

エルジア・F-AFPの キャリブレーター変更の評価

黒木政秀*1, 廣瀬由美子*2, 上野哲男*3, 森 浩之*3, 津村和雄*4

*1 福岡大学医学部生化学第一教室：福岡市城南区七隈7-45-1（〒814-0180）

*2 福岡大学分子腫瘍学センター

*3 シスメックス株式会社試薬開発本部

*4 シスメックス株式会社営業推進本部

SUMMARY

AFPの標準物質には、WHO標準物質と国内標準物質がある。EIAを原理とするAFP測定用試薬であるエルジア・F-AFPのキャリブレーターは、従来から国内標準物質に準拠していた。今回、キャリブレーターの基準が、国内標準物質からWHO標準物質に切り替わるので、その時の臨床感度と特異度を検討した。その結果、測定値は従来値の71%と低値になり、WHO標準物質を基準にしたキットに非常に近くなった。一方、現在広く使用されている10ng/mLをカットオフ値とした場合、肝細胞癌の陽性率は53%であるとともに健常者ではすべて陰性であり、従来の臨床感度と特異度はほぼ維持された。

Key Words AFP, WHO標準物質, 肝細胞癌, エルジア・F-AFP

はじめに

エルジア・F-AFPはマウスモノクローナル抗体を用いた2ステップサンドイッチ法を原理とした酵素免疫測定試薬である。従来は、国内標準物質¹⁾に準拠したキャリブレーターを使用していたが、近くWHO標準物質^{2, 3)}に準拠したキャリブレーターに変更される予定である。そこで、今回WHO標準物質に準拠したキャリブレーターを使用し改めてエルジア・F-AFPの臨床的感度と特異度を検討した。

対象

悪性腫瘍158例（肝細胞癌40例、肺癌29例、食道癌6例、胆嚢癌4例、乳癌7例、子宮癌7例、胃癌30例、大腸癌35例）、良性疾患41例（糖尿病7例、大腸ポリープ6例、肝硬変14例、C型慢性肝炎14例）、及び健常者204例の血清を検体として用いた。

方法

1) 装置：全自動酵素免疫測定装置
エルジア・F-750

2) 試薬

分析用試薬：エルジア・F-AFP
キャリブレーター

国内標準品（ロット2）を基準にしてエルジア・F-AFPで測定して表示値を与えたキャ

リプレーターで測定した値を以後測定値 とした。また，WHO 標準物質（WHO International Standard for AFP，HUMAN（72/225）を基準にしてエルジア・F-AFPで測定して表示値を与えたキャリブレーターで測定した値を以後測定値 とした。

結果

1. 両測定値の比較（図1）

50例の検体を用いて両測定値の相関分析をした。その結果は，相関係数 $r = 0.999$ ，回帰式 $y = 0.71x - 1.34$ であった。

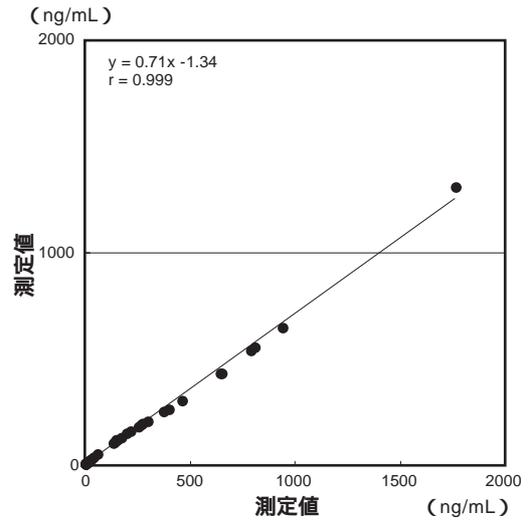


図1．測定値の比較

2. 健常者検体の分布（図2）

204例の健常者検体の両測定値をパラメトリック最小歪度法で統計処理して求めた基準範囲（95%を含む範囲）は，測定値 で0.1～2.3ng/mLであり，測定値 で0.58～3.80ng/mLであった。

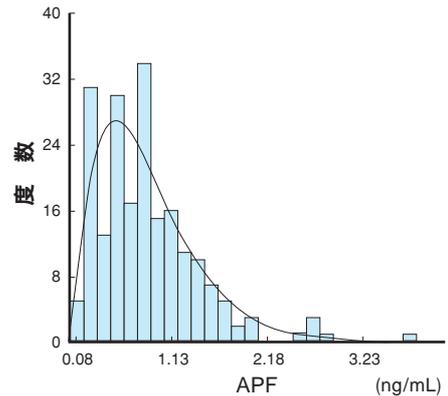


図2．健常者検体の分布

3. ROC 曲線（図3）

測定値 を用いて算出した肝細胞癌40例の陽性率と，良性疾患及び健常者検体246例の陽性率からROC曲線を作成した。その結果，カットオフ値は4～10ng/mLの範囲内にあると推定できた。

