

前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 今村一男教授)

石原八十士, 深貝 隆志, 大田 桂一, 廣本 泰之

平森 基起, 鳥居 毅, 檜垣 昌夫, 今村 一男

CLINICAL STUDY OF TUMOR MARKERS IN
PROSTATIC CANCERYasushi Ishihara, Takashi Fukagai, Keiichi Ohta,
Yasuyuki Hiromoto, Motoki Hiramori, Takeshi Torii,
Yoshio Higaki and Kazuo Imamura*From the Department of Urology, Showa University School of Medicine*

We measured prostatic acid phosphatase (PAP), γ -seminoprotein (γ -Sm) and prostatic specific antigen (PSA) levels simultaneously in the serum of 52 patients with untreated prostatic cancer and 44 patients with benign prostatic hypertrophy to assess the clinical usefulness of these tumor markers. PAP and PSA were measured by radioimmunoassay and γ -Sm by enzyme immunoassay.

The positive rates of PAP, γ -Sm and PSA in patients with prostatic cancer were 50.0, 61.5 and 69.2%, respectively, and those in patients with benign prostatic hypertrophy were 11.4, 13.6 and 13.6%, respectively. In patients with early stage prostatic cancer (stage A and B), the positive rates of PAP, γ -Sm and PSA were 20.8, 41.7 and 54.2%. The efficiency of PSA was the highest among the three markers. The positive rate of the combination assay of PAP and PSA, that of γ -Sm and PSA and that of PAP, γ -Sm and PSA were slightly higher than that of the PSA assay alone. However, the efficiency of the PSA assay alone was higher than that of any combination. No significant correlation was found between histopathological grade and the level of each tumor marker. A significant correlation was found between PAP and γ -Sm ($r=0.68$, $P<0.001$), and between PAP and PSA ($r=0.61$, $P<0.001$), but there was no correlation between γ -Sm and PSA. These results suggest that PSA is the most useful marker and the combination assay of multiple markers is not so advantageous, at least for screening of prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 36: 425-431, 1990)

Key words: Prostatic cancer, Tumor markers

緒 言

前立腺癌の腫瘍マーカーとしては、以前より前立腺性酸性フォスファターゼ (prostatic acid phosphatase: 以下 PAP と略す) がよく知られており、近年、RIA 法、EIA 法などの新しい測定法も実用化されている。さらに最近 γ -セミノプロテイン (γ -seminoprotein: 以下 γ -Sm と略す)、前立腺特異抗原 (prostatic specific antigen: 以下 PSA と略す) といった新しいマーカーが発見され、その臨床的有用性が検討されている。今回われわれは未治療前立腺癌患者、前立腺肥大症患者に対し PAP, γ -Sm, PSA を同時に測定し、その有用性および関連性について検討したので報告する。

対象ならびに方法

1981年9月から1987年12月までに当科において、組織学的に診断された未治療前立腺癌52例、前立腺肥大症44例を対象とした (Table 1)。前立腺癌の臨床病期分類は前立腺癌取り扱い規約¹⁾に従い、その分布は stage A 2例, stage B 22例, stage C 19例, stage D 9例であった。なお stage A は症例が少ないため、早期癌である stage A, stage B を一括し stage A・B として検討した。

年齢分布は前立腺肥大症は59歳~85歳 (mean $\pm$ SD = 71.27 $\pm$ 6.34), 前立腺癌は55歳~88歳 (mean $\pm$ SD = 75.00 $\pm$ 7.41) であり、前立腺肥大症と前立腺癌各 stage 間との年齢によるばらつきは χ^2 検定により

Table 1. Subjects of examination

Group	n	Age distribution				Mean age $\pm$ SD
		50~59 yrs.	60~69 yrs.	70~79 yrs.	80~89 yrs.	
BPH	44	3	15	21	5	71.27 $\pm$ 6.34
PCa	A + B	24	0	8	8	74.46 $\pm$ 7.08
	C	19	0	5	7	76.47 $\pm$ 7.29
	D	9	1	1	5	73.33 $\pm$ 8.80
	Total	52	1	14	20	75.00 $\pm$ 7.41

