

原 著

肝移植レシピエントにおける肝細胞癌再発予測因子としての PIVKA-II の臨床的意義

京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科

藤木 真人 高田 泰次 伊藤 孝司 上本 伸二

はじめに：PIVKA-II は高い特異度を特徴とする腫瘍マーカーであり，肝硬変における肝細胞癌発生の早期診断や，肝細胞癌における治療効果の判定，予後予測において活用されてきた。しかし，末期肝硬変または肝細胞癌を合併した肝移植レシピエントにおける PIVKA-II の意義についてはいまだ明らかにされていない。対象と方法：1999 年から 2005 年までに当院で肝移植を行った肝細胞癌を合併しない肝硬変 24 例と肝細胞癌合併 123 例を対象とし，PIVKA-II の測定値分布，PIVKA-II と肝細胞癌病理組織学的検査所見ならびに予後との関連について検討した。結果：肝細胞癌を合併しない肝硬変症例の 58% で PIVKA-II が陽性となった。PIVKA-II 陽性群の Child-Pugh score, MELD score の平均値はそれぞれ 10.8 点, 20.9 点で，陰性群よりも有意に高かった ($p < 0.05$)。肝細胞癌症例においては，PIVKA-II > 400 mAU/ml 群における 5 年累積再発率は，PIVKA-II ≤ 400 mAU/ml 群と比較して有意に不良であり (60% vs. 13%, $p < 0.01$)，多変量解析でも独立した再発予測因子となった (相対危険率 5.984, $p < 0.01$)。組織学的門脈浸潤陽性群は陰性群よりも PIVKA-II の中央値が有意に高かった ($p < 0.01$)。考察：肝硬変症例の PIVKA-II 陽性率が高い原因として，対象群の肝機能障害が重度であることが考えられる。PIVKA-II は肝細胞癌の病理組織学的特徴と密接に関連し，肝移植後の再発予測因子として非常に有用な腫瘍マーカーである。

はじめに

PIVKA-II は，元来，肝実質障害やビタミン K 欠乏により上昇することが知られていたが，1984 年に Liebman ら¹⁾が肝細胞癌において上昇することを報告して以来，腫瘍マーカーとして AFP と並んで広く使用されるようになった。

PIVKA-II は，AFP と比較して高い特異性を特徴とするため，肝硬変症例のフォローアップ中に陽転化した場合には肝細胞癌発生を強く疑う根拠となり，早期診断に有用とされてきた。また，肝細胞癌症例に対しては，外科的切除や TAE, ラジオ波焼灼療法などの治療効果の判定，治療後の経過観察，予後予測において活用されてきた。

しかし，肝移植の分野においては，その有用性

は十分に検討されていない。今回，我々は当施設において肝移植の適応となった肝硬変・肝細胞癌患者を対象とし，肝移植レシピエントにおける PIVKA-II 測定値の分布，病理組織学的検査所見との関連，再発予測因子としての PIVKA-II の有用性について検討を行った。

対象と方法

1999 年 2 月から 2005 年 12 月までに当科で肝移植が実施された症例のうち，PIVKA-II が測定された，肝細胞癌を合併しない肝硬変症例 24 例と，肝細胞癌症例 123 例を対象とした (Table 1)。肝細胞癌の診断は病理組織学的診断に基づくものとし，術前画像診断にて指摘されずに摘出肝病理組織学的診断にて肝細胞癌を診断された症例も肝細胞癌症例に含めた。術前に長期抗生剤投与などのビタミン K 吸収障害を伴う治療を受けた症例は除外した。

<2007 年 2 月 28 日受理>別刷請求先：藤木 真人
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学
医学部附属病院肝胆膵・移植外科

Table 1 Demographic information and etiology of liver disease

| | Cirrhosis n = 24 | HCC n = 123 |
|----------------------|---------------------|-----------------------|
| Age (yrs) | 47.0 ± 11.2 | 53.8 ± 8.7 |
| Gender (male/female) | 14/10 | 89/38 |
| AFP (ng/ml) | 3.2(1.4-89.4) * | 28.8(0.9-212,220.0) * |
| Tumor size (cm) | — | 2.5(0.4-22.5) * |
| No. of tumor nodules | — | 2(1-380) * |
| Etiology | | |
| HCV | 9 | 65 |
| HBV | 7 | 44 |
| HCV and HBV | 0 | 4 |
| Alcohol | 2 | 3 |
| PBC | 1 | 3 |
| Cryptogenic | 1 | 3 |
| Others | 3 | 1 |

HCV : hepatitis C ; HBV : hepatitis B ; PBC : primary biliary cirrhosis

Data are represented by mean ± standard deviation except AFP, Tumor size and No. of tumor nodules.

