

前立腺癌患者における血中 I 型プロコラーゲン C 末端 プロペプチド (PICP) および I 型コラーゲン C 末端 テロペプチド (ICTP) の測定と臨床的有用性について

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 齊藤 泰教授)

井川 掌, 酒井 英樹, 金武 洋, 齊藤 泰

MEASUREMENTS AND CLINICAL USEFULNESS OF CARBOXY- TERMINAL PROPEPTIDE OF TYPE I COLLAGEN AND CROSS- LINKED CARBOXYTERMINAL TELOPEPTIDE OF TYPE I COLLAGEN IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Tsukasa IGAWA, Hideki SAKAI, Hiroshi KANETAKE and Yutaka SAITO

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

Carboxyterminal propeptide of type I collagen (PICP) and cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) are known as parameters of bone metastasis in patients with prostate cancer (PCa). We measured the serum PICP and ICTP levels in 52 PCa patients and evaluated the clinical usefulness of these serum markers. Both serum levels of PICP and ICTP were significantly higher in patients with extent of disease (EOD) grade 2 or 3 bone metastases than in patients without bone metastasis. Thus, PICP and ICTP are not as useful at first detection of bone metastases as bone scintigram. On the other hand, in the patients who indicated high serum levels of PICP or ICTP before initial treatment, the changes in the concentrations of these markers may be helpful in evaluating the response to treatment or the progression of disease. Our results suggest that PICP and ICTP are useful markers for monitoring the metastatic burden in the bone of PCa patients, but the efficacy is limited in high EOD grade cases.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 235-239, 1999)

Key words : Prostate cancer, Bone metastasis, Carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP), Cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP)

緒 言

前立腺癌の骨転移は日常臨床においてしばしば観察されるが、骨転移の有無は治療法の選択や予後を規定する重要な因子であり、その正確かつ迅速な診断が必要である。これまで骨シンチグラムや CT, MRI といった画像診断を中心とした検出法に加え、そのコストや定量性を補う目的にアルカリフォスファターゼ (ALP) やオステオカルシンといった骨転移マーカーの有用性が検討されてきた。しかしながら、特にその感度の問題で実際の臨床で必ずしもその信頼性は高くはないといえる。近年、これにかわる血中骨転移マーカーとして I 型プロコラーゲン C 末端プロペプチド (PICP) および I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (ICTP) の報告があり、その有用性に関する多数の検討がなされ、すでに臨床応用もはじまっている。しかしこれら新規骨転移マーカー単独では画像診断を完全に代替することは困難であり、より有効な利用法が検討される時期がきた感がある。そこで、今回当施設で

の前立腺癌骨転移症例における血中 PICP および ICTP を測定し、これまでの報告と比較しながらその有用性について検討し、より効果的な臨床応用について考察を加えた。

対 象 と 方 法

1994年3月より1997年12月までに長崎大学医学部泌尿器科において診断、治療された前立腺癌52例 (47~87歳, 平均69.7歳) を対象とした。内訳は臨床病期 B~D1 の非骨転移症例27例 (68.9±7.2歳), D2 の骨転移症例25例 (70.6±8.4歳) であり、両群間に年齢の差はみられなかった。検体血清は測定まで -30°C 凍結保存とし、まず、全症例の治療前血清 I 型プロコラーゲン C 末端プロペプチド (以下 PICP と略す), I 型コラーゲン C 末端テロペプチド (以下 ICTP と略す) および前立腺特異抗原 (以下 PSA と略す) を測定した。測定は中外診断科学社製 PICP, ICTP 測定キット (RIA) を, PSA は TandemR (RIA) を使用し, SRL 社に依頼した。なお, 本測定キットの

