

膵癌と腫瘍形成性膵炎の鑑別における腫瘍

マーカーの経時的測定の意味

大阪市立大学医学部第1外科

山下 好人 鄭 容錫 横松 秀明 仲田 文造
澤田 鉄二 金銅 康之 金 光司 曾和 融生

腫瘍形成性膵炎 (tumor-forming pancreatitis: TFP) は各種画像診断を用いても膵癌との鑑別が困難なことが多い。今回、両者の鑑別診断における腫瘍マーカーの意義について検討した。対象は、膵癌82例、慢性膵炎46例 (TFP 19例) であった。SPan-1抗原, CA19-9, DU-PAN-2, CEA の膵癌における陽性率はそれぞれ93.0%, 85.4%, 63.0%, 63.8%で、慢性膵炎における偽陽性率はそれぞれ28.0%, 42.9%, 11.1%, 20.0%, TFP においてはそれぞれ36.8%, 50.0%, 20.0%, 25.0%であった。次に TFP と膵癌の鑑別における正診率は SPan-1抗原: 86.7%, CA19-9: 78.1%, DU-PAN-2: 66.7%, CEA: 66.7%と SPan-1抗原および CA19-9が高かった。また SPan-1抗原, CA19-9, CEA の値を初診時および約1か月後に測定すると膵癌症例では上昇傾向を示すのに対し、TFP 症例では上昇傾向は示さず、これらの経時的な測定の有用性が示唆された。

Key words: tumor marker, tumor-forming pancreatitis, pancreatic cancer

緒言

腫瘍形成性膵炎 (tumor-forming pancreatitis: TFP) は慢性膵炎の一病期で限局した硬結、腫瘤を形成した病態と理解されている¹⁾。しかし、この TFP は各種画像診断を用いても膵癌との鑑別が困難なことが多く、膵癌と診断して拡大手術を施行された例も多く存在する。このような過誤をなくすためにも、術前に種々の検査を組合せ、診断率を向上させることが重要である。今回、膵癌の診断に有用とされている各種腫瘍マーカーの血中値を測定し、膵癌と腫瘍形成性膵炎の鑑別診断における意義について検討を行った。

対象と方法

対象は、昭和61年4月より平成3年5月までの教室および関連施設での膵癌82例、慢性膵炎46例 (TFP 19例を含む) の計128例である。今回、測定した腫瘍マーカーの測定法と cut off 値は、carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9, Centocore 社製 RIA: 37U/ml), SPan-1抗原 (DAINABOT 社製 RIA: 30U/ml), DU-PAN-2 (Kyowa Medex 社製 EIA: 150U/ml) carcinoembryonic antigen (CEA, DAINABOT 社製 RIA: 2.5

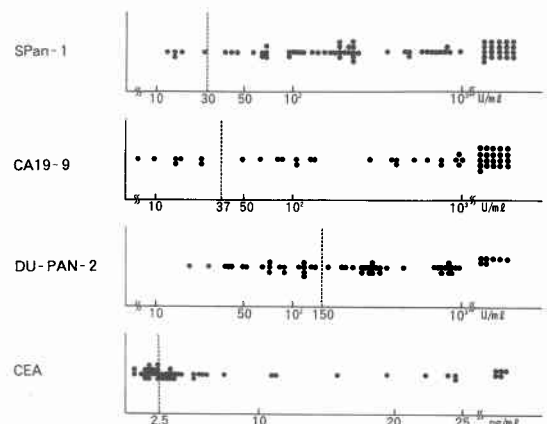
ng/ml) で、それぞれの抗原値を初診時および経時的に測定し検討を加えた。

成績

1) 膵癌症例における各抗原値

膵癌82症例における各腫瘍マーカーの血中値について検討した (Fig. 1)。各腫瘍マーカーの陽性率は SPan-1抗原: 93.0%, CA19-9: 85.4%, DU-PAN-2: 63.0%, CEA: 63.8%で、SPan-1抗原が最も高かった。