* Data of AFP, Tumor size and No. of tumor nodules are represented by median and range.

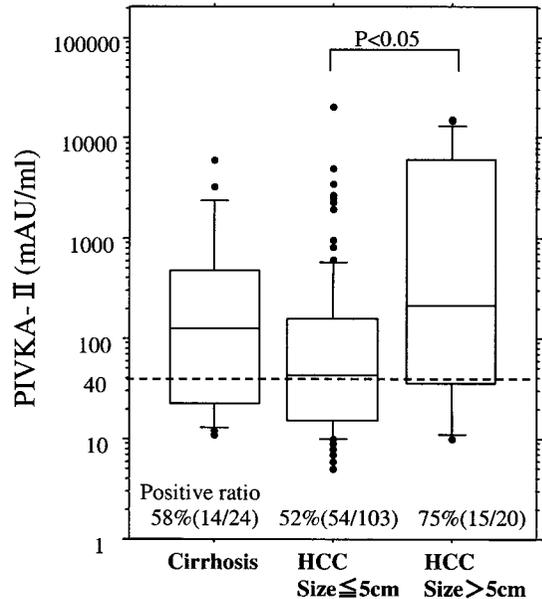
PIVKA-II の測定は、MU3 抗 PIVKA-II モノクローナル抗体を用いた ELISA 法を測定原理としたピコルミ® PIVKA-II キット (三光純薬) を使用した。Cut-off 値は製造元の添付文書に従い 40 mAU/ml とした。

肝硬変症例においては、PIVKA-II 異常高値の背景因子を探るため、PIVKA-II 陰性群と PIVKA-II 陽性群の 2 群にわけ、両群間の患者背景因子、術前検査値、術後病理組織学的検査所見に関して比較を行った。

肝細胞癌症例においては、再発危険因子となりうる PIVKA-II を含めた 11 因子について、各因子別に 2 群にわけ再発率を算出し、両群間の差を検討した。有意差を認めた術前危険因子に関しては Cox の比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。また、肝細胞癌の病理組織学的特徴と PIVKA-II 測定値との関連を検討した。

統計学的解析には Mann-Whitney 検定、 χ^2 検定を用いた。累積再発率は Kaplan-Meier 法にて算出し、log-rank 法にて両群間の差を検討した。いずれの検定においても $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

Fig. 1 Serum PIVKA-II levels in patients with cirrhosis and HCC. Dot line indicate a cut-off level of PIVKA-II. Fifty-eight percents of cirrhosis patients without HCC were positive for PIVKA-II. The positive ratio of PIVKA-II and serum PIVKA-II levels in patients with HCC increase as tumor sizes increase.



結 果

1) 肝硬変症例における PIVKA-II 陰性群と PIVKA-II 陽性群の比較

摘出肝でも肝細胞癌を認めない肝硬変症例では術前 PIVKA-II は 11mAU/ml から 6,080mAU/ml の間に広く分布し、58% が偽陽性となった (中央値 80mAU/ml) (Fig. 1)。

PIVKA-II 陽性群の血清アルブミン値は、PIVKA-II 陰性群と比較して有意に低く、Child-Pugh score, MELD score は有意に高い結果となり ($p < 0.05$)、PIVKA-II 陽性群は PIVKA-II 陰性群と比較して肝機能障害が進行した状態であった (Table 2)。一方、MELD score 計算式の構成因子である T-Bil, creatinine, PT-INR は個々の因子の比較においては両群間で有意差は認められなかった。年齢、性別、胆道系酵素、凝固系検査、肝硬変の原因、摘出肝の病理所見には統計学的有意差を認めなかった。

