

前立腺癌における血清 γ -Seminoprotein の意義

自治医科大学泌尿器科学教室（主任：米瀬泰行教授）

石川 眞也・戸塚 一彦・石山 俊次・後藤健太郎

大場 修司・徳江 章彦・米瀬 泰行

自治医科大学臨床病理学教室（主任：河合 忠教授）

蒲池 信一・櫻林郁之介・河合 忠

THE SIGNIFICANCE OF SERUM γ -SEMINOPROTEIN IN PROSTATIC CANCER

Shinya ISHIKAWA, Kazuhiko TOZUKA, Shunji ISHIYAMA,

Kentaro GOTO, Shuji OHBA,

Akihiko TOKUE and Yasuyuki YONESE

From the Department of Urology, Jichi Medical School

(Director: Prof. Y. Yonese)

Shinichi KAMACHI, Ikunosuke SAKURABAYASHI and Tadashi KAWAI

From the Department of Clinical Pathology, Jichi Medical School

(Director: Prof. T. Kawai)

The level of serum γ -seminoprotein (γ -Sm) was determined by enzyme immunoassay using an EIA γ -Sm test kit in 32 patients with prostatic cancer (before treatment for 12 and after treatment was started for 20), 24 patients with benign prostate hypertrophy and 22 patients with other urogenital cancer.

A γ -Sm level of over 4.0 ng/ml was considered to be positive. The positive rate was 43.8% in prostatic cancer patients (83.3% before and 20.0% after treatment), 25.0% in benign prostate hypertrophy and 0% in other urogenital cancer. Since the positive rate of prostatic acid phosphatase (PAP) was 34.3% in prostatic cancer patients (75.0% before and 10.0% after treatment) and 16.7% in benign prostate hypertrophy patients, γ -Sm may be more sensitive but less specific as an indicator of prostatic cancer than PAP.

In 9 patients with prostatic cancer before treatment, the levels of serum γ -Sm and PAP were serially determined for up to 11 months. The level of γ -Sm decreased in 7 patients, and PAP in all patients after hormone therapy. One patient showed a consistently positive γ -Sm level and the level of the others became positive only for γ -Sm during follow-up.

There was a statistical correlation between the levels of serum γ -Sm and PAP in patients with prostatic cancer ($r=0.595$, $p<0.01$), in patients with benign prostate hypertrophy ($r=0.882$, $p<0.01$) and also in the patients in both groups together ($r=0.590$, $p<0.01$). When the patients with prostatic cancer were divided into the groups before and after treatment was started, the level of γ -Sm was correlated well with that of the PAP in the latter group ($r=0.950$, $p<0.01$) and not in the former group ($r=0.450$, n.s.).

Thus, it is concluded that although the γ -Sm level was not in parallel with the PAP level in prostatic cancer patients before treatment, γ -Sm might be more useful for early detection of progression

of prostatic cancer.

Key words: Prostatic cancer, γ -Seminoprotein, PAP

緒 言

前立腺癌の腫瘍マーカーとして、従来より前立腺性酸性フォスファターゼ (以下 PAP) が注目され、より特異的でより感受性の高い測定法が追求されてきた。いっぽう、近年新しい腫瘍マーカーとして γ -seminoprotein (以下 γ -Sm) が発見され、その有用性について検討されはじめている。今回われわれは、前立腺癌患者、前立腺肥大症患者および前立腺癌以外の尿路生殖器癌患者の血清 γ -Sm を EIA キットを用いて測定し、前立腺癌の腫瘍マーカーとしての有用性について PAP と比較検討した。

対 象

自治医科大学泌尿器科および関連病院を受診した患者78例と、対照群として健康な男性123例(10~79歳)、計201例について検討した。

対照群については、すでに蒲池らが報告している¹⁾。患者群は、前立腺癌32例(未治療12例、治療後20例)、前立腺肥大症24例、前立腺癌以外の尿路生殖器癌22例(膀胱癌16例、腎細胞癌1例、睪丸腫瘍3例、腎盂癌1例、腎盂・胃重複癌1例)である。なお、未治療前立腺癌患者9例については、内分泌療法後の血清 γ -Sm と PAP の推移についても検討した。

