PIVKA-Ⅱ Communication No.2

外科領域における腫瘍マーカーの有用性

監 修
徳島大学大学院
ヘルスバイオサイエンス研究部　消化器・移植外科学
島田 光生

PIVKA-Ⅱキット
血中PIVKA-Ⅱ 測定用医薬品
ピコルミ®PIVKA-Ⅱ
〈電気化学発光免疫測定法 －ECLIA法－〉
[検体検査実施料収載]
日本標準商品分類番号 877449
体外診断用医薬品
承認番号 20900AMZ00083000
Eisai

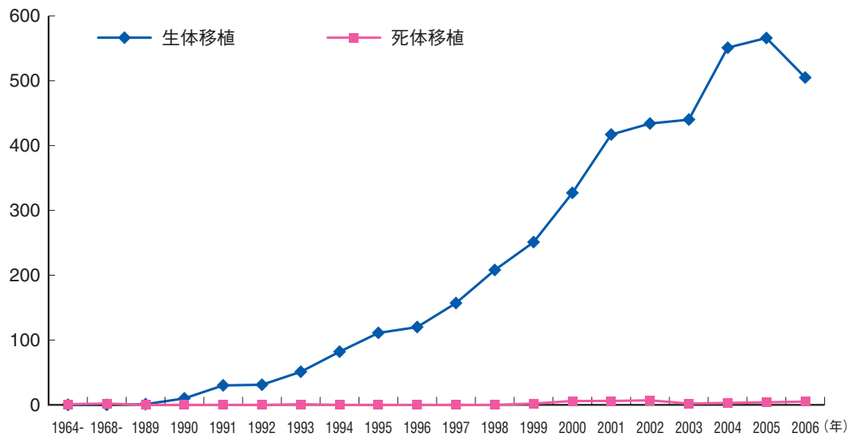
EP(1)048

国内における肝移植の現状

術前評価・手術手技・周術期管理を含め、近年の肝臓外科の進歩により肝細胞癌（以下、肝癌）に対する肝切除後の死亡率は、ほぼ0%レベルにまで減少し、安全性・確実性が確立している。また1989年以降、毎年増加の一途にある生体肝移植に関しては、2004年1月1日より対象疾患が大幅に拡大され、2004年には施行数は551と大幅に増加した[1]（**図1**）。

より現実的で、重要なオプションとなった肝移植は肝機能不良肝癌、あるいはコントロール不良な肝癌に対して肝癌そのもののみならず背景にある肝硬変を一挙に治癒させ得る肝癌に対する究極の外科治療である。

