

[泌尿紀要27巻3号]
[1981年3月]

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

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

国 方 聖 司
加 藤 良 成
辻 橋 宏 典
片 岡 喜 代 徳
秋 山 隆 弘

ナニワ医学サービスセンター

宮 本 力

EARLY DETECTION OF PROSTATIC CANCER RADIOIMMUNOASSAY FOR PROSTATIC ACID PHOSPHATASE AND ULTRASONOGRAPHY OF PROSTATE

Seiji KUNIKATA, Yoshinari KATO,
Hironori TSUJHASHI, Kiyonori KATAOKA
and Takahiro AKIYAMA

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

Tsutomu MIYAMOTO

From the Naniwa Medical Service Center

Thirty-seven patients with prostatic cancer who were treated at our clinic during 5 years from May 1975 to May 1980 were reviewed. A study was made with emphasis on the diagnostic and therapeutic usefulness of transrectal ultrasonotomography and the measurement of serum prostatic acid phosphatase by radioimmunoassay, which was compared with that of enzyme assay (Penyl phosphate).

1. Ultrasonographic diagnosis agreed with histological results for 27 (90%) of 30 cases. Of 8 cases which could not be diagnosed by any other examination, 6 cases were suspected or established the diagnosis of prostatic cancer by transrectal ultrasonotomography. This examination showed its possibility to diagnose early cancer of the prostate.

2. Serum from 15 patients with prostatic cancer and 52 patients without prostatic cancer were studied by radioimmunoassay (GammaDab®/ radioimmunoassay Kit) and enzyme assay using penyl-phosphate. When the upper limit for radioimmunoassay was set at 1.64 ng/ml (mean+2S.D.) from the patients without prostatic cancer, 2 untreated cases showed positive for radioimmunoassay test though their enzyme assay were false-negative.

One case was an intracapsular prostatic cancer. The other was an advanced prostatic cancer with bone metastasis. The assay of the recurrent or treating patients (measured a week after the

beginning of treatment) were also the same result. We conclude that immunological detection of prostatic acid phosphatase is more reliable technique than enzyme assay.

結 言

近畿大学医学部附属病院が開院後、今年5月でまる5年を経過する。その間、37例の前立腺癌を経験したので、当教室の治療成績を報告するとともに、前立腺癌の早期診断および治療効果判定の手段として、われわれがおこなっている Radioimmunoassay を用いた前立腺性酸フォスファターゼ (PAP) 測定および前立腺超音波検査の有用性を検討し、報告する。

対 象

1975年5月から1980年5月までの5年間に、近畿大学医学部泌尿器科学教室において、組織学的に前立腺癌と診断した症例は37例であり、進行度は Whitmore¹⁾ の分類に従うと Table 1 のごとくである。前立腺癌

Table 1. 進行度*と悪性度

	分化型	未分化型	不明	計
A	8	0	0	8
B	1	0	1	2
C	2	4	1	7
D	10	9	1	20
	21	13	3	37

* (Whitmore 分類)

の診断には全例、IVP, UCG, 膀胱鏡検査, 直腸指診, 酸フォスファターゼとくに PAP 測定 (フェニールリン酸法) および ^{99m}Tc-EHDP を用いた骨シンチグラフィを施行し、直腸針生検あるいは TUR-P にて、組織学的診断をおこなった。これらのうち30例に、経直腸的前立腺超音波検査を施行したが、stage 決定には本検査を除外して診断した。また最近治療した15例には、radioimmunoassay を用いた PAP 測定をおこなった。stage 別にみると stage A が37例中8例 (22%) と高頻度に認められたが、これはわれわれが軽度の前立腺肥大症にも積極的に TUR-P を施行している結果、組織学的に偶然に、術前診断しえなかった前立腺癌が発見されたためと思われる。骨シンチグラフィで stage D と診断した症例は20例 (54%) あったが、このうち1例は剖検にて、他臓器への転移を認めるにもかかわらず、骨転移を証明しえなかったことより、炎症あるいは骨折による false positive の症例も

若干含まれていると思われる。

われわれは当初、前立腺癌治療に排尿障害の改善と免疫学的効果を期待して、除睾術および diethylstilbestrol diphosphate (Honvan[®]) 投与の抗男性ホルモン療法に前立腺凍結術を併用していた。しかし前立腺凍結術による排尿障害の改善および免疫学的効果は、当初期待していたほどは認められなかったため、凍結時間などの使用方法およびその適応症例を再検討中で

