

原 著

肺癌癌性胸膜炎と結核性胸膜炎における胸水中腫瘍マーカー

多田 敦彦 川井 治之 松本 寛 木村 五郎
 岡田 千春 宗田 良 高橋 清

要旨: 肺癌癌性胸膜炎 39 例(腺癌 29 例, 小細胞癌 7 例, 扁平上皮癌 3 例)における胸水中の CEA, CA 125, NCC-ST-439, CA 19 9, CYFRA 21 1, SLX, ProGRP, SCC, NSE を測定し結核性胸膜炎 43 例と比較検討した。NSE, SCC 以外の腫瘍マーカーでは肺癌群が有意に高値であった。CYFRA 21 1, SCC は扁平上皮癌において, ProGRP, NSE は小細胞癌において高値であった。Validity score すなわち感度(%) + 特異度(%) - 100 により算出した至適 cut-off 値は, CEA 8.1 ng/ml, CA 125 660 U/ml, NCC-ST-439 2.6 U/ml, CA 19 9 10 U/ml, CYFRA 21 1 65 ng/ml, SLX 140 U/ml, ProGRP 23.2 pg/ml, SCC 0.6 ng/ml, NSE 5 ng/ml であった。それぞれの至適 cut-off 値での validity score および receiver operating characteristic (ROC) 曲線の比較により CEA の有用性が最も高いことが示唆された。Combined assay では CEA + ProGRP あるいはそれに CYFRA 21 1 を加えたものが有用であると考えられた。

キーワード: 胸水, 腫瘍マーカー, 肺癌, 結核

Pleural effusion, Tumor marker, Lung cancer, Tuberculosis

緒 言

胸水の貯留をきたす疾患は多彩であり, その確定診断には胸水の細胞診, 細菌学的検査, 胸膜生検などが用いられ, 補助診断には胸水中白血球分類, 蛋白量, LDH, adenosine deaminase などが用いられているが, 悪性か否かの診断に苦慮することも少なくない。胸水中腫瘍マーカーを補助診断に利用する試みがこれまでも多数なされてきたが, 最近開発された新しい腫瘍マーカーを含めてどの腫瘍マーカーが最も有用であるのか, または, 複数の腫瘍マーカーを組み合わせる場合はどのような組み合わせが有用であるかは明らかになっていない。さらに, 各腫瘍マーカーの胸水中での cut-off 値も定まっていない。そこで, 胸水中の各種腫瘍マーカー単独および組み合わせでの有用性を明らかにするために, 肺癌に合併した癌性胸膜炎(以下, 肺癌癌性胸膜炎)を対象とし, わが国では今なお年間約 5,600 例¹⁾という多数の新規発症のある結核性胸膜炎を陰性対照として, 胸水中の腫瘍マーカーを測定し比較検討した。

対象と方法

胸水中腫瘍マーカーの測定は, 肺癌癌性胸膜炎 39 例を対象とし, 結核性胸膜炎 43 例を陰性対照とした。肺

癌癌性胸膜炎は細胞診あるいは組織診にて診断され, 腺癌 29 例, 小細胞癌 7 例, 扁平上皮癌 3 例であった。結核性胸膜炎 43 例のうち, 胸水から結核菌が検出された症例は 13 例であり, 30 例は以下の症例選択基準を満たす症例であった。1, 喀痰より結核菌が検出され結核症であることが確実であること。2, 抗結核薬治療により明らかな胸水減少などの改善が認められること。3, 胸水の性状が結核性胸膜炎として矛盾のないこと。測定した 9 種類の腫瘍マーカーと測定方法は, carcinoembryonic antigen (CEA); EIA 法, cancer antigen 125 (CA 125); RIA 固相法, NCC-ST-439; EIA 法, carbohydrate antigen 19 9 (CA 19 9); EIA 法, cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21 1); EIA 法, sialyl Lewis X-i antigen (SLX); RIA 固相法, progastrin-releasing peptide (ProGRP); ELISA 法, squamous cell carcinoma antigen (SCC); EIA 法, neuron specific enolase (NSE); RIA 固相法, であった。

胸水における至適 cut-off 値は, cut-off 値を連続的に変え各々における感度, 特異度を計算し, そのうちで validity score, すなわち感度(%) + 特異度(%) - 100, を最大とするような cut-off 値を至適 cut-off 値とした。

