

血清 Tissue Polypeptide Antigen の尿路性器癌に おける腫瘍マーカーとしての意義

—特に腎癌，前立腺癌における他の腫瘍マーカーとの比較検討—

札幌医科大学泌尿器科学教室（主任：熊本悦明教授）

山 崎 清 仁・熊 本 悦 明・塚 本 泰 司

梅 原 次 男・大 村 清 隆

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN AS A TUMOR MARKER FOR UROGENITAL CARCINOMAS

—A COMPARISON WITH OTHER TUMOR MARKERS IN PATIENTS
WITH RENAL CELL CARCINOMA AND PROSTATIC CARCINOMA—

Kiyohito YAMAZAKI, Yoshiaki KUMAMOTO,

Taiji TSUKAMOTO, Tsugio UMEHARA and Kiyotaka OHMURA

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. Kumamoto)

Serum tissue polypeptide antigen (s-TPA) levels were determined in 124 patients having urogenital carcinomas, 74 with benign urological diseases and 55 normal subjects. We analyzed these results and determined the clinical significance of s-TPA as a tumor marker for urogenital carcinomas. S-TPA levels in the 55 normal subjects was 80 ± 17 U/L (mean $\pm$ S.D.). Since more than 95% of them showed an s-TPA level of below 110 U/L, this level was used as the cut-off value. The s-TPA level was 125 ± 75 U/L for the 42 patients with benign prostatic hypertrophy, 138 ± 60 U/L for the 15 patients with acute urinary tract infections (UTI) and 80 ± 20 U/L in the 17 patients having other benign urological diseases. An elevated s-TPA level was clearly demonstrated in the case of acute UTI, which displayed a false positive result. The s-TPA level was 207 ± 246 U/L for the 21 patients with bladder carcinoma, 197 ± 52 U/L for the 5 patients with renal pelvic or ureteral carcinoma, 187 ± 156 U/L for the 22 patients with renal cell carcinoma, 167 ± 183 U/L for the 46 patients with prostatic carcinoma, and 95 ± 28 U/L for the 8 patients with testicular carcinoma. In the 8 patients having bladder carcinoma, the elevation of s-TPA level seemed to be caused by the concomitant presence of acute UTI. The positive rate of s-TPA in various urogenital carcinomas was 100% for renal pelvic or ureteral carcinoma, 68% for renal cell carcinoma, 59% for bladder carcinoma, 52% for prostatic carcinoma and 13% for testicular carcinoma. These results suggest that s-TPA could be used as a tumor marker in urogenital carcinomas other than testicular carcinoma. The determination of s-TPA level before and after treatment showed a good correlation to the clinical course of the disease in patients with renal cell or prostatic carcinoma, but not to that in patients with bladder carcinoma. The change in s-TPA during the clinical course and that in s-Ferritin, which has been suggested as a good marker in renal cell carcinoma, both showed similar results. The positive rate of s-TPA was higher than that of s-Ferritin, suggesting it to be a more useful marker in renal cell carcinoma. In prostatic carcinoma, the clinical usefulness of s-TPA was compared with that of prostatic acid phosphatase (PAP), prostate specific antigen (PA) and γ -Seminoprotein (γ -Sm). S-TPA level changed correspondingly to the clinical course the same as that of PAP, PA and γ -Sm. However, s-TPA was more delayed in returning to the normal level than the other markers, when prostatic carcinoma responded well to the treat-

ment. Considering this result and the s-TPA positive rate, s-TPA was less useful than PAP, PA and γ -Sm in prostatic carcinoma.

Key words: Tissue polypeptide antigen, Urogenital carcinoma

緒 言

癌の早期診断,あるいは治療効果の monitoring などに数多くの腫瘍マーカーが利用され,その有用性は広く認められているところである。泌尿器科領域においても,たとえば睪丸腫瘍における α -fetoprotein (AFP) や β -chorionic gonadotropin (β -HCG), 前立腺癌における prostatic acid phosphatase (PAP) などは,腫瘍特異性あるいは臓器特異性の高い鋭敏な腫瘍マーカーとして,すでにその有用性が十分に認められているところである。しかし腎癌においては,これまでわずかに血清 ferritin (s-ferritin)^{1,2)}あるいは immunosuppressive acid protein (IAP)³⁾が腫瘍マーカーとして利用できる可能性が示唆されている程度で,しかもその有用性に関しては,いまだ確立されてはいない。

今回われわれは尿路性器癌患者の血清 tissue polypeptide antigen (s-TPA)を測定し,ことに腎癌においては s-ferritin との比較検討を,前立腺癌においては前述の PAP と最近注目を集めている prostate specific antigen (PA)^{4,5)}, γ -seminoprotein (γ -Sm)^{6,7)} との4者における比較検討を行ない, s-TPA の腫瘍マーカーとしての意義につき検討した。以下,その結果について報告する。

対 象

対象は,健常者55例(男性42例,女性13例),尿路性器癌患者124例(男性114例,女性10例),尿路性器良性疾病患者74例(男性60例,女性14例,うち前立腺肥大症42例)であり,年齢は13歳から87歳までであった。

