

血清 Basic Fetoprotein の尿路性器癌に対する 臨床的有用性と、移植腎拒絶反応への新しい monitoring 手段としての可能性について

大阪大学医学部泌尿器科（主任：園田孝夫教授）

瀬口 利信，高原 史朗，菅尾 英木

中野 悦次，石橋 道男，園田 孝夫

CLINICAL EVALUATION OF SERUM BASIC FETOPROTEIN IN PATIENTS OF UROGENITAL MALIGNANCIES AND RENAL TRANSPLANTATION

Toshinobu Seguchi, Hideki Sugao, Shiro Takahara,
Etsuji Nakano, Michio Ishibashi and Takao Sonoda

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

The serum basic fetoprotein (BFP) in patients with urogenital diseases was measured by enzyme immunoassay (EIA). The positive range of serum BFP was defined to be 75 ng/ml or more.

In benign cases except for renal transplantation, the positive rate of serum BFP was 11.1% (5/45), and relatively high (21.4%, 3/14) in benign prostatic hypertrophy. In cases of urogenital cancers before treatment, the positive rate of serum BFP was 29.1% (16/55), and increased with the progression of clinical stage.

Eleven of the patients with positive serum BFP before treatment were re-examined after treatment, and all of them exhibited a marked decrease of the titer of serum BFP.

In seventeen renal transplant patients, the positive rate of serum BFP was 100% (8/8) in acute rejection, 66.7% (2/3) in chronic rejection and 0% (0/6) in rejection-free condition.

We conclude that serum BFP is a clinically beneficial marker for renal transplant rejections and urogenital malignancies.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1475-1479, 1991)

Key words: Serum BFP, Urogenital malignancies, Renal transplant rejections.

緒 言

Basic fetoprotein (以下 BFP) は、1974年石井により見いだされた癌胎児性蛋白であり、広汎な臓器の腫瘍マーカーとして有用であることが、すでに報告されている^{1,2)}。特に泌尿器科領域では、精巣腫瘍、腎癌、前立腺癌などそのほとんどの主だった悪性腫瘍で高い陽性率が認められ、実際の臨床応用がおおいに期待される状況にある。今回われわれは、この BFP の臨床的有用性について追試する機会に恵まれ、移植腎の拒絶反応時の動態を含め、若干の知見を得たので報告する。

対 象 と 方 法

対象疾患は、尿路性器癌55例、非癌泌尿器科疾患62

例である。健常人の data については、すでに十分な報告があることと今回の検体数に制限があったことから、正常対照として腎移植 donor の予定者7例のみをこれに充てた。尿路性器癌の内訳は、腎癌21例、腎盂・尿管腫瘍5例、膀胱腫瘍22例、前立腺癌3例、精巣腫瘍4例で、非癌疾患の内訳は、前立腺肥大症14例、腎破裂1例、腎囊腫1例、嚢胞腎1例、水腎症1例、VUR 3例、尿路結石4例、尿道狭窄1例、精索静脈瘤6例、停留精巣2例、原発性副甲状腺機能亢進症（以下 PHPT と略す）4例、慢性腎不全7例（続発性副甲状腺機能亢進症2例を含む）、腎移植17例（急性拒絶反応8例、慢性拒絶反応3例、非拒絶時6例）である。対象症例より採取した血液は、速やかに血清に分離した後 -20°C 以下で凍結保存し、測定直前に自然解凍し検体とした。測定は、日本化薬社のラナエ

ンザイム BFP を用いた酵素免疫的測定法 (EIA) により SRL 社で行った。

結 果

1) 正常対照: (Fig. 2) 血清 BFP の正常値については, 永田ら (1982) は 100 ng/ml 以下を陰性としたが³⁾, 石井ら, 設楽らの報告では, 75 ng/ml を cut off 値としている^{2,4)}。その後の郷司らの報告でも 75 ng/ml を cut off 値としており⁵⁾, 今回のわれわれの検討もこれに従った。なお今回の検討で, 正常対照として扱った腎移植の donor 予定者 7 例の平均値は 57.7 ± 25.5 ng/ml で, 7 例中 2 例が 80 ng/ml 以上, 99 ng/ml 以下の値を呈したが, いずれも肝疾患や溶血疾患は伴っていないかった。