Table 2. 治療方法

Treatment	no. of cases
Cast. + Honvan ^R + Cryo. (TUR-P)	7 (1)
Cast. + Honvan ^R	14
Cast. + Honvan ^R → Cryo.	3
Cast. + Honvan ^R → Lineac	3
Cast. + Honvan ^R → Estracyt ^R	1
Cast. + Estracyt ^R	1
Estracyt ^R + TUR-P → Lineac	1
Cis-DDP	1
Others	5
Total	37

Cast. (Castration), Cryo. (Cryosurgery)

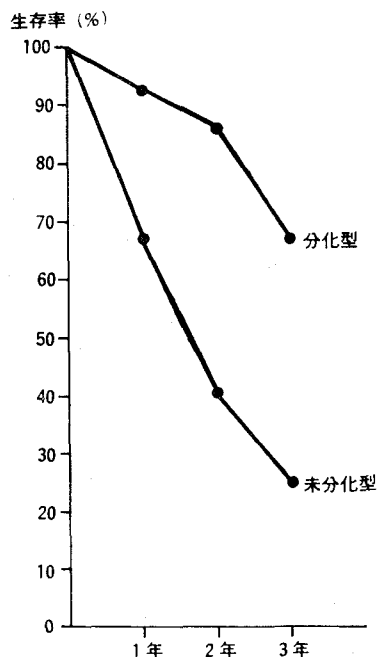


Fig. 1. 組織型別の実測生存率

あり、現在は抗男性ホルモン療法のみを原則として、施行している (Table 2).

また stage C の進行癌症例で、排尿障害の改善の目的にて、TUR-P を施行したところ術後急激な増悪をきたし、以後の治療に何ら反応せず死亡した 1 症例を経験したため、それ以後の症例には排尿障害改善の目的で、TUR-P は行っていない。

1. 治療成績

組織型別の実測生存率は、悪性度の高い未分化型が分化型に比較して、予後の悪い結果となっている (Fig. 1). 一方 stage 別の実測生存率は、進行度の低いものほど、予後がよく、特に前立腺被膜内に病変が限局している stage A・B の早期癌では、3 年生存率が 100% ときわめて良好で、前立腺癌においては、早期診断が非常に重要であると思われた (Fig. 2).

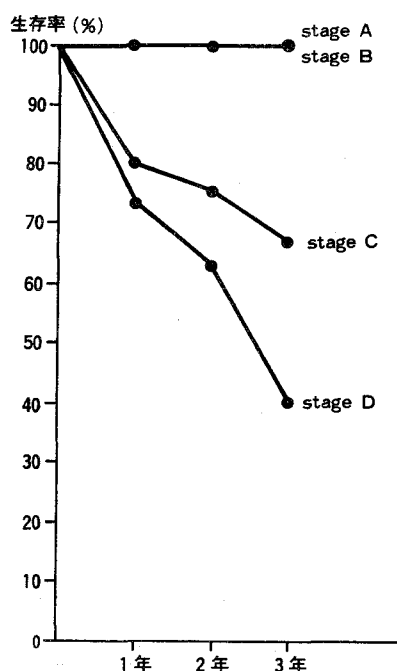


Fig. 2. Stage 別の実測生存率

2. 前立腺超音波検査

すでに当教室の金子ら²⁾が報告しているように、前立腺癌の超音波診断の正診率は 90% と、きわめて高い診断率であった (Table 3).

また本検査以外の従来の検査法 (直腸指診, UCG, 膀胱鏡検査など) では、前立腺癌と診断しえず従来 stage A と考えられていた早期癌の 8 症例中、6 例は本検査法にて、前立腺癌の疑診あるいは確診を得ており、本検査は前立腺癌の早期発見にきわめて有効な診

Table 3. 前立腺超音波検査の診断

超音波検査前の 臨床診断	超 音 波 診 断		
	前立腺癌	前立腺炎	前立腺肥大症
前立腺癌 22 例	21	1	0
前立腺炎 1 例	1	0	0
前立腺肥大症 7 例	5	2	0
計 30 例	27 (90%)	3 (10%)	0