Table 2 Comparisons of clinicopathological variables between PIVKA-II negative group and PIVKA-II positive group

| | PIVKAII < 40 n = 10 | PIVKA ≥ 40 n = 14 | p value |
|---------------------------|------------------------|----------------------|----------|
| Age (yrs) | 47.7 ± 14.4 | 46.5 ± 9.2 | NS |
| Gender (male/female) | 5/5 | 9/5 | NS |
| Albumin (mg/dl) | 3.17 ± 0.42 | 2.73 ± 0.44 | p < 0.05 |
| T-Bil. (mg/dl) | 5.91 ± 10.03 | 5.31 ± 5.04 | NS |
| γGTP (IU/l) | 56.4 ± 46.5 | 92.5 ± 153.4 | NS |
| Creatinine (mg/dl) | 1.04 ± 0.78 | 1.18 ± 0.78 | NS |
| Plt (10 ⁴ /μL) | 7.7 ± 7.8 | 9.8 ± 10.6 | NS |
| PT-INR | 2.00 ± 0.91 | 1.85 ± 0.49 | NS |
| APTT (scds) | 39.2 ± 19.5 | 42.8 ± 24.5 | NS |
| HPT (%) | 53.2 ± 30.6 | 39.4 ± 20.3 | NS |
| MELD score | 16.7 ± 8.1 | 20.9 ± 4.5 | p < 0.05 |
| Child-Pugh score | 9.0 ± 1.3 | 10.8 ± 2.4 | p < 0.05 |
| AFP (ng/ml) | 4.1 (1.4–89.4) | 3.0 (1.5–14) | NS |
| CEA (ng/ml) | 3.2 (1.9–8.2) | 4.65 (2.6–12.9) | NS |
| CA19-9 (U/ml) | 60 (28.7–160.8) | 66.15 (1.0–141.5) | NS |
| CA125 (U/ml) | 197.3 (32.5–569.9) | 244.9 (25.6–2,958.0) | NS |
| Etiology | | | NS |
| HCV | 6 | 3 | |
| HBV | 2 | 5 | |
| Alcoholic | 0 | 2 | |
| PSC | 0 | 1 | |
| PBC | 1 | 1 | |
| Others | 1 | 2 | |
| Fibrosis staging | | | NS |
| F1-3 | 1 | 0 | |
| F4 | 9 | 13 | |

2) 肝細胞癌症例における PIVKA-II と肝移植後の再発率との関係

肝細胞癌症例における PIVKA-II は、5mAU/ml から 20,600mAU/ml の間に分布し、中央値は 52 mAU/ml で感度は 56% であった。また、腫瘍径 > 5cm の群は、腫瘍径 ≤ 5cm の群と比べて有意に PIVKA-II の上昇を認めた (Fig. 1)。

PIVKA-II > 400mAU/ml 群における累積再発率は、PIVKA-II ≤ 400mAU/ml 群と比較して有意に不良であった (p < 0.0001 : log-rank test) (Fig. 2)。また、PIVKA-II > 400mAU/ml 群の再発症例は全例が術後 2 年以内に再発しているのに対し、PIVKA-II ≤ 400mAU/ml 群における術後 2 年以内の再発は観察期間内再発の 62.5% (8 例中 5 例) であり、最も遅い再発は術後 44 か月であった。

3) 肝細胞癌症例における肝移植後の再発危険因子

単変量解析では、ミラノ基準逸脱例 (p = 0.0044)、5cm を超える腫瘍径 (p < 0.0001)、10 個を超える腫瘍数 (p < 0.0001)、PIVKA-II > 400 mAU/ml (p < 0.0001)、AFP > 400ng/ml (p < 0.0001)、病理組織学的門脈浸潤陽性例 (p < 0.0009)、低分化型腺癌 (p < 0.0001) において有意に再発率の上昇を認めた (Table 3)。また、各危険因子を有する群では、全再発症例が 3 年以内に再発しているのに対し、危険因子を有さない群では 3 年を超えて緩徐に再発を起こす症例が認められた。

有意差を認めた危険因子のうち、ミラノ基準逸脱を除いた術前因子 4 項目、すなわち 5cm を超える腫瘍径、10 個を超える腫瘍数、PIVKA-II > 400 mAU/ml、AFP > 400ng/ml を共変量とした多変

Fig. 2 Recurrence rates in 123 patients with HCC who underwent liver transplantation in relation to serum PIVKA-II level. The cumulative recurrence rate at 5 years in the group with PIVKA-II > 400mAU/ml was significantly higher than in those with PIVKA-II ≤ 400mAU/ml (p < 0.0001).

