

前立腺癌における前立腺特異抗原測定キットの比較

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, 島崎 淳

COMPARISON OF 3 ASSAY KITS OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN SERUM OF PROSTATIC CANCER

Susumu AKIMOTO, Koichiro AKAKURA and Jun SHIMAZAKI

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)

The serum prostate specific antigen (PA) of the patients with prostatic cancer were determined with 3 assay kits, the Diagnostic Products Cooperation (DPC) kit, the Eiken kit and the Dainippon Pharmaceutical Co. (MARKIT F) kit. The first 2 assay kits involve radioimmunoassay and the latter EIA. For comparison, prostatic acid phosphatase (PAP) and γ -seminoprotein (γ -Sm) were determined using an Eiken kit and Chugai kit. Efficiency of the DPC kit, Eiken kit and the MARKIT F kit for untreated prostatic cancer was 26, 25 and 36%, respectively. The PA level measured using the Eiken kit and the MARKIT F kit both well correlated to the PAP level, but with the DPC kit correlation was slightly low. The PA level measured using the 3 different kits correlated poorly with the γ -Sm level. The PA values obtained with 3 different assays from patients with prostatic cancer were highly correlated, but showed great differences in the values measured. When the standards used in the DPC kit were analyzed by the Eiken kit, the DPC standards as measured by the Eiken kit had only about half of their assigned values. The same standards were analyzed by the MARKIT F kit, the standards yielded measured values about one third of their assigned values. When the standards used in the MARKIT F kit were analyzed by the Eiken kit, the MARKIT F standards yielded measured values about 2.5 fold of their assigned values.

The differences between the values obtained with the 3 assay kits presented a serious problem in clinical use of PA. Standardization of these assay kits will be awaited.

(Acta Urol. Jpn. 34: 2143-2148, 1988)

Key words: Prostate specific antigen, Prostatic cancer, Assay kit

緒 言

前立腺特異抗原 (PA) は, Wang, Chu ら¹⁾により発見された, 前立腺性酸性ホスファターゼ (PAP) と異なる腫瘍マーカーである。近年, 本邦においても種々のキットが発売され, これらを用いて測定が行われるようになった。しかし, 特異性が低いこと, 他のマーカー (PAP および γ -セミノプロテイン (γ -Sm)) との相関性がキットにより大きく異なる²⁻⁵⁾ことなど, 問題点も明らかになってきた。今回, 前立腺癌において, PA 3 キットの比較を行ったので報告する。

対象および方法

1985年8月から1987年12月までに千葉大学泌尿器科を受診し, 組織的に確認された前立腺癌未治療33例

(stage A₁ 3, A₂ 1, B (N_x 4, pNo 1), C N_x 4, D₁ 6, D₂ 14), 同時期に治療中の主として D₂ の63例および前立腺摘除術を行った前立腺肥大症15例を対象とした。stage 分類は, 前立腺癌取り扱い規約⁶⁾によった。使用したキットは, PA は Diagnostic Products Cooperation (DPC), 栄研および大日本製薬 (マーキット F) であり, 前二者は RIA 法, 後者は EIA 法である。cut off 値は, それぞれ 4, 3 および 3.6 ng/ml である。DPC と大日本製薬キットの2つは, 50歳以上の健常成人59例についても検討した。なお, 検出率 = 異常値の前立腺癌数/前立腺癌総数 × 100 (%) 特異性 = 正常値の前立腺肥大症数/前立腺肥大症総数 × 100 (%), 診断効率 = 検出率 × 特異性/100 (%) として求めた。2群間の有意差の検定は, t 検定を用いた。

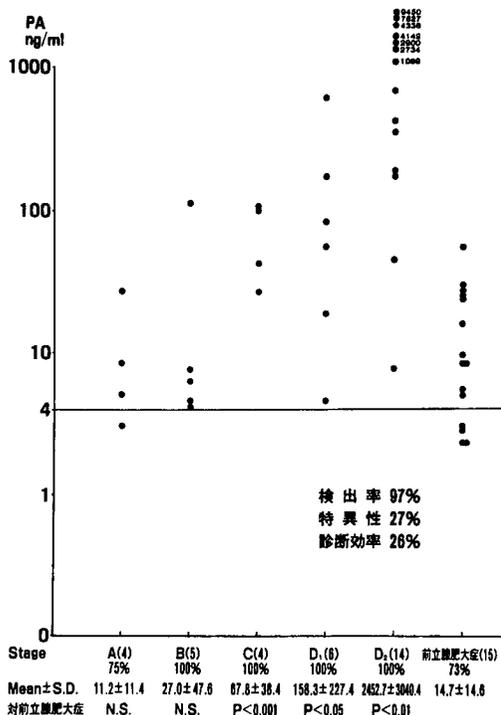


Fig. 1. Relation of the concentration of PA using the Diagnostic Products Cooperation (DPC) kit to the clinical stage of prostatic cancer and to benign prostatic hypertrophy undergoing prostatectomy