断法と考えられた。

3. radioimmunoassay (RIA) を用いた PAP 測定

最近治療した前立腺癌患者 15 例 (22 検体) とともに、婦人 3 例、膀胱全摘除術を施行した男性の膀胱腫瘍術後患者 4 例、尿路悪性腫瘍患者 9 例、前立腺肥大症患者 13 例、前立腺炎患者 4 例および他の良性疾患患者 19 例に、RIA を用いた PAP 測定をおこない、あわせて従来おこなわれている酵素活性測定法であるフェニールリン酸法による PAP 測定値と比較検討した (Table 4, Fig. 3). RIA による PAP 測定は、GammaDab®

Table 4. 対象症例の RIA を用いた PAP 測定値

Diseases	No. cases	Age	Mean $\pm$ 2S D
Prostatic cancer			
untreated	3	65~76	8.00~2.12
recurrent	1	77	1.67
treated	14	55~76	0.71 $\pm$ 0.87
Female	3	27~40	0.47~1.85
After total cystectomy	4	61~76	0.25~0.78
Urinary tract tumor (male)	9	21~87	0.77 $\pm$ 0.98
B.P.H	13	57~86	0.81 $\pm$ 0.89
Prostatitis	4	28~63	0.61 $\pm$ 0.25
Other benign disease	19	16~72	0.80 $\pm$ 0.90

Radioimmunoassay Kit を用い、二重測定した (Fig. 4). また control serum として、5.0 ng/ml の PAP も同時測定し、assay 内再現性の C.V. が 4% であることを確認した。RIA 法による PAP 測定値は、未治療前立腺癌患者 (stage A 1 例, stage D 2 例) では、異常高値を示したが、非前立腺癌患者群では、全例 2.0 ng/ml 以下であった。しかし前立腺を有しない婦人や膀胱全摘除術を施行した男性の膀胱腫瘍術後患者にも、低値ながら PAP が検出された (Fig. 3). これらの症例中、前立腺を有する非前立腺癌患者 45 例の PAP 値に関して、RIA 法とフェニールリン酸法とで比較すると、両者に相関傾向は認められなかった (Fig. 5).

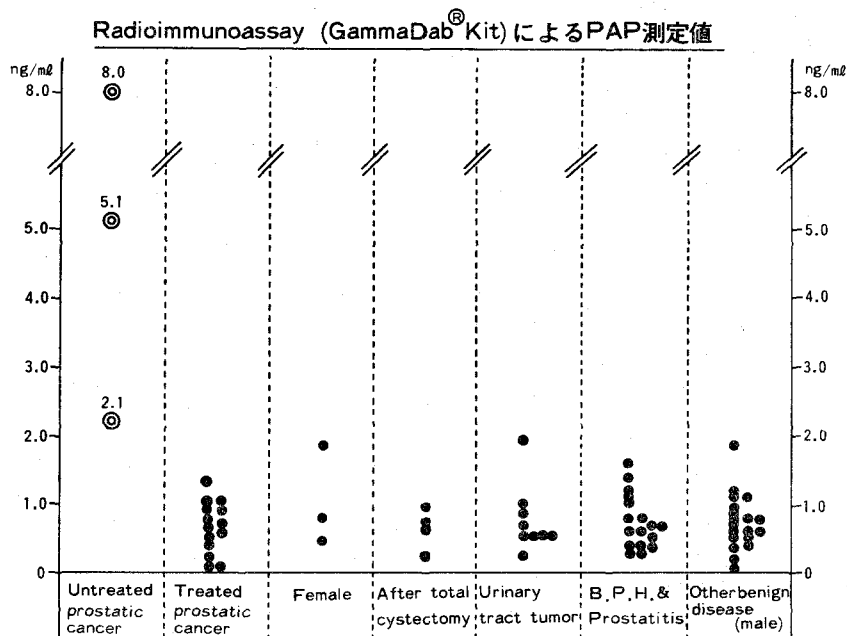


Fig. 3

GammaDab® Kit (RIA) による PAP 測定法

PAP Serum Standard と Patient's Serum
Sample (0, 1.0, 3.0, 30.0, sample 各 100 μ l)



Goat Anti-PAP Serum 100 μ l を加え,
18hr. Incubation (20~27°C)