Fig. 1 Serum levels of various tumor markers in patients with pancreatic cancer



<1992年1月8日受理>別刷請求先: 山下 好人
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学医学部第1外科

2) 慢性膵炎症例における各抗原値

TFPを除く慢性膵炎27症例における各腫瘍マーカーの血中値について検討した(Fig. 2)、各腫瘍マーカーの偽陽性率は、DU-PAN-2:11.1%, CEA:20.0%, SPan-1抗原:28.0%, CA19-9:42.9%の順に高値を示した。CA19-9の偽陽性率は最も高く、抗原値も21.4% (3/14) が90U/mlを超えた。一方、SPan-1抗原は7例の偽陽性を認めたが、そのうち5例は30~40U/mlの値で最も高いものでも54.8U/mlであった。また各腫瘍マーカーの抗原値の平均はCA19-9:40.3±49.6U/ml, SPan-1抗原:15.8±17.1U/ml, CEA:3.1±4.5ng/ml, DU-PAN-2:52.6±83.3U/mlであった。

3) TFPにおける各抗原値

Fig. 2 Serum levels of various tumor markers in patients with chronic pancreatitis

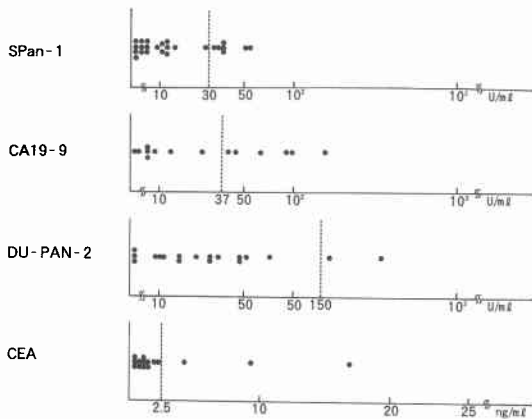
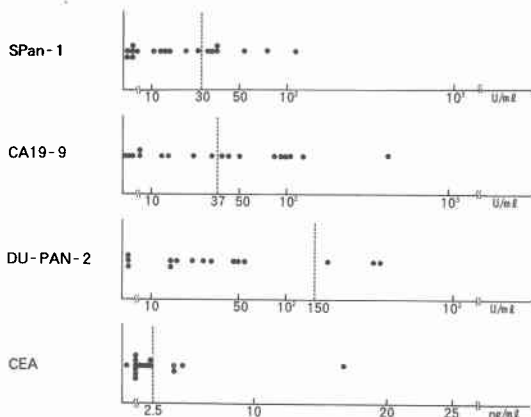


Fig. 3 Serum levels of various tumor markers in patients with TFP



TFP 19症例における各腫瘍マーカーの血中値について検討した(Fig. 3)。各腫瘍マーカーの偽陽性率は、DU-PAN-2:20.0%, CEA:25.0%, SPan-1抗原:36.8%, CA19-9:50.0%と各抗原値とも腫瘍を形成しない慢性膵炎に比べ、少し高い値を示したが、その順位は同じであった。また、CA19-9では27.8% (5/18) が90U/mlを超えたのに対し、SPan-1抗原の偽陽性7例のうち4例が40U/ml以下であり、この傾向は慢性膵炎と同じであった。また各抗原値の平均はCA19-9:43.9±35.5U/ml, SPan-1抗原:22.8±20.7U/ml, CEA:3.1±4.2ng/ml, DU-PAN-2:85.0±123.4U/mlであった。

4) 膵癌とTFPの鑑別における正診率の検討

膵癌とTFPの鑑別における正診率を検討した(Table 1)。SPan-1抗原が、86.7%と最も高く、CA19-9:78.1%, CEA:66.7%, DU-PAN-2:66.7%の順であった。

