

# 各種前立腺疾患における前立腺性酸性フォスファターゼ, 前立腺特異抗原およびガンマ・セミノプロテイン測定 of 臨床的意義

帝京大学医学部附属市原病院泌尿器科 (主任: 伊藤晴夫教授)

山口 邦雄, 田中 方士, 北川 憲一

小竹 忠, 柳 重行, 伊藤 晴夫

## THE SIGNIFICANCE OF SERUM PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN, GAMMA-SEMINOPROTEIN AND PROSTATIC ACID PHOSPHATASE AS PROSTATE CANCER MARKERS

Kunio YAMAGUCHI, Masashi TANAKA, Norikazu KITAGAWA, Tadashi KOTAKE, Shigeyuki YANAGI and Haruo ITO

*From the Department of Urology, Teikyo University School of Medicine, Ichihara Hospital*

Prostate-specific antigen (PA), gamma-seminoprotein ( $\gamma$ -Sm) and prostatic acid phosphatase (PAP) have been evaluated in patients with prostate cancer, benign prostatic hyperplasia (BPH), chronic prostatitis and acute prostatitis. PA has proved to be diagnostically more sensitive than PAP and  $\gamma$ -Sm for the detection of prostatic cancer. Although PA may be elevated more frequently than PAP and  $\gamma$ -Sm in patients with BPH, there are possibilities that these patients with elevated PA and normal PAP and  $\gamma$ -Sm may have prostatic cancer or precancerous conditions not detectable in our routine diagnostic procedures.

We report two cases of prostatic cancer with persistently elevated PA and diagnosed after repeated biopsies. Our data suggest that PA is a sensitive and useful tumor marker for the diagnosis of prostatic cancer. PAP and  $\gamma$ -Sm in combination with PA may serve as more useful for differential diagnosis and confirmation of prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 35: 987-991, 1989)

**Key words:** Prostate cancer, Tumor marker

### 緒 言

前立腺性酸性フォスファターゼ (以下 PAP と略)・前立腺特異抗原 (以下 PA と略)・および gamma-seminoprotein (以下  $\gamma$ -Sm と略) は, radioimmunoassay 法の開発により, 特異的かつ高感度に測定可能となったため, 前立腺癌の腫瘍マーカーとして診断・治療に広く用いられている。

今回, われわれは, PAP, PA および  $\gamma$ -Sm の各種前立腺疾患における陽性率を調査するとともに, 相互の関連性について検討したので報告する。また, マーカーの有用性を示唆する症例を経験したので, 併せて報告する。

### 対象および方法

対象は, 1986年5月より1988年3月までに当科で診断・治療した前立腺肥大症86例, 未治療前立腺癌17

例, 慢性前立腺炎35例および前立腺膿瘍4例である。前立腺肥大症および未治療前立腺癌は, 生検あるいはTURにより病理診断が確定している症例を, 慢性前立腺炎は前立腺分泌液および経直腸式超音波断層法にて診断された例を, 前立腺膿瘍は, 38°C以上の発熱を伴う例を, それぞれの対象とした。前立腺癌症例のStageはA2, 1例, B1, 2例, B2, 2例, C, 5例, D1, 1例, D2, 6例であった。

以上の対象よりえられた触診前の血清<sup>1)</sup>を用いて, PAP, PAは栄研キット(RIA法)で,  $\gamma$ -Smは中外製薬のキット(EIA法)を考い測定した。ただし, 慢性前立腺炎の症例では, 3カ月経過後の血清を用いた。cut off値は, PAP 3.0 ng/ml以下, PAおよび $\gamma$ -Sm 4.0 ng/mlとした。

### 結 果

I) PAP値に関し, 各疾患における測定結果を

Fig. 1 に示した. 平均値は, 前立腺肥大症 1.37 ng/ml, 未治療前立腺癌 11.56 ng/ml, 慢性前立腺炎 1.28 ng/ml, 前立腺膿瘍 1.64 ng/ml であった. 陽性率は, 前立腺肥大症 4.7%, 未治療前立腺癌 41.2%, 慢性前立腺炎 0%, 前立腺膿瘍 25% であった.