¹²⁵I-PAP 100 μ l を加え, 3hr. Incubation
(20~27°C)



Precipitating Antiserum Reagent 1ml を加え,
30min. Incubation (20~27°C)



遠心分離 (3200 $\times$ g, 20min., 2~8°C)
上層を除き, Gamma Counter で測定



検量線を作成し, Sample の PAP 値を検定

Fig. 4

またこの非前立腺癌患者群において, RIA 法による PAP 測定値の mean $\pm$ 2 S. D. は 0.78 ± 0.86 であり, これより RIA 法の PAP 値の正常範囲を mean $\pm$ 2 S. D. である 1.64 ng/ml 以下と設定した。

一方前立腺癌患者15例, 22検体の PAP 値を同様に

比較すると, 治療中患者 (治療開始1週間目に測定) および再発患者の PAP 値は, フェニールリン酸法ではすべて正常域にあるのに対して, RIA 法では全例 1.64 ng/ml 以上の高値を示した。逆に治療に反応して臨床的にコントロールされている患者では, 全例 RIA 法による PAP 値は正常域にあった (Fig. 6)。これより RIA を用いた PAP 測定値は, 前立腺癌の活動性をきわめて鋭敏に反映していると思われる。また未治療患者の RIA 法による PAP 値は, 全例異常高値を示したが, このうち2例は, フェニールリン酸法では PAP の正常上限値 0.8 K-AU 以下の false negative を示した。1例 (RIA 法 5.1 ng/ml, フェニールリン酸法 0.4 K-AU) は, 骨転移を有する stage D の進行癌であり, 他の1例 (RIA 法 2.1 ng/ml, フェニールリン酸法 0.6 K-AU) は, 前立腺被膜内に病変が限局した stage A の早期癌であった。以上より, RIA 法を用いた PAP 測定は従来おこなわれている酵素活性測定法であるフェニールリン酸法と比較し, 前立腺の早期診断により有効な手段となりうるとともに, 治療効果判定および再発の早期発見に, 的確な tumor marker となりうると考えられた。

