

次世代 Des-r-carboxy Prothrombin による肝細胞癌の
脈管侵襲の予測

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

黒川友晴

申請年 2016 年

指導教員 高山忠利

次世代 Des-r-carboxy Prothrombin による肝細胞癌の
脈管侵襲の予測

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

黒川友晴

申請年 2016 年

指導教員 高山忠利

目次

<概要>	1
1. 緒言	3
2. はじめに	
2-1.Next generation Des-r-carboxy prothrombin(NX-DCP)とは	5
3. 対象と方法	
3-1.対象	6
3-2.手術方法	7
3-3.肝細胞癌の脈管侵襲に対する病理学的検討	8
3-4.統計的処理	8
4. 結果	
4-1.患者背景	9
4-2.腫瘍径と脈管侵襲の関係	10
4-3.脈管侵襲のある DCP と AFP との相関関係	10
4-4.各腫瘍マーカーの脈管侵襲の診断能力	11
5. 考察	11
図表	14
参考文献	23
研究業績	28

<概要>

〔背景〕：肝細胞癌の診断において、Des-r-carboxy Prothrombin（以下 DCP）は Alpha-fetoprotein（以下 AFP）と比較し脈管侵襲等の悪性度をより反映する可能性を指摘されている。肝細胞癌において AFP と DCP の診断能は各々40%程度であるが、これらは腫瘍蛋白の別部位を認識するため相補的診断がとして有用とされる。しかし、従来型 DCP は特定の条件下で偽陽性となる。特に抗凝固療法中の患者は異常高値となり、それゆえ欧米では一般化されていない。

次世代型 DCP(Next generation DCP; 以下 NX-DCP)は従来型 DCP が偽陽性となる領域の改善を目的に開発された新規抗体である。

肝細胞癌の予後決定因子として、①腫瘍径、②腫瘍数、③腫瘍の脈管侵襲は頑強な独立因子として知られ、肝細胞癌の TNM ステージの項目に挙げられている。このうち、前者2つは術前画像診断において明確に診断が可能である。一方、脈管侵襲は程度が大きくないかぎり術前の診断は困難である。特に腫瘍周囲の軽微な脈管侵襲は画像で診断されることはまれで、これが診断可能であれば治療のストラテジーに大きく寄与することが可能と思われる。本研究の目的は、肝細胞癌における脈管侵襲と NX-DCP 値の相関を検討することである。

〔方法〕：2012年5月から2013年5月のまでの間、肝細胞癌と診断され外科的に切除された92名中、病理学的に肝細胞癌と診断された82名の患者を対象に NX-DCP 値を検討した。病理学的に脈管侵襲が診断され、2群(脈管侵襲陽性

群および陰性群)に分けられた。AFP、従来型 DCP、および NX-DCP 各々腫瘍マーカーの値と病理学的脈管侵襲の有無は受信者動作特性曲線(receiver operating characteristic 曲線 ; 以下 ROC 曲線)解析を用いて曲面下面積(area under the curve ; 以下 AUC; area under the curve)の広さを比較した。次に、腫瘍径と脈管侵襲の存在の有無を腫瘍マーカー毎に検討した。最後に各腫瘍マーカー値と病理学的脈管侵襲の相関を検討した。

[結果] : 対象 82 例の患者中、病理学的脈管侵襲陰性群は 61 名、および脈管侵襲陽性群は 21 名であった。脈管侵襲陽性群は NX-DCP の中央値が[510.0(最小値 10.0-最大値 98450.0)mAU/mL vs. 34.0mAU/mL (12.0-541.0)、 $p<0.0001$]脈管侵襲陰性群に比較して有意に高値であった。一方、AFP の中央値 [9.7 ng/mL (1.6-43960.0)vs. 11.0 ng/mL (1.6-1,650.0)]では有意差を認めなかった。NX-DCP は AFP より高い AUC と感度かつ低い偽陽性率(NX-DCP;AUC=0.813、感度=71.4%、偽陽性率=13.1%)と(AFP; AUC=0.550、感度=28.6%、偽陽性率=1.6%)であった。肝細胞癌の脈管侵襲を予測するのに適当な腫瘍径の Cut-off 値は、33mm(AUC : 0.783、感度=71.43%、偽陽性率=11.48%)であった。

[結論] : NX-DCP 値は、AFP 値と比較して肝細胞癌における脈管侵襲の存在と強い相関があった。NX-DCP の測定により脈管侵襲をより高く予測することが可能である。

索引用語 : DCP, NX-DCP, AFP, 脈管侵襲

1. 緒言

Des-r-carboxy Prothrombin (DCP)は protein-induced by vitamin K absence or antagonist-II (以下 PIVKA-II)とも言われ、本邦では肝細胞癌の腫瘍マーカーとして Alpha-fetoprotein (AFP)とともに広く認知されている。一般に DCP 単独の腫瘍マーカーとしての感度は 40-56%、特異度は 81-98%と報告される[1-4]。しかし、海外において DCP はアルコール多飲や黄疸、低栄養、抗凝固剤使用によるビタミン K 欠乏状態による偽陽性により正確な値が計測できないため一般的でない[8-11]。一方、AFP は、海外で肝細胞癌の腫瘍マーカーとして世界標準である。しかし、AFP 単独の感度も 41-51%と十分ではなく、AFP も慢性肝炎や肝硬変により上昇する偽陽性が問題となる[7]。2つの腫瘍マーカーを組み合わせると肝細胞癌に対する感度は 67-89%まで上昇しより有効であるが前述の DCP の欠点のため海外では認知されず臨床使用されていない[1-6]。そのため、DCP の欠点を改善することで、より多くの肝細胞癌の患者をスクリーニングすることが可能となる。

肝細胞癌の局所再発は腫瘍径と脈管侵襲、門脈経由での肝内転移を原因とする[3,5,6]。そのため、脈管侵襲を有する肝細胞癌を識別することは治療を決定する上で理想的である。しかし、画像診断のみでは軽度の脈管侵襲を診断することは困難である。