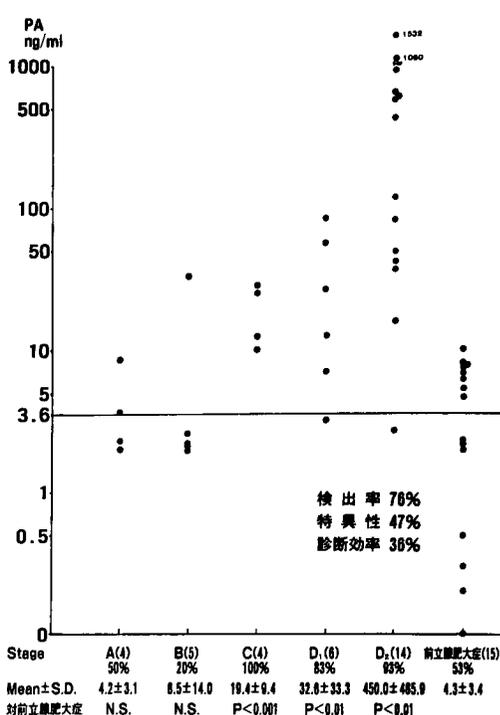


Fig. 2. Relation of the concentration of PA using the Dainippon Pharmaceutical Co. (MARKIT F) kit to the clinical stage of prostatic cancer and to benign prostatic hypertrophy undergoing prostatectomy.

結 果

1. 未治療前立腺癌および前立腺肥大症における PA DPC, 大日本製薬および栄研キットの前立腺癌における検出率は、それぞれ97, 76および91%であり、前立腺肥大症における特異性は27, 47および27%であった。したがって、診断効率は26, 36および25%となり、大日本製薬キットが最も高いが、これは大日本製薬キットの測定値が他2キットよりも小さいため、検出率の低下もあるがむしろ特異性の上昇をもたらしたことによる (Fig. 1, 2, 3).

2. 制癌・再燃例における PA

制癌42症例 (43検体), 再燃16症例 (27検体) のPA各キットにおける測定値を示す。同一血清を DPC, 大日本製薬, 栄研キットの順に測定したが、制癌例においては、5検体のみ栄研キットにて測定した。未治療例と同様に、DPC キットが最も高値に、大日本製薬キットが最も低く測定された (Fig. 4).

3. 前立腺癌および健常成人における PA 各キットの相関性

未治療および治療中の前立腺癌における検討では、DPC と大日本製薬キットとの相関性は高いが、回帰係数は0.17と小さく、個々の測定値が両キットにおいて、大きく異なっていた。DPC と栄研キット、大日本製薬と栄研キットの間でも同様に相関性は良いが、回帰係数はそれぞれ0.33および1.78と1より大きくはずれていた (Fig. 5, 6, 7). 各キットでの測定可能範囲は、DPC 0.5~50 ng/ml, 大日本製薬 1.5~300 ng/ml および栄研 1.0~100 ng/ml のため、高濃度 PA における相関性をみた。測定値 100 ng/ml 以上ものは相関性が低下し、回帰係数の値がさらに小さくなることが示された。50歳以上の、触診上前立腺に異常を認めなかった健常成人59例の DPC および大日本製薬キットとの間の相関性をみると、相関性はきわめて低かった (Fig. 5). すなわち、測定範囲外の高値もしくは低値での検体の多い場合には、相関性が悪くなった。

