

前立腺癌における血清前立腺性酸フォスファターゼの 腫瘍マーカーとしての意義

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

濱 見 學

THE SIGNIFICANCE OF PROSTATIC SERUM ACID PHOSPHATASE AS TUMOR MARKER IN PROSTATIC CANCER

Gaku HAMAMI

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. J. Ishigami)

The levels of prostatic serum acid phosphatase (PSAP) were determined by radioimmunoassay using RIA-Quant PAP test kit on 14 normal females, 56 normal males, 25 patients with prostatitis, 74 patients with benign prostate hypertrophy, 129 patients with prostatic cancer, 50 patients with nonprostatic malignancies, and 16 post radical cystectomized males, making 364 cases in all.

To diagnose prostatic cancer, a PSAP level of over 3.0 ng/ml was determined positive for differential diagnosis of prostatitis, benign prostate hypertrophy, and prostatic cancer. According to this criterium, the positive rate for each type of disease was: 0% for prostatitis, 5.4% for benign prostate hypertrophy, 80.6% for untreated prostatic cancer, and 2% for nonprostatic malignancies.

In benign prostate hypertrophy, the cases with urethral catheters showed a tendency of high PSAP level, but no significant difference was observed.

PSAP positive rates of untreated prostatic cancer by stage are 0% for Stage A, 57.1% for Stage B, 85.7% for Stage C, 100% for Stage D₁, and 94.1% for Stage D₂ cases at a high stage showing high positive rates. However, there seems to be a limit for the diagnosis of early prostatic cancer.

As for the relationship between the grade of untreated prostatic cancer and PSAP, well differentiated tumors showed higher levels of PSAP in the study with cases of the same stage. However, with all the cases, less well differentiated tumors showed higher levels of PSAP.

As a tumor marker for prostatic cancer in the observation of treatment response, the PSAP level of over 2.0 ng/ml was determined positive. The relationship between the judgement of treatment response and PSAP was: Objective stable for its increase or decrease within the normal range; progressive disease for its elevation from normal to positive level, or increase or decrease of PSAP level within the positive range; Objective partial regression or objective stable for normalization from positive level.

The PSAP level in the internal iliac vein of the patients with prostatic cancer tended to be higher than that in the femoral vein or antecubital vein.

Key words: Prostatic cancer, Serum acid phosphatase of prostate (PSAP), Tumor Marker, Treatment response, Iliac vein

緒 言

前立腺癌における血清前立腺性酸フォスファターゼ (prostatic serum acid phosphatase: 以下 PSAP と略す) の臨床的意義は, Gutman ら¹⁾により転移性前立腺癌において総血清酸フォスファターゼが上昇すると報告されて以来, 前立腺癌の腫瘍マーカーとして幾多の報告がなされてきた. PSAP の測定方法としては, 酵素活性法²⁾, radioimmunoassay⁵⁻⁹⁾ (以下 RIA と略す), counterimmunoelectrophoresis³⁾ および fluorescent immunoassay⁴⁾ などがある. このうち RIA は酵素活性法より高感度で, また他の測定法に比べて簡便なため臨床的に多く用いられている. RIA による PSAP の診断的有用性について論じる報告は多いが, 前立腺癌の早期診断には限界がある¹⁰⁾ こと, 前立腺肥大症における尿道カテーテルの PSAP に及ぼす影響および前立腺癌分化度と PSAP との関連についてはいまだあきらかではなく, 転移を有するにもかかわらず PSAP が上昇を示さない症例もある¹¹⁾ とされている. また, RIA による PSAP が治療経過とよく相関し有用とする報告を多く見受けるが, なお検討の余地が残されている.

著者はすでに前報¹²⁾にて, RIA-Quant PAP test kit (DRL-9I7) を用いた PSAP 測定法の基礎的検討, 本法と酵素活性法との比較, および臨床測定成績について報告した. 今回, 同キットを用いてさらに詳細に臨床的な検討を加え, 前立腺癌の血清学的診断および治療経過観察上の有用性およびその限界, さらに癌病巣あるいは前立腺組織からの PAP 分泌を検索する目的で, 関連静脈血の PAP を測定したところ腫瘍マーカーとしての性格を反映する新知見を得たので報告する.

対象および研究方法

1) 対象

対象は, 1979年11月~1982年3月までに神戸大学医学部附属病院 およびその協力病院を受診した 364 名で, その内訳は, 正常女子 14 名, 正常男子 56 名, 前立腺炎 25 名, 前立腺肥大症 74 名, 前立腺癌 129 名, 前立腺以外の悪性疾患 50 名, および膀胱全摘除術後男子 16 名であった.

2) PSAP 測定方法

PSAP は米国 Mallinckrodt 社の RIA-Quant PAP test kit (DRL-9I7) を用いた radioimmunoassay 法 (以下 RIA 法と略す) で測定した. 本キットは ^{125}I -PAP 反応液, PAP標準液 (0.0, 1.0, 2.0,

操作手順

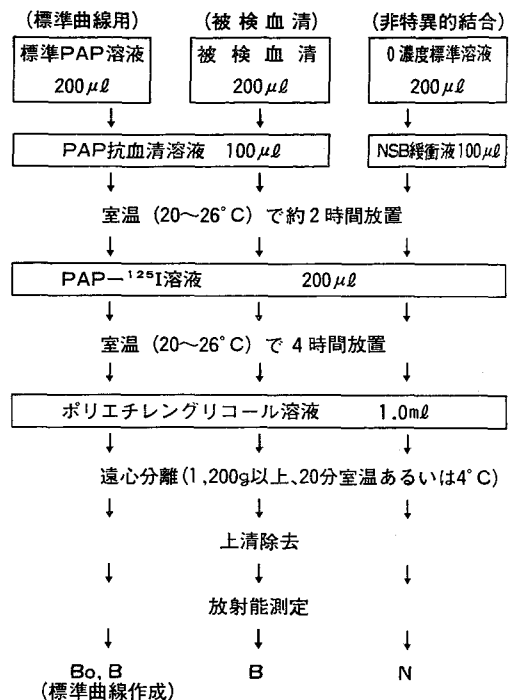


Fig. 1. 測定方法

5.0, 10.0, 20.0, および 40.0 ng/ml) および polyethylene glycol 第2抗体液からなる2抗体法で, Fig. 1 に示す測定操作にて二重法とした. 本キットの最小感度は 0.25 ng/ml とされているが, 当施設では 0.3 ng/ml と設定した. アッセイ内再現性は変動係数 $CV = 4.7\%$ であった. アッセイ間再現性は変動係数 $CV = 9.5\%$ ($N = 9$) であった. 希釈試験は再現率 $100.5 \pm 9.6\%$, 添加回収試験では再現率 $102.3 \pm 7.2\%$ であった¹²⁾.

PSAP 値の正常範囲は not detectable (以下 N.D. と略す) ~2.0 ng/ml 未満とし, 2.0 ng/ml より 3.0 ng/ml 未満を境界値, 3.0 ng/ml 以上を陽性とした¹²⁾.

末梢血の採血法は, 空腹時に前腕肘静脈より普通採血にて採取し, 可及的すみやかに遠沈血清分離し, -20°C にて保存, 後日測定に供した. なお前立腺刺激後24時間以内は採血を避けた.

3) 疾患別の PSAP について

正常女子, 正常男子, 前立腺炎, 前立腺肥大症, 前立腺癌, 前立腺癌以外の悪性疾患および膀胱全摘除術後男子の末梢血 PSAP を比較検討した. 女子および男子正常対照は, 各種血清学的および泌尿器科的検査の結果, 異常を指摘されなかった症例を採用した.