代表的症例を記す。

症例 1. T. S. 68歳

排尿障害を主訴として来院し, 諸検査により stage D の未分化型の前立腺癌と診断した。

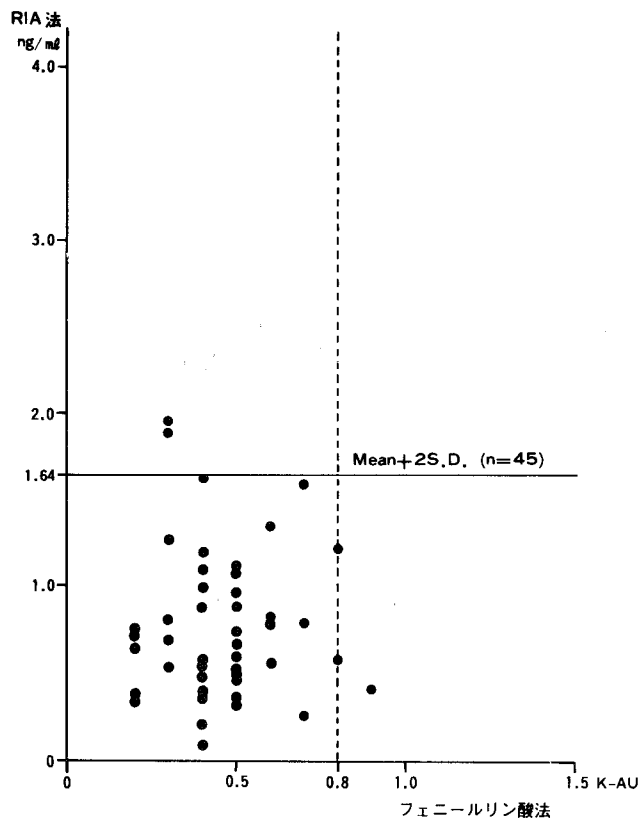


Fig. 5. 非前立腺癌患者群の PAP 値（婦人と前立腺を有しない術後膀胱腫瘍患者を除く）

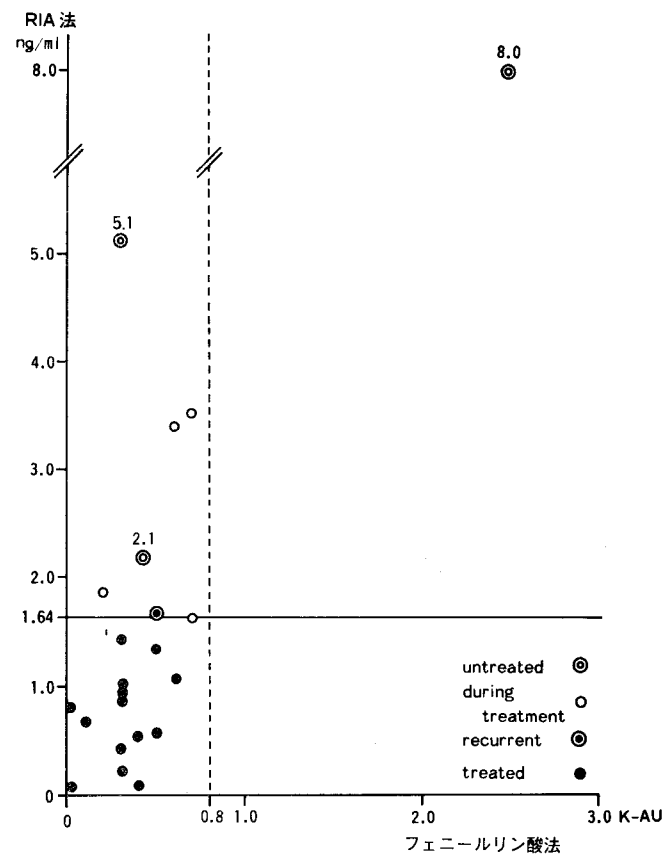


Fig. 6. 前立腺癌患者群の PAP 値

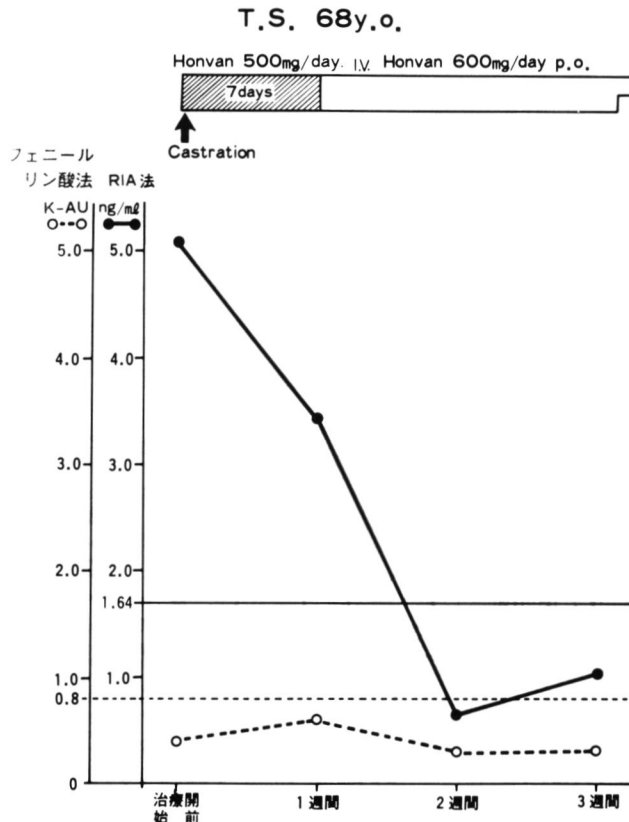


Fig. 7. 症例1の臨床経過

治療開始前の PAP 値は、骨転移を有するにもかかわらず、フェニールリン酸法では 0.6 K-AU と正常域にあったが、RIA 法では 5.1 ng/ml と異常高値を示した。診断後、ただちに除腺術および diethylstilbestrol diphosphate (Honvan®) 投与をおこなった。(Fig. 7).

