

前立腺癌血清マーカーとしての Prostate-specific Antigen (PA) の臨床的評価

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

朴 英哲・際本 宏・西岡 伯*

辻橋 宏典・光林 茂・松浦 健

秋 山 隆 弘・栗 田 孝

ナニワ医学サービスセンター (所長: 宮本 力)

宮 本 力

CLINICAL EVALUATION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AS A SERUM MARKER OF PROSTATIC CANCER

Young-Chol PARK, Hiro KIWAMOTO, Tsukasa NISHIOKA,
Hironori TSUJHASHI, Shigeru MITSUBAYASHI, Takeshi MATSUURA,
Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Kinki University
(Director: Prof. T. Kurita)*

Tsutomu MIYAMOTO

From the Naniwa Medical Service Center

Combined measurement of serum prostate-specific antigen (PA) and prostatic acid phosphatase (PAP) was performed in 235 patients with various urologic diseases including 55 patients with prostatic cancer. A PA level of over 24.7 ng/ml and a PAP level of over 3.1 ng/ml were considered to be positive. The positive rate of PA was 57% in the patients with untreated prostatic cancer and 3% in the patients without prostatic cancer. The positive rate of PAP was 52% in the patients with untreated prostatic cancer and 1% in the patients without prostatic cancer. PA and PAP were considered to be equally sensitive and specific serum markers of prostatic cancer. However, the positive rate increased to 65% without increasing the false positive rate when the PA and PAP were both measured simultaneously. The combined assay of PA and PAP is recommended for screening prostatic cancer. The cross-over titer of PA and γ -Sm using standard samples in each kit revealed linearity, which suggested that PA and γ -Sm possess the same antigenicity.

Key words: Prostate-specific antigen, Prostatic cancer, Serum marker, Acid phosphatase, γ -Seminoprotein

緒 言

Prostate-specific antigen (PA) は, Wang ら (1979) により, ヒト前立腺, 精漿から分離同定された分子量 33,000~34,000 の糖タンパクであり, ヒト前立腺に特異的な組織特異抗原とされている¹⁾. その

血清レベルに関する栗山ら (1980)²⁾ の臨床検討により, PA は前立腺酸性フォスファターゼ (PAP) に次ぐ, 新しい前立腺癌の血清マーカーとして注目をあびている^{3,4)}. また, PA と PAP は異なった生化学的・免疫学的特性を有するため, 両者の組合わせ測定により, 前立腺癌の多面的評価が期待できる^{5,6)}. さらに, 原ら (1966)⁷⁾ により分離同定された γ -seminoprotein (γ -Sm) は分子量 23,000 の糖タンパクであり,

* 現: 市立堺病院泌尿器科

Table 1. Serum PA level in patients with various diseases.

Diseases	No. pts.	Age y.o. (Mean±SD)	PA (ng/ml)			
			Range	Mean±SD	>24.7 (%)	
Prostate cancer	untreated	23	74±6	1.4-873.2	174.2±250.0	13 (57)
	treated	33	69±15	0.9-274.6	14.3±49.0	3 (9)
BPH	62	70±8	0.6-42.6	7.7±8.5	4 (6)	
Prostatitis	43	53±11	0.8-25.0	3.1±3.9	1 (2)	
Bladder neck contracture	18	62±10	1.1-6.3	2.4±1.2	0	
Other malignant disease	9	56±9	1.5-4.3	2.3±1.1	0	
Other benign disease	14	61±15	1.3-6.1	2.9±1.3	0	
Normal	male	22	40±16	0.8-2.9	2.1±0.5	0
	female	11	30±15	1.0-1.6	1.3±0.1	0

