

尿中 PAP, γ -Sm および PA の意義について

第1報: 尿中 PAP, γ -Sm および PA の各種前立腺疾患における測定

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科教室 (主任: 斎藤博教授)

内島 豊, 吉田謙一郎, 斎藤 博

SIGNIFICANCE OF PROSTATIC ACID PHOSPHATASE, γ -SEMINOPROTEIN AND PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN IN THE URINE

First report: The measurement of PAP, γ -SM and
PA in the urine of patients with prostatic diseases

Yutaka UCHIJIMA, Ken-ichiro YOSHIDA and Hiroshi SAITOH

From the Department of Urology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

To study the significance of prostatic acid phosphatase (PAP), γ -seminoprotein (γ -Sm) and prostatic specific antigen (PA) in urine, we have determined the urinary levels of these proteins in women and infants, in patients without prostatic disease, in patients with benign prostatic hypertrophy, and in patients with prostatic adenocarcinoma.

Women and infants were found to excrete little PAP (27.9 ± 4.8 ng/mg) and undetectable levels of γ -Sm except one case, and undetectable levels of PA in the urine.

The excretion of PAP in patients with prostatic carcinoma who were either castrated, or treated with endocrine therapy was lower than the levels in women and infants, or the levels in patients without prostatic diseases, or the levels in patients with BPH.

Urinary excretion levels of γ -Sm and PA were undetectable in the patients with well-controlled prostatic carcinoma. The present study suggests that the determination of PAP, γ -Sm and PA in the urine of patients with prostatic carcinoma may become a useful tool for monitoring of the primary locus of the carcinoma, but additional assays of urinary PAP, γ -Sm and PA should be measured at regular intervals to be concluded.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1255-1260, 1991)

Key words: Prostate cancer, Urinary PAP, Urinary γ -Sm, Urinary PA

緒 言

前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP), γ -セミノプロテイン (γ -Sm) および前立腺特異抗原 (PA) については前立腺癌の腫瘍マーカーとして多数の報告があり, 前立腺癌症例の診断, 治療にはかかせない検査法の一つとなっている^{1,2)}. 前立腺局所の病態把握については直腸診, 超音波検査, 骨盤部 CT や前立腺生検などが施行されているが, Tremblay ら³⁾ は尿中 PAP および PSA を測定し, これらの腫瘍マーカーが前立腺癌の原発巣の治療効果を判定するのに有意義であったと報告している. われわれも前立腺癌症例での尿中 PAP, γ -Sm および PA の臨床的意義を検討する目的で, 今回各種前立腺疾患の尿中 PAP, γ -Sm

および PA を測定し, 興味ある結果を得たのでここに報告する.

対象および方法

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科外来を受診した女性10例 (17~76歳), 小児2例 (5歳~7歳), 前立腺疾患を伴わない男子37例 (17~76歳, 平均年齢46.1歳), 前立腺肥大症22例 (58~85歳, 平均年齢70.7歳) および前立腺癌18例 (56~85歳, 平均年齢67.2歳: 全例既治療例であり進展度では Stage A が2例, Stage B が3例, Stage D が13例であり, 組織学的には wel が3例, mod が7例, por が8例: 進展度および組織学的分類は前立腺癌取扱い規約によった⁴⁾) の89例について午前10時から午前12時の間に採尿した

尿を 150 g で10分間遠心沈殿後、その上澄みを測定まで -70°C で凍結保存した。膿尿や蛋白尿を示した症例や内視鏡操作を受けた症例は対象から除外した。(各試料について尿中クレアチニン, PAP, γ -Sm および PA を測定した。前立腺癌症例については採尿と同時に採血し、血中 PAP, γ -Sm および PA を測定した。PAP は PAP '栄研' キット [RIA 法, 測定感度は 0.5 ng/ml], γ -Sm は γ -Sm 「中外」キッド [EIA 法, 測定感度は 1.0 ng/ml], PA はマーキッド FPA [EIA 法, 測定感度は 1.5 ng/ml] を使用して測定した。

女性および小児例を I 群, 前立腺疾患を伴わない男子症例 37 例中 55 歳以上の症例を II 群, 前立腺肥大症例を III 群, 前立腺癌症例の中で恥骨上前立腺摘出術を施行した Stage A の 2 例と治療開始 1 週間目の Stage D の 1 例を除いた症例を IV 群とし, 測定した尿中 PAP, γ -Sm および PA を尿中クレアチニンで除した値について各群間でのおの統計学的に検討した。

