

# 琉球大学学術リポジトリ

## [原著] 肝細胞癌の早期診断における血漿PIVKA-IIの有用性に関する検討

メタデータ	<p>言語:</p> <p>出版者: 琉球医学会</p> <p>公開日: 2010-07-02</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En): PIVKA-II, hepatocellular carcinoma, AFP</p> <p>作成者: 仲吉, 朝邦, 池間, 稔, 大湾, 朝尚, 平山, 良克, 山城, 章裕, 前原, 信人, 佐久川, 廣, 親川, 富憲, 金城, 福則, 斎藤, 厚, Nakayoshi, Tomokuni, Ikema, Minoru, Ohwan, Tomohisa, Hirayama, Yoshikatsu, Yamashiro, Akihiro, Maehara, Nobuto, Sakugawa, Hiroshi, Oyakawa, Tominori, Kinjo, Fukunori, Saito, Atushi</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	<p><a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015878">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015878</a></p>

# 肝細胞癌の早期診断における血漿 PIVKA-Ⅱの有用性に関する検討

仲吉朝邦 池間稔 大湾朝尚 平山良克  
山城章裕 前原信人 佐久川廣 親川富憲  
金城福則 斎藤厚

琉球大学医学部第一内科

(1991年4月15日受付、1991年8月23日受理)

## 緒言

肝細胞癌の血清学的診断および治療効果判定法の1つとして従来より $\alpha$ -fetoprotein(AFP)が用いられているが測定感度や特異性の面から問題があり、肝細胞癌に有用な他の腫瘍マーカーの検討が行われてきた。

今回、われわれはLiebmanら<sup>1)</sup>の報告以来注目されているビタミンK欠乏性凝固第Ⅱ因子(以下、PIVKA-Ⅱ)の臨床的有用性について検討したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 対象および方法

1989年4月から1990年12月の間の当科外来または入院患者のうち、肝細胞癌をはじめとした各種肝疾患とその他の消化器悪性腫瘍を有する100例を対象とした。男性は59例、年齢は25~83才(平均52.8才)に分布し、女性は41例、年齢は34~86才(平均61.0才)であった。疾患の内訳は肝細胞癌19例、肝硬変44例、慢性肝炎16例、その他の良性肝疾患11例、肝細胞癌以外の消化器悪性腫瘍10例(胃癌4例、胆管細胞癌3例、大腸癌2例、膵癌1例)であった。診断は腹部超音波、CT、血管造影、組織診断を含む各種臨床検査所見によってなされた。

血漿PIVKA-Ⅱの測定はEIA法(エーザイ社製

エイテストモノP-Ⅱキット)で行ない、カットオフ値を0.1AU/mlとした。また、ほぼ同時期にAFPを測定しこれと比較検討した。

## 結果

肝細胞癌19例および肝硬変44例における検討では、血漿PIVKA-Ⅱ値は肝細胞癌では0.3AU/ml以上を示すものが多く、最大値41AU/ml、平均値1.24AU/mlであった。肝硬変ではほとんどが0.06AU/ml以下であり、最大値は1.0AU/mlであったが、平均値では0.09AU/mlと低値であった(Fig.1)。

同時に測定したAFP値は肝細胞癌では平均値16.949ng/mlと高値を示し、肝硬変では平均値22.5ng/mlと低値を示した。(Fig.2)。

血漿PIVKA-Ⅱの陽性率は肝細胞癌19例中14例(73.7%)、肝硬変44例中2例(4.5%)、肝細胞癌以外の消化器悪性腫瘍10例中4例(40.0%)で、うち肝転移を伴うものは5例中3例、伴わないものは4例中1例であった。一方、慢性肝炎16例およびその他の良性肝疾患11例中には陽性を示す症例はなかった。また、血漿PIVKA-Ⅱが陽性を示した20例では、そのうち14例(70.0%)が肝細胞癌であった。したがって、肝細胞癌に対する血漿PIVKA-Ⅱの感受性は73.7%、特異性は92.6%であった。腹部超音波