4. PA 各キットと PAP および γ -Sm との相関前立腺癌において、PA と PAP との相関性は大日

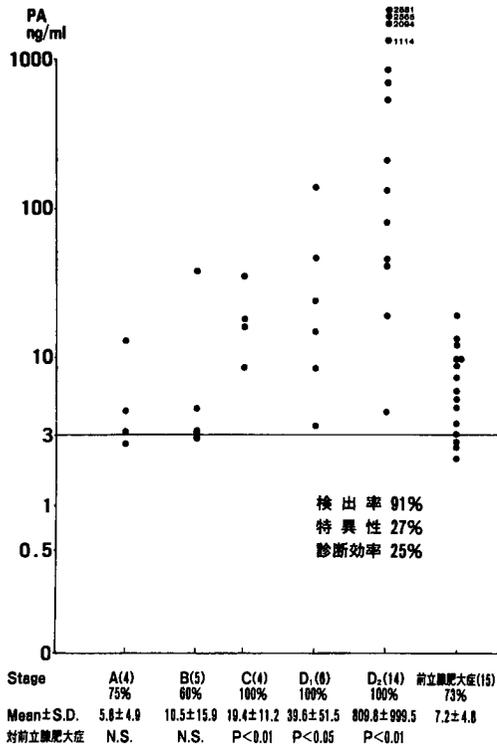


Fig. 3. Relation of the concentration of PA using the Eiken kit to the clinical stage of prostatic cancer and to benign prostatic hypertrophy undergoing prostatectomy

本製薬および栄研キットは良く、DPC キットはやや不良であった。γ-Sm との相関性は、いずれの PA も低かった (Table 1)。

5. PA 各キットの標準血清の他キットによる測定
DPC キットの標準液を大日本製薬および栄研キットにて、大日本製薬キットの標準液を栄研キットにて測定した。いずれの場合にも、相関性は良いが (r=1), 回帰係数はそれぞれ0.30, 0.47 および2.30と1から大きくはずれており、各キットの標準値の設定が著しく相違していることが判明した (Fig. 8)。標準血清の測定より得た回帰直線より求めると、大日本製薬キットにて 3.6 ng/ml (cut off 値) は、DPC および栄研キットではそれぞれ10.8および 12.3 ng/ml となり、これらの値を仮に DPC および栄研キットの cut off 値とすると、診断効率はそれぞれ 44, 56% となり、実際の cut off 値での大日本製薬 > DPC = 栄研キットと全く逆の結果となった。

考 察

PA は、本邦においてもすでに、数種のキットを用

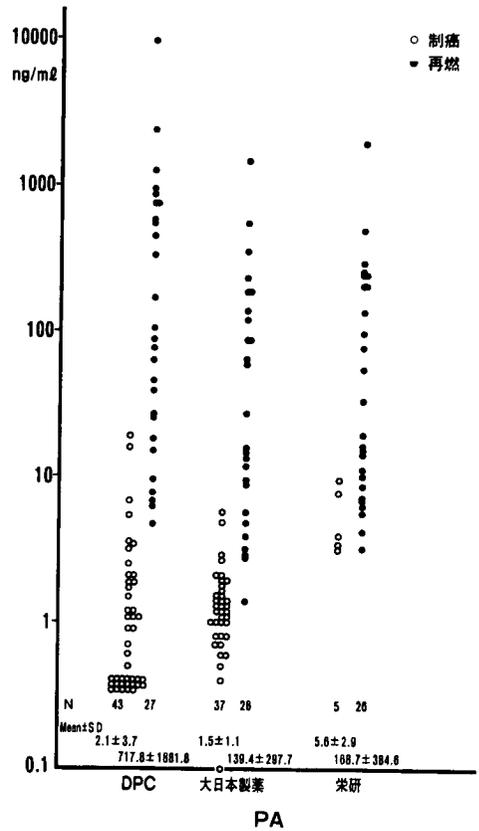


Fig. 4. Concentration of PA in patients with prostatic cancer during treatment. (○: well-controlled patients, ●: reactivated patients)

いての前立腺癌での測定がなされてきている。すなわち、栄研²⁻⁴⁾、大日本製薬^{5,7,8)}、Cetus⁹⁾、和光^{5,10)}、Yang Laboratory^{11,12)} および DPC¹³⁾ キットの報告がある。PA は一般に特異性が低いとされているが^{3,14,15)}、今回の検討では前立腺摘除術を行った比較的大きな腺腫を材料として用いたので、さらに既発表よりも特異性は低下した。摘除重量とマーカー値とが相関することは、PAP, γ-Sm および PA 3 マーカーともに認められ、このことはすでに報告した^{13,16)}。PA のキット間の比較検討を行った報告は少なく、本邦では1, 2の報告があるのみである。われわれは、第6回腫瘍マーカー研究会において、前立腺癌を用いて、Cetus, 栄研, 和光およびトラベノール各キット間の比較を行い、相関性は和光キットを除いて良いが、回帰係数がそれぞれ大きく異なることを報告した¹⁷⁾。今回の標準血清を他キットにて測定する検討の

