

前立腺癌患者における血清 γ -セミノプロテインの検討

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 今村一男教授)
石原八十士, 廣本 泰之, 檜垣 昌夫, 今村 一男

CLINICAL EVALUATION OF SERUM γ -SEMINOPROTEIN
IN PATIENTS WITH PROSTATIC CANCER

Yasushi ISHIIHARA, Yasuyuki HIROMOTO,
Yoshio HIGAKI and Kazuo IMAMURA

From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University

The level of serum γ -seminoprotein (γ -Sm) was measured by enzyme immunoassay in 62 patients with untreated prostatic cancer and 89 patients with benign prostatic hypertrophy histologically diagnosed to assess the clinical usefulness as a tumor marker. The level of serum prostatic acid phosphatase (PAP) was also measured by radioimmunoassay in these patients simultaneously.

Serum γ -Sm levels in prostatic cancer were significantly higher than in benign prostatic hypertrophy. There was a tendency for serum γ -Sm levels in prostatic cancer to increase with statistically significant difference as the stage progressed.

A γ -Sm level of over 5.0 ng/ml was considered to be positive. The positive rate of γ -Sm was 56.5% in prostatic cancer (stage A+B: 32.3%, stage C: 75.0%, stage D: 90.9%) and 19.1% in benign prostatic hypertrophy. In stage A+B cases, the positive rate of γ -Sm was higher than that of PAP. Therefore, the measurement of γ -Sm is considered to be useful in the diagnosis of early prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 35: 409-413, 1989)

Key words: Prostatic cancer, γ -Seminoprotein

結 言

原ら^{1,2)}により精漿から分離, 精製された γ -セミノプロテイン (γ -seminoprotein: 以後 γ -Sm と略す) は, その局在, 構造, 性状などが明らかにされつつあるが, 臨床的には前立腺癌の腫瘍マーカーとして注目をあつめている。

今回われわれは, 未治療前立腺癌患者および前立腺肥大症患者の血清中の γ -Sm を測定し, 従来よりのマーカーである前立腺性酸性フォスファターゼ (prostatic acid phosphatase: 以後 PAP と略す) と比較検討し, その有用性および非癌域値上限等につき検討したので報告する。

対象並びに方法

1981年9月から1988年4月までに当科において, 組織学的に診断された前立腺肥大症89例, 未治療前立腺癌62例を対象 (Table 1) とし, γ -Sm と PAP を同

時に測定した。

前立腺癌の臨床病期分類は前立腺癌取扱い規約³⁾に従い, その分布は stage A 3例, stage B 28例, stage C 20例, stage D 11例であった。なお stage A は症例が少ないため, 早期癌である stage A, stage B を一括し stage A+B として検討した。

年齢分布は前立腺肥大症は55歳~87歳 (mean \pm SD=71.97 \pm 7.49), 前立腺癌は55歳~88歳 (mean \pm SD=74.89 \pm 7.45) であり, 前立腺肥大症と前立腺癌各 stage 間での年齢によるばらつきは χ^2 検定により否定された。

γ -Sm は中外製薬製 EIA キットにより, PAP は栄研 RIA キットにより測定した。

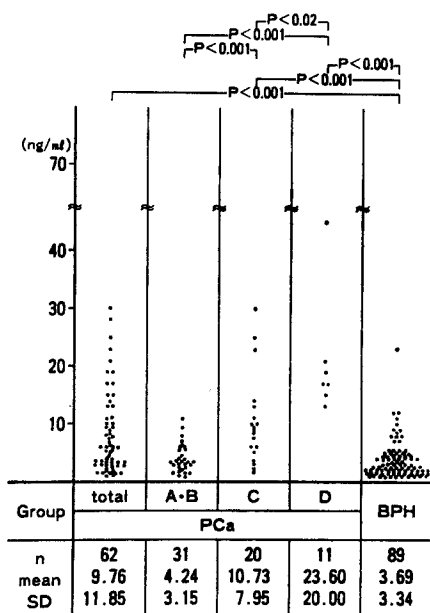
結 果

1) 測定結果 (Fig. 1, 2)