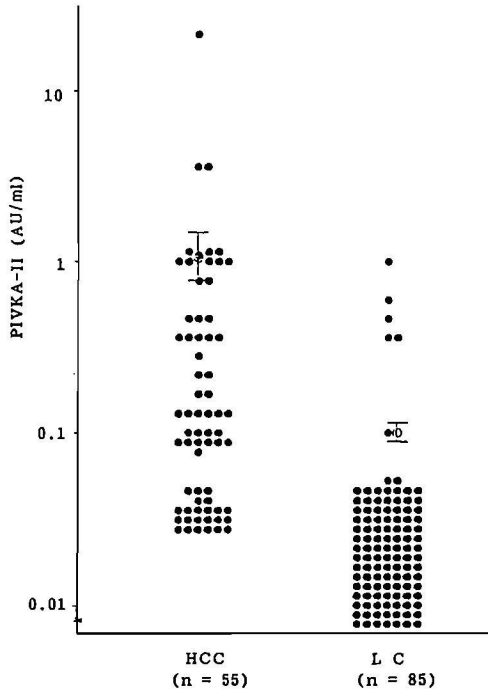


Fig.1. Plasma concentration of PIVKA-II in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis.

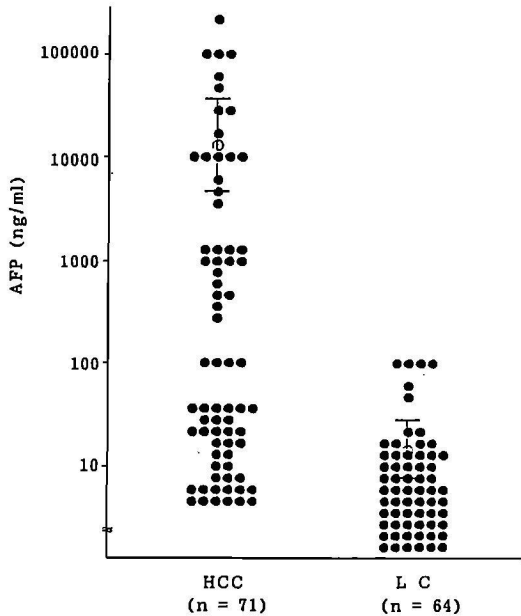


Fig.2. Serum concentration of AFP in patients with hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis.

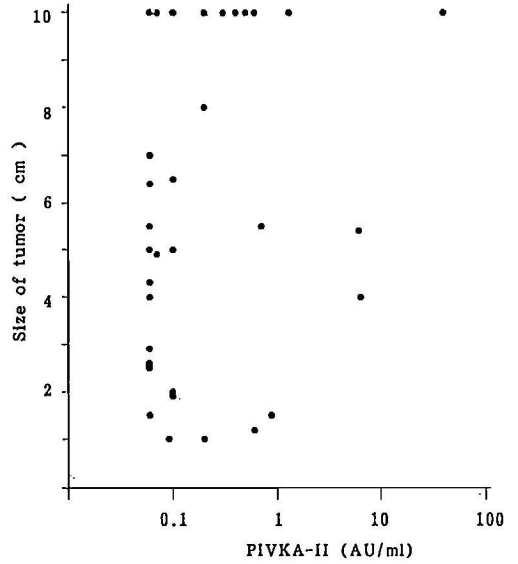


Fig.3. Correlation between plasma concentration of PIVKA-II and tumor diameter in patients with hepatocellular carcinoma.

またはCTによって測定された肝細胞癌の腫瘍径と血漿PIVKA-IIの間には相関は認められなかった(Fig.3)。しかし、直径2cm以下で発見された小肝細胞癌4例では全例が血漿PIVKA-II陽性を示し、そのうち1例では0.9AU/mlと高値を示した。AFPは陰性であったが血漿PIVKA-IIは陽性を示した症例が存在し、AFP400ng/ml未満の肝細胞癌8例中6例(75%)の血漿PIVKA-IIは陽性であった。逆に血漿PIVKA-IIは陰性でも、AFPが陽性であった症例も4例みられ、血漿PIVKA-IIとAFPの間には相関はみられなかった(Fig.4)。

