

## 前立腺性酸性フォスファターゼおよび 前立腺特異抗原の免疫酵素測定法

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

布 施 秀 樹  
秋 元 晋  
島 崎 淳

### PROSTATIC ACID PHOSPHATASE AND PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN MEASURED BY IMMUNOENZYMEASSAY

Hideki FUSE, Susumu AKIMOTO and Jun SHIMAZAKI

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

(Director: Prof. J. Shimazaki)

Prostatic acid phosphatase (PAP) and prostatic specific antigen (PA) were determined with a Cetus test kit (California, USA) for prostatic cancer and others. Abnormal values of PAP in untreated prostatic cancer were found in 0, 0, 50, 50, 0, 73% of stage A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, CpN<sub>0</sub>, CNX, D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> cases, respectively, and those of PA were found in 25, 0, 50, 100, 100, 100% of the same stages, respectively. Grade was not related to the level of PAP or PA. Prostatic hypertrophy showed increased values of PAP and PA in 11.1% and 7.4%, respectively. The levels of PAP were not correlated to those of PA.

Endocrine treatment decreased the elevated values of PAP and PA in 60% of the cases. Most of the PAP and PA levels in the cases controlled under endocrine therapy were within normal values, but after relapse most showed elevated levels.

**Key words:** Prostatic acid phosphatase, Prostatic specific antigen, Prostatic cancer, Enzyme immunoassay

#### 緒 言

前立腺癌の腫瘍マーカーとして血中酸性フォスファターゼが臨床的に応用されてきた。1980年代となり、ラジオイムノアッセイによる前立腺性酸性フォスファターゼ（以下 PAP）が測定されるようになり、感度および特異性の高い検査法となった。近年さらにすぐれた方法も出現している<sup>1)</sup>。一方、Wang ら<sup>2)</sup>により、前立腺特異抗原（以下 PA）は、PAP と異なるマーカーとして応用されはじめた。PAP のみの測定では、限界が指摘されているので、診断および経過の把握には、両者の併用が望ましいと考えられてきた。今回、前立腺癌に PAP および PA を同一キットにより測定し、その有用性を検討したので報告する。

#### 対象および方法

1984年11月より1986年2月までに千葉大学泌尿器科を受診した前立腺癌33例を対象とした。これらは、組織学的に前立腺癌を確定した。アメリカ式の stage 分類<sup>3)</sup>によると stage A<sub>1</sub> 4例、A<sub>2</sub> 1例、転移がなく、局所所見より stage C とされた6例のうち4例に staging pelvic lymphadenectomy を施行し、pN<sub>0</sub> 2例、リンパ節転移をみた D<sub>1</sub> は2例であり pN<sub>1</sub> と pN<sub>2</sub> がそれぞれ1例ずつであった。stage D<sub>2</sub> が22例であった。8例は、内分泌療法<sup>5)</sup>（去勢および直後よりジエチルステロイドベストロール・2 磷酸 250~500 mg 4週間、以後エチニルエストラジオール 1.5 mg 投与）を行ない、経過中の PAP および PA を測定した。