Receiver operating characteristic (ROC) 曲線は, X 軸に偽陽性率, Y 軸に真陽性率をとり, cut-off 値を連続的に変え各々における偽陽性率と真陽性率をプロットした。

Combined assay では, 複数の腫瘍マーカーのうち少

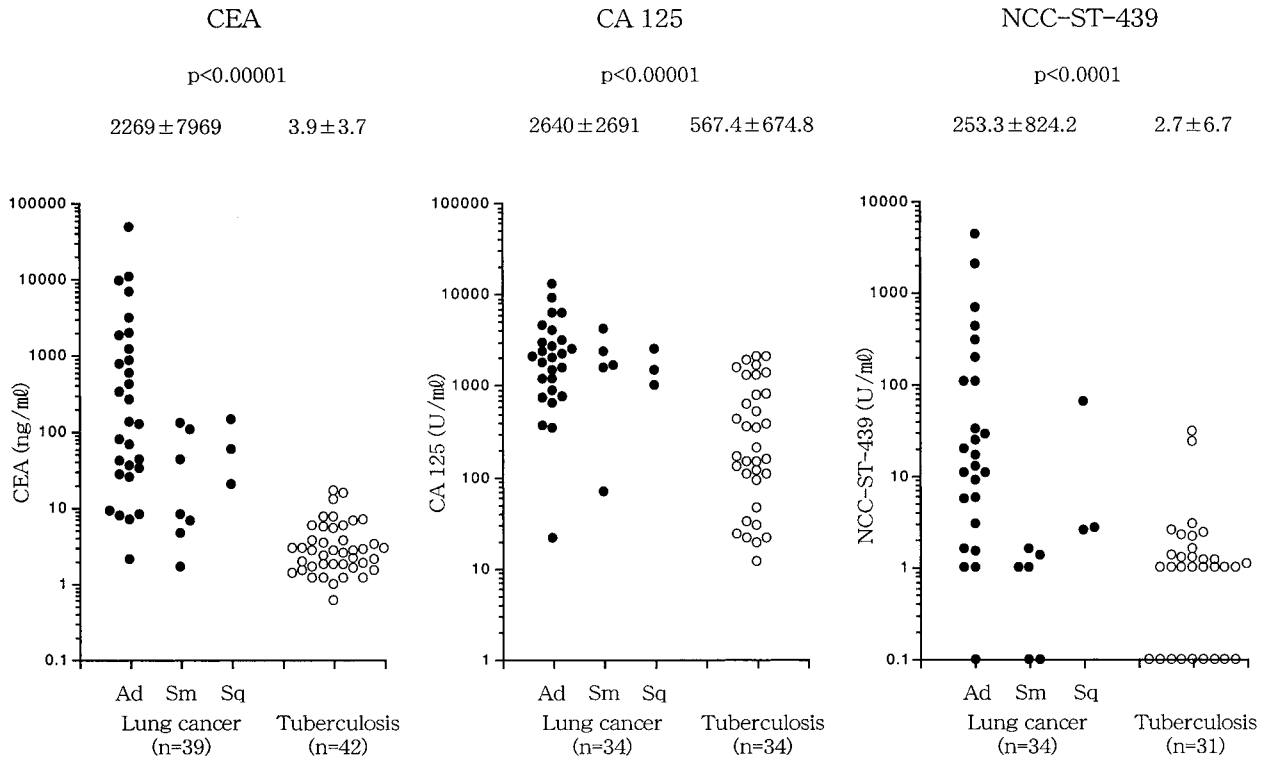


Fig. 1 Carcinoembryonic antigen (CEA) cancer antigen 125 (CA 125) and NCC-ST-439 levels in pleural effusion of patients with lung cancer and patients with tuberculous pleurisy. Ad : adenocarcinoma, Sm : small-cell carcinoma, Sq : squamous cell carcinoma. Data are presented as means ± SD.