平均値の差の検定は Wilcoxon 順位和検定で行ない, 独立性の検定は χ^2 検定で行なった。

結 果

尿中 PAP 値は女性および小児例の計 12 例で $27.9 \pm 4.8\text{ ng/mg}$ (平均 \pm 標準誤差で以下同様), 前立腺疾患を伴わない男子症例の 37 例で $66.9 \pm 10.4\text{ ng/mg}$ で, この 37 症例の中で 55 歳以上の 9 例 (平均年齢 66.8 歳) で $40.6 \pm 12.0\text{ ng/mg}$ であった。前立腺肥大症例の 22 例では $70.2 \pm 19.7\text{ ng/mg}$, 前立腺癌症例の 18 例では $13.4 \pm 3.4\text{ ng/mg}$ であった。前立腺癌症例の中で恥骨上前立腺摘出術を施行した Stage A の 2 例と治療開始 1 週間目の Stage D の 1 例を除いた 15 例では $13.1 \pm 3.4\text{ ng/mg}$ であった。この 15 例中, 治療開始から 3 年以内に腫瘍の再燃を認めた 6 例と認めなかった 9 例の尿中 PAP 値はおのおの $22.1 \pm 9.0\text{ ng/mg}$, $7.1 \pm 2.4\text{ ng/mg}$ で再燃した症例の方が再燃を認めなかった症例より有意 (危険率 $P < 0.05$) に尿中 PAP 値は高い値を示した (Fig. 1)。血中 PAP 値は治療 1 週間目の症例は 340 ng/ml と高値を示したが, 残りの 17 例全例とも正常範囲内であった。

上記の各群間で尿中 PAP 値を比較検討すると IV 群は I 群および III 群よりいずれも有意 (おのおの危険率 $P < 0.05$, $P < 0.01$) に低い値を示し, II 群とは片側検定であるが有意 (危険率 $P < 0.05$) に低い値を示した。他の群間では尿中 PAP 値に有意の差を認めなかった。

前立腺疾患を伴わない 37 症例で尿中 PAP 値と年齢

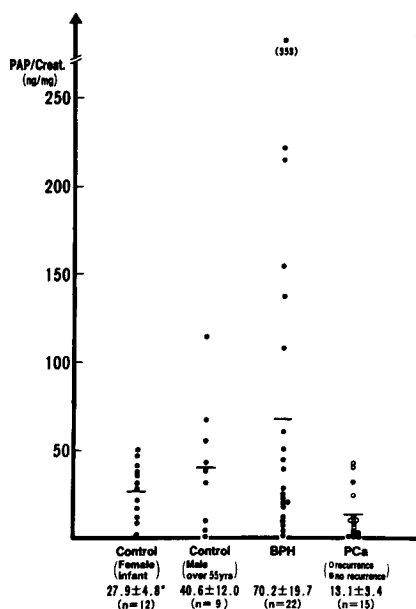


Fig. 1. Urinary levels of PAP in women and infants, in patients without prostatic diseases, in patients with BPH, and in patients with prostatic carcinoma. *; mean \pm S.E.

の相関を検討したが, 有意の相関 (相関係数 $r=0.019$) は認めなかった。

尿中 γ -Sm 値は女性および小児例の 12 例中測定した 7 例中 6 例が測定感度以下であり, 残りの 1 例は 2.5 ng/mg であった。前立腺疾患を伴わない男子症例の 37 例中測定した 19 例中 1 例のみが測定感度以下であり, 残りの 18 例では $124.7 \pm 42.3\text{ ng/mg}$ で, この 19 症例の中で 55 歳以上の 5 例中 1 例のみが測定感度以下であり, 残りの 4 例では $80.3 \pm 46.9\text{ ng/mg}$ であった。前立腺肥大症例の 22 例中測定した 11 例中 2 例が測定感度以下であり, 残りの 9 例では $201.0 \pm 96.9\text{ ng/mg}$ であった。前立腺癌症例の 15 例中測定した 7 例全例が測定感度以下であった (Fig. 2)。

γ -Sm が測定感度以下かどうかと各群との関連性を検討すると I 群と III 群および I 群と IV 群の間では各々有意 (危険率 $P < 0.01$) に I 群で γ -Sm が測定感度以下の症例が多く, I 群と II 群の間で片側検定であるが有意 (危険率 $P < 0.05$) に I 群で γ -Sm が測定感度以下の症例が多かった。他の群間では有意の差を認めなかった。