前立腺炎症例は, 症状および前立腺マッサージ前後

の検尿および直腸診により本症と診断された症例である。前立腺肥大症患者は、前立腺被膜下摘除術または経尿道的前立腺摘除術後の病理組織学的所見で結果的に本症と診断され、悪性変化がないことが確認された症例である。なお、これら症例をカテーテル留置の有無別にみると尿道カテーテル留置群18例（以下カテーテル群と略す）と無カテーテル群56例（以下無カテーテル群と略す）にわけられる。

前立腺癌患者は、前立腺生検、経尿道的前立腺摘除術、または前立腺被膜下摘除術後の病理組織学的所見で本症と診断されたいずれも担癌状態のもので、未治療群36例、治療経過中でX線写真上遠隔転移を認めない無転移群59例（以下、治療無転移群と略す）およびX線写真、骨シンチグラム、またはリンパ節生検にて遠隔転移を有する転移群34例（以下治療転移群と略す）の合計129例であった。前立腺以外の悪性疾患患者は、直腸診にて前立腺に異常を認めない症例で、採血時担癌状態の膀胱癌17例、腎細胞癌12例、睾丸腫瘍8例、腎盂腫瘍2例、陰茎癌2例、肺癌4例、肝癌3例、胃癌2例の合計50例であった。膀胱全摘除術後男子患者は、膀胱癌のため膀胱および前立腺を一塊として摘出した術後患者で、再発を認めない症例である。

4) 前立腺癌の臨床病期および分化度との関係について

前立腺癌未治療群の臨床病期は、直腸診、全身骨X線写真、精のう腺造影、リンパ管造影および骨シンチグラム所見により、Whitmore¹³⁾の臨床病期分類に準じて、Stage A, B, C, D₁ および D₂ に分類した。分化度 (Grade) は、前立腺生検、経尿道的前立腺摘除術または前立腺被膜下摘除術により得られた前立腺組織を病理組織学的に検討し、well differentiated (以下 WDA と略す)、moderately differentiated (以下 MDA と略す)、および poorly differentiated (以下 PDA と略す) の3型に分類した。臨床病期および分化度と PSAP との関係について検討した。

5) 前立腺癌の治療経過と PSAP 値との関係について

未治療前立腺癌4例について治療開始前より2週～4カ月の間隔で PSAP を測定し、治療経過と PSAP との関係を検討した。治療効果の判定は Table 1 のごとく NPCP¹⁴⁾ の化学療法効果判定基準を参考にして設定し、有効、不変および進行の3者とした。

6) 採血部位と PSAP との関係について

前立腺癌5例、腎細胞癌5例、腎盂腫瘍2例、膀胱癌2例および睾丸腫瘍1例の合計15例について大腿静脈、内腸骨静脈流入部（以下、内腸骨静脈と略す）、

Table 1. 治療効果判定規準

A. 有効 (1～4のすべてを満たすこと)	
1.	前立腺の有意な縮小、または二方向計測可能病変の縮小率 50% 以上の縮小。
2.	溶骨性病変の再石灰化、または造骨性病変の進行がないこと。
3.	新たな転移巣の出現がないこと。
4.	体重減少、症状および Performance status の増悪がないこと。
B. 不変 (1～4のすべてを満たすこと)	
1.	前立腺不変、または二方向計測可能病変の25%以上の増大がないこと。
2.	溶骨性および造骨性病変の増悪がないこと。
3.	新たな転移巣の出現がないこと。
4.	体重減少、症状および Performance status の増悪がないこと。
C. 進行 (1～3のいずれかを満たすこと)	
1.	前立腺の有意な増大、または二方向計測可能病変の25%以上の増大。
2.	新たな転移巣の出現。
3.	体重減少、症状および Performance status の増悪。

総腸骨静脈および下大静脈より血液を採取した。採血法は、股静脈からの Seldinger 氏法により選択的に採取した。また同時に肘静脈からも採血した。各部位の PSAP を比較検討し、前立腺癌転移症例については転移部位と PSAP 値の関係も検討した。

結 果

1) 疾患別の PSAP 値について

各疾患別の平均 PSAP 値 (ng/ml) は、正常女子 0.36, 正常男子 0.38, 前立腺炎 1.22, 前立腺肥大症 1.24, 前立腺癌未治療群 15.1, 治療無転移群 0.75, 治療転移群 24.4, 前立腺以外の悪性疾患 0.73 および膀胱前立腺全摘除術後男子 0.70 であった (Table 2 および 3, Fig. 2 および 3)。

正常男子と比較して PSAP 値の平均値が有意に ($P < 0.001$) 高かった疾患は、前立腺炎、前立腺肥大症および前立腺癌であった。

陽性 (PSAP 3.0 ng/ml 以上) を示した症例は、前立腺肥大症74例中4例 (5.4%), 前立腺癌未治療群36例中29例 (80.6%), 前立腺癌治療転移群34例中21例 (61.8%) および肺癌4例中1例 (25%) であった。

前立腺癌以外の悪性疾患は、肺癌を除き PSAP 高値の傾向を認めなかった。全身の骨およびリンパ節転移をともなった前述の56歳女子肺癌症例は、PSAP

Table 2. 疾患別の PSAP 値

疾 患	例 数	年 齢(歳)	PSAP (ng/ml)		
			平 均	標準偏差	測定範囲
正 常 女 子	14	23~46	0.36	0.11	N.D.~0.6
正 常 男 子	56	20~78	0.38	0.24	N.D.~1.7
前 立 腺 炎	25	20~68	1.22	0.78	N.D.~2.5
前立腺肥大症					
無カテテル群	56	54~91	1.16	0.75	N.D.~3.1
カテテル群	18	65~84	1.51	0.98	N.D.~3.2
小 計	74	54~91	1.24	0.82	N.D.~3.2
前 立 腺 癌					
未 治 療 群	36	55~84	15.1	21.5	0.6 ~116
治療無転移群	59	49~84	0.75	0.57	N.D.~2.4
治療転移群	34	55~83	24.4	40.4	N.D.~160
小 計	129				
前立腺癌以外の悪性疾患	50	18~79	0.73	0.59	N.D.~3.3
膀胱全摘術後男子	16	57~78	0.70	0.34	N.D.~1.3

N.D.: not detectable

Table 3. 前立腺癌以外の悪性疾患の PSAP 値

疾 患	例 数 (性別)	年 齢 (歳)	有転移 症例数	PSAP (ng/ml)	
				平 均	測定範囲
膀 胱 癌	17(男)	34~77	6	0.68	N.D.~1.9
腎細胞癌	12(男)	49~79	4	0.46	N.D.~0.8
辜丸腫瘍	8(男)	18~50	4	0.54	N.D.~1.2
腎盂腫瘍	2(男)	51~58	0	0.95	0.8~1.1
陰 茎 癌	2(男)	43~62	0	0.80	0.4~1.2
肺 癌	1(男) 3(女)	41~57	4	1.7	0.8~3.3
肝 癌	3(男)	47~59	3	0.87	0.3~1.7
胃 癌	2(男)	52~63	2	1.1	0.9~1.2

N.D.: not detectable

3.3 ng/ml と陽性を示した。

前立腺炎と前立腺肥大症の PSAP 値を比較すると前立腺肥大症の方が前立腺炎より高値の傾向を示したが、それぞれの平均値との間に有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。前立腺肥大症の無カテテル群とカテテル群との PSAP 値を比較すると、カテテル群の方が無カテテル群より高値の傾向を示したが、それぞれの平均値との間に有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。前立腺癌未治療群の PSAP 値の平均値は、正常男子、前立腺炎、前立腺肥大症、前立腺以外の悪性疾患および膀胱全摘除術後男子の各平均値と比較して有意 ($P < 0.001$) に高値を示した。前立腺炎