方 法

1) 採血法

早朝空腹時に末梢血を採取し、ただちに遠心分離した後血清を -20°C で保存し後日測定した。原則として、採血前の内視鏡的操作および触診は避けた。

2) γ -Sm の測定法

詳細は他稿に譲るが¹⁾、中外製薬社の γ -Sm 測定用キットを使用し、固相を用いたサンドウィッチ法による酵素免疫法にて測定した。

3) PAP の測定法

EIKEN PAP RIA キットを使用し2抗体法で測定した。正常上限は 3.0 ng/ml とした。

4) 前立腺癌の臨床病期

前立腺癌の診断は、前立腺針生検により病理組織学的に前立腺癌と確定されたものに限った。臨床病期の決定には、直腸診、超音波診断、腹部 CT、リンパ管造影、胸部X線および骨シンチを用いた。また症例に

よっては精嚢腺造影、staging lymphadenectomy を追加した。

結 果

(1) 血清 γ -Sm の正常値の設定

対照群123例の $\text{mean} \pm \text{SD}$ は、 $0.90 \pm 0.53\text{ ng/ml}$ であり、 $\text{mean} + 3\text{ SD}$ を正常上限とすると 2.5 ng/ml となる¹⁾。しかし加齢とともに血清 γ -Sm は若干の上昇傾向を示すため、40歳以上の63例について、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ を求めると $1.02 \pm 0.72\text{ ng/ml}$ となり、正常上限は 3.17 ng/ml と考えられた。臨床的に陽性か陰性かの判断基準となる cut off 値は 4.0 ng/ml とした。(1984年6月1日 γ -Sm 研究会より) 正常上限とした。

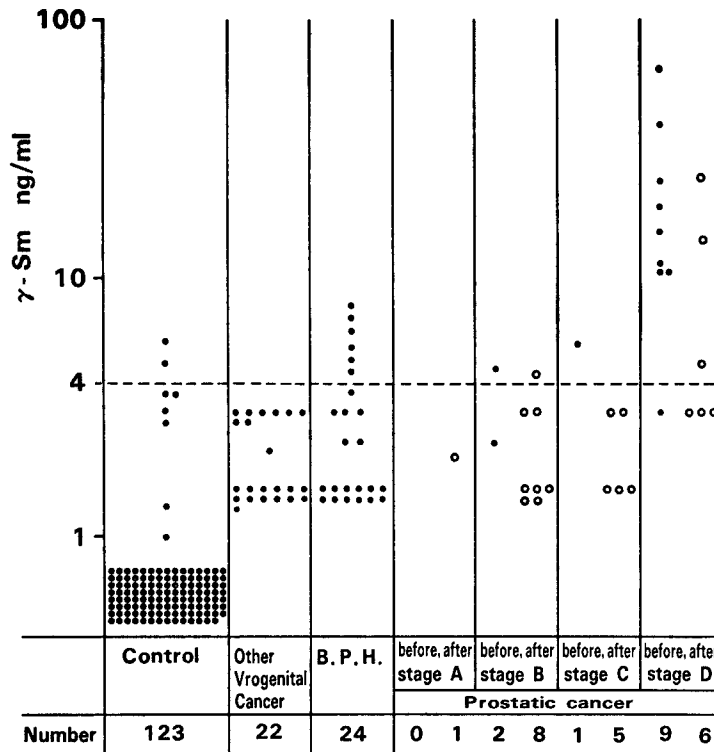
(2) 患者群の血清 γ -Sm 値 (Fig. 1)

前立腺癌以外の尿路生殖器癌患者22例では全例 4.0 ng/ml 以下で、 $\text{mean} \pm \text{SD}$ は $1.12 \pm 0.44\text{ ng/ml}$ であった。前立腺肥大症患者24例では $3.32 \pm 6.01\text{ ng/ml}$ であり、異常値の出現率は24例中6例25.0%であった。前立腺癌患者32例では $7.85 \pm 12.65\text{ ng/ml}$ で、陽性率は32例中14例43.8%であった。未治療群および治療群にわけて検討すると、未治療群の $\text{mean} \pm \text{SD}$ は $15.35 \pm 17.08\text{ ng/ml}$ と高値で、その陽性率は12例中10例83.3%と高かった。いっぽう、治療群においては $3.35 \pm 5.96\text{ ng/ml}$ と低値で、その陽性率は20例中4例20%であった。この4例のうち2例は γ -Sm 値が 13.60 ng/ml 、 25.50 ng/ml と高く、臨床的にも増悪を認めた stage D の症例であった。

(3) 前立腺癌の各臨床病期における血清 γ -Sm と PAP の陽性例 (Table).