図1　本邦における肝移植数の推移



移植, Vol.43（1）：55-65, 2008 一部改変

肝癌治療アルゴリズムにおける肝移植の役割

ガイドラインでは、肝細胞癌の病態に応じた治療法の選択基準として『幕内班アルゴリズム』が推奨されている（**図2**）。

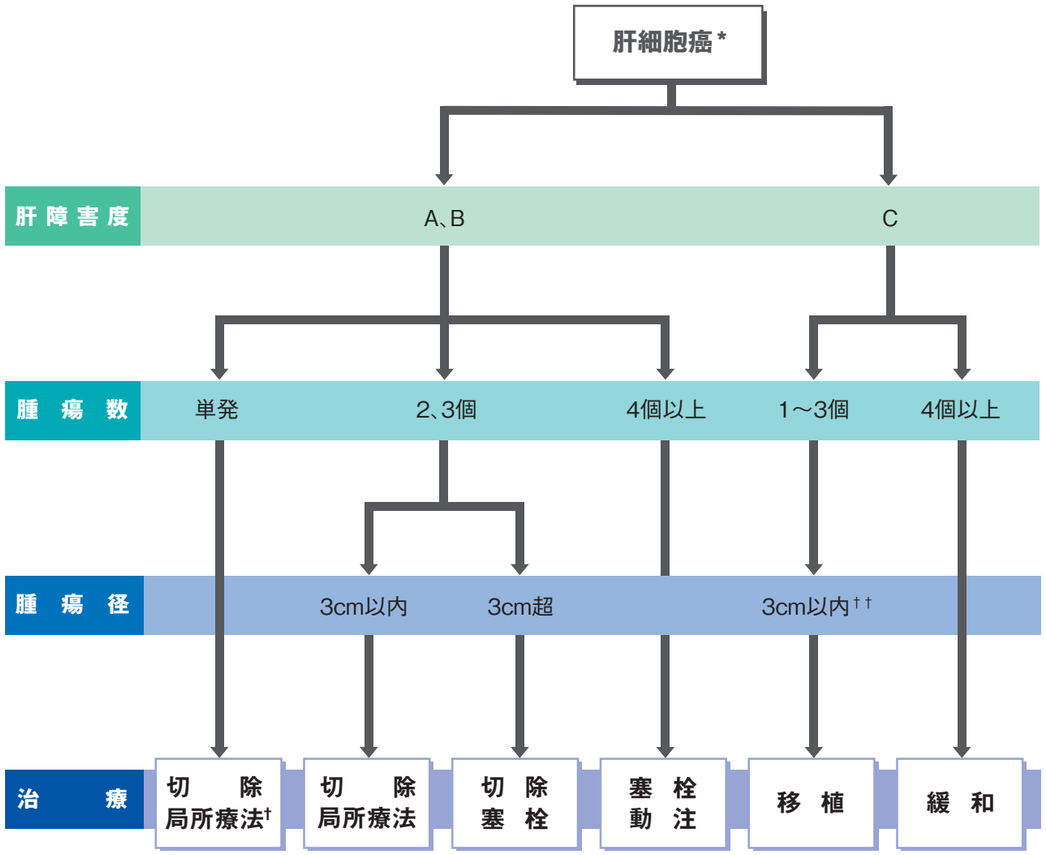
ガイドラインでは、「肝機能不良例では肝癌がミラノ基準内であれば肝移植（脳死肝移植）は成績がよく肝切除より優れた方法である。一方、双方の治療が可能な症例では、少数・小さな病変では肝移植の成績が良い可能性があるが、大きな腫瘍では肝切除の成績がよく、移植期間中のドロップアウトの可能性まで含めて検討すると切除の良い適応症例は、肝移植の成績より良い（グレードB）。」となっている。

しかしながら、国内で積極的に行われている肝癌に対する生体肝移植についての推奨記述はない。

本邦で2003年12月までに施行された肝癌に対する生体肝移植329例の3年患者生存率は、ミラノ基準合致例79%、逸脱例60%であり、逸脱例171例では38例（22%）に再発が認められた[2]。

この事実はミラノ基準の妥当性を示すと共に逸脱例においても78%が無再発生存であり、適応基準の拡大の可能性があることを示唆している。

図2　肝細胞癌治療アルゴリズム



＊ 脈管侵襲、肝外転移がある場合には別途記載
† 肝障害度B、腫瘍径2cm以内では選択
†† 腫瘍が単発では腫瘍径5cm以内

肝癌診療ガイドライン2005年版

Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Special reference to a Preoperative Des-Gamma-Carboxy Prothrombin Value

M. Shimada et al.: Transplantation Proceeding,37, 1177-1179 2005

Des-Gamma-Carboxy Prothrombin（DCP）: PIVKA-Ⅱは英語表記の場合、一般的にDCPとされる。

背　景

DCPは肝細胞癌に対して感度の良いマーカーである。本検討において、生体肝移植後肝癌の再発危険因子として術前DCP値の有用性を明らかにする。

対象及び方法

2004年3月までに生体肝移植を施行した40名の肝癌患者を対象とした。

全ての患者で、毎月AFPとDCPの測定、超音波検査を実施した。また、腹部CTを少なくとも3ヵ月に1度実施し、腫瘍マーカーのどちらかが上昇すれば骨シンチグラム、胸部CT、腹部CTを実施した。

DCPの測定はMU－3モノクロナール抗体を用いた高感度EIAキットにて実施した。

患者背景は以下の通りである。

患者背景

	男性：女性 ＝ 27：13
	60歳以上：60歳未満 ＝ 16：24
移　植　部　位	左葉：右葉 ＝ 31：9
	初発：再発 ＝ 8：32
ミ ラ ノ 基 準	内：外 ＝ 11：29
T N M 分 類	1：2：3 ＝ 4：4：32
Child-Pugh	A：B：C ＝ 7：16：17

