

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—

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

吉貴 達寛・岡田 謙一郎・大石 賢二・吉田 修

CLINICAL SIGNIFICANCE OF TUMOR MARKERS
IN PROSTATIC CARCINOMA—COMPARATIVE STUDY OF PROSTATIC ACID PHOSPHATASE,
PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND γ -SEMINOPROTEIN—

Tatsuhiko YOSHIKI, Ken-ichiro OKADA, Kenji OISHI and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)*

We measured the prostatic acid phosphatase (PAP), γ -Seminoprotein (γ -Sm) and prostate specific antigen (PA) in the serum of 862 patients with various urologic diseases including 89 patients with prostatic cancer. We used a PAP radioimmunoassay kit, γ -Sm enzyme immunoassay kit, Markit-F-PA enzyme immunoassay kit and PA test Wako enzyme immunoassay kit. Serum PA level in advanced prostatic carcinoma (stage C, D) tended to be higher than that in early stage cancer (stage A, B). The Wako kit gave a higher PA than the Markit-F in each stage. The sensitivity rate of Wako PA test was the highest (81%) of all kits. The specificity rate of PAP was the highest (83%), and the accuracy rate of Markit-F PA was the highest (79%). The positive rate in the combined assay of PAP, γ -Sm and PA in prostatic cancer was higher than that in the single assay of each tumor marker. We regarded PAP, γ -Sm and PA as clinically different tumor markers, because their serum level did not correlate definitely. No apparent correlation was found between histopathological grade and the level of each tumor marker. The level of PAP, γ -Sm and PA in the reactivated patients was significantly higher than that of the well-controlled patients. In the reactivated patients, the positive rate of Markit-F PA was the highest (89%) of all the kits.

Key words: Prostatic cancer, Prostatic acid phosphatase, γ -Seminoprotein, Prostate specific antigen, Tumor marker

緒 言

前立腺癌の代表的な腫瘍マーカーとして、前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) が久しく利用されてきたが、早期診断における限界や、陰性例などが指摘され、新しい腫瘍マーカーの出現が望まれていた。近年、PAP とは異なる Prostate specific antigen (PA), γ -Seminoprotein (γ -Sm) という前立腺に特異的な抗原を対象とした測定 kit が臨床応用されるようになり、その報告も相次いでいる¹⁻⁹⁾。しかし、PAP と γ -Sm, PAP と PA をそれぞれ比較した報

告が多く¹⁻⁹⁾、3者を同時に検討していることは少ない。われわれは PAP, γ -Sm, PA の同時測定を行ない、現在既に臨床に供しているが、3者間相互の解離や、単一マーカーのみ高値をとる症例も経験している。現在までに蓄積されたデータをまとめ、それぞれの有用性と相関性を検討したので報告する。

対象と方法

最近3年間に京都大学医学部泌尿器科学教室および一部関連病院を受診した未治療前立腺癌43例、既治療前立腺癌46例 (制癌例28例, 再燃例18例), 前立腺肥

大症 133例, 前立腺炎 7例, 前立腺癌以外の男性の尿路悪性腫瘍 53例の計 282例, 862検体を対象とした。前立腺癌の臨床病期分類ならびに組織学的分類は前立腺癌取扱い規約¹⁰⁾に拠った。臨床病期別の症例分布は stage A₂ 5例, stage A₁ 3例, stage B₁ 2例, stage B₂ 1例, stage C 5例, stage D₁ 6例, stage D₂ 21例, 組織学的には高分化型 10例, 中分化型 17例, 低分化型 11例であった。

使用した kit は PAP は RIA・kit, γ -Sm は中外製薬 EIA kit, PA は大日本製薬 Markit-F PA と和光純薬工業のテストワコーの 2 種類の kit である。本論文では, Markit-F, テストワコーによる PA PA 値をそれぞれ PA-1, PA-2 と表現する。 γ -Sm, PA-1, PA-2 の 3 種類の kit は, 固相化抗体と酵素標識抗体を用いたサンドウィッチ法で行なう EIA kit である。

結 果

1) 未治療前立腺癌の PAP, γ -Sm, PA 値

4 種類の kit の測定値はいずれも進行癌 (stage C-D) のほうが, 早期癌 (stage A, B) に比べて高値を示す傾向にあった (Fig. 1, 2, 3, 4)。しかし臨床病期と平均値は必ずしも相関しなかった。各 stage ごとに平均値を比べると, stage B₂ と stage D₁ 以外では PAP, γ Sm, PA-1, PA-2 の順に高値になる