II) PA 値に関し, 各疾患における測定結果を Fig. 2 に示した. 平均値は, 前立腺肥大症 3.36 ng/ml, 未治療前立腺癌 24.0 ng/ml, 慢性前立腺炎 2.92 ng/ml, 前立腺膿瘍 16.4 ng/ml であった. 陽性率は, 前立腺肥大症 25.6%, 未治療前立腺癌 88.2%, 慢性前

立腺炎 14.3%, 前立腺膿瘍 75% であった.

III)  $\gamma$ -Sm 値に関し, 各疾患における測定結果を Fig. 3 に示した. 平均値は, 前立腺肥大症 2.32 ng/ml, 未治療前立腺癌 5.85 ng/ml, 慢性前立腺炎 2.03 ng/ml, 前立腺膿瘍 17 ng/ml であった. 陽性率は, 前立腺肥大症 9.3%, 未治療前立腺癌 64.7%, 慢性前立腺炎 8.6%, 前立腺膿瘍 75% であった

IV) PAP, PA,  $\gamma$ -Sm 3者の相関関係

各マーカー間の相関関係に関しては, 未治療前立腺癌 17例にて検討した.

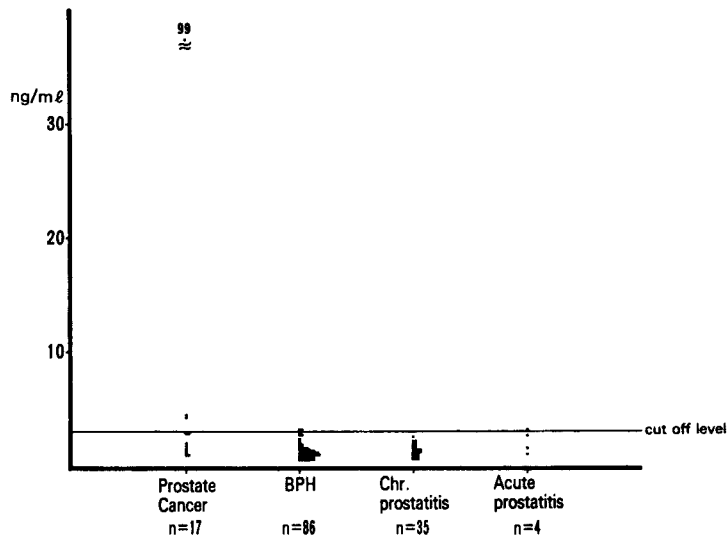


Fig. 1. Serum PAP levels in patients with prostate cancer, BPH, chronic prostatitis and acute prostatitis

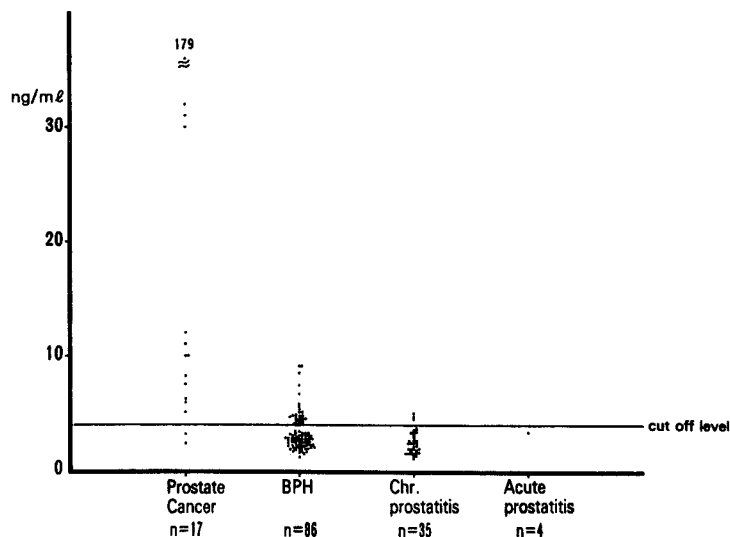


Fig. 2. Serum PA levels in patients with prostatic cancer, BPH, chronic prostatitis and acute prostatitis