2) 悪性腫瘍: (Fig. 1) 全症例 55 例の血清 BFP の平均値は, 78.4 ± 70.1 ng/ml で, 75 ng/ml の cut off

値での陽性率は, 29.1% (16/55) であった。

腎癌 21 例中, 未治療 15 例の陽性率は 40.0% で, Robson の病期分類に従うと stage I で 20.0% (1/5), II で 33.3% (2/6), III or IV で 75.0% (3/4) となり, stage の進行に従って高い陽性率を示した。Incidental case 7 例での陽性例は 28.6% (2/7) であった。腎癌の再発例 6 例での陽性率は 33.3% で, bulky metastasis を有する 2 例は, いずれも陽性 (2/2) であった。

膀胱癌の 22 例中, 膀胱全摘後の再発例 3 例 (全例が骨盤腔内再発) では, 陽性率 100% (3/3) であった。残る 19 例 (pT 4; 2 例, pT 3; 1 例, pT 2 以下 16 例) での陽性率は 21.1% (4/19) で, 陽性例 4 例中, 3 例は表在癌, 1 例は進行癌 (pT 4) であった。

腎盂・尿管腫瘍 5 例, 前立腺癌 3 例, 精巣腫瘍 4 例 (stage I; 3 例, III; 1 例) は全例未治療で, 前立腺

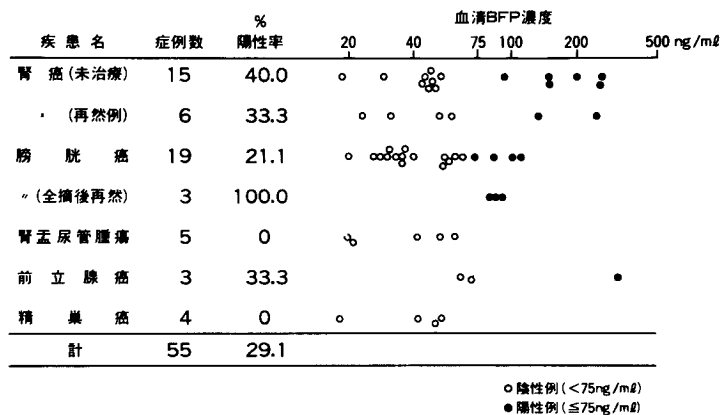


Fig. 1. 泌尿器科悪性腫瘍での血清 BFP

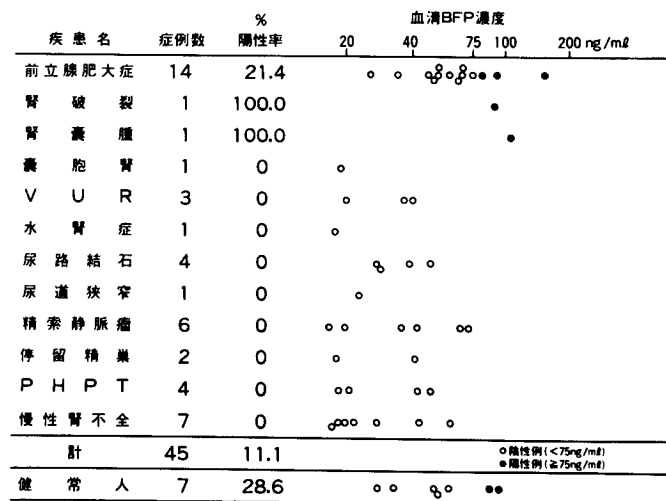


Fig. 2. 健常人および泌尿器科非癌疾患の血清 BFP

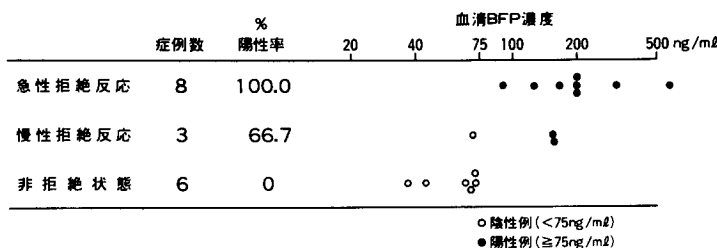


Fig. 3. 腎移植患者での血清 BFP

癌の1例のみが陽性であった。

3) 腎移植以外の非癌疾患: (Fig. 2) 45例の平均値は 46.2 ± 28.8 ng/ml で, 陽性率は11.1%であった。前立腺肥大症14例の平均値は 66.0 ± 31.8 ng/ml, 陽性率は21.4% (3/14) と比較的高い値を呈した。腎破裂, 腎嚢腫は各1例のみであったが, いずれも陽性であった。残りの良性疾患 (29例) はすべて陰性であり, 特に慢性腎不全7例は, 平均 29.9 ± 15.5 ng/ml と低い値を呈した。

