

## 進行性前立腺癌に対する血中オステオカルシンの臨床的意義

日本医科大学附属第一病院泌尿器科（部長：中神義三教授）

阿部 裕行，中神 義三，伊藤 博  
岡 史篤，池田 一則，丹羽 直樹

### CLINICAL EVALUATION ON SERUM OSTEOCALCIN IN ADVANCED PROSTATE CANCER PATIENTS

Hiroyuki Abe, Yoshizo J. Nakagami, Hiroshi Ito,  
Kazunori Ikeda, Fumiatsu Oka and Naoki Niwa

*From the Department of Urology, First Hospital of Nippon Medical School*

The clinical significance of osteocalcin as a marker for advanced prostate cancer was examined. Osteocalcin is produced by osteoblasts and is also detected in the blood. Its change is a good index of osteometabolic diseases and especially of the osteoblastic activity.

In the present study, we examined the serum osteocalcin concentration of those patients with urogenital tumor, especially prostate cancer, who had been confirmed for multiple bone-metastasis by clinical examination. These patients comprised an untreated group (15 cases) of patients with prostate cancer presenting confirmed bone-metastasis, and a group of patients without bone-metastasis. The respective serum osteocalcin concentrations of these two groups were compared with 51 cases of prostate hypertrophy used as the control group.

The findings revealed that the serum osteocalcin concentration demonstrated high values in the first group with a tendency toward lowering during treatment. Neither the latter group nor the control group showed high values.

On the other hand, false-positive cases (8%), and false-negative cases (20%) were found.

In the case of bone-metastasis, these results suggest that measurement of serum osteocalcin concentration is useful for clinical periodical observation about the activity of the bone metastatic focus.

(Acta Urol. Jpn. 37: 877-880, 1991)

**Key words:** Prostate cancer, Bone metastasis, Osteocalcin

#### 緒 言

近年、前立腺癌については、PAP, PA,  $\gamma$ -Sm などの腫瘍マーカーが問題点を多く含んではいないが、臨床のうえで有用であると報告されている。しかし、進行性前立腺癌においては、多くの例で、その転移先が骨組織であることが知られているが、その転移巣の状態についての検査方法は、RI や、bone survey などの煩雑な手段に限られており、日常臨床の場において、必ずしもたやすいものとは言い難いのが現状である。

このような現状から、血中オステオカルシンの動態を進行性前立腺癌症例に対して検討することを試みた。一方オステオカルシンとは、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸を含む分子量約5,900 のビタミンK依存性カル

シウム結合蛋白質である。このオステオカルシンは、骨芽細胞によって産生され、血中にも検出されるため、その変動は骨代謝、とくに骨芽細胞活性のよい指標といわれている<sup>1,2)</sup>、また原発性副甲状腺機能亢進症をはじめとする各種骨代謝疾患において臨床上有用であると報告されている<sup>1,2)</sup>。そこで今回われわれは、多発性骨転移を有する泌尿器科腫瘍、とくに前立腺癌患者における血中オステオカルシンの変動について検討し、若干の結果を得たのでここに報告する。

#### 対象と方法

対象は、日本医科大学付属第一病院、および関連する4病院から集められた、多発性骨転移を有する進行性前立腺癌患者をおもな症例とし、前立腺癌患者

Table 1. Clinicopathological profiles of prostate cancer patients

Histology	Well-differentiated adeno Ca.	9
	Moderately-differentiated adeno Ca.	7
	Poorly-differentiated adeno Ca.	11
Bone metastasis	(+)	15
	(-)	12
Treatment	Hormone therapy	18
	Chemotherapy	4
	Radiotherapy	1
	None	4

