

臨床研究

PIVKA II 院内測定の有用性

Study and Utility Reagent for PIVKA II Measurement

小林 聡子 金子 拓志 大崎 加代子 石川 直子
芳賀 博子 津田 美和 丸山 佐和子

Akiko KOBAYASHI, Takushi KANEKO, Kayoko OSAKI, Naoko ISHIKAWA
Hiroko HAGA, Miwa TSUDA and Sawako MARUYAMA

要 旨

Protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA II) は肝細胞癌 (HCC) の腫瘍マーカーとして広く知られている。当院検査科では、2005年6月よりPIVKA II を院内検査に組み入れるに当たり、化学発光酵素免疫測定法を原理とするPIVKA II 測定試薬 (三光純薬株) を用い基礎的検討を行った。あわせて、肝細胞癌・慢性肝炎においてPIVKA II と alpha-fetoprotein (AFP) の有用性について受信者操作特性曲線receiver operating characteristic curve (ROC曲線) を用いて検討した。PIVKA II ・AFPともに肝細胞癌に対して感度・特異度が高いことが確認され、特にPIVKA II は感度・特異度が優れていた。一方、PIVKA II とAFPの間には相関がないことが確認された。

はじめに

ビタミンKの欠乏により生じる異常プロトロンビンであるPIVKA II は、肝細胞癌 (HCC) 患者の血中に高率に出現することがLiebmanらにより報告¹⁾されて以来、HCCの腫瘍マーカーとして広く使われている。

今回我々は、化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA法) を原理とするPIVKA II 測定試薬の検討を行ったので報告する。またPIVKA II とAFPを慢性肝疾患症例を対象としROC曲線で比較したのであわせて報告する。

対象・方法

対象は測定依頼のあった患者検体で、HCC96例、肝硬変 (LC) 29例、慢性肝炎 (CH) 39例、その他の悪性腫瘍疾患46例、一方対照として健常職員検体30例を使用した。

測定機器は、全自動化学発光酵素免疫測定装置ルミパルス f、測定試薬はルミパルスPIVKA II エーザイ (三光純薬株) を使用した。

従来法として電気化学発光免疫測定法 (ECLIA法) を原理とするピコルミPIVKA II (三光純薬株) を用いた外部依頼検査による測定を行った。

結 果

1. 同時再現性

患者プール血清を低値から高値の4濃度をそれぞれA,B,C,Dとし、10回連続測定した結果、各検体の変動係数coefficient of variation (CV) は検体Aでは5.8%、検体Bでは1.4%、検体Cでは1.4%、検体Dでは0.9%と良好な結果であった。(表1)

表1 PIVKA II の同時再現性

	A	B	C	D
Mean (mAU/ml)	8.0	134.6	8310.9	27487.8
SD	0.47	1.96	118.17	259.81
CV (%)	5.8	1.4	1.4	0.9

2. 日差再現性

A-D検体について連続10日間測定した結果、各検体のCVは検体Aでは8.7%、検体Bでは2.2%、検体Cでは2.9%、検体Dでは2.2%とほぼ良好な結果であった。(表2)

表2 PIVKA II の日差再現性

	A	B	C	D
Mean (mAU/ml)	13.4	142.7	9118.1	28631.9
SD	1.17	3.20	273.01	639.80
CV (%)	8.7	2.2	2.9	2.2

3. 希釈直線性

高値試料を検体希釈液にて段階希釈し測定した結果、ほぼ原点に収束する直線性が認められた。(図1)

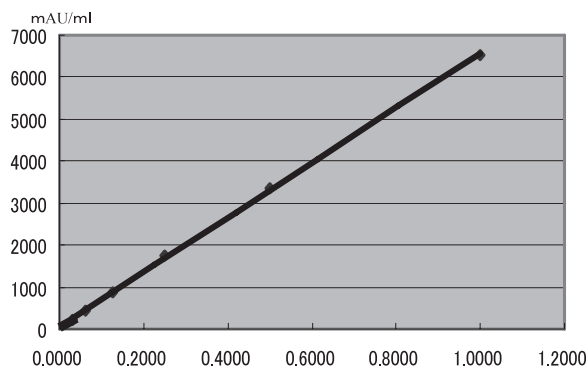


図1 PIVKA II の希釈直線性

4. 相関性

従来法であるECLIA法(ピコルミ)との相関性は、5-50mAU/mlの領域(n=45)では、 $y = 0.75x + 2.278$, $r = 0.939$, $p < 0.0001$ また50-4000 mAU/mlの領域(n=34)では $y = 0.69x + 12.425$, $r = 0.979$, $p < 0.0001$ と良好な相関を認めた。(図2)

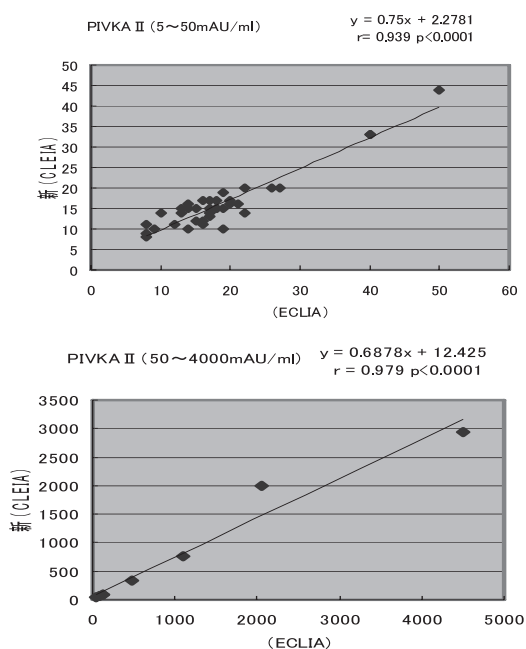


図2 CLEIA法とECLIA法の相関性

5. HCC群とCH群におけるPIVKA II, AFP値のROC曲線の比較

PIVKA II, AFPとも両疾患群に対して感度・特異性が高いことが確認でき、特にPIVKA IIは感度・特異性が優れていた。(図3) 一方PIVKA IIとAFPは $y = 0.1668x + 143.72$, $r = 0.0292$, $p = 0.2736$ (n=48)と相関が無いことが確認された。(図4)