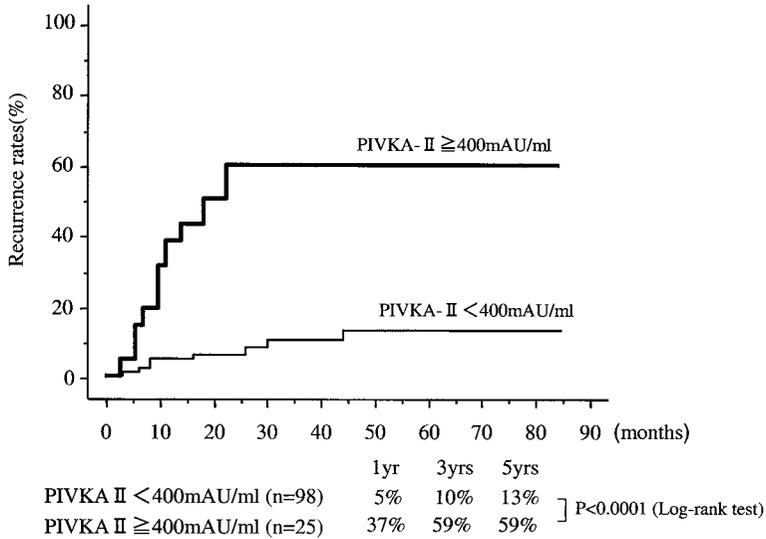


Table 3 Univariate Analyses of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma

| Variable | p value | Incidence of Recurrence | | |
|-----------------------------------|------------|-------------------------|------|------|
| | | 1yr | 3yrs | 5yrs |
| Age > 60yrs | NS | | | |
| Male gender | NS | | | |
| Positive for anti-HCV | NS | | | |
| Positive for HBsAg | NS | | | |
| Milan criteria | p = 0.0044 | | | |
| Meeting the Milan criteria | | 2% | 7% | 12% |
| Not meeting the Milan criteria | | 20% | 34% | 34% |
| Tumor size | p < 0.0001 | | | |
| ≤ 5cm | | 6% | 12% | 15% |
| > 5cm | | 56% | 78% | 78% |
| No. of tumor | p < 0.0001 | | | |
| ≤ 10 | | 7% | 14% | 17% |
| > 10 | | 46% | 64% | 64% |
| PIVKA-II | p < 0.0001 | | | |
| ≤ 400mAU/ml | | 5% | 10% | 13% |
| > 400mAU/ml | | 37% | 59% | 59% |
| AFP | p < 0.0001 | | | |
| ≤ 400ng/ml | | 4% | 10% | 13% |
| > 400ng/ml | | 32% | 50% | 50% |
| vp | p = 0.0009 | | | |
| negative | | 3% | 9% | 12% |
| positive | | 22% | 37% | 37% |
| Pathological grading | p < 0.0001 | | | |
| well or moderately differentiated | | 1% | 11% | 14% |
| poorly differentiated | | 49% | 55% | 55% |

量解析では、10個を超える腫瘍数、PIVKA-IIの2項目が独立した再発危険因子となった (Table 4)。

4) PIVKA-II と肝細胞癌病理組織学的検査所見との関連

摘出肝の病理組織学的検査所見における門脈浸潤陽性群のPIVKA-IIの中央値は100mAU/mlであるのに対し、陰性群の中央値は35.5mAU/ml

であり、門脈浸潤陽性群においてPIVKA-IIは有意に高値であった ($p < 0.01$) (Fig. 3)。

高分化型腺癌、中分化型腺癌群、低分化型腺癌群におけるPIVKA-IIの中央値はそれぞれ24 mAU/ml, 54mAU/ml, 128mAU/mlであり、中分化型腺癌群と低分化型腺癌群は高分化型腺癌群と比較してそれぞれ有意に高値であった ($p < 0.05$, $p < 0.05$)。

