

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

東京女子医科大学附属消化器病センター外科

竹並 和之 高崎 健 山本 雅一
次田 正 有賀 淳 鈴木 隆文
大坪 毅人 小林 秀規 片桐 聡

肝細胞癌切除例444例を対象に術前 AFP, PIVKA-II 値の意義について検討した。AFP, PIVKA-II 値の陽性率はそれぞれ61.0%, 36.9%で、両者を併用すると70.9%であった。両腫瘍マーカーは相関せず相補的である。2cm 以下小肝細胞癌における AFP, PIVKA-II 値の陽性率はそれぞれ57.7%, 10.0%で AFP が全体での診断率とあまり遜色がないのに対し PIVKA-II では診断率が劣る。Spearman の順位相関係数による検討の結果 AFP 値と相関がみられたのは門脈腫瘍栓, 分化度, 肝内転移の順で, PIVKA-II と有意な相関が認められたのは Stage, 門脈腫瘍栓, 肝内転移, 被膜浸潤, 腫瘍径, 分化度の順であった。両腫瘍マーカーとも累積生存率に有意な相関関係が認められた。Cox の比例ハザードモデルを用い多変量解析を行ったところ PIVKA-II 値, 門脈腫瘍栓, 肝内転移の3因子が選択され, PIVKA-II 値が予後を規定する重要な因子となりうることを示唆された。

緒 言

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして α -Fetoprotein (以下, AFP), protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (以下, PIVKA-II) の測定が広く一般に行われているが, 臨床経験上, 両腫瘍マーカーは異なる腫瘍の性質を表しているのではないかと推測される。両腫瘍マーカーについては現在までに数多く報告されているが, 両者の違いがどこにあるのか明確に記述したものは少ない。そこで両腫瘍マーカーをどのように使い分けていけばよいのかを知るためにも, それぞれのマーカーがなにを反映しているのか解析し検討することによりその特性を明らかにすることが本研究の目的である。

材料と方法

1986年1月から1994年12月までに教室で経験した肝細胞癌切除857例(重複癌を除く)のうち術前に両腫瘍マーカーが測定され, 切除標本で病理学的検討が可能であった444例を対象とした。AFP は CLEIA 法(ルミパルス AFP-N, 富士レビオ, 東京)により測定し cut

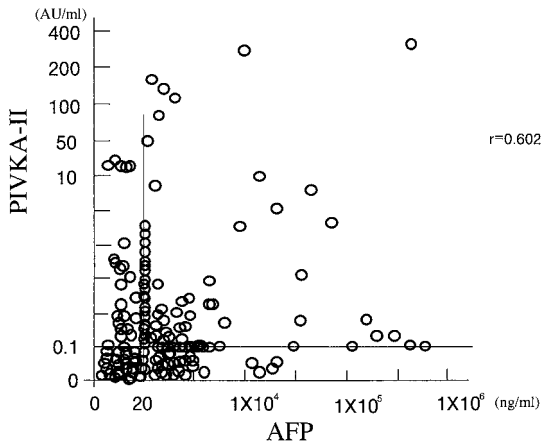
off 値を20ng/ml とし, PIVKA-II は EIA 法(エイテストモノ P-II, エーザイ, 東京)を用い測定し cut off 値を0.1AU/ml とした。両腫瘍マーカーをそれぞれ陽性群と陰性群に分け臨床病理学的因子との検討を行った。また, 両腫瘍マーカーの相関ならびに両腫瘍マーカーと各因子との相関について検討した。母数が揃うよう AFP 値, PIVKA-II を4群に分けさらに, 他病死を除く425例を対象とし同様に AFP 値, PIVKA-II 値を4群に分けそれぞれの予後につき検討を加えた。臨床病理学的因子との検討には Chi Square test および Mann-Whitney's U test を用いて行った。両腫瘍マーカーの相関ならびに両腫瘍マーカーと各因子との相関については Spearman の順位相関係数を用いた。また, 生存分析には Kaplan-Meier 法(検定は Wilcoxon 法)を, 予後因子解析には Cox の比例ハザードモデルを用い, いずれも5%未満を有意差ありとした。