でも、骨転移のない例もともに血中オステオカルシン濃度を測定した。採血時期については、前立腺癌腫瘍マーカーである血中 PAP, PA,  $\gamma$ -セミノプロテインは、前立腺マッサージ、前立腺生検等で変動し、高値を示すことが多いため<sup>3)</sup>、まず外来初診時に前立腺癌を疑われた患者全員を約1週間後に外来通院させ、採血を行い、ただちに遠心分離し、血清のみを凍結保存、他の腫瘍マーカーと共に血中オステオカルシン濃度を測定した。測定は、RIA 2抗体法で行われ、正常値は 2.5~8.5 ng/ml であった。その後、前立腺針生検、bone scinti、全身骨レントゲン撮影を施行し、各症例について分析および、詳細な検討をおこなった。対照 (control 群) として、前立腺肥大症症例を用いた。症例数は前立腺癌27例、前立腺肥大症51例であった。前立腺癌症例のうち、多発性骨転移を有する例は15例、骨転移の無い例は12例であった。ただし、各種骨代謝性疾患において、オステオカルシン血中濃度は異常値を示し、また、慢性腎機能不全患者で高値を示すため、明らかな骨代謝性疾患のある例、骨折の既往のある例、および高度腎機能障害のある例は除外し検討した。検討症例の背景因子は、年齢は58歳から90歳までで、平均70.9歳であった。また Table 1 に示すように、病理組織では、高分化型9例、中分化型7例、低分化型11例であった。また、骨転移を有する例、骨転移のない例の両者に対する、診断後の治療は、ホルモン療法18例、化学療法4例、放射線療法1例、なんらかの理由で治療しなかった例4例であった。なお、ホルモン療法としては、酢酸クロルマジノ

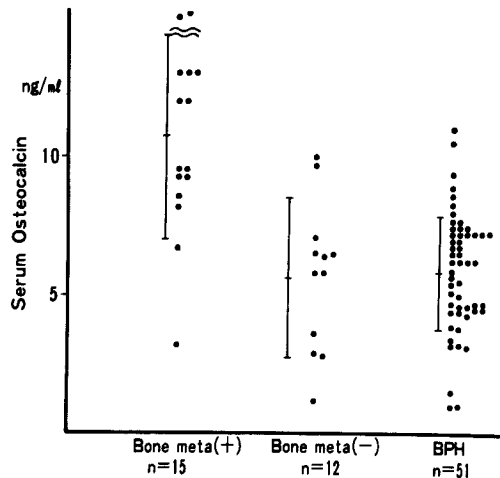


Fig. 1. Serum osteocalcin concentration of each group

ン、ジェチルスチルベステロール、磷酸エストラムスチンを用いた。一方、化学療法は、当施設において、前立腺癌細胞系における感受性試験をもとに考案された、PAQ 療法 (cisplatin 30~50 mg/m<sup>2</sup>×1, THP-adoriamycine 10 mg/body×3, carboquone 2~3 mg/body×1) を施行した。この方法は伊藤らにより報告されたレジメンである<sup>4)</sup>。

### 検 討 結 果

検討された全症例を、前立腺癌患者で多発性骨転移を有する群 (以下A群)、前立腺癌患者でも多発性骨転移を有さない群 (以下B群)、対照としての前立腺肥大症症例 (以下C群)、とに分け、それぞれについて検討した。各群の平均年齢は、A群72.1歳、B群71.7歳、C群70.4歳であり、A、B、C、各群の間においての有意の差は認められなかった。A群における血中オステオカルシン濃度は、平均 10.8 ng/ml であったが、B群においては、平均 5.7 ng/ml であり、A群とB群の間に  $p \leq 0.05$  で有意の差を認めた。さらに、A群とC群とを比較すると、C群では平均 5.8 ng/ml であり、A群との間に  $P \leq 0.05$  であり、さらにこの群間においても、有意の差が認められた (Fig. 1)。しかし、B群とC群との間ではとくに有意の差は認められなかった。他方、多発性骨転移を有するA群に対して種々の加療を施行した後の、おのおのの例について血中オステオカルシン濃度の変動を検討した。もともと低値を示していた症例の1例のみ上昇を示していたが、他は、下降する傾向を示していた (Fig.

2). なお, 加療後の症例が9例であるのは, A群の15例中2例が死亡, 1例が腎機能障害の発現のために検討から除外され, 1例がホルモン療法施行中に心臓合併症が発症したため, 投与が中止された. また, 2例は来院せず, 測定不能であったためである. 経過観察が可能であった9例に対する治療は, ジエチルステルベステロールが4例, 酢酸クロルマジノンが2例, PAQ療法が2例, 放射線療法が1例であった. われわれの検討では, 全体としては, 骨転移を有する前立腺癌症例において, 血中オステオカルシン濃度が高値を示していたが, false positive と考えられる症例が, B群で12例中2例, 12%, C群で51例中3例, 6%に認められた. 逆に false negative とと思われる症例は, 15例中3例, 20%に認められた. 一方, 原発巣の分化度別にみた血中オステオカルシン濃度では, それぞれの間に有意の差は認められなかった (Fig. 3).