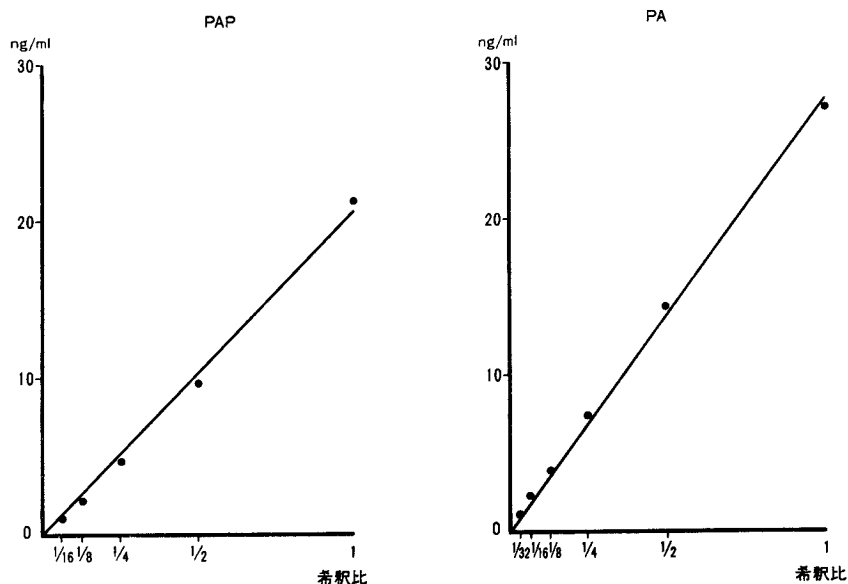


Fig. 1. 希釈の測定に及ぼす影響

同時期に治療中の制癌例および再燃例も測定に供した。再燃は局所ないし全身転移巣の増悪を含んでいる<sup>6)</sup>。前者は、42例に対して59回、後者は18例に対して37回の測定を行なった。なお、同一人の測定回数は、1～4回であった。手術により組織学的に確認した前立腺肥大症27例、前立腺炎14例、尿路結石11例、他臓器悪性腫瘍（胃癌7例、肝癌5例、結腸癌5例、直腸癌2例）および健常成人男子50例についても測定に供した。

検体は、採血後、直ちに血清分離し、 $-80^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。

PAPおよびPAは、Cetus社(California, USA)のEpichrome PAP, PAキットにより測定した。PAPは抗PAPマウスモノクローナル抗体結合ビーズと室温で、1時間インキュベーションし、洗浄後、ペルオキシダーゼ標識抗体を加え、室温にてさらに1時間放置した。暗所室温で30分0-フェニルジアミン・2塩酸と反応させ、反応物の吸光度を測定した。

PAは、抗PAマウスモノクローナル抗体で同様に測定した。

正常上限は、前者が3 ng/ml、後者が15 ng/mlとした。

## 結 果

1) 希釈試験：PAP 21.4 ng/mlの血清を加熱により不活性化したヒト血漿の凍結乾燥末の溜水による溶解液を用いていろいろの濃度に希釈し、反応を行なっ

Table 1. 同一キット内における再現性

PAP			
n	20	20	20
Mean	1.28	6.53	19.88
SD	0.11	0.45	0.86
CV	8.6%	6.9%	4.3%
PA			
n	21	21	21
Mean	3.65	9.29	39.02
SD	0.18	0.42	2.57
CV	4.9%	4.5%	6.6%

た(Fig. 1)。測定値は、原点をとる直線を示し、手技の定量性が確認された。PAについても同様であった。

2) 同一キット内における再現性：濃度の異なる3種の血清を用いて、PAPおよびPAを測定した(Table 1)。PAPの変動係数は4.3%～8.6%、PAのそれは、4.5%～6.6%と、比較的良好な再現性がえられた。

3) 未治療前立腺癌のPAPおよびPA：PAPは、stage A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>に陽性のものはなかった。stage C pN<sub>0</sub>およびC NXでは、それぞれ2例中1例が陽性であった。stage D<sub>1</sub>は2例とも陰性、D<sub>2</sub>は22例中16例、73%のものが陽性を示した。全体では、55%の陽性率であった。