フェニールリン酸法による PAP 値は、治療開始前後を通じてつねに正常域にあったが、RIA 法による PAP 値は治療による反応とともに、臨床的改善と一致して、正常域に下降した。

症例2. H.M. 66歳

排尿障害を主訴として来院す。直腸指診, UCG, 膀胱鏡検査などから前立腺肥大症と診断し, TUR-P を施行した。この組織学的診断は分化型の腺癌であり, 前立腺肥大症に合併した stage A の前立腺癌と考えられた。しかし術前の前立腺超音波検査では、右被膜エコーの乱れが認められ (Fig. 8), また PAP 値はフェニールリン酸法にて 0.4 K-AU と正常値を示したにもかかわらず, RIA 法では 2.1 ng/ml と上昇を認め、前立腺癌が疑われていた。

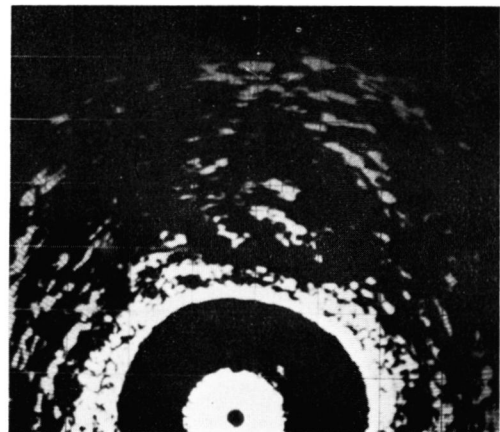


Fig. 8. 症例2の前立腺超音波断層像

考 案

従来前立腺癌の診断には、直腸指診および酵素活性測定法による PAP 測定がもっぱら用いられているが、腫瘍が前立腺被膜内に限局した早期癌においては、いまだ満足すべき診断がおこなわれていない。また前

立腺癌では、ホルモン依存性が高いというきわめて特徴的性質を有するため、主として抗男性ホルモン療法を施行する傾向にあるが、治療経過とともに治療に反応せず、腫瘍の増大・進展の再燃をきたすことが少なくない。現在、腫瘍の早期発見あるいは治療効果判定に有効な診断法が求められている。

今回われわれが検討した前立腺超音波検査は、主観性の強い直腸指診と異なり、客観的な再現性をもち、かつきわめて高い診断率が報告されている^{3,4)}。われわれの本症における超音波診断の正診率も90%ときわめて高値であり、特に従来の検査にて前立腺癌と診断されえなかった早期癌の8例中6例に、前立腺癌の疑診あるいは確診が得られた。今回われわれは、前立腺超音波検査を全例に施行しておらず、本検査による前立腺癌の診断には特に low stage のもので、前立腺炎の鑑別が比較的むづかしいこともあり、本検査を除外して stage 決定をおこなったが、かかる6例は超音波診断を考慮すると stage B といえよう。このように従来、前立腺癌と診断しえず stage A と決定されていた症例の中には、本検査により stage B と考えられる症例も含まれ、Whitmore の分類による stage とのくい違いが生じてくる。今後、前立腺超音波検査の診断的評価の確立とともに、前立腺癌の stage 決定には、本検査を含めた分類法が必要であろうと考えられた。

PAP 測定は、Gutman and Gutman⁹⁾ が骨転移を有する前立腺癌患者に血清酸フォスファターゼの上昇を認める報告をして以来、本酵素と前立腺癌との関係について数多くの研究がなされ⁶⁾、現在では PAP を特異的に阻害するといわれている L-酒石酸を用いた酵素活性測定法であるフェニールリン酸が一般におこなわれている。しかし PAP の酵素活性は、温度上昇あるいは pH の変動にきわめて不安定で、またフェニールリン酸法による PAP 値は、前立腺被膜内に病変が限局した早期前立腺癌においては、ほとんど上昇が認められず、逆に転移を有する進行癌にすらも、false negative を示すことがしばしばある⁸⁾。これらの点から、近年より安定な、より鋭敏な PAP 測定法が種々試みられ⁹⁾、radioimmunoassay もその1つである。radioimmunoassay は、PAP の酵素阻害剤である L-酒石酸を用いた間接的な酵素活性測定法と異なり、PAP 自体の免疫学的活性を直接測定する方法であり、免疫学的抗体はきわめて高い安定性を示す¹⁰⁾。この点に関して、Foti ら⁷⁾は、酵素活性が室温 (23°C) においてすらも3時間で30%減少し、72時間後には全活性が消失するのに対し、免疫学的活性は72時間後でも全活性がほぼ保たれていると報告している。また免