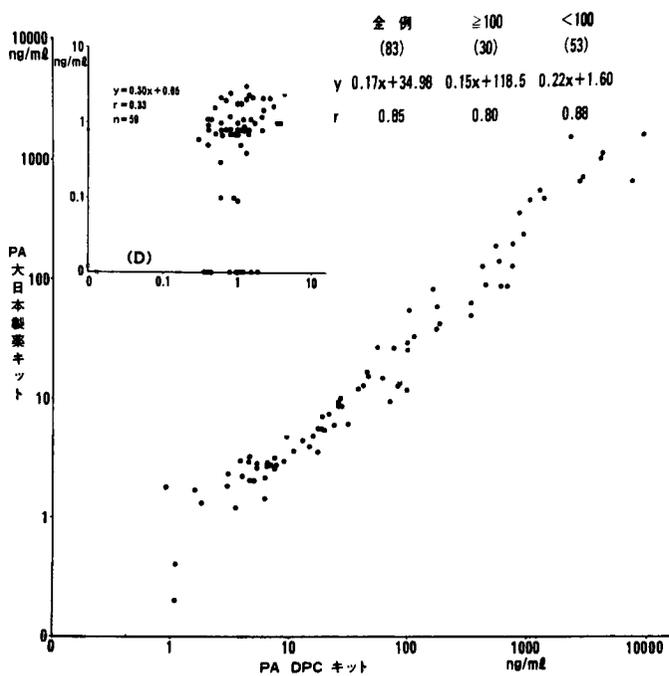


Fig. 5. Correlation between PA using the DPC kit and that using the MARKIT F kit in prostatic cancer and non-cancerous males more than 50 years old (insert)

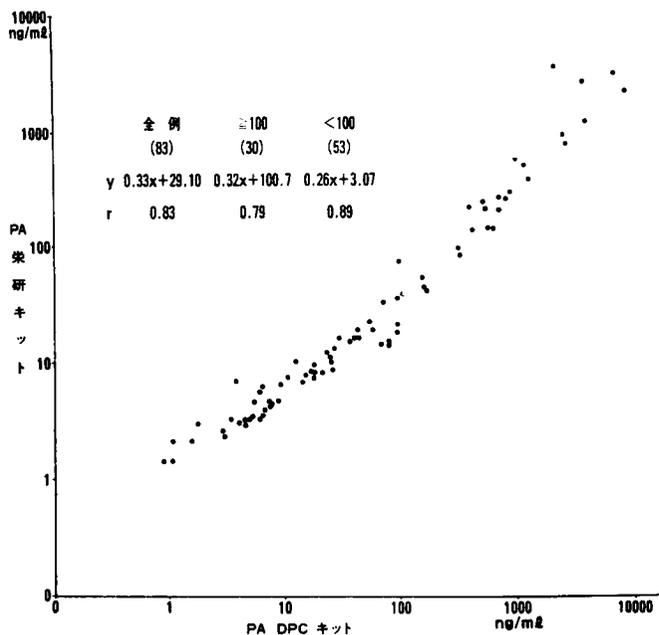


Fig. 6. Correlation between PA using the DPC kit and that using the Eiken kit in prostatic cancer

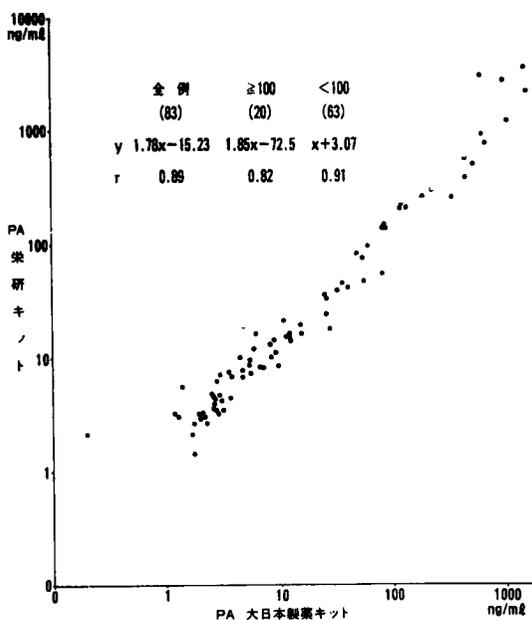


Fig. 7. Correlation between PA using the MARKIT F kit and that using the Eiken kit in prostatic cancer