次世代型 DCP(Next generation Des-r-carboxy Prothrombin; 以下

NX-DCP)は2つの異なる抗体 (P-11,P-16) を用いて DCP の欠点を改善させた抗体である[8,10,11]。 現在、本抗体に関する基礎的検討がおこなわれ、偽陽性率が低いことが明らかになっている。しかし、より臨床的な立場から脈管侵襲との関連に着目した研究は存在しない [4,8-14]。

本研究の目的は肝細胞癌患者における NX-DCP 値と脈管侵襲の関連を検討し術前に脈管侵襲を予測できるマーカーとして有用であるかを検討することである。

2. はじめに

2-1. Next generation Des-r-carboxy Prothrombin (NX-DCP)とは。

DCP はビタミン K の欠乏により生じる異常プロトロンビンで肝細胞癌患者の血中に高濃度に含まれる異常蛋白であり、肝細胞癌に特異性の高い腫瘍マーカーとして日常診療に汎用されている[1-4]。

一方、DCP はビタミン K 欠乏要因があると、肝細胞癌でなくとも血中濃度が上昇することが知られている。DCP の上昇を招く要因として、①ビタミン K 拮抗剤のワーファリンの投与が知られている(図 1)。また、②肝内胆汁うっ滞によるビタミン K の吸収阻害や③ N-methylintracdlethiol(NMTT)側鎖を持つセフェム系の抗生剤の投与と食事からのビタミン K 摂取不良が重なった場合は測定値が上昇する報告がある[15]。

プロトロンビンは合成の過程で、N 末端近傍の γ カルボキシグルタミン酸 (以下 Gla) ドメインに 10 個のグルタミン酸(以下 Glu)を有する前駆体の状態で産生される(図 2)。その後、 γ カルボキシラーゼと補酵素ビタミン K の作用を受け、10 個の Glu が全て Gla にカルボキシル化されたものが血液凝固能を有する正常なプロトロンビンとなる。このカルボキシル化の過程でビタミン K 不足や γ カルボキシラーゼの酵素活性の低下があると一部の Glu が Gla に置換されない状態で産生されこれが DCP と呼ばれる異常プロトロンビンとなる。図 2 中の黒丸印(●)のすべてが Gla に置き換わらない場合はすべて DCP である。した

がって DCP には Glu が 1 個のものから、Glu が 10 個のものまで様々なタイプが存在する。

肝細胞癌患者の血中には Glu 数が 7-9 個の DCP が多く、ワーファリン服用者ではより少ない Glu 数 2-9 個の DCP が広く含まれ、肝癌産生性とビタミン K 欠乏性では DCP のタイプの違うことが報告されている(図 3)[16]。

従来型 DCP 測定試薬に用いている MU-3 抗体は 肝細胞癌で産生される「Glu 数が多い DCP」と反応性が強い抗体ではある。しかし、ワーファリン服用などのビタミン K 欠乏要因存在下では様々な Glu 数の DCP が産生され、MU-3 抗体と反応してしまう課題がある。一方、NX-DCP で使用される P-11 抗体、P-16 抗体(EIDIA 社より譲渡)は 肝細胞癌で産生させる Glu 数の多い DCP との反応性は弱いためビタミン K 欠乏性の DCP と反応性が良いため DCP 値の異常値が起きにくいとされる。

3. 対象と方法

3.1. 対象

2012 年 5 月から 2013 年 5 月の間、術前の画像診断により肝細胞癌と診断され、肝切除術を受けた 92 名の患者を対象とした。術後の病理学的診断で、胆管細胞癌(n=2)、肝臓腺腫(n=1)、卵黄嚢腫瘍(n=1)、さらに閉塞性黄疸(n=2)、ワーファリン服用例(n=1)、切除不可(n=3)の計 10 名の患者が対象から除外され、

計 82 名で検討した。対象患者中、病理学的脈管侵襲陽性群 21 名、および脈管侵襲陰性群は 61 名であった。

肝切除の前に全身麻酔下の患者から血液サンプル(6ml)を採取した。DCPの値はMU-3抗体を用いてサンドイッチ法による EIA (Enzyme Immuno Assay)法で計測された。NX-DCPの値はP-11抗体・P-16抗体を用いて血清から、ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay)法で計測された。また、血管内皮増殖細胞因子(vascular endothelial growth factor ;以下VEGF)、血管内皮増殖細胞因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor; 以下VEGFR)も同様に脈管侵襲及び各マーカーとの関連を検討するため、サンドイッチ法による EIA法で計測された。

この研究に対する同意をすべての対象患者から得た。本研究は日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究審査委員会の承認を得た（承認日:2012年8月24日、承認番号:RK-120713-5）。

3.2 手術方法

肝切除の手術適応は本邦における肝切除の標準とされている幕内基準(図 4)で決定した。肝切除は間欠的肝流入血流遮断法を施行し、鉗子圧挫法で行った。血流遮断は 15 分間で施行しその後、遮断解除 5 分間を繰り返し肝離断を行った。術中超音波を全例に施行し、肝細胞癌周囲の脈管侵襲の存在を確認した[17]。

3.3 肝細胞癌の脈管侵襲に対する病理学的検討

各切除検体は腫瘍最大径を中心として 10mm 毎にスライスされた。切除検体は目視により腫瘍に近接する脈管を確認し、脈管侵襲が疑われる場合は可能な限り血管に垂直方向にスライスした。スライス後に 10%ホルマリンで 48 時間固定し、可能な限り脈管侵襲と肝内転移を含むようトリミングした。パラフィン包埋後に 5 μ m にスライスし Haematoxylin-Eosin 染色を施行し顕鏡した。グリソン鞘に包まれた腫瘍か、脈管侵襲かの判別が困難な場合は Elastica van Gieson 染色を追加して両者の鑑別をおこなった。顕鏡検体で、血管内皮細胞に囲まれたスペースに癌細胞の集塊が存在していたら、脈管侵襲陽性と定義した。

3.4 統計的処理

連続変数は Mann-Whitney U 検定を用いて、二項変数には χ^2 検定を用いて比較された。各腫瘍マーカーのカットオフ値は ROC 解析により決定した。有意差は p 値<0.05 とした。相関係数は Spearman の順位相関係数により算出された。統計処理は JMP 9.0 (SAS, Chicago, IL).を用いた。ROC 解析は AUC が 0.8 以上となった場合を有効とした[18]。