尿路性器癌患者の内訳は,未治療例として前立腺癌46例,腎癌22例,膀胱癌21例,睪丸腫瘍8例,腎盂尿管腫瘍5例であり,既治療例としては前立腺癌22例であった。

また,未治療前立腺癌46例中45例で PAP を,41例で γ -Sm を,38例で PA を TPA と同時に測定し,未治療腎癌22例中21例で s-ferritin を TPA と同時に測定した。

なお,stage 分類は腎癌と膀胱癌は泌尿器科病理取り扱い規約に,また前立腺癌は Whitmore の分類⁸⁾によった。

方 法

s-TPA の測定にはプロリフィゲン TPA キット“第一”(Sangtec Medical 社製)を用い,二抗体 RIA⁹⁾法にて行なった。PAP は栄研 RIA キットにて測定し,正常成人値を 3.0 ng/ml 以下とした。

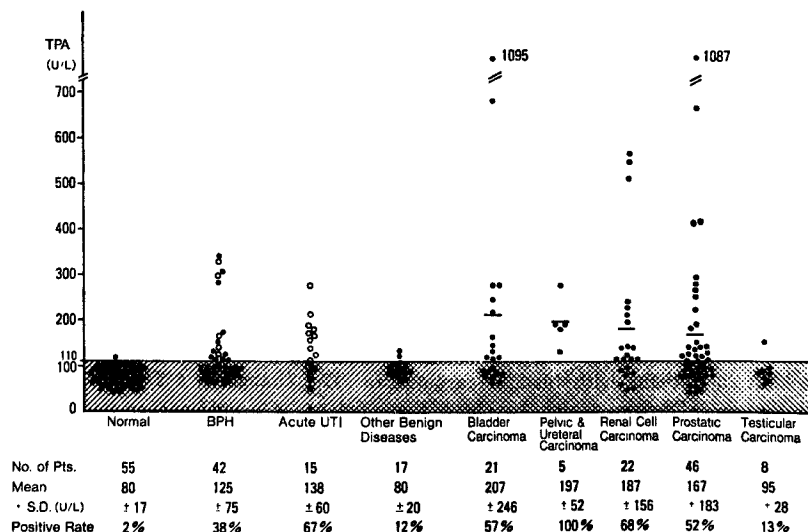


Fig. 1. Serum TPA level in normal subjects & patients with urological disease. (○: Pts. with acute UTI)

γ -Sm は中外社 ELISA キットにて測定し、正常成人値を 4.0 ng/ml 以下とした。PA は栄研 RIA キットにて測定し、正常成人値を 10.0 ng/ml 以下とした。s-ferritin は第一ラジオアイソトープ社製スパックフェリチンキットを用いて測定し、正常上限値を 220 ng/ml とした。

結 果

A) 各疾患別 s-TAP 値および陽性率

1) 健康正常成人における s-TPA 値

健康正常成人 55 例の s-TPA 値は 80 ± 17 U/l (mean $\pm$ S.D. 以下同様) であり、95%以上が 110 U/l 以下であったことから、正常上限を 110 U/l と設定した (Fig. 1)。なお、年齢、性別で s-TPA 値の明らかな差は認められなかった。

2) 尿路性器良性疾患における s-TPA 値

前立腺肥大症群 42 例の平均は 125 ± 75 U/l であり、急性下部尿路感染症を伴っていた症例を除くと平均 115 ± 65 U/l であった。

前立腺肥大症以外の良性疾患中、急性尿路感染症を伴っていた 15 例の平均値は 138 ± 60 U/l、急性下部尿路感染症を伴っていなかった良性疾患 17 例では平均 87 ± 20 U/l と、明らかに急性感染症を伴っていた症例の s-TPA 値は高値を示した。

3) 未治療尿路性器癌症例における s-TPA 値

未治療尿路性器癌では、膀胱癌 207 ± 246 U/l、腎盂尿管腫瘍 197 ± 52 U/l、腎癌 187 ± 156 U/l、前立腺癌 167 ± 183 U/l、睪丸腫瘍 95 ± 28 U/l であった。

また、s-TPA 値が 110 U/l 以上を示したものを陽性とした場合、各尿路性器癌における s-TPA 値の陽性率は腎盂尿管腫瘍で最も高く 100% であり、以下腎癌 68%、膀胱癌 57%、前立腺癌 52%、睪丸腫瘍 13% という結果であった。

B) 各尿路性器癌の stage 別 s-TPA 値とその陽性率

症例数の多かった腎癌、膀胱癌、前立腺癌の 3 疾患において、各 stage 別の s-TPA 値およびその陽性率を検討した。

1) 腎癌

腎癌では stage を便宜上以下の 4 群に分けたが (Fig. 2), I) 局所限局型の stage $pT_{1-2}N_0M_0$ では 3 例で 77 ± 12 U/l、陽性率は 0% であり、II) 局所浸潤型の stage $pT_3N_0M_0$ では 6 例で 271 ± 235 U/l、67% の陽性率、III) 腎静脈あるいは大静脈血栓もしくは所属リンパ節転移を認めた stage $pT_{1-3}pV_2$ (or pN_2) M_0 では 4 例で 150 ± 48 U/l、75% の陽性

