

2 肝細胞癌の血清学的診断

見田 有作・青柳 豊

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻
細胞機能講座消化器内科学分野 (第三内科)

Serological Diagnosis of Patients with Hepatocellular Carcinoma

Yusaku MITA and Yutaka AOYAGI

*Division of gastroenterology and hepatology,
Department of cellular function,
Course for molecular and cellular medicine,
Graduate school of medical and dental sciences*

要 旨

肝細胞癌 (HCC) にはアルファフェトプロテイン (AFP) と PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II), さらに AFP-L3 分画 (フコシル化 AFP 分画) という 3 種の腫瘍マーカーが存在する. 第 16 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2000-2001 の全国集計) によれば, AFP ならびに PIVKA-II の陽性率はそれぞれ 66%, 62% と報告され, 診断的価値が高いと考えられる. また, 両者は Tumor Stage の進行に伴って上昇し, Stage I では 52, 31% より Stage の進行に伴い上昇し, Stage IV では 78, 76% と高い陽性率を示している. 基本的に AFP, PIVKA-II は互いに相補的であり, 両マーカーの combination assay によりその診断能は向上する. また, 両マーカーが陽性を示す際は, その濃度は互いに平行関係を示す場合が多いと考えられる. しかしながら, 治療例においては両腫瘍マーカーに乖離が認められることがあり, その解釈に注意を要する. 他方, AFP においては非特異的な上昇を認める場合があり, HCC の発生母地である肝硬変, 慢性肝炎においても陽性を示す. これらの非特異的な上昇との鑑別を目的に L3 分画 (フコース結合型 AFP) が有用である. さらに, L3 分画は HCC ならびに良性肝疾患の鑑別以外にも, その生物学的悪性度を表すマーカーとしての意義が最近明らかになってきた. すなわち, これら 3 種のマーカーの HCC の診断, 治療効果判定, 再発時診断における意義を正しく理解し, HCC の予後改善に役立てることが重要と考えられる.

キーワード: 肝細胞癌, AFP, PIVKA-II, L3

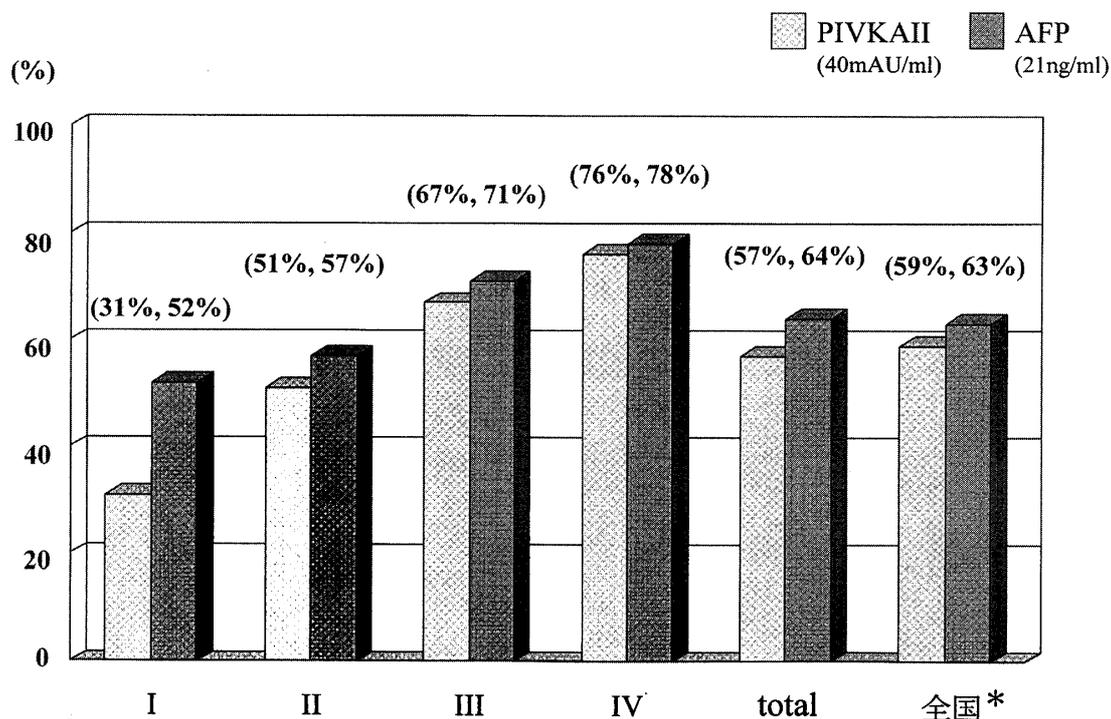
はじめに

肝細胞癌 (HCC) にはアルファフェトプロテイン (AFP) と PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II), さらに

AFP-L3 分画 (フコシル化 AFP 分画) という 3 種の腫瘍マーカーが存在する. HCC 診療におけるこれら肝腫瘍マーカーの読み方について概説する.