4.結果

4.1 患者背景

脈管侵襲陽性群 21 名、および脈管侵襲陰性群 61 名の 2 群間において、性別($p=0.72$)、年齢($p=0.31$)、腫瘍数($p=0.50$)、再発手術($p=0.50$)、では有意差を認めなかった(表 1)。一方、脈管侵襲陽性群は脈管侵襲陰性群と比較して腫瘍径が有意に大きかった[中央値 45 mm (最小値 11-最大値 165) vs. 中央値 20 mm (最小値 9-最大値 65), $p<0.0001$]。また肝機能(AST($p=0.74$)、ALT($p=0.80$)、Albumin($p=0.09$)、Total bilirubin($p=0.91$)、Prothrombin activity($p=0.07$))は有意差を認めなかったが、血小板は脈管侵襲陰性群の方が有意差をもって大きかった[$16.4 \text{ mm}^4/\text{dL}$ (5.8-33.9) vs. $20 \text{ mm}^4/\text{dL}$ (9-65), $p<0.0001$]。病理学的に肝硬変と診断された患者数は脈管侵襲陰性群に多い傾向にあった[25 名(41.0%) vs. 4 名(19.1%), $p=0.07$]。腫瘍の病理組織学的分化度には両群に有意差を認めなかった($p=0.17$)。

DCP、NX-DCP および AFP の値を病理学的脈管侵襲の有無で比較した。DCP[250 mAU/mL (17-18790) vs. 31 (16-813), $p<0.0001$]と NX-DCP [510 mAU/mL (10-98450) vs. 34.0 (12-541), $p<0.0001$]の値はともに脈管侵襲陽性群に有意に高値であった(表 2)。一方、AFP の中央値は[9.7 ng/mL (1.6-43960.0) vs. 11.0 (1.6-1650.0), $p=0.49$]両群に有意差を認めなかった。

最後に、脈管新生と関係あるといわれているバイオマーカー値と脈管侵襲の関係を検討した。

血管内皮増殖細胞因子(vascular endothelial growth factor ;以下 VEGF)[20.3 pg/mL(7.81-91.1) vs. 24.5 pg/mL(7.8-150.8), p=0.63], 血管内皮増殖細胞因子受容体(vascular endothelial growth factor receptor; 以下 VEGFR) [135.0 pg/mL(5.8-474.2) vs. 138.8 pg/mL(79.6-540.4), p=0.92]のいずれにおいても脈管侵襲の有無に有意差を認めなかった。

4.2 腫瘍径と脈管侵襲との関係

対象患者全体において AFP 値と腫瘍径の相関は弱く($r=0.348$)、この関係は脈管侵襲陽性群のみにおいても弱かった($r=0.312$)。また脈管侵襲陰性群のみではほぼ無相関であった($r=0.170$)(図 5)。対して NX-DCP 値と腫瘍径では患者全体で強い相関を認めた($r=0.817$) (図 6)。この関係は脈管侵襲陽性群で強く($r=0.853$)、陰性群では非常に弱くなった($r=0.283$)。陽性群を対象とした ROC 解析を行った。病理学的脈管侵襲が予測される Cut-off 値は 33mm(AUC 0.783, 感度=71.43%, 偽陽性率=11.48%) (図 7)であった。

4.3 脈管侵襲のある DCP と AFP との相関関係

肝細胞癌切除 82 名中、DCP 値の上昇を 36 名(43.9%)、AFP 値の上昇を 34 名(41.4%)に認めた。この内、DCP 単独の上昇は 20 名 (24.3%)、AFP 単独の上昇は 18 名 (21.9%)。腫瘍マーカーが高い症例は 16 名(19.5%)、どちらか一方

が高かったのが 54 名(65.9%)であった(図 8)。どちらの腫瘍マーカーの上昇を認めなかったのが 28 名(34.1%)であった。全体では両マーカーの相関は弱く($r=0.4665$)、脈管侵襲陽性群でも同様に弱く($r=0.4304$)、陰性群ではほぼ無相関であった($r=-0.0514$)(図 9)。

4.4 各腫瘍マーカーの脈管侵襲の診断能力

各腫瘍マーカーの ROC 解析結果を示す(図 10)。NX-DCP の AUC 値は各腫瘍マーカーの中で最大値の 0.813 であった(感度 71.4%、偽陽性率 13.1%、Cut-off 値 74 mAU/mL)。次いで DCP の AUC 値は 0.786 であった(感度 71.4%、偽陽性率 19.7%、Cut-off 値 66 mAU/mL)(一般的な正常上限は 40 mAU/mL)。対して AFP の AUC 値は 3 つの腫瘍マーカー中最小で 0.550 であった(感度 28.6%、偽陽性率 1.60%、Cut-off 値 731 ng/mL(一般的な正常上限は 10 ng/mL))。

ROC 曲線の Cut-off 値による、脈管侵襲陽性患者の診断能は NX-DCP で 21 名中 15 名(71.43%)、DCP では 12 名(57.14%)、AFP は 9 名(42.9%)であった(表 3)。

5. 考察

本研究では NX-DCP は従来の DCP や AFP より、肝細胞癌の病理学的脈管侵襲を予測する腫瘍マーカーとして優れていた。

近年の画像の進歩により 20mm 以下の小型の肝細胞癌に対して術前診

断は確立され小型肝細胞癌の検出頻度も高くなった。しかし、肝細胞癌の脈管侵襲の術前診断において画像診断のみでは10~15%程度と満足できる値ではない[19]。脈管侵襲は早期局所再発の独立因子として知られている[2,5,6]。肝細胞癌の脈管侵襲の頻度は腫瘍径に関連し、増加することは既知の事実であるが、大型の腫瘍では治療の戦略を変更することは少ない。本研究においてNX-DCPは30mm以下の腫瘍径においても脈管侵襲を15例(71.4%)で予測することができた。脈管侵襲の存在は肝細胞癌の悪性度を反映するため系統的切除や、ラジオ波焼灼による広範囲焼灼を必要とする報告がある[20,21]。よってNX-DCPの高値の症例は比較的小さい肝細胞癌であっても高リスク群として治療方針の変更が期待できる。

