

多変量解析システムの膵癌診断への応用

齋藤清二

富山医科薬科大学内科学第3教室

はじめに

膵臓疾患は最も診断法の進歩が遅れていた領域であるが、近年画像診断の進歩、新しい腫瘍マーカーの開発などにより、膵臓癌の診断法は急速に進歩しつつある。特に近年、CA19-9をはじめとする多数の腫瘍マーカーが開発され、臨床に応用されている。しかしながら、現実には単独の腫瘍マーカーの診断能には明らかに限界がある。そこで複数の腫瘍マーカーをコンビネーションで測定することにより、診断能を向上させようという試みがなされて来た。しかし複数の項目を測定すれば、感度 (sensitivity) は増加するが、特異性 (specificity) は低下し、多数の偽陽性例を生み出すことになる。今回我々は、腫瘍マーカーのコンビネーションアッセイに多変量パターン解析システム (Computer Aided Multivariate Pattern Analysis System: 以下 CAMPAS) を応用し、感度を低下させることなく特異性を最大限に引き上げ、膵臓癌と膵胆道の良性疾患を高い確率で判別できる診断システムを開発することを目的に検討を行った。

対象と方法

1. 対象: 今回のモデル作成に用いた対象症例は、本学第3内科および関連病院、県立ガンセンター新潟病院内科で経験された、膵臓癌32例、良性膵胆道疾患32例である。膵臓癌症例は全例、典型的な画像診断所見を呈し、手術、剖検、生検、または細胞診により、診断が確定されている。ただし、巨細胞癌、粘液産生腫瘍などの特殊な組織型の場合は除外した。腫瘍マーカーを測定した時期の推定ステージは、IIが3例、IIIが4例、IVが25例と進行例が圧倒的に多く、ステージIは1例も認めなかった。占拠部位は頭部が23例、体尾部が9例であった。またサンプル

採取時期のCT、USなどの画像診断から推定した腫瘍の最大径は4cm未満のもの15例、4cmを超えるもの17例であった。良性疾患の内訳は、日本膵臓学会の診断基準を満たす慢性膵炎I群10例、II群4例の計14例、および総胆管結石症6例、胆嚢結石症12例の胆道系結石18例であった。

2. サンプルの採取と測定。血液サンプルは、入院時または診断確定時に採取し、すべて治療開始以前のものとした。早朝空腹時に15mlを通常の方法で採血し、血清を分離後-20℃に保存し、1週間以内に測定した。測定した腫瘍マーカーは表1に示す17項目で、各々の測定法は表1に示したとおりである。

表1 測定項目

検査項目	基準値	測定法
CA19-9	37U/ml	RIA 固相法
CA125	35U/ml	RIA 固相法
DUPAN2	150U/l	EIA
CA 50	35U/ml	TR-FIA
CEA(S)	2.5ng/ml	RIA 固相法
Ferritin	250ng/ml	RIA2 抗体法
TPA	110U/l	RIA 固相法
IAP	500ng/ml	TIA
EL-1	400ng/ml	RIA2 抗体法
Trypsin	460ng/ml	RIA2 抗体法
Lipase	55U/l	UV-Rate assay
Amylase	200U/l	酵素法
PSTI	14.7ng/ml	RIA2 抗体法
γ-GTP	45U/l	Rate assay
ALP	220U/l	PNP-Rate assay
LDH	360U/l	UV法
CRP	350ng/ml	Laser nephelometry

3. 鑑別モデル作成のための統計学的検討

- 1) 膵癌の腫瘍径と腫瘍マーカーの測定値間の相関について、各々の腫瘍マーカーの散布図および相関係数から検討した。
- 2) 各検査の単独での、膵癌—良性疾患鑑別能を、ROC 曲線 (relative operating characteristic curve) を用いて検討した。
- 3) 各群の分布をできるかぎり正規分布に近付け、各々の分散をできるだけ等しくするために、データはすべて対数変換して統計処理した。
- 4) 上記の検討結果を踏まえ、最終的な判別式は、逐次変数増減法により採用項目を選択し、判別分析により作成した。
- 5) 上記の統計解析には、パーソナルコンピューター (NEC: PC-9801) と SAS プログラムを用いた。