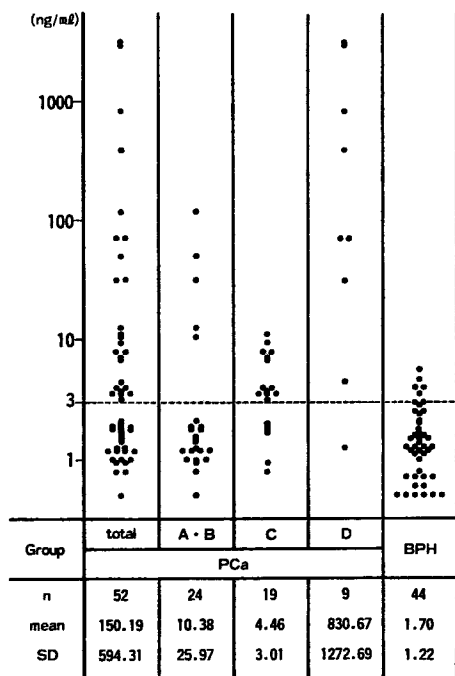


Fig. 1. Serum PAP levels in patients with prostatic cancer and patients with benign prostatic hypertrophy

否定された。

PAP は栄研 RIA キットにより, γ -Sm は中外製薬製 EIA キットにより, PSA は栄研 RIA キットによりそれぞれ測定し, 非癌域値上限を PAP は 3.0 ng/ml²⁾, γ -Sm は 5.0 ng/ml²⁾, PSA は 7.5 ng/ml³⁾ として検討した。

結 果

1. 各種瘍マーカー単独による陽性率

3種の瘍マーカーの測定結果を Fig. 1 ~ 3 に, それぞれの陽性率, 診断効率[=(非癌域値上限を越える値を示した前立腺癌患者数÷前立腺癌患者数×100)×(非癌域値上限以下の値を示した前立腺肥大症患者数÷前立腺肥大症患者数×100)÷100]を Table 2

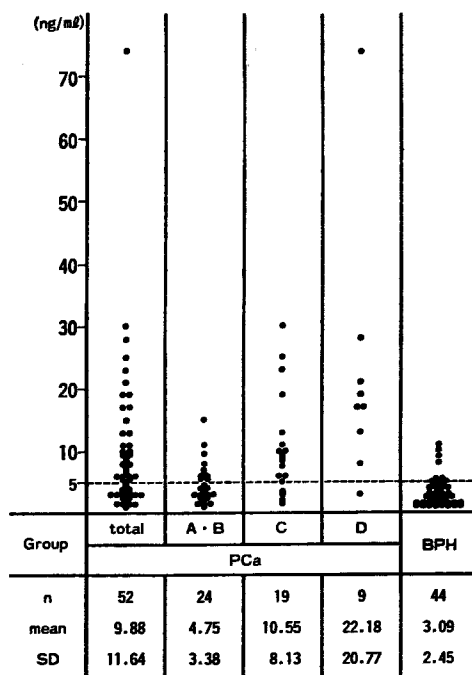
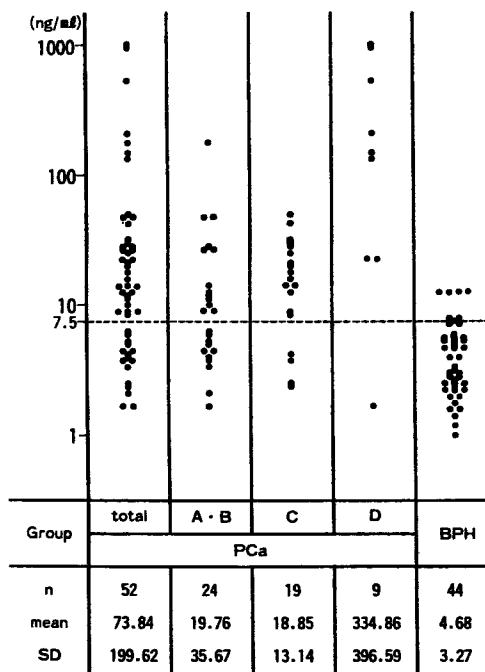
Fig. 2. Serum γ -Sm levels in patients with prostatic cancer and patients with benign prostatic hypertrophy

