

前立腺特異抗原 (PA) の前立腺癌における検討

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施 秀樹, 島崎 淳

PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN SERUM OF THE PATIENTS WITH PROSTATIC CANCER

Susumu AKIMOTO, Koichiro AKAKURA,

Hideki FUSE and Jun SHIMAZAKI

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

(Director: Prof. J. Shimazaki)

The serum prostate specific antigen (PA) was determined with the Diagnostic Products Cooperation (DPC) PSA double antibody radioimmunoassay kit. The upper limit of the normal range was set at 4 ng/ml which was the mean+3S.D. for males over 50 years old in a mass examination. For comparison, prostatic acid phosphatase (PAP), and γ -seminoprotein (γ -Sm) were determined using an Eiken kit and Chugai kit, and PA was also assayed using another kit (Eiken, Travenol). Positive rate of PA and PAP in the untreated prostatic cancer was 75 and 33% in Stage A, 100 and 0% in Stage B, 100 and 100% in Stage C, 100 and 67% in Stage D₁, 100 and 80% in Stage D₂ and 73 and 33% in benign prostatic hypertrophy (BPH), respectively. The level of PA determined during the follow-up of prostatic cancer showed the usefulness of simultaneous PA and PAP assays for monitoring the clinical course. The PA level using a DPC kit was highly correlated to that of PA using other kit, but the correlation with γ -Sm and PAP was low.

These results show that the DPC kit is useful for determining PA, and determination of PA and PAP is of great value both in diagnosis and in the follow-up of prostatic cancer, but the high positive rate in BPH remains a problem.

Key words: Prostate specific antigen, Prostatic cancer, Radioimmunoassay

緒 言

1979年 Wang, Chu らによって, 前立腺組織より精製された糖蛋白である Prostate specific antigen (PA)¹⁾ は, 前立腺癌の新しいマーカーとして γ -セミノプロテイン (γ -Sm) とともに現在臨床応用がなされている. PA は分泌蛋白であり, 最近蛋白分解酵素であることがわかった^{2,3)}.

今回, 前立腺癌患者血清の PA を diagnostic products cooperation (DPC) 社の PSA キットを用いて測定し, これと PA の他キットおよび prostatic acid phosphatase (PAP), γ -Sm と比較検討したので報告する.

対象および方法

1985年8月より1987年6月までに千葉大学泌尿器科を受診した, 組織的に確認された前立腺癌未治療33例を対象とした. これらは, アメリカ式の stage 分類⁴⁾

により, A₁ 3, A₂ 1, B NX 2, staging pelvic lymphadenectomy を施行した B pN₀ 1, C は NX 4, リンパ節転移のあった D₁ 6 (pN₁ 3, pN₂ 3), D₂ は 16であった. A₂, B pN₀ の各1例および D₁ の4例 (pN₁ 3, pN₂ 1) は放射線医学総合研究所にて速中性子線による放射線療法を行った⁵⁾. B NX の2例, C NX の4例および D₂ 全例は去勢+ホルモンの内分泌療法を行った⁶⁾. また, 同時期に治療中の検体も測定したが, この中の制癌例および再燃例36に対して40回の測定を行い, これらの同一人の測定は1~2回であった. 非前立腺癌対照として, 手術により組織学的に確認された前立腺肥大症15, 慢性前立腺炎5, 尿路結石5, 膀胱腫瘍7, 睪丸腫瘍5, 腎癌3, 泌尿性器以外の悪性腫瘍30について測定したが, いずれも男性である.