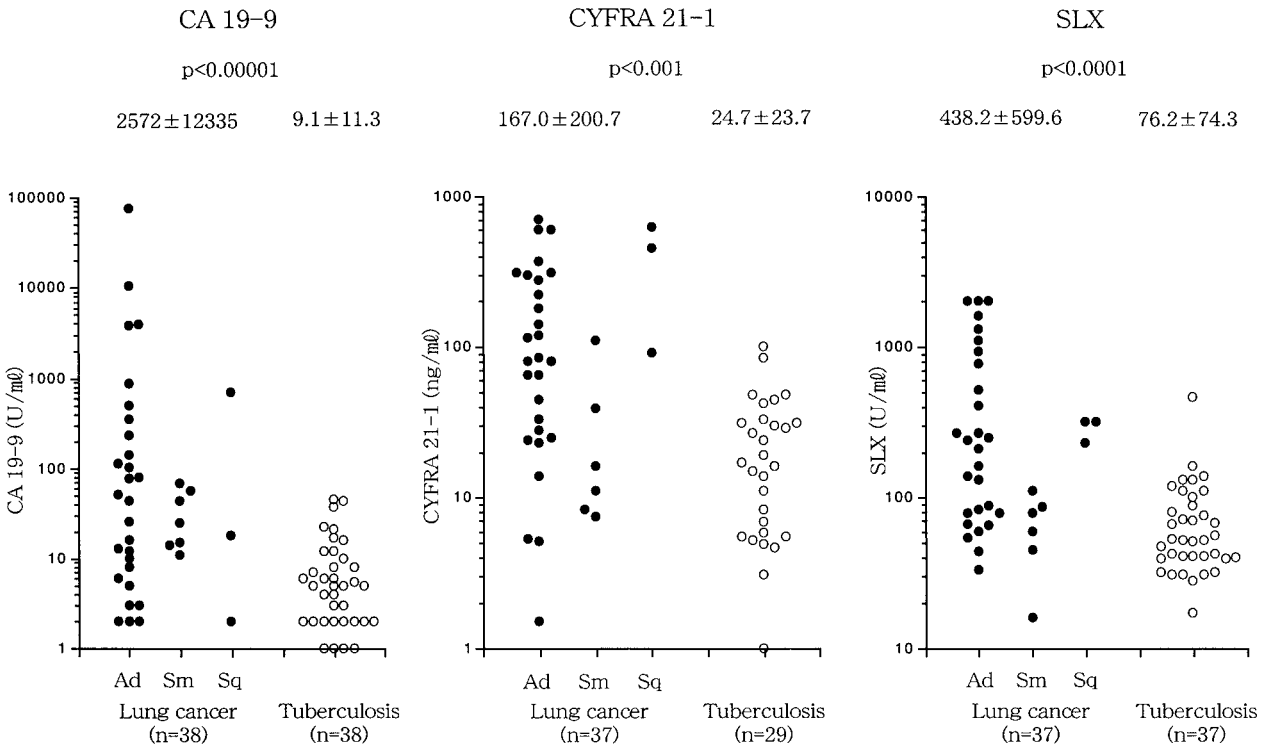


Fig. 2 Carbohydrate antigen 19 9 (CA 19 9) cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21 1) and sialyl Lewis X- i antigen (SLX) levels in the pleural effusion of patients with lung cancer and patients with tuberculous pleurisy.