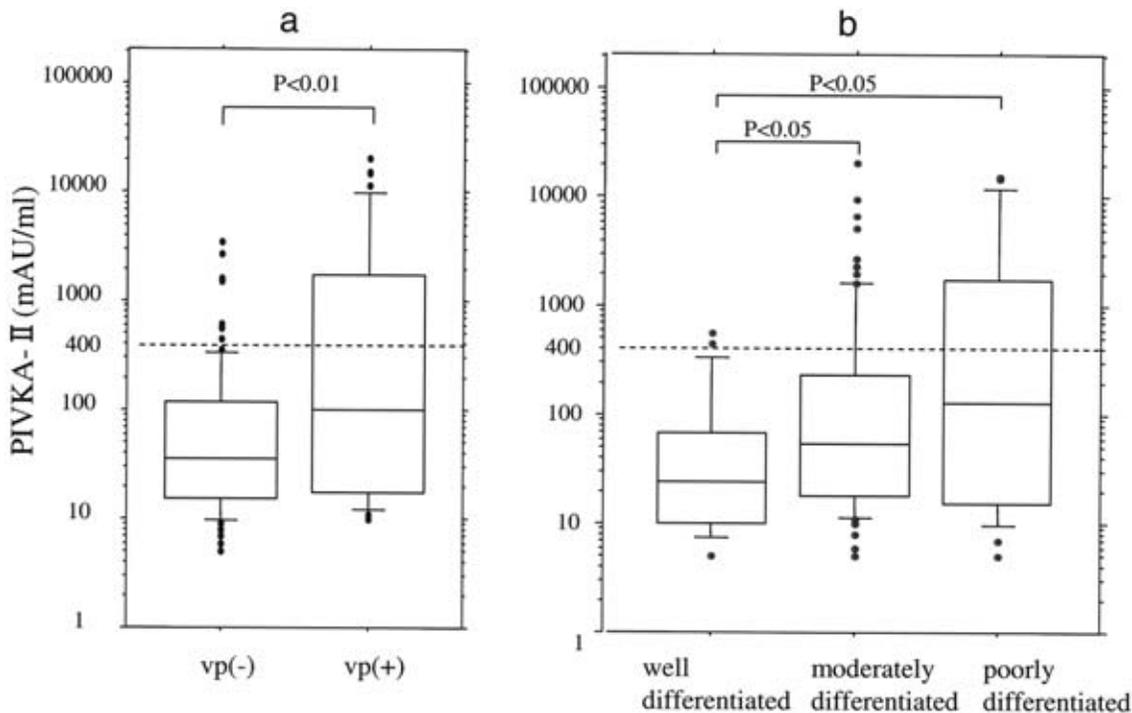
また、術後再発危険因子であるPIVKA-II ≥ 400 mAU/ml群のうち、72% (18/25)が門脈浸潤陽性、36% (9/25)が低分化型腺癌と診断された。これはPIVKA-II < 400 mAU/ml群において26% (25/98)が門脈浸潤陽性例、15% (15/98)が低分化型腺癌と診断されたのと比較して有意に高率であった ($p < 0.0001$, $p = 0.0198$)。

Table 4 Multivariate Analysis

| Variables | Relative Risk | 95%CI | p value |
|----------------------|---------------|--------------|---------|
| Tumor size > 5cm | 2.599 | 0.694-9.733 | 0.1561 |
| No. of tumor > 10 | 3.374 | 1.154-9.866 | 0.0263 |
| PIVKA-II > 400mAU/ml | 5.982 | 2.197-16.289 | 0.0005 |
| AFP > 400ng/ml | 2.204 | 0.632-7.689 | 0.2150 |

RR : relative risk ; 95%CI : 95% confidence interval.

Fig. 3 Serum PIVKA-II levels in relation to pathological variables of HCC. vp:histological portal venous invasion:Dot lines indicates serum PIVKA-II level of 400mAU/ml. a : Serum PIVKA-II levels in HCC patients with vp (+) was significantly higher than in patients with vp (-) ($p < 0.01$). b:Serum PIVKA-II levels in HCC patients with poorly differentiated carcinoma and moderately differentiated carcinoma were significantly higher than in patients with well differentiated carcinoma ($p < 0.05$, $p < 0.05$, respectively).