正常値の設定には, 千葉県一地区において行われた前立腺検診において, 触診上前立腺に異常を認めなかった50歳~84歳 (50歳代17, 60歳代20, 70歳代15, 80

歳代7)の測定値より行った。これより59例の平均値+3 S.D. が4 ng/ml のためこれを正常上限値とした。

DPC社のPSAキットは、2抗体法のradioimmunoassayであり、被検血清および標準PAに対してウサギ抗PA抗体と¹²⁵I標識PAを加え、室温16~20時間インキュベート後、第2抗体としてヤギ抗ウサギ血清を加え、3,000×g 15分遠沈し、¹²⁵I PAの百分率(B/T%)と標準PAとの曲線より被検血清中のPA濃度を測定した。同一検体でPAP(栄研)、 γ -Sm(中外)、PA(栄研、トラベノール)を測定した。

結 果

1. DPC社PSAキットの基礎的検討

1) 再現性試験

a) Intraassay 低(1.9 ng/ml)、中(4.2 ng/ml)、高(10.5 ng/ml)の3濃度のコントロール血清とプール血清(2.4 ng/ml)を用いて、10回の測定を行った。結果はCV 4.6~9.7%と良好であった。

b) Interassay a)と同一血清を用いて12日間繰り返し測定を行った。結果はCV 3.7~6.1%と良好であった。

2) 希釈試験

2濃度のコントロール血清(50.0 ng/ml, 12.6 ng/ml)をPAを含まない血清(0標準血清)で2~64倍に希釈し測定した。いずれも良好な直線性を示した(Fig. 1)。

3) 添加回収試験

1)のa)で用いた低、中、高3濃度のコントロール血清に等量の0標準血清および6濃度(1, 2, 5, 10, 20, 50 ng/ml)の標準血清を加え、各検体の計算値および実測値から回収率を求めた。その回収率は低100~130%、中92~114%、高濃度コントロール血清96~106%と満足する結果が得られた(Fig. 2)。

2. 良性前立腺疾患および非前立腺疾患におけるPA

各疾患における陽性率は、前立腺肥大症73%、慢性前立腺炎20%、尿路結石0%、膀胱腫瘍0%、睪丸腫瘍0%、腎癌0%、泌尿器外の悪性腫瘍3%(陽性例は脳腫瘍1)であった(Fig. 3, 4)。

3. 未治療前立腺癌のPAおよびPAP

PAにおけるstage別の陽性率はA75%(A₁ 67%, A₂ 100%), B, C, D₁, D₂はともに100%であった(Fig. 4)。PAPの陽性率はそれぞれA33%(A₁ 0%, A₂ 100%, B 0%, C100%, D₁ 67%, D₂ 80%)であり(Fig. 5)、PAの異常値がPAPより低病期よりみられたが、前立腺肥大症のPA, PAPの陽性率もそ

れぞれ73%, 33%とPAのほうが高値であった。こころみに正常上限を10 ng/mlとして、前立腺癌各stageの陽性率をみると、A25%, B 0%, C100%, D₁ 67%, D₂ 100%となりほぼPAPと同じ陽性率になった。

4. 前立腺癌の経過とPA, PAP

内分泌療法を施行した4例(C NX 1, D₁ (pN₂) 1, D₂ 2)の治療前および治療開始2週, 1カ月, 2カ月, 3カ月におけるPAとPAPを測定しその推移をみた(Fig. 6, 7)。PAは治療開始後2週で2例は陰性化し、他の1例も2カ月の時点で陰性化したのが3カ月で1例陽性のままであった。PAPは1カ月の時点で3例陰性化し、2カ月の時点で全例陰性化したのが、2カ月の時点で陰性化した例はPA 3カ月にて陽性例で、治療開始後6カ月のPAPにて高値となり、8カ月で全身および局所の再燃をした。

制癌30検体のうち、1検体はPA陽性であったが、この例は8カ月後に再燃した。同症例はPAP陰性であったが、再燃時PAPも高値となった。PA陰性の29例はその後、6カ月まで再燃はなかった。再燃10検体のうち、PAは全例、PAPは9検体で陽性であったが、PA陽性、PAP陰性の1例は癌死したが、PAPは最後まで陰性であった。