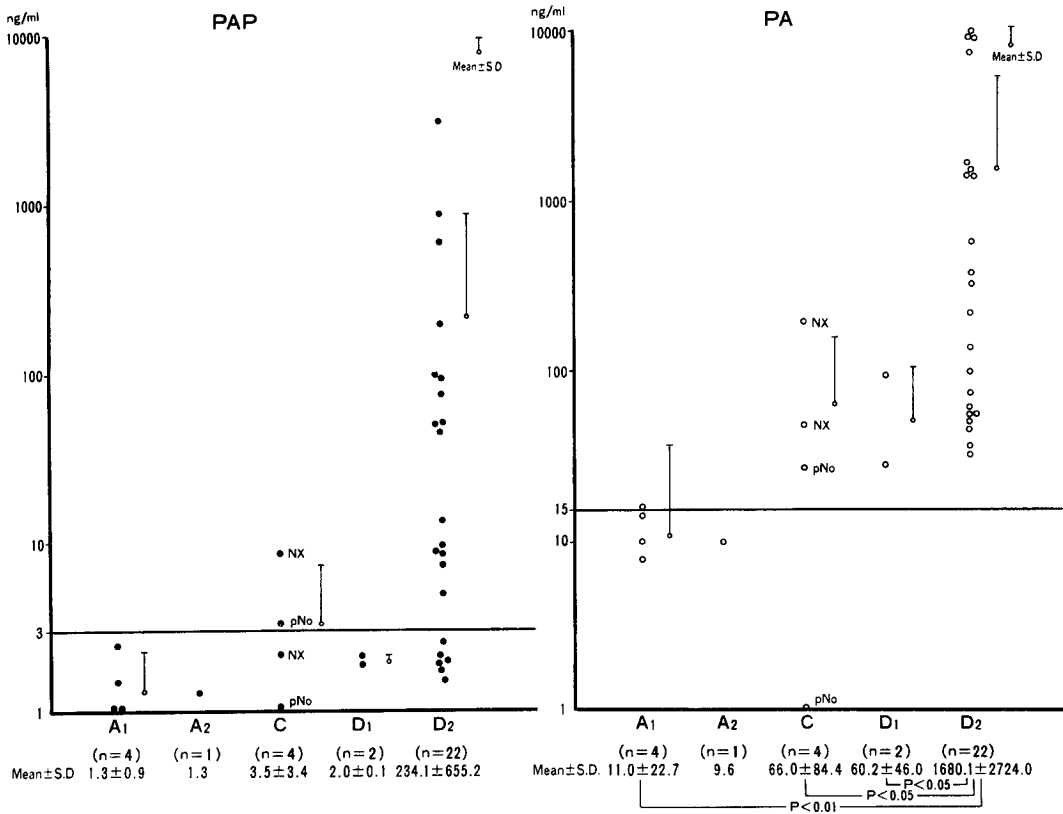


Fig. 2. 未治療前立腺癌の PAP および PA

PA は, stage A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> では, 前者の 1 例のみが陽性を示した. stage C pN<sub>0</sub> 50%, stage C NX 100%, D<sub>1</sub> および D<sub>2</sub> 100%の陽性率であった. PAP 陽性のものは, すべて PA 陽性であり, PAP より PA の陽性率が高かった. 全体では, 85%の陽性率を示した (Fig. 2).

4) 組織学的分化度と PAP および PA: stage D<sub>2</sub> で PAP, PA とも分化度による差をみなかった (Fig. 3).

5) 前立腺癌以外の疾患および健康成人男子の PAP および PA: 他臓器の癌, 尿路結石および健康成人男子は, 全例両者とも陰性であった. 前立腺肥大症では, PAP は, 27例中 3 例, 11.1%, PA は 2 例, 7.4%が陽性であった. 前立腺炎は, PAP は, 14例全てが陰性, PA は, 14例中 1 例が陽性であった (Fig. 4).

6) 未治療前立腺癌の PAP および PA の比較: 33例の PAP および PA の関係をみると  $r=0.68$  と低い相関をみた (Fig. 5). 今回, 測定した 227 検体についても, PAP と PA の関係は,  $r=0.61$  と相関が

少なかった (Fig. 6).

7) 前立腺癌の経過と PAP および PA: stage D<sub>2</sub> の治療前と内分泌療法実施後 4 週での PAP および PA を比較した. PAP は, 内分泌療法開始前, 高値の 7 例のうち 4 例が, 4 週で正常値となった. 3 例も低下傾向を示したが, そのうちの 1 例は, 数カ月後に再燃した. 前値が正常値の 1 例は, 4 週後も低値であった.

PA は 8 例のうち 5 例が正常化し, 3 例も低下傾向を示した (Fig. 7).

4 週後に両マーカーのうち, 少なくとも一方が正常化しないものは, 高分化型の例はなく, 中等度分化型は, 4 例中 3 例, 低分化型は 2 例とも異常値にとどまっていた.

制癌例 59 検体のうち, PAP は 3 検体, PA は 8 検体で陽性であった. PAP 陽性の 3 検体は, いずれも PA 陽性であった. PA 陽性の 2 例は, 数カ月後に再燃した. これらは, いずれも PAP は陰性であったが, 再燃時, 高値となった.