未治療群では血清 γ -Sm と PAP の陽性率は、それぞれ83.3%、75.0%であり、治療群ではそれぞれ20.0%、10.0%であった。血清 γ -Sm と PAP がともに陽性であった症例は11例で、このうち治療群の stage D 2例は前述した増悪例である。血清 γ -Sm のみが陽性であった症例は3例あり、未治療群 stage B の1例では内分泌療法にて γ -Sm 値の下降を認めている。いっぽう血清 PAP が陽性で γ -Sm 陰性の症例は認められなかった。なお、分化度に関しては今回検討していない。

(4) 未治療前立腺癌治療開始後の血清 γ -Sm と PAP の経時的変化 (Fig. 2).

Fig. 1. Serum γ -seminoprotein levels measured by EIATable 1. Elevation of serum γ -seminoprotein and PAP levels in patients with prostatic cancer of various stages before and after treatment was started

		γ -Sm	+	+	-	-
		PAP	+	-	+	-
Prostatic carcinoma						
before - treatment $n_1 = 12$	stage A					
	stage B			1		1
	stage C		1			
	stage D		8			1
after - treatment $n_2 = 20$	stage A					1
	stage B			1		7
	stage C					5
	stage D		2	1		3

未治療前立腺癌患者9例について、最長11カ月にわたり、内分泌療法開始後の血清 γ -SmおよびPAPを経時的に測定した。ほとんどの症例で γ -Smは、PAPと同様に下降しているが、内分泌療法開始後260日目に γ -Smのみが上昇した1例(症例○)と γ -Smのみが持続的に高値を示している1例(症例●)は興味深い。現在2例とも増悪の徴候は認められてい

ないが、嚴重に経過観察中である。

(5) 前立腺癌および前立腺肥大症患者における血清 γ -SmとPAPの相関 (Fig. 3).

血清 γ -SmとPAPの相関は、前立腺肥大症24例 $r=0.882$ ($p<0.01$), 前立腺癌32例 $r=0.595$ ($p<0.01$), でありこの両者を合わせた56例では $r=0.590$ ($p<0.01$) であった。前立腺癌を未治療群12例と治療

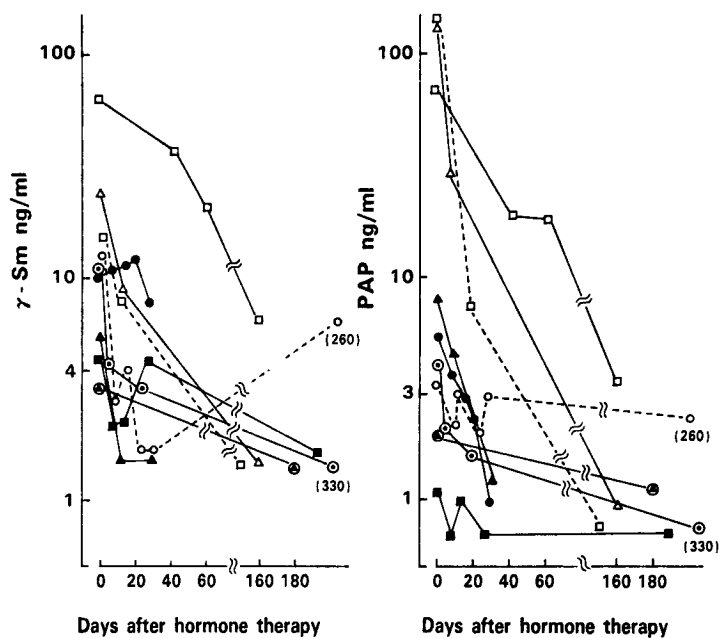


Fig. 2. Serial determinations of γ -seminoprotein and PAP in 9 patients with prostatic cancer during hormone therapy