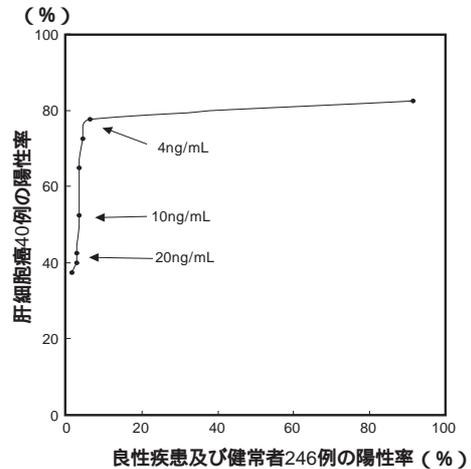


図3．ROC 曲線

4. 各種疾患の陽性率（表1）

各種疾患の両測定値の陽性率を比較した。カットオフ値を10ng/mLとした場合の肝細胞癌に対する陽性率は，測定値 で53%（21例/40例）であった。その他の疾患では，肝硬変36%（5例/14例），C型慢性肝炎29%（4例/14例），大腸癌9%（3例/35例），肺癌7%（2例/29例），その他の疾患は0%であった。

5. 各種疾患の分布（図4）

測定値 の分布は，肝細胞癌では1,000ng/mLを越す2例を始め100ng/mL以上を示す検体が14例（35%）と高値を示した。ただし，良性疾患でも肝硬変やC型慢性肝炎のような肝疾患で200ng/mL付近の高値を示す検体があった。一方，その他の悪性腫

表1. 各種疾患の陽性率

疾患名	対象 全数	測定値	
		10ng/mL以上の 症例数	陽性率(%)
肝細胞癌	40	21	53
肺癌	29	2	7
食道癌	6	0	0
胆嚢癌	4	0	0
乳癌	7	0	0
子宮癌	7	0	0
胃癌	30	0	0
大腸癌	35	3	9
糖尿病	7	0	0
大腸ポリープ	6	0	0
肝硬変	14	5	36
C型慢性肝炎	14	4	29
検診者	204	0	0

瘍（肺癌，食道癌，乳癌，胃癌）及び良性疾患（糖尿病，大腸ポリープ）では，大腸癌の3例（%）と肺癌の2例（%）を除けば10ng/mL未満と低値であった。

考 察

平成11年度の日臨技臨床検査精度管理調査報告書⁴⁾のAFPの精度管理サーベイにおける標準品別の解析結果により，特に国内標準品ロット2を基準にしたキットの測定値のバラツキが顕著であることが指摘された。エルジア・F-AFPのキャリブレーターは国内標準品（ロット2）を基準にしており，WHO標準品を基準にしたキットより高値を示していた。

WHO標準物質は，臍帯血由来であり，1975年にSizaretら²⁾の共同研究により表示値が決められI.U.表示されたが，その後1979年に同じくSizaretら³⁾の共同研究により重量表示（ng）された。国内標準物質²⁾は，ヒト肝芽腫由来HUH 6 C 1-5株細胞の培養濾液であり，WHO標準物質を基準として1983年AFP標準化委員会により表示値が決められたものである。

この度，両標準物質を基準にしてエルジア・F-AFPで表示値を付与したキャリブレーターを用いてエルジア・F-AFP測定値の相関を検討した結果，相関係数は $r = 0.999$ であり，回帰式が直線であることから両測定値間には直線的な比例互換性があることが確認された。一方，回帰式の傾きは0.71であるこ