4) 腎移植症例: (Fig. 3) 延べ17例を対象とした。急性拒絶反応8例, 慢性拒絶反応3例, 非拒絶状態6例である。急性拒絶反応では平均 236.2 ± 141.5 ng/ml, 慢性拒絶反応では平均 133.0 ± 53.7 ng/ml で, おおの100% (8/8), 66.6% (2/3) の陽性率を呈する一方, 非拒絶状態では 59.2 ± 15.6 ng/ml で陽性率0%であった。肝障害を合併したのは, 急性症例中の1/8, 慢性症例中の1/3のみであり, ひどい溶血反応を合併した症例もなかった。

5) 手術による血清 BFP の変動: 24例の血清 BFP の手術後の変動を Fig. 4 に示した。内訳は, 腎癌9例, 膀胱癌6例, 腎盂癌1例, 精巣腫瘍2例, 非癌疾患6例 (PHPT, 腎移植 donor, VUR, 尿管結石, BPH, 尿道狭窄, 各1例) である。術前血清 BFP が高値であった7症例では, 術後速やかに BFP が低下し, 1例を除いて陰性化 (75以下) した。その一方, 術前陰性であった症例でも, 術後数日間は一過性の BFP 上昇を呈する傾向が見られた。

6) 手術以外の治療による BFP の変動: (Fig. 5) 治療前に血清 BFP が陽性であった膀胱癌3例, 前立腺癌1例に対する非外科治療による BFP の変動を調べた。前立腺癌は原発巣への放射線+内分泌療法, 膀胱癌は化学療法 (M-VAC) を受けた。いずれも治療経過とともに, 劇的に BFP は低下し, 陰性化した。

7) 腎移植後の臨床経過による血清 BFP の変動: (Fig. 6A, B) 腎移植症例2例の臨床経過を例示する。症例 (A) は拒絶反応の反復により透析の再開に陥った症例である。機能のほぼ廃絶した graft への激しい

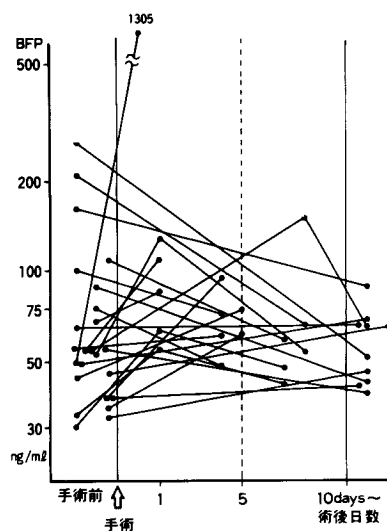


Fig. 4. 手術による血清 BFP の変動

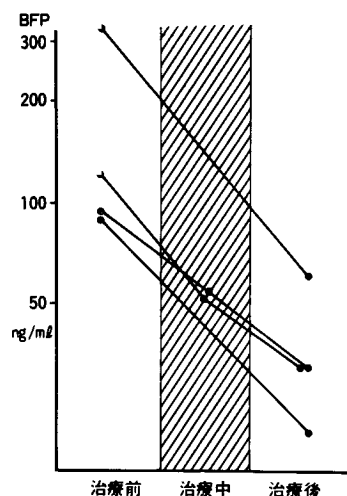


Fig. 5. 手術以外の治療による血清 BFP の変動

拒絶反応が外来通院中に再燃, 最終的に graft の摘出に至った。血清 BFP は摘出術の直前 (手術当日朝) をピークに, わずか2日で正常化している。症例 (B)