本研究では、従来型DCP(MU-3)とNX-DCP(P-11とP-16)の両抗体で脈管侵襲の検出感度はAFPより有意に良好であった。よって、NX-DCPは悪性度の高い肝細胞癌を術前に選別できる一つのオプションとして有効であると考えられる。今後NX-DCP高値症例に対する系統切除や、ラジオ波の広範囲焼灼が有効かを検討する必要がある。

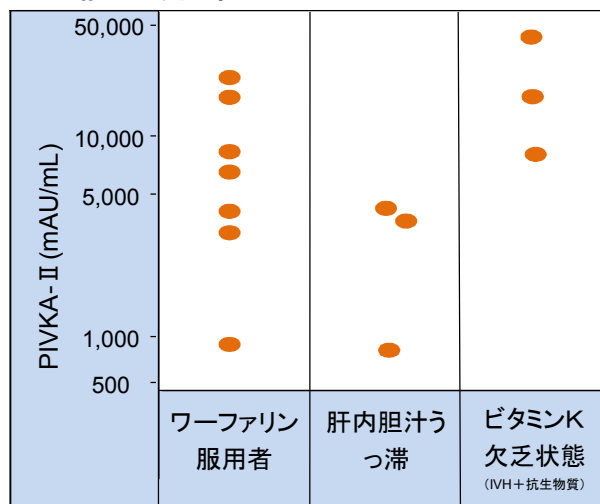
NX-DCPはAFPと比較して肝癌脈管侵襲の腫瘍マーカーとしてより有効であった。それゆえ我々は、肝細胞癌の脈管侵襲の診断のためにNX-DCPとAFPの併用を推奨したい。今後症例数の増加でNX-DCP値と脈管侵襲の関連を検証し予後予測マーカーとしても有用であることを検討したい。今回はwarfarin

の内服症例を除いているため、warfarin 服用例に関しても検討を追加することでより一般的なマーカーになると考察する。

その結果、この NX-DCP は将来的に、肝細胞癌の治療戦略に貢献できると信じる。

図1 ワーファリン投与時あるいはビタミンK欠乏状態における PIVKA-II 値の分布

ワーファリン投与時あるいはビタミンK欠乏状態におけるDCP値の分布



藤山重俊ら: 肝胆臓, 18,599, 1989

図2 プロトロンビン N 末端のアミノ酸配列とアミノ酸配列の置換



図3 γ カルボキシグルタミン酸と DCP 抗体の反応特性

Gla数と抗体の反応特性

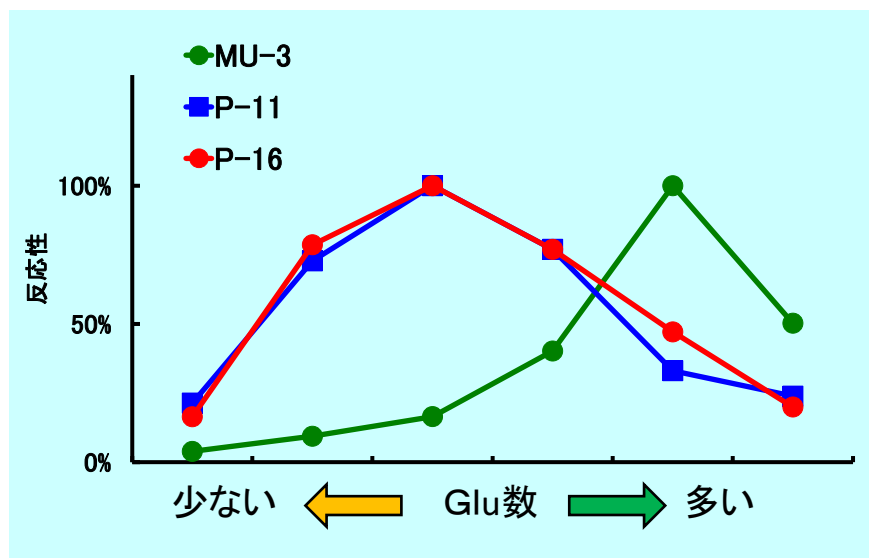


図3：横軸にプロトロンビンの Glu ドメイン中の Gla 数を、縦軸に各抗体の反応性を示した。MU-3 は、Gla 数が少ない DCP に強く反応するが、改良試薬に用いている P-11、P-16 抗体は、反対に Gla 数の多い比較的正常プロトロンビンに近い DCP と反応する。

図 4 肝切除における肝切除術式と肝機能のアルゴリズム (幕内基準)