γ -Sm の平均値は前立腺肥大症が 3.69 \pm 3.34 ng/ml, 前立腺癌が 9.76 \pm 11.85 ng/ml であり, その差は推計

Table 1. Subjects of examination

Group	n	Age distribution				Mean age ± SD
		50~ 59 yrs	60~ 69 yrs	70~ 79 yrs	80~ 89 yrs	
BPH	89	8	24	41	16	71.97 ± 7.49
A·B	31	0	8	12	11	75.06 ± 6.67
C	20	1	5	7	7	75.40 ± 8.57
D	11	1	1	7	2	73.45 ± 7.89
Total	62	2	14	26	20	74.89 ± 7.45

Fig. 1. Serum γ -Sm levels in patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy

学上有意 ($P < 0.001$) であった。前立腺癌の各 stage 別では stage A·B, stage C, stage D がそれぞれ 4.24 ± 3.15 ng/ml, 10.73 ± 7.95 ng/ml, 23.60 ± 20.00 ng/ml であり, stage が進むほどその値は上昇し, かつ stage A·B と stage C, stage A·B と stage D, stage C と stage D において有意差 (それぞれ $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.02$) がみられた。しかし各 stage を前立腺肥大症と比較すると, 前立腺肥大症と stage C および stage D との間には有意差 (ともに $P < 0.001$) があるものの, stage A·B との間には有意差がみられなかった。

PAP の平均値は前立腺肥大症では 1.78 ± 2.09 ng/ml, 前立腺癌では 157.23 ± 590.42 ng/ml であり, その差は有意 ($P < 0.02$) であった。前立腺癌各 stage 別では stage A·B, stage C, stage D がそれぞれ

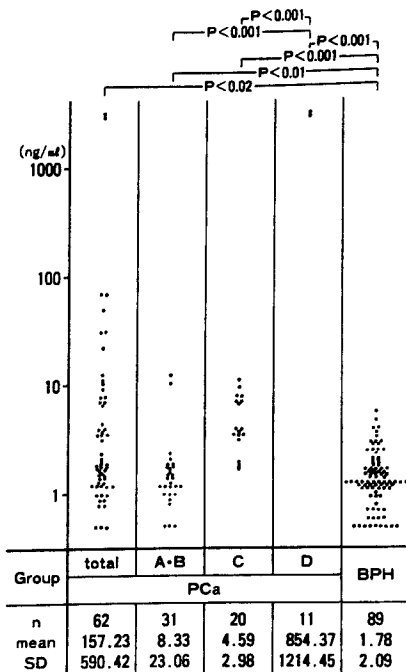


Fig. 2. Serum PAP levels in patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy

8.33 ± 23.06 ng/ml, 4.59 ± 2.98 ng/ml, 854.37 ± 1214.45 ng/ml であり, 各 stage と前立腺肥大症の間には有意 (それぞれ $P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.001$) な差がみられた。しかし各 stage 間では stage A·B と stage D, stage C と stage D の間には有意 (ともに $P < 0.001$) な差がみられるものの, stage A·B と stage C の間では有意差はなく, むしろ stage A·B の値の方が大きかった。

2) 非癌域値上限の設定

γ -Sm の非癌域値上限は, γ -Sm 研究会⁹⁾ によれば $3.125 \sim 4$ ng/ml の間で設定すべきであるとしているが, 3.0, 3.5, 4.0, 前立腺肥大症症例の mean + SD である 7.0, その間の 4.5, 5.0, 5.5, 6.0 さらに前立腺肥大症症例の mean + 2 SD である 10.3 について下記の式に従いそれぞれ感度, 特異性, 診断効率を求めると Table 2 のようになり, 診断効率が 45.7% と最も高い 5.0 を非癌域値上限と設定した。