考 察

PIVKA-II は肝細胞癌に対する高い特異度を特徴とする腫瘍マーカーであり、医学中央雑誌で「肝細胞癌」「PIVKA」「特異度」をキーワードとして2000年から2006年までについて検索したところ、本邦における特異度に関する報告は90～100%であった²³⁾。しかし、閉塞性黄疸、肝内胆汁うっ滞などのビタミンK吸収障害や、ビタミンKサイクルを阻害するワーファリンや広域スペクトラムの抗生剤を投与された場合にも上昇するため、注意が必要である。自験例では上記に該当する投薬を受けた症例を除外して解析を行ったが、肝細胞癌非合併肝硬変群で偽陽性率が58%とこれまでの報告と比較して著明に高値であった。

PIVKA-II が肝細胞癌以外の原因で上昇する要因の一つとして、機序は不明だがアルコール性肝障害が知られている。崎園ら⁴⁾はアルコール性肝硬変患者18例中8例(44.4%)においてPIVKA-IIが陽性であったと報告している。自験例の肝硬変症例には2例のアルコール性肝硬変が含まれており、PIVKA-IIの値は63mAU/ml, 263mAU/mlと両者ともに陽性であった。しかし、14例のPIVKA-II陽性肝硬変のうち、12例はアルコール以外の原因によるものであり、最高値は6,080 mAU/mlにまで達することから、アルコール性肝障害以外のPIVKA-II上昇のメカニズムが存在することは明らかである。

自験例肝硬変症例におけるPIVKA-IIの陽性率が高い原因として、これまでの報告が慢性肝炎、早期肝硬変も対象に含めているのに対し、自験例の対象症例が肝移植の適応となる末期肝硬変の状態であることが、影響している可能性がある。実際に、対象の肝硬変症例のChild-Pugh scoreの平均値は10.0点、MELD scoreの平均値は19.2点といずれも高値であり、この値による3か月死亡率は約10%と予想される末期肝硬変状態である⁵⁾。また、PIVKA-II陽性群と陰性群との比較では、陽性群において両scoreが有意に高値であり、肝機能障害が進行した状態であった。したがって、PIVKA-II陽性群では、進行した肝機能障害によってビタミンKサイクルの活性が低下し、異常

プロトロンビンであるPIVKA-IIの産生が亢進したと思われる。

臨床の現場においては、重度肝硬変患者にPIVKA-IIの上昇を認めた場合、肝細胞癌の発生を除外するために画像診断が必要である。自験例による検討では、画像診断にて肝細胞癌が発見されない場合、術前のPIVKA-IIの値は肝移植の成績に影響を与えなかった(1年生存率; PIVKA-II陽性群 92.9%, PIVKA-II陰性群 80.0%)。また、画像診断において肝細胞癌が診断されず、摘出肝の病理検査にて肝細胞癌の指摘を受けた症例は、15例のPIVKA-II陽性肝硬変患者のうち1例のみであり、画像診断の診断能は極めて高い。なお、この症例において、術後の肝細胞癌再発は認められていない。これらの結果から、術前にPIVKA-IIが高値であっても、画像診断で肝細胞癌の存在が指摘されない場合は、臨床的意義は少ないと思われる。

今回、我々は末期肝硬変状態において、PIVKA-IIの陽性率が高くなることを報告したが、肝細胞癌症例における検討でも、合併した肝硬変がPIVKA-IIに与える影響を考慮する必要があった。しかし、Child-Pugh score(≤ 9 , ≥ 10)、腫瘍径(≤ 5 cm, > 5 cm)、門脈浸潤(陽性、陰性)を独立変数とし、共変量PIVKA-IIに与える影響を分散分析により解析したところ、後2因子はPIVKA-IIに影響を与えた($p < 0.05$)が、Child-Pugh scoreによる影響は有意ではないと判定された。よって、肝細胞癌症例においては腫瘍によって産生されるPIVKA-IIの影響が大きいと判断し、肝硬変による影響は無視してその後の解析を行った。