25例、前立腺肥大症74例および前立腺癌未治療群36例の前立腺疾患計135例を対象とし、PSAP 値のみから診断した場合、すなわち PSAP を用いた前立腺癌の血清学的鑑別診断は、false positive 4例4.0%，false negative 7例19.4%であった。

前立腺癌未治療群の PSAP の平均値は、治療無転移群のそれと比較して有意 ($P < 0.001$) に高値を示したが、治療転移群のそれとは有意差 ($P < 0.05$) を認めなかった。治療転移群の PSAP の平均値は、治療無転移群のそれと比較して有意 ($P < 0.001$) に高値を示した。

2) 前立腺癌の臨床病期および分化度と PSAP 値の

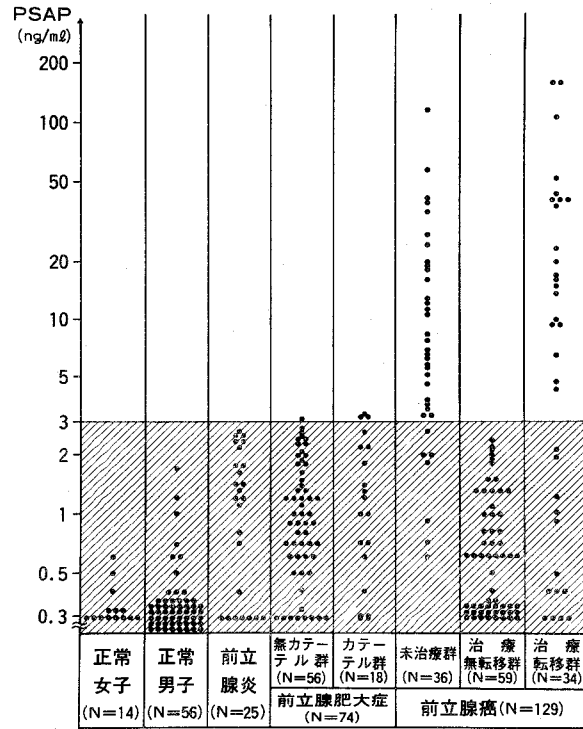


Fig. 2. 疾患別の PSAP 値 (ng/ml)

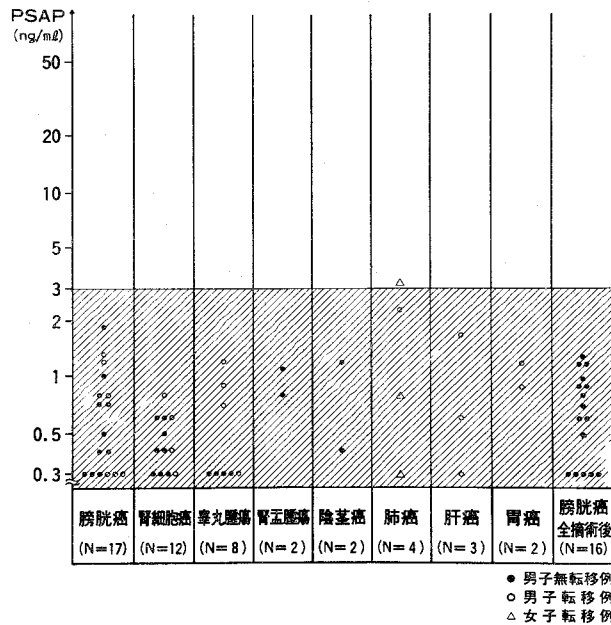


Fig. 3. 前立腺癌以外の悪性疾患の PSAP 値

Table 4. 前立腺癌未治療群 Stage と Grade

	WDA	MDA	PDA	合計 (%)
Stage A	2			2 (5.6)
Stage B	4	3		7 (19.4)
Stage C	6		1	7 (19.4)
Stage D ₁	2	1		3 (8.3)
Stage D ₂	3	7	7	17 (47.2)
合計 (%)	17 (47.2)	11 (30.6)	8 (22.2)	36 (100)

WDA : well differentiated adenocarcinoma
MDA : moderately differentiated adenocarcinoma
PDA : poorly differentiated adenocarcinoma

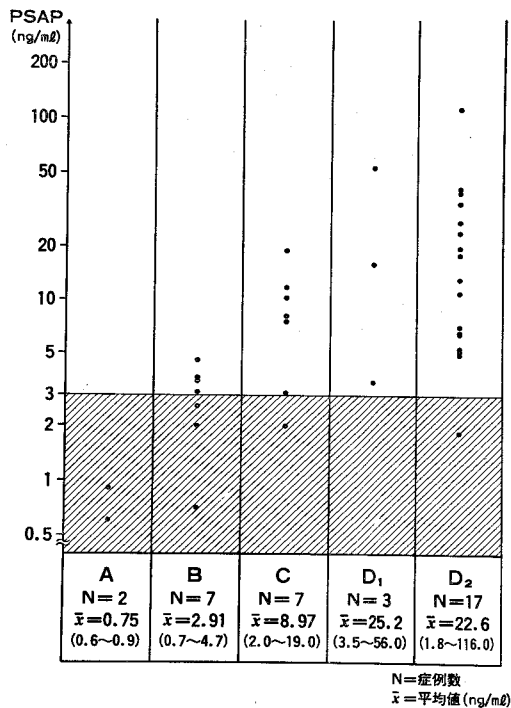


Fig. 4. Stage 別の PSAP 値 (前立腺癌未治療群)

関係について

前立腺癌未治療群36例の臨床病期 (以下 Stage と略す) と分化度 (以下 Grade と略す) は Table 4 に示すごとくで poorly differentiated adenocarcinoma (PAD) の8症例は Stage C 以上で high stage 傾向が認められた. Stage 別の平均 PSAP 値を ng/ml で示すと, Stage A 0.75 (N=2), Stage B 2.91 (N=7), Stage C 8.97 (N=7), Stage D₁ 25.2 (N=3) および Stage D₂ 22.6 (N=17) であり, Stage の進行にともなって PSAP 値は高値となる傾向を示した (Table 5). 各 Stage 別の血清学的診断陽性例は, Stage A 2例中0例 (0%), Stage B 7例中4例 (57.1%), Stage C 7例中6例 (85.7%), Stage D₁ 3例中3例 (100%), および Stage D₂ 17例中16例 (94.1%) であった. Stage B 以上の85.3%, Stage C 以上の92.6%, Stage D₁ および Stage D₂ の95%が PSAP 単独により, すなわち血清学的に診断されたことになる. しかし Stage A の2例は PSAP 値0.6および0.9 ng/ml で血清学的に診断できなかった. Grade と PSAP 値との関係については Stage D₁ および Stage D₂ の20症例について検討した. Grade 別の平均 PSAP 値を ng/ml で示すと Fig. 5, Table 6 のごとく WDA 33.8, MDA 20.6 および PDA 17.9 であり, 未分化なものほど PSAP 値は低値をとる傾向を示した.

3) 前立腺癌の治療経過と PSAP 値の関係について

症例1は57歳, Stage D₂, PDA であった. 治療効果判定は全経過をつうじて「進行」であり, その PSAP 値は 12.5~36.0 ng/ml と異常高値領域で増減を示した (Fig. 6).