5) 膵癌とTFPの腫瘍径別検討

膵癌とTFP症例で腫瘍径別に各抗原値の検討を行った(Fig. 4, 5)。膵癌の大きさは膵癌取扱い規約に準じ、T₁~T₄で表し、TFPをそれに相当する大きさで表した。膵癌T₁症例および6.1cm以上のTFP症例はそれぞれ1例しかなく比較検討できなかったが、膵癌T₂~T₄の各抗原値の平均は、SPan-1抗原では、T₂:89.1±52.8U/ml, T₃:344.6±414.7U/ml, T₄:663.7±380.7U/ml, CA19-9では、T₂:309.8±383.9U/ml, T₃:5,475.8±12,694.9U/ml, T₄:118,115.7±302,415.8U/ml, DU-PAN-2では、T₂:590.4±714.2U/ml, T₃:256.2±335.1U/ml, T₄:663.7±380.7U/ml, CEAでは、T₂:2.52±0.9ng/ml, T₃:9.58±7.72ng/ml, T₄:8.7±14.4ng/mlとSPan-1抗原、CA19-9値は腫瘍径の増大とともに高値を示し、その傾向はDU-PAN-2, CEAに比べて強くみられた。一方、TFP症例における各抗原値の平均は、SPan-1抗原では、0~2cm:21.0±0.9U/ml, 2.1~4

Table 1 Accuracy of differential diagnosis between pancreatic cancer and TFP

Tumor marker	SPan-1	CA19-9	DU-PAN-2	CEA
Cut off	30 U/ml	37 U/ml	150 U/ml	2.5 ng/ml
Accuracy (%)	86.7	78.1	66.7	66.7

Fig. 4 Serum levels of various tumor markers related to tumor size in patients with pancreatic cancer

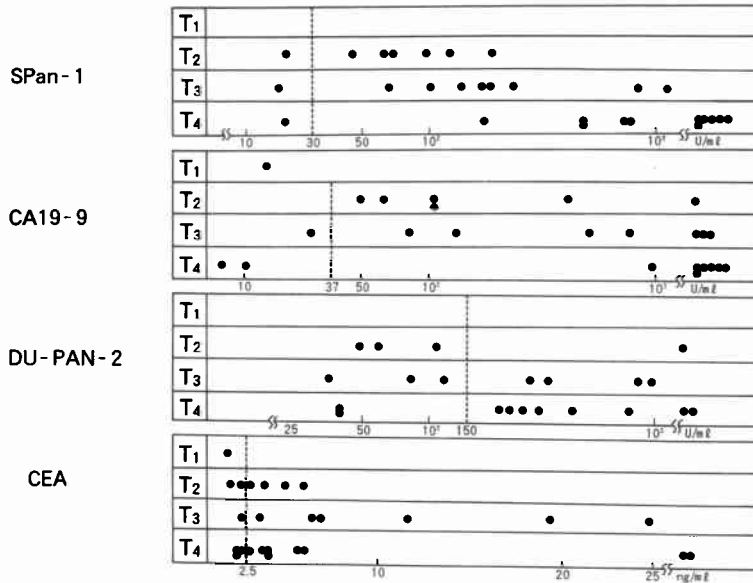
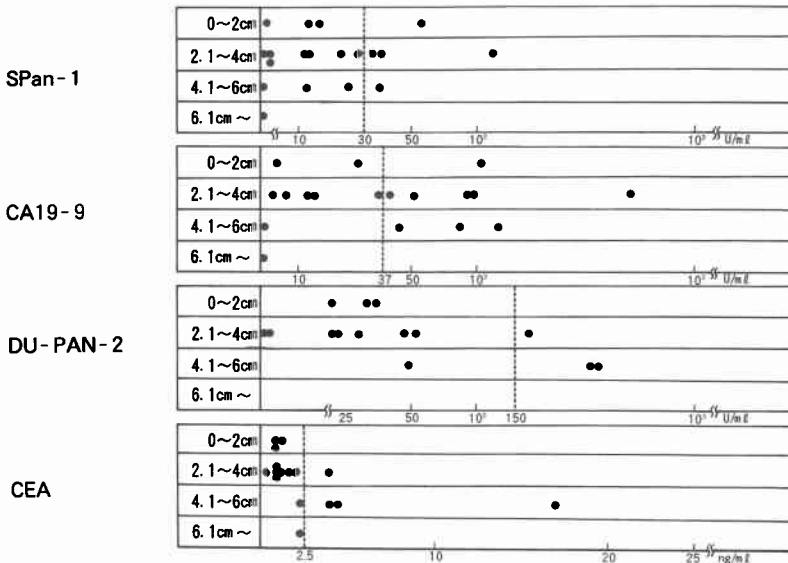