Reprint requests to: Yusaku MITA
Niigata Minami Hospital
1-7-1 Meike - Jimmey,
Niigata 950-8601 Japan

別刷請求先: 〒950-8601 新潟市女池神明 1-7-1
新潟南病院内科 見田有作



* 第15回全国肝癌追跡調査報告('98-'99)

図1 Tumor Stage 別腫瘍マーカー陽性率

AFP 陽性率 (図1)

当科ならびに関連施設での検討では、HCC 診断時に AFP 陽性 (21ng/ml 以上) を示した症例は 1,394 例中 894 例で 64% であった。17,538 例を集計した第 16 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2000-2001 の全国集計) によれば、AFP の陽性率 (今回より AFP 15ng/ml 以上を陽性) は 66% と報告され、いまだその診断的価値が高いことを示している¹⁾。AFP の陽性率は Tumor Stage の進行に伴って上昇し、Stage I の 52% より II の 57%、III の 71% と増加し、Stage IV では 78% が陽性を示している。

PIVKA-II 陽性率 (図1)

当科ならびに関連施設での検討では、PIVKA-II 陽性 (40mAU/ml 以上) を示した症例は 850 例中 482 例で 57% であった。また、第 16 回全国

原発性肝癌追跡調査報告の結果では、HCC で 40mAU/ml 以上を示した例は 15,377 例中 9,469 例、62% と報告されている。

PIVKA-II 陽性率も AFP と同様に Tumor Stage の進行に伴って上昇し、Stage I では 31% と低い値であるが、II の 51%、III の 67% と増加し、Stage IV では 76% と AFP とほぼ同程度の陽性率を示している。

AFP と PIVKA-II の combination assay の意義 AFP, PIVKA-II の間には有意な相関は認められず、互いに相補的であり、両マーカーの combination assay によりその診断能は向上すると考えられる。図 2 は当科ならびに関連施設での AFP と PIVKA-II の combination assay の結果を示すが、いずれかのマーカーが陽性を示したものは 747 例中 580 例 82% であった。すなわち、腫瘍マーカーが陰性を示した例はわずか 18% であり診断的価値が高いことを示している。また、Tumor Stage 別の陽性率では、Stage I においても AFP,

Tumor Stage

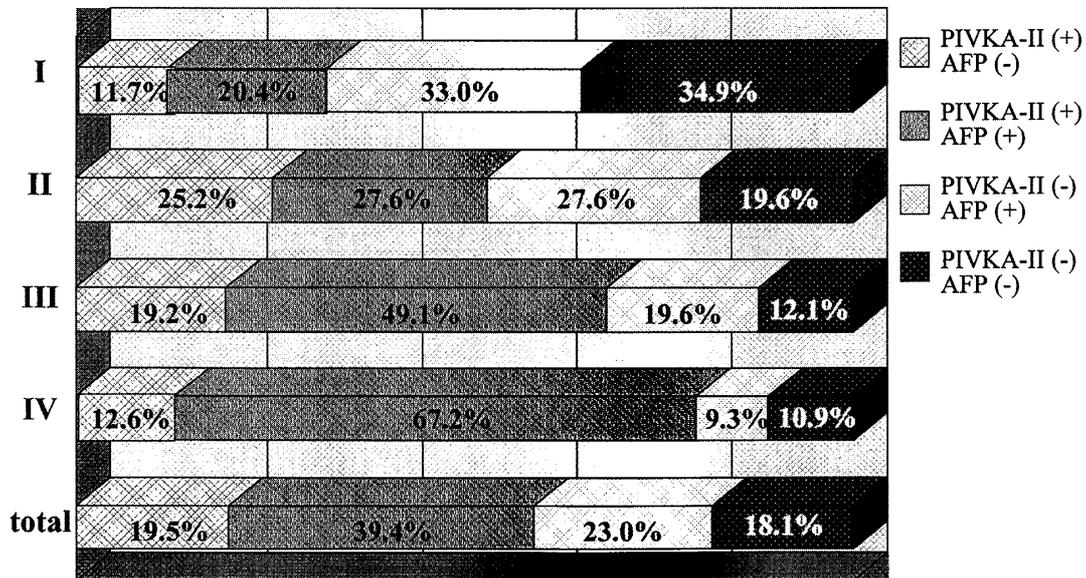


図2 AFP, PIVKA-IIの combination assay による Tumor Stage 別陽性率

PIVKA-IIの両者またはいずれかが陽性を示した割合は65%で早期診断に有用であると考えられる。両者の combination assay 陽性率は Tumor Stage の進行とともに上昇を示し、Stage IIIやIVでは約90%がいずれか、または両者のマーカーが陽性を示すこととなる。