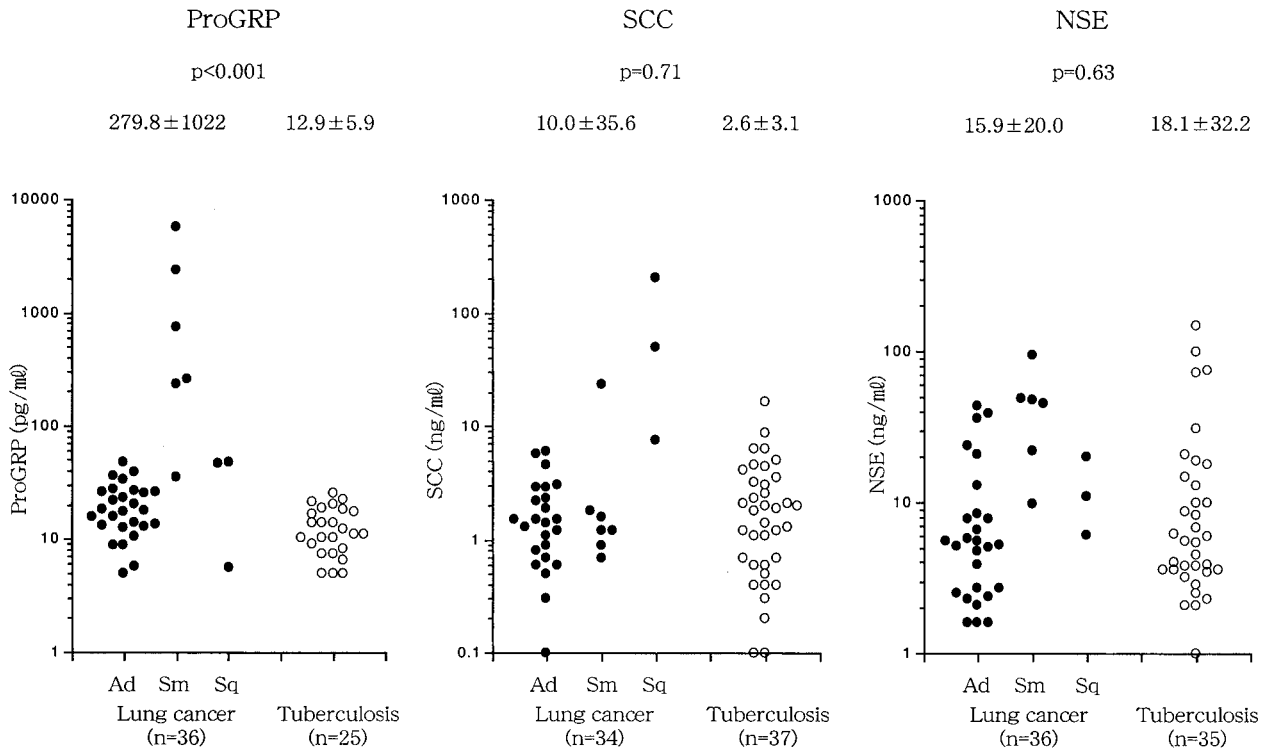


Fig. 3 Progastrin-releasing peptide(ProGRP) squamous cell carcinoma antigen(SCC)and neuron specific enolase (NSE) levels in pleural effusion of patients with lung cancer and patients with tuberculous pleurisy.

なくとも1種類においてcut-off値以上である場合を陽性と規定した。

測定値は平均値±標準偏差(SD)で示し、2群間の測定値の比較にはMann-WhitneyのU検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

胸水中の腫瘍マーカーの測定値の平均値は、肺癌癌性胸膜炎と結核性胸膜炎においては各々、CEAでは2,269 ng/ml, 3.9 ng/ml, CA 125では2,640 U/ml, 567.4 U/ml, NCC-ST-439では253.3 U/ml, 2.7 U/ml, CA 19 9では2,572 U/ml, 9.1 U/ml, CYFRA 21 1では167.0 ng/ml, 24.7 ng/ml, SLXでは438.2 U/ml, 76.2 U/ml, ProGRPでは279.8 pg/ml, 12.9 pg/ml,であり、いずれも肺癌群において有意に高値であった。しかし、SCCでは10.0 ng/ml, 2.6 ng/ml, NSEでは15.9 ng/ml, 18.1 ng/ml,であり両群間に有意差は認められなかった。CYFRA 21 1, SCCは扁平上皮癌において、ProGRP, NSEは小細胞癌において高値であった(Fig. 1, 2, 3)。

至適cut-off値は、CEA 8.1 ng/ml, CA 125 660 U/ml, NCC-ST-439 2.6 U/ml, CA 19 9 10 U/ml, CYFRA 21 1 65 ng/ml, SLX 140 U/ml, ProGRP 23.2 pg/ml, SCC 0.6 ng/ml, NSE 5 ng/mlであった。血清でのcut-off値

に比してCA 125では19倍, CYFRA 21 1では19倍, SLXでは3.7倍の高い値であった。それぞれの至適cut-off値における感度, 特異度, validity scoreの検討では, validity scoreはCEAが80.1と最も高値であり, 次いで, CA 125, NCC-ST-439, CA 19 9, CYFRA 21 1, SLX, ProGRPの順であった。SCC, NSEは低値であった。感度がCEAよりも高かったものはCA 125とSCC, 特異度がCEAよりも高かったものはCYFRA 21 1, SLX, ProGRPであった(Table 1)。ROC曲線では, CEAが最も左上方に位置し, SCC, NSEは正の対角線に最も近い位置にあった。CA 125, NCC-ST-439, CA 19 9, CYFRA 21 1, SLX, ProGRPの6本の曲線はほとんど重複していた(Fig. 4)。