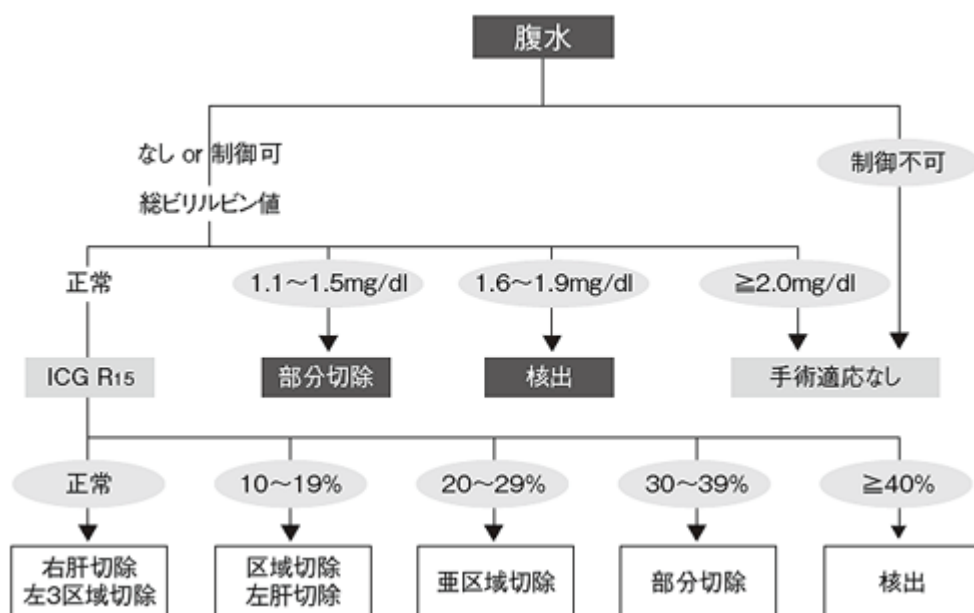


図 4：本邦では肝細胞癌患者は C 型肝炎をベースとした肝硬変症併存の病態を想定して作成されている。肝切除術式は肝切除体積と肝機能条件の両者の関係が釣り合う条件で決定される。コントロールの悪い腹水併存患者は外科切除の適応外であり、肝機能条件は血清ビリルビン値およびインドシアニン・グリーン 15 分停滞率(ICGR15 分値)によって肝機能ごとに安全に施行できる最大術式が決定される。

表 1 患者背景

表 1. 患者背景

		陽性群 (n=21)	陰性群 (n=61)	p value
性別	(Male)	15 (71.4%)	46 (75.4%)	0.72
年齢	(Year)	71 (41-82)	71 (33-82)	0.31
ウイルス感染*		7 (33.3%)	9 (14.8%)	0.06
単結節		17 (81.0%)	45 (73.8%)	0.51
腫瘍径	(mm)	45 (11-165)	20 (9-65)	<0.0001
AST	(IU/dL)	32 (13-147)	36 (12-157)	0.74
ALT	(IU/dL)	46 (17-84)	46 (14-139)	0.80
Albumin	(g/dL)	4.1 (3.0-5.0)	3.9 (2.8-4.8)	0.09
Total bilirubin	(mg/dL)	0.45 (0.71-1.46)	0.71 (0.24-2.12)	0.91
Prothrombin activity	(%)	100 (82-100)	97 (68-100)	0.07
血小板	(mm ³ /dL)	16.4 (5.8-33.9)	11.9 (4.2-23.9)	0.005
病理学的肝硬変		4 (19.1%)	25 (41.0%)	0.07
高分化型		1 (4.8%)	11 (18.0%)	0.14
低分化型		5 (8.2%)	4 (19.1%)	0.17

*: HBV and HCV.

表 2 腫瘍マーカーによる病理学的脈管侵襲の有無

表 2. 腫瘍マーカーによる病理学的脈管侵襲の有無

		Positive group (n=21)	Negative group (n=61)	p value
Nx-DCP	(mAU/mL)	250 (17-18,790)	31 (16-813)	<0.0001
Conventional DCP	(mAU/mL)	510 (10-98,450)	34 (12-541)	<0.0001
Alpha-fetoprotein	(ng/mL)	9.7 (1.6-43,960)	11 (1.6-1,650)	0.49
Vascular endothelial growth factor	(pg/mL)	20.27 (7.81-91.1)	24.52 (7.8-150.8)	0.63
VEGF receptor	(pg/mL)	135.0 (5.8-474.2)	138.8 (79.6-540.4)	0.92

DCP: des-r-carboxy prothrombin, VEGF: vascular endothelial growth factor.

図 5 AFP と腫瘍径との相関

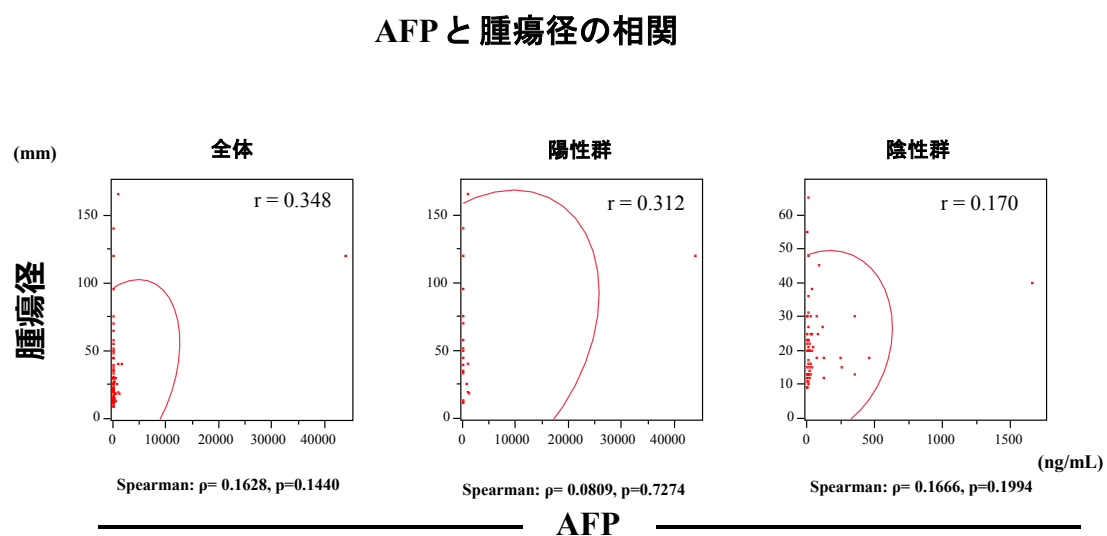


図 5：対象患者全体で AFP 値と腫瘍径の相関は弱かった($r=0.348$)。また、この傾向は脈管侵襲陽性($r=0.312$) で陰性($r=0.170$)より高かったが、いずれも強い相関があるとは判断できない。