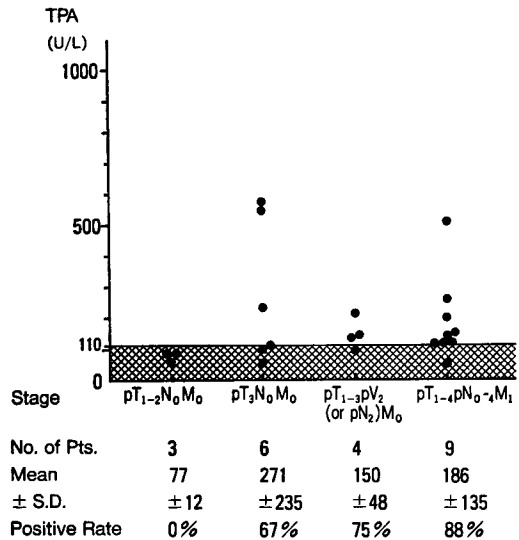


Fig. 2. Serum TPA level in various stages of renal cell carcinoma.

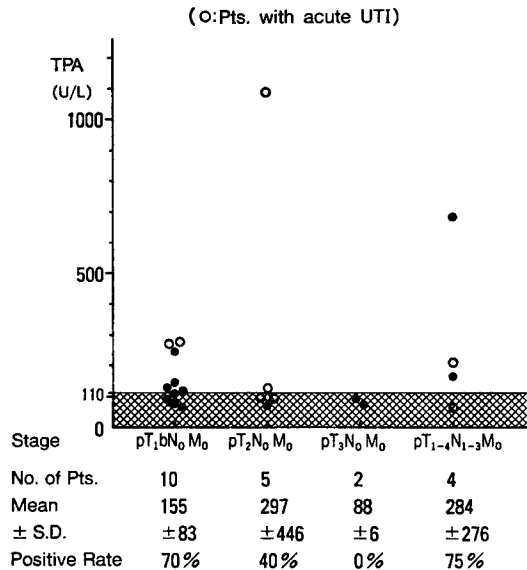


Fig. 3. Serum TPA level in various stages of bladder carcinoma.

率、IV) 遠隔転移のあった stage $pT_{1-4}pN_0-4M_1$ では 9 例で 186 ± 135 U/l、陽性率 88% であった。

以上のごとく stage が進むにつれて陽性率が高くなる傾向にあった。

2) 膀胱癌

膀胱癌では stage を以下の 4 群に分類したが (Fig. 3), そのうち急性下部尿路感染症を伴っていた症例を除く 13 例についてみると、I) stage $pT_{1b}N_0M_0$ 以下の 8 例では 124 ± 57 U/l で陽性率 63%、II) stage

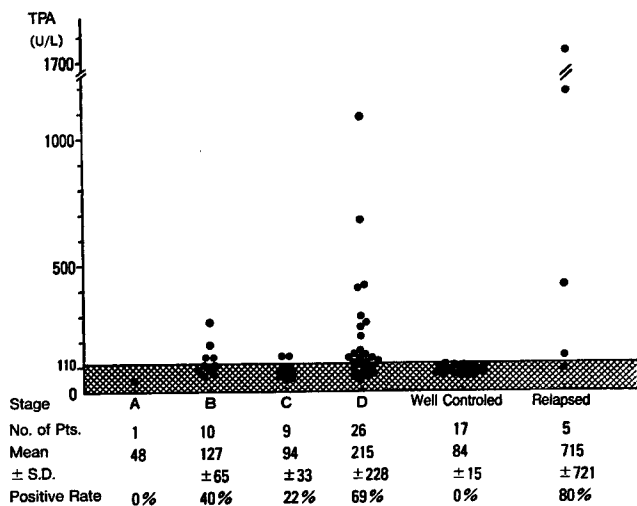


Fig. 4. Serum TPA level in various stages of prostatic carcinoma

pT₂N₀M₀ の1例では 85 U/l で陽性率 0%, Ⅲ) stage pT₃N₀M₀ は2例で 88 ± 6 U/l で陽性率 0%, Ⅳ) stage pT₁₋₄N₁₋₃M₀ の2例では 427 ± 260 U/l で陽性率 100% であった。

しかし、急性下部尿路感染症を伴っていた8例での s-TPA 値は 280 ± 340 U/l で、63% の症例に上昇が認められた。したがって、これらを考慮すると stage の進行に伴う s-TPA 値の陽性率の上昇は明らかではなかった。

3) 前立腺癌

前立腺癌においては (Fig. 4), Ⅰ) stage A の1例では 48 U/l, 陽性率 0%, Ⅱ) stage B の10例では 127 ± 65 U/l で陽性率 40%, Ⅲ) stage C の9例では 94 ± 33 U/l で陽性率 22%, Ⅳ) stage D の26例 (全て骨転移を有していた症例) では 215 ± 228 U/l で陽性率 69% であった。

以上より stage D が s-TPA 値の平均値でも陽性率でも他の3 stage に比して高値を示していた。

また、前立腺癌既治療例を制癌状態にある群と再燃してきた群とに分けてその s-TPA 値をとったところ、再燃群が 715 ± 721 U/l と制癌群 84 ± 15 U/l に比して明らかに高く、また陽性率でも制癌群 0% に対して再燃群 80% と高率であった。