### 考 察

Liebmanら<sup>1)</sup>の報告以来、血漿PIVKA-IIは肝細胞癌の腫瘍マーカーとしての有用性が検討されてきたが、今回の検討では血漿PIVKA-IIの陽性率は肝細胞癌73.7%、肝硬変4.5%、慢性肝炎0%であり、肝細胞癌に対する感受性は73.7%、特異性は92.6%と臨床的には満足される成績であった。本稿と同じ測定系を用いた藤

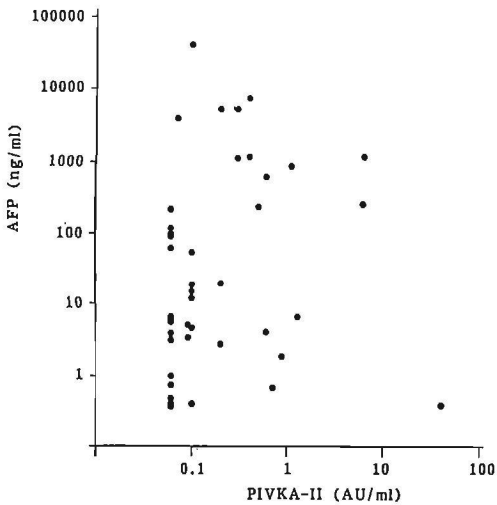


Fig.4. Correlation between plasma concentration of PIVKA-II and serum concentration of AFP in patients with hepatocellular carcinoma.

山ら<sup>2)</sup>、松木ら<sup>3)</sup>、奥田ら<sup>4)</sup>、須江ら<sup>5)</sup>、守屋ら<sup>6)</sup>、小黒ら<sup>7)</sup>、および藤山ら<sup>8)</sup>の成績ではそれぞれ感受性は66.7%、52.0%、58.7%、47.1%、47.0%、53.3%、および60.4%と報告され、今回の結果はこれらよりややすぐれた成績であった。

一方、肝細胞癌に対するAFPの陽性限界を400ng/mlとすると肝細胞癌19例中11例(57.9%)が陽性であった。血漿PIVKA-IIまたはAFPのいずれかが陽性を示したものは19例中17例(89.5%)であり、この組み合わせで陽性率は飛躍的に上昇するので、臨床的には両者を同時に測定するのが望ましいと考えられる。直径2cm以下の小肝細胞癌4例全例でPIVKA-IIは陽性であったが、ほとんど肝全体を占める肝細胞癌にもかかわらず血漿PIVKA-IIが陰性を示した例もあり、今回の検討では腫瘍径と血漿PIVKA-II値との相関はみられなかった。この点については報告者によってそれぞれ異なる成績の報告がみられ、意見の一致はみられていないのが現状である<sup>2,4,5,8)</sup>。

今回の検討では、血漿PIVKA-IIの感受性は低かったので、肝細胞癌のスクリーニング検査として用いるには適当とは言えないが、特異性が高いため肝細胞癌の質的診断において補助的

役割を果たすものと思われる。また、血漿PIVKA-IIが陽性の肝細胞癌例では、その値の経時的変化が、transcatheter arterial embolization(TAE)やリピオドール+抗癌剤動注療法等の治療効果の指標として有用であるとの報告もあり<sup>3,5,8)</sup>、今後の検討が必要と思われる。さらに、Vit.K投与により血漿PIVKA-II値の有意の減少がみられるとの報告や<sup>7,8)</sup>、黄疸、長期の中心静脈栄養管理によるVit.K欠乏や、セフェム系抗生剤の使用でも血漿PIVKA-IIが高値を示す症例もみられる<sup>2,3,7-9)</sup>ことも知られているので、臨床的にはこれらを考慮に入れた上での判定が必要となってくる。

## 結 語

各種肝疾患例を対象として血漿PIVKA-IIを測定し以下の結果を得た。

- 1)血漿PIVKA-IIは肝細胞癌の73.7%に陽性であり、肝硬変、慢性肝炎、他の良性肝疾患での陽性率は低かった。
- 2)血漿PIVKA-IIとAFPとの相関はみられず、両者のcombination assayにより肝細胞癌の89.5%が診断できた。
- 3)血漿PIVKA-II値と腫瘍径との間に相関はみられなかった。
- 4)血漿PIVKA-IIの肝細胞癌に対する感受性は73.7%、特異性は92.6%であった。