図 6 NX-DCP と腫瘍径の相関

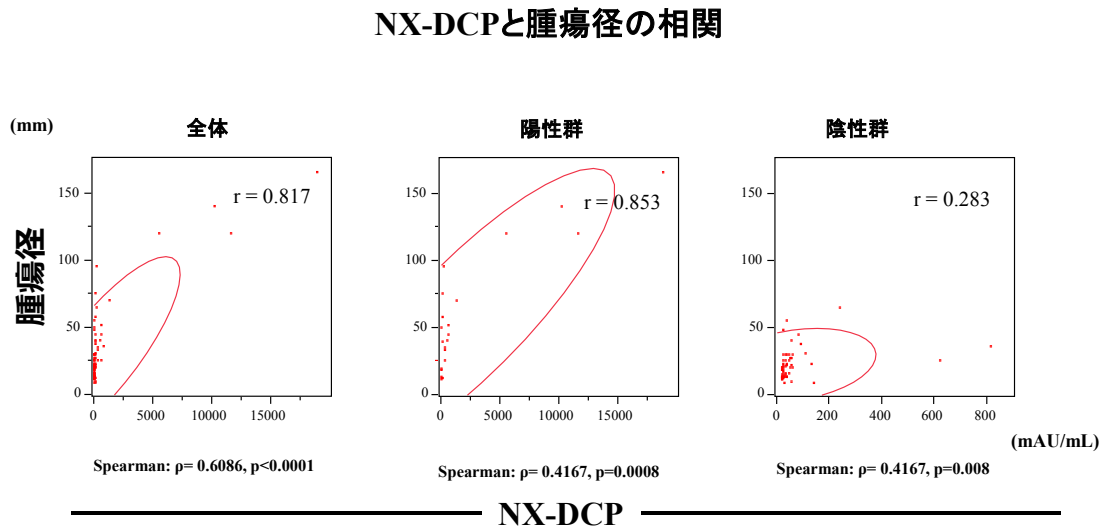


図 6: 対象患者全体で NX-DCP 値と腫瘍径の相関は非常に強かった($r=0.817$)。また、この傾向は脈管侵襲陽性群($r=0.853$) も強い相関をもつ。一方、陰性群($r=0.283$)では弱かった。

図 7 脈管侵襲予測可能な肉眼的腫瘍径

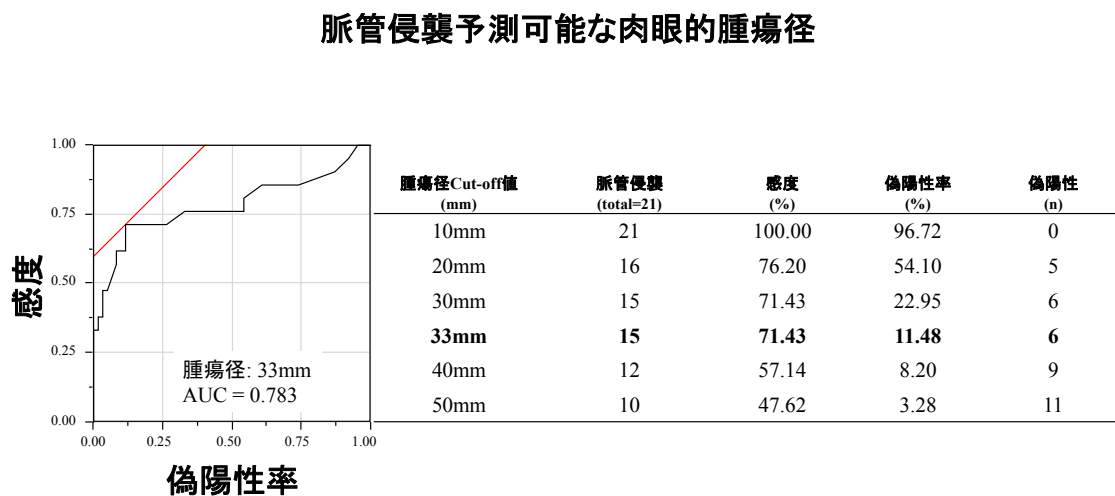


図 7:ROC 曲線で病学的脈管侵襲を予測する腫瘍径ののカットオフ値は 33mm であった(AUC 0.783, 感度=71.43%, 偽陽性率=11.48%)。

図 8 肝細胞癌における AFP と DCP の診断能

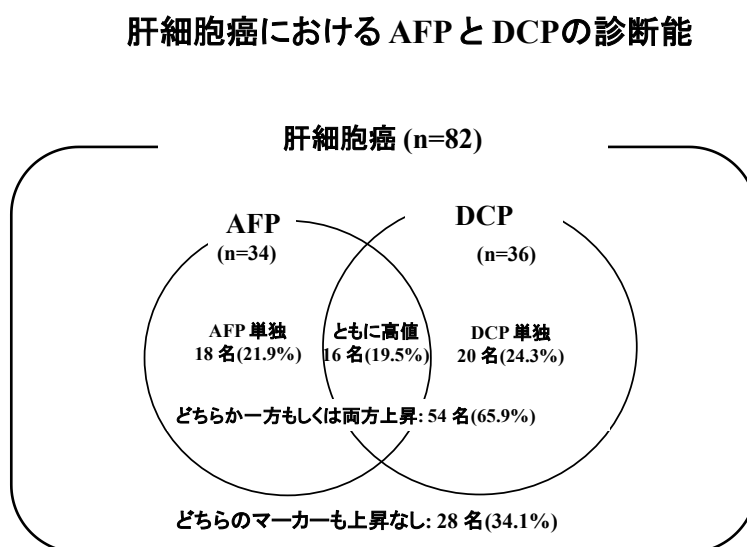


図 8 : 肝細胞癌切除 82 名中、DCP 上昇は 36 名(43.9%)で AFP が 34 名(41.4%)であった。DCP 単独の上昇が 20 名(24.3%)、AFP 単独の上昇が 18 名(21.9%)両方腫瘍マーカーが高かったのが 16 名(19.5%)、どちらか一方が高かったのが 54 名(65.9%)であった