結　果

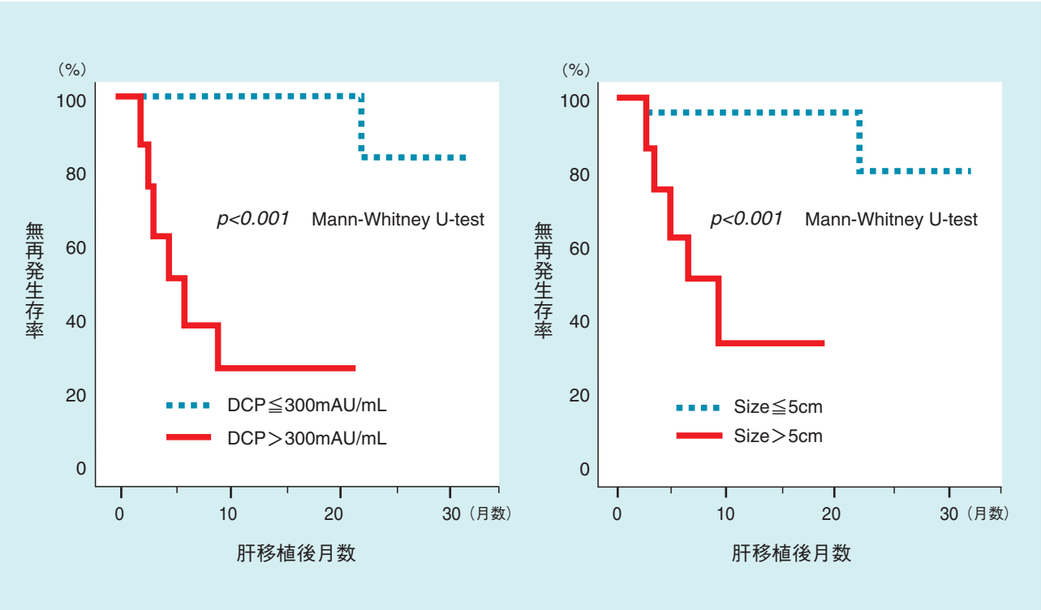
再発危険因子

単変量解析による生体肝移植後肝癌再発の重要な危険因子としては、術前DCP値 >300mAU/mL、腫瘍最大径＞5cm、ミラノ基準外、術前AFP値 >400ng/mL、組織学的門脈襲侵性、組織学的低分化、男性であった。