Fig. 5 Serum levels of various tumor markers related to tumor size in patients with TFP



cm, 32.4 ± 47.5 U/ml, 4.1~6cm : 18.4 ± 13.4 U/ml, CA19-9では, 0~2cm : 45.4 ± 41.6 U/ml, 2.1~4cm : 109.3 ± 210.3 U/ml, 4.1~6cm : 86.9 ± 81.2 U/ml, DU-PAN-2では, 0~2cm : 27.5 ± 7.5 U/ml, 2.1~4cm : 31.7 ± 11.9 U/ml, 4.1~6cm : 251.9 ± 143.1 U/

ml, CEAでは, 0~2cm : 1.33 ± 0.2 ng/ml, 2.1~4cm : 1.65 ± 1.1 ng/ml, 4.1~6cm : 7.08 ± 5.8 ng/mlと血中SPan-1抗原, CA19-9値は腫瘍径が増大しても増加傾向はみられなかった。また, 腫瘍径別に両疾患を比較すると, どの腫瘍径においても, 各抗原の平均

Fig. 6 Serial determination (A) and the ratio of change (B) in the serum levels of various tumor markers in patients with pancreatic cancer

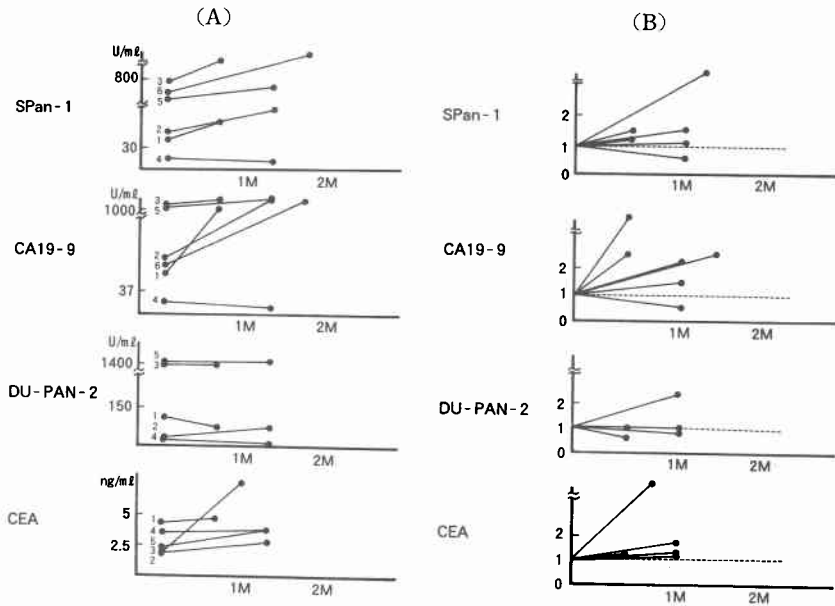
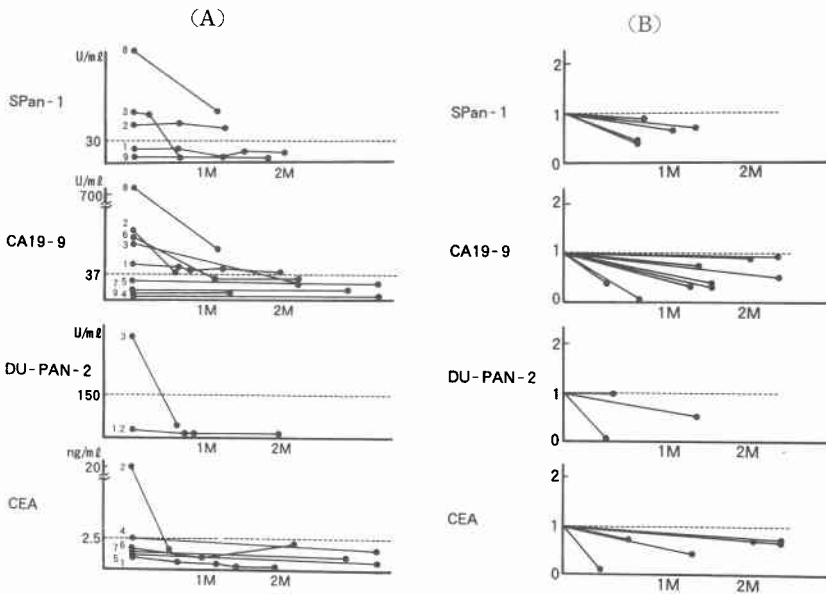