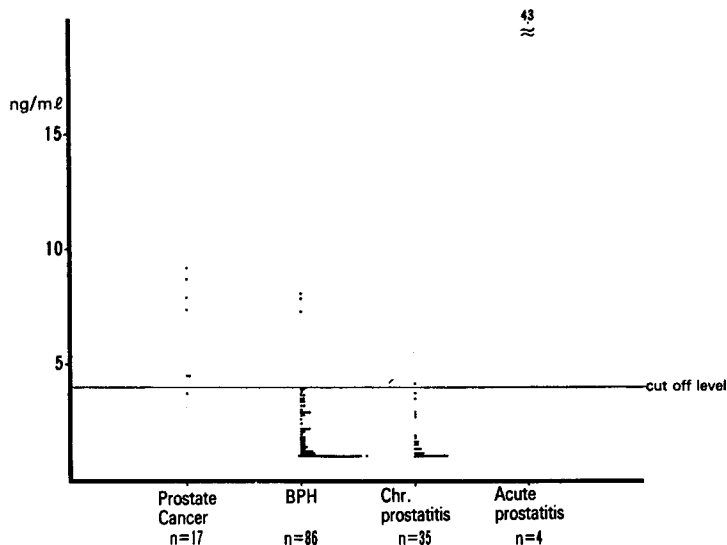


Fig. 3. Serum  $\gamma$ -Sm levels in patients with prostate cancer, BPH, chronic prostatitis and acute prostatitis

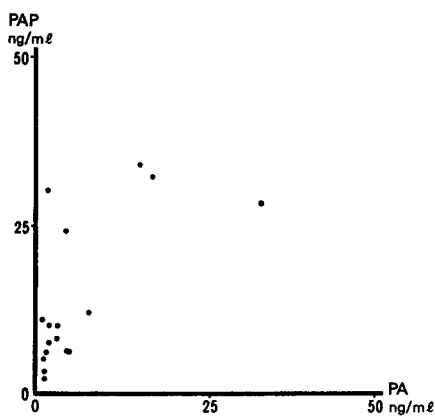


Fig. 4. Relation between serum PAP levels and PA levels in 17 patients with newly diagnosed prostatic cancer

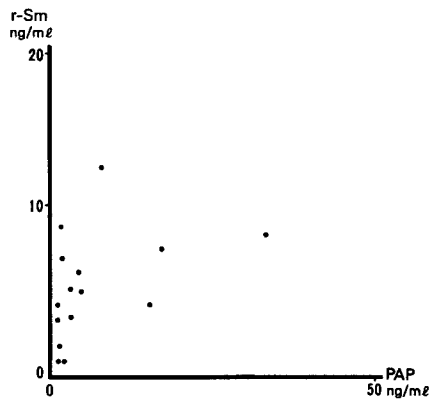


Fig. 5. Relation between serum PAP levels and  $\gamma$ -Sm levels in 17 patients with newly diagnosed prostatic cancer

1) PA と PAP の間には  $r=0.964$  と高度な相関が認められた (Fig. 4).

2) PAP と  $\gamma$ -Sm のあいだには  $r=0.668$  と中等度の相関が認められた (Fig. 5).

3) PA と  $\gamma$ -Sm のあいだにも  $r=0.671$  と中等度の相関が認められた (Fig. 6).