Fig. 3. Serum PSA levels in patients with prostatic cancer and patients with benign prostatic hypertrophy

Table 2. The positive rate and the efficiency in each single assay of PAP, γ -Sm and PSA %

	P C a				BPH (n=44)	Efficiency
	A・B (n=24)	C (n=19)	D (n=9)	total (n=52)		
PAP	20.8	68.4	88.9	50.0	11.4	44.3
(positive number)	(5)	(13)	(8)	(26)	(5)	
γ-Sm	41.7	73.7	88.9	61.5	13.6	53.1
(positive number)	(10)	(14)	(8)	(32)	(6)	
PSA	54.2	78.9	88.9	69.2	13.6	59.8
(positive number)	(13)	(15)	(8)	(36)	(6)	

Table 3. The positive rate in the simultaneous measurement of three markers (%)

	P C a				BPH (n=44)
	A・B (n=24)	C (n=19)	D (n=9)	total (n=52)	
① PAP(+) γ -Sm(+) PSA(+)	16.7 (4)	63.2 (12)	77.8 (7)	44.2 (23)	4.5 (2)
② PAP(+) γ -Sm(+) PSA(-)	4.2 (1)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	2.3 (1)
③ PAP(+) γ -Sm(-) PSA(+)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)
④ PAP(-) γ -Sm(+) PSA(+)	20.8 (5)	10.5 (2)	11.1 (1)	15.4 (8)	4.5 (2)
⑤ ①+②+③+④	41.7 (10)	78.9 (15)	88.9 (8)	63.5 (33)	11.4 (5)
⑥ PAP(+) γ -Sm(-) PSA(-)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	1.9 (1)	4.5 (2)
⑦ PAP(-) γ -Sm(+) PSA(-)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (1)
⑧ PAP(-) γ -Sm(-) PSA(+)	16.7 (4)	0 (0)	0 (0)	7.7 (4)	4.5 (2)
⑨ ⑤+⑥+⑦+⑧	58.3 (14)	78.9 (15)	100 (9)	73.1 (38)	22.7 (10)
⑩ PAP(-) γ -Sm(-) PSA(-)	41.7 (10)	21.1 (4)	0 (0)	26.9 (14)	77.3 (34)

に示した。PAP, γ -Sm, PSA の前立腺癌症例に対する陽性率はそれぞれ50.0%, 61.5%, 69.2%であり, PSA が最も高く, PAP が最も低かった。各 stage 別では3種共 stage が進むほど陽性率が上昇する傾向がみられ, stage C, stage D では各腫瘍マーカーの陽性率にさほど差はないが, stage A・B では PAP, γ -Sm, PSA がそれぞれ20.8%, 41.7%, 54.2%と γ -Sm は PAP の2倍, PSA はそれ以上の陽性率を示した。また前立腺肥大症症例に対する偽陽性率は PAP が11.4%と最も低く, γ -Sm, PSA は共に13.6%であった。診断効率は PAP, γ -Sm, PSA がそれぞれ44.3%, 53.1%, 59.8%と PSA が最も高かった。

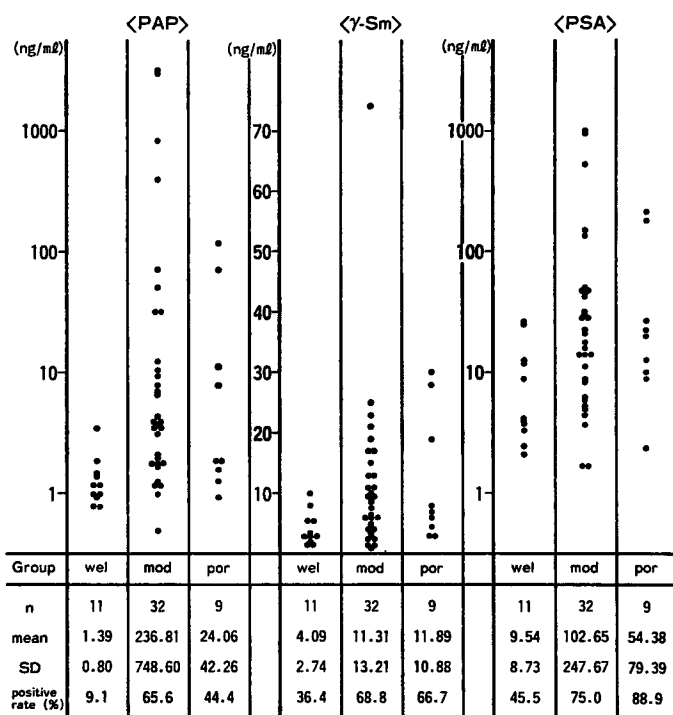
2. 複数の腫瘍マーカーによる陽性率 (Table 3, 4)

