

前立腺癌の再燃と腫瘍マーカー

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 片山 喬教授)

布施 秀樹, 梅田 慶一, 風間 泰蔵, 酒本 謙
坂井 健彦, 藤城 儀幸, 水野 一郎, 片山 喬

RELATIONSHIP BETWEEN REACTIVATION AND TUMOR MARKERS IN PROSTATIC CANCER

Hideki Fuse, Keiichi Umeda, Taizo Kazama,
Mamoru Sakamoto, Takehiko Sakai, Yoshiyuki Fujishiro,
Ichiro Mizuno and Takashi Katayama

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Twenty-seven cases of reactivated prostatic cancer between 1979 and 1990 were investigated. Reactivation took place in the form of local aggravation in 3 cases, occurrence or aggravation of metastasis to bones in 8 cases, and in both forms in 16 cases.

The elevation of tumor markers preceded the clinical findings in 11 cases (41%). In 75% of the cases with occurrence or aggravation of metastasis, the elevation of tumor markers preceded the clinical findings. This showed that tumor markers were useful in most cases for early detection of reactivation. However, in 3 cases with local aggravation, the clinical findings preceded the elevation of tumor markers. Therefore, it is also important to check the clinical findings at the follow-up.

At the time of reactivation, positive rates of prostatic acid phosphatase (PAP), γ -seminoprotein (γ -Sm) and prostatic specific antigen (PA) were 78%, 83% and 80%, respectively. Thus γ -Sm and PA appeared to be more reliable than PAP for monitoring of prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 37: 39-43, 1991)

Key words: Prostatic cancer, Reactivation, Tumor marker

緒 言

前立腺癌に対する初回内分泌療法は80~90%の例に効果をみとめ、進行前立腺癌の治療の主体をなしてきた¹⁾。しかし内分泌療法で制癌されたものが再燃した場合、予後は不良であり、再燃に対する対策は重要な課題といえる。一方、前立腺癌の腫瘍マーカーは、従来よりの酸性フォスファターゼに加えて最近では γ -セミノプロテイン²⁾ (γ -seminoprotein, γ -Sm) や前立腺特異抗原³⁾ (Prostatic specific antigen, PA) など加わり新しい展開をみている。

そこで再燃例について腫瘍マーカーの変動を中心に検討を加えたので報告する。

対象および方法

1979年1月より1990年3月までに富山医科薬科大学附属病院泌尿器科で経験した前立腺癌102例のうち初

回内分泌療法を施行したものは、94例あり、これらのうち再燃の時期を明らかにできた27例を対象とした。このうち5例は他院にて初回内分泌療法を施行し、再燃して当科を受診した。

内分泌療法としては原則として去勢および直後よりジエチルステロイドベシトロール 250~500 mg 1カ月投与し、その後、維持療法としてヘキサステロイド 30 mg、最近ではエチニルエストラジオール 1.0~1.5 mg を投与した。

再燃は、臨床症状、局所所見、転移巣所見および腫瘍マーカーなどにより診断した。局所の増悪したものを局所再燃、転移巣の進展ないし新たな出現をみたものを全身再燃とした⁴⁾。局所所見は直腸診および経直腸超音波断層法にて、転移巣所見は骨線や骨シンチグラフィなどにより判定した。また少なくとも1つの腫瘍マーカーで一度下降せるものの再上昇または新たな上昇をみた場合、再燃とした。なお再燃時にお

Table 1. 初診時 stage と病理組織分化度

病理組織 分化度 Stage	高分化型	中分化型	低分化型	不明	計
A ₂	0	1	0	0	1 (4)
C	1	0	1	0	2 (7)
D ₂	4	9	6	5	24 (89)
計	5 (19)	10 (37)	7 (26)	5 (19)	27 (100)

(): %

けるそれぞれの所見の出現時期について検討したが、最初に出現した所見の出現時点より3カ月以内に出現した所見はすべて同時期のものとした。

腫瘍マーカーとして radioimmunoassay (RIA) 法による前立腺性酸性フォスファターゼ (prostatic acid phosphatase, PAP-RIA), γ -Sm および PA を測定した。それぞれ栄研キット, γ -Sm 測定法キット (EIA) (中外製薬), PA 測定用キット (RIA) (栄研) にて測定し, おおのの cut-off 値は, 3 ng/ml, 4 ng/ml および 7.5 ng/ml である⁵⁾。

結 果

1) 再燃例の初診時 stage⁶⁾ および病理組織分化度⁷⁾: stage A₂ 1例, C 2例, D₂ 24例と大部分が stage D₂ であった。病理組織分化度は, 高分化型5例, 中分化型10例, 低分化型5例であり, 他5例は他院にて初回治療が施行されており, 病理組織分化度は不明であった (Table 1)。