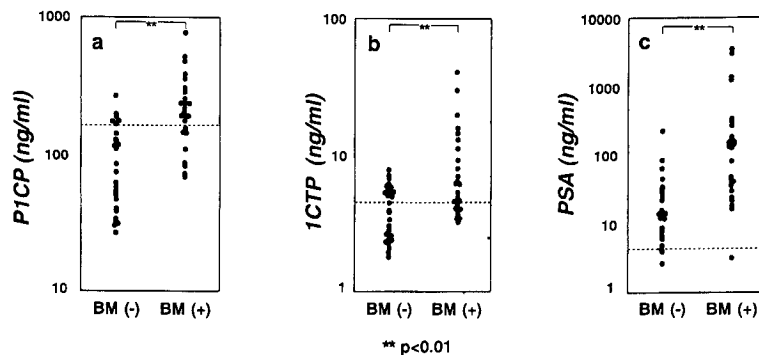


Fig. 1. Serum P1CP (a), ICTP (b) and PSA (c) levels in untreated prostate cancer patients with or without bone metastases.

カットオフ値は P1CP; 150 ng/ml, ICTP; 4.5 ng/ml と設定されている。測定値を2群間で比較すると共に骨転移群では骨転移の extent of disease (EOD) grade 別に検討を加え¹⁾、これらの結果よりおののの感度、特異度を算出した。また、P1CP と ICTP、両骨転移マーカーと PSA の相関につき検討した。一部の症例に関しては初回治療後約2～4カ月目に血清値を測定し、治療前後での変化を観察した。2群間の有意差検定には student's t-test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。また最後に治療後の経過を詳細に検討できた症例で、P1CP, ICTP 値変化の代表的な3つのパターンを呈示した。

結 果

まず、骨転移の有無別に血清 P1CP, ICTP および PSA 値を検討したところ、3者ともに骨転移群で有意な血清値上昇が認められた (Fig. 1)。骨転移群に関して、P1CP, ICTP 値を EOD grade 別にみると、ICTP では EOD grade 3, P1CP では grade 2, 3 において非骨転移群に対して血清値上昇が有意であった (Fig. 2)。また、以上の結果より両骨転移マーカーの感度および特異度を算出したところ感度、特異度ともにやや P1CP が優れていた (Table 1)。これは従来の報告と比較すると同等かやや低い結果であるが、

Table 1. Serum levels of bone metabolic markers in patients with prostate cancer

	P1CP (ng/ml)	ICTP (ng/ml)
Bone metastasis (-)	120.9 ± 69.2	4.38 ± 1.35
Bone metastasis (+)	253.8 ± 200.1**	8.83 ± 8.31**
Grade 1	112.9 ± 29.7	3.64 ± 0.89
Grade 2	183.2 ± 89.7*	5.17 ± 0.93
Grade 3	382.0 ± 229.3**	14.13 ± 10.00**
Sensitivity (%)	64.0	56.0
Specificity (%)	77.0	62.9

The value was significantly high compared to that without bone metastasis (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

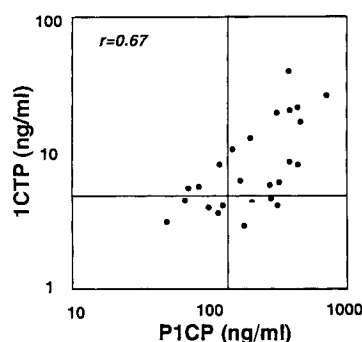


Fig. 3. Correlation between serum P1CP and ICTP in prostate cancer patients with bone metastases.

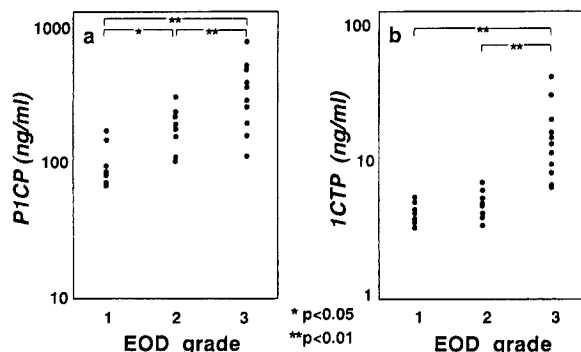


Fig. 2. Serum P1CP (a) and ICTP (b) levels as a function of the extent of disease (EOD) in patients with prostate cancer.