V) 未治療前立腺癌17例について、三者の相互関係を見ると、三者とも陽性が7例、PA と  $\gamma$ -Sm 陽性4例、PA のみ陽性が4例、全マーカー陰性が2例であった。PAP、あるいは  $\gamma$ -Sm のみ陽性の例は無かった (Table 1)。

全マーカー陰性の前立腺癌の2例は、いずれも経過中に一度もマーカーの上昇を見ていない。1例は、

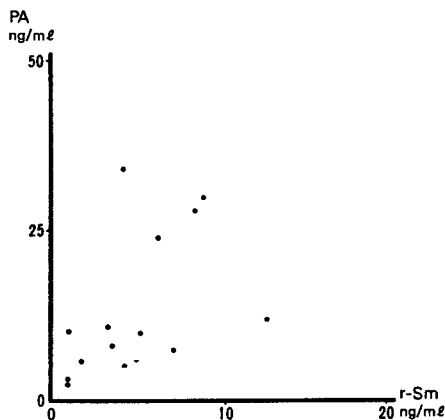


Fig. 6. Relation between serum PA levels and  $\gamma$ -Sm levels in 17 patients with newly diagnosed prostatic cancer

Table 1. Interrelations between PAP, PA and  $\gamma$ -Sm in 17 patients with newly diagnosed prostatic cancer

PAP	PA	$\gamma$ -Sm	No. of Cases
(+)	(+)	(+)	7
(+)	(+)	(-)	0
(+)	(-)	(+)	0
(+)	(-)	(-)	0
(-)	(+)	(+)	4
(-)	(-)	(+)	0
(-)	(+)	(-)	4
(-)	(-)	(-)	2

(+): Positive, (-): Negative

TURP で発見され、stage A2 中等度分化型前立腺癌であった。

つぎに、前立腺肥大症として治療後あるいは生検後の経過観察中に再度生検を施行し前立腺癌と判明した2例を示す。

### 症 例

症例1: 87歳, 男性. 残尿感, 夜間頻尿を主訴に1986年10月14日初診. 初診時, マーカーは PAP 1.1 と正常であったが, PA 4.1,  $\gamma$ -Sm 4.3 と高値を示したため1986年10月20日前立腺生検施行. 肥大症であった. 10月27日 TURP 施行. 病理組織所見も肥大症であった. 以後の経過観察中も PA および  $\gamma$ -Sm は高値を示したため, 1988年4月27日, 再度前立腺生検施行し高分化型前立腺癌と判明した.

症例2: 76歳, 男性, 夜間頻尿を主訴に1986年1月22日初診. 初診時, マーカーは PAP 7.7, PA 12,  $\gamma$ -Sm 13 といずれも高値を示した. 2月13日, 前立腺生検し病理組織所見は肥大症であった. 以後もマーカー高値のため8月17日, 再度前立腺生検を施行するも悪性の所見は得られず. 以後もマーカー高値のため1988年3月18日, 3度目の前立腺生検を施行し, 高分化型前立腺癌と判明した.

### 考 察

われわれの結果では PA のみ陽性が4例および PA 陰性の2例は他のマーカーでも陰性であったことから, PA が false negative rate から見て前立腺癌のスクリーニングには最も有用なマーカーであった. 一般に PAP より PA の方が前立腺癌での陽性率が高いし, PAP は陰性で PA が陽性的場合が多いという<sup>2,3)</sup>. しかしながら, 逆の場合もある. また, われわれの結果も同様であるが, Ercole ら<sup>4)</sup>は, cut off 値を PA 3 ng/ml, PAP 4 ng/ml とし逆に前立腺肥

大症で PA 21% PAP 4%と PA の偽陽性率高値を指摘している. このように PA の false positive rate が PAP に比べて非常に高いため, 患者への余分な侵襲と cost performance の面からのみならず正確な診断と診断率の向上のためにも, PA 単独でなく PAP と  $\gamma$ -Sm の併用が必要であろう.

