<速 報>

進行肝細胞癌のソラフェニブ投与における PIVKA-II の意義

葛谷 貞二	土谷 薫	田中 佳祐	鈴木雄一朗
星岡 賢英	玉城 信治	加藤 知爾	安井 豊
田中 智大	細川 貴範	上田 研	中西 裕之
板倉 潤	黒崎 雅之	朝比奈靖浩	泉 並木*

緒言：進行肝細胞癌（HCC）に対する分子標的薬ソラフェニブは、海外での第 III 相臨床試験（SHARP 試験¹⁾および Asia-Pacific 試験²⁾にて、生存期間や無増悪期間の延長に有用であると報告された。治療効果を判定する際、画像評価と共に腫瘍マーカーを参考とすることが多いが、いずれの試験も治療前後の腫瘍マーカー値が記載されていない。そこで今回、ソラフェニブ投与前後の腫瘍マーカーの推移を検討した。

対象と方法：2009 年 7 月から 2010 年 2 月までに当院にてソラフェニブを開始した HCC31 例のうち、画像による治療効果判定が可能であった 28 例（男/女 22 例/6 例）を対象とした。平均年齢は 68.9 歳、HCC Stage (III/IVA/IVB)は 5 例/10 例/13 例であった。治療前および治療 1 カ月後の AFP、AFP-L3、PIVKA-II 値を比較した。

結果：腫瘍マーカーの推移を Table に示す。AFP および AFP-L3 は治療前後で有意差を認めなかった。一方、PIVKA-II は治療前 562 (12-305000)mAU/ml に比して、治療 1 カ月後は 1715 (19-1020000)mAU/ml であり有意に上昇した ($p<0.001$)。RECIST 基準による治療成績 (PR/SD/PD 1 例/18 例/9 例) 別の検討でも同様で、PR または SD 群においても有意に上昇していた ($p=0.012$)。PIVKA-II 上昇率 (治療 1 カ月後の値/治療前の値) の比較では、PR または SD 群 2.6 (0.3-13.5)、PD 群 4.5 (1.3-17.5) であり、両群間に有意差はなかった ($p=0.267$)。

また AST、ALT、LDH、PT の治療前後 (治療前、治療 1 カ月後) の推移はそれぞれ AST 76 (18-148)IU/

l, 93.5 (25-407) IU/l, $p=0.003$, ALT 46.5 (11-150) IU/l, 69.5 (14-228) IU/l, $p=0.003$, LDH 240.5 (119-493) IU/l, 338.5 (149-570) IU/l, $p<0.001$, PT 109 (80-120) %, 110 (76.9-120) %, $p=0.800$ であった。

考察：PIVKA-II はソラフェニブ内服後、治療効果によらず上昇した。われわれが検索する限り、ソラフェニブ内服前後の PIVKA-II の推移について記載した臨床例の報告はない。HCC における PIVKA-II 産生の原因としては①ビタミン K 依存性 γ -carboxylase 活性の低下、②プロトロンビン前駆体の過剰産生、③ビタミン K 濃度と作用の低下などが報告されている。このように PIVKA-II 上昇はビタミン K 欠乏と強く関連しているが、今回の検討においてビタミン K 依存性であるプロトロンビン時間は治療前後で変化が認められず、ソラフェニブ投与によるビタミン K 代謝への影響は少ないと考えられた。しかしソラフェニブ投与とビタミン K との関連についての報告はなく、ソラフェニブ投与によるビタミン K への影響の詳細は不明である。

また Murata ら³⁾は肝癌細胞 (HepG2) を低酸素状態にすると、肝癌細胞からの PIVKA-II 産生が増加したと報告している。ソラフェニブ投与後に PIVKA-II が上昇した機序の一つとして、血管新生阻害作用を持つソラフェニブの投与によって腫瘍細胞が低酸素状態となり、PIVKA-II 産生が増加した可能性が考えられ、ソラフェニブの臨床的治療効果を考える上で非常に興味深い結果であった。

索引用語：ソラフェニブ、肝細胞癌、PIVKA-II

文献：1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. N Engl J Med 2008; 359: 378—390 2) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Lancet Oncol 2009; 10: 25—34 3) Murata K, Suzuki H, Okano H, et al. Int J

Table Comparison of serum AFP, AFP-L3 and PIVKA-II levels before and at one month after sorafenib administration

		pretreatment	1 month	<i>p</i>
AFP (ng/ml)	total	876 (4.7-82500)	570 (7.7-93800)	0.424
	PR + SD (n=19)	185 (4.7-82500)	419 (7.7-59900)	0.777
	PD (n=9)	1103 (61.9-41800)	1794 (24.8-93800)	0.069
AFP-L3 (%)	total	39.0 (0-70.6)	44.1 (0-81.6)	0.617
	PR + SD (n=19)	29.0 (0-69.7)	30.4 (0-81.6)	0.776
	PD (n=9)	46.6 (9.1-70.6)	49.9 (3.8-77.2)	0.208
PIVKA-II (mAU/ml)	total	562 (12-305000)	1715 (19-1020000)	< 0.001
	PR + SD (n=19)	495 (12-216000)	1715 (19-223000)	0.002
	PD (n=9)	2360 (18-305000)	17722 (78-1020000)	0.012

The data are expressed as median (range). P-values are by the Wilcoxon signed rank test.

Oncol 2010; 36: 161—170

英文要旨

Significance of PIVKA-II in sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma

Teiji Kuzuya, Kaoru Tsuchiya,
Keisuke Tanaka, Yuichiro Suzuki,
Takahide Hoshioka, Shinji Tamaki,
Tomoji Kato, Yutaka Yasui,
Tomohiro Tanaka, Takanori Hosokawa,
Ken Ueda, Hiroyuki Nakanishi,
Jun Itakura, Masayuki Kurosaki,
Yasuhiro Asahina, Namiki Izumi*

We investigated changes in tumor markers before and after sorafenib therapy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Subjects were 28 patients who began sorafenib therapy. HCC stage was III (n = 5), IVA (n = 10) and IVB (n = 13). AFP, AFP-L3 and PIVKA-II

were compared before and at one month after sorafenib administration. While no significant changes were observed for AFP and AFP-L3, PIVKA-II increased significantly following treatment ($p < 0.001$). Similar results were observed for investigation of outcomes based on RECIST criteria (PR, n = 1; SD, n = 18; PD, n = 9), with increases also observed for PR or SD patients. PIVKA-II increased following sorafenib administration regardless of therapeutic effects based on imaging findings. The present results are very interesting from the perspective of the clinical effects of sorafenib.

Key words: sorafenib, hepatocellular carcinoma, PIVKA-II

Kanzo 2010; 51: 403—404

Division of Gastroenterology and Hepatology,
Musashino Red Cross Hospital

*Corresponding author: nizumi@musashino.jrc.or.jp