C) 臨床経過と s-TPA 値の変動

臨床経過と s-TPA 値との関係について、治療開始の前後で s-TPA 値を測定し得た症例につき、腎癌、前立腺癌、膀胱癌の3疾患で検討した。

1) 腎癌

17例の腎癌で s-TPA 値の治療前後での変動を検討した (Fig. 5, 6)。いずれの症例も根絶的腎摘除術の

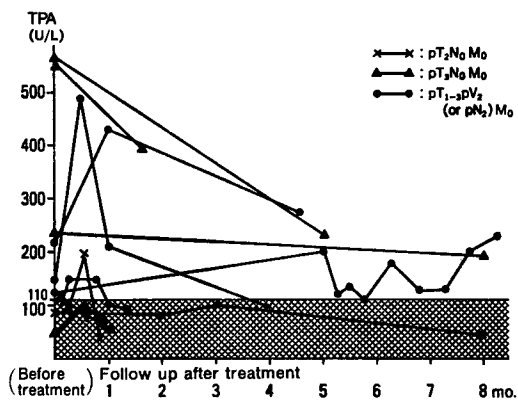
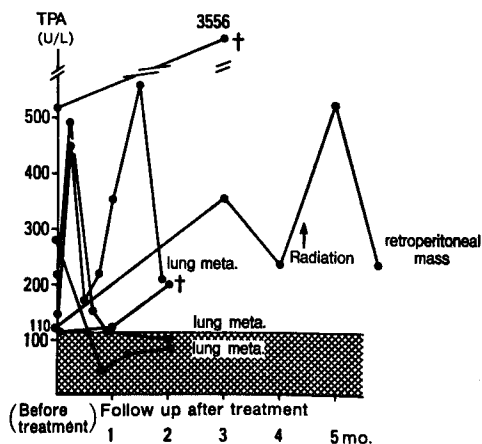


Fig. 5. Clinical course and changes of serum TPA level in renal cell carcinoma.

Fig. 6. Clinical course and changes of serum TPA level in renal cell carcinoma (pT₁₋₄ pN₀₋₄M₁).

前後での s-TPA 値を測定した。

遠隔転移のなかった stage $pT_{2-3}N_0M_0$ の 7 例のうち, stage $pT_2N_0M_0$ の 2 例において, 1 例は術後早期に一過性の上昇を認めたが, 治療前も治療後も s-TPA 値は正常範囲内であった。stage $pT_3N_0M_0$ の 5 例において 4 例は術前高値であった。そのうちの 1 例は術後正常値となり, 3 例は術前値よりも低下傾向を示した。術前正常値であった 1 例は術後も正常値であった。

所属リンパ節転移あるいは大静脈に腫瘍血栓を認めた 4 例のうち, stage $pT_3pN_2M_0$ の 2 例では, 術後一過性に上昇した s-TPA 値は再び低下傾向にあり, stage $pT_3pV_2M_0$ の 2 例のうち, 1 例は術前, 術後ともに正常値を示した。

以上の 10 例は, 現在まで臨床的に再発の所見は認められず, 治療後の s-TPA 値も全体として漸減傾向にあった。

一方, $pT_3pV_2M_0$ の残る 1 例は術後 5 カ月目に肺転移を認め, その時点での s-TPA 値は術前値よりも高く, その後の免疫療法などにて一時転移巣の明らかな増大, 進展は抑えられていたが, 最近転移巣の増大が認められており, それに伴い s-TPA 値も上昇して来る傾向を認めた。

遠隔転移のある 6 例では, すべて治療前の s-TPA 値が高値を示した。そのうちの 2 例は術後に転移巣の増大とともに癌死したが, s-TPA 値はこれに伴い上昇傾向を示した。残る 4 例においては各々転移巣は残存するものの明らかな増大進展は現在認められておらず, s-TPA は 2 例では正常値に復し, 残る 2 例においても変動はあるものの明らかな上昇傾向は認められなかった。

2) 前立腺癌

前立腺癌では 9 症例において臨床経過との関係が検討可能であった (Fig. 7)。いずれも抗男性ホルモン療法を行ない, それぞれ臨床的に反応した症例である。その結果 2 例は治療前に正常値を示し, 治療後も正常値であった。残る 7 例中 6 例はいずれも s-TPA 値は低値を示した。ただ 1 例のみが逆に上昇していたが, これは除手術施行後に創部感染症を伴ったものであった。

3) 膀胱癌

膀胱癌では 5 例の臨床経過を TUR-Bt もしくは膀胱全摘術の前後で s-TPA 値を測定したが, 治療後の s-TPA 値の低下傾向は認められず, 臨床経過とは一致しなかった (Fig. 8)。

D) 他腫瘍マーカーとの比較検討

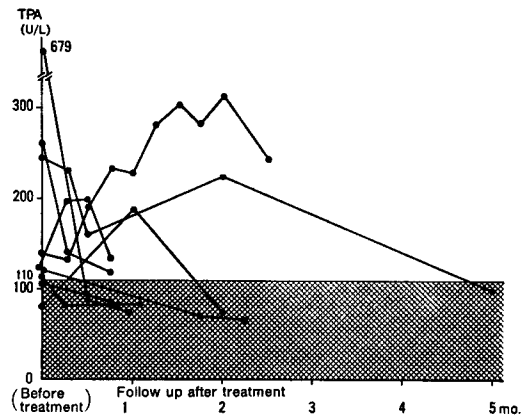


Fig. 7. Clinical course and changes of serum TPA level in prostatic carcinoma.