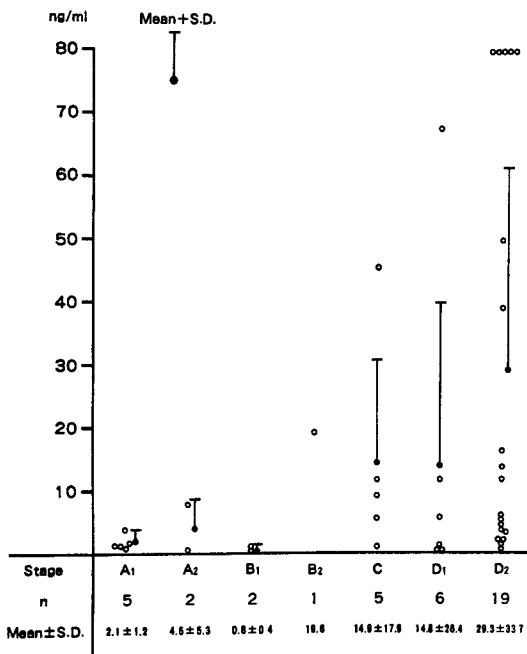


Fig. 1. 未治療前立腺癌の PAP 値

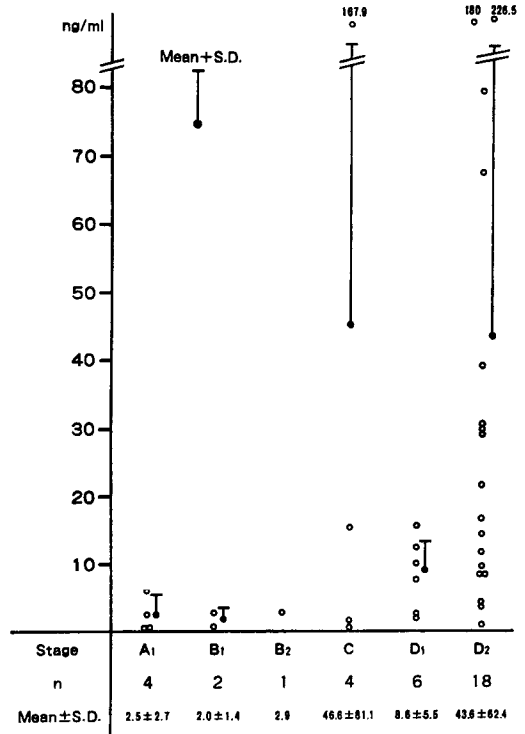


Fig. 2. 未治療前立腺癌の γ -Sm 値

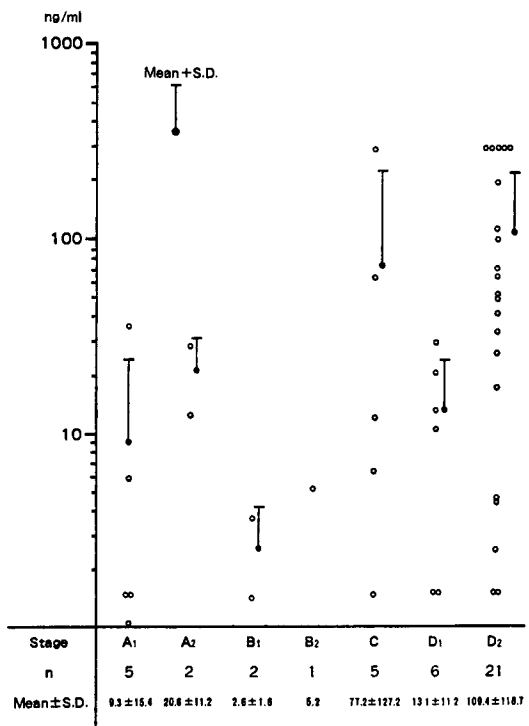


Fig. 3. 未治療前立腺癌の PA 値 (Markit-F)