図 9 脈管侵襲の有無による AFP と NX-DCP の相関

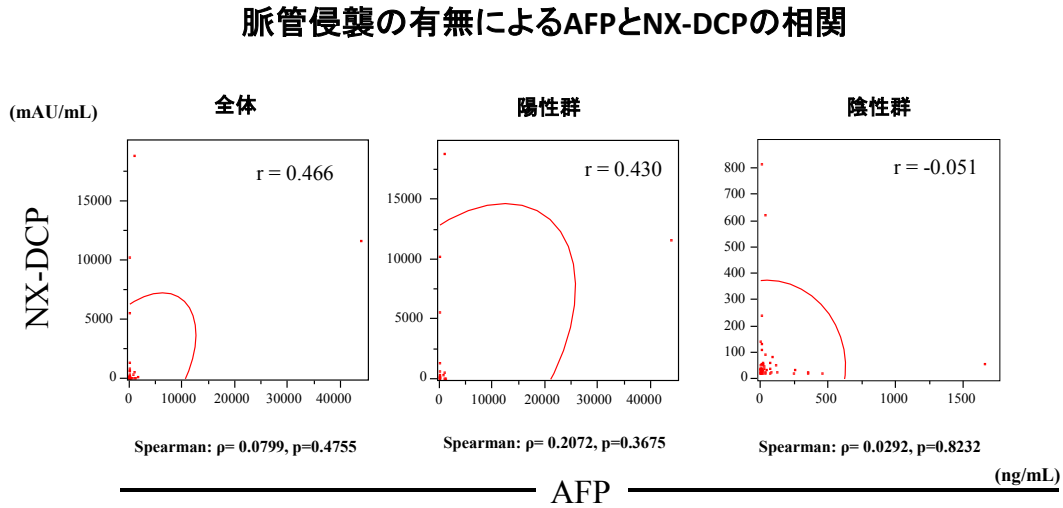


図 9：全体では両マーカーの相関は弱く($r=0.4665$)、脈管侵襲陽性群でも同様に弱く($r=0.4304$)、陰性群ではほぼ無相関であった($r= -0.0514$)(図 9)。

図 10 脈管侵襲の予測値

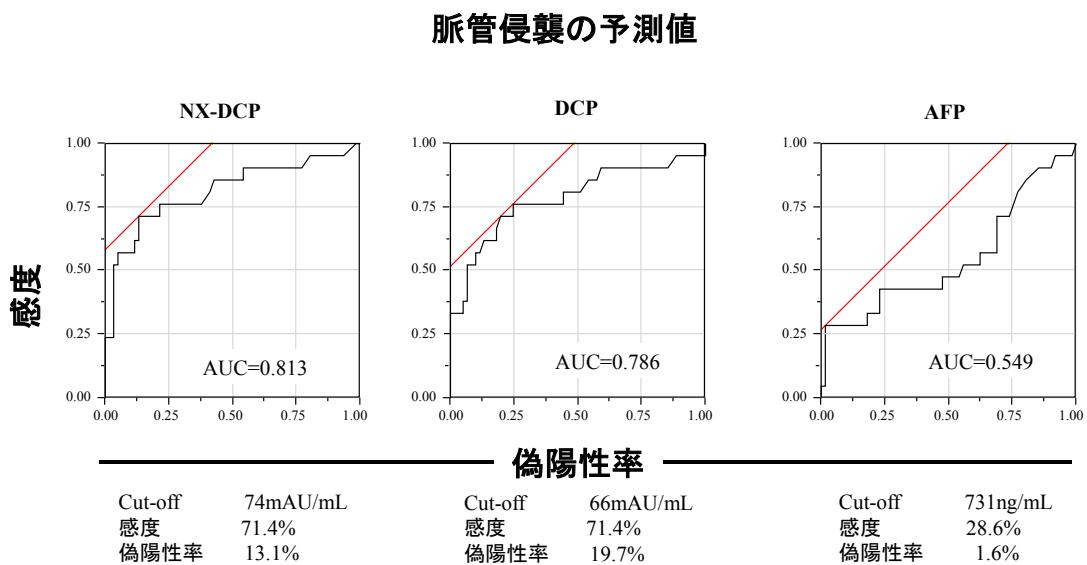


図 10 : NX-DCP の AUC 値は 0.813 (感度 71.4%, 偽陽性率=13.1%, cut-off 値 74mAU/mL) 、 DCP の AUC 値は 0.786(感度 71.4%, 偽陽性率=19.7%, cut-off 値 66mAU/mL)、 AFP の AUC 値は 0.550 (感度 28.6%, 偽陽性率=1.60%, cut-off 値 731ng/mL)であった。

表 3 脈管侵襲陽性群における各腫瘍マーカーの診断能力

表 3 脈管侵襲陽性群における各腫瘍マーカーの診断能力 (n=22)

	Cut off value	腫瘍マーカー上昇数	診断能力(%)
NX-DCP	(75 mAU/mL)*	15	71.43
DCP	(40 mAU/mL)**	12	57.14
AFP	(20 ng/mL)**	9	42.86

*: Cut-off value はROC曲線によって定義される.**: 日本における正常値.

参考文献

1. Suehiro T, Sugimachi K, Matsumata T, Itasaka H, Taketomi A, Maeda T. Protein induced by vitamin K absence or antagonist II as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma. Comparison with alpha-fetoprotein. *Cancer*. 1994;73:2464-71.
2. Imamura H, Matsuyama Y, Miyagawa Y, Ishida K, Shimada R, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 1999;86:1032-8.
3. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, Yoshida H, Shiina S, Omata M. 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*. 2001;91:561-9.
4. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, Lok AS. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology*. 2003;37:1114-21.
5. Adachi E, Maeda T, Kajiyama K, Kinukawa N, Matsumata T, Sugimachi K,

Tsuneyoshi M. Factors correlated with portal venous invasion by hepatocellular carcinoma: univariate and multivariate analyses of 232 resected cases without preoperative treatments. *Cancer*. 1996;77:2022-31.

6. Shirabe K, Itoh S, Yoshizumi T, Soejima Y, Taketomi A, Aishima S, Maehara Y. The predictors of microvascular invasion in candidates for liver transplantation with hepatocellular carcinoma-with special reference to the serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin. *J Surg Oncol*. 2007;95:235-40.

7. Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, Inoue Y, Uchiyama K. Outcomes and predictors of microvascular invasion of solitary hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2014;44:846-53.

