

泌尿器科領域における血清および尿中 Tissue polypeptide antigen (TPA) の検討

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)

風 間 泰 蔵
片 山 喬
山 崎 典 昌

SERUM AND URINARY TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN (TPA) IN PATIENTS WITH UROLOGICAL CANCER

Taizo KAZAMA, Takashi KATAYAMA
and Norimasa YAMAZAKI

From the Department of Urology, Faculty of Medicine,

Toyama Medical and Pharmaceutical University

(Director: Prof. T. Katayama)

We measured the serum and urinary TPA in 64 patients with urological cancer, 55 patients with benign urological disease and 37 healthy volunteers. The serum TPA levels in patients with pre-treated cancer were significantly higher than those of healthy volunteers, but showed no significant difference compared to those in patients with a benign urological disease. The urinary TPA levels in patients with pre-treated cancer were significantly higher than those with a benign urological disease, but in some patients with urinary tract infection, very high urinary TPA concentrations were observed. Therefore, the determination of serum and urinary TPA may be useful in detecting urological cancer, but they were not specific tests.

On the other hand, as lower serum and urinary TPA levels were observed after treatment of bladder and prostatic cancer, their determinations were considered to be useful in following up patients with these cancers.

Key words: Urological cancer, Tumor marker, Tissue polypeptide antigen

緒 言

腫瘍の早期発見, 経過の把握および予後・治療効果を推定するうえで, 腫瘍マーカーに対する期待は大きい。すでに, 泌尿器科領域においても, 前立腺癌, 睪丸腫瘍などで腫瘍マーカーが臨床的に使用され, その有用性はほぼ確かめられているが, その他の腫瘍については, いまだに信頼するに足るものがなく, 現在, さまざまな検討がなされている段階である。

Tissue polypeptide antigen (以下 TPA と略す) は, 腫瘍関連抗原のひとつとして発見され, ほとんどの種類の悪性腫瘍で, 血清中の上昇が見られることが

あきらかになっている。今回われわれも泌尿器科領域の疾患につき, 血清および尿 TPA を測定する機会を得たので, その結果に, 若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

対象は泌尿器悪性腫瘍患者64例, 泌尿器良性疾病患者55例および健康者37例である。男性133例, 女性23例であり, 年齢は4~84歳であった。

悪性腫瘍患者の内訳は, 男性57例, 女性7例, 平均年齢63.7歳であり, 膀胱腫瘍27例, 前立腺癌19例, その他の腫瘍18例であった。

良性疾患患者は、男性45例、女性10例で、平均年齢48.1歳であり、うち13例が前立腺肥大症であった。

健康者は、男性31例、女性6例で、平均年齢は55.0歳であった。ただし、今回の検討では健康者については血清 TPA のみを測定し、尿 TPA は測定しなかった。

TPA 測定は Sangtec 社製 2 抗体法 Radioimmunoassay (以下 RIA と略す) キットを用いておこなった (Fig. 1)。尿 TPA 測定にさいしては 24 時間尿

を採取し、pH を 7.5 に調節したのち遠沈し、その上清をサンプルとして使用した。なお、尿 TPA については、異常高値を示す症例が多く、平均値算出にあたっては、1,500 U/l 以上の値を示すものは除外した。

結 果

(1) 各種泌尿器科疾患の血清 TPA (Fig. 2)

健康者 37 例の血清 TPA 値は 77.7 ± 22.8 U/l であったので、その正常上限は $\text{mean} \pm 2\text{SD}$, 124 U/l とした。

膀胱癌患者において、未治療群 8 例の平均値は 163.5 ± 70.2 U/l、治療群 12 例の平均値は 153.2 ± 68.7 U/l、治療後再発または遠隔転移群 5 例の平均値は 659.4 ± 651.7 U/l であった。陽性率では未治療群 62.5%、治療群 50%、治療後再発または遠隔転移群 100% であった。

前立腺癌患者において、未治療群 8 例の平均値は 363.6 ± 343.0 U/l、治療群 16 例の平均値は 165.2 ± 54.3 U/l、治療後再燃群 6 例の平均値は 315.7 ± 219.6 U/l であった。陽性率では未治療群 87.5%、治療群 75%、治療後再燃群 100% であった。