結 果

1. AFP, PIVKA-II 値の陽性率

444例中, AFP の陽性率は271例(61.0%), PIVKA-II 164例(36.9%)であった。AFP, PIVKA-II のいずれも陽性な症例は120例(27.0%)で, AFP, PIVKA-II のいずれかが陽性なものを併せると315例(70.9%)で

Fig. 1 Relationship between PIVKA-II and AFP levels in 444 patients with hepatocellular carcinoma.



あった。両腫瘍マーカーの間に相関はみられなかった ($r=0.602$ (Fig. 1))。

2. 臨床病理学的因子別の AFP, PIVKA-II の陽性率

各臨床病理学的因子における AFP 陽性率を示す (Table 1)。胆管腫瘍栓, 門脈腫瘍栓, 肝内転移の有無, 分化度および Stage において AFP 陽性率に有意差がみられた。同様に臨床病理学的因子における PIVKA-II 陽性率を示す (Table 2)。有意差がみられた因子は腫瘍径, 被膜, 被膜浸潤の有無, 門脈腫瘍栓, 肝内転移の有無, 分化度, Stage であった。

3. AFP, PIVKA-II 値と腫瘍最大径との関係

AFP 値陰性群, 陽性群における腫瘍最大径の平均はそれぞれ 4.18 ± 5.07 cm, 4.68 ± 4.11 cm で両群間で腫瘍径に有意差はみられず, 一方, PIVKA-II 値は陰性群 2.78 ± 1.98 cm に比べ陽性群 7.40 ± 5.91 cm と陽性群で腫瘍径は有意に大きかった ($p < 0.0001$)。ところが陽性例に限ってみると, AFP も PIVKA-II も値の上昇とともに腫瘍径も増大し相関がみられた (Fig. 2, 3)。

4. AFP, PIVKA-II 値と臨床病理学的因子との相関関係

両腫瘍マーカーと各因子との相関について Spearman の順位相関係数による検討結果を示す。AFP 値と有意な相関が認められたのは門脈腫瘍栓 ($r=0.316$, $p < 0.0001$), 分化度 ($r=0.249$, $p < 0.0001$), 肝内転移 ($r=0.208$, $p < 0.0001$) の順であった (Table 3)。PIVKA-II 値と有意な相関が認められたのは Stage ($r=0.406$, $p < 0.0001$), 門脈腫瘍栓 ($r=0.400$, $p < 0.0001$), 肝内転移

Table 1 Comparison of the AFP positive rate between/among clinicopathological factors groups

	AFP positive rate (%)	
Age	< 60	125/191 (65.4)
	60	146/253 (57.7)
		N.S
Sex	male	215/368 (58.4)
	female	56/ 78 (73.7)
		N.S
HBs-Ag	(-)	219/358 (61.0)
	(+)	48/ 78 (60.8)
		N.S
HCV-ab	(-)	72/123 (58.5)
	(+)	121/197 (61.4)
		N.S
Size	5	196/337 (58.2)
	>5	75/107 (70.1)
		N.S
fc	(-)	83/128 (64.3)
	(+)	188/315 (59.7)
		N.S
fc-inf	(-)	37/ 75 (49.3)
	(+)	151/240 (62.9)
		N.S
b	(-)	264/437 (60.4)
	(+)	7/ 7 (100.0)
		$p = 0.0331$
vv	(-)	254/423 (60.0)
	(+)	17/ 21 (81.0)
		N.S
vp	(-)	171/310 (55.2)
	(+)	100/134 (74.6)
		$p = 0.0001$
im	(-)	181/321 (56.4)
	(+)	90/123 (73.2)
		$p = 0.0012$
Differentiation	well.	33/ 71 (46.5)
	mod.	207/338 (61.2)
	por.	31/ 35 (88.6)
		$p < 0.0001$
Stage	I	34/ 73 (46.6)
	II	93/173 (53.8)
	III	86/123 (70.5)
	IV	58/ 78 (76.3)
		$p < 0.0001$