AFPの特異性 (L3分画)

1. 慢性肝疾患での AFP 上昇

AFPの cutoff 値を20ng/mlとした場合、第2回 PIVKA-II 研究会報告によれば肝硬変 (LC) では32%、慢性肝炎 (CH) では18%がAFP陽性を示している。当科の検討でも、LCで25%、CHで17%が陽性を示している。図3Aは500ng/mlを上限として、当科でのHCCならびに良性肝疾患のAFP濃度をプロットしたものである。AFP濃度のみでのHCCと良性肝疾患の識別は困難であることが理解できる。

2. L3 (フコシル化 AFP) 分画による鑑別

著者らはAFPの疾患特異性の向上を目的とした、HCCならびに良性肝疾患由来AFPの分子識

別を行ってきた。そして、HCC由来AFPでは、良性肝疾患由来AFPに比較してレンズマメレクチンに親和性を有する画分の増加を認め、この分画のAFPは二分岐複合型糖鎖の還元末端側のN-アセチルグルコサミンに α 1-6のフコースが結合していることを見出した。そして、総AFPに対するレンズマメレクチン結合性、すなわちフコシル化AFP分画のHCC早期診断における意義を報告してきた²⁾⁻⁶⁾。このフコシル化AFP分画はL3分画として保険収載されている⁷⁾。

図3Bは図3Aと同症例のL3分画 (フコシル化AFP分画) の割合をプロットしたものである。同症例でのL3分画の平均は、HCC、良性肝疾患で、それぞれ 30 ± 29 、 $4 \pm 7\%$ (mean \pm SD) で、HCC群で有意な上昇を認めた。すなわち、AFP濃度では困難な両疾患の鑑別が可能である事を示している。また、フコシル化AFP分画とAFP濃度とは弱い相関関係を認めるのみで、互いに独立した因子としてみなすべきと考えられる。

3. L3の診断能

LCとCHのL3分画の mean + 2SD である15%を cutoff 値とすると、HCCにおける診断能

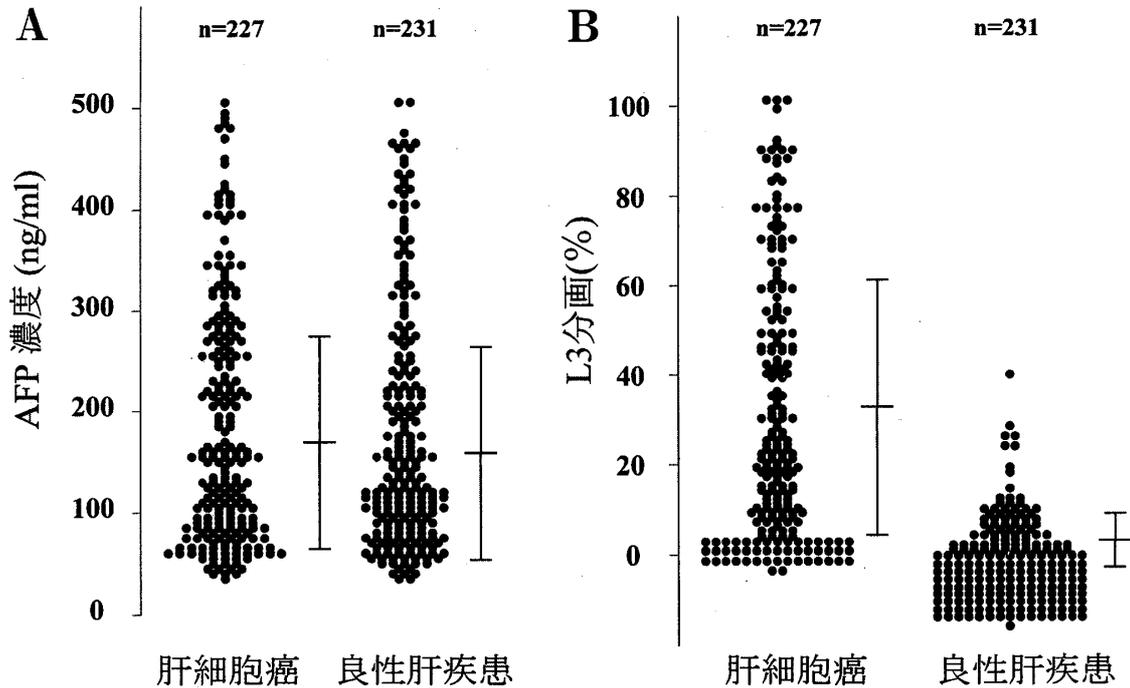


図3 HCCと良性肝疾患におけるAFP濃度とL3分画のプロット

- A HCC診断時のAFP値が500ng/ml以下のHCC症例227例と同じくAFP500ng/ml以下の良性肝疾患231例の血清AFP値のプロット。
 B 同症例でのL3分画のプロット。