早期発見のためのスクリーニングには false negative rate が低いことが重要である. また, どの程度まで検査したらあるいはどのくらいの期間経過観察したら false positive と断定してよいかの基準はない. われわれの長期経過観察中に前立腺癌と判明した2例も一歩間違えれば false positive になった可能性もある. 経過観察中に前立腺癌と判明した2例は, TUR あるいは数回の生検を経て診断しえたものである. 塚本ら<sup>5)</sup>は, 複数のマーカーが陽性となる割合は前立腺癌以外では極めて低かったと指摘しているが, われわれの例でも2種以上のマーカーが上昇していた. Low stage すなわち早期診断に対してマーカー3者を測定する意義がここにある. また, マーカーを信頼し執拗に検査することも重要である.

われわれは一回の生検で core を8本採取している. これは癌の診断率向上のためには採取する core の長さが重要で, 長い程診断率はよいためである<sup>6)</sup>.

Cut off 値の設定は, 使用するキットによる差もあって報告者により異なる. Stamey ら<sup>7)</sup>は, PA の cut off 値を 2.5 ng/ml とし, PA の陽性率は96%, PAP の陽性率は45%と報告している. 三木ら<sup>8)</sup>は, PA の cut off 値を 3.0 ng/ml とし陽性率94%と報告している. いずれもわれわれの結果より高い陽性率を報告している. さらに症例を重ね検討していく予定である.

PA は病期の進展とともに高値となり, 進展度を良く表わしているという. さらに, PA 10 ng/ml 以上は被膜への侵潤を示唆し, 癌の進展の可能性が極めて高いという<sup>9)</sup>. また, PA は腫瘍の重量とも比例しているという<sup>7)</sup>.

自験例でも, PA が 10 ng/ml 以上の高値を示した割合は A2, B1 で0%, B2 で50%, C で60%, D1 で100%, D2 で83%と病期の進展とともに上昇していた. この点に関しても, さらに検討していく予定である.

### 結 語

1 前立腺癌のスクリーニングには, PA の有用性が最も高い.

2 前立腺肥大症で, マーカーが高値を示す場合に

は、生検あるいは手術で前立腺癌が否定されても定期的経過観察が必要である。

### 文 献

- 1) Wadstrom J, Huber P and Rutishauser G: Elevation of serum prostatic acid phosphatase levels after prostatic massage. *Urology* **24**: 550-551, 1984
- 2) Siddall JK, Cooper EH, Newling DWW, Robinson MRG and Whelan P: An evaluation of the immunochemical measurement of prostatic acid phosphatase and prostatic specific antigen in carcinoma of the prostate. *Eur Urol* **12**: 123-130, 1986
- 3) Seamonds B, Whitaker B, Yang N, Shaw LM, Anderson K and Bollinger JR: Evaluation of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. *Urology* **28**: 472-479, 1986
- 4) Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy and Vessella RL: Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer *J Urol* **138**: 1181-1184, 1987
- 5) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, 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,  $\gamma$ -Seminoproteinの同時測定による検討—. *泌尿紀要* **30**: 987-995, 1988
- 6) Bonney WW, Robinson RA, Lachenberuch PA and Culp DA: Yield of cancer tissue from prostatic needle biopsy. *Urology* **29**: 153-156, 1987
- 7) Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS and Redwine E: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* **317**: 916-023, 1987
- 8) 三木 誠, 町田豊平, 柳沢宗利, 吉田正体, 山崎春城, 近藤直弥, 東陽一郎, 高橋知宏, 倉内洋文: RIA による前立腺特異抗原 (PA) 測定の臨床的評価. *日泌尿会誌* **75**: 1982-1988, 1985
- 9) Pontes JE, Chu TM, Slack N, Karr J and Murphy GP: Serum prostatic antigen measurement in localized prostatic cancer: correlation with clinical course. *J Urol* **128**: 1216-1218, 1982

(1988年7月25日受付)