($r=0.371$, $p < 0.0001$)。被膜浸潤 ($r=0.348$, $p < 0.0001$)、腫瘍最大径 ($r=0.335$, $p < 0.0001$)、分化度 ($r=0.305$, $p < 0.0001$) の順であった (Table 4)。

5. 腫瘍径2cm 以下の小肝細胞癌と AFP, PIVKA-II 値

腫瘍径2cm 以下のいわゆる小肝細胞癌は130例あり, このうち AFP 陽性例は75例 (57.7%), PIVKA-II 陽性例は13例 (10%) であった。この小細胞癌のうち門脈腫瘍栓または肝内転移を認めた症例は AFP 値が $1,000$ ng/ml 以下では125例中21例 (16.8%) で, AFP 値が $1,000$ ng/ml を越える腫瘍では5例のうち2例 (40

Table 2 Comparison of the PIVKA-II positive rate between/among clinicopathological factors groups.

	PIVKA-II positive rate(%)		
Age	<60 60	63/191(33.0) 101/253(39.9)	N.S
Sex	male female	143/368(38.9) 21/76(27.6)	N.S
HBs-Ag	(-) (+)	126/359(35.1) 35/79(44.3)	N.S
HCV-ab	(-) (+)	60/123(48.8) 57/197(28.9)	N.S
Size	5 >5	73/337(21.7) 91/107(85.0)	p<0.0001
fc	(-) (+)	24/129(18.6) 140/315(44.4)	p<0.0001
fc-inf	(-) (+)	21/75(28.0) 119/240(49.6)	p<0.0001
b	(-) (+)	161/437(36.8) 3/7(42.9)	N.S
vv	(-) (+)	153/423(36.2) 11/21(52.4)	N.S
vp	(-) (+)	83/310(26.8) 81/134(60.4)	p<0.0001
im	(-) (+)	86/321(26.8) 78/123(63.4)	p<0.0001
Differentiation	well. mod. por.	8/71(11.3) 136/338(40.2) 20/35(57.1)	p<0.0001
Stage	I II III IV	7/73(10.0) 49/173(28.3) 73/122(59.8) 35/76(46.1)	p<0.0001

%)で有意差はみられなかった。一方、小肝細胞癌におけるPIVKA-II値をみると1.0AU/ml以下の127例中18例(14.2%)に対し、1.0AU/mlを越える腫瘍は3例のみであったが全例に門脈腫瘍栓ないし肝内転移がみられ有意差を認めた(p=0.0014)。

6. 腫瘍径10cm以上の大肝細胞癌とAFP, PIVKA-II値

腫瘍径10cm以上の大肝細胞癌は50例で、このうちAFP陽性例は34例(68.0%), PIVKA-II陽性例は44例(88.0%)であった。

7. AFP, PIVKA-II値と予後

Fig. 2 Relationship between Tumor size and AFP levels.