感度 (sensitivity) = (非癌域値上限を越える値を示した前立腺癌患者数) ÷ (前立腺癌患者数) × 100 (%)

特異性 (specificity) = (非癌域値上限以下の値を示した前立腺肥大症患者数) ÷ (前立腺肥大症患者数) × 100 (%)

Table 2. Efficiency of γ -Sm in different upper limits of normal range

upper limit (ng/ml)	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	7.0	10.3
Sensitivity(%)	72.6	62.9	59.7	58.1	56.5	53.2	46.8	43.5	29.0
(positive number of PCa)	(45)	(39)	(37)	(36)	(35)	(33)	(29)	(27)	(18)
Specificity(%)	56.2	59.6	68.5	75.3	80.9	85.4	85.4	87.6	95.5
(negative number of BPH)	(50)	(53)	(61)	(67)	(72)	(76)	(76)	(78)	(85)
Efficiency(%)	40.8	37.5	40.9	43.7	45.7	45.4	40.0	38.1	27.7

number of PCa=62, number of BPH=89

Table 3. Efficiency of PAP in different upper limits of normal range

upper limit (ng/ml)	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0
Sensitivity(%)	50.0	46.8	46.8	43.5	37.1	33.9	33.9	33.9	33.9
(positive number of PCa)	(31)	(29)	(29)	(27)	(23)	(21)	(21)	(21)	(21)
Specificity(%)	78.7	84.3	92.1	93.3	96.6	96.6	97.8	97.8	98.9
(negative number of BPH)	(70)	(75)	(82)	(83)	(86)	(86)	(87)	(87)	(88)
Efficiency(%)	39.4	39.5	43.1	40.6	35.8	32.7	33.2	33.2	33.5

number of PCa=62, number of BPH=89

診断効率 (efficiency) = 感度 × 特異性 ÷ 100 (%)
 PAP の非癌域値上限は 3.0 ng/ml とするものが多いが、前立腺肥大症例の mean + SD は 3.9 さらに mean + 2 SD は 6.0 であるため、2.0 ~ 6.0 の間で上記の式に従い感度、特異性、診断効率を求めると Table 3 のようになり、診断効率が 43.1% と最も高い 3.0 を非癌域値上限と設定した。

3) 腫瘍マーカーとしての陽性率 (Table 4)

γ -Sm は非癌域値上限を 5.0 ng/ml とすると、前立腺癌症例に対し 56.5% の陽性率を示し、各 stage 別では stage A・B, stage C, stage D はそれぞれ 32.3%, 75.0%, 90.9% であった。また前立腺肥大症例の偽陽性率は 19.1% であった。

PAP は非癌域値上限を 3.0 ng/ml とすると、前立腺癌症例に対する陽性率は 46.8% であり、各 stage 別では stage A・B, stage C, stage D はそれぞれ 16.1%, 70.0%, 90.9% であった。また前立腺肥大症例の偽陽性率は 7.9% であった。

γ -Sm, PAP 両者の関係をみてみると (Table 5), 前立腺癌症例において PAP が陽性の時はほとんどが γ -Sm 陽性であり、 γ -Sm が陰性で PAP が陽性なのは 2 例のみであった。また両者いずれかが陽性であるものは 59.7% と γ -Sm 単独に比べ、その陽性率はわずかに上昇したのみであった。前立腺癌症例および前立腺肥大症例を合わせた全症例のうち γ -Sm, PAP が共に陽性である症例は 32 例であるが、このう

Table 4. Positive rate of γ -Sm and PAP in patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy (%)

	PCa			total (n=62)	BPH (n=89)
	A・B (n=31)	C (n=20)	D (n=11)		
γ -Sm	32.3	75.0	90.9	56.5	19.1
(positive number)	(10)	(15)	(10)	(35)	(17)
PAP	16.1	70.0	90.9	46.8	7.9
(positive number)	(5)	(14)	(10)	(29)	(7)