これらの因子で多変量解析を行うと、術前DCP値 >300mAU/mL、腫瘍径 >5cm が最も強力な独立した再発危険因子であった。

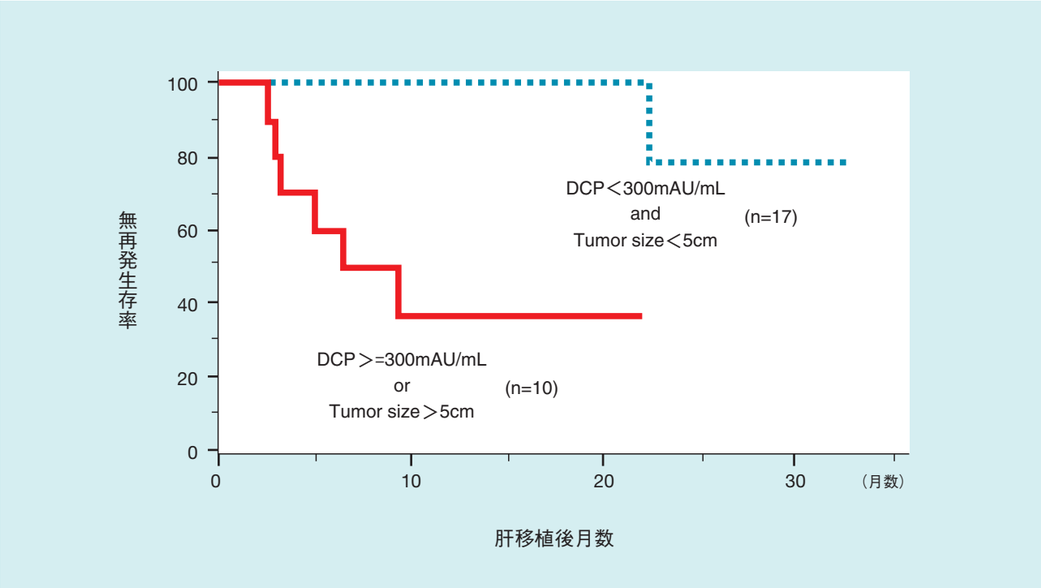
無再発生存率と再発因子の関係

術前DCP値>300mAU/mL、腫瘍径>5cmが、患者の予後を最も強く反映する因子であり、どちらかに該当していれば早期の再発が認められた。



ミラノ基準逸脱例での無再発生存期間

ミラノ基準逸脱例において、術前DCP値>300mAU/mL、腫瘍径>5cmという危険因子を有さない症例の予後は良好であった。



生体肝移植後の再発に関しては腫瘍個数との相関は認められず、術前 DCP 高値（>300mAU/mL）が組織学的門脈襲侵性と関連し、最も強い予後予測因子であった。その後の九州大学での追試でも同様に術前因子における多変量解析によって術前 DCP 高値例（>300mAU/mL）が再発の相対危険率が最も高いと報告している[3)]。腫瘍径が 3cm を越える進行肝癌に対しては、外科治療が唯一、根治を目指せる方法であり且つ、肝機能不良肝癌に対しては、肝移植が唯一の治療法となる。

そのため適応基準に関しては、肝癌の生物学的悪性度を考慮したオーダーメード基準作成を目指した取り組みが必要であり、また高度進行肝癌に対する集学的治療の一環としての（生体）肝移植の役割の確立も重要となってくる。

引用
1）移植 , Vol.43（1）：55-65, 2008
2）Transplantation Proceedings, 37, 1177-1179 2005
3）Y.Soejima et al:Transplantation 83,7,15 893-899 2007

日本標準商品分類番号　877449　〔検体検査実施料収載〕

PIVKA-Ⅱキット
血中PIVKA-Ⅱ測定用医薬品

ピコルミ® PIVKA-Ⅱ

Picolumi® PIVKA-Ⅱ

（電気化学発光免疫測定法）

〔体外診断用医薬品〕

承認番号	20900AMZ00083000
承認年月日	1997年2月19日
発売年月	1997年7月

＊＊ 全般的な注意

1.本製品は体外診断用であり、それ以外の目的に使用しないこと。
2.診断に際しては、臨床症状や、他の検査の結果などを合わせて総合的に判断すること。
3.PIVKA-Ⅱは肝細胞癌の腫瘍マーカーであり、本製品は肝細胞癌の診断補助として用いる。したがって、本製品の測定値だけから肝細胞癌の確定診断はできない。
4.添付文書以外の使用方法については保証をしない。
5.キャリブレーター及び標準抗原にはヒト由来成分が含まれており、感染の危険があるので感染性のあるものとして取り扱うこと。
6.使用する機器の添付文書及び取扱説明書をよく読んでから使用すること。
7.全操作を熟知した後に測定を行うこと。
8.本製品には、保存剤としてアジ化ナトリウムが含まれている。誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合には水で十分に洗い流す等の応急措置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けること。

形状・構造等（キットの構成）

試薬名	内容・性状	容量	数量
抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ	抗PIVKA-Ⅱマウスモノクローナル抗体を結合したフェライトビーズ（凍結乾燥品）	3mL／バイアル（溶解後）	1本
ルテニウム標識抗プロトロンビンポリクローナル抗体	ルテニウム錯体を標識した抗プロトロンビンウサギポリクローナル抗体（凍結乾燥品）	25mL／バイアル（溶解後）	1本
反応用溶液	正常ウサギ血清を含む緩衝液	20mL／バイアル	1本
キャリブレーター	PIVKA-Ⅱ抗原1,000mAU／mL（凍結乾燥品）	1mL／バイアル（溶解後）	1本