5. 前立腺摘除重量とPA

前立腺摘除術により、組織的に前立腺肥大症を確認した患者の手術前、後のPAの差と、摘除重量との関係を調べた。手術後の採血は3カ月の時点で行った。その結果、両者は $r=0.73$ と良い相関を示した(Fig. 8)。

6. 他のPAキットとの関係

DPCで測定したPAと栄研およびトラベノールでの値との関係をみた。PA(DPC)は1,000 ng/ml以上を測定していないため、これ以下のものを検討した。PA(DPC)-PA(栄研)、PA(DPC)-PA(トラベノール)それぞれ $r=0.82$, $r=0.90$ と良い相関を示した(Fig. 9, 10)。

7. γ -Sm, PAPとの関係

前立腺癌のPA(DPC)と γ -SmおよびPAP(栄研)との関係を調べた。前項と同様にPA(DPC)にて1,000 ng/ml以上の測定値を除いた。PA(DPC)- γ -Sm, PA(DPC)-PAPそれぞれ $r=0.62$, $r=0.61$ とあまり相関性は良くなかった(Fig. 11, 12)。

考 察

PAPは、前立腺癌のマーカーとして、すでに確立されているが、low stageでの陽性率は低く、D₂に

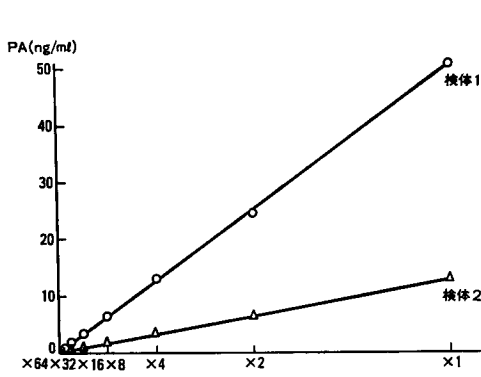


Fig. 1. 希釈の測定に及ぼす影響

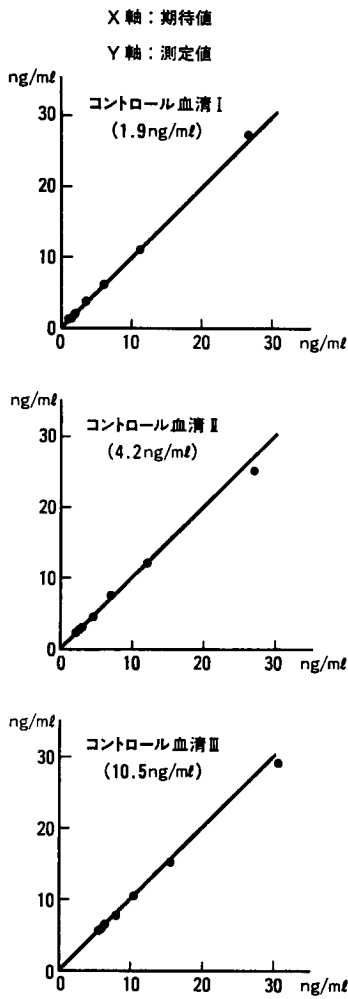


Fig. 2. 添加回収試験

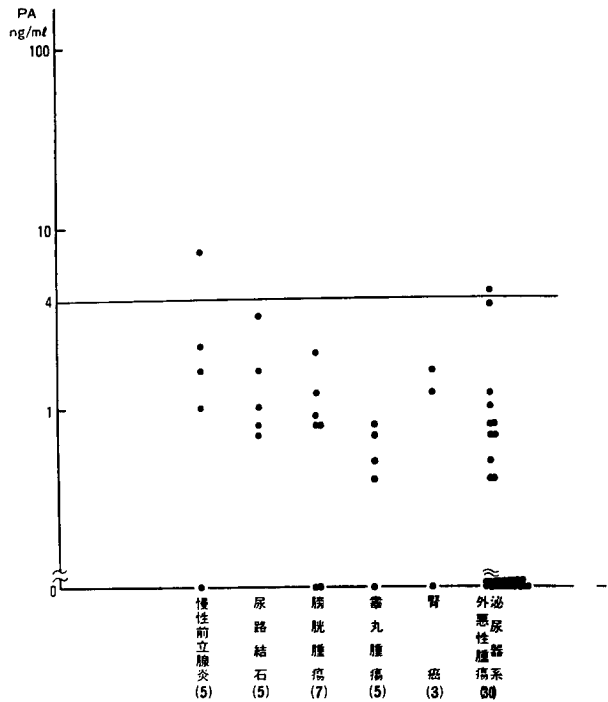


Fig. 3. 前立腺癌および前立腺肥大症以外の PA 値

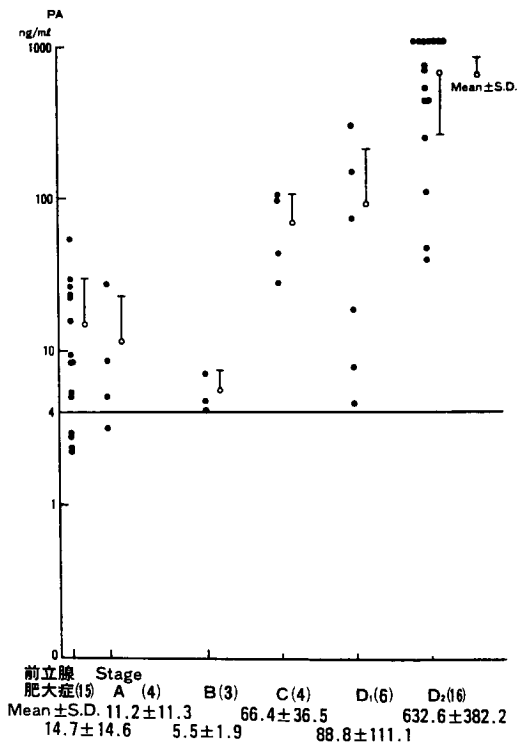


Fig. 4. 未治療前立腺癌および前立腺肥大症における PA 値