Validity scoreが最も高値であったCEAを中心にcombined assayについて検討した。2種類の腫瘍マーカーでは, CEA + ProGRPが感度94.4%, 特異度95.8%でありvalidity scoreは90.2と最も高値であった。次いで, CEA + CYFRA 21 1, CEA + SLX, CEA + NCC-ST-439, のvalidity scoreが各々78.9, 75.7, 75.3と高値であったがCEA単独の値には及ばなかった。3種類の腫瘍マーカーでは, CEA + ProGRP + CYFRA 21 1, CEA + ProGRP + SLX, のvalidity scoreが各々85.3, 80.4と比較的に高値であったがCEA + ProGRPよりも低値で

Table 1 The optimal cut-off levels, sensitivity, specificity and validity score of tumor markers in pleural effusion

Tumor markers	Cut-off levels	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Validity score * * *
CEA	5 ng/ml* 8.1 ng/ml**	87.2	92.9	80.1
CA125	35 U/ml* 660 U/ml**	88.2	70.6	58.8
NCC-ST-439	7 U/ml* 2.6 U/ml**	67.6	90.3	57.9
CA19-9	37 U/ml* 10 U/ml**	76.3	76.3	52.6
CYFRA 21-1	3.5 ng/ml* 65 ng/ml**	59.5	93.1	52.6
SLX	38 U/ml* 140 U/ml**	54.1	94.6	48.7
ProGRP	46 pg/ml* 23.2 pg/ml**	50.0	96.0	46.0
SCC	1.5 ng/ml* 0.6 ng/ml**	91.2	27.0	18.2
NSE	10 ng/ml* 5 ng/ml**	27.8	85.7	13.5

*: Cut-off level for serum

** : Optimal cut-off level for pleural effusion

***: Validity score = Sensitivity(%)+ Specificity(%) - 100

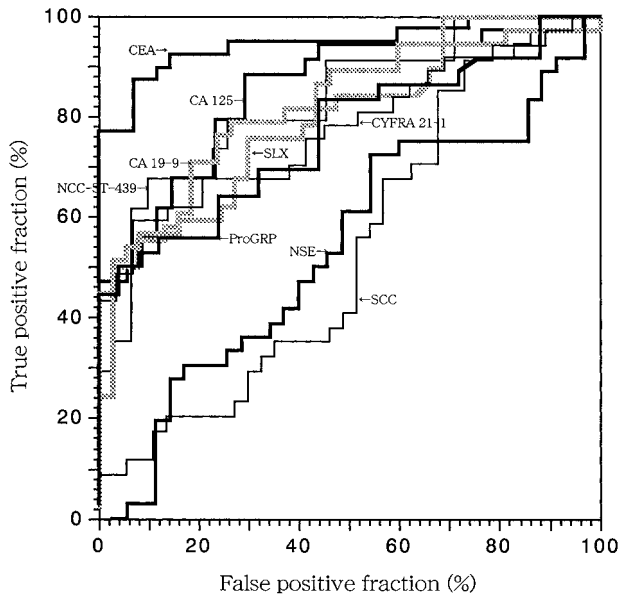


Fig. 4 Receiver operating characteristic(ROC) curves for CEA, CA 125, NCC-ST-439, CA 19-9, CYFRA 21-1, SLX, ProGRP, SCC and NSE.

あった (Table 2) .

考 察

胸水中腫瘍マーカーの cut-off 値の決定法については、特異度を 94 ~ 100% の一定の値に定める方法²⁾⁻⁵⁾、accuracy (真陽性数 + 真陰性数) / 測定総数、を最大にする方法⁶⁾⁷⁾、ROC 曲線を用いた方法⁸⁾⁻¹²⁾など、さまざまな方法が使用され、同じ腫瘍マーカーでも報告によって cut-off 値が異なる一因となっている。今回の検討では validity score、すなわち感度(%) + 特異度(%) - 100、を最大とする値を cut-off 値とした。この値を ROC 曲線で解釈すると、ROC 曲線上にあって、正の対角線(まったく有用性のない検査法) から最も離れた点であり、右下角の座標 (偽陽性率 100% , 真陽性率 0%) からの距離の 2 乗と左上角の座標 (偽陽性率 0% , 真陽性率 100%) からの距離の 2 乗の差を最大とする点、言い換えるならば右下角からより遠く左上角により近い点である。さらに、2 × 2 分割表での χ^2 値は、(感度 + 特異度 - 1) × (陽性予測値 + 陰性予測値 - 1) × 測定総数、であり、validity score によって cut-off 値を設定することは妥当な方法のひとつであると考えられた。