3種とも陽性であった前立腺癌症例は44.2%であり, stage が進むほどこの傾向が強かった。3種のう

ち2種のみが陽性である前立腺癌症例は10例みられたが, PAP と γ -Sm のみの陽性例, PAP と PSA のみの陽性例はそれぞれ1例ずつのみであるのに対し, γ -Sm と PSA のみの陽性例は8例みられ, このうち5例は stage A・B 症例にみられた。なお2種以上が陽性である前立腺癌症例は63.5%であり, このうち PSA の陰性例は1例のみであった。3種のうち1種のみが陽性である前立腺癌症例は5例であったが, このうち PSA のみの陽性例が4例であった。なお1種以上が陽性を示した前立腺癌症例は73.1%であり, このうち PSA の陰性例は2例のみであった。3種共に陰性である前立腺癌症例は26.9%であった。前立腺癌, 前立腺肥大症を合わせた全症例において3種共陽性例は25例であり, このうち23例, 92.0%が前立腺癌症例であり, 2種のみ陽性例では13例中10例, 76.9%

Table 4. The positive rate and the efficiency in the combination assay of two or three markers

	PCA				BPH	Efficiency
	A+B	C	D	total		
	(n=24)	(n=19)	(n=9)	(n=52)	(n=44)	
PAP and γ -Sm	41.7 (10)	78.9 (15)	100.0 (9)	65.4 (34)	18.2 (8)	53.5
PAP and PSA	58.3 (14)	78.9 (15)	100.0 (9)	73.1 (38)	20.5 (9)	58.1
γ -Sm and PSA	58.3 (14)	78.9 (15)	88.9 (8)	71.2 (37)	18.2 (8)	58.2
PAP, γ -Sm and PSA	58.3 (14)	78.9 (15)	100.0 (9)	73.1 (38)	22.7 (10)	56.5

Fig. 4. Serum PAP, γ -Sm and PSA levels in patients with prostatic cancer according to cell differentiation

が、1種のみ陽性例では10例中5例、50.0%が前立腺癌症例であった。また3種共に陰性例は48例であったが、このうち14例、29.2%が前立腺癌症例であった。

さて、前立腺癌のスクリーニングにおいて各種腫瘍マーカーを組み合わせることが有用か、各種腫瘍マーカーを組み合わせるならどの腫瘍マーカーが最適であるかを検討するため、2種あるいは3種の組み合わせのうち1種以上が陽性であれば陽性とする陽性率および診断効率 $[(1 \text{ 種以上の腫瘍マーカーが陽性を示した前立腺癌患者数} \div \text{前立腺癌患者数} \times 100) \times (\text{すべての}$

腫瘍マーカーが陰性を示した前立腺肥大症患者数 $\div \text{前立腺肥大症患者数} \times 100)]$ をTable 4に示した。

前立腺癌症例における陽性率は、PAPと γ -Smの組み合わせが65.4%、PAPとPSAの組み合わせが73.1%、 γ -SmとPSAの組み合わせが71.2%、PAP、 γ -Sm、PSAの3種の組み合わせが73.1%であり、2種の組み合わせではPAPとPSAの組み合わせが最も高く、3種を組み合わせたと同じであった。また診断効率では γ -SmとPSAの組み合わせが58.2%と最も高かった。