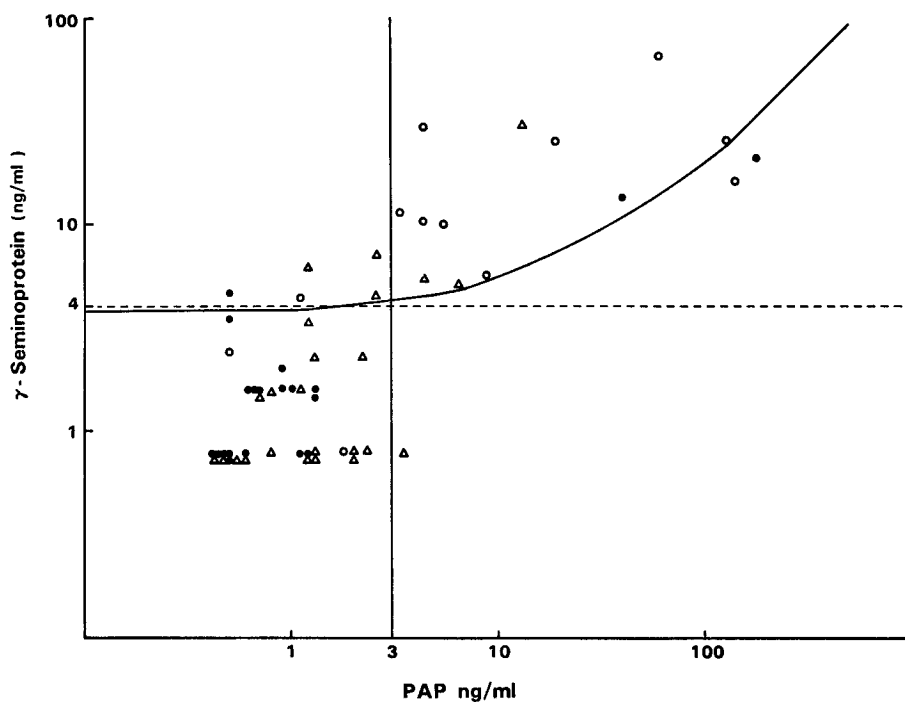


Fig. 3. Correlation between serum γ -seminoprotein and PAP levels in patients with prostatic cancer and benign prostate hypertrophy
 ○; before treatment was started, n=12
 ●; after treatment was started, n=20
 △; benign prostate hypertrophy, n=24

群20例にわけて検討すると、前者においては $r=0.450$ (n.s.)、後者においては $r=0.950$ ($p<0.01$) の相関であった。前立腺肥大症および前立腺癌治療群では血清 γ -Sm と PAP は高い相関を示したが、未治療前立腺癌では相関を認めなかった。

考 察

原らが精漿より酸性フォスファターゼとは異なる精漿特異抗原を見出しこれを γ -seminoprotein と命名して以来³⁾、さまざまな性状があきらかになりつつある²⁻⁹⁾。 γ -Sm はすでに免疫血清学的検査(二重拡散法、免疫電気泳動法)により、精漿特異抗原であることが証明されているが³⁾、近年、enzyme immunoassay による組織検査にて前立腺特異抗原であることが確認された¹⁰⁾。 γ -Sm は前立腺腺上皮、前立腺分泌液、前立腺癌細胞および転移部に局在していることが認められている^{10,11)}。前立腺癌の腫瘍マーカーとして γ -Sm を応用する試みは、すでに岡部ら^{12,13)}によりなされており、彼らは前立腺癌患者の血清 γ -Sm を radioimmunoassay により測定し、その有用性を示唆している。また、近年 enzyme-immunoassay キットが開発され、前立腺癌における血清 γ -Sm 値の意義について若干の報告がなされている。

未治療前立腺癌患者の血清 γ -Sm の陽性率をみると、倉内ら¹⁴⁾は5例中5例100% (正常上限 5.6 ng/ml)、布施ら¹⁵⁾は51例中40例78.4% (正常上限 4.0 ng/ml) と報告している。自験例では12例中10例83.3% の陽性率であった。いっぽう、治療後前立腺癌患者では、その陽性率は18.2%との報告があるが¹⁴⁾、自験例でも20例中4例20.0%と未治療前立腺癌患者に比較しあきらかに低率であった。治療後前立腺癌患者のなかで血清 γ -Sm が陽性であった4例のうち PAP 陽性の2例に臨床的にも増悪を認めた。他の PAP 陰性の2例には現在まで臨床的に増悪を認めていない。しかし再燃に際して、血清 γ -Sm は PAP より早期に上昇する可能性があるため、厳重な経過観察が必要であろう。