Fig. 7 Serial determination (A) and the ratio change (B) in the serum levels of various tumor markers in patients with TFP



値に明らかな差を認めた。

6) 各抗原値の経時的変化の推移

TFP と膵癌症例で各抗原値の経時的な推移を手術非施行症例および術前症例にて検討した (Fig. 6, 7)。

術前症例における測定は初診時に 1 回目の測定を行い、各種画像診断が終了した約 1 か月後の時点で 2 回目の測定を行った。膵癌症例においては 1 回目の抗原値が比較的 low 値で、TFP との鑑別が困難な症例について

検討した。膵癌症例の SPan-1抗原および CA19-9値は 1例を除き、すべて上昇傾向を示した。この 1例は高分化管状腺癌で Stage II であった。CEA は全例上昇傾向を認めたが、その上昇率は SPan-1抗原、CA19-9に比べ低かった。DU-PAN-2では、ほとんど上昇傾向は認められず、低下するものもあった。一方、TFP では、各抗原値とも前値にかかわらず 1か月以上経っても上昇傾向は示さず、cut off 値を超えているものには下降傾向を示すものも認められた。

考 察

近年、各種画像診断の進歩により、小さな膵の腫瘍性病変が発見されるようになり、これに伴い、膵癌との鑑別診断が困難な症例も増えてきた。膵嚢胞の診断は超音波、CT などの画像診断により、かなり容易となったが、腫瘍形成性膵炎との鑑別は各種画像診断を用いても困難な場合が多い。腫瘍形成性膵炎は、慢性膵炎において、限局した硬結、腫瘍を形成した病態と理解され¹⁾、腫瘍による胃の圧排、外分泌機能障害、胆道狭窄、十二指腸通過障害などがなければ手術適応はない。よって治療方針が全く異なる膵癌と TFP の鑑別は極めて重要である。鑑別診断には超音波、CT 検査などの画像診断検査も行われているが、今回われわれは膵癌の腫瘍マーカーとして臨床応用されている消化器癌関連抗原、CA19-9、SPan-1抗原、DU-PAN-2および CEA を用い、鑑別診断における有用性について検討した。

種々の腫瘍マーカーの膵癌における陽性率は CA19-9 : 72.7~91%^{2)~7)}、SPan-1抗原 : 81.9~93.6%^{8)~10)}、DU-PAN-2 : 50~68%^{11)~13)}、CEA : 46~50%⁶⁾¹⁴⁾で同一マーカーでも報告者によって程度の差がみられる。これは対象症例の Stage が大きく影響していると考えられるが、同一報告における各腫瘍マーカーの比較では、どの報告においても SPan-1抗原の陽性率が最も高く、CA19-9がこれに次いでいた。今回の検討においても、同様の結果であった。慢性膵炎における各腫瘍マーカーの偽陽性率は、CA19-9 : 4.1~34.7%³⁾⁴⁾¹³⁾¹⁵⁾、SPan-1抗原 : 10.0~28.0%⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾、CEA : 13.0~20.0%¹³⁾¹⁵⁾、DU-PAN-2 : 11.8~18.0%¹²⁾¹³⁾¹⁶⁾と報告されているが、今回の検討では、CA19-9 : 33.3%、SPan-1抗原 : 25.0%、CEA : 21.4%、DU-PAN-2 : 11.1%と、CA19-9が最も高かった。一方、TFP における腫瘍マーカーの偽陽性率はほとんど報告されておらず、今回の検討では CA19-9 : 46.7%、SPan-1抗原 : 31.3%、CEA :