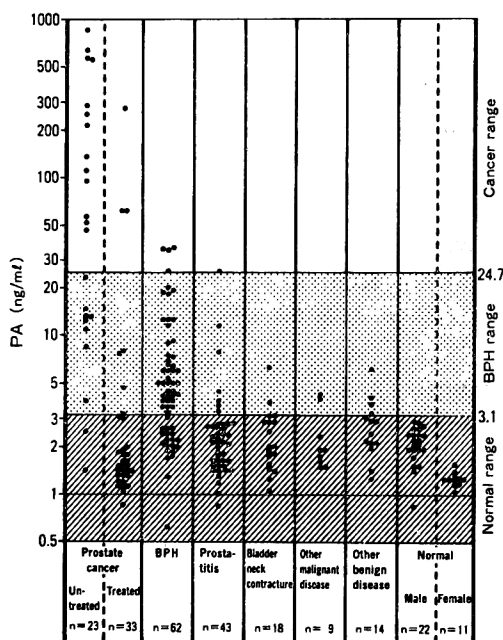


Fig. 1. The serum PA level in the patients with various diseases.

PA とは生化学的・免疫学的特性のみならず、臨床的に前立腺癌の血清マーカーとしても、数多くの類似点が指摘されている^{8,9)}。今回われわれは、各種泌尿器科疾患患者における、同一血清中の PA と PAP を radioimmunoassay (RIA) 法により同時測定する機会を得たので、両者の前立腺癌血清マーカーとしての臨床的意義を検討した。さらに、 γ -Sm 測定用 enzyme immunoassay (EIA) kit と、PA 測定用 RIA kit を用い、互いの standard を交叉測定し、PA と γ -Sm の異同についても検討したので報告する。

対象および方法

PA, PAP の同一血清中濃度測定は、未治療前立

腺癌23例、既治療前立腺癌33例、前立腺肥大症62例、前立腺炎43例、膀胱頸部硬化症18例、他臓器未治療悪性腫瘍9例（腎細胞癌3例、膀胱腫瘍3例、睾丸腫瘍、結腸癌、胃癌各1例）、泌尿器科良性疾患14例、正常成人男子22例、正常成人女子11例の計235例を対象とした。未治療前立腺癌の臨床病期は、stage A 5例、stage B 3例、stage C 3例、stage D 12例であった。組織学的分化度は、高分化型5例、中分化型10例、低分化型6例、分化度不明1例であった。前立腺癌の診断は、全例針生検もしくは前立腺摘出術により、病理組織学的に証明されたものに限った。未治療例に対する初期治療は、estramustine phosphate (Estracyt®) の内服と castration の組み合わせが主体であるが、本治療法に対し反応性の乏しい症例では radiotherapy や cisplatinum, 5-FU, endoxan, adriamycin を組み合わせた化学療法も行った。

PA の測定は、Yang Laboratory RIA kit を用い、2抗体法で行なった⁵⁾。

PAP の測定は、Gamma Dab RIA kit を用い、2抗体法で行なった¹⁰⁾。

γ -Sm の測定には、中外製薬 EIA kit を使い、固相を用いたサンドウィッチ法で行なった¹¹⁾。

結 果

1. 各種疾患における血清 PA 値の分布、および正常域の設定

正常成人男子における血清 PA 値は、 2.1 ± 0.5 (mean ± SD) であり、この mean+2SD である 3.1 ng/ml までを正常域と設定した。しかしながら、前立腺肥大症の大部分はこの正常域を逸脱することから、前立腺肥大症の mean+2SD である 24.7 ng/ml までは BPH range と設定し、陰性域と考えた。24.7 ng/ml 以上は cancer range として陽性域と考えた。未治療前立腺癌では23例中13例(57%)が陽

性, 既治療前立腺癌では33例中3例(9%)が陽性, 偽陽性は前立腺肥大症で4例(6%), 前立腺炎で1例(2%), 計5例であり, 非前立腺癌患者全体における偽陽性率は3%であった (Table 1, Fig. 1).

2. 未治療前立腺癌23例の臨床病期, 組織学的悪性度と血清 PA 値

未治療前立腺癌の臨床病期各群における PA 陽性率は, stage A 20%, stage B 33%, stage C 66%, stage D 75%と, 病期の進行に応じて PA の陽性率も高くなる傾向がみられた. しかし, 各群の血清 PA 値の平均値に有意差は認めなかった. 組織学的分化度に関しても, 未分化癌 (poor) では陽性率が83%と高率であったが, 3群間で血清 PA 値の平均値に有意差は認めなかった (Fig. 2).