肝細胞癌が肝移植の適応となってからの永年の課題は、移植後癌再発のリスクを術前にいかに評価するかである。肝細胞癌に対する肝移植の適応に関しては、ミラノ基準逸脱例の中にも予後良好な症例が含まれることから、近年、各施設において拡大された新基準が模索されている^{6)~8)}。その適応基準においてPIVKA-IIを含めた腫瘍マーカーの採用を提唱する施設は少数派である⁹⁾¹⁰⁾が、今回の検討においてPIVKA-IIが予後予測因子として

重要な役割を果たす可能性が示された。

再発危険因子の検討における PIVKA-II の cut-off 値に関しては、40mAU/ml, 200mAU/ml, 400mAU/ml, 600mAU/ml および 1,000mAU/ml においてそれぞれ高値群と低値群にわけ検討した結果、40mAU/ml 以外のすべての cut-off 値で高値群において有意に再発率の上昇を認めた。この中で低値群の5年再発率が最も低かった(13%) 400mAU/ml を cut-off 値として採用した。

今回の検討ではミラノ基準逸脱の有無を除くと、5cm を超える腫瘍径、10 個を超える腫瘍数、PIVKA-II > 400mAU/ml, AFP > 400ng/ml, 門脈浸潤陽性、低分化型腺癌の6因子が単変量解析での有意な再発危険因子となった。これらの危険因子の中で、腫瘍の分化度と門脈浸潤の評価は、術後摘出肝における腫瘍全体を対象とした病理組織学的検査が必要であるため、術前評価が不可能である。これら病理組織学的因子を除いた術前因子における多変量解析では、10 個を超える腫瘍数と PIVKA-II > 400mAU/ml が独立した危険因子となり、特に PIVKA-II 高値群の相対危険率は 5.984 で最大であり、術後再発に対し最も影響を与える因子であった。また、PIVKA-II 高値群は全例が術後2年以内に再発しており、術後再発高リスク群であると同時に、低値群と比較してより早期に再発する傾向を認めた。移植後の PIVKA-II は、両群ともに術後1~3か月で速やかに40mAU/ml 以下に減少した。また、再発時の PIVKA-II 陽性率について、再発症例18例のうちワーファリン投与例1例、再発前後に PIVKA-II が測定されていない1例を除く16例において検討したところ、低値群と高値群との間で有意な差は認められなかった(低値群 4/7=57%, 高値群 6/9=67%)。

一方、5cm を超える腫瘍径は、単変量解析では最も高い5年累積再発率となったが、多変量解析では独立した危険因子とならなかった。これは Fig. 1 で示したように腫瘍径と PIVKA-II の値との間に明らかな相関関係が存在するためと思われる。

腫瘍の病理組織学的性質は、術前診断が不可能であるため移植適応基準に組み入れることができ

ないが、術後再発に対して与える影響の大きさは無視しがたい。中でも、低分化型腺癌症例は術後10か月以内という早い時期に全症例の49%に及ぶ症例が再発している。これは低分化型腺癌が極めて生物学的悪性度が高く、増殖速度の速いことを示す結果であり、肝移植の適応としては望ましくない組織型である。PIVKA-II はこれらの病理組織学的性質を反映することが知られている¹¹⁾。Koike ら¹²⁾は初発肝細胞癌患者の3年間に及ぶ観察期間において、門脈浸潤と診断される1~22か月前に血中の PIVKA-II の上昇を認め、さらに肝細胞癌診断時に PIVKA-II が陽性であることが門脈浸潤に進展する最も大きな危険因子であったと報告している。今回の検討においても、門脈浸潤陽性群において有意に PIVKA-II の値は高値であった。また、PIVKA-II > 400mAU/ml の群では、門脈浸潤陽性例が72%、低分化型腺癌が36%であり、PIVKA-II ≤ 400mAU/ml の群と比べてそれぞれ有意に高い頻度となった。PIVKA-II > 400mAU/ml の群には、生物学的悪性度の高い肝細胞癌が多く含まれていることになる。