症例2は64歳, Stage D₁, PDA であった. 治療開始より約9カ月間における初回抗男性ホルモン療法における治療効果は, 「有効」(治療開始より2月まで), 「不変」(2月より5.5月まで), 「進行」(5.5月より8.5

Table 5. 前立腺癌未治療群 Stage 別の PSAP 値

Stage	例数 (例)	年齢 (歳)	平均 (ng/ml)	標準偏差 (ng/ml)	範囲 (ng/ml)	診断陽性例 (%) (3.0ng/ml以上)
Stage A	2	55~72	0.75	0.15	0.6~0.9	0 (0)
Stage B	7	65~80	2.91	1.20	0.7~4.7	4 (57.1)
Stage C	7	58~84	8.97	5.30	2.0~19.0	6 (85.7)
Stage D ₁	3	64~75	25.2	22.4	3.5~56.0	3 (100)
Stage D ₂	17	57~79	22.6	26.5	1.8~116.0	16 (94.1)

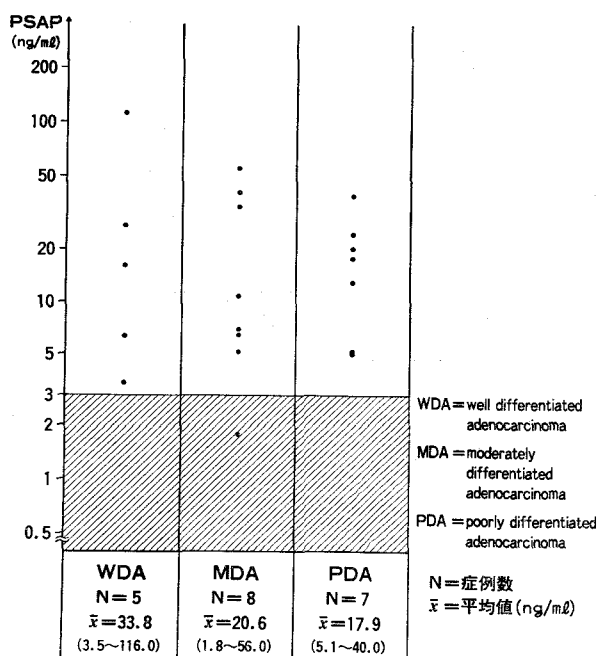


Fig. 5. Grade 別の PSAP 値 Stage D

Table 6. Grade 別の PSAP 値 (Stage D の前立腺癌未治療群)

Grade	例数	年齢 (歳)	平均 (ng/ml)	標準偏差 (ng/ml)	範囲 (ng/ml)
WDA	5	64~76	33.8	41.9	3.5~116.0
MDA	8	61~79	20.6	19.3	1.8~ 56.0
PDA	7	57~78	17.9	11.2	5.1~ 40.0

WDA : well differentiated adenocarcinoma
MDA : moderately differentiated adenocarcinoma
PDA : poorly differentiated adenocarcinoma

月まで)であり、その間の PSAP 値の推移は、「有効」期間中において3.5より1.0 ng/ml まで漸減し、「不変」期間中において1.0より2.1 ng/ml まで漸増し、「進行」期間中において2.1より3.2 ng/ml まで漸増した。症例2はその後 Endoxan の大量間歇療法に変更し、変更後約2ヵ月間は「不変」であり、その間の PSAP 値は3.2より1.0 ng/ml、ついで1.3 ng/ml と推移した。Endoxan 療法に変更後の2ヵ月以後の治療効果は「進行」であり、再度抗男性ホルモン療法、ついでホルモン療法と放射線療法の併用に変更。しかし治療効果は「進行」であった。この間の PSAP 値は1.3より10.0 ng/ml ついで5.6, 13.0, 160.0 ng/ml と推移した (Fig. 7)。

症例3は、75歳、Stage D₂、MDA であった。治療

としては初回抗男性ホルモン療法、ついで Endoxan 大量間歇療法に変更した。その治療効果は、「有効」(治療開始より3月まで)、「不変」(3月より20月まで)、「進行」(20月より25月まで)であり、その間の PSAP 値の推移は、「有効」期間中において56.0 ng/ml より N. D. まで漸減し、「不変」期間中において N. D. より 2.3 ng/ml の間を増減し、「進行」期間中において2.3, 2.9, 2.7, 2.4 ng/ml と正常値上限付近を推移した (Fig. 8)。

症例4は74歳、Stage D₂、PDA であった。治療としては抗男性ホルモン療法で、その治療効果は、「有効」(治療開始より3月まで)、「不変」(3月より13月まで)であり、その間の PSAP 値の推移は、「有効」期間中において18.0より1.1 ng/ml まで漸減し、「不変」期間中において N. D. より1.2 ng/ml の間を推移した (Fig. 9)。

症例1~4の治療効果判定と PSAP 値の関係をみると「有効」と判定された場合の PSAP 値は(症例2, 3および4)いずれも異常値より正常値まで低下した。「不変」と判定された場合の PSAP 値は、正常値より正常値(症例2, 3および4)あるいは異常値より正常値(症例2)と推移するのが観察された。「進行」と判定された場合の PSAP 値は異常高値より異常高値(症例1)、正常値より異常高値(症例2)あるいは正常値より正常値(症例3、ただし正常値上