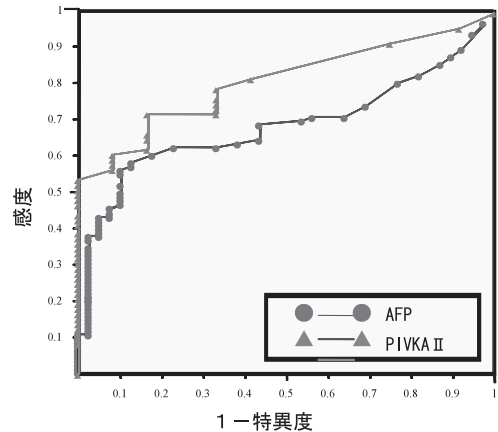


図3 HCC群とCH群におけるPIVKA IIとAFPのROC曲線の比較

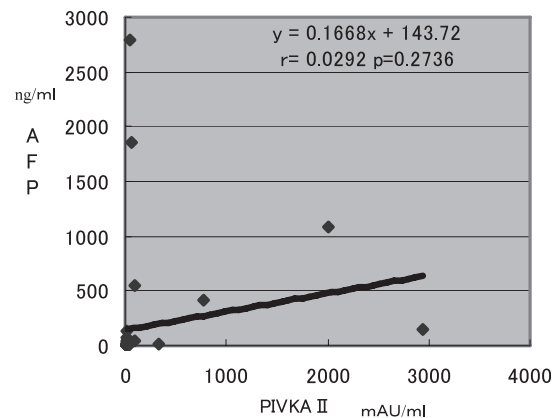


図4 PIVKA IIとAFPの相関

考 察

- 今回の検討でルミパルス f によるPIVKA II測定は、再現性、直線性、相関とも良好であった。従来法との相関ではCLEIA法(ルミパルスPIVKA II エーザイ)の値が低値傾向を示したが、これは測定原理・検量線構築方法が異なる試薬において、それぞれ5~75000mAU/mlと非常に広い測定範囲を5ポイントのキャリブレーターで補正しているためと考えられる。
- PIVKA IIはAFPとともにHCCに感度・特異性が高く、他の悪性腫瘍に比べ有意に高値であった。HCC群のなかで腫瘍細胞が増殖し門脈腫瘍塞栓を形成する症例では、PIVKA IIはより高値となる。PIVKA II高値症例では、腫瘍は大きく腫瘍数も多

く、組織型の悪性度も増しているとの報告があり²⁾³⁾、また、再発時、AFPの上昇は認めず、PIVKA IIの上昇を認めた症例も報告されている³⁾。以上より予後の判定にも有用なマーカーと考えられる。

3. PIVKA IIは肝内胆汁うっ滞時、ビタミンKの欠乏時、ワーファリン服用時にも上昇するため測定値の解釈には注意が必要であり、病態把握にはAFPやAFP-L3分画とあわせて総合的に判断することが重要である⁴⁾

ま と め

PIVKA IIはHCCハイリスク群患者へのスクリーニング検査として必要性が増しており、今回検討したPIVKA IIエーザイは必要検体量が20 μ lと少なく、フルランダム方式のルミパルス f で測定することで診療前検査が可能となる。

PIVKA IIはAFPと相関がなく相補的な関係であり、HCCの診断・治療効果判定に有用である。

PIVKA IIはHCCの悪性度、進展度にも密接に関わっているとされている。今後の検討課題としたい。

文 献

- 1) Lieberman HA, Furie BC, Tong MJ et al: Des- γ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 310(22): 1427-1431, 1984.
- 2) 白鳥康史: 肝癌診療における腫瘍マーカーの使い方. 第261回消化器学会関東支部例会ランチョンセミナー: 3-13, 2000.
- 3) 青柳豊, 見田有作, 須田剛士: 血清腫瘍マーカーの見方. *治療*86(9): 2466-2472, 2004.
- 4) 能祖一裕, 荒木康之, 中村進一郎, 他: 肝癌腫瘍マーカーの使い分け: AFP, ALP-L3, PIVKA II. *Pharma Medica* 22(7): 27-30, 2004.
- 5) 久保定徳, 松川正明: 肝細胞癌の腫瘍マーカー. *癌と化学療法*31(13): 2203-2206, 2004.
- 6) 南本靖彦, 坂口恭子, 黒川和夫, 他: 化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA法) を用いたPIVKA IIの基礎的検討. *機械・試薬*28(2): 165-169, 2005.
- 7) 瀬戸享佳, 横溝協子, 溝口典子, 他: 全自動化学発光酵素免疫測定装置を用いたPIVKA IIの基礎的検討. *医学と薬学*52(2): 239-245, 2004.