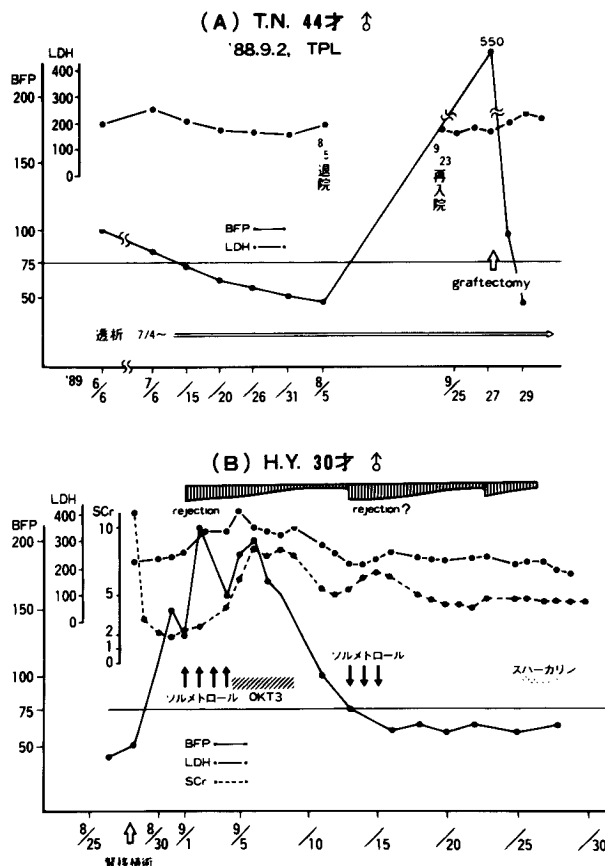


Fig. 6A, B. 腎移植後の臨床経過と血清 BFP の関係

は移植後4日目から拒絶反応が起こり、ステロイド大量療法が効かず、muromonab CD 3 (OKT 3) で鎮静化した症例である。血清 BFP は、血清 Cr の変動に若干先行して上昇し、急性拒絶反応の鎮静に伴い速やかに正常化（低下）している。

考 察

BFP は、1974年石井により、ヒト胎児の血清、腸および脳組織に見いだされた塩基性胎児蛋白である。BFP は生化学、免疫組織化学的研究により、様々な悪性腫瘍にも局在すること（おもに腫瘍細胞の原形質に局在）が明らかにされており⁶⁾、モノクローナル抗体を用いた酵素免疫学的測定法（EIA）により、broad spectrum な腫瘍マーカーとして有用であることが報告されている^{2,7)}。癌以外には、肝・脳など一部の正常組織に存在し、血球中にも微量存在することから、採血時の溶血や肝障害により、BFP は高値となることがある^{6,7)}。

血清 BFP の cut off 値を 75 ng/ml とすることに

より、泌尿生殖器系悪性腫瘍では、腎癌50.0%、前立腺癌58.7%、精巣癌60.0%、膀胱癌29.4%の陽性率が報告されている⁸⁾。また非癌疾患では、肝・胆道系疾患（16.0～37.8%）、前立腺肥大症（20.2%）などで比較的高い陽性率が報告されている⁸⁾。

BFP の腫瘍マーカーとしての意義を考える場合、①診断上の有用性、と②治療効果の判定手段としての有用性、とに分けることができる。

まず腎癌については、永田らは Robson 分類で stage が高くなるにつれ陽性率が上昇することを報告しており⁹⁾、われわれも同様の結果を得た。また incidental carcinoma では7例中2例（28.7%）が陽性を示した。