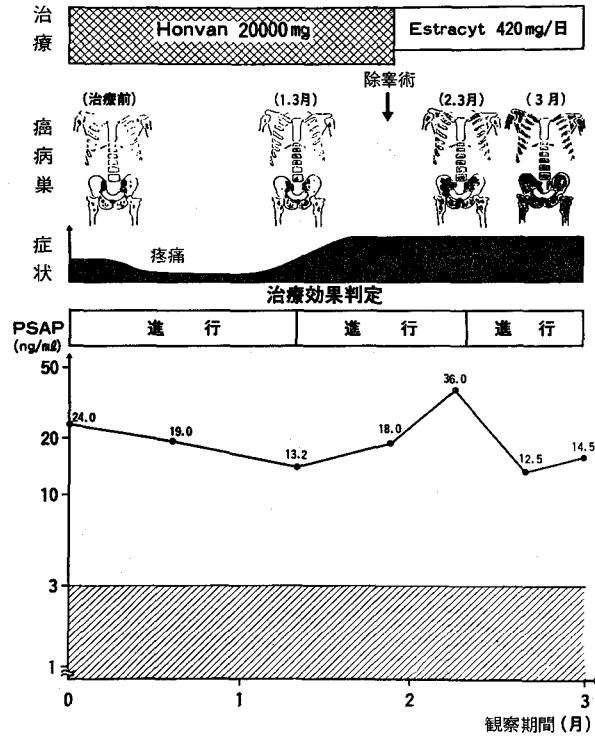


Fig. 6. 治療経過と PSAP 値 症例 1

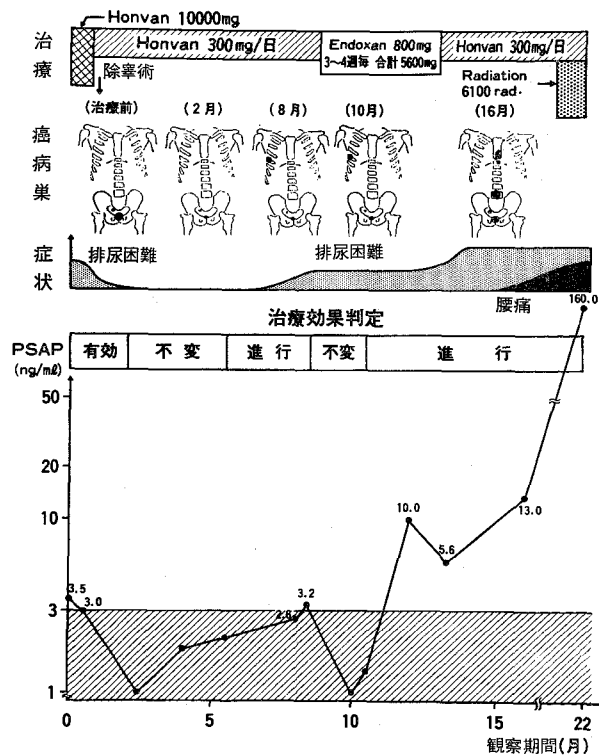


Fig. 7. 治療経過と PSAP 値 症例 2

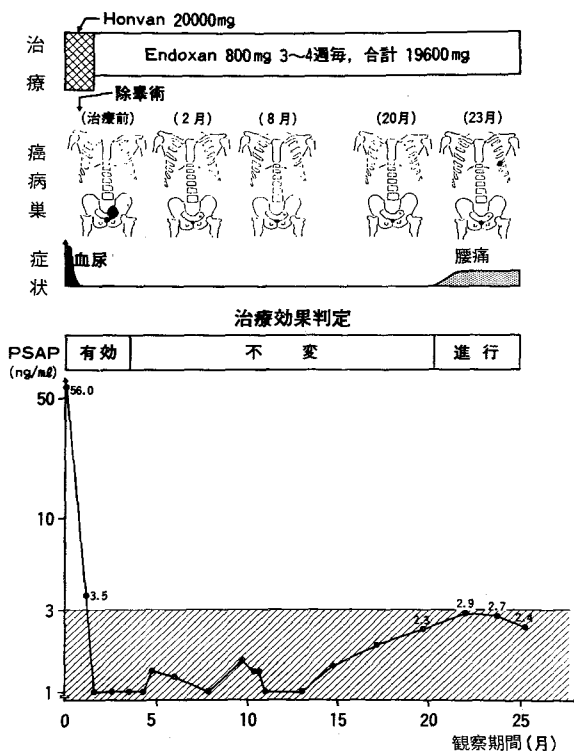


Fig. 8. 治療経過と PSAP 値 症例 3

限付近)と種々のパターンがみられた (Table 7). 逆に, PSAP 値の推移と治療効果の関係をみると PSAP が正常値に維持されている時の効果判定は「不変」であったが, 正常値上限付近を推移した場合の効果判定は「進行」であった. PSAP 正常値より異常値あるいは異常値より異常値への推移は, 「進行」であった. PSAP 異常値より正常値への推移は「有効」または「不変」であった (Table 8).

4) 採血部位と PSAP 値の関係について

前立腺癌以外の悪性疾患10例における採血部位別のPSAP値はTable 9に示すごとくであった。症例4, 6および7の3例において内腸骨静脈または総腸骨静脈のPSAP値が高値の傾向を示した。症例7は尿道カテーテルが膀胱に留置された症例で、内腸骨静脈のPSAP値は3.1 ng/mlと、肘静脈および下大静脈のPSAP値の約3～4倍であった。

前立腺癌5例における採血部位別のPSAP値はTable 10に示すごとくであった。肋骨転移のみを有する症例1 (Fig. 10)を除いて、症例2~5はすべて骨盤内に転移巣が認められた。症例1を除いて、内腸骨静脈および総腸骨静脈のPSAP値は、肘静脈より高値の傾向を示し、肘静脈の1.9~2.0倍であった。

症例 5 は左大腿骨、骨盤、腰椎、胸椎、肋骨および頭蓋骨に転移巣を認める症例で、各部位別の PSAP 値は ng/ml で示すと肘静脈 18.0、大腿静脈 24.0、内腸骨静脈 36.0、総腸骨静脈 34.0、下大静脈第 4 腰椎部 30.0 および下大静脈第 2 腰椎部 32.0 であった。癌病巣に関連した静脈血中 PAP 値が病巣の大きさに比例して高値を示す傾向がうかがわれた (Fig. 11).

考 察

酸性フォスファターゼは弱酸性側に至適 pH をもつ非特異性フォスフォモノエステラーゼの総称である。血清酸フォスファターゼ値が上昇する疾患は前立腺癌、骨転移または肝転移を伴った悪性腫瘍、骨の疾患、細網内皮系または血液疾患および血小板の崩壊を伴う疾患など¹⁵⁾とされている。前立腺性酸フォスファターゼは分子量約10万の糖蛋白¹⁶⁾であり、前立腺上皮細胞で生成され、前立腺組織中および精漿中にもっとも多く存在する酸フォスファターゼのひとつである。PSAP の測定方法として、L-tartrate などを用いて特異的に測定する酵素活性法²⁾と、免疫学的特異性を用いた RIA⁵⁻⁹⁾、fluorescent immunoassay⁴⁾、counter-immunoelectrophoresis³⁾がおもに用いられている。

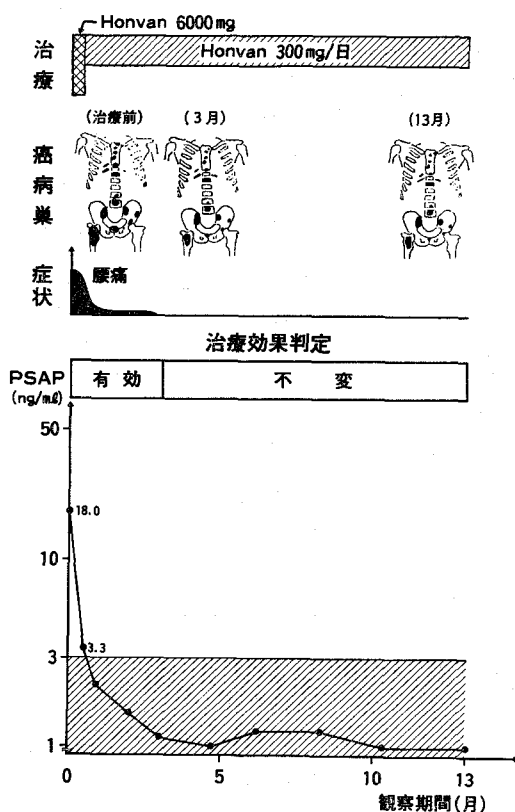


Fig. 9. 治療経過と PSAP 値 症例 4

Table 7. 治療効果判定と PSAP 値の推移

有 効			不 変			進 行		
症例	治療前	治療後	症例	治療前	治療後	症例	治療前	治療後
2	異常値	正常値	2	正常値	正常値	1	異常値	異常値
3	異常値	正常値	2	異常値	正常値	2	正常値	異常値
4	異常値	正常値	3	正常値	正常値	3	正常値	正常値
			4	正常値	正常値			

Table 8. PSAP の 推移と治療効果

SPAP の推移	治 療 効 果
正 常 値 → 正 常 値	不 変 または 進 行
正 常 値 → 異 常 値	進 行
異 常 値 → 正 常 値	有 効 または 不 変
異 常 値 → 異 常 値	進 行

今回測定に用いた RIA-Quant PAP test kit は精漿より gel filtration を反復して分離精製された PAP を抗原として用いたもの¹⁷⁾であり、その PAP 特異性は、前立腺以外の悪性疾患50例中 PSAP が2.0 ng/ml 以上を示した症例が2例のみであることより