再燃例 37 検体のうち PAP は 27 検体, PA は, 28 検

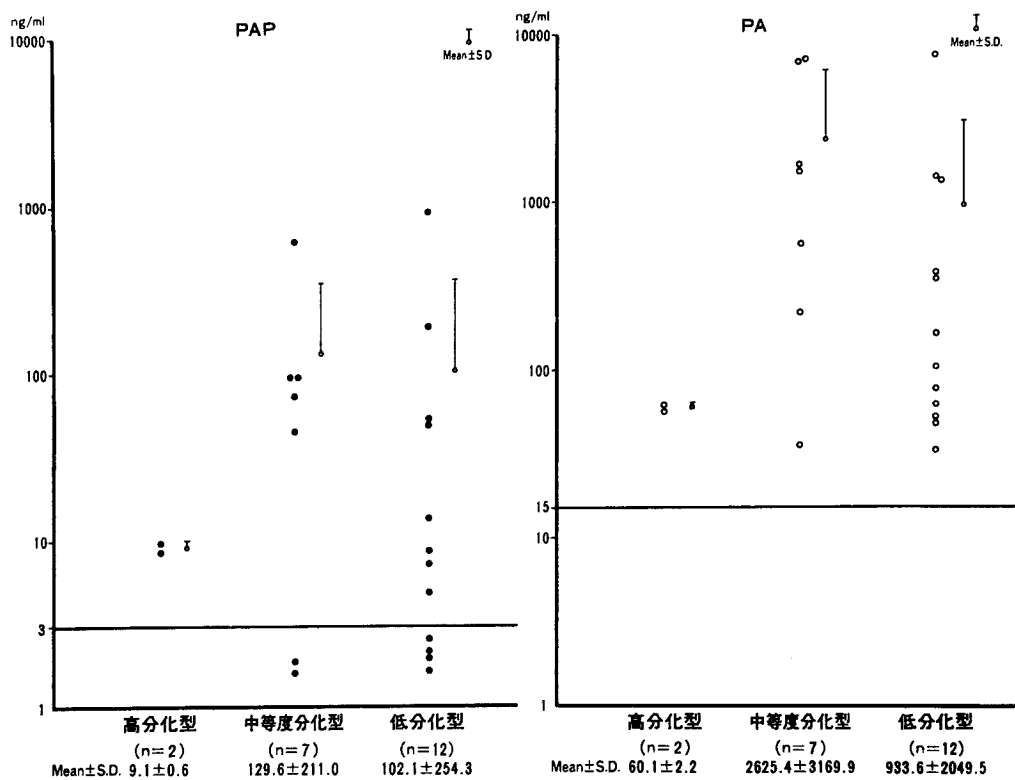


Fig. 3. 組織学的分化度と PAP および PA (stage D<sub>2</sub>)