前立腺肥大症患者の血清 γ -Sm の陽性率は、倉内ら¹⁴⁾は18.1%、竹内ら¹⁶⁾は2%としているが、自験例では24例中6例25.0%と他の報告に比べて高かった。血清 PAP の陽性率は24例中4例16.7%であり、この4例はすべて γ -Sm 陽性であった。したがって、特異性に関して、血清 γ -Sm は PAP よりも若干劣っているといえる。いっぽう前立腺癌患者の血清 γ -Sm および PAP の陽性率はそれぞれ43.8%、34.3%であり、また未治療群および治療群にわけて検討して

も、未治療群では83.3%、75.0%と、治療群では20.0%、10.0%といずれも γ -Sm は PAP よりも高い陽性率を示した。したがって、感受性に関しては血清 γ -Sm は PAP よりもややまさっているといえる。

前立腺癌経過観察9例のうち7例では、内分泌療法開始後臨床症状に平行して血清 γ -Sm と PAP はともに下降した。しかし内分泌療法開始後260日目に γ -Sm のみの再上昇をみた例と、PAP が低下したにもかかわらず γ -Sm のみ高値を示した例が認められた。さらに検討を要すると思われるが、経過観察のうえで γ -Sm は PAP よりも鋭敏なマーカーとなりうる可能性があることが推測された。

γ -Sm と PAP の相関については、竹内ら¹⁵⁾は、未治療および治療後前立腺癌患者で $r=0.4899$ 、布施ら¹⁵⁾は、未治療前立腺癌患者で $r=0.11$ の相関であったと報告している。自験例では、治療後前立腺癌および前立腺肥大症ではそれぞれ $r=0.950$ 、 $r=0.882$ と高い相関を認めたが、未治療前立腺癌においては相関はなく、布施らの報告と一致した。

血清 γ -Sm と PAP には、腫瘍マーカーとしてさまざまな類似点がある。しかしいっぽうでは、未治療前立腺癌において両者とも高値をとるにもかかわらずその相関がないこと、また γ -Sm は PAP に比較し特異性は低い感受性は高い傾向を示したことなど、両者の間の差があきらかになってきた。腫瘍マーカーとして、 γ -Sm を論ずる前にさらに low stage での検討を要すると思われるが、現時点では独立したふたつのマーカー、すなわち γ -Sm と PAP を組み合わせることにより、さらに前立腺癌の診断・経過観察に役立つであろう。

1979年 Wang ら¹⁷⁾は前立腺組織により前立腺特異抗原 (prostatic antigen, PA) を抽出・精製した。以後、Kuriyama ら¹⁸⁾や森下ら¹⁹⁾が前立腺癌の腫瘍マーカーとして血清 PA を測定しその意義を論じている。従来より γ -Sm と PA は同じものではないかと考えられていたが、1984年蒲池ら²⁰⁾は γ -Sm と PA はともに分子量 33,000~34,000 でし、かも二重免疫拡散法および RIA 法により同一抗原であることを報告している。しかしながら、これらはともに組織特異抗原であり、今後腫瘍特異性の高いマーカーの出現が望まれる。

結 語

正常男子123例、前立腺癌32例、前立腺肥大症24例、前立腺癌以外の尿路生殖系癌22例計201例について EIA キットを用いて血清 γ -Sm を測定し、血清 PAP

と比較検討した。

(1) 正常上限を 4.0 ng/ml とすると、血清 γ -Sm の各種疾患の陽性率は、前立腺癌 43.8% (未治療群 83.3%, 治療群 20.0%), 前立腺肥大症 25.0%, 前立腺癌以外の尿路生殖器癌 0% であり、前立腺癌の診断に有用と思われた。

(2) γ -Sm は PAP よりも感受性が高く、前立腺癌の臨床経過の観察にも有用と思われた。

(3) γ -Sm と PAP は、前立腺肥大症および治療後前立腺において高い相関を示した。しかし未治療前立腺癌では γ -Sm と PAP の相関は認められなかった。