臨床的に満足しうる成績であった。しかし、前立腺組織のすべてが外科的に摘除されていると見なされる膀胱前立腺全摘除術後男子においても低値ながら PSAP は検出され、また骨転移をとまなう肺癌女子症例にて PSAP が異常値を示したことは本キットの PAP 以外の酸フォスファターゼとの交叉反応がうかがわれた。

本キットを用いた多くの臨床成績が報告^{18,19,27-30)}されており、その正常値および前立腺癌診断陽性率について、塚本ら¹⁸⁾は 2.2 ng/ml 以下を正常値とし、PSAP の陽性率を前立腺肥大症 6.7%(N=15)、前立腺癌の Stage A+B 42.9%(N=7)、Stage C 37.5%(N=8)、Stage D 100%(N=6) と報告してい

Table 9. 採血部位別の PSAP 値：悪性疾患10例

症 例	年齢 (歳)	疾 患	PSAP (ng/ml)				
			肘静脈	大腿静脈	内腸骨静脈	総腸骨静脈	下大静脈
1. KH	48	腎細胞癌	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2. MS	52	腎細胞癌	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3. TT	77	腎細胞癌	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4. II	54	腎細胞癌	0.3	0.3	0.5	0.5	0.5
5. HM	54	腎細胞癌	N.D.	0.4	0.3	0.3	0.6
6. HM	51	腎盂腫瘍	1.3	1.3	1.8	1.9	1.4
7. MS*	58	腎盂腫瘍	0.8	0.8	3.1	1.0	1.0
8. IT	65	膀胱癌	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9. AI	73	膀胱癌	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
10. MI	27	辜丸腫瘍	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: not detectable

Table 10. 採血部位別の PSAP 値：前立腺癌

症 例	年齢 (歳)	臨床 病期	癌 病 巣	PSAP (ng/ml)				
				左右	肘静脈	大腿静脈	内腸骨静脈	総腸骨静脈
1. MU	70	D ₂	前立腺	左	3.6	2.9	3.6	3.5
			左肋骨, 右肋骨	右				3.5(L 4)
2. KI	75	D ₁	前立腺	左	N.D.	N.D.	0.8	0.7
			左腸骨リンパ節	右				N.D.(L 4)
3. TK	61	D ₂	前立腺	左	0.5	0.6	1.0	1.0
			腰椎(Ⅲ,Ⅳ,Ⅴ) 右恥骨	右		0.6	1.1	1.1
4. SM	73	D ₂	前立腺	左	8.0	8.2	10.0	9.6
			骨 盤	右				9.6(L 4)
5. KY	74	D ₂	前立腺, 左大腿骨	左	18.0	24.0	36.0	34.0
			骨盤, 腰椎, 胸椎 頸椎, 肋骨, 頭蓋骨	右				30.0(L 4)

N.D.: not detectable

る. Bruce ら¹⁰⁾は 1.9 ng/ml 以下を正常値とし, PSAP の陽性率を前立腺肥大症 29.6% (N=81), 前立腺癌の Stage A 16% (N=32), Stage B 45% (N=38), Stage C 36% (N=14), Stage D₁ 50% (N=14), Stage D₂ 93% (N=27) と述べている. 著者は前報¹²⁾において 2.0 ng/ml 未満を正常域, 2.0~3.0 ng/ml を境界域, 3.0 ng/ml 以上を異常値と設定し, 前立腺癌の診断には 3.0 ng/ml 以上を陽性とした.

前立腺癌と鑑別すべき疾患として前立腺炎や前立腺肥大症があげられる. したがって前立腺癌の診断には正常男子を対照とするよりも前立腺炎および前立腺肥大症を対照として陽性値を設定する方が適当と考えられる. 前立腺炎症例の PSAP の平均+2SD は, 2.78 ng/ml であり, 前立腺肥大症例の平均+2SD は, 2.88 ng/ml であった. これらの結果より前立腺癌の診断には, PSAP 3.0 ng/ml 以上を陽性とするの

が適当と考えられる. これによる PSAP の陽性率は前立腺炎 0% (N=25), 前立腺肥大症 5.4% (N=74), 前立腺癌の Stage A 0% (N=2), Stage B 57.1% (N=7), Stage C 85.7% (N=7), Stage D₁ 100% (N=3), Stage D₂ 94.1% (N=17) であった. 骨盤内リンパ節廓清術は施行されていないため, Bruce らに比較して症例の一部が under staging された危険性はあるが, 著者の成績は Bruce らのそれと比べ前立腺肥大症の偽陽性率が 5.4% と低く, 前立腺癌の Stage B 以上についての陽性率はほぼ同等かそれ以上であった. また前立腺癌診断において PSAP の偽陰性率は 19.4% で, 塚本らの 42.9%, Bruce らの 52.8% に比較して良好な成績であった. したがって, 著者の前立腺癌に対する陽性値を 3.0 ng/ml 以上とする考えは Stage A の前立腺癌を診断し得ない危険性は残されるが前述の成績から臨床的には妥当と考えられる.

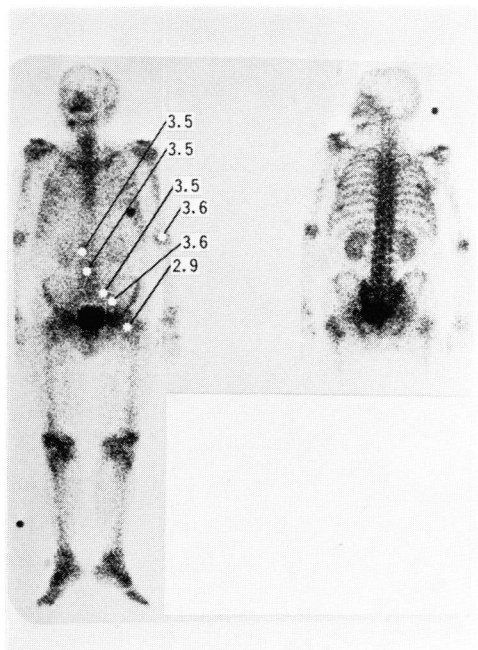


Fig. 10. 症例 1 MU

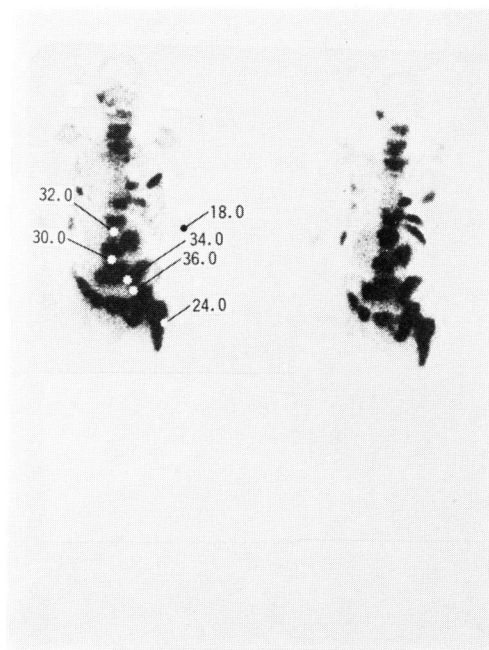


Fig. 11. 症例 5 KY

尿道カテーテルが留置された前立腺肥大症患者の PSAP 値は高値をとるとする報告¹⁹⁾もみられる。しかし Goldenberg ら²⁰⁾は尿道カテーテルは PSAP 値に影響しないとしている。著者の成績では尿道カテーテル症例が PSAP 高値の傾向を示したが有意差は認められず、この問題はさらに検討されるべきであろう。