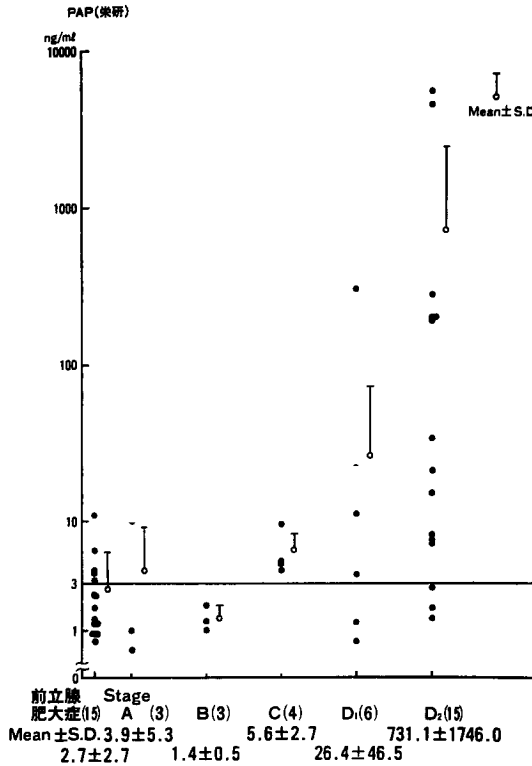


Fig. 5. 未治療, 前立腺癌および前立腺肥大症における PAP 値

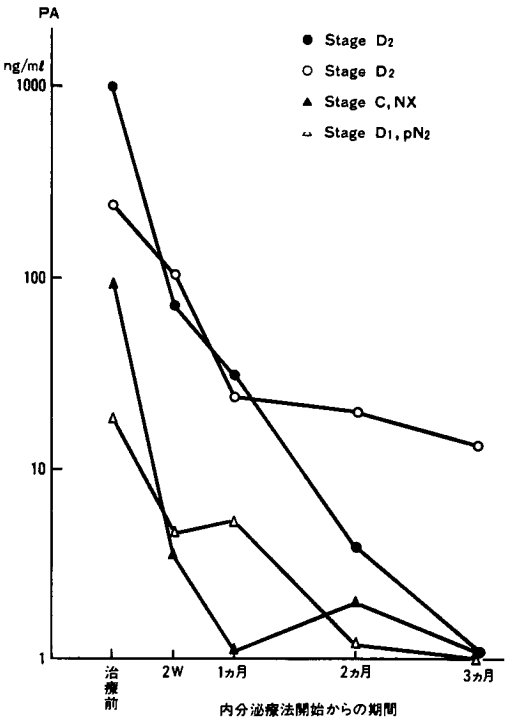


Fig. 6. 内分泌療法による PA 値の推移

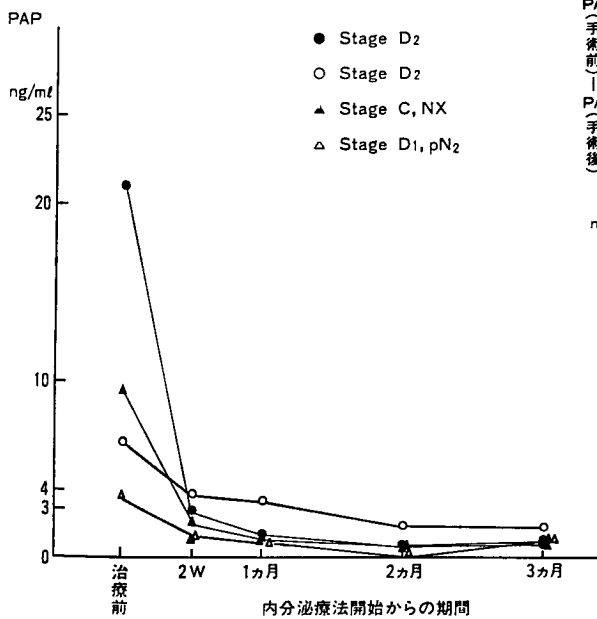


Fig. 7. 内分泌療法による PAP 値の推移

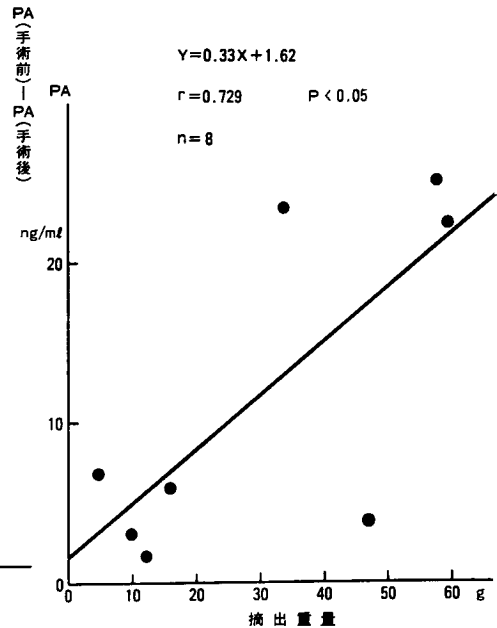


Fig. 8. 前立腺肥大症. 摘除重量と PA (手術前) - PA (手術後) との相関

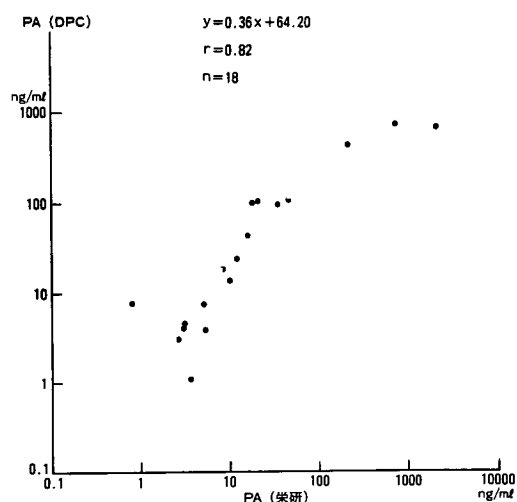


Fig. 9. PA (DPC) と PA (栄研) の測定値の相関