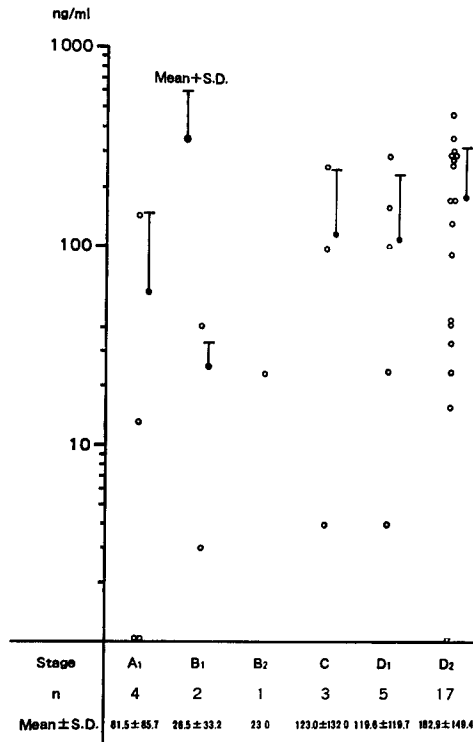


Fig. 4. 未治療前立腺癌の PA 値 (テストワコー)

傾向があった。

2つの PA を比べると、両者の平均値の比 PA-2/PA-1 は、stage A1, B1, D1 でそれぞれ6.6, 10.2, 9.1となり、PA-2 のほうが高値を示した。これに対して stage B2, C, D2 ではそれぞれ4.4, 1.6 1.7 となった。また、いずれの kit でも、stage C の平均値は stage D1 の平均値を上回った。

2) 未治療前立腺癌の PAP, γ -Sm, PA の陽性率
未治療前立腺癌の各 kit における陽性率は Table 1 のようになる。いずれも stage D では PAP 79%, γ -Sm 94%, PA-1 86%, PA-2 94% とはほぼ満足すべき陽性率であったが、その他の stage では必ずしも良好とは言えなかった。早期癌と進行癌の2群で比較

Table 1. 未治療前立腺癌の各マーカー陽性率

	PAP	γ -Sm	PA-1	PA-2
A1	1/5 (20)	1/4 (25)	2/5 (40)	2/4 (50)
A2	1/2 (50)	-	2/2 (100)	-
B1	0/2 (0)	0/2 (0)	1/2 (50)	1/2 (50)
B2	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)
C	4/5 (80)	2/4 (50)	4/5 (80)	2/3 (67)
D1	3/6 (50)	4/6 (67)	4/6 (67)	4/5 (80)
D2	15/19 (79)	17/18 (94)	18/21 (86)	16/17 (94)
計	25/40 (63)	24/35 (69)	32/42 (76)	26/32 (81)

(): %

Table 2. BPH, 早期癌, 進行癌の各マーカー陽性率

	PAP	γ -Sm	PA-1	PA-2
BPH	14/83 (17)	22/84 (26)	26/131 (20)	25/82 (30)
早期癌	3/10 (30)	1/7 (14)	6/10 (60)	4/7 (57)
進行癌	22/30 (73)	23/28 (82)	26/32 (81)	22/25 (88)

(): %

Table 3. 各マーカーの sensitivity, specificity および accuracy

	PAP	γ -Sm	PA-1	PA-2
Sensitivity (%)	63	69	76	81
Specificity (%)	83	74	80	70
Accuracy (%)	76	72	79	73

すると、早期癌において PAP, γ -Sm より PA の陽性率が PA-1 60%, PA-2 59% と高い傾向が見られた (Table 2)。ただし、その反面、前立腺肥大症における偽陽性が PAP の17%に対して PA-1 20%, PA-2 30% と若干増した。検出率、特異性、診断精度をまとめると Table 3 のようになる。検出率は PAP 63%, γ -Sm 69%, PA-1 76%, PA-2 81% の順で、PA-2 が最も高かった。逆に特異性は PAP 83%, γ -Sm 74%, PA-1 80%, PA-2 70% の順となり、PA-2 が最も低かった。結局診断精度は PAP 76%, γ -Sm 72%, PA-1 79%, PA-2 73% となり、4者間に大きな

Table 4. 同時測定33例の各マーカー陽性率

	PAP	γ -Sm	PA-1	PA-2	PAP γ -Sm	PAP PA-1
陽性率	21/30 (70.0)	19/30 (63.3)	20/30 (66.7)	24/30 (80.0)	23/30 (76.7)	24/30 (80.0)
	PAP PA-2	γ -Sm PA-1	γ -Sm PA-2	PAP, γ -Sm PA-1	PAP, γ -Sm PA-2	(): %
陽性率	26/30 (86.7)	22/30 (73.3)	25/30 (83.3)	24/30 (80.0)	26/30 (86.7)	(): %

差はなかった。

3) その他の疾患における陽性率

前立腺炎の陽性率は PAP 5 例中 1 例 (20%), γ -Sm 7 例中 2 例 (29%) で, PA-1, PA-2 は 7 例中いずれも陽性症例は認めなかった。前立腺癌以外の尿路悪性腫瘍全体の陽性率は PAP 4%, PA-1 2%, γ -Sm と PA-2 は 0% と低かった。