2) 再燃様式と初診時 stage: 再燃様式は局所再燃が3例, 全身再燃8例, 局所再燃+全身再燃が16例であり, 大部分の例は全身再燃を伴っていた。stage A₂ およびCはいずれも局所再燃+全身再燃であった。局所増悪のみのものは初診時 stage D₂ の3例であった (Table 2)。

3) 治療開始より再燃までの期間: 高分化型が6カ月~60カ月 (平均26カ月), 中分化型が5カ月~42カ月 (平均17カ月), 低分化型が6カ月~48カ月 (平均19カ月) であり, 後2者が前者に比し, やや短期間の傾向をみた。局所再燃, 全身再燃および局所再燃+全身再燃のそれぞれの再燃までの期間は, それぞれ22カ月~27カ月 (平均24カ月), 6カ月~42カ月 (平均20カ月), 5カ月~72カ月 (平均18カ月) であり, 3者に差をみなかった。

4) 再燃時, 最初に出現した所見と再燃様式: 腫瘍マーカーの上昇が先行したものが11例 (41%) を占め

Table 2. 再燃様式と初診時 stage

再燃様式 Stage	局所	全身	局所+全身	計
A ₂	0	0	1	1 (4)
C	0	0	2	2 (7)
D ₂	3	8	13	24 (89)
計	3 (11)	8 (30)	16 (59)	27 (100)

(): %

た。腫瘍マーカーの上昇と他の所見とが同時期に出現したものも含めると22例 (81%) となる。全身再燃例は8例中6例 (75%) が腫瘍マーカーの上昇が先行した。局所再燃の3例は, いずれも局所所見の増悪ないし臨床症状の出現が先行していた。局所再燃+全身再燃のものは, 腫瘍マーカーの上昇とともに臨床症状および臨床所見の同時に出現するものが多かった (Table 3)。

5) 再燃様式と腫瘍マーカーの変動: 腫瘍マーカーが内分泌療法前, 低値で再燃時高値を示したものが2例あったが, それぞれ初診時 stage が A₂ およびCであり, いずれも局所再燃+全身再燃の再燃様式をとった。一方, 再燃時低値となったものが5例あり, その内訳は局所再燃3例, 全身再燃1例, 局所再燃+全身再燃1例であった。この局所再燃例は, 局所再燃後それぞれ2年, 3年および5年で全身再燃を伴い, 腫瘍マーカーの上昇をみた。全身再燃の1例は再燃後10カ月経過するが腫瘍マーカーの上昇をみていない。局所再燃+全身再燃の1例は, 再燃後5カ月して腫瘍マーカーの上昇をみた (Table 4)。

6) 再燃時の各種腫瘍マーカーの変動: 再燃時, PA P-RIA は27例中21例 (78%), γ -Sm は18例中15例 (83%), PA は15例中12例 (80%) が陽性となり後2者がやや高い陽性率を示した。3種の腫瘍マーカーを同時に測定した15例において, PAP-RIA の上昇が先行したものが2例, γ -Sm の先行のものが2例

Table 3. 再燃時, 最初に出現した所見と再燃様式

再燃時, 最初に出現した所見	再燃様式	局所	全身	局所+全身	計
腫瘍マーカー上昇 ¹⁾		0	6	5	11 (41)
腫瘍マーカー上昇 + 臨床症状, 局所増悪 ないし骨転移増悪 ²⁾		0	1	10	11 (41)
臨床症状ないし局所増悪		3	1	1	5 (19)
計		3 (11)	8 (30)	16 (59)	27 (100)

1) 一度下降せるものの再上昇または新たな上昇

2) 骨転移の進展または新たな出現

(): %

Table 4. 再燃様式と腫瘍マーカーの変動

再燃様式	再燃時 高 値			再燃時 低 値		計
	高値*→高値**	低値→高値	不明→高値	高値→低値	不明→低値	
局 所	0	0	0	3	0	3
全 身	5	0	2	1	0	8
局所+全身	9	2	4	1	0	16
計	14	2	6	5	0	27
	22 (81)			5 (19)		

* 内分泌療法前

** 再燃時

(): %

PA の先行したものが1例と3者間に差をみとめず再燃時これら腫瘍マーカーが同時に上昇をみたもの多かった (Fig. 1).

考 察

前立腺癌はアンドロゲン依存性であり, 大部分の例が内分泌療法に反応する. しかし一度内分泌療法により制癌された後, 再燃したものの予後は良くないのでその対策は重要である. そのためには①再燃のメカニズムの解明およびそれにもとづいた再燃をおこさせない内分泌療法の工夫②再燃の早期発見③再燃例に対する有効な治療法の開発など各方面からのアプローチが望まれる.