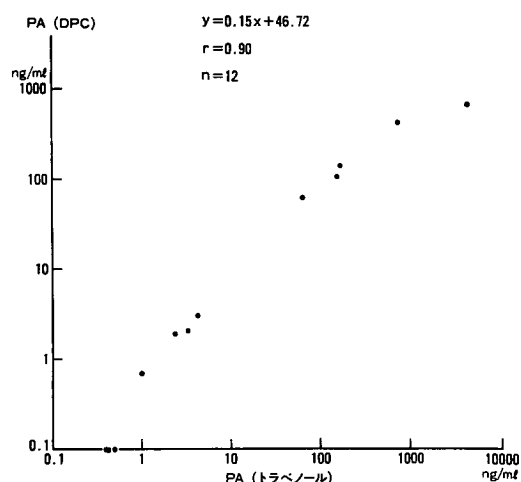


Fig. 10. PA (DPC) と PA (トラベノール) の測定値の相関

においても約20%の陰性例がある⁷⁾。精漿より見いだされた γ -Sm は⁸⁾その後、前立腺組織特異抗原であることがわかったが、low stage よりの陽性率が高く、D₂における陽性率はPAPよりも高率であり⁹⁾、新しいマーカーとして注目されている。PAにおいても、欧米、本邦で種々キットを用いての臨床検討の報告¹⁰⁻¹⁶⁾がなされてきたが、low stage から陽性率の良さは諸家一致しており、今回もそれがみられた。

PAの正常上限については、50歳以上の健常男子の平均 +3 S.D.^{10,11)}、20歳以上の健常男子の平均 +2 S.D.^{12,13)} または健常男子の上限¹⁴⁾などが用いられた。今回の検討では50歳以上の健常男子の平均 +3S.D.