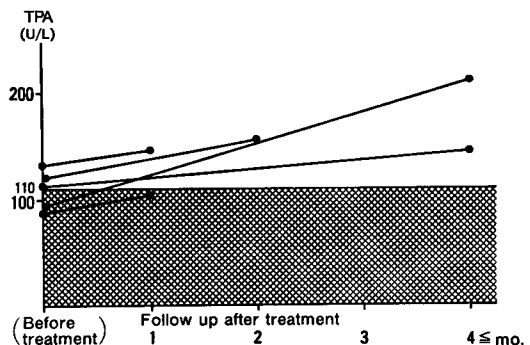


Fig. 8. Clinical course and changes of serum TPA level in bladder carcinoma.

1) 腎癌における s-ferritin との比較

未治療腎癌 22 例中 21 例で s-ferritin の同時測定が可能であった。

s-TPA 値と s-ferritin 値の間には相関性は認められず, 両者の陽性率の比較を Table 1 に示した。それによると low stage の $pT_{1-2}N_0M_0$ では 3 例すべてが TPA, ferritin ともに negative であるが, stage が進むにつれて両者ともに positive もしくは TPA のみ positive の症例が増してくる傾向にあり, 21 例全体でみても, 両者とも positive は 4 例 19%, TPA のみ positive は 11 例 52% であったのに対し, ferritin のみ positive は 1 例のみ 5% にとどまり, 陽性率の点では s-TPA が s-ferritin よりも勝っていた。

臨床経過との関係については, 9 例において治療前後での s-TPA と s-ferritin の値の変動を検討できたが (Fig. 9), これによると, 両者とも術後早期には一過性の上昇を認めるなど, ほぼ類似した変動を示した。

Table 1. Positive rates of serum TPA and ferritin in renal cell carcinoma.

Stage	TPA Ferritin	⊕	⊕	⊖	⊖
		⊕	⊖	⊕	⊖
I) pT ₁₋₂ NoMo		0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	3/3 (100%)
II) pT ₃ NoMo		0/5 (0%)	4/5 (80%)	0/5 (0%)	1/5 (20%)
III) pT ₁₋₃ pV ₂ (or pN ₂)Mo		1/4 (25%)	2/4 (50%)	1/4 (25%)	0/4 (0%)
IV) pT ₁₋₄ pNo ₄ M ₁		3/9 (33%)	5/9 (56%)	0/9 (0%)	1/9 (11%)
Total		4/21(19%)	11/21(52%)	1/21(5%)	5/21(24%)

⊕ : Positive

⊖ : Negative

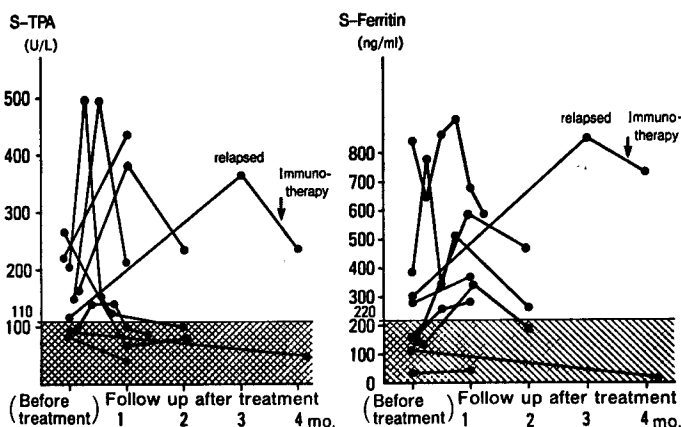


Fig. 9. Clinical course and changes of serum TPA and ferritin levels in renal cell carcinoma.

Table 2. Positive rates of TPA, PAP, γ -Sm and PA in prostatic carcinoma.

stage marker	A	B	C	D	total
TPA	0 % (0/1)	40% (4/10)	22% (2/9)	69% (18/26)	52% (24/46)
PAP	0 % (0/1)	20% (2/10)	44% (4/9)	80% (20/25)	58% (26/45)
γ -Sm	0 % (0/1)	44% (4/9)	83% (5/6)	72% (18/25)	66% (27/41)
PA	0 % (0/1)	60% (6/10)	40% (2/5)	77% (17/22)	66% (25/38)

2) 前立腺癌における PAP, γ -Sm, PA との比較

PAP の正常上限値 3.0 ng/ml は塚本らの報告により, γ -SM の正常上限値 4.0 ng/ml は γ -Sm 研究会の結果より, また PA の正常上限値 10.0 ng/ml は三木らの報告により各々設定したものである。いずれも前立腺肥大症による false positive を少なくするように加味した値である。

各マーカーの stage ごとの陽性率は Table 2 に示すごとくである。すなわち, stage A の 1 例は 4 者とも negative, その他の stage では γ -Sm が stage C で 83% と他 に比してやや高い陽性率を示し, stage D では 4 者は 69~80% といずれも高い陽性率であった。s-TPA は stage C で 22% とかなり劣ったもの

の, 他 3 者に比してそれほど差はないという結果であった。

次に Table 3 に示すごとく, TPA と他 3 者との陽性率の比較を行なった。TPA と PAP 同時測定例 45 例において, 両者とも positive は 33% であり, TPA のみ positive は 18% であるのに対し PAP のみ positive は 24% であり, PAP の陽性率が若干勝っていた。同様に γ -Sm, PA との比較においても, TPA のみ positive が各々 15%, 16% であるのに対し, γ -Sm もしくは PA のみ positive は 24%, 21% であり, やはり TPA よりも γ -Sm, PA の陽性率が若干勝っていた。

また, 治療の前後で s-TPA を測定しえた前述の 9

Table 3. Correlation between TPA and other markers in prostatic carcinoma.