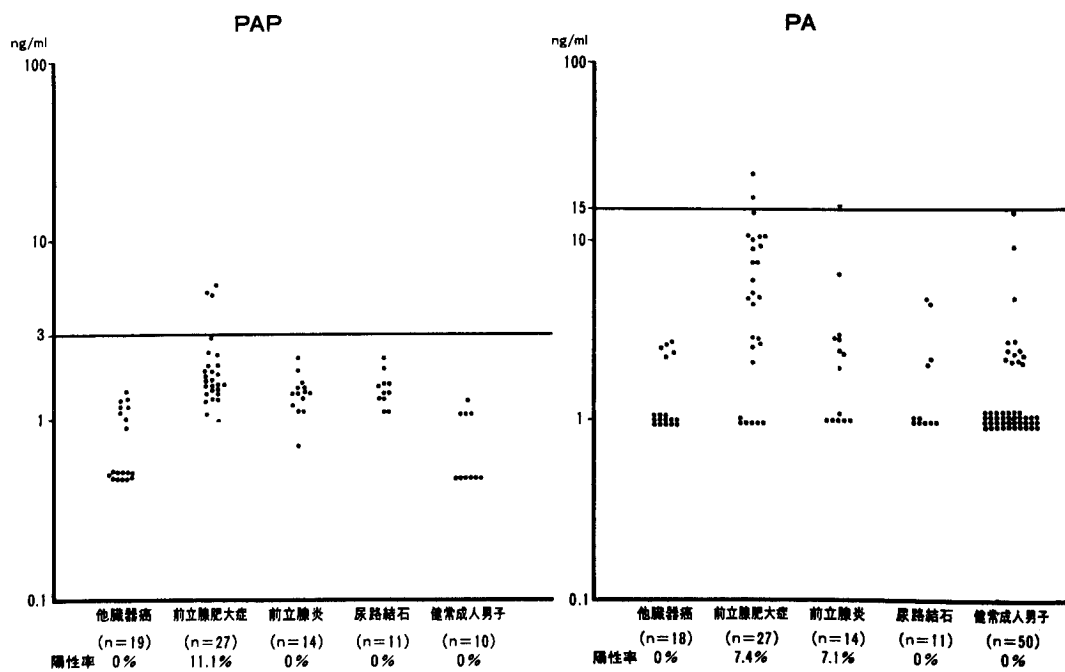


Fig. 4. 前立腺癌以外の疾患および健常成人男子の PAP および PA

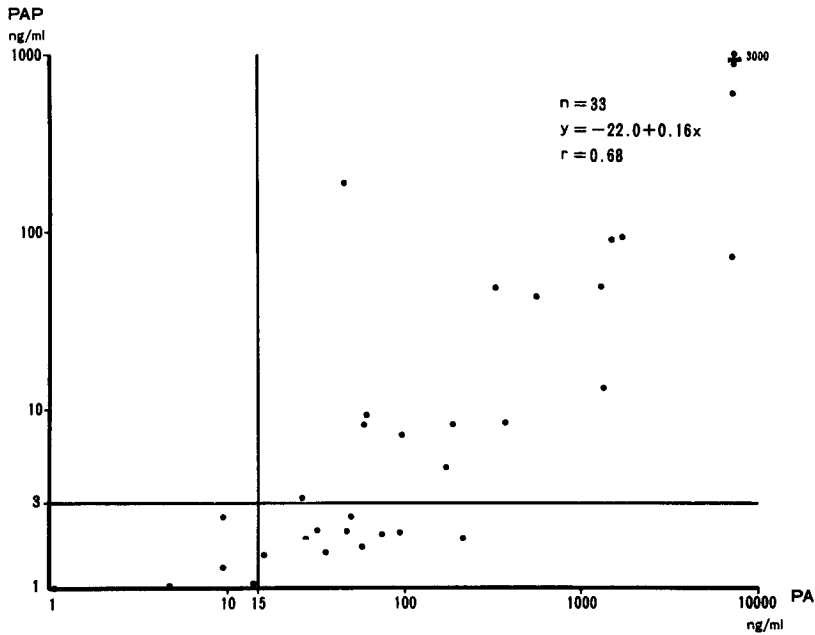


Fig. 5. 未治療前立腺癌の PAP および PA の関係

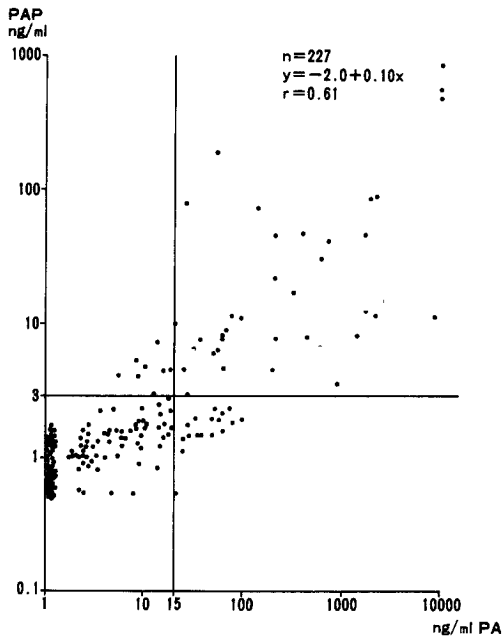


Fig. 6. PAP および PA の関係

体で陽性であり、制癌例と比較し、両マーカーとも有意に陽性の割合が高かった (Table 2). 再燃18例中3例は、両者とも陰性、PAPのみ陰性のもの3例、PAのみ陰性1例であった。ちなみに両者陰性の2例は局所再燃例であった。再燃病をみるとPAの陽性率は、PAPのそれより高く、また両者のうち少なく

とも一方が陽性のものは、18例中15例、83%であった。

### 考 察

酸性フォスファターゼは、酵素活性の測定による定量法では、stage D<sub>2</sub> になってはじめて上昇するとされ、骨転移の診断とみなされていた。ラジオイムノアッセイが行なわれてからは、stage B 20-30%、C 50-60%、D は70-90%の陽性率である<sup>7-10)</sup>。今回の免疫酵素測定法による検討でも、ほぼ同様の成績といえる。