疫学的活性は、pH の変動に影響されないことから、フェニールリン酸法に必要な至適 pH への補正などの操作を RIA 法では必要としない利点があると述べている。

PAP は前立腺に特異的な酸フォスファターゼと定義されているが、前立腺以外の他臓器にも低値ながら検出されることはよく知られている。Foti ら⁷⁾は、各種臓器抽出液の PAP を酵素活性測定法 (p-nitrophenylphosphate 法, thymolphthalein monophosphate 法, penylphthalein monophosphate 法, α -naphthyl phosphate 法) および RIA にて測定し、他臓器の PAP が RIA 法では、酵素活性測定法と比較しきわめて微量にしか検出されないことから、RIA 法による PAP 値が従来用いられている酵素活性測定法より、きわめて前立腺に特異的な酸フォスファターゼ値をあらわしていると報告している。

また Foti ら⁷⁾は、実際に未治療の前立腺癌患者の PAP を RIA 法およびフェニールリン酸法にて測定し、フェニールリン酸法での診断率が stage A, B, C, D でおのおの12%, 15%, 29%, 60%にすぎなかったが、RIA 法ではおのおの33%, 79%, 71%, 92%と高率であり、特に前立腺被膜内に病変が限局している早期癌では3倍以上の診断率であったと報告している。われわれもフェニールリン酸法で false negative を示したにもかかわらず、RIA 法では PAP が高値を示した2例を経験しており、RIA 法の PAP 検出の鋭敏性がうかがわれた。

この1例は stage A の早期癌であり、RIA 法を用いた PAP 測定は前立腺癌の早期発見にきわめて有効な biochemical marker と思われ、prostatism を訴える患者には、前述した前立腺超音波検査とともにスクリーニングに施行すべきであると考えられた。また臨床的に前立腺癌の活動が疑われた再発患者や治療中患者にも、フェニールリン酸法での PAP 値はつねに正常域にあったのに反し、RIA 法による PAP 値は常に上昇を認めており、治療効果を鋭敏に反映していると思われた。その代表的症例が症例1である。

今回われわれは、RIA 法による PAP 測定値の正常域を非前立腺癌患者群の PAP 値の mean + 2 S. D. である 1.64 ng/ml 以下と設定したが、正常上限値に関しては、各機関によって異なった意見が出されている^{11~15)}。これは測定操作の技術的な面もあるが、Vihko ら¹³⁾は、PAP 精製の過程の違いが、主たる原因であろうと述べている。Vihko ら¹³⁾は、Foti ら¹¹⁾が prostatic fluid から PAP を精製したのに対し、prostatic tissue homogenates から PAP を精製し、

この純度が Foti らの PAP より高いことを polyacrylamide gel electrophoresis を用いて確認できたことより, prostatic tissue homogenates よりの PAP 精製を推めている。われわれが用いた GammaDab® Radioimmunoassay Kit による PAP も, prostatic tissue homogenates から精製したものであるが, 前立腺を有しない婦人や膀胱全摘除術を施行した男性の術後膀胱腫瘍患者にも低値ながら PAP が検出され, 抗原の選択や抗体作成法には今後の改良の余地が残されているものと思われた。また症例がいまだ少数のため, 細かい点に関してはさらに症例を重ね, 修正していく必要があるが, RIA 法を用いた PAP 測定は前立腺癌の早期診断および治療効果判定の指標として, きわめて有効な tumor marker であると考えられた。

結 語

当教室で治療した37例の前立腺癌の治療成績を報告するとともに, 前立腺癌の早期診断として, 前立腺超音波検査および RIA を用いた PAP 測定の有用性を検討した。

1) 前立腺超音波検査における前立腺癌の診断率は90%と, きわめて高値であった。特に本検査によって, 従来 stage A と診断されていた8例中, 6例が前立腺癌の疑診あるいは確診がなされ, 本検査は前立腺癌の早期診断にきわめて有効であると考えられた。

2) RIA (GammaDab® Radioimmunoassay Kit) を用いた PAP 測定値の正常域を, 非前立腺癌患者群の PAP 値の mean + 2 S. D. である 1.64 ng/ml 以下と設定した。