このように、PIVKA-II は術後の病理診断によってしか判らない組織学的門脈侵襲や分化度を反映する再発予測因子であるため、肝移植適応基準の1要因として活用するべきであると思われる。今回の検討においては、PIVKA-II ≤ 400mAU/ml が肝移植適応基準として適当であると思われる。

文 献

- 1) Liebman H, Furie BC, Tong MJ et al : Desgamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **310** : 1427—1431, 1984
- 2) 久保定徳, 松川正明 : 肝細胞癌の腫瘍マーカー、癌と治療 **31** : 2203—2206, 2004
- 3) 松枝由美, 米澤久子 : IRMA を用いた PIVKA-II 測定キットの基礎的ならびに臨床的検討. *核医技* **19** : 338—345, 2000
- 4) 崎園賢治, 老田達雄, 江藤正明ほか : アルコール性肝硬変における血中 PIVKA-II 上昇の起因の解明. *臨病理* **50** : 289—295, 2002
- 5) Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al : Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* **124** : 91—96, 2003

- 6) Takada Y, Ueda M, Ito T et al : Living donor liver transplantation as a second-line therapeutic strategy for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* **12** : 912—919, 2006
- 7) Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA et al : Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* **88** : 538—543, 2000
- 8) Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al : Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* **33** : 1394—1403, 2001
- 9) Kemmer N, Neff G, Kaiser T et al : An analysis of the UNOS liver transplant registry : high serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* **12** : 1519—1522, 2006
- 10) Shimada M, Yonemura Y, Ijichi H et al : Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma : a special reference to a preoperative des-gamma-carboxy prothrombin value. *Transplant Proc* **37** : 1177—1179, 2005
- 11) Hamamura K, Shiratori Y, Shiina S et al : Unique clinical characteristics of patients with hepatocellular carcinoma who present with high plasma des-gamma-carboxy prothrombin and low serum alpha-fetoprotein. *Cancer* **88** : 1557—1564, 2000
- 12) Koike Y, Shiratori Y, Sato S et al : Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma : a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* **91** : 561—569, 2001

The Impact of PIVKA-II as a Predictor of Hepatocellular Carcinoma Recurrence in Liver Transplant Recipients

Masato Fujiki, Yasutsugu Takada, Takashi Ito and Shinji Uemoto
Department of Gastrointestinal Surgery, Kyoto University

PIVKA-II is a highly specific tumor marker for hepatocellular carcinoma (HCC) and is used to detect HCC early in cirrhosis patients and to assess response to therapy and prognosis in HCC patients. The usefulness of PIVKA-II in liver transplant recipients with end-stage cirrhosis or with HCC has yet to be clarified. **Materials and Methods** : Subjects were 24 cirrhosis patients without HCC and 123 HCC patients undergoing liver transplantation between 1999 and 2005. Subjects were examined for the PIVKA-II distribution and its correlation with histopathological findings of HCC and prognosis. **Results** : We found 58% of cirrhosis patients without HCC were positive for PIVKA-II. The mean Child-Pugh and MELD scores in the PIVKA-II positive group (10.8 and 20.9 points) were significantly higher than in the negative group ($p < 0.05$). Of patients with HCC, cumulative recurrence at 5 years was significantly higher in the group with PIVKA-II > 400 mAU/ml than in those with PIVKA-II ≤ 400 mAU/ml (60% vs. 13%, $p < 0.01$). Multivariate analysis showed that PIVKA-II exceeding 400 mAU/ml was an independent predisposing factor for HCC recurrence (risk ratio, 5.984 ; $p < 0.01$). Median PIVKA-II in patients with positive microscopic portal venous invasion was significantly higher than that in negative patients ($p < 0.01$). **Conclusions** : High positive ratio of PIVKA-II in patients with cirrhosis may be due to severe liver damage. PIVKA-II is thus a highly useful tumor marker as a predisposing factor for HCC recurrence of after liver transplantation, which is closely correlated with histopathological features of HCC.

Key words : PIVKA-II, DCP, liver transplantation, hepatocellular carcinoma, cirrhosis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 1549—1556, 2007]

Reprint requests : Masato Fujiki Department of Gastrointestinal Surgery, Kyoto University
54 Kawara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 JAPAN

Accepted : February 28, 2007