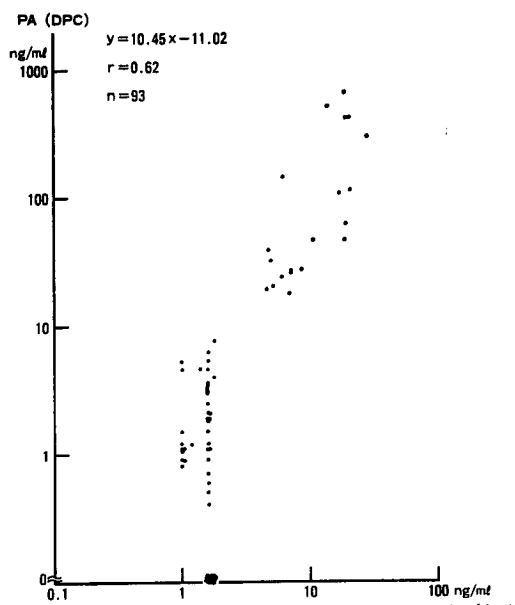


Fig. 11. PA (DPC) と γ -Sm の測定値の相関

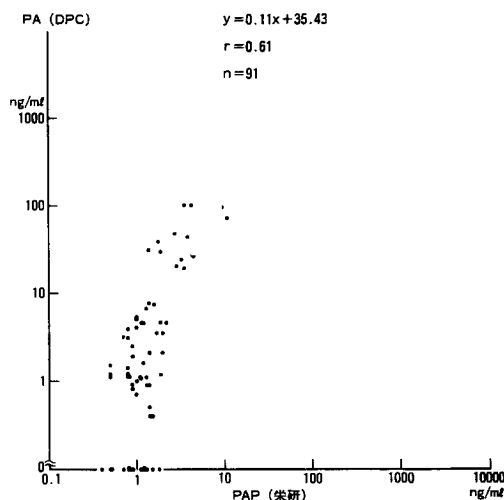


Fig. 12. PA (DPC) と PAP (栄研) の測定値の相関

をとり4 ng/mlとした結果、前立腺肥大症に高い陽性率をみた。PAの前立腺肥大症の陽性率は、栗山ら¹⁷⁾69%、三木ら¹⁴⁾68%、Scamondsら¹⁸⁾56%、塚本ら¹³⁾64%、橋本ら¹²⁾41%と高く、本報告もこれを裏付けることとなった。前立腺肥大症の陽性率を低くするために、正常上限値を高くしようとして三木ら¹⁴⁾、塚本ら¹³⁾は10 ng/ml、橋本ら¹²⁾は20 ng/mlと第2の上限値を任意に設定した結果、陽性率はそれぞれ12%、6%、7%に低下した。この方法に従い上限値を10 ng/

ml としても本報告では前立腺肥大症の陽性率が40%と高率であった。この理由としては、PAPの陽性率が33%と一般に前立腺肥大症の陽性率とされている6~11%¹⁹⁾とくらべて高く、使用した材料が手術症例のため、大きな腺腫にかたよっている可能性があった。

PAの前立腺癌におけるstage別陽性率は、諸報告ではA33~100%, B50~100%, C50~100%, D₁80~100%, D₂92~100%とlow stageからの陽性率はPAPよりも高率であり^{10-18, 20)}、今回の検討も同様であった。PAの正常上限値を高く設定したときでも、C, DでPAPよりも陽性率が高いとする報告¹⁰⁾もあるが、Cでは100%から40%へ、Dでは92%から73%へと陽性率が低下したとする報告もあり¹³⁾、今回の検討にてもA~D₁まではPAPとの陽性率の差はなくなった。さらに、経過観察例において、制癌、再燃において1例ずつみられたPAP陰性、PA陽性例が正常上限値を高く設定することによりPA陰性となり、PAP以上の有用性はなくなる結果となった。以上よりPAにおいては、正常上限値を4 ng/mlとして、経過観察にてPAPで把握できない再燃例を早期に発見することは一つの利点と考えられる²¹⁾が、上限値の設定については、より多数例の検討が必要であろう。

Seamondsら¹⁸⁾は、PA高値例は早期癌、前癌病変の存在を示唆するとしている。しかし今回組織学的に前立腺肥大症を確認したものが、切除重量とPAとの間に相関を示しているの、PA高値即異常とはいえなかった。

PAとPAPとは良い相関をいうもの¹⁴⁾があるが、低いというものが多く^{10, 11, 13)}、本報告も後者であった。PAと γ -Smとは相関は低いとする報告^{20, 22, 23)}が多いが、今回の検討でも同傾向であった。これよりPAは、PAPや γ -Smと異なる新しいマーカーであるといえる。今後これらを用いて、早期診断や治療による経過観察への応用が広まることが予想される。

結 語

DPCキットを用いて、PAの前立腺癌における有用性を検討して以下の結果を得た。

1) 未治療前立腺癌33例で、PAおよびPAPの陽性率はそれぞれA₁ 67%, 0%, A₂ 100%, 100%, B 100%, 0%, C 100%, 100%, D₁ 100%, 67%, D₂ 100%, 80%であり、PAの方がlow stageより陽性率が高かった。