Table 5. Positive rate of combination assay of γ -Sm and PAP in patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy

	PCa			total (n=62)	BPH (n=89)
	A・B (n=31)	C (n=20)	D (n=11)		
① γ -Sm(+) PAP(+)	16.1	65.0	81.8	43.5	5.6
(n)	(5)	(13)	(9)	(27)	(5)
② γ -Sm(+) PAP(-)	16.1	10.0	9.1	12.9	13.5
(n)	(5)	(2)	(1)	(8)	(12)
③ γ -Sm(-) PAP(+)	0	5.0	9.1	3.2	2.2
(n)	(0)	(1)	(1)	(2)	(2)
④ ①+②+③	32.3	80.0	100.0	59.7	21.3
(n)	(10)	(16)	(11)	(37)	(19)
⑤ γ -Sm(-) PAP(-)	67.7	20.0	0	40.3	78.7
(n)	(21)	(4)	(0)	(25)	(70)

ち 5 例 (15.6%) が前立腺肥大症 (false positive) であり、また γ -Sm, PAP が共に陰性である 95 例のうち 25 例 (26.3%) が前立腺癌 (false negative) であ

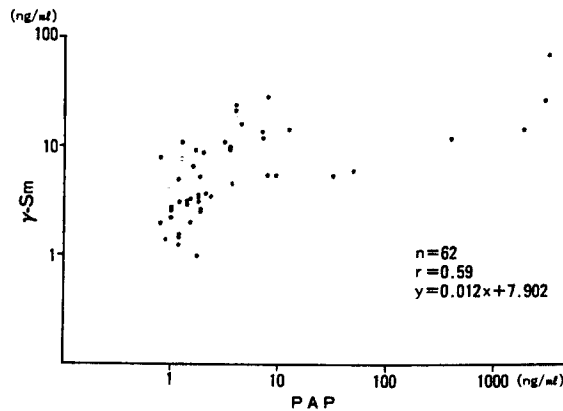


Fig. 3. Correlation between PAP and γ -Sm in patients with prostatic cancer

った。

4) γ -Sm と PAP の相関関係 (Fig. 3)

前立腺癌症例における γ -Sm と PAP の相関関係は $r=0.59$, $n=62$, $y=0.012x+7.902$ とさほど強い相関はなかった。

考 察

γ -Sm は原らにより精漿から分離された分子量約 23,000 の糖蛋白であり^{1,2)}、前立腺の腺上皮細胞に局在している^{6,7)}。岡部ら⁸⁾は前立腺癌患者血清中の γ -Sm を RIA 法にて測定し、 γ -Sm が前立腺癌の診断に有用であることを示唆し、その後 γ -Sm の酵素免疫測定法 (EIA 法) のキットが開発され^{9,10)}、その臨床応用が試みられている。

自験例では前立腺癌症例の血清 γ -Sm 値 (EIA 法) を、その鑑別診断上最も問題となる前立腺肥大症症例と比較検討したが、両者の間に 0.1% の危険率で推計学的有意差を認めた。前立腺癌の stage が進むにつれ、 γ -Sm 値は高くなるとの報告^{4,11,12)}があるが、自験例でも同様の傾向を認め、しかも推計学的に有意であった。

γ -Sm 値と PAP 値とは相関が低いとする報告^{6,11-13)}は多いが、自験例でも前立腺癌症例においては $r=0.59$ とその相関は低かった。

γ -Sm は前立腺癌の特異抗原ではなく、正常前立腺にも存在する前立腺特異抗原であるため非癌域値上限が問題となり、この値を低くすれば敏感度は高くなるが特異性は低くなり、この値を高くすればこの逆になる。Kuriyama ら¹⁴⁾は 230 名の正常男性の血清 γ -Sm 値を測定したところ、全例が 4 ng/ml 以下を示し、このうち 50 歳以上の 103 例において、その測定値分布