EOD grade を2ないし3以上の高いものに限定するとその感度は90%以上となった。

つぎに P1CP と ICTP の相関を骨転移の有無別にみると非骨転移群では相関係数 -0.004 、骨転移群では 0.67 と骨転移群で有意な相関を認めた ($p < 0.01$) (Fig. 3)。一方、骨転移マーカーと PSA との相関係数は P1CP とが 0.22 、ICTP とが 0.14 となり P1CP, ICTP いずれにおいても有意な相関関係は認められなかった (Fig. 4)。

初回治療前後での両骨転移マーカーの変化を Fig. 5 に示す ICTP 値は初回治療後の時点で一部に低下のみられた症例があったが、全体として有意なものではなかった。P1CP 値は有意な低下が観察され ($p <$

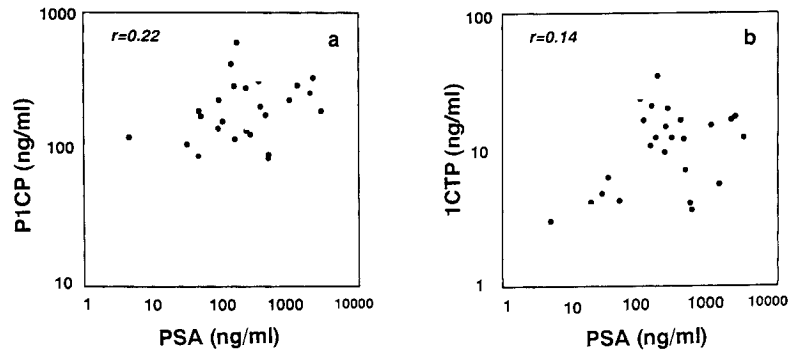


Fig. 4. Correlation between serum PSA and PICP (a), PSA and ICTP (b) in prostate cancer patients with bone metastases.

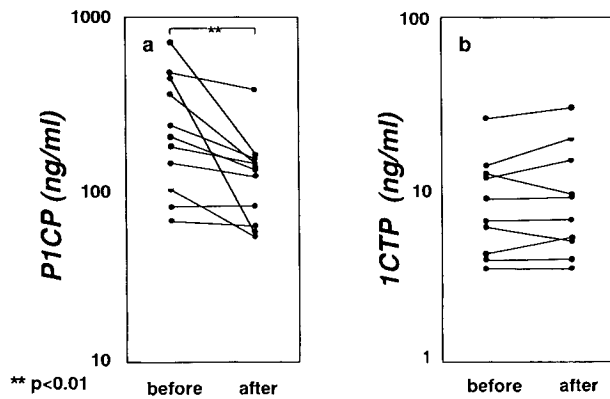


Fig. 5. Changes of serum PICP (a) and ICTP (b) levels before and 2-4 months after initial treatment. The mean $\pm$ SD values of PICP (before and after treatment), ICTP (before and after treatment) were 354.58 ± 212.09 , 168.58 ± 88.48 , 10.80 ± 6.79 , 10.74 ± 8.27 , respectively.

0.01), 治療前値が高いものほどその傾向が強かった。さらに、経過の詳細が追跡できた症例で、PICP, ICTP 値の代表的な3つの経過パターンを呈示する。ひとつは治療により血清値が PSA 値にやや遅れるがほぼ直線的に下降するもの (Fig. 6a)。2つ目は治療によりある程度の血清値低下はみられるがその変化が少なく、PSA が anti-androgen withdrawal syndrome や再燃といった変化を鋭敏に反映しているのに対して細かい変化が観察されないもの (Fig. 6b)。そしてもう一つは多発性骨転移 (EOD grade 3) を有する低分化腺癌で、診断時より PSA が高値を示さず、再燃を繰り返した症例であるが、尿路閉塞症状や骨痛の増悪など、病勢の進行に応じた PSA の明らかな変化は観察されず、骨転移マーカーのみが上昇した。最終的に不幸な転帰をとったが、病勢の判断に PICP, ICTP が有用であったと考えられた (Fig. 6c)。