4) 未治療前立腺癌における複数マーカー併用の有用性について

4 者を同時測定した未治療前立腺癌 30 例についての陽性率は PAP 70.0%, γ -Sm 63.3%, PA-1 66.7%, PA-2 80.0% であった (Table 4)。2 者併用での陽性率は他の組み合わせに比べて PAP と PA-2 の組み合わせが 86.7% と最高であった。 γ -Sm 単独陽性例が皆無であったため, これは PAP, γ -Sm, PA-2 の 3 者併用の陽性率に等しかった。PAP 単独と比べれば 16.7%, PA-2 単独とは 6.7% の陽性率の上昇であった。

5) 各マーカー測定値間の関係

未治療前立腺癌の場合, PAP と PA-1 の相関係数が 0.67 と最も高かった (Fig. 5)。4 者のマーカーの関係を未治療前立腺癌だけでなく, すべての測定検体

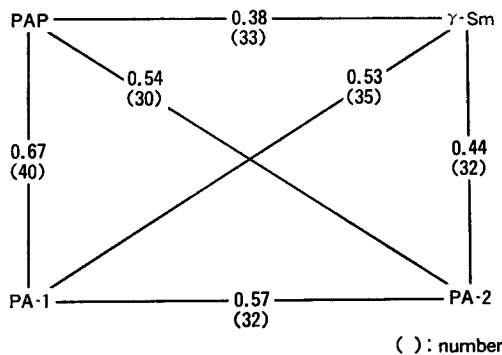


Fig. 5. 未治療前立腺癌での各マーカー間の相関係数

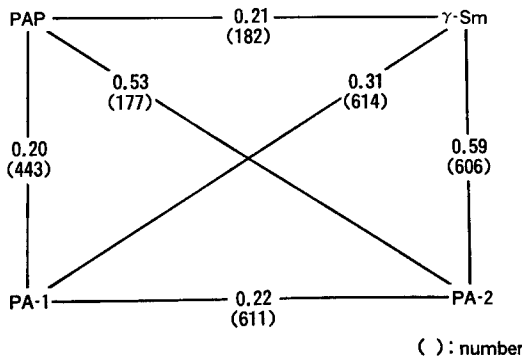


Fig. 6. 全検体での各マーカー間の相関係数

と比較してみると, γ -Sm と PA-2 は相関が強くなり, PAP と PA-2 は未治療前立腺癌症例とほぼ同程度, その他の組み合わせでは相関は弱くなる傾向にあった (Fig. 6)。

6) 組織学的分化度と各マーカー値の相関

stage D を対象として, 原発巣の組織分化度と各マーカー値を検討した。高分化型は 1 例だけであったため, 結論はできないが, 組織分化度とマーカーの値との間に有意な相関はないように思われた (Table 5)。

Table 5. 未治療前立腺癌分化度別 mean \pm S.D. (stage D₂)

	PAP	γ -Sm	PA-1	PA-2
高分化型	5.4	8.3	2.5	43
中分化型	32.7 \pm 34.3	59.7 \pm 82.8	124.5 \pm 126.0	233.1 \pm 182.4
低分化型	36.6 \pm 40.0	31.5 \pm 28.5	115.8 \pm 106.9	188.5 \pm 84.7

7) 治療経過と各マーカー測定値の変化

治療開始 4 週後のマーカー値を測定した stage D 症例を対象とした。PAP では治療開始前に異常値を示した 13 例中 7 例 (53.8%), γ -Sm では 12 例中 3 例 (25.0%), PA-1 では 12 例中 8 例 (66.7%), PA-2 では 11 例中 3 例 (27.3%) が正常化した (Table 6)。

マーカーの変化を組織学的分化度別にみると, PA では低分化型が異常値に止まる傾向が見られた。

Table 6. 内分泌療法 4 週後の正常化率 (stage D₂)

		正常化率	
PAP	7/13 (53.8)	高分化型	1/1 (100)
		中分化型	4/8 (50)
		低分化型	2/4 (50)
γ -Sm	3/12 (25.0)	高分化型	0/1 (0)
		中分化型	2/8 (25)
		低分化型	1/3 (33)
PA-1	8/12 (66.7)	高分化型	(-)
		中分化型	6/8 (75)
		低分化型	2/4 (50)
PA-2	3/11 (27.3)	高分化型	0/1 (0)
		中分化型	3/7 (43)
		低分化型	0/3 (0)

(): %

8) 制癌例, 再燃例のマーカー値および陽性率

既治療前立腺癌の中で, 臨床的に制癌あるいは再燃していると判断された 46 例について検討した (Table 7)。それぞれのマーカーで, 制癌例の平均値は再燃例

Table 7. 制癌, 再燃癌の各マーカー mean±S.D.