3. 血清 PA 値と PAP 値の比較および両者の組み合わせの検討

対象全235例の血清 PA, PAP 値間には1%未満の危険率で直線相関関係が認められたが ($r=0.557$, $n=235$, $y=2.03x+14.14$), 対象を未治療前立腺癌23例に限定した場合, 血清 PA, PAP 値間に直線相関関係は認められなかった ($r=0.498$, $n=23$) (Fig. 3).

さらに, 血清 PAP 値についても PA 値と同様の操作を行ない, 正常成人男子の mean+2SD である 1.62 ng/ml までを正常域, 前立腺肥大症の mean+2SD である 2.82 ng/ml までを BPH range として陰性域と設定, 2.82 ng/ml 以上を陽性域と設定したところ, 未治療前立腺癌23例中, PA 値, PAP 値がともに陽性であったものは10例(43%), PA 値のみ陽性であったものは3例(13%), PAP 値のみ陽性であったものは2例(9%), PA, PAP 値がともに陰性であったものは8例(35%)であった. 臨床病期との関係を見ると, 両値がともに陽性的場合は stage C, D の進行癌, とともに陰性的場合は stage A, B の早期癌が多い傾向がみられた (Table 2). 組織学的分化度との関係を見ると, 両値がともに陽性的場合は低分化癌が多く, 両値ともに陰性的場合は高分化, 中分化癌の比率が高くなる傾向が認められた (Table 3).

対象全235例から既治療前立腺癌33例と女性11例を除外した計191例について, 前立腺癌の検出率, 偽陽性率を比較した (Table 4). PA 値のみでの検出率は57%, PAP 値のみでの検出率は52%であったが, 両値のいずれかが陽性的の組み合わせにより検出率は65%になり, 検出感度は向上した. ただし, 偽陽性率は4%となり, 精度はやや低下した. 両値がともに陽性的の組み合わせでは, 検出率は43%と劣化するが, 偽陽性

は認められず, 検出精度は100%となった.

4. 前立腺癌の治療経過と血清 PA 値の変動

経過観察可能であった未治療前立腺癌20例について, 治療前後の血清 PA 値の変動を追跡観察した

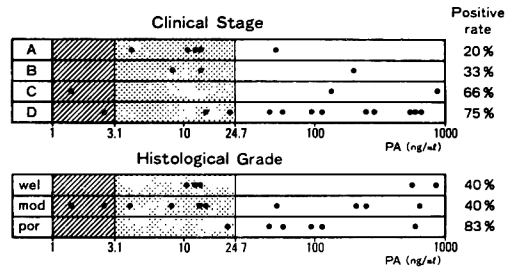


Fig. 2. Correlation between the serum PA level and clinical stage, histological grade of untreated prostatic cancer.

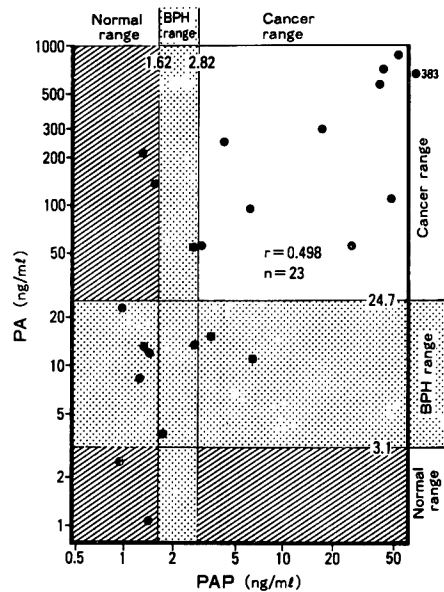


Fig. 3. Correlation between the serum PA level and the serum PAP level in the patients with untreated prostatic cancer.

Table 2. Combination assay of serum PA and PAP and clinical stage of untreated prostatic cancer.