別売品

試薬名	内容・性状	容量	数量
標準抗原（6濃度）	PIVKA-Ⅱ抗原0mAU／mL、10mAU／mL、100mAU／mL、1,000mAU／mL、10,000mAU／mL、50,000mAU／mL（凍結乾燥品）	各1mL／バイアル（溶解後）	各1本（計6本）
BF洗浄液	塩化ナトリウムを含む緩衝液	2L／ボトル	1本
発光電解液	リン酸二水素カリウムを含む緩衝液	2L／ボトル	1本

使用目的

血清又は血漿中の異常プロトロンビン（PIVKA-Ⅱ）の測定

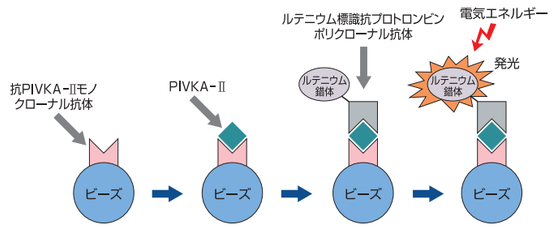
測定原理

抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体を結合したビーズを固相とし、電気化学的変化で発光するルテニウム（Ru）錯体を標識した抗プロトロンビンポリクローナル抗体を用いたサンドイッチ法による電気化学発光免疫測定法（ECLIA：Electro-chemiluminescence immunoassay）を原理としている。

〈第一反応〉
抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズと検体を反応させると、検体中のPIVKA-Ⅱがビーズの抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体と結合する。

〈第二反応〉
ビーズを洗浄後、ビーズに結合したPIVKA-Ⅱにルテニウム標識抗プロトロンビンポリクローナル抗体を反応させると、サンドイッチ状に結合する。

〈発光〉
ビーズを洗浄後、電極上にて電気エネルギーを加えると、PIVKA-Ⅱを介してビーズに結合したルテニウム標識抗プロトロンビンポリクローナル抗体量に応じて、ルテニウム錯体が発光する。この発光量を計測することにより、検体中のPIVKA-Ⅱ量を正確に測定することができる。



原理図

操作上の注意

1.測定試料の性質、採取法
（1）検体には血清又は血漿を用いること。
（2）腐敗、変性等の保存状態の悪い検体は使用しないこと。
（3）検体は、よく混和した後に測定に用いること。特に凍結融解後の検体は、成分が均一になっていないことがあるので注意すること。
（4）フィブリンクロット等不溶解物の存在、検体間の汚染等の要因により測定値が影響を受ける場合があるので注意すること。フィブリンクロット等の不溶解物が含まれている場合は、遠心又は濾過により除去してから測定すること。
2.妨害物質・妨害薬剤
（1）ビタミンK剤を投与された患者の検体では、PIVKA-Ⅱ量が減少することがあるので注意すること。
（2）ビタミンK拮抗剤（ワルファリン等）及び抗生物質の投与によりPIVKA-Ⅱ量が上昇することがあるので注意すること。
（3）持続飲酒しているアルコール性肝障害患者においては、PIVKA-Ⅱが陽性（カットオフ値以上）となることがあるので、注意すること。
（4）ヘモグロビンの影響：490mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。
（5）ビリルビンの影響：遊離型ビリルビンは27mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。また、抱合型ビリルビンは22mg/dLの濃度まで、何ら影響は認められなかった。
（6）乳びの影響：1950度まで、何ら影響は認められなかった。
3.キャリブレーターは検体測定の都度に測定すること。
4.本製品は、ECLIA自動測定装置「ピコルミ8220」、「ピコルミⅡ」の専用試薬である。
5.本製品の調製に用いる精製水については、細菌による汚染に注意し、できるだけ速やかに使用すること。
6.ピペット類による秤量精度は測定精度に反映するので、器具の選定とその操作には十分注意すること。また、検体及び異なる試薬相互の汚染による誤差を防止するため、これらの注入にあたっては同一ピペット及び同一チップの使用は避けること。
7.本製品は用時調製を原則とし、開封・調製後の保存に際し以下の注意をする。
（1）調製した抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液、ルテニウム標識抗プロトロンビンポリクローナル抗体液、キャリブレーター液及び標準抗原液は、ゴム栓をして2～10℃に保存し1ヵ月以内に使用すること。なお、抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液は倒置保存しないこと。
（2）反応用溶液はキャップをして2～10℃に保存する。なお、保存中に沈殿物又は浮遊物が出ることがあるが反応に差しつかえない。
（3）ルテニウム標識抗プロトロンビンポリクローナル抗体液は、遮光保存する。
8.検体を反応管に注入するとき、泡立てないこと。
9.抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ液及びルテニウム標識抗プロトロンビンポリクローナル抗体液は測定装置にセットする前に、泡立てることなく、緩やかに撹拌する。
泡が立った場合は測定に影響を及ぼすので除去してセットすること。