28.6%、DU-PAN-2 : 20.0%と各腫瘍マーカーとも慢性膵炎に比べ、6.3~13.4%の増加を認めたが、その順位に変化はなかった。また各抗原値の平均を比較しても CEA を除いて全例、TFP のほうが高い傾向を示した。TFP がより高い偽陽性率を示した原因は明らかではないが、TFP においては腫瘍形成に起因する何らかの機序によって、腫瘍を形成しない慢性膵炎より、膵組織からの各腫瘍マーカーの血中逸脱が亢進しているものと考えられる。

今回の検討における膵癌と TFP の鑑別における通常の cut off 値での正診率は SPan-1抗原、次いで CA19-9が高かったが、今後これらの腫瘍マーカーの cut off 値を変更することにより、さらに正診率を向上させることが可能と考えられる¹⁰⁾。以上より腫瘍マーカーの測定で膵癌と TFP を鑑別するには SPan-1抗原、次いで CA19-9は有用であると考えられた。

現在、腫瘍マーカーは癌の存在診断として利用されている他、経時的測定を行うことにより、癌治療のモニターとしても利用されている。しかし経時的測定の癌治療前の診断における意義については現在までほとんど論じられていない。そこで、腫瘍マーカーの抗原値を経時的に測定することによって膵癌と TFP の鑑別を試みた。癌治療後のモニターとして利用する場合は、かなり長期間の経時的測定が可能であるが、治療前、特に術前の期間は初診時から術前値までと限られており、その期間は約 1か月前後である。この期間においても膵癌の SPan-1抗原、CA19-9値は 1例を除き、上昇傾向を示し、TFP では cut off 値以下で変化がないか、もしくは下降傾向を示した。また CEA も SPan-1抗原、CA19-9ほど著明な差はなかったものの、同様の傾向がみられた。このことより初診時と術前検査終了後の 2点で腫瘍マーカー (SPan-1抗原、CA19-9、CEA) の測定は膵癌と TFP の鑑別診断に有用であることが示唆された。今回、各抗原値の測定法として radio immunoassay (RIA) 法や enzyme immunoassay (EIA) 法を用いたが、これらにより短期間における微妙な変化もとらえることが可能となり、その感度の良さを示唆するものである。また、このことによって、より客観的な判断が可能であり、各種画像診断とは質的に異なる診断上の意義があると考えられた。

以上、膵癌と腫瘍形成性膵炎の鑑別診断における腫瘍マーカー測定の有用性について述べたが、実際、臨床において鑑別診断を行う場合は、腫瘍マーカーの測定だけでなく、できる限り有用な検査を組み合わせ