PA	PAP	No. Pts.	Clinical Stage			
			A n=5	B n=3	C n=3	D n=12
↑*	↑**	10	0	0	1	9
↑*	N**	3	1	1	1	0
N*	↑**	2	1	0	0	1
N*	N**	8	3	2	1	2

↑* PA>24.7ng/ml ↑** PAP>2.82ng/ml
N* PA<24.7ng/ml N** PAP<2.82ng/ml

Table 3. Combination assay of serum PA and PAP and histological grade of untreated prostatic cancer.

PA	PAP	No. Pts.	Histological Grade			
			unc n=1	wel n=5	mod n=11	por n=6
↑*	↑**	10	1	2	2	5
↑*	N**	3	0	0	3	0
N*	↑**	2	0	1	1	0
N*	N**	8	0	2	5	1

↑* PA>24.7ng/ml ↑** PAP>2.82ng/ml
N* PA<24.7ng/ml N** PAP<2.82ng/ml

Table 4. Sensitivity and accuracy of PA and/or PAP assay for detecting prostatic cancer.

	true positive	true negative	false positive	false negative
PA only	57%	97%	3%	43%
PAP only	52%	99%	1%	48%
PA and PAP	43%	100%	0%	57%
PA or PAP	65%	96%	4%	35%

Cut off range : PA<24.7ng/ml, PAP<2.82ng/ml

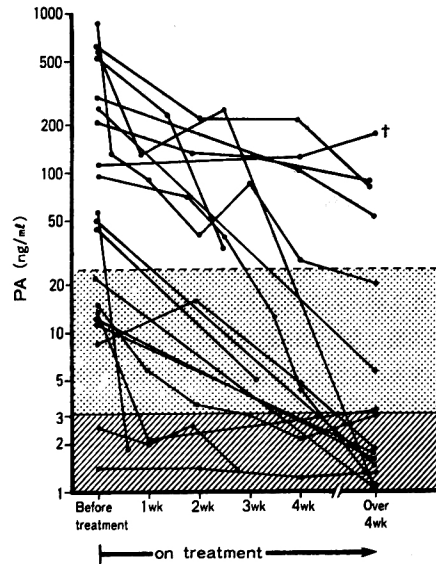


Fig. 4. The change in serum PA level and the clinical course of prostatic cancer after treatment.

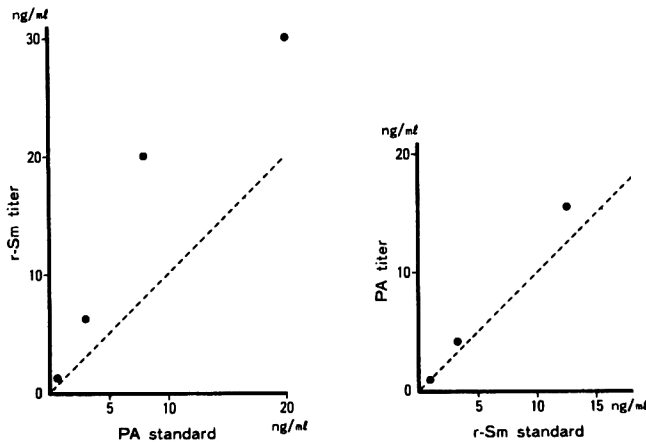


Fig. 5. Cross-over titer of PA RIA kit and γ -Sm EIA kit.

(Fig. 4). 血清 PA 値が経過とともに上昇した1例は、治療に抵抗を示し急性に増悪死亡したものであり、この1例を除き、血清 PA 値は治療経過に従い低下する傾向が認められた

5. PA と γ -Sm の異同に関する検討

PA 測定 kit に付属する抗原スタンダードサンプルを、 γ -Sm 用 kit で測定した場合、その測定値は PA スタンダード値のほぼ2倍の値をとる直線性が認められた。また逆に、 γ -Sm 用 kit 中の抗原スタンダードサンプルを PA 用 kit で測定した場合、その測定値は γ -Sm のスタンダード値とほぼ一致した値をとり