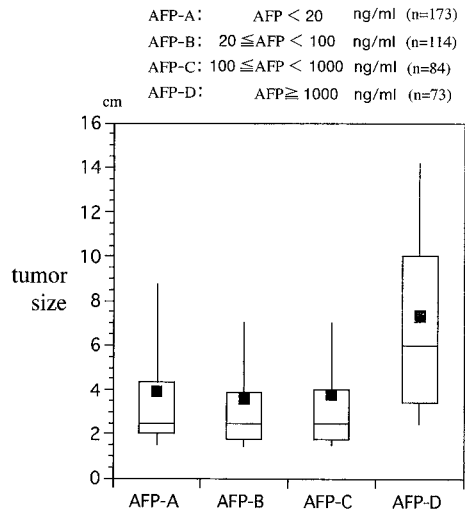
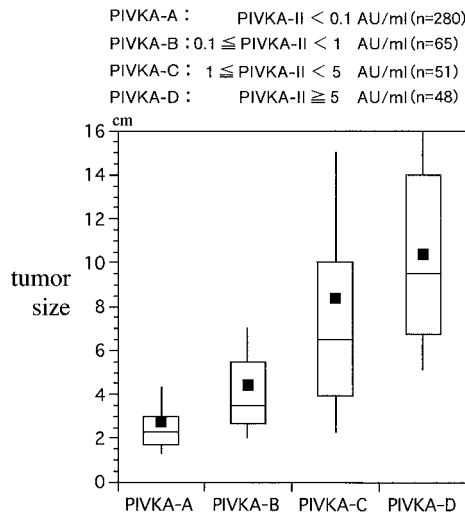


Fig. 3 Relationship between Tumor size and PIVKA-II levels.



AFP値をA群(20ng/ml未満), B群(20ng/ml以上100ng/ml未満), C群(100ng/ml以上1,000ng/ml未満), D群(1,000ng/ml以上)の4群に分け予後を比較した。A群とD群, B群とD群間に有意差を認め、AFP産生群は非産生群より予後が悪く、AFP値の増大とともに予後不良の傾向がみられた(Fig. 4)。

同様にPIVKA-II値をA群(0.1AU/ml未満), B群(0.1AU/ml以上1.0AU/ml未満), C群(1.0AU/ml

Table 3 Correlation between tumor factors and AFP level by Spearman analysis.

Factors	Correlation	p value
vp	0.316	< 0.0001
Differanciation	0.249	< 0.0001
im	0.208	< 0.0001

Table 4 Correlation between tumor factors and PIVKA-II level by Spearman analysis.

Factors	Correlation	p value
Stage	0.406	< 0.0001
vp	0.400	< 0.0001
im	0.371	< 0.0001
fc-inf	0.348	< 0.0001
Tumor diameter	0.335	< 0.0001
Differanciation	0.305	< 0.0001

Fig. 4 Relationship between survival rate and AFP levels.

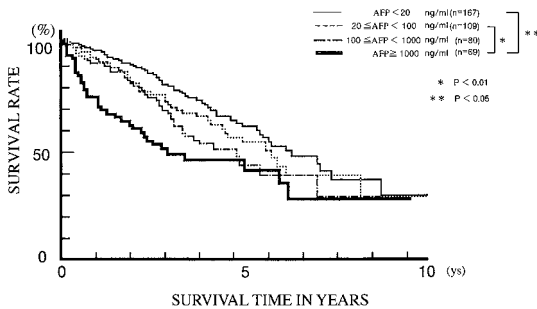


Fig. 5 Relationship between survival rate and PIVKA-II levels.

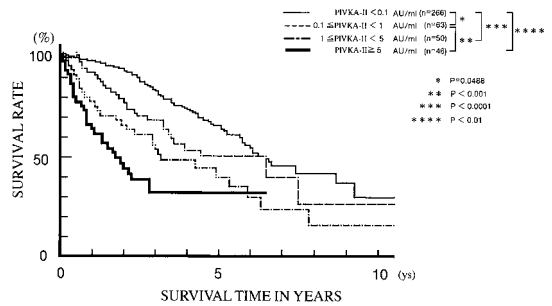


Table 5 Clinicopathological factors are analyzed by Cox's proportional hazard model with Step wise method.