前立腺疾患を伴わない 18 症例で尿中 γ -Sm 値と年齢の相関を検討したが, 有意の相関 (相関係数 $r=-0.104$) は認めなかった。

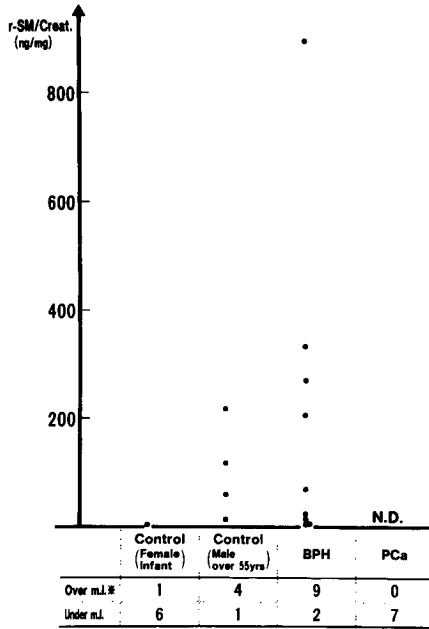


Fig. 2. Urinary levels of γ -Sm in women and infants, in patients without prostatic diseases, in patients with BPH, and in patients with prostatic carcinoma.
* ; measurable limit

尿中 PA 値は女性および小児例の12例中測定した7例全例が測定感度以下であった。前立腺疾患を伴わない男子症例の37例中測定した20例全例が測定可能であり、その値は 18.5 ± 2.8 ng/mg で、この20症例の中で55歳以上の5例で 14.9 ± 3.7 ng/mg であった。前立腺肥大症例の22例中測定した11例中3例が測定感度以下であり、残りの8例では 50.8 ± 28.1 ng/mg であった。前立腺癌症例の15例中測定した8例中6例が測定感度以下で、残りの2例はおのおの 0.81 ng/mg, 0.55 ng/mg であった (Fig. 3)。

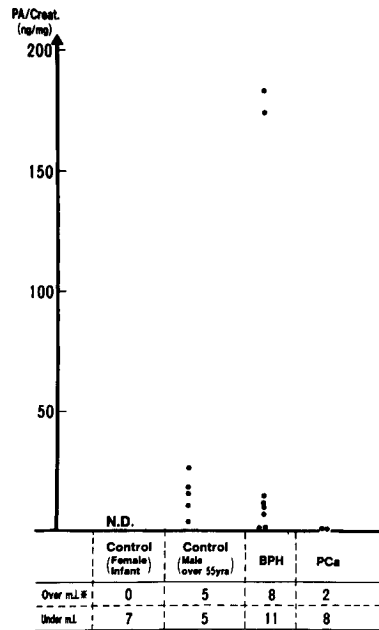


Fig. 3. Urinary levels of PAP in women and infants, in patients without prostatic diseases, in patients with BPH, and in patients with prostatic carcinoma.
* ; measurable limit

PA が測定感度以下かどうかと各群との関連性を検討すると I 群と II 群および I 群と III 群の間ではおのおの有意 (危険率 $P < 0.01$) に I 群で PA が測定感度以下の症例が多く、IV 群と II 群の間で有意 (危険率 $P < 0.05$) に IV 群で PA が測定感度以下の症例が多かった。他の群間では有意の差を認めなかった。