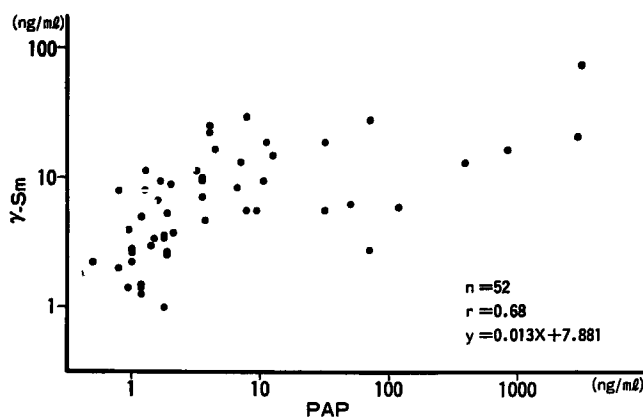


Fig. 5. Correlation between PAP and γ -Sm in patients with prostatic cancer

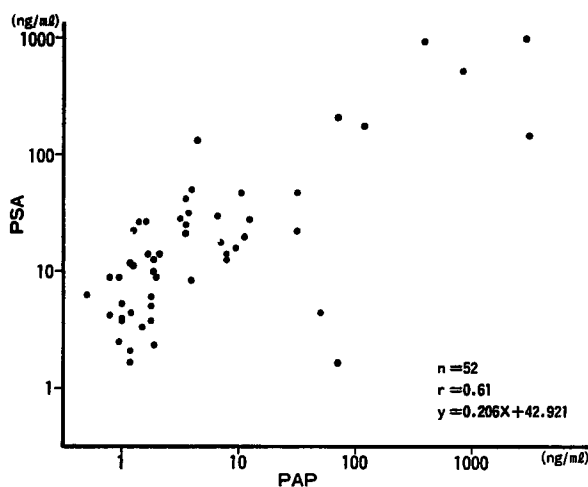


Fig. 6. Correlation between PAP and PSA in patients with prostatic cancer

3. 腫瘍マーカーと細胞分化度

前立腺癌症例における細胞分化度別の各種腫瘍マーカーの測定値分布と陽性率を Fig. 4 に示した。細胞分化度別の内訳は高分化型腺癌11例 (stage A・B 8例, stage C 3例), 中分化型腺癌32例 (stage A・B 12例, stage C 13例, stage D 7例), 低分化型腺癌9例 (stage A・B 4例, stage C 3例, stage D 2例) であった。PAP, γ -Sm, PSA とも高分化型腺癌が平均値, 陽性率とも最も低かったが, 推計学的には有意差はみられなかった。

4. 各種腫瘍マーカー間の相関 (Fig. 5~7)

前立腺癌症例における各種腫瘍マーカー間の相関係数は PAP と γ -Sm が 0.68, PAP と PSA が 0.61, γ -Sm と PSA が 0.27 と PAP と γ -Sm, PAP と

PSA には有意 (ともに $p < 0.001$) な相関がみられるものの γ -Sm と PSA には相関はみられなかった。

考 察

前立腺癌の血清スクリーニングテストとして広く用いられてきた PAP は, 進行癌の発見にはかなりの威力を発揮するものの, 早期癌における異常値出現率はさほど高くはないとされてきた^{4,5)}。その後原ら^{6,7)}による γ -Sm, Wang ら⁸⁾による PSA の発見は, 前立腺癌における腫瘍マーカーの新しいページを開いた。 γ -Sm と PSA は同一抗原であるとの報告⁹⁾があるが, 両者の相関性は低いとの報告^{10,11)}もあり, 自験例でも相関係数は 0.27 と相関性はなく, 臨床的には異なる腫瘍マーカーであると考えられた。

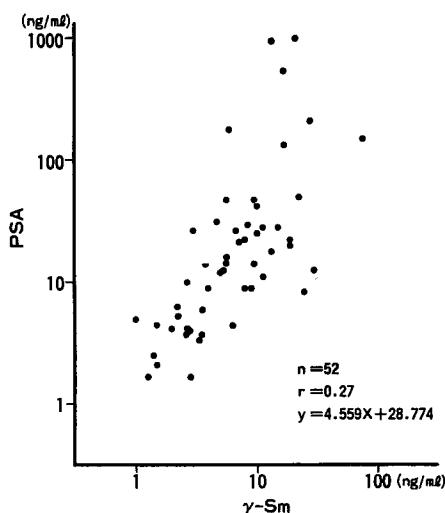


Fig. 7. Correlation between γ -Sm and PSA in patients with prostatic cancer

さて今回 PAP, γ -Sm, PSA の3種を同時に測定した各種瘍マーカー単独での陽性率は PSA が69.2%と最も高く、ついで γ -Sm, PAP の順であり、特にスクリーニングにおいて最も問題となる早期癌の陽性率でも PSA が最も高く、さらに診断効率においても PSA が最も高く、3種のうちでは PSA が最も有用であると考えられた。

