<短 報>

肝疾患における血漿異常プロトロンビン：ことに肝細胞癌と
劇症肝炎における差異について

滝川 康裕 柏原 紀文 中舘 一郎 村上 晶彦
吉田 俊巳 鈴木 一幸 佐藤 俊一*

目的：最近，肝細胞癌における血漿異常プロトロンビンの出現が報告され^{1,2)}，腫瘍マーカーとしての意義が注目されている。一方，肝細胞癌以外の肝疾患においても血漿中に異常プロトロンビンが出現するとの報告³⁾もあり，その特異性が問題とされる。これらの点について検討を行った。

対象および方法：1. PIVKAL テストによる検討：急性肝炎16例，劇症肝炎13例，慢性肝炎3例，代償性肝硬変10例，非代償性肝硬変34例，肝硬変合併肝細胞癌15例，肝硬変非合併肝細胞癌3例，肝細胞癌以外の悪性腫瘍28例，計122例を対象として，PIVKAL テスト（帝国臓器）による血漿異常プロトロンビンの測定を行ない，正常者6名と比較した。2. 二次元免疫電気泳動法による検討：肝細胞癌症例および劇症肝炎症例について，飯塚ら⁴⁾の方法に従い，血漿中の異常プロトロンビンの移動度について検討した。

成績：1. 肝疾患における血漿異常プロトロンビン

の陽性率：Fig. 1に PIVKAL テストによる成績を示す。血漿異常プロトロンビンの陽性率は，劇症肝炎および肝硬変非合併肝細胞癌で100%と最も高く，ついで，肝硬変合併肝細胞癌47%，急性肝炎31%，非代償性肝硬変29%の順であり，とくに劇症肝炎，肝硬変非合併肝細胞癌，肝硬変合併肝細胞癌で正常者と比較し有意の高率であった。陽性例の平均値では，劇症肝炎が $3.8\mu\text{g/ml}$ と最も高い値を示した。さらに，劇症肝炎2例に Vitamin K₂ の静脈内投与を行ない経過をみたが，血漿異常プロトロンビンの減少はみられなかった。2. 二次元免疫電気泳動法による検討：Fig. 2に二次元免疫電気泳動像を示す。正常者では，プロトロンビンは単一のアークとして認められた(a)。Vitamin K 欠乏者は，閉塞性黄疸患者で，PIVKAL テスト $8.0\mu\text{g/ml}$ を示し，Vitamin K₂ の静脈内投与後2週間で PIVKAL テスト陰性となった患者である。泳動像では，正常プロトロンビンのアークの他に陽極側に PIVKA II

	negative	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0 $\mu\text{g/ml}$	positive incidence (%)	mean (μg/ml)
normal subjects (6)	• • • • •						0	0
acute hepatitis (16)	• • • • •	• •					31	0.6
fulminant hepatitis (13)		• • • • •	•				100***	3.8
chronic hepatitis (3)	• • •						0	0
compensated liver cirrhosis (10)	• • • • •	•					10	2.0
decompensated liver cirrhosis (34)	• • • • •	• • • • •	•				29	1.3
hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis (15)	• • • • •	• • • • •	•	•			47*	1.4
hepatocellular carcinoma without liver cirrhosis (3)		• • •	•				100**	2.3
malignant neoplasms except HCC (28)	• • • • •	• • • • •	•				25	0.8

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ compared with normal subjects

Fig. 1 Plasma concentrations of abnormal prothrombin in patients with hepatic diseases and malignant neoplasms.

* 岩手医科大学第1内科学講座

<受付日61年9月29日>

Fig. 2 Two-dimensional immunoelectrophoresis of prothrombin. a) normal. b) vitamin K deficiency. c) HCC. d) HCC (after BaSO₄ absorption). e) fulminant hepatitis. f) fulminant hepatitis (after BaSO₄ absorption)

のアーキを認めた(b)。肝細胞癌症例はPIVKALテスト4.0 μ g/mlを示した例であるが、Vitamin K欠乏者と同様に、陽極側に異常プロトロンビンのアーキを認めた(c)。この症例の硫酸バリウム吸着処理後の泳動では、正常プロトロンビンのアーキの著明な減少を認めるのに対し、陽極側の異常プロトロンビンのアーキはほとんど変化を示さなかった(d)。これに対し、PIVKALテスト8.0 μ g/mlを示した劇症肝炎例では、正常者と同様の単一のアーキのみ認められ(e)、硫酸バリウム吸着処理後の泳動では、アーキの減少を認めるのみであった(f)。

考案：PIVKA IIに特異的なモノクローナル抗体を用いた報告^{1,2)}では、PIVKA IIの出現は肝細胞癌に特異性が高く、腫瘍マーカーとしての意義が大きいといわれる。これに対し、PIVKALテストは、劇症肝炎、急性肝炎、非代償性肝硬変でも29~100%の陽性を示したことから、肝細胞癌特異性は乏しいものと考えられる。PIVKALテストは、ポリクローナル抗ヒトプロトロンビン抗体を用いていることから、PIVKA II以外

のプロトロンビン抗原物質でも陽性を示す可能性が考えられる。また、二次元免疫電気泳動法による検討より、劇症肝炎の血漿異常プロトロンビンは、正常プロトロンビンと同一の易動度をもつと考えられ、肝細胞癌にみられた易動度の大きいプロトロンビン抗原物質(PIVKA II)とは異なるものと考えられた。したがって、PIVKALテストにおいて劇症肝炎の血漿中にみられた異常プロトロンビンはPIVKA II以外のプロトロンビン抗原物質である可能性が示唆された。

索引用語：劇症肝炎、肝細胞癌、異常プロトロンビン

文 献

- 1) Liebman HA, et al: N Engl J Med 310: 1427—1431, 1984
- 2) 藤山重俊, 他: 医学のあゆみ 134: 1107—1109, 1985
- 3) Blanchard RA, et al: N Engl J Med 307: 242—248, 1981
- 4) 飯塚敦夫, 他: 血液と脈管 11: 568—572, 1980

A significance of plasma abnormal prothrombin in liver diseases: The difference between fulminant hepatitis and hepatocellular carcinoma

Yasuhiro TAKIKAWA, Toshifumi KASHIWABARA, Ichiro NAKADATE, Akihiko MURAKAMI,
Toshimi YOSHIDA, Kazuyuki SUZUKI and Shunichi SATO