考 察

骨基質の約90%を占めるとされる I 型コラーゲンの前駆体であるプロコラーゲンは特異的プロテアーゼによりその N, C 両末端が切断され、成熟型の I 型

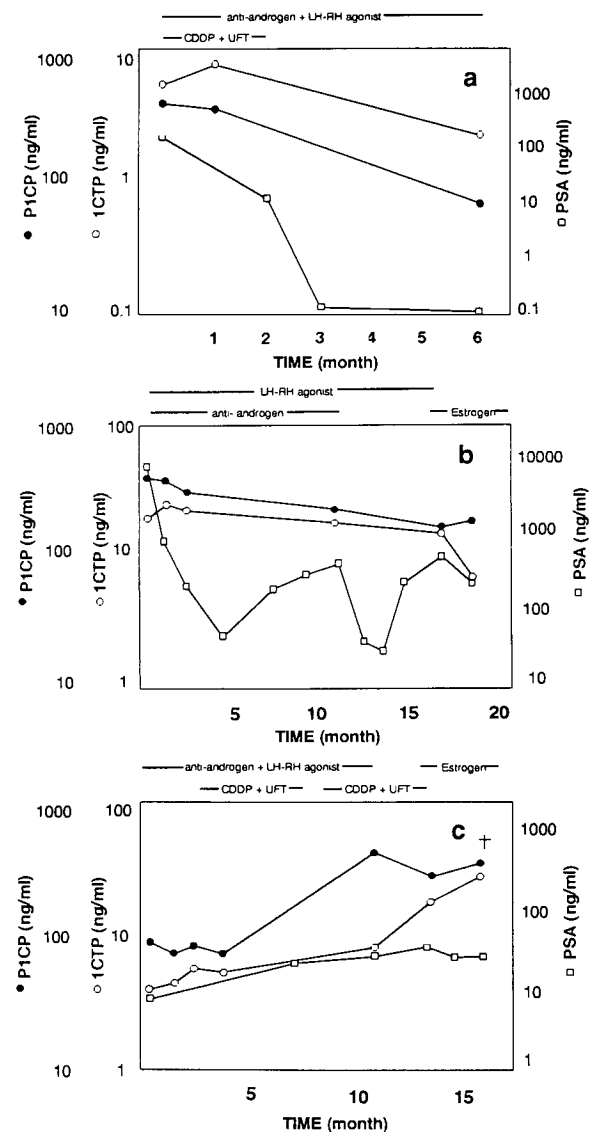


Fig. 6. Clinical courses and changes of serum PICP (●), ICTP (○) and PSA (□) levels in three different prostate cancer patients.

コラーゲンとなるが、この切断されたC末端ペプチドが PICP であり、これは骨形成のマーカーとされる。両端のプロペプチドが切断された後、架橋が形成されコラーゲン線維が会合するが、この I 型コラーゲンの

分解に際してC末端のテロペプチド (ICTP) が血中に放出され、これは骨吸収のマーカーとされる^{2,3)} これらのマーカーは骨転移検出の標準的方法である骨シンチグラムの短所を補うべくその応用がすすめられてきた。これまでいくつかの報告がなされているが、それらをまとめてみると、現時点で PICP, ICTP に関して検討されるべき点は①画像診断で捉えられない転移巣を効率よく検出することが可能か。②画像診断の偽陽性率をその併用によって低下させることが可能か。③症例の経過を追跡する上で画像診断を代替できるか。④PSA やアルカリフォスファターゼ (ALP) などの他のマーカーと比較しての利点があるか。といったところにしばられてくると思われる。これらの点を中心にこれまでの報告とあわせて考察を加えてみた。