前立腺癌細胞は通常正常細胞の生化学的特徴を有しており、正常細胞と比較してその PAP 含量は少ない²¹⁾とされ、前立腺癌が前立腺被膜を越えて浸潤したときはじめて、PAP の上昇が認められる²²⁾とされてきた。しかし、癌病巣が前立腺内に限局されていても、癌小葉からの PAP の排出が障害されるため、癌上皮細胞の分泌物が全身循環血に流出する²³⁾と推測されている。Stage の進行によって前立腺癌組織量が増大するにしたがって PSAP の陽性率が上昇し、かつ循環血中の PAP もより高値を示す²⁴⁾ようになるとされ、著者も同様の成績を得ている。この事実、末梢血 PAP 値が前立腺癌の Stage と Grade を反映することを示唆するものである。

著者の未治療前立腺癌36例の Grade 分布は WDA が47.6%, MDA が30.6%, PDA が22.2%であり、また未分化癌ほど high stage の傾向を認めた。Stage を考慮せず Grade と PSAP 平均値を比較すると、PDA がもっとも高く、ついで MDA, WDA の順に高値の傾向を示した。しかし、この成績は high stage

症例で PDA が多く、low stage 症例で WDA が多いことにもとづくもので、すなわち high stage ほど PSAP が高値であるため、結果的に PDA が高値になったものと理解される。Grade と PSAP との関係を見るには、Grade が均一に分布した対象によってその関連性を論じるのもひとつの方法と考えられることから、WDA が5例、MDA が8例および PDA が7例と比較的均一な Grade 分布からなる Stage D 群を対象として、Grade と PSAP 値との関係を検索したところ WDA, MDA, PDA の順に PSAP は高値で分化癌ほど PSAP は高値を示す傾向が示唆された。これらの成績は矛盾するところであるが、諸家の報告もまちまちで Griffiths ら¹¹⁾は転移を有する非常に未分化な前立腺癌症例において RIA による PSAP は90%が正常値を示したとし、反対に Bruce ら¹⁹⁾は、未分化癌症例ほど PSAP は高値を示すことが多いとしている。現状ではこの点については結論を出すことは困難で、さらに症例を重ね検討する必要がある。

前立腺癌における治療経過観察の腫瘍マーカーとしての PSAP の意義は、NPCP (National Prostatic Cancer Project)¹⁴⁾の効果判定規準 (Response Criteria of NPCP: 以下 RCNPCP と略す)においてつぎのごとく規定されている。PSAP の上昇している症例は PSAP が正常化することが「著効」および

「有効」の必須条件であり、正常化する必要はないが低下することが「不変」の必須条件である。PSAPの上昇のみでは「進行」と判定してはならない。PSAPは前立腺癌の自覚症状^{31),32)}および治療効果とよく相関する^{28,30,34)}とされ、よく control された状態にある症例は PSAP が上昇を示さない^{12,32)}とされている。また未治療前立腺癌の抗男性ホルモン療法において、同療法に反応する症例は PSAP が1週間、遅くとも1日半以内に3.0 ng/ml 以下に下り、同療法に反応しない症例は PSAP が下降しない²⁵⁾とされている。

著者の未治療前立腺癌症例における治療効果と PSAP 値の関係は、PSAP 上昇より正常化への推移は「有効」または「不変」にみられ、治療効果が「有効」であったときには全例において PSAP が上昇より正常化した。この結果は RCNPGP の「有効」の判定規準に一致した。また PSAP が正常値より異常値へ上昇した1症例は治療効果が「進行」であったが、RCNPGP に反する結果ではなかった。治療効果「不変」の1症例は PSAP が異常値より正常化しているが、これも RCNPGP を満たしていた。

RCNPGP では、PSAP の正常値から正常値への推移について言及していないが、著者の成績では治療効果が「不変」または「進行」であり、「進行」を示した症例の PSAP は約3カ月間に2.3、2.9、2.7、2.4 ng/ml と推移した。これらの値は異常値 (3.0 ng/ml) の上限付近であった。PSAP を経過観察の腫瘍マーカーとして考える場合、前立腺肥大症および前立腺炎を対照とする必要はなく、正常男子を対照として正常値を設定するのが適当である。このため PSAP を経過観察の腫瘍マーカーとして考える場合、正常域を2.0 ng/ml 未満とするのが適当と考えられる。これによると、PSAP と治療効果判定の関係は1)正常値より正常値への推移は「不変」であり、2)正常値より異常値への上昇は「進行」であり、3)異常値より正常値への推移は「有効」または「不変」であり、4)異常値より異常値への推移は「進行」と解釈される結果となる。これらの成績は PSAP が異常値より正常化する場合の治療効果「不変」を除いて諸家の報告と一致する結果であった。

PAP の血中半減期はあきらかではないが、他の腫瘍マーカーと同じく腫瘍還流血中 PAP 濃度が、他の部位の還流血と比較して高値を示すと考えられる。今回おこなった PSAP の全身静脈内における分布は各症例ごとに異なっているが、肘静脈または大腿静脈に比べ総腸骨静脈の PSAP が高値を示すことで共通していた。腰椎以下の下半身にのみ転移を有する症例は

腸骨静脈血中 PAP が肘静脈血中のそれより高値の傾向を示したことは、原発巣である前立腺および骨またはリンパ節転移巣の還流血が他の部位より高値を示すと考えられる。また、骨髄中の PAP の上昇は骨シンチグラムの異常所見に先行して早期に出現する²⁶⁾とされており、PSAP の全身静脈系の分布をあきらかにすることにより転移巣の早期診断が可能であると考えられる。

前立腺以外の悪性疾患の各種静脈内 PSAP の分布において症例7は尿道カテーテルが膀胱内に留置され、前立腺が刺激された状態であったと推測され、刺激により放出された PAP が循環血中に流出し、内腸骨静脈の PSAP が肘静脈および下大静脈の PSAP の3～4倍となったと推測される。この症例7は循環血中 PAP を論ずる上で Stage A および Stage B と同モデルであり、内腸骨静脈の PSAP を測定することにより早期診断の感度をあげることが可能であると考えられる。

結 語

正常女子14例、正常男子56例、前立腺炎25例、前立腺肥大症74例、前立腺癌129例、前立腺以外の悪性疾患50例および膀胱前立腺全摘除術後男子16例の合計364例について、RIA-Quant PAP test kit を用いた Radioimmunoassay にて血清前立腺性酸フォスファターゼ (PSAP) を測定し以下の成績を得た。

1. 前立腺炎および前立腺肥大症と前立腺癌を鑑別するという観点より、前立腺癌の診断には PSAP 3.0 ng/ml 以上を陽性とした。これによる各種疾患の陽性率は、前立腺炎0%、前立腺肥大症5.4%、未治療前立腺癌80.6%、前立腺以外の悪性疾患2%であった。
2. 前立腺肥大症において、尿道カテーテル留置例は PSAP 高値の傾向を示したが、有意差は認められなかった。
3. 未治療前立腺癌の Stage 別の PSAP 陽性率は、Stage A 0%、Stage B 57.1%、Stage C 85.7%、Stage D₁ 100%および Stage D₂ 94.1%で、high stage 症例の陽性率が高かった。しかし、早期前立腺癌の診断には限界があると考えられた。
4. 未治療前立腺癌の Grade と PSAP の関係は、同一 Stage 症例間における検討では分化癌症例ほど PSAP 高値の傾向を示した。しかし、全症例間では未分化癌の方が PSAP 高値であった。
5. 前立腺癌の治療経過観察の血清マーカーとしては、PSAP 2.0 ng/ml 以上を陽性とした。治療効果判定と PSAP の関係は、正常範囲内の増減は不変であり、