CEA は胸水での検討が最も多くなされている腫瘍マーカーであり、いずれの報告もその有用性を示唆している。CEA の胸水での cut-off 値は、3 ng/ml⁶⁾、5 ng/

Table 2 Combined assays of tumor markers in pleural effusion

Combination of tumor markers	Sensitivity	Specificity	Validity score
CEA + ProGRP	34/36(94.4%)	23/24(95.8%)	90.2
CEA + CYFRA21-1	33/37(89.2%)	26/29(89.7%)	78.9
CEA + SLX	33/37(89.2%)	32/37(86.5%)	75.7
CEA + NCC-ST-439	30/34(88.2%)	27/31(87.1%)	75.3
CEA + CA19-9	38/38(100%)	27/38(71.1%)	71.1
CEA + CA125	34/34(100%)	23/34(67.6%)	67.6
CEA + ProGRP + CYFRA21-1	33/34(97.1%)	15/17(88.2%)	85.3
CEA + ProGRP + SLX	34/35(97.1%)	20/24(83.3%)	80.4
CEA + CYFRA21-1 + SLX	32/36(88.9%)	21/26(80.8%)	69.7

ml¹³⁾, 6 ng/ml²⁾, 10 ng/ml³⁾, 40 ng/ml⁴⁾などの報告があるが、今回の検討では 8.1 ng/ml であった。胸水における CEA と他の腫瘍マーカーとの比較に関しては、CEA は、癌での感度は CYFRA 21 1 よりも高い²⁾、重回帰分析での影響度は CA 125, CYFRA 21 1 よりも大である⁴⁾、感度と accuracy は CA 15 3, CYFRA 21 1 よりもが高い⁶⁾、悪性腫瘍における診断有用性は CA 125, SCC, NSE よりも高い⁹⁾、など胸水では CEA は他の腫瘍マーカーよりも有用とする報告が多い。しかし、CEA よりも CYFRA 21 1 の方が特異度が高く有用であるとする報告もある¹⁰⁾。今回の検討では、CEA は validity score が他の 8 種類の腫瘍マーカーに比して最も高く、CEA の ROC 曲線は最も左上方にあることから、CEA が胸水では最も有用性の高い腫瘍マーカーであると考えられた。

CA 125 の cut-off 値は、518 U/ml あるいは 521 U/ml⁹⁾と報告されているが、今回の検討では 660 U/ml であり、いずれも血清での cut-off 値よりもかなり高い値であった。今回の検討では感度は CEA よりも高く、validity score は CEA について高値であった。

NCC-ST-439 は膵癌、大腸直腸癌、乳癌などにおける血清での腫瘍マーカーとして有用である¹⁵⁾が、胸水での検討はなされていない。今回の検討では、感度、特異度とも比較的高かったものの、いずれも CEA より低値であり、また、腺癌で高値というのも CEA と同様であり、CEA を上回る特徴は見いだせなかった。その意味では CA 19 9 も同様であった。なお、CA 19 9 の cut-off 値は Niwa ら¹⁴⁾、今回の検討ともに 10 U/ml であった。

CYFRA 21 1 の胸水での cut-off 値は、20.9 ng/ml¹⁰⁾、32 ng/ml¹¹⁾、50 ng/ml³⁾、100 ng/ml²⁾などの報告があるが、今回の検討では 65 ng/ml であった。いずれも血清での cut-off 値よりもかなり高い値であった。CYFRA 21 1 は有用であるとする報告が多い³⁾。しかし、CYFRA 21 1 は感度が低く有用性は低いとする報告もある⁶⁾。今回の検討では感度は比較的低いが特異度は高く有用なマーカーであると考えられた。また、胸水中 CY-

FRA 21 1 は扁平上皮癌において感度が高いとされている³⁾が、今回の検討でも扁平上皮癌は 3 例とも高値であった。

SLX の胸水での cut-off 値は Ishikawa ら¹²⁾は 92 U/ml、今回の検討では 140 U/ml であり、血清の cut-off 値よりも 2~4 倍高く設定すべきと考えられた。感度はやや低値であったが、特異度は CEA よりも高値であった。今回の検討でも Ishikawa ら¹²⁾と同様に腺癌において高値であった。