各種瘍マーカー単独よりも2種あるいは3種を同時に測定する、異種腫瘍マーカーの組み合わせ測定の方が診断率が高まるとの報告が多い^{10,12-16}。自験例では2種の組み合わせでは PAP と PSA の組み合わせが73.1%と最も陽性率が高く、PAP, γ -Sm, PSA の3種を組み合わせてもその陽性率は同じであった。早期癌である stage A・B 症例においては PAP と PSA, γ -Sm と PSA, PAP と γ -Sm と PSA の組み合わせが共に 58.3%であった。また診断効率では γ -Sm と PSA の組み合わせが58.2%と最も高かった。しかしこれらを PSA 単独と比較してみると、陽性率では3種を組み合わせても前立腺癌症例全体で3.9%、早期癌である stage A・B 症例においても4.1%上昇しているのみであり、これは Table 3 に示した3種の内訳において、1種以上陽性である前立腺癌症例のうち、PSA 陰性例は2例のみであることから考えれば当然の結果であった。また診断効率では2種あるいは3種のどの組み合わせよりも PSA 単独の方が優れていた。以上より自験例においては異種腫瘍マーカーの組み合わせ測定の有用性はさほどみられず、前立腺癌の血清スクリーニングにおいては PSA

単独でもよいのではないかと思われた。しかし、Seamons ら¹⁷は PAP を PSA と同時に測定することが進行前立腺癌の診断をより確実なことを指摘しており、自験例でも前立腺癌症例と前立腺肥大症例とを合わせた全症例において、3種共陽性であればその92.0%が、2種のみ陽性例では76.9%が、1種のみ陽性例では50.0%が前立腺癌であり、当然のことながら複数のマーカーが陽性になることがより前立腺癌の診断の確実性を増すことも事実であり、PSA に加えて PAP, γ -Sm を同時に測定することがまったく無益だとはいい切れないと思われた。

前立腺癌の細胞分化度と各種瘍マーカーの値とは有意な相関はないとの報告が多い^{13,14,16,18}が、自験例では3種の腫瘍マーカーとも高分化型腺癌症例が平均値、陽性率とも最も低かった。しかしこれは高分化型腺癌症例に早期癌が多かったためとも考えられ、いずれにせよ推計学的には有意差は認められなかった。

以上のことを総括すると前立腺癌の血清スクリーニング検査においては、 γ -Sm, PAP の測定もまったく無意味ではないが、PSA が最も優れていると考えられた。しかし γ -Sm, PSA とも前立腺癌の経過観察には有用だがスクリーニングには不適当との意見¹⁹もあり、また自験例でも前立腺癌症例の4分の1以上が3種共陰性であることを考えれば、さらに新しい腫瘍マーカーの発見が望まれ、前立腺癌のスクリーニングは、現時点では他の補助的診断法もあわせて注意深い診察、検査が必要と考えられた。