の 99 percentile を正常上限とすれば、3.6 ng/ml がその値であるとし、実際 103 例中 101 例 (98%) が 3.6 ng/ml 以下であったとしている。また γ -Sm 研究会⁴⁾では前立腺癌 153 例、前立腺肥大症 293 例の診断効率を計算し、非癌域値上限を 3.125~4 ng/ml の範囲で設定すべきであるとしている。しかし自験例において診断効率を計算したところ、その非癌域値上限は 5.0 ng/ml とすることが望ましいと考えられた。

自験例における γ -Sm の前立腺癌症例に対する陽性率は 56.5% と他家の報告^{4,11,13-16)}よりもやや低いが、これは非癌域値上限が他家よりやや高いこと、また他家の症例に比べ high stage 症例の比率が少ないことなどが原因にあげられよう。しかし PAP の陽性率に比べかなり高く、特に stage A・B において 2 倍の陽性率を示した。また γ -Sm, PAP 両者を組み合わせても、 γ -Sm 単独に比べほとんど陽性率が上がらなかったが、特異性に関しては PAP の方が γ -Sm よりもすぐれていること、前立腺癌症例において γ -Sm と PAP の相関が低いこと、またホルモン療法の際、この両者が別々の動き方を示す症例がある¹⁷⁾ことなどから、直ちに PAP 測定の必要性を否定することはできないが、前立腺癌の診断に関する限り、特に早期癌において γ -Sm は PAP に比べ有用な腫瘍マーカーと言うことができよう。

しかし、 γ -Sm の陽性率は期待したほど高くはなく、また γ -Sm, PAP の組み合わせにおいて両者共に陰性例でも 26.3% の false negative がみられることは、さらに精度の高い腫瘍マーカーの出現が望まれるところである。1979 年に M. C. Wang ら¹⁸⁾によって前立腺組織から分離、精製された前立腺特異抗原 (prostatic specific antigen : 以後 PSA と略す)

も前立腺癌のマーカーとして注目を集め, 我々もその有用性を報告した¹⁹⁾が, γ -Sm と PSA は同一抗原であるとの報告²⁰⁾もあり, γ -Sm, PSA, PAP の三種のマーカーの関係については稿を変えて検討する予定である。

結 語

1. γ -Sm 値は前立腺癌症例群と前立腺肥大症症例群との間に有意差を認めた。
2. 前立腺癌症例における γ -Sm 値は stage が進むほど有意に上昇した。
3. γ -Sm 値の非癌域値上限は 5.0 ng/ml にすることが望ましい。
4. 前立腺癌, 特に早期癌において γ -Sm は PAP に比べ, より有用なマーカーであることが示唆された。