は陽性率 (sensitivity) 64.7%, LC, CHを対照とした特異性 (specificity) は95.8%で, 正診率 (total accuracy) は74.4%であった。

4. L3分画解釈上の注意点

一般にHCCとの鑑別が問題となるLCなどにおける本分画の上昇(15%以上)は, HCCが存在することを前提に各種画像診断を行う必要がある。またL3分画検査法においては, 低値がすなわちHCCの否定にはつながらない事に留意すべきである。当科のデータではHCCの約30%で本分画が10%以下を示している。

PIVKA-IIの特異性

PIVKA-IIの特性として, AFPとは異なり良性肝疾患での疑陽性例はほとんど認められず, その特異性は高感度化後も90%以上と高い特徴を有している。注意点としては, アルコール性肝硬変においては軽度の上昇を認める場合があること,

また比較的長期の黄疸例のようにビタミンKの吸収障害が示唆される例や, ビタミンKサイクルを阻害すると考えられるMTZ (N-methyltetrazolethiol) 基を有するセフェム系抗生剤の投与例などの場合に疑陽性を認めることがあることなどである。これら非特異的上昇を示す要因が見あたらなければ, HCCを強く疑う必要がある。

AFPとPIVKA-IIの経時変化と乖離

腫瘍マーカーは基本的には, 腫瘍の進展ならびに治療による縮小を反映しその増減を示す。そして, AFPとPIVKA-IIの両者がともに陽性を示す際は, その濃度は互いに平行関係を示す場合が多いと考えられる。しかしながら, 治療例においては両腫瘍マーカーに乖離が認められることがあり, その解釈に注意を要する。

著者らが行ったHCC146例のAFP, PIVKA-II同時測定経過観察例の検討では, 再発時に両マー

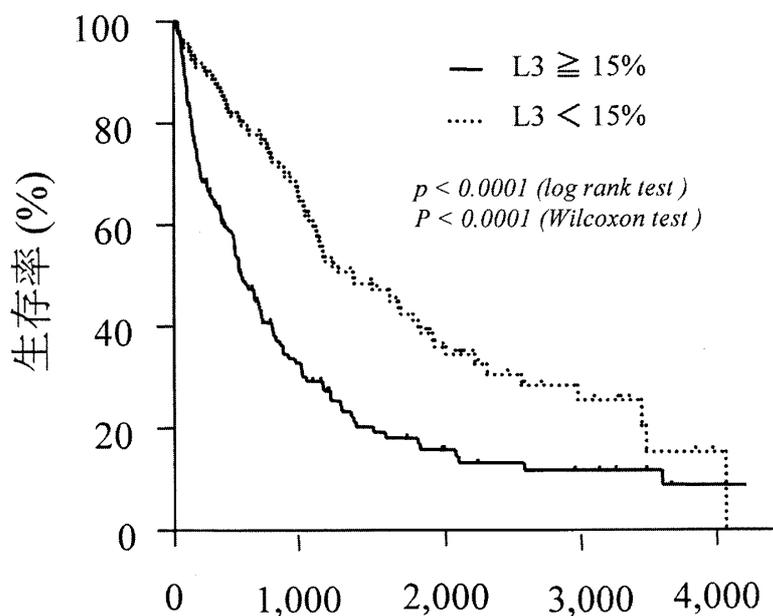


図4 L3分画高値、低値HCC群の生存率の比較 (HCC299症例)

カーが初発時とは異なる何らかの動き（乖離）を認めた症例は55例（38%）存在した。異時性多発の際は明らかに腫瘍クローンの違いとして理解できるが、局所再発例においても同様の乖離を経験している。すなわち、初発時のマーカーにとらわれることなく、両マーカー測定が必要と考えられる⁸⁾。