前立腺疾患を伴わない20症例で尿中 PA 値と年齢の相関を検討したが、有意の相関 (相関係数 $r = -0.164$) は認めなかった。

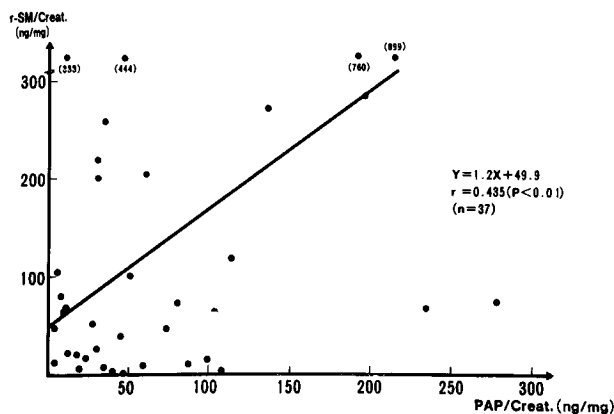


Fig. 4. Urinary PAP and γ -Sm

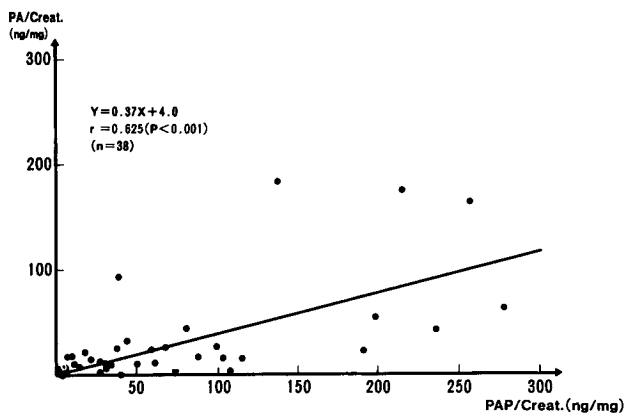
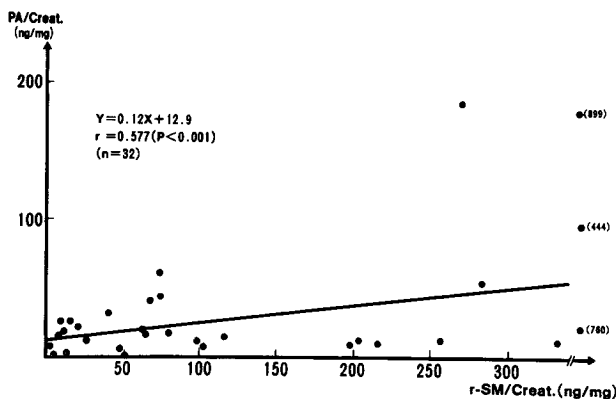


Fig. 5. Urinary PAP and PA

Fig. 6. Urinary γ -Sm and PA

尿中 PAP 値と尿中 γ -Sm 値との間には有意 (危険率 $P < 0.01$) の相関係数 ($N = 37$, $Y = 1.2X + 49.9$, $r = 0.435$) を認めた (Fig. 4).

尿中 PAP 値と尿中 PA 値との間には有意 (危険率 $P < 0.001$) の相関関係 ($N = 38$, $Y = 0.37X + 4.0$, $r = 0.625$) を認めた (Fig. 5).

尿中 γ -Sm 値と尿中 PA 値との間には有意 (危険率 $P < 0.001$) の相関係数 ($N = 32$, $Y = 0.12X + 12.9$, $r = 0.577$) を認めた (Fig. 6).

考 察

PAP, γ -Sm および PA はいずれも前立腺由来の蛋白でそれらの血中値は前立腺癌症例の診断, 治療に日常臨床的に活用されている¹⁾ 尿中 PAP についても Collier ら²⁾ は前立腺炎症例において前立腺マッサージ前後に尿中 PAP を測定し, マッサージ後に尿中 PAP が増加した所見を得る事は同時に検索される尿沈渣や細菌培養と前立腺炎との関係を明らかにする事に有用であると報告している. 尿中に認められる酸性

フォスファターゼは腎臓, 前立腺上皮細胞および血球成分などに由来すると考えられるが⁶⁾, 使用した PAP '栄研' キットは血球成分とはまったく反応せず, 腎臓, 肝臓, 脾臓や肺等の組織とは反応するもののその組織中濃度は前立腺組織中濃度の 1% 以下とされており⁷⁾, 尿中 PAP はほとんどが前立腺由来で前立腺上皮細胞から腺腔内に排泄されると考えられる. また自験例において血中 PAP が正常範囲内でありながら尿中 PAP が血中 PAP より数十倍から数百倍高濃度を示すことから, 血中の PAP が腎臓から排泄されて尿中に出現したとは考えにくい. さらに自験例において女子や小児例にも尿中 PAP が検出されたが, Nordstrom ら⁸⁾ は女子の尿生殖管路各組織中の PAP の検討から尿道組織が最も高い組織内濃度を示した点から, 女子の尿中 PAP は尿道, とくに発生学的に前立腺と一致する尿道分泌腺由来であろうと述べている. Tremblay ら⁹⁾ は未治療の前立腺癌症例の尿中 PAP は前立腺肥大症例よりはやや低い値を示したものの有意の差は認められず, 除手術や内分泌治療を受けた症例のほとん

どが女子あるいは小児例より低値を示したと報告している。この成績は既治療のみの自験例と同じ結果であった。しかも自験例では原発巣の再燃をきたした症例の方が再燃を示さない症例より尿中 PAP が高い値を示した事は、尿中 PAP の経時的測定が原発巣の再燃を早期に発見できる可能性を示唆するが、今後局所再燃の有無を触診あるいは画像所見で確認するとともに尿中 PAP の変動を検討する必要があると考えられた。