以上より血漿PIVKA-IIは肝細胞癌に特異性の高い腫瘍マーカーであり、肝細胞癌の補助診断として有用であるが、感受性がやや低いので、早期発見のためのスクリーニング検査法としては用いにくいと思われた。

## 文 献

- 1) Liebman, H. A., Furie, B. C., Tong, M. J. : Des- $\gamma$ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 310 : 1427-1431, 1984
- 2) 藤山重俊、森下愛文、橋口治、赤星玄夫、白奥博文、相良勝郎、佐藤辰男、本原邦彦、

- 松田一郎: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.医学のあゆみ.134:1107-1109,1985
- 3) 松木康彦、三田村圭二、山口高史、田中直見、相川達也、高橋陽、矢倉道泰、原田英治、大林明、大菅俊明:肝細胞癌における異常プロトロンビン(PIVKA-Ⅱ)とその変動-モノクローナル抗体を用いたELISAによる測定-肝臓.28:1073-1079,1987
  - 4) 奥田博明、中西敏己、古川隆二、橋本悦子、古川みどり、小幡裕:肝細胞癌と異常プロトロンビン PIVKA-Ⅱ.肝胆臓.14:759-766,1987
  - 5) 須江邦彦、伊藤俊雄、東俊宏、岡本毅、桑原直昭、能祖一裕、山田剛太郎、辻孝夫:肝細胞癌の診断と治療効果判定の指標としてのPIVKA-Ⅱの意義.臨牀と研究.67:1554-1560,1990
  - 6) 守屋信宏、大川恵三、相馬法子、中村真江、沼尾宏、棟方正樹、河原田立子、塩谷一春、須藤俊之、相原守夫、吉田豊、和田一穂:肝疾患における PIVKA-Ⅱ.消化器科.11:388-392,1989
  - 7) 小黒仁、青柳豊、斉藤敦、五十嵐健太郎、鈴木康史、上村朝輝、朝倉均:肝細胞癌診断におけるAFP、PIVKA-Ⅱ、シアリル Le<sup>x-1</sup>抗原(SLX)、CA-50、およびDupan-2の臨床的意義.肝臓.30:1589-1595,1989
  - 8) 藤山重俊、森下愛文、柴田淳治、佐藤辰男:肝癌の診断におけるPIVKA-Ⅱの有用性と限界.癌と化学療法.16,PART-Ⅱ:1129-1138,1989
  - 9) 山野雅弘:デス・ガンマ・カルボキシプロトロンビン(ピブカ-Ⅱ).日本臨牀.48.増刊号.999-1002,1990

## **A Clinical Study of the Usefulness of PIVKA-II for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma**

Tomokuni Nakayoshi, Minoru Ikema, Tomohisa Ohwan, Yoshikatsu Hirayama,  
Akihiro Yamashiro, Nobuto Maehara, Hiroshi Sakugawa,  
Tominori Oyakawa, Fukunori Kinjo, and Atushi Saito

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus  
Okinawa, 903-01 Japan

Key words : PIVKA-II, hepatocellular carcinoma, AFP

### **Abstract**

A plasma concentration of PIVKA-II was measured in 19 patients with hepatocellular carcinoma (HCC), 44 with liver cirrhosis, 16 with chronic hepatitis, 11 with other benign liver diseases and 10 with other extrahepatic carcinoma.

An abnormal high value of PIVKA-II was seen in 73.7% of the patients with HCC, and 40% of the patients with extrahepatic carcinoma. On the other hand, only 4.5% of patients with liver cirrhosis showed an elevated value of PIVKA-II, and none of the patients with both chronic hepatitis and other benign liver diseases showed an abnormal value of PIVKA-II.

Sensitivity and specificity of PIVKA-II in HCC were 73.7%, and 92.6%, respectively.

Finally, we suggest that PIVKA-II would be unuseful for screening test in the early detection of HCC, because of its relatively low sensitivity against HCC. However, the test would be useful for the differential diagnosis of the patients having space-occupying lesion in the liver.