再燃はアンドロゲン依存性の消失によると考えられているが⁹⁾, そのメカニズムは不明な点が少ない. 再燃予防のためのひとつの方法として著者はアンドロゲン非依存性細胞への効果を期待して抗癌剤を

併用し, ある程度の予後の改善をえている¹⁾. つぎに③については自験例にもみられたように全身再燃の再燃様式をとるものが多いことによりおもに抗癌剤の投与がおこなわれるが, いずれのレジメンもその効果には限界があるのが現状である^{9, 10)}.

再燃の判定は, 臨床症状, 局所および転移巣の理学的所見ならびに画像学的所見, 腫瘍マーカーなどによりおこなわれるが, これらのうち腫瘍マーカーは他の検査所見の悪化や臨床症状の出現より早くみられるとされ¹¹⁾, ②すなわち再燃の早期診断の有力な手段といえる. ちなみに自験例でも40%以上の例で腫瘍マーカーの上昇が先行していた. 特に全身再燃例では75%のものが他の所見の出現に先立って腫瘍マーカーの上昇をみた. 一方局所再燃例では再燃時いずれも腫瘍マーカーは低値を保った. 症例数が少なく一概には言えないが, このような例では, 腫瘍マーカーによる再燃の把握は困難であり, 経過観察に定期的な直腸診や超音波

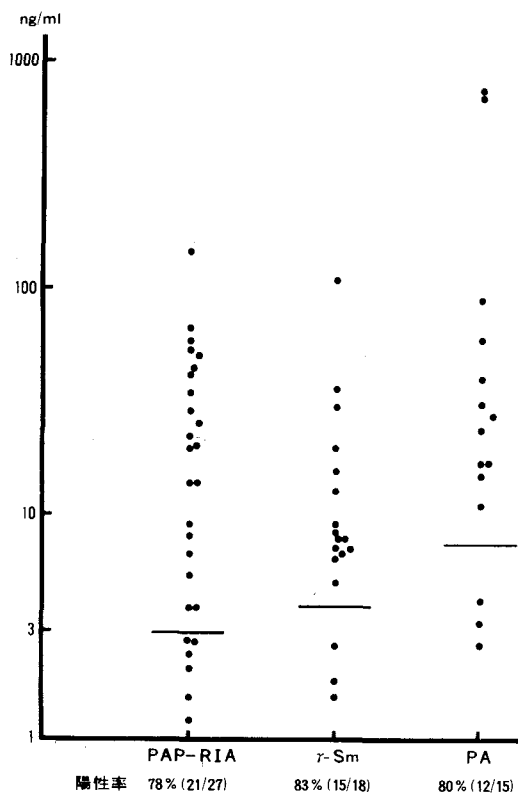


Fig. 1. 再燃時の血清 PAP-RIA, γ -Sm および PA 値

断層法などによるチェックもおそろかにできないことが再確認された。3種の腫瘍マーカーすなわち PAP, γ -Sm および PA のうち前者は後2者とは生化学的にも免疫学的にも異なった物質であるが, γ -Sm と PA とはその類似性が指摘されており¹²⁾, 1987年両者の main band が同一のアミノ酸配列であることが示された^{13,14)}。しかし前立腺癌患者の血清中 γ -Sm と PA との相関は低いとするもの¹⁵⁾ から高いとするもの¹⁶⁾ まで種々であり, 一定の傾向を示しておらず, 臨床的には独立した腫瘍マーカーとして評価されている。出口ら¹⁷⁾は, このことについて, γ -Sm および PA 測定系に使われるモノクローナル抗体^{15,18)}が γ -Sm ならびに PA のそれぞれ異なった抗原決定基を認識することおよび病態により露出される抗原決定基の割合が変化していることをその理由にあげている。

再燃時において, これら腫瘍マーカーは, それぞれどのような変動を示すであろうか。PAP に比し γ -Sm と PA とは再燃時の陽性率が高いことが報告されており¹⁹⁾ 自験例でもその傾向をみた。すなわち γ -Sm および PA は PAP より再燃をチェックするモニターとしての有用性が高いといえる。一方, Siddall ら²⁰⁾は, これら腫瘍マーカーのうち γ -Sm, PA

は PAP より早期に上昇するとしているが, 自験例では3者間に差はなく, この点について今後, 症例を重ねて検討したい。

現状では再燃後の治療として前述したごとく化学療法が主体であるが, 残念ながら有効のものは少なく, 再燃の早期発見のメリットはそれほど大きいとはいえない。したがって今後腫瘍マーカーを中心とした再燃の早期発見の努力とともに再燃後の治療についての対策が望まれるところである。

結 語

1979年1月より1990年3月までに富山医科薬科大学附属病院泌尿器科で経験した前立腺癌再燃例27例を対象として再燃時における腫瘍マーカーの変動および臨床所見について検討し以下の結果をえた。