Variables	Coefficient	S.E	Coefficient/S.E	H.R	p value
vp	0.736	0.162	4.528	2.087	< 0.0001
im	0.702	0.163	4.299	2.019	< 0.0001
PIVKA-II	0.560	0.160	3.505	1.750	< 0.0005

り今回の検討で判明したことをまとめると以下のごとくである．1) 両者は相関せず相補的である．2) 腫瘍径2cm 以下のいわゆる小肝癌の診断には ,AFP 産生肝癌では診断率が比較的保たれているのに対し ,PIVKA-II 値では診断能力に限界がある．3) 両者とも腫瘍の進行に伴い上昇するが ,PIVKA-II のほうが腫瘍としての悪性度をより反映し ,予後規定因子となりうる ．

AFP と PIVKA-II の相関について諸家の報告をみても相関ありとするものは少なく¹⁾ ,相関しないというものが大勢を占めている²⁾⁻⁶⁾ ．したがって両者は相補的であり ,再発時に初発時と異なるもう一方の腫瘍マーカーの上昇がみられる症例もあるため⁷⁾ ,両腫瘍マーカーの同時測定が推奨される ．

腫瘍径との関係に関しては ,AFP 値陰性 ,陽性群間で腫瘍径に有意差はみられず ,一方 ,PIVKA-II 値は陰性群に比べ陽性群間で陽性径は有意に大きかった ．ところが陽性例に限ってみると ,AFP も PIVKA-II もその値の増加とともに腫瘍径も増大し腫瘍径と正の相関がみられた ．このことに両腫瘍マーカーの違いが端的に表れているのではないと思われる ．つまり AFP 産生肝癌では腫瘍が増大すれば値も上昇するのは当然であるが ,AFP を産生しないものは腫瘍が大きくなっても値は上昇せず ,逆に AFP 高産生肝癌であ

以上5.0AU/ml 未満) , D 群(5.0AU/ml 以上)の 4 群に分け予後を比較した ．PIVKA-II 値と累積生存率に有意な相関関係が認められ ,PIVKA-II 値が上昇するにつれ予後不良であった (Fig. 5) ．

8. 予後因子

Stepwise 法により検討因子を選択し ,Cox の比例ハザードモデルを用い多変量解析を行った ．年齢 ,性 ,腫瘍径 ,HBs 抗原 ,HCV 抗体 ,AFP 値 ,胆管浸潤 ,被膜浸潤 ,静脈浸潤 ,組織学的分化度の10因子が除外され ,PIVKA-II 値 ,門脈腫瘍栓 ,肝内転移の 3 因子が選択され ,門脈腫瘍栓 (HR=2.087 ,p<0.0001) ,肝内転移 (HR=2.019 ,p<0.0001) ,PIVKA-II 値 (HR=1.750 p=0.0005) の順であった (Table 5) ．

考 案

原発性肝癌における AFP と PIVKA-II の対比によ

れば腫瘍が小さくても AFP 値は高くなるであろう。一方、PIVKA-II は腫瘍の増大に伴い産生量も上昇してくるものである。このことに両腫瘍マーカーの相違が示されている。実際、腫瘍最大径10cm 以上の大肝癌50例中 AFP 産生肝癌は34例(68%)にとどまったのに対し、PIVKA-II は44例(88%)と大部分が陽性であった。一方、腫瘍最大径2cm 以下の小肝癌では AFP 産生肝癌は130例中75例(57.7%)みられたのに対し、PIVKA-II 陽性は13例(10%)のみであった。

AFP と腫瘍の分化度に関して陰性群では陽性群に比べ高分化型が多く、Spearman の順位相関係数による検討でも相関がみられた。また、腫瘍の悪性度、予後に関しても AFP 陽性患者の予後は悪かった。諸家の報告からも同様の結果が多く⁸⁾⁻¹⁰⁾、核 DNA ploidy pattern よりみた肝細胞癌の生物学的特性でも diploid 群に比べ aneuploidy 群で分化度が低く AFP 値が高いとの報告が多い¹¹⁾⁻¹³⁾。また、p53変異頻度と分化度および AFP 値に相関関係がみられたとの報告もある¹⁴⁾。AFP 陽性肝細胞癌は陰性肝細胞癌に比べ増殖活性が高く、より腫瘍の脱分化が活発な状態にあるものと推察される¹⁵⁾。しかし、AFP 産生肝癌はなぜ生物学的悪性度が高いのか、いまだ詳細は不明である。AFP は免疫抑制作用を有するという in vitro での研究は多くみうけられる¹⁶⁾¹⁷⁾が、腫瘍がある程度大きくなれば細胞性免疫は AFP 値の高低にかかわらず低下するものと思われる。