2) 前立腺肥大症のPAは73%, PAPは33%に異常値を示した。

3) PAの他キットとの関係は、対栄研キットは $r=0.82$ 、対トラベノールキットは $r=0.90$ と高い相関関係を認めた。

4) PAと γ -SmおよびPAPの間では $r=0.62$ および $r=0.61$ といずれも相関性は良くなかった。

5) 再燃例においても、PAPよりPAが早くから上昇することを経験し、PAの経過観察における有用性がみられた。

以上より本キットの有用性とPA測定の意義を再確認した。

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) Watt KWL, Lee P-J, M, Timkulu T, Chan W-P and Loo R. Human prostate-specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci* 83: 3166-3170, 1986
- 3) Lundwall Å and Lilja H: Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Letters* 214: 317-322, 1987
- 4) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. In: *Urology*, Campbell, M.F., 5th. ed. p 1463, Saunders Co., Philadelphia, 1986
- 5) 秋元 晋, 布施秀樹, 島崎 淳, 森田新六, 恒元博: 前立腺癌の放射線療法. *日泌尿会誌* 78: 1584-1590, 1987
- 6) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳, 矢谷隆一: stage D₂ 前立腺癌の内分泌療法. *日泌尿会誌*, 投稿中
- 7) 島崎 淳, 布施秀樹: 前立腺癌の腫瘍マーカー. *臨泌* 39: 379-386, 1985
- 8) 原 三郎, 井上徳治, 山崎春生, 福山 武, 岩崎裕志: ヒト精漿の法医免疫学的研究. *日法医誌* 21: 315, 1967
- 9) 布施秀樹, 榊年清, 片海善吾, 島崎 淳: 前立腺癌患者血清中 γ -セミン/プロテイン. *泌尿紀要* 31: 81-85, 1985
- 10) 大橋輝久, 赤木隆文, 林 俊秀, 小沢秀夫, 山田大介, 松村陽右, 大森弘之, 平木祥夫, 青野 要, 田原葉子, 広中孝作, 宮野秀明: 前立腺癌マーカーとしての血清前立腺特異抗原(PA)の臨床的検討. *西日泌尿* 49: 503-507, 1987
- 11) 布施秀樹, 秋元 晋, 島崎 淳: 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. *泌尿紀要* 32: 1813-1819, 1986
- 12) 橋本 博, 山内 薫, 徳中荘平, 八竹 直, 大塚晃, 南 茂正, 石田初一, 宮本 力: 前立腺癌の血清学的診断における前立腺特異抗原の臨床的評価. *日泌尿会誌* 78: 253-259, 1987
- 13) 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
- 14) 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 法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
- 15) Ahman FR and Schifman RB: Prospective comparison between serum monoclonal prostate specific antigen and acid phosphatase measurements in metastatic prostatic cancer. *J Urol* **137**: 431-434, 1987
- 16) Kuriyama M, Shinoda I, Takeuchi T, Ban Y, Kawada Y, Nishiura T, Yoshiki T, Okada K, Yoshida O, Hamami G, Kamidono S, Mita T and Terasoma K: Clinical evaluation of prostate-specific antigen with an EIA: A cooperative study. *西日泌尿* **49**: 1431-1438, 1987
- 17) Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela LA, Nishimura T, Murphy GP and Chu TM: Quantitation of prostate-specific antigen by sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* **40**: 4658-4662, 1980
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 大橋輝久, 赤木隆文, 入江 伸, 小浜常昭, 那須保友, 東條俊司, 武田克治, 吉本 純, 松村陽右, 大森弘之: 前立腺癌 マーカーの臨床的研究—, PAP, γ -Sm, PA について—. 日泌尿会誌 **78**: 1403-1408, 1987
- 21) 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
- 22) 秋元 晋, 布施秀樹, 赤倉功一郎, 島崎 淳: 前立腺癌における前立腺特異抗原, 前立腺性酸性フォスファターゼおよび γ -セミノプロテイン. 第6回腫瘍マーカー研究会記録, 227-229, 1987
- 23) 松田 稔, 多田安温, 中野悦次, 宮本 力, 園田孝夫: 前立腺癌における各種マーカーの動態. 臨床病理 **68**: 98-105, 1986

(1987年11月25日迅速掲載受付)