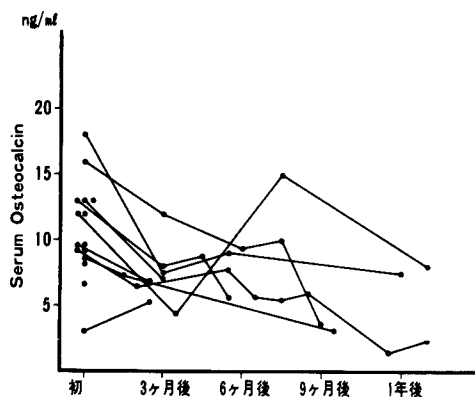


Fig. 2. Change of serum osteocalcin concentration after treatment

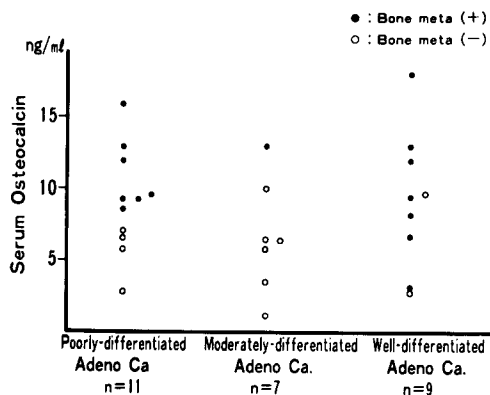


Fig. 3. Comparison of serum osteocalcin concentration about each differentiation of prostate cancer

## 考 察

骨組織の有機質の約90%は, コラーゲンであり, それ以外の蛋白質は非コラーゲン性蛋白質と呼ばれており, オステオカルシンは, この非コラーゲン性蛋白質の約15%を占めるビタミンK依存性カルシウム結合蛋白質である<sup>5)</sup>. この生合成は, 骨芽細胞により生成され, 血中に放出されるが, ビタミンK欠乏症や, ワーファリンの投与により減少しビタミンKの投与により血中濃度が上昇すると言われており, さらに  $1\alpha$ -OHD の投与によっても上昇するとされている<sup>2,6)</sup>. また, 排泄は, 尿中に排泄され, 両腎摘出により血中濃度が上昇するとされており, 永井ら<sup>1)</sup>の報告では糸球体濾過率が 30 ml/min 以下で血中オステオカルシン濃度が上昇するとされている. このため, われわれはオステオカルシンを検討した全症例の中から, 腎機能障害の明かになった症例を除外し, 検討した. このオステオカルシンの機能は, 細胞外, 骨基質中に存在し, ハイドロキシアパタイトと強く結合していること, また, 無晶質のリン酸カルシウム, ブルジャイトから, ハイドロキシアパタイトへの変換を阻止し, ハイドロキシアパタイトの沈澱を抑制することなどから, 骨組織表面におけるカルシウムイオンと, 骨塩との平衡状態の維持に関与していると考えられている<sup>7)</sup>. 年齢的な変化では, 健常人において, 小児期に高値を示し, その後, 徐々に低値となり, 20歳前後からは, ほぼ一定値を示すといわれているが<sup>5)</sup>, 今回のわれわれの検討では, 対照群を前立腺肥大症症例としたため, 各群間における年齢的な差は認められなかった. 諸家の報告によりオステオカルシン血中濃度を臨床的にみると, 代謝性骨疾患で変化し, 原発性副甲状腺機能亢進症, 慢性腎不全で高値を示し, 逆に副甲状腺機能低下症, 甲状腺機能低下症などで低値をしめし, 又逆に骨折患者, 癌骨転移, ページェット病で高値を示すと言われている<sup>8,9)</sup>. 1980年頃, Price ら<sup>8)</sup>によってこのオステオカルシンのラジオイムノアッセイの確立が報告され, 血中濃度の測定が可能となり, 臨床に応用されはじめた. 一方で, PC-3 などの前立腺癌細胞株の培養液中に, ラット骨肉腫細胞由来骨芽細胞に対する刺激因子が存在するとの報告もある<sup>3,10)</sup>. このためわれわれは, 造骨性骨変化の多く見られる前立腺癌症例について検討した. David ら<sup>11)</sup>によると, 転移性骨疾患の未治療群において, 血中オステオカルシン濃度は有意に高値を示すとされている. 1990年 Shih らの報告で, 骨転移を有する前立腺癌患者の約30%でオステオカルシン濃度が高値を示したとしているが, 治療