TPA	⊕	⊕	⊖	⊖
PAP	⊕	⊖	⊕	⊖
%	33% (15/45)	18% (8/45)	24% (11/45)	24% (11/45)
TPA	⊕	⊕	⊖	⊖
γ-Sm	⊕	⊖	⊕	⊖
%	41% (17/41)	15% (6/41)	24% (10/41)	20% (8/41)
TPA	⊕	⊕	⊖	⊖
PA	⊕	⊖	⊕	⊖
%	45% (17/38)	16% (6/38)	21% (8/38)	18% (7/38)

⊕ : Positive
⊖ : Negative

Table 4. Correlation of various markers to tumor suppression status of prostatic carcinoma.

	No. of positive cases before treatment	No. of cases with markers normalized 1 mo. after treatment	Correlation rate
γ-Sm	9	7	78%
PA	8	5	63%
PAP	9	5	56%
TPA	7	3	43%

症例について、同時に PAP, γ-Sm, PA の3者をも測定し、臨床経過との相関を比較検討した。9症例はいずれも治療効果が認められ、臨床的に制癌されたと判断された症例である。それによると、治療開始後1カ月の時点での各マーカーの正常化は、γ-Sm で78%, PA で63%, PAP で56%, TPA で43%にみられており、γ-Sm が最も治療効果と相関した。

考 察

TPA は、1953年に Björklund ら¹³⁾ が最初に報告した癌関連物質である。最近の Lüning ら¹²⁾ の研究によると TPA は B₁, B₂, C の subunits よりなるポリペプチドで、その一部はアミノ酸配列まで明らかにされている¹⁵⁾。

この物質は各種悪性腫瘍患者で高い値を示し、高い陽性率をとると報告がなされている。たとえば、Menendez-Botet ら¹⁴⁾ は乳癌で71%, 肺癌で80%, 結腸直腸癌で82%の高い陽性率であったとし、また Lüthgens ら¹⁵⁾ は乳癌で89%, 肺癌88%, 結腸直腸癌で87%であったと報告している。その結果 Andrén-Sandberg ら¹⁶⁾ は結腸、直腸癌で、Schlegel ら¹⁷⁾ は乳癌で、それぞれその腫瘍マーカーとしての有用性を説いている。

泌尿器科領域においても、Menendez-Botet ら¹⁴⁾

や Björklund ら¹⁸⁾をはじめとし、本邦においても松島ら¹⁹⁾や秋山ら²⁰⁾、井坂ら²¹⁾などの報告があり、TPA の腫瘍マーカーとしての有用性について検討されているが、そのなかで腎癌におけるその有用性についての検討は少ない。わずかに、松島ら²⁰⁾が未治療腎癌5例中3例(60%)に陽性であり、平均値は 164.4 ± 58.1 U/l であったとし、井坂ら²¹⁾は7例中4例(57%)に陽性、平均値は 144.9 ± 60.6 U/l であったと報告している。

われわれの成績は22例中15例(68%)の陽性率で、平均値は 187 ± 156 U/l であった。これは松島や井坂らのデータに比しやや高い値であった。また、臨床経過を追った症例で、根治的腎摘除術後に tumor free の状態と考えられる例や転移巣は残存していても制癌状態にあると思われる例で、s-TPA 値はすべてが正常値に復していたわけではないが、いずれも前値に比して低下傾向を示していたことは興味ある所見であった。さらに、転移巣の増大を伴った2死亡症例ではいずれも s-TPA 値は上昇傾向にあったと考え合わせると、s-TPA 値の推移が病勢をよく表わしているといえそうである。しかしながら、術後の s-TPA 値が速やかに正常化した例としない例との間にどのような違いがあるのかは今のところ不明であり、今後さらに検討する余地がある。

同じように腎癌において有用とされている腫瘍マーカーとして s-ferritin が報告されており、熊本ら¹⁾は9例中5例(56%)に陽性であり、また1例のみの検討ではあるが臨床経過とよく相関したとし、木戸ら²⁾も35例中19例(54%)に陽性であり、2例の症例をあげて臨床経過との相関性を示している。しかしながら和志田ら²²⁾や大橋ら²³⁾のごとくあまり有用ではないとする報告もあり、いまだに確立されてはいない。

今回のわれわれの検討においては、s-ferritin の陽性率は24%とやや低い値ではあったが、s-TPA とほぼ類似した変動を示し、臨床経過とよく相関したことにより、腎癌の腫瘍マーカーとして有用であると考えられた。しかしながら s-TPA の方が陽性率では高く、s-TPA の方が腫瘍マーカーとしてより有用であろうと思われた。