	PAP	γ -Sm	PA-1	PA-2
制 癌	1.6 ± 1.7	2.9 ± 2.6	2.2 ± 2.7	1.1 ± 0.2
異常値率	4/26 (15)	5/19 (26)	2/28 (7)	0/19 (0)
再 燃 癌	15.3 ± 16.9	19.1 ± 17.3	36.0 ± 72.2	107.5 ± 133.3
異常値率	11/16 (69)	8/10 (80)	16/18 (89)	7/10 (70)

(): %

に比べて有意に低値であった。また異常値の出現率も制癌例で0~26%, 再燃例で69~89%と, 再燃例において明らかに高かった。一部の症例であるが, 各マーカー間の不一致例が存在した。

考 察

PAP と γ -Sm, PAP と PA はそれぞれ異なる抗原であるとされているが, γ -Sm と PA はともに分子量33,000~34,000の前立腺上皮細胞に特異的な抗原で免疫学的には共通性が指摘されている⁸⁾。しかし, 今のところそれぞれ前立腺癌の独立した腫瘍マーカーとして臨床的検討が加えられ有用性が認められている^{1~7,9)}。PA については, 内外の各社がそれぞれに kit を開発しているが, 独自に作製した抗体を用いているため, 各 kit の抗体が PA 上の同一抗原決定基を認識しているとは限らない。このため, 当然のごとく各 kit 間の微妙な違いとなって測定値に影響すると考えられ, 同一検体での比較検討による評価が必要である。これは今回われわれの行なった2社の PA kit を含めた3種類のマーカー測定のためのひとつである。

一般には stage の進行に伴って, 腫瘍マーカー平均値の上昇が予想されるが, 今回の検討では必ずしもそうではなかった。もちろん stage D₂ の平均値は他の stage より高値であったが, どのマーカーでも stage C と stage D₁ とは逆転していた。これは従来の検査法では stage A, B に含まれていたはずの症例で, staging pelvic lymphadenectomy によって stage D₁ と判明した症例が存在するためと考えられた。

テストワコー (PA-2) の cut-off 値は現在検討中であり, 今回は暫定的に布施ら⁷⁾ の, 50歳以上の健康男子の平均値+3S.D. より算出した 14 ng/ml を使用した。布施らは, この cut-off 値で前立腺肥大症で 52%という高い偽陽性を報告しているが, 自験例でも PAP, γ Sm, PA-1 と比べて最高の 30%を示した。他の PA 測定 kit を用いた検討でも, 塚本ら⁹⁾ は健康成人男子の平均値+2S.D. を正常上限とした設定で

60%以上の偽陽性を報告しており, PA の前立腺肥大症における偽陽性率は PAP の 8.2%²⁾, γ -SM の 9.9%²⁾ に比べて著しく高く, BPH range の設定などの対策が考慮されている^{6,10)}。同じ PA 値でも PA-1 と PA-2 ではその測定値に大きな差があることが多く, 今後開発される kit も含めて, その cut-off 値の設定には十分な配慮が必要であろう。

偽陽性が多いことと表裏一体をなすと思われるが, 早期癌の検出率は PAP 30%, γ -Sm 14% に比べて PA (PA-1 60%, PA-2 57%) が優れていた。しかし, 自験例も含めて, どの報告でも前立腺癌対象症例が少数であるため^{4~7)}, 早期スクリーニングの有用性を論ずるには, 更に症例数を増やして検討する必要がある。