直線性が認められた (Fig. 5)。以上より、両抗原には共通の抗原決定基が存在すると考えられた。

考 察

PA に関する生化学的、免疫学的特徴や前立腺組織内の局在については、すでに優れた研究報告がなされており^{12,13)}、ここでは言及しない。前立腺癌血清マーカーとしての血清 PA 測定の意義についても、栗山ら^{2,6)}、三木ら⁴⁾の多数例の検討がなされている。しかしながら、栗山らの報告は EIA 法によるものであること、三木らの報告は RIA 法ではあるが、測定 kit、

正常値の設定に差があることから、今回われわれは Yang Laboratory RIA kit による測定の有用性について検討を加えた。PA は癌特異抗原ではなく組織特異抗原であるため、正常成人男子をコントロールとする正常域の設定では、前立腺肥大症の大部分がこの正常域を逸脱する結果となる。このような、癌と肥大症がある領域で重なり合う傾向は、本論文のみならず、PA に関する臨床検討では共通してみられる問題点である²⁻⁶⁾。低い正常域の設定では、検出率は高くなるものの、癌血清マーカーとしての特異性が失われる。一方、高い正常域の設定では逆に感受性が乏しくなる。われわれは感受性に関しては、本抗原の性質から考えて、あえて完璧を求めず 特異性に注目した正常域の設定を行なった。すなわち、正常成人男子の mean+2SD である 3.1 ng/ml までを正常域、前立腺肥大症患者の mean+2SD である 24.7 ng/ml までを肥大症域と設定し、24.7 ng/ml 以上を異常高値と考え、癌領域とした。栗山らは、正常成人男子の mean+3SD である 2.5 ng/ml を cut off level と設定し⁶⁾、Liedtke らは正常の99%である 2.7 ng/ml を⁶⁾、Pontes らは BPH 群が高値をとることから 10 ng/ml を正常上限とするのが妥当であるとしている³⁾。三木らは正常人の測定上限値である 3.0 ng/ml を upper cut off level としているが、臨床的にはさらに高い cut off level の設定がより有意義であろうと述べている⁴⁾。しかし、各検討ともそれぞれ異なった測定方法を用いているため、単純な数値の比較は避けるべきであろう。

三木らによる検討では同一血清中の PA 値と PAP 値間に $r=0.96$ とよい相関を認めている⁴⁾。われわれの検討においても、対象全例では $r=0.557$ と直線相関がみられたが、対象を未治療前立腺癌に限定するとこの相関関係はくずれ、 $r=0.498$ と、直線相関は認めなくなった。この点は今回の検討において最も興味深く、また最も強調したい点である。両者に直線相関があるようでは PAP との単なる感受性の比較に終わってしまうのであるが、両者に相関関係がないことで、PA と PAP の同時測定に積極的な意味づけが可能となる。実際、PAP 正常例中に 3例の PA 異常高値例があり、これらがいずれも前立腺癌であったことは特筆に値するであろう。また逆に、PA が BPH range の患者群に 2名の PAP 高値の前立腺癌が同定されたことも意義深い。これらの 5例は、組み合わせ測定の価値を雄弁に物語っている。ちなみに前立腺癌検出率は、PA のみ57%、PAP のみ52%が、両者の組み合わせにより65%と向上した。さらに、両値がともに高

値をとる場合は、検出率こそ43%と劣化するが、その検出率精度は100%となり、ほとんど確定診断にも匹敵した。

癌血清マーカーとしての今一つの特徴である病巣の広がりとの関係について検討したが、血清 PA 値は stage の進行に応じて高値をとる傾向が認められ、さらに治療経過とともにその値が正常化する傾向が観察されたことは、PA が、癌血清マーカーとして臨床学上十分に有用なものであることを示唆している。