後の経過は示されていない<sup>12)</sup>。また、1988年 Coleman らの報告では乳癌の骨転移について治療後の経過観察で、1～3カ月後にオステオカルシン濃度は上昇するとしている<sup>13)</sup>。しかし、われわれの測定結果では、false positive, false negative と考えられる症例が認められたが、血中オステオカルシン濃度は、多発性骨転移を有する未治療の前立腺癌症例で、高値を示す症例が多く、臨床的経過観察において、治療後、全体として下降する傾向を示していた。なお、今回の検討では、治療開始直後の測定は行っていないので、この時期における内分泌療法による変動は不明であった。しかし全体の測定結果より、あらかじめ骨シンチグラム等で骨転移の有無が確認されていれば採血のみで施行できる、血中オステオカルシン濃度の測定は、進行性前立腺癌患者における骨転移巣の状態、特に、骨転移巣の臨床的経過観察を行う上で簡便かつ、有用な指標と成りうるのではないかと考えられた。

#### 文 献

- 1) 永井清久, 福永仁夫, 大塚信昭, ほか: Osteocalcin RI kit の基礎的および臨床的検討: 核医学 24: 487-496, 1987
- 2) 山本逸雄, 高坂唯子, 笹井隆一, ほか: 血中オステオカルシンの測定 —臨床的検討—. ホルモンと臨床 35: 69-73, 1987
- 3) 伊藤 博, 池田一則, 岡 史篤, ほか: 前立腺癌に対する腫瘍マーカーとしての PAP, PA,  $\gamma$ -Sm の比較検討. 日泌尿会誌 80: 930, 1989
- 4) 伊藤 博, 中神義三, 阿部裕行, ほか: 進行性前立腺癌に対するシスプラチン, アドリアマイシン, カルボコン併用療法の評価. 臨泌 45: 201-204, 1991
- 5) 高坂唯子, 山本逸雄, 北村 康, ほか: Radio-immuno-assay (オステオカルシン \*1-125 キット) による血中オステオカルシンの測定. 核医学 24: 891-897, 1987
- 6) 米田正弘, 川久保明利, 黒川昌栄, ほか: Radioimmunoassay によるオステオカルシン測定キット (CIS) の基礎的ならびに臨床的検討. ホルモンと臨床 34: 79-83, 1986
- 7) 米田正弘, 富田明夫: オステオカルシン. ホルモンと臨床 33: 943-948, 1985
- 8) Price PA, Parthemore JG and Deftos LJ: New biochemical marker for bone metabolism: measurement by radioimmunoassay of bone Gla protein with bone disease. J Clin Invest 66: 878-883, 1980
- 9) 碓井 亜, 岸 浩二: 雄性副性器と成長因子. 臨泌 41: 1021-1030, 1987
- 10) Koutsilieris M, Rabbani SA and Goltzman D: Selective osteoblast mitogens can be extracted from prostatic tissue. Prostate 9: 109-115, 1986
- 11) Slovik DM, Gunderg CM, Neer RM, et al.: Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a hospital setting. J Clin Endocrinol Metab 59: 228-230, 1984
- 12) Shih WJ, Wierzbinski B, Collins J, et al.: Serum osteocalcin measurements in prostate carcinoma patients with skeletal peoposits shown by bone scintigram: comparison with serum PSA/PAP measurements. J Nucl Med 31: 1486-1489, 1990
- 13) Coleman RE, Mashter G, Fogelman I, et al.: Osteocalcin: a potential marker of metastatic bone disease and response to treatment. Eur J Cancer Clin Oncol 24: 1211-1217, 1988

(Received on January 21, 1991)

(Accepted on April 17, 1991)

(迅速掲載)