結 語

未治療前立腺癌52例、前立腺肥大症44例に対し PAP, γ -Sm, PSA を同時に測定し、つぎのような結果を得た。

1. 前立腺癌における各種瘍マーカー単独での陽性率は PSA が最も高く、特に早期癌で顕著であり、診断効率でも PSA が最も優れていた。
2. PAP, γ -Sm, PSA を組み合わせても、PSA 単独に比べさほど陽性率は上昇せず、また診断効率では2種あるいは3種のどの組み合わせよりも PSA 単独の方が優れており、組み合わせの意義はあまりみられなかった。
3. 前立腺癌の細胞分化度と各種瘍マーカーの値および陽性率との間には一定の関係はみられなかった。
4. 前立腺癌において PAP と γ -Sm, PAP と PSA の間には有意な相関がみられるものの、 γ -Sm と PSA との間には相関はみられなかった。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科病理前立腺癌取り扱い規約, 第一版, 金原出版, 東京, 1985
- 2) 石原八十士, 廣本泰之, 檜垣昌夫, 今村一男: 前立腺癌患者における血清 γ -セミノプロテインの検討. 泌尿紀要 **35**: 409-413, 1989
- 3) 廣本泰之, 平森基起, 檜垣昌夫, 今村一男: 前立腺癌における前立腺特異抗原の臨床的評価. 日泌尿会誌 **79**: 606-612, 1988
- 4) 丸岡正幸: Radioimmunoassay による前立腺性酸性フォスファターゼの研究. 日泌尿会誌 **74**: 311-320, 1983
- 5) 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
- 6) 原 三郎, 井上徳治, 小柳嘉子, 後藤 恂, 山崎春生, 福山 武: 抗ヒト精漿の作製並びにその免疫電気泳動学的検討 (体液の法医免疫学的研究Ⅶ). 日法医誌 **20**: 356, 1966
- 7) 原 三郎: ヒト体液の法医免疫学的研究. 日法医誌 **28**: 164-176, 1974
- 8) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy, GP and Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol **17**: 159-163, 1979
- 9) 蒲池信一, 熊本健治, 栗山 学, 原 三郎: 腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 γ -Sm と PA の比較検討. 第43回日本癌学会総会記事, p.417, 1984
- 10) 大橋輝久, 赤木隆文, 入江 伸, 小浜常昭, 那須保友, 東條俊司, 武田克治, 吉本 純, 松対陽右, 大森弘之: 前立腺癌マーカーの臨床的研究—PAP, γ -Sm, PA について. 日泌尿会誌 **78**: 1403-1408, 1987
- 11) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 島崎 淳: 前立腺癌における腫瘍マーカー (前立腺性酸性ホスファターゼ, γ -セミノプロテイン, 前立腺特異抗原) の検討. 泌尿紀要 **34**: 1389-1396, 1988
- 12) Kuriyama M, Wang MC, Lee CL, Killian CS, Papsidero LD, Inaji H, Loo RM, Lin MF, Nishiura T, Slack NH, Murphy GP and Chu TM: Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue specific antigens. JNCI **68**: 99-105, 1982
- 13) Kuriyama M, Takeuchi T, Shinoda I, Okano M and Nishiura T: Clinical evaluation of γ -seminoprotein in prostate cancer. Prostate **8**: 301-311, 1986
- 14) 吉貴達寛, 岡田謙一郎, 大石賢二, 吉田 修: 前立腺癌における各腫瘍マーカーの臨床的意義—前立腺酸性フォスファターゼ (PAP), 前立腺特異抗原 (PA), γ -セミノプロテイン (γ -Sm) の比較検討—. 泌尿紀要 **33**: 2044-2049, 1987
- 15) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, 梅原次男, 宮尾則臣, 大村清隆, 岩沢晶彦: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—Prostatic acid phosphatase, Prostatic antigen, γ -Seminoprotein の同時測定による検討—. 泌尿紀要 **34**: 987-995, 1988
- 16) 篠田育男, 栗山 学, 竹内敏視, 高橋義人, 坂義人, 河田幸道: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—PA (Prostate specific antigen) の臨床的検討および PAP・ γ -Sm との比較検討—. 日泌尿会誌 **79**: 635-642, 1988
- 17) Seamonds B, Whitaker B, Yang N, Shaw LM, Anderson K and Bollinger JR: Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. Urology **28**: 472-479, 1986
- 18) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁, 梅原次男, 大村清隆, 宮尾則臣: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—Prostate specific antigen (PA) の臨床的意義—. 日泌尿会誌 **78**: 844-852, 1987
- 19) Siddall JK, Shetty SD and Cooper EH: Measurements of serum γ -seminoprotein and prostate specific antigen evaluated for monitoring carcinoma of the prostate. Clin Chem **32**: 2040-2043 1986

(Received on November 10, 1989)

(Accepted on November 22, 1989)

(迅速掲載)