成 績

1) 各腫瘍マーカーの膵癌—膵胆道良性疾患の鑑別能と、腫瘍径との相関。

各腫瘍マーカーの散布図の検討から、リパーゼ、エラスターゼ、トリプシンなどの膵酵素は、腫瘍径との相関係数がマイナスであり、おおよそ腫瘍径 4 cm を境に、腫瘍径が大きくなると逆に値が低くなる傾向を認めた。そこで ROC 曲線による膵癌と良性膵胆道疾患の鑑別能を、4 cm 未満と以上に分けて検討したところ、4 cm 未満の腫瘍群では、DUPAN-2 と TPA の鑑別能が最良で、4 cm 以上の群では CA-19-9, CA50, CEA などが良好な鑑別能を示した。アミラーゼ、エラスターゼなどの膵酵素では、4 cm 以上ではむしろ癌の方が低くなる傾向を認めた。そこでこれらの腫瘍マーカーは、鑑別能が高く、腫瘍径と相関のある A 群 (CA19-9, CEA, CA50 など)、鑑別能が高いが、腫瘍径と相関がない B 群 (DUPAN-2, TPA)、鑑別能は低く、腫瘍径と相関しない C 群 (IAP, PSTI など)、腫瘍径と逆相関し、大きな癌ではむしろ良性疾患より低くなる D 群 (エラスターゼ 1, リパーゼなど) の 4 群に大別できることが判明した。

2) 判別式。

以上の結果をふまえ、判別式は腫瘍系 4 cm 未満の膵癌群 (15 例) と良性患者群 32 例を判別する判別式 A,

4 cm 以上の膵癌群 (17 例) と良性疾患群とを判別する判別式 B の 2 種類を作成した。

$$\text{判別式 A : } Z = -77.523 + 2.144 \times \log(\text{CA19-9}) + 5.514 \times \log(\text{TPA}) - 3.057 \times \{(\text{Ferritin}) \times (\gamma\text{-GTP})\} + 5.568 \times \log(\text{DUPAN2}) + 19.048 \times \log(\text{LDH}) + 2.411 \times \log(\text{Lipase}) + 3.888 \times \log(\text{ALP})$$

$$\text{判別式 B : } Z = -36.551 + 4.908 \times \log(\text{CA19-9}) + 9.939 \times \log(\text{TPA}) - 7.241 \times \log(\gamma\text{-GTP}) + 1.679 \times \log(\text{Ferritin}) - 4.779 \times \log(\text{Lipase}) + 8.344 \times \log(\text{ALP})$$

臨床例における判別は、未知検体の測定結果を各々の判別式に代入し、両判別式のうちいずれか一方が陽性の場合には陽性と判定し、いずれも陰性の場合陰性と判定した。

膵癌と膵胆道疾患の判別モデルに用いた各々 32 例の症例の判別は、レトロスペクティブに行い、感度、特異性、正診率を算定した。結果は表 2 に示すごとく、膵癌 32 例はすべて陰性と判定され、良性疾患 32 例はすべて陰性と判別された。この成績を、各々単独の腫瘍マーカーの判別成績と比較すると、結果は

表 2 CAMPAS による膵癌 (上段 ; 4 cm 未満, 下段 ; 4 cm 以上) と良性疾患の判別結果

		判別式(A)による推測		計
		Z ≥ 0	Z < 0	
診 断	膵癌	15	0	15
	良性	0	32	32
計		15	32	47

Sensitivity : 15/15 (100%)

Specificity : 32/32 (100%)

Accuracy : 47/47 (100%)

		判別式(B)による推測		計
		Z ≥ 0	Z < 0	
診 断	膵癌	17	0	17
	良性	0	32	32
計		17	32	49

Sensitivity : 17/17 (100%)

Specificity : 32/32 (100%)

Accuracy : 49/49 (100%)

表3 膵癌32例と良性膵胆道疾患32例の判別における各項目の正診率

項目	正常値 (cut off 値)	感 度 (Sensitivity)	特異性 (Specificity)	正診率 (Accuracy)
CAMPAS		100.0%	100.0%	100.0%
CA19-9	100U/ml	84.4%	87.5%	85.9%
CA19-9	37U/ml	90.6%	65.6%	78.1%
CA50	35U/ml	84.4%	84.4%	84.4%
DUPAN2	150U/ml	90.6%	75.0%	82.8%
TPA	110U/l	81.3%	81.3%	81.3%
IAP	500 μ g/ml	65.6%	84.4%	75.0%
CA125	35U/ml	56.3%	81.3%	68.8%
CEA	2.5ng/ml	46.9%	71.9%	65.6%

表3に示すごとくであり、CAMPAS システムによる判別は、どの腫瘍マーカー単独の成績よりも、感度、特異性、正診率ともに優れていた。膵癌であるにもかかわらず、CA19-9 100U/ml 以下、または DUPAN2 150U/ml 以下を示した、いわゆる偽陰性例は5例あり、これらの症例においても CAMPAS システムによる判別はすべて陽性であった。逆に良性疾患であるにもかかわらず CA19-9 が 37U/ml 以上、または DUPAN2 が 150U/ml 以上を示したいわゆる偽陽性例は11例あり、この中には CA19-9 1700U/ml、DUPAN2 570U/ml という著名な高値例を含んでいたが、これらも本システムではすべて陰性に判別された。