生物学的悪性度の指標としてのL3分画

L3分画はHCCならびに良性肝疾患の鑑別以外にも、その生物学的悪性度を表すマーカーとしての意義が明らかになってきた⁹⁾¹⁰⁾。図4は当科で治療後経過観察を行ったHCC 299例での検討を示す。診断時のL3分画のcut off値を15%とすると、高値群は低値群に比較し有意な生存率の低下を認めている。また、この生存率の低下は、腫瘍進展度（Tumor stage）とは関係がなく、さらに経過観察例でフコシル化分画が低下した群では低下しなかった群に比較して良好な予後を示した。すなわち、L3分画は癌に特異性が高い分子種であることより、本分画を低下させる事を目指して治療を行う必要があることを示している。すなわ

ち、この分画が残っている限り治療が不十分であることを理解して治療にあたる必要がある。

おわりに

肝腫瘍マーカーはHCCの診断、治療効果判定、再発時診断における意義のみならず、最近では予後規定因子としての意義も明らかになってきた。HCCの予後改善には、これらの新しい腫瘍マーカーの意義を含めた読み方がいっそう重要となると考えられる¹¹⁾。

文 献

- 1) 第16回全国原発性肝癌追跡調査報告，日本肝癌研究会，肝癌追跡調査委員会，進行印刷出版株式会社，2004。
- 2) Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, Soga K, Ozaki T, Ichida T, Inoue K, Sasaki H and Ichida F: Differential reactivity of alpha-fetoprotein with lectins and evaluation of its usefulness in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gann*, 75: 809-815, 1984.

- 3) Aoyagi Y, Isemura M, Yosizawa Z, Suzuki Y, Sekine C, Ono T and Ichida F: Fucosylation of serum alpha-fetoprotein in patient with primary hepatocellular carcinoma. *Biochim. Biophys. Acta* 830: 217-223, 1985.
 - 4) Aoyagi Y, Suzuki Y, Igarashi K, Saitoh A, Oguro M, Yokota T, Mori S, Suda T, Isemura M and Asakura H: Carbohydrate structures of human alpha-fetoprotein of patients with hepatocellular carcinoma: Presence of fucosylated and non-fucosylated triantennary glycans. *Brit J Cancer* 67: 486-492, 1993.
 - 5) Aoyagi Y, Isemura M, Suzuki Y, Sekine C, Soga K, Ozaki K and Ichida F: Fucosylated alpha-fetoprotein as marker of early hepatocellular carcinoma. *Lancet* ii: 1353-1354, 1985.
 - 6) Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, Nomoto M, Sekine C, Igarashi K and Ichida F: The fucosylation index of alpha-fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61: 769-774, 1988.
 - 7) Taketa K, Ichikawa E, Taga H and Hirai H: Antibody-affinity blotting, a sensitive technique for the detection of alpha-fetoprotein separated by lectin affinity electrophoresis in agarose gels. *Electrophoresis* 6: 492-497, 1985.
 - 8) Aoyagi Y, Oguro M, Yanagi M, Mita Y, Suda S, Suzuki Y, Hata K, Ichii K and Asakura H: Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in monitoring recurrence of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 77: 1781-1786, 1996.
 - 9) Yamashita F, Tanaka M, Satomura S and Tanikawa K: Prognostic significance of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 111: 996-1001, 1996.
 - 10) Aoyagi Y, Isokawa O, Suda T, Watanabe M, Suzuki Y and Asakura H: Fucosylation index of alpha-fetoprotein as a possible prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 83: 2076-2082, 1998.
 - 11) 石井裕正, 澤武紀雄, 青柳豊, 野澤志朗, 腫瘍マーカー, その診断的意義と今後の展開(座談会記録). *日本医師会雑誌* 131: 591-606, 2004.
- 加村** マーカーの値によって予後の悪い群を分けることができるというお話だったのですが, 治療方針はどのように変わのでしょうか.
- 見田** これらのデータは後ろ向きに取られたもので, 現在の臨床にはまだ活かしていないというのが正直なところです. 将来的にはAFPのL3分画やPIVKA IIが陽性の場合にはそれを消し去ることを目標に治療を行うことになると思います. 例えば, L3分画陽性の場合には多少肝予備能を犠牲にしても強い治療を行うという事になります.
- 太田** AFPとPIVKA IIが両方陽性の肝癌で治療中に例えばAFPは上がったけれどPIVKA IIは下がるというような解離する症例が最近目立ちます. この場合はどのように考えればいいのでしょうか.
- 司会(青柳)** 二次性多発, つまり例えばAFP産生の肝癌が右葉に, PIVKA II産生の肝癌が左葉にできているというように考えるのはわかりやすいと思います. 他に治療後の局所再発のときにスイッチングを起こす症例も見られます. 色々なケースがありますので, 画像と照らし合わせて検討する必要があると思います.