8. Tanaka T, Taniguchi T, Sannomiya K, Takenaka H, Tomonari T, Okamoto K, Kitamura S, Okahisa T, Tamaki K, Mikasa H, Suzuki S, Takayama T. Novel des- γ -carboxy prothrombin in serum for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:1348-55.

9. Nanashima A, Abo T, Taura N, Shibata H, Ichikawa T, Takagi K, Arai J, Oyama S,

Nagayasu T. NX-PVKA levels before and after hepatectomy of hepatocellular carcinoma as predictors of patient survival : A Preliminary evaluation of an improved assay for PIVKA-II. *Anticancer Research* 2013;33: 2689-2698

10. Tameda M, Shiraki K, Sugimoto K, Ogura S, Inagaki Y, Yamamoto N, Ikejiri M, Takei Y, Ito M, Nobori T. Des- γ -carboxy prothrombin ratio measured by P-11 and P-16 antibodies is a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2013;104:725-31

11. Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: a preliminary report. *Cancer Sci.* 2012;103:921-5.

12. Takeji S, Hirooka M, Koizumi Y, Tokumoto Y, Abe M, Ikeda Y, Nadano S, Hiasa Y, Onji M. Des-gamma-carboxy prothrombin identified by P-11 and P-16 antibodies reflects prognosis for patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:671-7

13. Miyahara K, Nouse K, Morimoto Y, Tomoda T, Kobayashi S, Takeuchi Y, Hagihara H,

Kuwaki K, Ohnishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Yamamoto K; Okayama Liver Cancer Group. Evaluation of the effect of sorafenib using serum NX-des- γ -carboxyprothrombin in patients with hepatocellular carcinoma.

Hepatol Res. 2013;43:1064-70

14. Hirano H, Saito M, Seo Y, Yano Y, Azuma T. NX-DCP as a novel biomarker would be related to liver function in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25:748-9.

15. 藤山重俊, 森下愛文, 伊津野清徳, 佐藤辰男. 肝細胞癌と PIVKA. 肝胆膵 1989;18:599-608.

16. Inagaki Y, Tang W, Makuuchi M, Hasegawa K, Sugawara Y, Kokudo N. Clinical and molecular insights into the hepatocellular carcinoma tumour marker des-gamma-carboxyprothrombin. Liver Int 2011; 31: 22–35.

17. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, et al. Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol 1993;9:298-304.

18. J.A.Hanley and B.J. McNeil, The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic(ROC)Curve, Radiology. 1982;143:29-36.

19. Trevisani F, Cantarini MC, Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Del Poggio P, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Bernardi M; Italian Liver Cancer (ITALICA) group. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis: effects on cancer staging and patient survival. Am J Gastroenterol. 2004;99:1470-6.

20. Machi J, Uchida S, Sumida K, Limm WM, Hundahl SA, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. J Gastrointest Surg. 2001;5:477-89.

21. Groeschl RT, Gamblin TC, Turaga KK. Ablation for hepatocellular carcinoma: validating the 3-cm breakpoint. Ann Surg Oncol. 2013;20:3591-5.

研究業績

黒川友晴

- I 発表 ①一般発表 6

- II 論文 ①原著論文 1(単 1)
②症例報告 2(単 2)
③総説なし

- III 著書 なし

以上

研究業績

黒川友晴

I 発表 ①一般発表 6

1. 黒川友晴, 高山忠利, 山崎慎太郎, 宮崎晃行, 渡邊慶史, 荒牧修, 森口正倫, 檜垣時夫, 東風貢: 内頸静脈よりアプローチしたリザーバーが心臓内に落下した一例, 第 71 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2010 年 11 月
2. 黒川友晴, 間崎武郎, 高山由理子, 蛭澤記代子, 間遠一成, 大亀浩久, 増田英樹, 高山忠利: 当院における浸潤性膵管癌切除後長期生存例の検討, 第 66 回日本消化器外科学会総会, 愛知, 2011 年 7 月
3. 黒川友晴, 三木健司, 秦正二郎, 小林薫, 照屋正則, 上西紀夫, 高山忠利: 腎細胞癌胆嚢転移の一例, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 東京, 2012 年 11 月
4. 黒川友晴, 高山忠利, 山岸俊介, 蛭澤記代子, 青木優, 山崎慎太郎, 森口正倫: 直腸憩室穿通から経門脈的に肝膿瘍, 門脈血栓症, 胆管門脈瘻を来した一例, 第 73 回日本臨床外科学会総会, 愛知, 2013 年 11 月
5. 黒川友晴, 横山武史, 金森規朗, 木村友紀, 吉井克己, 富岡一幸, 小張淑男: 当院における急性虫垂炎に対する、Interval appendectomy の適応, 第 51 回腹部救急医学会総会, 京都, 2015 年 3 月
6. 黒川友晴, 松田年, 黒沼明子, 高山由理子, 蛭澤記代子, 萩原謙, 五十嵐雅仁, 宋圭男, 林成興: 食道神経内分泌腫瘍の一例, 第 77 回日本臨床外科学会総会, 福岡, 2015 年 11 月

II 論文 ①原著論文 1

1. Tomoharu Kurokawa, Shintaro Yamazaki, Yusuke Mitsuka, Masamichi Moriguchi, Masahiko Sugitani, Tadatoshi Takayama: Prediction of vascular invasion in hepatocellular carcinoma by next-generation des-r-carboxy prothrombin, British Journal of Cancer 114:53-58, 2016

② 症例報告 2

1. Tomoharu Kurokawa, Shintaro Yamazaki, Masamichi Moriguchi, Masaru Aoki, Yoshifumi Watanabe, Tokio Higaki, Tadatoshi Takayama: Resection of solitary metachronous lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma following transarterial chemotherapy with cisplatin: a case report, Anticancer Research 31:3991-3993, 2011
2. 黒川友晴, 森口正倫, 梶原崇弘, 間宮孝夫, 荒牧修, 大久保貴生, 中山壽之, 檜垣時夫, 高山忠利: 肝細胞癌のリンパ節再発に対し動脈化学塞栓術を施行した 1 例, 癌と化学療法 37:2699-2701, 2010

III.著書 なし

以上