sensitivity, specificity, accuracy の比較から理解できるように, どの項目を重視するかによって有用なマーカーが異なってくる。そのため, どれが最も優れたマーカーであるかを断定することは困難であり, むしろ, いかにこれらのマーカーを有効に併用するかが重要であると考えられた。複数のマーカーを併用した場合の検討では, PA 陰性かつ PAP 陽性例が無かったとする報告⁵⁾ もあるが, PAP と γ -Sm²⁾ の併用でも, PAP と PA の併用⁹⁾ でも, 未治療前立腺癌全体で約10%の陽性率の上昇を指摘する報告があり, 併用の有用性に期待を抱かせる。自験例では PAP と PA-2 の併用により, どのマーカーの単独測定よりも, またどの2種類, 3種類の kit の併用よりも高い陽性率が得られた。文献的には PAP と PA の相関係数は 0.96⁹⁾ あるいは 0.26⁷⁾ と一定の傾向が見られないが, 自験例での検討では各マーカー間に相関関係は認められず, 併用の意義を示唆すると考えられた。特筆すべきは, PA-1 と PA-2 の相関も弱かったことで, 各 kit の抗体の認識部位の違いが原因かと推測された。臨床的には PAP, γ -Sm はもちろん PA-1 と PA-2 さえ異なる腫瘍マーカーではないかと思わせたほどであった。

組織学的分化度と PA, γ -Sm 値は関係が少ないとされている^{4~6)} が, 今回の検討でも中分化型と低分化型では, その測定値に有意な差は認めなかった。臓器特異的抗原なら, 分化度が高いほど, マーカーも高値となるように推測されがちであるが, 必ずしもそうではないようである。

Stage D の内分泌療法4週後の各マーカーの正常化率は 25.0% (γ -Sm) から 66.7% (PA-1) まで幅広かった。中でも PA-1 66.7% と PA-2 27.3% の差が興味を引いたが, これがそれぞれの抗体の認識部位の

違いが原因なのか、また、この正常化率の差が予後関連因子としてどの程度の意味をもつかは今後の研究課題である。布施ら²⁾も指摘しているように PA に関しては低分化型の症例で正常化が遅れる傾向にあったが、この意義も現在のところ不明である。

再燃例では制癌例に比べて有意にその測定値は高く、また陽性率も高かったことから、PAP のみならず γ -Sm, PA も再燃の判定に有用と考えられた。ここでも未治療前立腺癌と同様、各マーカー間で不一致例が見られることがあり、再燃の判定の際にも併用の意義があると思われた。

結 語

1) 臨床病期の進行に伴って、また原発病巣の範囲に比例して、単純に測定値が上昇するとは言えなかった。

2) PA-1 より PA-2 が高値を示すことが多く、原発病巣の小さい症例において、この傾向は顕著であった。

3) 検出率は PA-2、特異性は PAP、診断精度は PA-1 が最も良かった。

4) PAP, γ -Sm, PA を併用した際の未治療前立腺癌における陽性率は、単独のマーカーの陽性率を上回った。

5) 全測定検体では各マーカー値間の相関係数は高くなく、PAP, γ -Sm, PA は臨床的には異なるマーカーと考えられた。

6) 組織学的分化度と各マーカー測定値との間に一定の関係は見出せなかった。

7) 低分化型の症例では治療後も PA 値が異常値に止まる傾向があった。

8) いずれのマーカーでも再燃例は制癌例に比べて有意に高い値であった。また再燃例では PA-1 が最も高い異常値率を示した。

本論文の要旨は第75回日本泌尿器科学会総会（昭和62年5月）および第25回日本癌治療学会総会（昭和62年10月）において発表した。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費一般研究C（課題番号62570723）によった。

文 献

- 1) Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Merphy GP and Chu TM: Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* **40**: 4568~4662, 1980
- 2) 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: ガンマーセミ, 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
- 3) Siddall JK, Shetty SD and Cooper EH: Measurement of serum r-seminoprotein and prostate specific antigen evaluated for monitoring carcinoma of the prostate. *Clin Chem* **32/11**: 2040~2043, 1986
- 4) Kuriyama M, Takeuchi T, Shinoda I, Okano M and Nishiura T: Clinical evaluation of γ -seminoprotein in prostate cancer. *The Prostate* **8**: 301~311, 1986
- 5) 塚本泰司・熊本悦明・山崎清仁・梅原次男・大村清隆・宮尾則臣: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—Prostate specific antigen (PA) の臨床的意義—. *日泌尿会誌* **78**: 844~852, 1987
- 6) 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・宮本 力: 前立腺癌血清マーカーとしての Prostate-specific antigen (PA) の臨床的評価. *泌尿紀要* **33**: 883~888, 1987
- 7) 布施秀樹・赤倉功一郎・秋元 晋・島崎 淳: 前立腺癌患者血清中の前立腺特異抗原の検討. *泌尿紀要* **33**: 1049~1053, 1987
- 8) 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: 417, 1984
- 9) 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
- 10) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理. 前立腺癌取扱規程, 第1版. 金原出版. 東京. 1985

(1987年8月21日迅速掲載受付)