Shijubo ら¹⁶⁾は胸水中 ProGRP の測定は小細胞肺癌に有用としている。今回の検討でも小細胞肺癌で高値であり特異度が高かった。

胸水中 SCC, NSE に関しては有用とする報告⁹⁾がある一方、Ferrer ら⁴⁾は SCC, NSE は診断的価値はないとしており、Pettersson ら¹⁸⁾は NSE は悪性胸水に特異的でないとし、鈴木ら¹⁹⁾は結核性胸膜炎における胸水中 SCC の陽性率は高いと報告している。今回の検討では SCC と NSE は肺癌群と結核群において有意差は認められず有用性は低いと考えられた。

Combined assay では、CEA + CYFRA 21 1³⁾、CYFRA 21 1 + CEA + CA 125⁴⁾、CA 72 4 + CEA + CA 15 3⁷⁾、CEA + CA 15 3⁷⁾、などが有用と報告されている。今回の検討では、CEA + ProGRP、CEA + ProGRP + CYFRA 21 1、CEA + ProGRP + SLX の 3 組が CEA 単独の validity score を上回り、特に CEA + ProGRP の成績が良好であった。ProGRP は偽陽性が少なく CEA が上昇していない小細胞癌症例をすべて陽性に拾い上げたためと考えられた。

複数の腫瘍マーカーのうち少なくとも 1 種類において cut-off 値以上である場合を陽性とする規定のもとでは、腫瘍マーカーの数を増やすほど感度は上がるが特異度の低下が認められた。ロジスティック回帰分析による方法⁴⁾が最善の方法であろうが繁雑である。別の方法としては、少なくとも 1 種類の腫瘍マーカーが cut-off 値の 2 倍以上の高値の場合あるいは 2 種類以上の腫瘍マーカーが cut-off 値以上の高値の場合を陽性とし、それ以外を陰

性とする，という簡便な規定も考えられた．その方法で計算しなおしてみると，CEA 単独の validity score を上回ったものは，CEA + ProGRP(感度 88.9%，特異度 100%)，CEA + CYFRA 21 1(感度 83.8%，特異度 100%)，CEA + ProGRP + CYFRA 21 1(感度 91.1%，特異度 100%)，CEA + ProGRP + CA 125(感度 100%，特異度 86.4%)，CEA + ProGRP + SLX (感度 88.6%，特異度 95.8%) の 5 組であり，なかでも CEA + ProGRP + CYFRA 21 1 の成績が良好であった．

以上より，(1) 肺癌性胸膜炎の補助診断には胸水中腫瘍マーカー，CEA，CA 125，NCC-ST-439，CA 19 9，CYFRA 21 1，SLX，ProGRP が有用であり，なかでも CEA の有用性が最も高いと考えられた．(2) CA 125，CYFRA 21 1，SLX の胸水における cut-off 値は血清での cut-off 値よりも各々 19 倍，19 倍，3.7 倍高い値であった．(3) Combined assay では CEA + ProGRP あるいはそれに CYFRA 21 1 を加えたものが有用であると考えられた．