PIVKA-II においても1984年 Liebman ら¹⁸⁾により初めて肝細胞癌患者で高値をとることが報告されて以来、さまざまな研究が行われており、PIVKA-II が肝細胞癌の診断に有用であるのみならず、腫瘍径や脈管侵襲、被膜浸潤、肝内転移などの腫瘍進展因子の有無をよく反映しているとの報告は多い¹⁴⁾¹⁹⁾。自験例においても Spearman の順位相関係数を用い PIVKA-II と臨床病理学的各因子を検討したところ被膜浸潤、門脈腫瘍栓、肝内転移、分化度と有意な相関を示した。また、Stepwise 法を併用した Cox の比例ハザードモデルを用い多変量解析を行った結果 PIVKA-II 値、門脈腫瘍栓、肝内転移の3因子が選択され、PIVKA-II 値が予後を規定する重要な因子となりうることを示唆された。

PIVKA-II は肝癌細胞で産生されることがさまざまな視点から示されている²⁰⁾⁻²²⁾が、その産生機序についてはいまだ確定していない。γ-carboxylase 活性の低下によるもの²³⁾やプロトロンビン前駆体の過剰産生が一因であるというもの²⁴⁾や、肝細胞癌部における

Vitamin K 濃度の低下がみられることから Vitamin K 濃度がある閾値以下まで下がったとき carboxylation 異常がおこるのではないかと仮説を唱えるものもある²⁵⁾。しかし、これらはいずれも反駁的であり定まった見解は得られていない。そもそも PIVKA-II というものがただ単にある程度進行した肝細胞癌の結果をみているのか、はたまたそれ自体が増殖因子として働いているのかという疑問が湧く。PIVKA-II 陽性群で PCNA の発現が高いとの報告や²⁶⁾、活性型プロトロンビンが腫瘍増殖作用を有するとの報告もあり²⁷⁾²⁸⁾、異常プロトロンビンである PIVKA-II そのものが腫瘍増殖因子でありうることも考えられる。一方、PIVKA-II 値が pH による影響をうけ pH4~6 で著明に上昇するとの報告もある²⁹⁾ことから腫瘍がある程度増大し低酸素状態、内部壊死に陥りアシドーシスに傾くと PIVKA-II 値が劇的に上昇するとの仮説も成り立つであろう。これらの問題はいまだ解明されておらず興味のもたれるところである。

肝細胞癌における AFP、PIVKA-II の正診率については諸文献によると AFP、PIVKA-II の false positive の頻度はそれぞれ29.9~45.8%、6.3~22.0%³⁰⁾⁻³³⁾で、AFP に比べ PIVKA-II の正診率は良い。自験例における AFP、PIVKA-II の陽性率は全体で61.0%、36.9%、小肝細胞癌では57.7%、10%と小細胞癌では AFP が全体での陽性率とあまり遜色がないのに対し PIVKA-II では診断率が低下する。しかし、444例中3例と非常に稀ではあるが PIVKA-II 値が1.0AU/ml を越える小肝細胞癌もみられ、門脈腫瘍栓または肝内転移を全例に認めたため、このような症例では小肝細胞癌といえどもすでに進行癌と認識する必要があるものと思われる。近年、PIVKA-II において高感度測定が可能となり今後小肝細胞癌における診断能の向上が期待される。