γ -Sm は前立腺上皮細胞のみに局在する糖蛋白質⁹⁾で尿中に出現する γ -Sm も前立腺上皮細胞から腺腔内へ排泄されると考えられる。ただ、自験例で1例のみであるが56歳の女性の尿中に γ -Sm の出現を認めたことは発生学的に前立腺と一致する尿道分泌腺も γ -Sm の由来となることが考えられるが詳細は不明である⁹⁾。Stage A の2例と治療開始1週間目の症例を除いた前立腺癌症例では測定した全例の尿中 γ -Sm は測定感度以下であり、前立腺癌原発巣が治療により十分コントロールされていることが示唆された。前立腺癌の再燃時に血中 γ -Sm は血中 PAP よりも早期に上昇することが報告されているが^{10), 11)}、尿中 γ -Sm が再燃時にどのように変動するかは明らかでなく今後の検討が必要である。

PA は前立腺組織より抽出された前立腺上皮細胞に高い特性を示す抗原で前立腺癌の腫瘍マーカーとして有用であることが報告されている¹²⁾。尿中 PA について Tremblay ら³⁾ は未治療の前立腺癌症例の尿中 PA は20歳から45歳までのコントロール群や前立腺肥大症例より有意に低値を示し、内分泌治療あるいは除手術を施行することにより女子あるいは小児例と同等あるいは以下の値になると報告している。この成績は既治療のみの自験例と同じ結果であり、前立腺癌原発巣が治療により十分コントロールされていることが示唆されるが、尿中 PA が再燃時にどのように変動するかは明らかでなく今後の検討が必要である。

結 語

腫瘍マーカー (PAP, γ -Sm および PA) が前立腺癌の原発巣の治療効果を判定するのに有用であるかどうか検討する目的として、今回女性、小児、前立腺疾患を伴わない男子、前立腺肥大症および前立腺癌症例の計89例について尿中 PAP, γ -Sm および PA を測定し以下の結果を得た。

1. 前立腺癌症例 (全例既治療) の尿中 PAP は他の群より有意に低値を示し、この前立腺癌症例中、治療開始から3年以内に腫瘍の再燃を認めた症例の方が

認めなかった症例より有意 (危険率 $P < 0.05$) に尿中 PAP 値は高い値を示した。

2. 前立腺癌症例の尿中 γ -Sm は測定した全例が測定感度以下であった。

3. 前立腺癌症例の尿中 PA は測定した8例中6例が測定感度以下であり、残りの2例も低値を示した。

今後、前立腺癌症例において尿中 PAP, γ -Sm および PA を経時的に測定し、各症例の臨床経過と比較検討する事により、その臨床的意義について明らかにする予定である。

本論文の要旨は第55回日本泌尿器科学会東部総会にて発表した。

文 献

- 1) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 島崎 淳: 前立腺癌における腫瘍マーカー (前立腺酸性ホスファターゼ, γ -セミノプロテイン, 前立腺特異抗原) の検討. 泌尿紀要 34: 1389-1396, 1988
- 2) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井基之, ほか: 病期D₂ 前立腺癌内分泌療法による前立腺酸性ホスファターゼ, γ -セミノプロテイン, 前立腺特異抗原の変動と予後. 泌尿紀要 36: 783-791, 1990
- 3) Tremblay J, Frenette G, Tremblay R.R, et al.: Excretion of three major prostatic secretory proteins in the urine of normal men and patients with benign prostatic hypertrophy or prostatic cancer. Prostate 10: 235-243, 1987
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取扱い規約 pp 41, pp 66, 第1版, 金原出版, 東京, 1985
- 5) Collier DSJ and Pain JA: Acute and chronic retention of urine: Relevance of raised serum prostatic acid phosphatase levels. Urology 27: 34-37, 1986
- 6) 石部知行: 酸性フォスファターゼその数値をどう読むか一. 日本臨床 31: 1822-1831, 1973
- 7) 町田豊平, 山崎春樹: Prostatic acid phosphatase (PAP). 臨床成人病 16: 969-973, 1986
- 8) Nordstrom L, Ekman P, Eneroth P, et al.: Isoenzyme patterns of prostatic acid phosphatases, and homogenates from men and women. Scand J clin Lab Invest 45: 89-100, 1985
- 9) 河合 忠 γ -seminoprotein (γ -Sm). 臨床成人病 16: 927-930, 1986
- 10) 石川眞也, 橋本紳一, 小林裕, ほか: 前立腺肥大症における γ -Seminoprotein. 西日泌尿 51: 1471-1474, 1989
- 11) Arai Y, Yoshiki T, Okada K-I, et al.: Multiple marker evaluation in prostatic cancer using prostatic specific antigen, gamma-seminoprotein and prostatic acid phosphatase.

Urol Int 44: 135-140, 1989

会誌 78: 844-852, 1987

- 12) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, ほか: 前立腺癌
における腫瘍マーカーの臨床的検討 —Prostatic
specific antigen (PA) の臨床的意義— 日泌尿

(Received on October 29, 1990)
(Accepted on January 31, 1991)