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染課監修：平成 11 年結核発生動向調査年報集計結果．結核の統計 2000. 66 186．結核予防会，東京．
- 2) Salama G, Miédougé M, Rouzaud P, et al : Evaluation of pleural CYFRA 21 1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Br J Cancer* 1998 ; 77 : 472 476.
- 3) Lai RS, Chen CC, Lee PC, et al : Evaluation of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21 1) as a tumor marker in malignant pleural effusion. *Jpn J Clin Oncol* 1999 ; 29 : 421 424.
- 4) Ferrer J, Villarino MA, Encado G, et al : Diagnostic utility of CYFRA 21 1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer* 1999 ; 86 : 1488 1495.
- 5) Toumbis M, Rasidakis A, Passalidou E, et al : Evaluation of CYFRA 21 1 in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1996 ; 16 : 2101 2104.
- 6) Romero S, Fernández C, Arriero JM, et al : CEA, CA 15 3 and CYFRA 21 1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 17 23.
- 7) Villena V, López-Encuentra A, Echava-Sustaeta J, et al : Diagnostic value of CA 125, carcinoembryonic antigen, CA 15 3, and CA 19 9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996 ; 78 : 736 740.
- 8) Riantawan P, Sangsayan P, Bangpattanasiri K, et al : Limited additive value of pleural fluid carcinoembryonic antigen level in malignant pleural effusion. *Respiration* 2000 ; 67 : 24 29.
- 9) San Jose ME, Alvarez D, Valdes L, et al : Utility of tumour markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusion. *Clinica Chimica Acta* 1997 ; 265 : 193 205.
- 10) Satoh H, Sumi M, Yagyu H, et al : Clinical evaluation of CYFRA 21 1 in malignant pleural fluids. *Oncology* 1995 ; 52 : 211 214.
- 11) Lee YC, Knox BS, Garrett JE : Use of cytokeratin fragments 19. 1 and 19. 21 (Cyfra 21 1) in the differentiation of malignant and benign pleural effusions. *Aust NZ J Med* 1999 ; 29 : 765 769.
- 12) Ishikawa H, Satoh H, Kamma H, et al : Elevated sialyl Lewis X-i antigen levels in pleural effusions in patients with carcinomatous pleuritis. *Intern Med* 1997 ; 36 : 685 689.
- 13) Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al : Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988 ; 61 : 298 302.
- 14) Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K : Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. *Chest* 1985 ; 87 : 351 355.
- 15) Sugano K, Ohkura H, Maruyama T, et al : Sandwich radioimmunoassay with murine monoclonal antibody, NCC-ST-439, for serological diagnosis of human cancers. *Jpn J Cancer Res* 1988 ; 79 : 618 625.
- 16) Shijubo N, Hirasawa M, Sakaki H, et al : Elevated progastrin-releasing peptide (31 98) concentrations in pleural effusions due to small-cell lung carcinoma. *Respiration* 1996 ; 63 : 106 110.
- 17) 藤井昌史，木浦勝行，亀井治人，他：原発性肺癌における胸水 CEA, SCC, NSE 測定診断的意義．*日胸疾会誌* 1988 ; 26 : 519 523.
- 18) Pettersson T, Klockars M, Fröseth B : Neuron-specific enolase in the diagnosis of small-cell lung cancer with pleural effusion: a negative report. *Eur Respir J* 1988 ; 1 : 698 700.
- 19) 鈴木 清，カレッド・レシャード，糸井和美，他：胸水中の扁平上皮癌関連抗原 (SCC 抗原) 測定の診断的意義．*日胸疾会誌* 1988 ; 26 : 923 929.

Abstract

**Tumor markers in pleural effusion of patients with lung cancer
and patients with tuberculous pleurisy**

Atsuhiko Tada, Haruyuki Kawai, Hiroshi Matsumoto, Goro Kimura,
Chiharu Okada, Ryo Soda and Kiyoshi Takahashi

Department of Internal Medicine, National Minami-Okayama Hospital, 4066,
Hayashima, Hayashima-cho, Tsukubo-gun, Okayama, 701 0304, Japan.

Carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen 125 (CA 125), NCC-ST-439, carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1), sialyl Lewis X-i antigen (SLX), progastrin-releasing peptide (ProGRP), squamous cell carcinoma antigen (SCC) and neuron specific enolase (NSE) were evaluated in the pleural effusion of 39 patients with lung cancer (29 adenocarcinomas, seven small-cell carcinomas, three squamous cell carcinomas) and 43 patients with tuberculous pleurisy. The levels of the tumor markers other than SCC and NSE were significantly higher in lung cancer than in tuberculosis. High levels of CYFRA 21-1 and SCC were observed in squamous cell carcinoma and high levels of ProGRP and NSE were observed in small-cell carcinoma. According to the validity score, sensitivity (%) + specificity (%) - 100, the optimal cut-off levels of pleural effusion were 8.1 ng/ml for CEA, 660 U/ml for CA 125, 2.6 U/ml for NCC-ST-439, 10 U/ml for CA 19-9, 65 ng/ml for CYFRA 21-1, 140 U/ml for SLX, 23.2 pg/ml for ProGRP, 0.6 ng/ml for SCC and 5 ng/ml for NSE. By comparison of validity scores for each optimal cut-off level and of receiver operating characteristic (ROC) curves, we suggest that a CEA assay is the most useful for pleural effusion. The combined assay of CEA + ProGRP and CEA + ProGRP + CYFRA 21-1 were considered to be useful.