文 献

- 1) 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. 日臨外医学会誌 50: 278-283, 1989
- 2) Kodama T, Yokoi T, Arima K et al: Clinical significance of abnormal prothrombin (PIVKA-II) in the plasma of patients with hepatocellular carcinoma. Tumor Res 22: 63-70, 1987
- 3) Fujiyama S, Izuno K, Gohshi K et al: Clinical usefulness of der-γ-Carboxyprothrombin assay in early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 36: 1787-1792, 1991
- 4) 三澤一仁, 宇根良衛, 中島保明ほか: 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 . 日消外会誌 25 : 2308 2313, 1992
- 5) Suehiro T, Sugimachi K, Matsumata T et al : Protein induced by vitamin K absence or antagonist II as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 73 : 2464 2471, 1994
 - 6) Saitoh S, Ikeda K, Koida I et al : Serum des-gamma-Carboxy prothrombin concentration determined by the avidin-biotin complex method in small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 74 : 2918 2923, 1994
 - 7) Aoyagi Y, Oguro M, Yanagi M et al : Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in monitoring recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 77 : 1781 1786, 1996
 - 8) Scudamore CH, Ragaz J, Kluftinger AM et al : Hepatocellular carcinoma : a comparison of oriental and caucasian patients. *Am J Surg* 155 : 659 662, 1988
 - 9) Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y et al : Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels : analysis of 606 patients. *Cancer* 64 : 1700 1706, 1989
 - 10) Sutton FM, Russel NG, Buinee VF et al : Factors affecting the prognosis of primary liver carcinoma. *J Clin Oncol* 6 : 321 328, 1988
 - 11) 石津寛之, 内野純一, 宇根良衛ほか : 核 DNA ploidy pattern よりみた肝細胞癌の生物学的特性 . 肝臓 29 : 1078 1086, 1988
 - 12) 藤元治朗, 岡本英三, 山中若樹ほか : 肝細胞癌の核 DNA 解析 . 日外会誌 90 : 1568 1570, 1989
 - 13) 祐森泰郎, 越智次郎, 三浦賢佑ほか : ヒト肝細胞癌の flow cytometry による核 DNA 量の検討 . 日消病会誌 87 : 83 89, 1990
 - 14) Hayashi H, Sugio K, Matsumata T et al : The clinical significance of p53 gene mutation in hepatocellular carcinoma from Japan. *Hepatology* 22 : 1702 1707, 1995
 - 15) 小林慶太, 山下祐一, 蒲池正浩ほか : 肝細胞癌における AFP 発現と顕微蛍光測定法を用いた核 DNA 定量による細胞増殖動態の検討 . 癌と治療 21 : 95 101, 1994
 - 16) Ruoslahti E : α -fetoprotein in cancer and fetal development. *Adv Cancer Res* 29 : 275 346, 1979
 - 17) Murgita RA, Hooper DC, Stegagno M et al : Characterization of murine inhibitory T lymphocytes : functional and phenotypic comparison with an adult T cell subset activated in vitro by alpha-fetoprotein. *Eur J Immunol* 11 : 957 64, 1981
 - 18) 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
 - 19) Sakon M, Monden M, Gotoh M et al : Relationship between pathologic factors and abnormal levels of des- γ -carboxyprothrombin and α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma *Am J Surg* 163 : 251 256, 1992
 - 20) Okuda H, Obata H, Nakanishi T et al : Production of abnormal prothrombin (des- γ -carboxyprothrombin) by hepatocellular carcinoma-A clinical and experimental study. *J Hepatol* 4 : 357 363, 1987.
 - 21) 小野 稔, 大田人可, 大平基之ほか : γ カルボキシレーションの異常はプロトロピンの細胞外分泌に影響するか? 医のあゆみ 152 : 123 124, 1990
 - 22) 南野隆一 : 肝細胞癌における PIVKA-II の免疫組織化学的検討 . 肝臓 32 : 775 780, 1991.
 - 23) Shah DV, Engelke JA, Suttie JW et al : Abnormal prothrombin in the plasma of rats carrying hepatic tumors. *Blood* 69 : 850 854, 1987
 - 24) Ono M, Ohta H, Ohhira M et al : Measurement of immunoreactive prothrombin, des- γ -Carboxy prothrombin, and Vitamin K in human liver tissues : overproduction of immunoreactive prothrombin in hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 85 : 1149 1154, 1990
 - 25) Huisse MG, Leclercq M, Belghiti J et al : Mechanism of the abnormal vitamin K dependent γ -carboxylation process in human hepatocellular carcinomas. *Cancer* 74 : 1533 1541, 1994
 - 26) Suehiro T, Matsumata T, Itasaka H et al : Des-gamma-carboxy prothrombin and proliferative activity of hepatocellular carcinoma. *Surgery* 117 : 682 691, 1995
 - 27) Carney DH, Herbosa GJ, Stienberg J et al : Double signal hypothesis for thrombin initiation of cell proliferation. *Semin Thromb Hemost* 12 : 231 240, 1986
 - 28) Medrano EE, Cafferata EGA, Larcher F et al : Role thrombin in the proliferative response of T-47D mammary tumor cells. *Exp Cell Res* 172 : 354 364, 1987
 - 29) 関谷千尋 : 肝細胞癌の腫瘍マーカー(PIVKA-II) . 臨化 32 : 1254 1261, 1996
 - 30) 近藤忠亮, 江草國之, 岩川五郎ほか : 肝細胞癌における PIVKA-II 測定の臨床的意義 . 臨と研 67 : 1333 1340, 1990
 - 31) 谷内 昭, 内野純一, 菅 充生ほか : 肝細胞癌にお