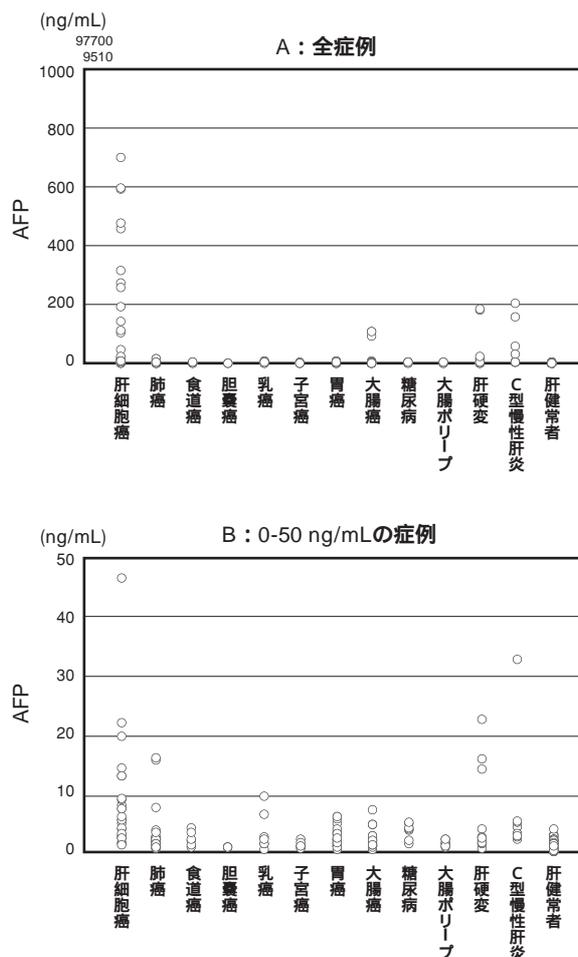


図4. 各種疾患の分布

とから測定値 から測定値 へ変更すれば測定値が30%低値になり，先述のサーベイにおけるWHO標準物質を基準にしたキットに近くなることがわかった。

AFPは590個のアミノ酸からなり，N末端から232番目のアミノ酸の位置に1本のアスパラギン糖鎖が結合しているだけで比較的均一な蛋白質と考えられていた。しかし，最近この糖鎖の違いに基づく多様性⁵⁾が注目されており，測定値のバラツキ要因の1つと推測されている。測定値差が生ずる原因は，エルジアの両標準物質に対する反応性差と考えられた。

エルジア・F-AFPは，より高次の標準物質であるWHO標準物質に準拠したキャリブレーターに変更する予定であり，今回改めてWHO標準物質に準拠したキャリブレーターを用いた測定値（測定値）の臨床検体の感度と特異度を検討した。

現在，AFPのカットオフ値は10ng/mLまたは

20ng/mLが広く使用されている。そこで、測定値をROC曲線で解析したところカットオフ値は4～10ng/mLあたりであると推測され、現在広く利用されている10ng/mLを含んでいた。また、検診検体の分布の95%範囲は0.1～2.3ng/mLですべて10ng/mL以下であった。

測定値の肝細胞癌の陽性率は、カットオフ値を10ng/mLにした時は53%であった。今回使用した対象は様々なステージの肝細胞癌が含まれており、陽性率は諸家の報告とほぼ一致しているものと考ええる。また、良性疾患である肝硬変、C型肝炎でも陽性率が高いことが報告されており今回の検討でも同様であった。

以上、測定値の検討をしたところ適正なカットオフ値を用いることにより十分な臨床感度と特異度を有していることがわかった。本検討に使用した対象疾患におけるカットオフ値は、現在広く利用されている10ng/mLで問題がないと思われた。ただし、カットオフ値は対象疾患群により異なることがある

ので、目的に応じて各施設により設定されることが望ましいと考える。

参考文献

- 1) 平井秀松: ヒト・アルファフェトプロテイン標準標品の制定. 医学のあゆみ, 132: 38～40, 1985.
- 2) Sizaret P, et al.: Collaborative study of a preparation of human cord serum for its use as reference in the assay of alpha-fetoprotein. Journal of Biological Standardization, 3: 201～223, 1975.
- 3) Sizaret P, et al.: Equivalence between international units and units of alpha-fetoprotein. Clinica Chimica Acta, 96: 59～65, 1979.
- 4) 社団法人日本臨床衛生検査技師会: 免疫血清検査部門 免疫血清検査サーベイ報告, 平成11年度日臨技臨床検査精度管理調査報告書. 1999.
- 5) 遠藤康夫: 特集 腫瘍マーカーAFP. 医学と薬学, 26: 1029～1038, 1991.

Validation of the Change in the Calibrator of ELSIA F-AFP

Masahide KUROKI^{*1}, Yumiko HIROSE^{*2}, Tetsuo UENO^{*3}, Hiroyuki MORI^{*3}, and Kazuo TSUMURA^{*4}

^{*1} Department of Biochemistry, Fukuoka University School of Medicine,
7-45-1 Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180.

SUMMARY

There are two types of standard reference materials (SRMs) for AFP: WHO SRM and Japanese SRM. The calibrator of ELSIA F-AFP, which is an agent for AFP determination on the principle of EIA has been based on Japanese SRM. Now that the standard of the calibrator is to be switched from Japanese SRM to WHO SRM, we assessed its clinical sensitivity and specificity. The results revealed lower measured values of 71% of the conventional measurements, indicating a quite similar profile to that of the kit based on WHO SRM. On the other hand, when current common cutoff value of 10 ng/mL was used, the positive rate in patients with hepatocellular carcinoma proved to be 53%, while the negative rate in normal volunteers proved to be 100%, ensuring the existing clinical sensitivity and specificity.

Key Words AFP, WHO Standard Reference Material, Hepatocellular Carcinoma, ELSIA F-AFP