PA と γ -Sm の異同については、蒲池らにより生化学・免疫学的な詳細な検討が行なわれており、両者がほぼ同一の抗原性を有していることが報告されている⁸⁾。今回われわれは、互いの測定 kit を用いて検討したが、交叉測定により両者とも直線性が認められたことから、両 kit 中の抗原が純粋なものであるとの仮定が正しければ、両者は共通の抗原決定基を有すると考えられた。

前立腺癌の検出感度、精度とも、血清 PAP、PA、 γ -Sm を含めた現在の前立腺癌血清マーカーでは未だ必要十分な条件を満たしているとはいえない。今後はモノクローナル抗体を用いた前立腺癌特異抗原の検出が、これらの残された問題を解決する鍵となると思われる。

結 語

未治療前立腺癌23例、既治療前立腺癌33例を含む種々泌尿器科疾患235症例を対象に、血清 PA と PAP の同一血清での測定を行なった。

血清 PA の cut off level は、前立腺肥大症の mean+2SD である 24.7 ng/ml、PAP の cut off level は 3.1 ng/ml とした。

PA 値のみでの前立腺癌検出率は57%、PAP 値のみでの検出率は52%であったが、両値のいずれかが陽性の組み合わせにより検出率は65%となった。両値がともに陽性の組み合わせでは検出率は43%と劣化するが、検出精度は100%となった。以上より、PA および PAP は組み合わせで測定、評価することにより有用性は向上すると考えられた。

γ -Sm および PA 各測定 kit 中の抗原スタンダードサンプルを用い、互いの kit で交叉測定を行なったところ、いずれにも直線性が認められたことより、両者は共通の抗原決定基を有すると考えられた。

本論文の要旨は第23回癌治療学会総会（1985、広島）および第74回日本泌尿器科学会総会（1986、広島）において報告した。

文 献

- 1) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP and Chu TM : Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 17: 159~163, 1979
- 2) Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP and Chu TM: Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 40: 4658~4662, 1980
- 3) Pontes JE, Chu TM, Slack N, Karr J and Murphy GP : Serum prostatic antigen measurement in localized prostatic cancer; corelation with clinical course. *J Urol* 128: 1216~1218, 1982
- 4) 三木 誠・町田豊平・柳沢宗利・吉田正林・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, 1984
- 5) Liedtke RJ and Batjer JD : Measurement of prostate-specific antigen by radioimmunoassay. *Clin Chem* 30: 649~652, 1984
- 6) Kuriyama M, Wang MC, Lee CL, Killian CS, Papsidero LD, Inaji H, Loor RM, Lin MF, Nishiura T, Slack NH, Murphy GP and Chu TM : Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue-specific antigens. *J Natl Cancer Inst* 68: 99~105, 1982
- 7) 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学的検討 (体液の法医免疫学的研究 VII). *日法医誌* 20 : 356, 1966
- 8) 蒲池信一・熊木健治・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 : 417, 1984
- 9) 石川眞也・戸塚一彦・石山俊次・後藤健太郎・大場修司・徳江章彦・米瀬泰行・蒲池信一・櫻林郁之介・河合 忠 : 前立腺癌における血清 γ -Seminoprotein の意義. *泌尿紀要* 31 : 961~967, 1985
- 10) 国方聖司・加藤良成・辻橋宏典・片岡喜代徳・秋山隆弘・宮本 力 : 前立腺癌の早期診断, Radioimmunoassay を用いた前立腺性酸フォスファターゼ測定と前立腺超音波検査. *泌尿紀要* 27: 283~291, 1981
- 11) 蒲池信一・櫻林郁之介・河合 忠 : 腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 γ -Seminoprotein (γ -Sm) に関する基礎的検討ならびに基準値の設定, *臨床病理* 32 : 781~785, 1984
- 12) Nadji M, Tabei SZ, Castro A, Chu TM, Murphy GP, Wang MC and Morales AR : Prostate-specific antigen; An immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer* 48: 1229~1232 1981
- 13) 岡野 学・出口 隆・竹内敏視・栗山 学・西浦常雄 : 前立腺特異抗原の組織内局在の検討. *泌尿紀要* 29 : 1369~1371, 1983

(1986年5月19日受付)