使用上又は取扱い上の注意

1.取扱い上（危険防止）の注意
（1）試料（検体）は、HIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱うこと。
（2）検査にあたっては、感染の危険を避けるため、使い捨て手袋を着用し、マイクロピペット等の安全ピペットを使用すること。口によるピペッティングは行わないこと。
（3）試薬が誤って目や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けること。

2.使用上の注意
（1）使用期限を過ぎた試薬は使用しないこと。
（2）キット内の試薬は正確な反応が得られるように組み合わせてあるので、製造番号の異なる試薬を組み合わせて使用しないこと。また、同一の製造番号の試薬であっても、試薬を注ぎ足すことは行わないこと。

3.廃棄上の注意
（1）試料（検体）中にはHIV、HBV、HCV等の感染性のものが存在する場合があるので、廃棄、使用済み器具などは次亜塩素酸ナトリウム（有効塩素濃度1,000ppm、1時間以上浸漬）又はグルタールアルデヒド（2%、1時間以上浸漬）による消毒処理あるいはオートクレーブ（121℃、20分以上）による滅菌処理を行うこと。
（2）試薬は保存剤として以下のとおりアジ化ナトリウムを含有している。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性の強い金属アジドを生成することがあるので、廃棄の際は多量の水とともに流すこと。
抗PIVKA-Ⅱモノクローナル抗体結合ビーズ（溶解後）、ルテニウム標識抗プロトロンビンポリクローナル抗体（溶解後）、反応用溶液、キャリブレーター（溶解後）、標準抗原（溶解後）及びBF洗浄液：0.1w/v%　発光電解液：0.05w/v%
（3）装置使用による廃液は、各測定装置の廃棄物処理方法に基づいて処理すること。
（4）試薬及び器具等を廃棄する場合には、廃棄物の処理及び清掃に関する法律、水質汚濁法等の規定に従って処理すること。

貯蔵方法、有効期間

1.貯蔵方法：本キットの各試薬は、2～10℃の冷蔵庫中に保存すること。
BF洗浄液及び発光電解液は、高温、直射日光を避け、室温で保存すること。
2.有効期間：1ヵ年。外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

包装単位

ピコルミPIVKA-Ⅱ……1箱［100回測定用］
〈別売品包装〉
・ピコルミPIVKA-Ⅱ標準抗原（6濃度）……1箱
・ピコルミBF洗浄液……1本
・ピコルミ発光電解液……1本
・ピコルミPIVKA-Ⅱ精度管理用コントロールセット……1箱

●詳細は添付文書等をご参照ください。また、使用上又は取扱い上の注意の改訂に十分ご留意ください。

＊＊2005年8月改訂
＊2005年2月改訂
PPVKA・0701・C

製造販売元
三光純薬株式会社
東京都千代田区岩本町1-10-6

販売提携
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10
http://www.eisai.co.jp

商品情報お問い合わせ先：
三光純薬株式会社　商品情報係　03-3863-3271
エーザイ株式会社　お客様ホットライン室
0120-419-497　9～18時（土、日、祝日 9～17時）

CODE EP(1)048
2008年8月作 成