PA は前立腺上皮細胞で分泌される抗原である PAP や PA とともに前立腺癌のマーカーである  $\gamma$ -セミノプロテインと PA は同一のものか否か、議論のあるところである。PA と  $\gamma$ -セミノプロテインとの間に交叉反応をみとめるとの報告がある<sup>11)</sup>。しかし臨床データでは、PA と  $\gamma$ -セミノプロテインは必ずしも一致しておらず<sup>12)</sup>、今後さらに検討を要する。Kuriyama ら<sup>12)</sup>は、PA の陽性率を stage A 63%、B 79%、C 77%、D 86%としているが、今回の免疫酵素測定法では、それぞれ A 20%、C 75%、D 100%と stage A 以外は、ほぼ同じであった。前立腺肥大症の陽性率も、68%とされているが、今回の検討では、11.1%と低く、これは、正常上限値の設定の差が一因と思われた<sup>14)</sup>。

組織学的分化度と PAP では、低分化型のそれが

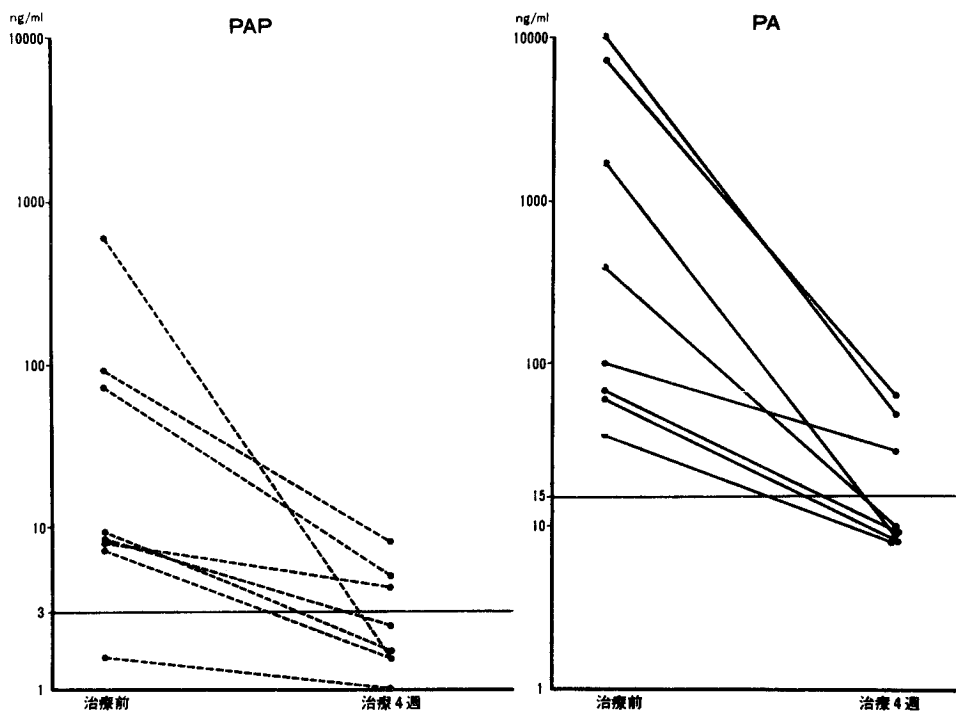


Fig. 7. 内分泌療法前および4週後の PAP および PA

Table 2. 治療後前立腺癌の PAP および PA

	PAP		PA	
	陰性	陽性	陰性	陽性
制癌	56	3	51	8
再燃癌	10	27	9	28
	P<0.01		P<0.01	

高値との報告もあるが<sup>15)</sup>、今回は PAP, PA ともに分化度による差をみなかった。

PAP と PA との間に相関が少なかったことは、これらの合成や分泌が異なることをうらづけている。これより両マーカーの併用が、前立腺癌の診断率を高めることを推測させるが、未治療例では、PAP 陽性の例は、すべて PA 陽性であり、併用の意義は少なかった。

内分泌療法後、PAP, PA とも 60% の例が陰性化し、陰性化しないものも低下傾向を示した。いずれも内分泌療法に反応しており、治療効果を反映したといえる。PAP で分化度の低いものは、正常化しにくいとされるが<sup>15)</sup>、ここでもその傾向が示された。分化度は、予後と関連するので、正常化の有無は、予後を示