文 献

- 1) 蒲池信一・櫻林郁之介・河合 忠：腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 γ -Seminoprotein (γ -Sm) に関する基礎的検討および基準値の設定、臨床病理 32 : 781~785, 1984
- 2) 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的検討 (体液の法医免疫学的研究 VII) 日法医誌 20 : 356, 1966
- 3) 原 三郎・井上徳治・小柳嘉子・山崎春生・福山 武・老岐裕志：免疫電気泳動上からみた精漿成分、特にその特異成分—体液・分泌液の法医免疫学的研究 (第6報) 日法医誌 23 : 117~122, 1969
- 4) 原 三郎・小柳嘉子・井上徳治・福山 武：精漿の特異成分 " γ -Seminoprotein (γ -Sm, 仮称)" の物理化学的性状—体液・分泌液の法医免疫学的研究 (第7報) 日法医誌 25 : 322~324, 1971
- 5) 小柳嘉子・原 三郎・井上徳治・合原孝一：等電点分画法による γ -Seminoprotein (γ -Sm, 仮称) の分離—体液・分泌液の法医免疫学的研究 (第8報) 日法医誌 26 : 78~80, 1972
- 6) 原 三郎・井上徳治・小柳嘉子・福山 武：ヒト精漿特異成分 γ -Seminoprotein (γ -Sm, 仮称) の化学分析—体液・分泌液の法医免疫学的研究 (第9報) 日法医誌 26 : 81~84, 1972
- 7) 原 三郎・井上徳治・小柳嘉子・古賀貴美子：ヒト精漿特異成分 γ -Seminoprotein (γ -Sm, 仮称) の Sephadex G 100 及び Sephadex G 75 ゲル薄層クロマトグラフィー—体液・分泌液の法医免疫学的研究 (第10報) 日法医誌 26 : 85~88, 1972
- 8) 原 三郎・井上徳治・小柳嘉子・古賀貴美子：精漿中における γ -Seminoprotein (γ -Sm, 仮称) の定量—体液・分泌液の法医免疫学的研究 (第12報) 日法医誌 27 : 193~196, 1973
- 9) 石山昱夫：抗原の局在性について、日法医誌 36 : 70~84, 1982
- 10) 津田亮一・原 三郎・井上徳治・岡部 勉：酵素抗体法による精漿特異抗原 γ -Seminoprotein (γ -Sm) ならびに β -Microseminoprotein (β -MSP) の男性生殖器官における局在について—体液・分泌液の法医免疫学的研究 (第19報) 日法医誌 37 : 16~19, 1983
- 11) 岡部 勉・江藤耕作：前立腺特異抗原 (γ -Seminoprotein, β -Microseminoprotein) に関する臨床的研究、第1報、免疫組織化学的検討、日泌尿会誌 74 : 1313~1319, 1983
- 12) 岡部 勉・江藤耕作：前立腺癌患者血清中の前立腺特異抗原 (γ -Seminoprotein および β -Microseminoprotein) の測定、医学研究 52 : 54~57, 1982
- 13) 岡部 勉・江藤耕作：前立腺特異抗原 (γ -Seminoprotein, β -Microseminoprotein) に関する臨床的研究、第2報、前立腺癌患者血清中の γ -Seminoprotein および β -Microseminoprotein の測定、日泌尿会誌 74 : 1320~1325, 1983
- 14) 倉内洋文・町田豊平・三木 誠・柳沢宗利・山崎春城・近藤直弥・東 陽一郎・高橋知宏：前立腺腫瘍マーカーとしての γ -Seminoprotein の有用性について、第72回日本泌尿器科学会 (演) p117 <徳島>, 1984
- 15) 布施秀樹・片海善吾・島崎 淳：前立腺癌患者血清中の γ -セミノプロテイン、第4回腫瘍マーカー研究会講演録 p13 1984
- 16) 竹内敏視・栗山 学・篠田育男・藤本佳則・藤広茂・西浦常雄：前立腺癌の新しい腫瘍マーカーである γ -Seminoprotein (γ -Sm) の検討、第4回腫瘍マーカー研究会講演録 p12 1984
- 17) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP and Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 17: 159~163, 1979
- 18) Kuriyama M, Wang NC, Lee GL, Papsidero LD, Killian CS, Inaji H, Sluck NH, Nishiura T, Murphy GP and Chu TM: The use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. Cancer Res 41: 3874~3876, 1981
- 19) 森下直由・南 祐三・小川繁晴・斉藤 泰：腫瘍

- マーカーに関する研究の現況と展望—前立腺癌,
西日泌尿 45:255~260, 1983
- 20) 蒲池信一・能木健治・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
<福岡>1984
(1984年12月28日迅速掲載受付)