ける PIVKA-II の測定 . 臨と研 70 : 1584 1590,
1993
32) 伊藤 圓 ,堀口祐爾 ,今井英夫 : 肝細胞癌における
PIVKA-II 測定の意義 . 臨と研 70 : 2937 2942,

1993
33) 藤山重俊 ,平岡武久 ,守 且孝ほか : 肝細胞癌にお
ける PIVKA-II 測定の臨床的評価 . 臨と研 71 :
229 237, 1994

Clinicopathological Significance of Alpha-fetoprotein and PIVKA-II
Measurement in Operated Patients with Hepatocellular Carcinoma

Kazuyuki Takenami, Ken Takasaki, Masakazu Yamamoto, Masashi Tsugita, Atsushi Aruga,
Takafumi Suzuki, Takehito Ohtsubo, Hideki Kobayashi and Satoshi Katagiri
Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

The clinical significance of AFP and PIVKA-II measurement was studied in 444 resected hepatocellular carcinomas (HCC) The positive rate was 61.0% for AFP, 36.9% for PIVKA-II and 70.9% for the combination of the two, respectively. No significant correlation was found between serum AFP and plasma PIVKA-II levels ; therefore these markers seemed to be complementary. In 130 patients with HCC smaller than 2cm in diameter, the positive rate was 57.7% for AFP and 10.0% for PIVKA-II, respectively, these findings indicate that elevation of plasma PIVKA-II was more rarely found than that of serum AFP in small HCC. Correlation between AFP, PIVKA-II and the clinicopathological factors was analyzed by Spearman's rank correlation test. Significant correlations were observed between AFP and vp, differentiation, and im, whereas there were significant correlations between PIVKA-II and stage, vp, im, fc-inf, maximal tumor diameter, and differentiation. The survival rate after the operation was significantly lowest in the highest plasma PIVKA-II group, as well as in the highest serum AFP group. The multivariate analysis by Cox's proportional hazard model, using stepwise regression analysis, suggested that plasma PIVKA-II levels, as well as vp and im, would be some of the most important prognostic factors.

Key words : hepatocellular carcinoma, AFP, PIVKA-II, multivariate analysis, prognostic factor

[Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 25 31, 2000]

Reprint requests : Kazuyuki Takenami Department of Surgery, Institutl of Gastroenterology, Tokyo
Woman's Medical University
8 1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162 8666 JAPAN