す一つのパラメーターであろう。ちなみに低分化型で PAP の正常化しなかった 1 例は、数カ月後に再燃した。

制癌例に比し、再燃例では、PAP, PA とも陽性の割合が高く、内分泌療法後の再燃の判定に有用と思われる。特に両者の測定により、再燃例の陽性率がさらに高くなることは、その意義を示すのだろう。臨床的に制癌され、PAP 陰性、PA 高値の例で、数カ月後再燃し、前者も高値となったものがあった。PA の上昇が先行したわけで、再燃のモニターとして定期的に複数の腫瘍マーカーを追跡することの重要性をうかがわせる。

### 結 語

- 1) 未治療前立腺癌33例で、PAP および PA の陽性率は、それぞれ stage A<sub>1</sub> 0%, 25%, stage A<sub>2</sub> 0%, 0%, C pN<sub>0</sub> 50%, 50%, C NX 50%, 100%, D<sub>1</sub> 0%, 100%, D<sub>2</sub> 73%, 100%であった。
- 2) 組織学的に診断された前立腺肥大症で PAP が 11.1%, PA が7.4%の異常値を示した。
- 3) 組織学的分化度と PAP ならびに PA との間に関連はなかった。
- 4) PAP と PA との間の相関係数は、0.68と低値

であった。

5) Stage D<sub>2</sub> に対する内分泌療法後，全例低下し，治療効果をよく反映した。

6) 両マーカーとも，再燃例は，制癌例より有意に陽性の割合が高かった ( $p < 0.01$ )。また，PAP と PA の併用の意義が示された。

### 文 献

- 1) 布施秀樹・座間秀一・島崎 淳：前立腺性酸性フォスファターゼの免疫酵素測定法。泌尿紀要 **31**：1957～1964, 1985
- 2) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP and Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol **17**: 159～163, 1979
- 3) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. Campbell's Urology, vol. 2, Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA and Walsh PC, WB Saunders, Co. Philadelphia, 4th edition, pp, 1085～1124, 1979
- 4) 布施秀樹・座間秀一・秋元 晋・島崎 淳：前立腺癌の staging pelvic lymphadenectomy. 泌尿紀要投稿中。
- 5) 島崎 淳・伊藤晴夫・宮内大成・布施秀樹・井坂茂夫：前立腺癌の内分泌療法。Oncologia **10**：82～98, 1984
- 6) 大塚 薫：前立腺癌の抗男性ホルモン療法と再燃。日泌尿会誌 **70**：1210～1220, 1979
- 7) Griffiths JC: Prostate-specific acid phosphatase: Re-evaluation of radioimmunoassay in diagnosing prostatic disease. Clin Chem **26**: 433～436, 1980
- 8) Cangh PJV, Opsomer R and Nayer PD: Serum prostatic acid phosphatase determination in prostatic diseases: A critical comparison of an enzymatic and a radioimmuno-logic assay. J Urol **128**: 1212～1215, 1982
- 9) Fossa SD, Skiningsrud A Kaalhus O and Engeset A: Prostatic acid phosphatase in serum and bone marrow in patients with prostatic carcinoma. Br J Urol **55**: 306～311, 1983
- 10) 島崎 淳・丸岡正幸：前立腺由来酸性フォスファターゼ。臨床検査 Mook **19**：98～108, 1984
- 11) 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  $\gamma$ -Sm と PA の比較検討。第43回日本癌学会総会記事, p, 417, 1984
- 12) 布施秀樹・樹鏡年清・片海善吾・島崎 淳：前立腺癌患者血清中  $\gamma$ -セミノプロテイン。泌尿紀要 **31**：81～85, 1985
- 13) Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela LA, Nishiura T, Murphy GP and Chu TM: Quantitation of prostate-specific antigen by sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res **40**: 4658～4662, 1980
- 14) 栗山 学：前立腺癌に対する prostate antigen (PA) の意義。癌の臨床 **31**：606～610, 1985
- 15) 島崎 淳・布施秀樹：前立腺癌の腫瘍マーカー。臨泌 **39**：379～386, 1985

(1986年8月20日迅速掲載受付)