前立腺癌については、松島ら¹⁹⁾は21例の検討で、平均 276.6 ± 322.4 U/l, 85.8%の陽性率であり、臨床経過ともよく相関したと報告し、Björklund ら¹⁸⁾は17例中9例(53%)に陽性としている。また、井坂ら²¹⁾は PAP と相関し、臨床経過ともよく相関したと報告している。われわれの結果では陽性率は53%と Björklund らの報告に近い値を示し、平均値は 167

±183 U/l とやや低い値であった。とはいえ、抗男性ホルモン療法に反応した症例では、創部感染を伴った1例を除き s-TPA 値は低下傾向を示したという点で、治療効果のある程度反映する腫瘍マーカーであると思われる。

しかしながら PAP, γ -Sm, PA の3者との比較検討において、s-TPA はこれら3者を上回る陽性率は示さず、また治療前高値を示した症例における、治療開始後の改善率についても s-TPA は他の3者よりも低い率であったという点も考えると、s-TPA よりも臓器特異性のある PAP や γ -Sm, PA の方が、前立腺癌のマーカーとしては有用であると考えられる。

膀胱癌における陽性率57%という結果は、他の秋山ら²⁰⁾ (77.8%) や松島ら¹⁹⁾ (75%), Björklund ら¹³⁾ (75%) などの報告に比して低い値であった。また、術前術後の s-TPA 値を測定した結果では、治療効果との明らかな相関性は認められなかった。

膀胱癌においては tumor free の状態でも血清 TPA 値が高い傾向にあるという秋山ら²⁰⁾ の報告もあり、s-TPA は膀胱癌においては必ずしも治療効果をよく反映しえないものと考えられる。この理由について、秋山らは病巣の残存あるいは再発を検出しえない可能性や、残存尿路上皮の pre-neoplastic な変化という可能性などが考えられるとしている。また、Kumar ら²⁴⁾ は s-TPA が膀胱粘膜の preneoplastic な変化を反映するという仮説をたてている。

われわれの検討においては、TUR を施行した症例では random biopsy を同時に行ない病巣の残存がないことを可能な範囲で確認しており、また、手術前後で s-TPA を測定した症例の中には膀胱全摘出を施行したものもあり、Kumar らの仮説だけでは説明しきれないように思われた。いずれにしろ、理由は明かではないが、膀胱癌については s-TPA は臨床経過と相関せず、腫瘍マーカーとしての有用性には乏しいと考えられた。

以上、腎癌と前立腺癌を中心とした尿路性器癌の腫瘍マーカーとしての s-TPA の有用性を説いたが、その s-TPA 値の測定に際して問題となるのは偽陽性率が高いということである。松島らは前立腺肥大症で35.9%、尿路感染症で64%が偽陽性率を示したとも報告しており、われわれの検討でも前立腺肥大症38%、急性尿路感染症67%とほぼ同じ偽陽性率であった。このように、特に尿路感染症で高い s-TPA 値を示す傾向がみられている。その理由としては、TPA が腫瘍細胞（特にその細胞膜や小胞体²³⁾）にのみならず、腎臓を始めとする尿路臓器や乳腺、唾液腺などの腺、食

道、胃、腸などの消化管、その他肺、卵巣、下垂体、甲状腺などの数多くの正常臓器に認められている²⁶⁾ことがあげられる。そのため、急性炎症によりこれらの正常組織の破壊が起きた場合に、TPA の放出が促されて血清中の TPA 値が上昇するであろうことは予測されることである。

たとえば、前述した創部感染症を伴った前立腺癌症例などはその良い例といえ、急性炎症を伴った症例では、治療効果や病勢を適切に把握することは不可能であると考えられる。したがって、s-TPA 値の測定に際してはこのことを十分に考慮する必要があると考えられた。

結 語

- 1) 尿路性器癌患者 124 例を中心に血清 TPA 値を測定し、その腫瘍マーカーとしての意義を検討した。
- 2) 各悪性腫瘍における s-TPA 値の平均は、膀胱癌 207 ± 246 U/l、腎盂癌 197 ± 52 U/l、腎癌 187 ± 156 U/l、前立腺癌 167 ± 183 U/l、睪丸腫瘍 95 ± 28 U/l であった。
- 3) 各悪性腫瘍における s-TPA 値の陽性率は腎盂癌 100%、腎癌68%、膀胱癌57%、前立腺癌52%、睪丸腫瘍13%という結果であった。
- 4) 急性の尿路感染症を起こしている症例では s-TPA 値は高値を示す傾向がみられた。
- 5) 腎癌および前立腺癌においては s-TPA 値は臨床経過とよく相関し、治療効果を反映しようと考えられた。
- 6) 腎癌において、s-TPA は s-ferritin よりも陽性率は高かったが両者とも臨床経過とよく相関した。
- 7) 前立腺癌において、s-TPA は陽性率で PAP, γ -Sm, PA よりもやや下回り、また治療開始後の正常化率にても他の3者よりも低いという結果であった。