考 察

Koprowski ら¹⁾によって開発された腫瘍マーカーである CA19-9 は、モノクローナル抗体によって認識される血液型物質関連の I 型糖鎖に属する糖鎖抗原で、膵臓癌の80から90%に陽性という優れた診断能を有している²⁾、しかし CA19-9 は慢性膵炎や総胆管結石症などの良性疾患においても陽性になる例が存在すること、ルイスの血液型による偽陰性例が存在することなどが、臨床上問題となっている。また、その後いくつかの新しいモノクローナル抗体³⁾が開発されているが、いまだ単独で明らかに CA19-9 を凌駕するマーカーは開発されていない。現在膵

臓癌の診断に臨床的に用いられている広義の腫瘍マーカーは、大きく分類すると以下のようになる。

1) モノクローナル抗体によって認識される糖鎖抗原 (CA19-9, DUPAN2 など)。2) いわゆる癌胎児性抗原 (CEA, POA など)。3) 膵臓で産生される酵素、蛋白 (エラスターゼ1, リパーゼ, PSTI など)。4) いわゆる非特異的な腫瘍マーカー (TPA, IAP, フェリチンなど)。5) 一般的検査に属するもので、腫瘍の診断の補助となるもの (LDH, CRP など)。

しかしどの腫瘍マーカーも、単独での診断能には明らかに限界がある。そこで複数の腫瘍マーカーをコンビネーションで測定することにより、診断能を向上させようという試みがなされて来た。しかし複数の項目を測定すれば、なるほど感度は増加するが、一方特異性は低下し、多数の偽陽性例を生み出すことになってしまう。この偽陽性例の増加は、癌の早期発見のための必要悪としてあまり重大視されない傾向があるように思われるが、実際には医療側にとっても患者側にとっても著しい非能率的な労力、負担を強いられる上に医療費のいたずらな増大をもたらす、極めて重大な問題であると思われる。そこで複数の腫瘍マーカーから得られる情報から出来る限り高い正診率を導き出す試みとして、多変量解析システムの導入をおこなった。多変量解析システムは、種々の科学領域において広く応用されているが、腫瘍マーカーによる生化学診断に応用されている報

告は少ない。

Yamamura ら⁴⁾は膵癌の診断に、CA19-9、エラスターゼ1の2項目の腫瘍マーカー値による判別分析を導入し、個々のカットオフ値を用いるよりも良好な判別成績を得たと報告している。しかしこの判別式を用いる方法では、特異性は明らかに向上するものの、感度はわずかにではあるがむしろ低下してしまう。また比較的小さな腫瘍より、大きな腫瘍で偽陰性例が生じるという問題がある。これはCA19-9は腫瘍容積との相関をもって上昇するのに対し、エラスターゼ1は大きな腫瘍ではむしろ低下するという、異なったパターンを持っているにもかかわらず、判別式にその傾向を考慮していないためと思われる。今回の我々の検討では、4 cm以上の膵癌と4 cm以下の膵癌に対して2種の異なる判別式を作成することにより、非常に良好な判別成績を得ることが出来た。しかも最終的に採用された項目は8項目であり、その中にはLDHなどのむしろ一般的検査に属するものがふくまれており、保険診療の観点から考えても十分に日常臨床に応用可能であると思われる。また今後プロスペクティブなデータを集積することにより、さらに改良が可能なシステムであると考えられ、膵臓癌の生化学的診断として非常に有用であると考えられた。

本研究に協力いただいた富山医科薬科大学内科学第3教室 西村信行, 山崎国男, 田口恭仁子, 元尾南洋, 渡辺明治, 県立ガンセンター新潟病院内科 小越和栄, 丹羽正之, SRL研究部 古川敏仁, 塚田 裕の諸先生に感謝します。

文 献

- 1) Koprowski H., Herlyn M., Steplwski Z., et al. : Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* **212** : 53-55, 1981.
- 2) Del Villano B. C., Brennan S., Brock P. et al. : Radioimmunoassay for a monoclonal antibody defined tumor marker, CA-19-9. *Clin. Chem.* **29** : 549-552, 1983.
- 3) Metzgar R. S., Gaillard M. T., Levines S. J. et al. : Antigens of human pancreatic adenocarcinoma cell defined by murine monoclonal antibodies. *Cancer Res.* **42** : 601-608, 1982.
- 4) Yamamura H., Tatsuta M., Ito M. et al. : Effectiveness of discriminant analysis of serum CA19-9 and Elastase 1 in diagnosis of pancreatic carcinoma. *Pancreas* **4** : 401-405, 1989.