1) 再燃様式は局所再燃3例, 全身再燃8例, 局所再燃+全身再燃16例と大部分は全身再燃を伴っていた。

2) 再燃時, 腫瘍マーカーの上昇が先行したものが11例(41%)あったが, 全身再燃例では75%が腫瘍マーカーの上昇が先行した。局所再燃の3例は, いずれも局所所見の増悪ないし臨床症状の出現が先行した。したがって腫瘍マーカーのチェックにより大部分の例で再燃の早期予知が可能であるが, 臨床所見が先行するものもあり, その把握も重要であることが再認識された。

3) 再燃時 PAP-RIA は78%, γ -Sm 83%, PA は80%の例で陽性となり, 後2者の陽性率がやや高かった。これらの3種腫瘍マーカーの陽性となる時期は大部分の例で差をみとめず, ほぼ同時期に陽性となった。

文 献

- 1) 布施秀樹: 前立腺癌の管理, 内分泌療法. 泌尿器悪性腫瘍管理マニュアル, 勝岡洋治他編. pp. 163-178, 医典社, 東京, 1989
- 2) 布施秀樹, 榊鏡年清, 片海善吾, ほか: 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
- 3) 布施秀樹, 赤倉功一郎, 秋元 晋, ほか: 前立腺癌患者血清中の前立腺特異抗原の検討. 泌尿紀要 33: 1049-1053, 1987
- 4) 大塚 薫: 前立腺癌の抗男性ホルモン療法と再燃. 日泌尿会誌 70: 1210-1220, 1979
- 5) 布施秀樹, 梅田慶一, 坂井健彦, ほか: 前立腺癌における腫瘍マーカー. 富山医科薬科大学医学会誌 3: 20-24, 1990
- 6) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. In: Campbell's Urology, 4th ed. Edited by Harrison JH, Gittes RF,

- Perlmutter AD, et al. pp. 1480-1481, WB Saunders Co., Philadelphia, 1986
- 7) 日本泌尿器科学会, 病理学会編: 泌尿器・病理前立腺癌取扱い規約, 第1版, 金原出版, 東京, 1985
- 8) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, ほか: 前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia* **10**: 82-98, 1984
- 9) 布施秀樹: 前立腺癌の管理, 化学療法. 泌尿器悪性腫瘍管理マニュアル. 勝岡洋治他編. pp. 179-191, 医典社, 東京, 1989
- 10) 布施秀樹, 座間秀一, 秋元 晋, ほか: 前立腺癌再燃例に対する cyclophosphamide, adriamycin, cis-platinum 併用療法. *西日泌尿* **48**: 1553-1556, 1986
- 11) 島崎 淳, 布施秀樹: 前立腺癌の腫瘍マーカー. *臨泌* **39**: 379-386, 1985
- 12) Watt KWK, Lee PJ, M'Timukulu, et al.: Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA* **83**: 3166-3170, 1986
- 13) Lundwall A and Lilja H: Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *FEBS Lett* **214**: 317-322, 1987
- 14) Schaller J, Akiyama K, Tsuda R, et al.: Isolation, characterization and amino-acid sequence of γ -seminoprotein, a glucoprotein from human seminal plasma. *Eur J Biochem* **170**: 111-120, 1987
- 15) 吉貴達寛, 岡田謙一郎, 大石賢二, ほか: 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
- 16) 大堀 理, 藤野淡人, 須山一穂, ほか: γ -seminoprotein と prostate specific antigen の相関性について (第1報). 第77回日本泌尿器科学会総会予稿集, p. 199, 大阪, 1989
- 17) 出口 隆, 栗山 学, 篠田育男, ほか: 前立腺癌患者の血清 γ -seminoprotein 値と血清 prostate-specific antigen 値との相関性の検討. *日泌尿会誌* **80**: 1497-1501, 1989
- 18) 岡部 勉, 野田進士, 江藤耕作, ほか: γ -seminoprotein (前立腺特異抗原) の臨床応用. モノクローナル抗体を用いた血中 γ -seminoprotein 値の測定. *日泌尿会誌* **76**: 165-173, 1985
- 19) 荒井陽一, 吉貴達寛, 岡田謙一郎, ほか: 前立腺癌腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原の臨床的意義—三者同時測定をおこなった新鮮前立腺癌113例による γ -seminoprotein および前立腺性酸性フォスファターゼとの比較検討—. *泌尿紀要* **35**: 1519-1528, 1989
- 20) Siddall JK, Shetty SD and Cooper EH: Measurement of serum-seminoprotein and prostate specific antigen evaluated for monitoring carcinoma of the prostate. *Clin Chem* **32**: 2040-2043, 1986

(Received on February 27, 1990)

(Accepted on April 13, 1990)