Table 1. Correlation between PA obtained with 3 different kits and PAP or γ -Sm in prostatic cancer

PAP 対 (n=81)	PA DPC キット	$r=0.60$
	大日本製薬キット	$r=0.82$
	栄研キット	$r=0.81$
γ -Sm 対 (n=76)	PA DPC キット	$r=0.34$
	大日本製薬キット	$r=0.41$
	栄研キット	$r=0.35$

結果、標準値の設定が著しく相違していることが判明したが、最近、アメリカにおいて他キットを用い、同様の報告¹⁸⁾がなされた。標準値の設定が各キットにおいて異なることの原因としては、1) 抗原の精製段階 2) 標識抗原の変性、分解の程度等の各キットの相違が考えられよう。現在、本邦において複数キットによる PA 測定が広く行われていることを考えると、使用するキットが異なる施設間の比較が困難であることの不都合は多く、マーカー測定上の大問題であろう。早急に PA の標準値の統一化を計ることが望まれる。

結 語

1985年8月から1987年12月までに、千葉大学泌尿器科を受診した未治療33例、既治療63例の前立腺癌およ

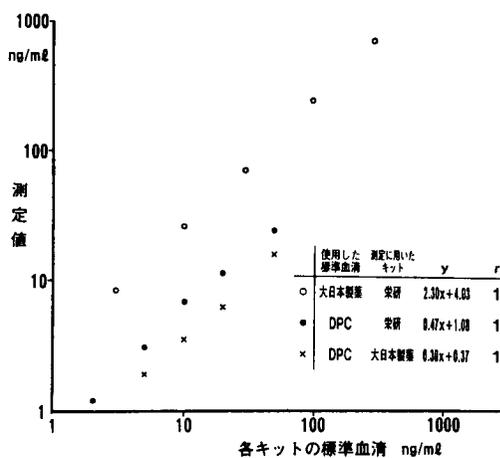


Fig. 8. PA in accompanied standard serums assayed with other kits

び15例の前立腺肥大症を対象として、DPC、大日本製薬および栄研キットの PA 3 キット間の比較検討を行い、以下の結論を得た。

1. 未治療前立腺癌の診断効率、大日本製薬>DPC=栄研キットの順に良好であった。

2. PA 3 キット間の相関性は良好であったが、個々の値は大きく相違し、大日本製薬キットにおける測定値が最も低かった。

3. 標準値の設定が3キットとも大きく相違しており、大日本製薬キットによる診断効率が高いことの理由は、同キットにおける標準値が3キット中最も低値に設定されていることによる。

本論文の要旨は、第455回日本泌尿器科学会東京地方会(1988年3月17日)において発表した。

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) 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, 倉田洋文: 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
- 3) 塚本泰司, 熊本説明, 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
- 4) 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
- 5) 吉貴達寛, 岡田謙一郎, 大石賢二, 吉田 修: 前立腺癌における各腫瘍マーカーの臨床的意義 —前立腺酸性ホスファターゼ(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—. *泌尿紀要* 33: 2044-2049, 1987
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌の組織学的分類. 前立腺癌取扱い規約, 第1版, pp. 40, 金原出版, 東京, 1985
- 7) 栗山 学, 竹内敏視, 篠田育男, 高橋義人, 坂義人, 西浦常雄, 岡野 学, 河田幸道: Markit-F PAによる前立腺特異抗原の測定. *臨床検査機器・試薬* 9: 621-628, 1986
- 8) 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 co-operative study. *Nishinohon J Urol* 49: 1431-1438, 1987
- 9) 布施秀樹, 秋元 晋, 島崎 淳: 前立腺酸性ホ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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 朴 英哲, 際本 宏, 西岡 伯, 辻橋宏典, 光林若, 松浦 健, 秋山隆弘, 栗田 孝, 宮本 力: 前立腺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
- 13) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳: 前立腺特異抗原(PA)の前立腺癌における検討. *泌尿紀要* 34: 636-642, 1988
- 14) 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
- 15) Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS and Redwine E: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317: 909-916, 1987
- 16) 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
- 17) 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, 前立腺性酸性ホ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
- 18) Hortin GL, Bahnson RR, Daft M, Chan K M, Catalona WJ and Ladenson JH: Differences in values obtained with 2 assays of prostate specific antigen. *J Urol* 139: 762-765, 1988

(1988年6月3日迅速掲載受付)