前立腺癌の骨転移は骨形成性におこることが多いが、実際 PICP, ICTP の両者を比較した場合、骨形成マーカーである PICP 優位に上昇していることが観察されている^{4,5)} われわれの検討結果では一部に ICTP 優位に上昇している症例が認められ、また骨転移症例で PICP, ICTP の間に正相関を認めたことから、前立腺癌の骨転移巣には多分に骨吸収性の変化も含まれているものと思われる。さらに今井らは画像では捉えられない骨転移変化を ICTP が検出する可能性を示しており⁶⁾、少なくとも両者の同時測定は骨転移の検出感度をあげるためには意義のあるものと考えられる。しかし、実際に画像上陰性の骨転移をどれほどの効率で検出するかは骨転移巣を確実に診断する方法がない以上不明と言わざるを得ない。また、骨シンチグラム上1個または2個程度の hot spot があり転移によるものかどうか判断に迷うことは臨床によく経験するところであるが、PICP, ICTP は EOD grade 1 では有意な上昇がないという結果であったことからこの判断に両マーカーは無効のようである。このようなケースでこれらマーカーの明らかな上昇があれば転移を支持する所見となるが、実際にそのような症例はこれまでの報告でも稀であり、われわれの症例でも経験されなかった。やはり骨転移の初回診断には各種画像検査と PSA などの組み合わせによる総合的判断が必要であると思われる。

では、PICP, ICTP の画像診断に優る有効な利用法はないのであろうか。そこでまず骨転移を有する一部の症例について血清値の経時変化を追跡してみた。すると初回治療後の血清値低下は治療開始後2~4カ月の時点では PICP でより顕著であった。治療による PICP, ICTP 値の変化に関しては小林らによる報告でも PICP が先行して低下する傾向が認められている⁷⁾ われわれの場合半年から1年以上といった中長期のフォローはしていないが、彼等は後半では

ICTP の方が病勢をよく反映しているとしている。また、Nakashima らは内分泌療法開始後1~2週間の早期には PICP が一過性に上昇する現象を報告しており、治療により骨転移巣が修復する過程を示していると推測している⁸⁾ 治療により骨シンチグラム上 uptake が減少したり、EOD grade が改善する症例がしばしば経験されるが、その判定や評価は曖昧であることが多い。その点これらの骨転移マーカーは骨転移の程度を数値として客観的に評価でき、診断コストや検査に要する時間の問題も含め、骨転移巣の治療反応性をみる上では非常に有用であると思われる。しかし Fig. 1c で示したように、PSA 自体も骨転移群で有意に高値をとってくることから、治療経過を追う上ではどうしてもこれとの比較が必要になってくる。治療前値でみた PSA と骨転移マーカーの相関に関しては正相関がみられるとするものとみられないとする両者の報告があるが^{9,10)} われわれの検討では相関が認められなかった。おそらく対象症例の原発巣の進展度やリンパ節転移の有無が考慮されていない点や低分化で PSA のあまり上昇していない症例の割合の差が影響しているものと思われる。治療後の血清値変化に関してはその減少速度や再燃時の反応性など PSA の方が鋭敏なマーカーである場合が多いようだが、経過の詳細が追跡できた症例を検討してみると、骨転移マーカーの反応性は Fig. 6 に示したように大きく3つのパターンに分けることができた。前2者のような場合にはこれら骨転移マーカーは PSA を越えるものではないと思われる。しかし3つ目の場合、つまり組織学的に低分化で予後が不良とされる症例で、骨に主たる評価可能病変を有する場合に病勢の進行や再燃とともに骨転移マーカーの血清値上昇を示すものであったが、このような症例では臨床的意義が大きいと考えられる。PICP と ICTP の治療反応性とその後の再燃や予後との関連にも興味を持たれるところであるが、これにはさらなる検討が必要であろう。

骨転移の有無や EOD grade は前立腺癌の強力な予後因子であることが知られている。当然 PICP や ICTP もその候補に挙げられるが、これまで予後との関連についての解析はいくつかのものが報告されているにすぎない。Kylmälä らは PICP, ICTP, PSA, ALP を比較し、ICTP が最も有用な予後因子であると述べており¹¹⁾、これに対して Akimoto らは Kylmälä 論文の問題点を指摘した上で PICP の有用性を示している¹²⁾ 小林らも ICTP は非再燃率、PICP は生存率と非再燃率の両者において、治療前値高値群と低値群との間で有意差を認めている。治療前 PSA 値そのものが必ずしも予後と関連しないことから PICP, ICTP は骨転移陽性前立腺癌症例の有用な予後因子となる可能性がある。