総合的に判定し、診断率を向上させることが大切であろう。腫瘍マーカーの経時的測定は、この診断率を向上させるための新しい手段となりうると考えられた。

文 献

- 1) 黒田 慧, 八幡和彦: 腫瘍形成性膵炎. 肝・胆・膵 17: 1191-1198, 1988
- 2) Savarino V, Mansi C, Pugliese V et al: Evaluation of a new tumor-associated antigen in pancreatic cancer. Digestion 29: 1-4, 1984
- 3) Piantino P, Andriulli A, Gindro T et al: CA19-9 assay in differential diagnosis of pancreatic carcinoma from inflammatory pancreatic disease. Am J Gastroenterol 81: 436-439, 1986
- 4) Malesci A, Tommasini MA, Bonato C et al: Determination of CA19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. Gastroenterology 92: 60-67, 1987
- 5) 澤武紀雄, 竹森康弘, 里村吉威ほか: 血清 CA19-9 の診断的意義. 消化器科 2: 334-340, 1985
- 6) 張 正和, 白鳥敬子, 渡辺伸一郎ほか: 新しい腫瘍マーカー-CA19-9 の臨床的意義. 胆と膵 6: 1129-1135, 1985
- 7) 大倉久直, 向島 達, 田尻久雄ほか: 新しい消化器腫瘍関連抗原 CA19-9 のラジオイムノアッセイ. 消外 7: 221-227, 1984
- 8) 梅山 馨, 竹内 正, 鄭 容錫ほか: 新しい膵癌関連 SPan-1 抗原の測定法とその臨床的有用性に関する検討. 膵臓 3: 22-33, 1988
- 9) 山村倫子, 中泉明彦, 竜田正晴ほか: 膵癌関連 (SPan-1 抗原) による膵癌の診断. 臨成人病 19: 115-120, 1989
- 10) 鄭 容錫, 横松秀明, 梅山 馨ほか: 膵疾患における糖鎖抗原測定の意義-膵癌と腫瘍形成性膵炎の鑑別を中心に-. 膵臓 5: 1-7, 1990
- 11) Metzger RS, Rodriguez N, Finn OJ et al: Detection of a pancreatic cancer associated antigen (DU-PAN 2 antigen) in serum and ascites of patients with adenocarcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 81: 5242-5246, 1984
- 12) 竹森康弘, 澤武紀雄, 里村吉威ほか: 各種消化器癌における血清 DU-PAN-2 値の測定. 癌と化療 14: 119-126, 1987
- 13) 小口寿夫, 川 茂幸, 尾尾万寿雄ほか: 膵腫瘍マーカー. 臨と研 66: 59-64, 1989
- 14) 大倉久直, 田尻久雄: 膵癌診断における腫瘍マーカー. Pharma Medica 5: 21-27, 1987
- 15) 仲野俊成, 久保田佳嗣, 谷 和宏ほか: 膵癌における糖鎖性腫瘍マーカー測定の臨床的意義. 膵臓 5: 36-41, 1990
- 16) 石井 勝, 卜部 健, 清野祐子: DU-PAN-2固相サンドイッチ法 EIA キットにより測定しえた血性 DU-PAN-2 の臨床的意義. 癌と化療 14: 1860-1865, 1987

Significance of Serial Determination of Tumor Marker with Reference to the Differential Diagnosis between Pancreatic Cancer and Tumor Forming Pancreatitis

Yoshito Yamashita, Young-Suk Chung, Hideaki Yokomatsu, Bunzo Nakata, Tetsuzi Sawada,
Yasuyuki Kondoh, Koji Kim and Michio Sowa
First Department of Surgery, Osaka City University Medical School

The differential diagnosis between pancreatic cancer and tumor-forming pancreatitis (TFP) by various graphic examinations is difficult. We determined the significance of tumor markers with reference to the differential diagnosis between these two diseases. The subjects were 82 patients with pancreatic cancer and 46 patients with chronic pancreatitis (including 19 with TFP). Positive ratios in patients with pancreatic cancer were SPan-1 antigen, 93%, CA19-9, 85.4%, CEA, 63.8% and DU-PAN-2, 63.0%. On the other hand, false positive ratios in patients with chronic pancreatitis were CA19-9, 42.9%, SPan-1 antigen, 28.0%, CEA, 20.0% and DU-PAN-2, 11.1% and those in patients with TFP were CA19-9, 50.0%, SPan-1 antigen, 36.8%, CEA, 25.0% and DU-PAN-2, 20.0%. The diagnostic accuracy of differential diagnosis between pancreatic cancer and TFP was SPan-1 antigen, 86.7%, CA19-9, 78.1%, DU-PAN-2, 66.7% and CEA, 66.7%. Serial determination of serum levels of SPan-1 antigen, CA19-9 and CEA showed an increase in patients with pancreatic cancer but not in those with TFP. The results show that serum SPan-1 antigen, CA19-9 and CEA determination seems to be able to discriminate between pancreatic cancer and TFP.

Reprint requests: Yoshito Yamashita First Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545 JAPAN