文 献

- 1) 熊本悦明・塚本泰司：泌尿器科領域における血清フェリチン 漆崎一朗編：血清フェリチン，PP. 229～234，東洋書店，東京，1980
- 2) 木戸 晃・町田豊平・三木 誠・ほか：泌尿器科領域の悪性腫瘍における ferritin 測定の意義（第1報）. 日泌尿会誌 71：383～390，1980
- 3) 公文裕巳・那須保友・吉本 純・ほか：尿路性器癌における IAP (Immunosuppressive Acid Protein) の動態. その1：陽性率と免疫的パラメーターとしての意義. 西日泌尿 44：1409～1413，1982
- 4) Kuriyama M, Wang MC, Lee CL, et al.: Use of human prostate-specific antigen in

- monitoring prostate cancer. *Cancer Res* 41: 3874~3876, 1981
- 5) 三木 誠・町田豊平・柳沢宗利・ほか：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
 - 6) 小柳嘉子：ヒト精漿の特異成分 “ γ -seminoprotein (仮称)” の分離精製並びに化学的、物理化学的性状について。医学研究 44：529~548, 1973
 - 7) 布施秀樹・榊鏡年清・片海善吾・島崎 淳：前立腺癌患者血清中 γ -セミノプロテイン。泌尿紀要 31：81~85, 1985
 - 8) Whitmore WF Jr: Hormone therapy in prostatic cancer. *Am J Med* 21：697~713, 1956
 - 9) Björklund B, Wiklund B, Lünig B et al. Radioimmunoassay of TPA. A laboratory test in cancer. *Tumor Diagnostik* 1：78~84, 1980
 - 10) 塚本泰司・熊本悦明・梅原次男・黒畑敏江：Radioimmunoassay 用 3 社 kit による前立腺性酸性フォスファターゼの臨床的検討。泌尿紀要 28：13~36, 1982
 - 11) Björklund B and Björklund V: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: Presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 10：153~184, 1957
 - 12) Lünig B, Wiklund B, Redelius P and Björklund B: Biochemical properties of tissue polypeptide antigen. *Biochem Biophys Acta* 624：90~101, 1980
 - 13) Redelius P, Lünig B and Björklund B: Chemical studies of tissue polypeptide antigen (TPA) II: Partial amino acid sequences of cyanogen bromide fragments of TPA subunit B1. *Acta Chem Scand B* 34：265~273, 1980
 - 14) Menendez-Botet Celia J, Oettgen HF, Pinsky CM and Schwartz MK: A Preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. *Clin Chem* 24：868~872, 1978
 - 15) Lüthgens M and Schlegel G: CEA+TPA in der klinischen Tumordiagnostik, insbesondere des Mamma-Karzinoms. *Tumor Diagnostik* 1：63~77, 1980
 - 16) Andrén-Sandberg A and Isacson S: Tissue polypeptide antigen in colorectal carcinoma. In: Clinical application of carcinoembryonic antigen assay. *Excerpta Medica International Congress Series No. 439*, pp.139~143, 1977
 - 17) Schlegel G, Lüthgens M, Eklund G and Björklund B: Correlation between activity in breast cancer and CEA, TPA and eighteen common laboratory procedures and the improvement by the combined use of CEA and TPA. *Tumor Diagnostik* 2：6~11, 1981
 - 18) Björklund B: On the nature and clinical use of tissue polypeptide antigen (TPA). *Tumor Diagnostik* 1：9~20, 1980
 - 19) 松島正浩・桑原 孝・宮前加奈美・蜂矢朗彦・川原昌巳・深澤 潔・柳下次雄・田島政晴・澤村良勝・白井将文・安藤 弘：泌尿生殖器疾患（とくに尿路性器癌）と血清 Tissue Polypeptide Antigen (TPA)。泌尿紀要 30：869~875, 1984
 - 20) 秋山隆弘・辻橋宏典・朴 英哲・永井信夫・松浦健・井口正典・八竹 直・栗田 孝：尿路悪性腫瘍における Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討。泌尿紀要 29：1635~1640, 1983
 - 21) 井坂茂夫・榊鏡年清・丸岡正幸・島崎 淳・村上信乃・岡 昌則：泌尿器科領域における血清 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討。西日泌尿 45：1027~1030, 1983
 - 22) 和志田裕人・神崎浩彰・伏見 登・津ヶ谷正行：泌尿器科領域における血清 ferritin の検討（第1報）。泌尿紀要 27：1351~1354, 1981
 - 23) 大橋輝久・東条俊司・武田克治・公文裕巳・森岡政明・松村陽右・大森弘之・陶山文三・広中孝作：尿路悪性腫瘍患者における血清 ferritin, CEA, β -MG, PAP に関する検討。泌尿紀要 29：141~153, 1983
 - 24) Kumar S, Wilson P, Brenchley P, Taylor G, Björklund B and Eklund G: Frequent elevation of tissue polypeptide antigen in sera of workers exposed to bladder carcinogens. *Int J Cancer* 22：542~545, 1978
 - 25) Björklund V and Björklund B: Localization of synthesis of TPA in normal and malignant human tissues by immunohistological techniques. In: H. Peeters (ed.). *Protides of the Biological Fluids*, 27. colloq. Pergamon Press, Oxford, New York, pp.229~232, 1979
 - 26) Nathrath WBJ, Heidenkummer P, Björklund V and Björklund B: Distribution of tissue polypeptide antigen (TPA) in normal human tissues. *J Histochem Cytochem* 33：99~109, 1985

(1987年4月16日迅速掲載受付)