文 献

- 1) 原 三郎, 井上徳治, 小柳嘉子, 後藤 恂, 山崎春生, 福山 武: 抗ヒト精漿の作製並びにその免疫電気泳動的検討 (体液の法医免疫学的研究 VII). 日法医誌 20: 356, 1966
- 2) 原 三郎: ヒト体液の法医免疫学的研究. 日法医誌 28: 164-176, 1974
- 3) 泌尿器科, 病理 前立腺癌取扱い規約, 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編, 第一版, 金原出版, 東京, 1985
- 4) 江藤耕作, 河合 忠, 石井 勝, 大倉久直, 大森弘之, 斉藤 泰, 島崎 淳, 園田孝夫, 土田正義, 新島端夫, 西浦常雄, 原 三郎, 町田豊平, 松本恵一, 山中英寿, 米瀬泰行: ガンマセミノプロテイン [γ -Seminoprotein (γ -Sm)] 血清中濃度測定の前立腺癌診断への応用. 日泌尿会誌 76: 1836-1842, 1985
- 5) 島崎 淳, 布施秀樹: 前立腺癌の腫瘍マーカー. 臨泌 39: 379-386, 1985
- 6) 岡部 勉, 江藤耕作: 前立腺特異抗原 (γ -Seminoprotein, β -Microseminoprotein) に関する臨床的研究. 第一報, 免疫組織化学的検討. 日泌尿会誌 74: 1313-1319, 1983
- 7) 吉武信行: γ -Seminoprotein の局在に関する研究—酵素抗体直接法による光顕・電顕的観察—. 西日泌尿 48: 1589-1597, 1986
- 8) 岡部 勉, 江藤耕作: 前立腺特異抗原 (γ -Seminoprotein, β -Microseminoprotein) に関する臨床的研究. 第二報, 前立腺癌患者血清中の γ -Seminoprotein および β -Microseminoprotein の測定. 日泌尿会誌 74: 1320-1325, 1983
- 9) 蒲池信一, 吉村忠司, 丸山智子, 吉村典子, 熊本健治, 若林清重, 小菅 忍, 佐川公矯, 横山三男, 津田亮一, 原 三郎: 酵素免疫測定法による血清中 γ -セミノプロテイン (γ -Sm) 濃度測定法の検討. I. 試薬の調整および測定条件について. 臨床検査 28: 1755-1758, 1984
- 10) 蒲池信一, 吉村忠司, 丸山智子, 吉村典子, 熊本健治, 若林清重, 小菅 忍, 佐川公矯, 横山三男, 津田亮一, 原 三郎: 酵素免疫測定法による血清中 γ -Seminoprotein (γ -Sm) 濃度測定法の検討. II. 測定法の精度について. 臨床検査 29: 87-90, 1985
- 11) 布施秀樹, 榊鏡年清, 片海善吾, 島崎 淳: 前立腺癌患者血清中 γ -セミノプロテイン. 泌尿紀要 31: 81-85, 1985
- 12) 戦 泰和, 森岡政明, 小浜吉照, 山本志雄, 藤田幸利: 前立腺 癌血清 マーカーとしての γ -Seminoprotein. 西日泌尿 49: 1467-1471, 1987
- 13) 南 祐三, 小川繁晴, 斉藤 泰: 酵素免疫測定法による前立腺特異抗原 (γ -Seminoprotein) の臨床的検討. 西日泌尿 47: 469-475, 1985
- 14) Kuriyama M, Takeuchi T, Shinoda I, Okano M and Nishiura T: Clinical evaluation of γ -seminoprotein in prostate cancer. Prostate 8: 301-311, 1986
- 15) 吉貴達寛, 岡田謙一郎, 大石賢二, 吉田 修: 前立腺癌における各腫瘍マーカーの臨床的意義—前立腺酸性フォスファターゼ (PAP), 前立腺特異抗原 (PA), γ -セミノプロテイン (γ -Sm) の比較検討—泌尿紀要 33: 2044-2049, 1987
- 16) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清二, 梅原次男, 宮尾則臣, 大村清隆, 岩沢晶彦: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—Prostatic acid phosphatase, Prostatic antigen, γ -Seminoprotein の同時測定による検討—. 泌尿紀要 34: 987-995, 1988
- 17) 松田 稔, 多田安温, 中野悦次, 宮本 力, 園田孝男: 精漿蛋白質の検査. 前立腺癌における各種マーカーの動態. 臨床病理 68 (臨時増刊): 98-105, 1986
- 18) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP and Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 17: 159-163, 1979
- 19) 廣本泰之, 平森基起, 檜垣昌夫, 今村一男: 前立腺癌における前立腺特異抗原の臨床的評価. 日泌尿会誌 79: 606-612, 1988
- 20) 蒲池信一, 熊本健治, 栗山 学, 原 三郎: 腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 γ -Sm と PA の比較検討. 第43回日本癌学会総会記事, P. 417, 福岡, 1984

(1988年9月14日迅速掲載受付)