ALP, 特に骨由来 ALP との比較に関しては骨転移の程度を評価する点で ICTP の優位性を報告するものと¹³⁾, 骨由来 ALP が最適のマーカーとする報告がある¹⁴⁾ 骨転移マーカーにはこれらに加え, 他に尿中ピリジノリン, デオキシピリジノリンや I 型コラーゲン架橋 N テロペプチドなどの応用もすすめられている。前立腺癌の骨転移のパターンもけっして一様ではなく, それぞれの症例で最適なマーカーを選択する必要がある。いずれにしても今後これら既知のマーカーに対するさらなる検討に加え, より簡便で感度特異性の高いマーカーの開発が待たれる。

結 語

前立腺癌骨転移症例における PICP, ICTP の意義について検討した。

1. その感度, 特異度からすると初回の骨転移検出に関しては画像診断の補助的手段にすぎないと思われる。
2. 血清値上昇例については骨転移巣の治療効果を追跡する上で骨シンチグラムを代替できる可能性がある。
3. 骨に主たる評価可能病変を有し, PSA 低値症例では病勢の判定や予後の推定に有用と思われた。

文 献

- 1) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 2) Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, et al.: Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* **2**: 427-436, 1987
- 3) Eriksen EF, Charles P, Melsen F, et al.: Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* **8**: 127-132, 1993
- 4) Francini G, Gonnelli S, Petrioli R, et al.: Procollagen type I carboxy-terminal propeptide as a marker of osteoblastic bone metastasis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2**: 125-129, 1993
- 5) 小泉 満, 山田康彦, 滝口智洋, ほか: 転移性骨腫瘍における骨吸収マーカー (ICTP) と骨形成マーカー (PICP) の役割. *核医* **33**: 77-84, 1996
- 6) 今井利一, 本田幹彦, 前田節男, ほか: 前立腺癌の骨転移マーカーとしての I 型コラーゲン関連物質の検討—血中 I 型コラーゲン C 末端プロペプチド, I 型コラーゲン C テロペプチド, 尿中デオキシピリジノリン濃度を中心として—. *日泌尿会誌* **89**: 484-491, 1998
- 7) 小林正喜, 岡田安弘, 一瀬岳人, ほか: 前立腺癌—ピリジノリン, デオキシピリジノリンおよび ICTP, PICP—. *泌尿器外科* **10**: 733-741, 1997
- 8) Nakashima J, Sumitomo M, Miyajima A, et al.: A transient increase in serum procollagen 1 carboxy-terminal peptide following effective treatment in prostate cancer patients with bone metastases. *Urol Int* **58**: 236-238, 1997
- 9) 米納 誠, 吉田正貴, 瀬下博志, ほか: 前立腺癌患者における血中 I 型プロコラーゲン C 端プロペプチド (PICP) の測定. *西日泌尿* **58**: 910-913, 1996
- 10) 佐谷博之, 山川謙輔, 川村壽一, ほか: 前立腺癌患者における骨代謝. 燐代謝の検討—パラクライン的影響とテンドクライン的影響について—. *泌尿紀要* **43**: 849-854, 1997
- 11) Kymälä T, Tammela TLJ, Risteli L, et al.: Type I collagen degradation product (ICTP) gives information about the nature of bone metastases and has prognostic value in prostate cancer. *Br J Cancer* **71**: 1061-1064, 1995
- 12) Akimoto S, Inomiya H, Furuya Y, et al.: Prognostic value of the serum levels of bone formation and bone resorption markers in prostate cancer patients with bone metastasis. *Eur Urol* **426**: 142-147, 1998
- 13) Plebani N, Bernard D, Zaninotto M, et al.: New and traditional serum markers of bone metabolism in the detection of skeletal metastases. *Clin Biochem* **29**: 67-72, 1996
- 14) Akimoto S, Furuya Y, Akakura K, et al.: Comparison of markers of bone formation and resorption in prostate cancer patients to predict bone metastasis. *Endocrine J* **45**: 97-104, 1998

(Received on September 17, 1998)

(Accepted on February 1, 1999)