsuoka,
Toshiya Kamiyama, Tsuyoshi Shimamura, Hirohumi Kamachi,
Nobumoto Tomioka and Junichi Uchino
First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Correlation between serum levels of AFP or PIVKA-II and the prognostic factors were evaluated in 48 resected hepatocellular carcinoma. Positive rate was 68.8% in AFP, 58.3% in PIVKA-II and 85.4% in both combination. The AFP level was correlated with none of the pathological factors. But in cases of PTVKA-II, the higher was it level, the higher was the incidence of intrahepatic metastasis, the more advanced the stage, the higher the rate of recurrence and the poorer the prognosis. In the patients of positive tumor marker at the first diagnosis, the rate of positive tumor marker at recurrence again was 45% in AFP and 38% in PIVKA-II. And in the patients of negative tumor marker at first diagnosis, the rate of positive tumor marker at recurrence was 13% in AFP and 0% in PIVKA-II. Therefore both tumor markers are necessary for diagnosis of HCC and monitoring after hepatoctomy. Especially, PIVKA-II was useful for evaluation of the stage and the patients with high levels of PTVKA-II were thought to be advanced HCC.

Reprint requests: Kazuhito Misawa First Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine Kita-15-jo Nishi-7-chome, Kita-ku, Sapporo, 060 JAPAN