膀胱癌では21.1%の陽性率であったが、診断上の意義を考えると、従来の検査法を決して越えるものではなかった。

前立腺癌や精巣癌については、前述のごとく高い陽性率が従来報告されているが、今回は対象症例に乏しく、有意な検討は行えなかった。ただし前立腺癌のス

クリーニングの対象となるべき前立腺肥大症で, 21.4% (3/14) と比較的高い陽性率となった。

以上われわれが検討しえた限りにおいては, 腎癌の incidental case で BFP は若干の陽性例を得たが, その他の泌尿器癌でのスクリーニングの手段としての評価は今後さらに検討を重ねたい。

BFP は, むしろ陽性例での病状進行や治療効果の判定にきわめて有意義であると考えられる。腎癌で Robson 分類が高くなるにつれ陽性率が上がることや, 進行した再燃癌での高い陽性率 (55.6%, 5/9) など, 病巣の進展に伴い血清 BFP が高くなる傾向がある。その一方, 血清 BFP 陽性例の多くが, 手術やその他の治療により速やかに陰性化することから, 治療経過のモニターとして有用である事が示唆された。

今回われわれは, 従来報告のなかった腎移植患者についても血清 BFP の検討を行った。急性, 慢性を問わず, 拒絶反応時には血清 BFP は著しい上昇を示し, きわめて高い陽性率である一方, 非拒絶状態では, 陽性率は 0% であった。さらに, 数例の臨床経過の詳細な検討でも, 拒絶反応の発症と血清 BFP の変動には強い相関が認められ, BFP が拒絶反応に対する新しいモニターとなりうる可能性が示唆された。文献的には, 正常腎組織への BFP の局在の報告は今のところないが, 永田らは, 急性腎不全 4 例がすべて陽性であったことを報告しており, 腎組織の急激な破壊で BFP が放出される可能性について, 免疫組織化学的検討が必要であると考えられた。

結 語

腎移植症例を含めた泌尿器科疾患を対象として, 血清 BFP 値を RIA 法により測定し, 臨床的検討を行った。

1) 癌疾患では, 未治療の腎癌が 40.0%, 膀胱癌が

21.1% の陽性率を示し, 再燃癌では 55.6% の陽性率であった。いずれも, 腫瘍の進展とともに陽性率の上昇する傾向がある一方, 手術・化学療法などの治療により, 陽性例の BFP のすみやかな低下がえられ, 治療経過のモニターとしての有用性が期待された。

2) 腎移植症例では, 拒絶反応と血清 BFP とがきわめて高い相関を示し, 血清 BFP が拒絶反応に対する新しいモニターとなりうる事が示唆された。

文 献

- 1) 石井 勝: 諸種悪性腫瘍に存在する新胎児性蛋白 basic fetoprotein に関する研究. 医学のあゆみ **100**: 344-346, 1977
- 2) 石井 勝, 尹 聖哲, 清野祐子: Basic fetoprotein (BFP) の臨床的有用性. 第 7 回腫瘍マーカーの研究会記録 **158-160**, 1987
- 3) 永田 均, 守殿貞夫, 石井 勝: 泌尿器科領域における Basic Fetoprotein の意義. 泌尿紀要 **28**: 1213-1219, 1982
- 4) 設楽光弘, 吉岡 久, 櫻林郁之介, ほか: 塩基性フェトプロテイン (Basic fetoprotein: BFP) に関する基礎的検討ならびに基準値の設定. 臨床病理 **36**: 1039-1044, 1988
- 5) 郷司和男, 荒川創一, 松本 修, ほか: 腎細胞癌における血清 Basic Fetoprotein の臨床的意義. 日泌尿会誌 **80**: 711-718, 1989
- 6) 石井 勝: 塩基性フェトプロテイン (BFP). 腫瘍マーカーハンドブック, pp 174-190, サイエンスフォーラム社, 1985
- 7) 石井 勝, 尹 聖哲, 清野祐子: Basic fetoprotein (BFP) の Microheterogeneity とモノクローナル BFP 抗体を用いた酵素免疫測定法の有用性. 第 6 回腫瘍マーカー研究会記録: 248-250, 1986
- 8) 石井 勝: 癌そのものをとらえる検査 3) BFP. 臨床検査 **33**: 1338-1341, 1989

(Received on December 19, 1990)

(Accepted on March 11, 1991)