正常値より陽性値への上昇および陽性値範囲内での増減は進行であり、陽性値よりの正常化は有効または不変であった。

6. 前立腺癌患者の内腸骨静脈血中 PAP は大腿静脈および肘静脈のそれに比べ高値を示す傾向が認められた。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師石神襄次教授に深謝し、研究について御指導いただいた守殿貞夫助教授、また本研究に御協力いただいた協力病院および当教室員各位に深謝いたします。またキットの提供を受けた第1ラジオアイソトープ社の御協力を深謝いたします。

なお本論文の要旨は第68回日本泌尿器科学会総会および第18回癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Gutman EB, Sproul EB and Gutman AB: Increased phosphatase activity of bone at site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of prostate gland. *J Urol* **28**: 485~495, 1936
- 2) Fishman WH and Lerner F: Method for estimating serum acid phosphatase of prostatic origin. *J Biol Chem* **200**: 89~97, 1953
- 3) Foti AG, Cooper JF and Herschman H: Counterimmunoelectrophoresis in Determination of Prostatic Acid Phosphatase in Human Serum. *Clin Chem* **24**: 140~142, 1978
- 4) Lee C, Wang MC, Murphy GP and Chu TM: A solid phase fluorescent immunoassay for human prostatic acid phosphatase. *Cancer Res* **38**: 2871~2878, 1978
- 5) Cooper JF and Foti A: A Radioimmunoassay for Prostatic Acid Phosphatase, I Methodology and Range of Normal Male Serum Values. *Investigative Urol* **12**: 98~102, 1974
- 6) Vihko P, Sajanti E, Janne O, Peltonen L and Vihko R: Serum prostatic specific acid phosphatase: Development and validation of a specific radioimmunoassay. *Clin Chem* **24**: 1915~1919, 1978
- 7) Choe BK, Pontes EJ, Morrison MK and Rose NR: Human prostatic acid phosphatase II A double-antibody radioimmunoassay. *Arch Andol* **1**: 227~233, 1978
- 8) Foti AG, Herschman H and Cooper JF: A solid phase radioimmunoassay of human prostatic acid phosphatase. *Cancer Res* **35**: 2446~2452, 1975
- 9) 森川惇二・中村雅行・森 一泰・大沢劉三郎・三木 誠・町田豊平: ラジオイムノアッセイによるヒト前立腺酸ホスファターゼの定量法の開発. *Radioisotopes* **29**: 17~22, 1980
- 10) Quinones GR, Rohner TJ, Drago JR and Demers LM: Will prostatic acid phosphatase determination by radioimmunoassay increase the diagnosis of early prostatic cancer. *J Urol* **125**: 361~364, 1981
- 11) Griffiths JC: Prostatic-specific phosphatase. Re-evaluation of radioimmunoassay in diagnosing prostatic disease. *Clin Chem* **26**: 433, 1980
- 12) 濱見 学・荒川創一・藤井昭男・守殿貞夫・吉本祥生: Radioimmunoassay (DRL-917) による血清前立腺性酸フォスファターゼの臨床的意義. *泌尿紀要* **27**: 381~385, 1981
- 13) Whitmore WF: Symposium on hormones and cancer therapy. hormone therapy in prostatic cancer. *Amer J Med* **21**: 697, 1956
- 14) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR, Loening S, Soloway M, Kernion J, Pontes JE, Slack NH and Murphy GP: Chemotherapy Programs of the National Prostatic Cancer Project (NPCP). *Cancer* **45**: 1937~1946, 1980
- 15) 石部知行・碓井 亜・田中求平: 酸性フォスファターゼとそのアイソエンザイム. *日本臨床* **34**: 2521~2535, 1976
- 16) Wajsman Z and Chu TM: Prostatic cancer. PSG Publishing Company, Inc, Massachusetts: 111, 1979
- 17) 第1ラジオアイソトープ社 私信
- 18) 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
- 19) Bruce AW, Mahan DE, Sullivan LD and Goldenberg L: The significance of prostatic acid phosphatase in adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* **125**: 357~360, 1981

- 20) Goldenberg SL, Silver HKB, Sullivan LD, Morse MJ and Archibald EL: A Critical Evaluation of a Specific Radioimmunoassay for Prostatic Acid Phosphatase. *Cancer* 50: 1847~1851, 1982
- 21) Murphy GP: The diagnosis of prostatic cancer. *Cancer* 37: 589, 1976
- 22) Woodward HQ: Factors leading to elevations in serum acid glycerophosphatase. *Cancer* 5: 236, 1952
- 23) Gittes R: Acid phosphatase reappraised. *New Engl J Med* 297: 1398, 1977
- 24) Lee CLE, Chu TM, Wajasmaan LZ, Slack NH and Murphy GP: Value of a new fluorescent immunoassay for human prostatic acid phosphatase in prostatic carcinoma. *Urology* 15: 338~341, 1980
- 25) 町田豊平・三木 誠・大石幸彦・上田正山・木戸晃・柳沢宗利・吉田正林: RIA による前立腺性酸性フォスファターゼの価値. *日泌尿会誌* 72: 416~422, 1981
- 26) Gursel EO: Comparative evaluation of bone marrow acid phosphatase and bone scanning in staging of prostatic carcinoma. *J Urol* 111: 53~57, 1974
- 27) 森下直由・小川繁晴・斉藤 泰・近藤 厚: DRL-917 キットによる前立腺酸性フォスファターゼ測定法の検討. *泌尿 紀要* 26: 899~904, 1980
- 28) 駕海良彦・鴨井逸馬・一矢有一・井本 武・馬場裕子・松浦啓一・上田豊史・黒田憲行・百瀬俊郎: 前立腺疾患に対する RIA-Quant PAP test kit による血清 Prostatic Acid Phosphatase 測定の臨床的意義. *西日泌尿* 42: 1141~1145, 1980
- 29) 丸岡正幸・野積邦義・伊藤晴夫・島崎 淳・村上信乃: 前立腺性酸性フォスファターゼ: Enzymatic Assay, Counter Immunoelectrophoresis (CIEP) および Radioimmunoassay (RIA) 法による比較. *西日泌尿* 42: 1159~1164, 1980
- 30) 飯星元博・山本敏廣・小川 修: Radioimmunoassay 法による Prostatic Acid Phosphatase 測定の臨床的評価. *西日泌尿* 42: 1151~1158, 1980
- 31) 角 文宣・宮川征男・石田晤玲・後藤 甫: Radioimmunoassay 法による前立腺性酸性フォスファターゼの検討. *西日泌尿* 43: 419~423, 1981
- 32) 光畑直喜・森岡政明・大森弘之・大橋輝久: Radioimmunoassay と酵素法による Prostatic Acid Phosphatase 測定の意義について. *西日泌尿* 43: 901~905, 1981
- 33) 杉山寿一・日江井鉄彦・加藤範夫・三矢英輔・野口英三・仙田宏平・佐々木常雄: RIA 法における血清中の前立腺性酸性ホスファターゼの検討 第1報 基礎的検討と正常値について. *泌尿紀要* 27: 1415~1425, 1981
- 34) 藤井光正・瀧原博史・安井平造・越戸克和・酒徳治三郎・小林勝呂: RIA 法による前立腺性酸フォスファターゼの診断的価値. *泌尿 紀要* 26: 1263~1270, 1980

(1983年3月29日受付)