3) 未治療の前立腺癌の2例は, フェニールリン酸法による PAP 値は正常であったが, RIA 法による PAP 値は異常高値を示した。

特に1例は, 前立腺被膜内に病変が限局した stage A であり, RIA 法を用いた PAP 測定は前立腺癌の早期診断にきわめて有効であると考えられた。

4) 再発あるいは治療中(治療開始1週間に測定)の前立腺癌患者の PAP 値は, フェニールリン酸法では正常であったにもかかわらず, RIA 法では上昇を認めており, RIA 法を用いた PAP 測定は前立腺癌の治療効果判定の有効な指標となりうると考えられた。

栗田 孝教授の御校閲を深謝します。本論文の要旨は第91回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Whitmore, W. F.: The rationale and results of ablative surgery for prostatic cancer. *Cancer*, **16** : 1119, 1963.
- 2) 金子茂男・朴 英哲・国方聖司・永井信夫・松浦健・郡健二郎・井口正典・南 光二・秋山隆弘: 経直腸の超音波断層法による前立腺癌の早期診断. *日超医論文集*, **35** : 311, 1979.
- 3) 澤村良勝: 腎臓・前立腺悪性腫瘍の超音波診断. *超音波医学*, **5** : 257, 1978.
- 4) 大江 宏: 経直腸の超音波断層法による前立腺癌の超音波診断. *泌尿紀要*, **25** : 425, 1979.
- 5) Gutman, A. B. and Gutman, E. B.: An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J. Clin. Invest.*, **17** : 473, 1938.
- 6) Yam, L. T.: Clinical significance of the human acid phosphatases. A review. *Am. J. Med.*, **56** : 604, 1974.
- 7) Foti, A. G., Herschman, H. and Cooper, J. F.: Comparison of human prostatic acid phosphatase by measurement of enzymatic activity and by radioimmunoassay. *Clin. Chem.*, **23** : 95, 1977.
- 8) Foti, A. G., Cooper, J. F., Herschman, H. and Malvaez, R. R.: Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. *N. Eng. J. Med.*, **297** : 1357, 1977.
- 9) Romas, N. A. and Tannenbaum, M.: Immunologic detection of prostatic acid phosphatase. *Critique 1. Human path.*, **9** : 620, 1978.
- 10) Foti, A. G., Herschman, H., Cooper, J. F. and Imfeld, H.: The effect of antibody on human prostatic acid phosphatase. *Arch. Bioch. Bioph.*, **176** : 154, 1976.
- 11) Cooper, J. F. and Foti, A. G.: A radioimmunoassay for prostatic acid phosphatase. I methodology and range of normal male serum values. *Invest. Urol.*, **12** : 98, 1974.
- 12) Cooper, J. F., Foti, A. G., Herschman, H. and Finkle, W.: A solid phase radioimmunoassay for prostatic acid phosphatase. *J. Urol.*, **119** : 388, 1978.
- 13) Vihko, P., Sajanti, E., Janne, O., Peltonen, L. and Vihko, R.: Serum prostate specific acid

phosphatase. Development and validation of a specific radioimmunoassay. Clin. Chem., 24 : 1915, 1978.

- 14) Choe, B. K., Pontes, E. J., McDonald, I. and Rose, R.: Immunochemical studies of prostatic acid phosphatase. Cancer Treat. Rep., 61 :

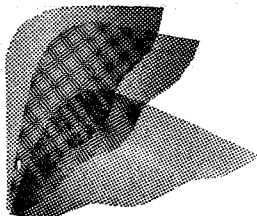
201, 1977.

- 15) Bruce, A. W., Mahan, D. E., Morales, A., Clark, A. F. and Belville, W. D.: An objective look at acid phosphatase determinations. Br. J. Urol., 51 : 213, 1979.

(1980年9月18日受付)

健保適用

慢性肝疾患の 肝機能異常を改善する……



健保略称
強ミノC

▶適応症 「慢性肝疾患における肝機能異常の改善」

とくに, GOT, GPT, γ -GTPの改善効果が著しい。

▶用法・用量 1日1回, 40mlを静脈内に注射する。
年齢, 症状により適宜増減する。

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管

→使用上の注意などについては, 添付文書をご参照下さい。

●内服薬

グリチル 錠二号

包装 100錠, 1000錠, 5000錠

ウチ

合資
会社

ミノファーゲン製薬本舗 〔〒160〕東京都新宿区新宿3-1-12