腎癌患者において、未治療群 3 例の平均値は 215.7 ± 82.1 U/l、治療群 6 例の平均値は 192.5 ± 51.4 U/l、治療後再発または遠隔転移群 4 例の平均値は 263.8 ± 126.8 U/l であった。陽性率では未治療群 100%、治療群 83.3%、治療後再発または遠隔転移群 100% であった。

陰茎癌患者において、治療群 1 例の値は 119 U/l、治療後再発または遠隔転移群 1 例の値は 211 U/l であった。陽性率ではそれぞれ 0%、100% であった。

睪丸腫瘍患者において、治療群 2 例の平均値は 136.2 ± 46.9 U/l、治療後再発または遠隔転移群 2 例の平均

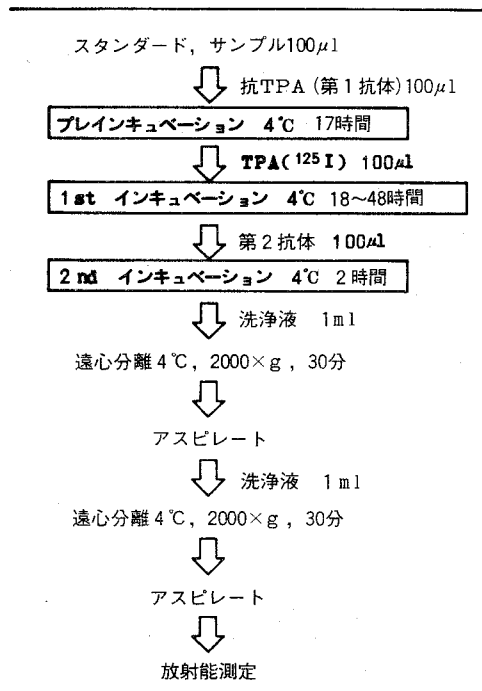


Fig. 1. Radioimmunoassay of tissue polypeptide antigen (TPA).

				TPA										
		n	Mean ± SD	陽性率	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000(U/L)
膀 胱 癌	未治療群	8	163.5 ± 70.2	62.5%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	治 療 群	12	153.2 ± 68.7	50%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	治療後再発または遠隔転移群	5	659.4 ± 651.7	100%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
前立腺癌	未治療群	8	363.6 ± 343.0	87.5%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	治 療 群	16	165.2 ± 54.3	75%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	治療後再燃群	6	315.7 ± 219.6	100%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
腎 癌	未治療群	3	215.7 ± 82.1	100%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	治 療 群	6	192.5 ± 51.4	83.3%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	治療後再発または遠隔転移群	4	263.8 ± 126.8	100%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
陰 茎 癌	治 療 群	1	119	0%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	治療後再発または遠隔転移群	1	211	100%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
辜丸腫瘍	治 療 群	2	136.2 ± 46.9	50%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
	治療後再発または遠隔転移群	2	418.0 ± 152.0	100%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
良 性 疾 患		51	151.3 ± 70.5	59%	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
健 康 者		37	77.7 ± 22.8		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Fig. 2. Serum TPA in patients with urological diseases.

		n	Mean $\pm$ SD	TPA															
				100	200	300	400	500	600	700	800	900	1000	1100	1200	1300	1400	1500 (U/l)	
膀胱癌	未治療群	8	653.7 $\pm$ 376.5																
	治療後再発または遠隔転移群	15	306.3 $\pm$ 335.8	+	...													..	
		5	510.5 $\pm$ 262.5															..	
前立腺癌	未治療群	8	483.0 $\pm$ 280.5																
	治療後再燃群	12	195.9 $\pm$ 141.8	+	...														
		4	346.3 $\pm$ 421.6															..	
腎癌	未治療群	4	175 $\pm$ 125.9																
	治療後再燃群	2	78.6 $\pm$ 31.4																
	治療後再発または遠隔転移群	4	419.0 $\pm$ 354.5																
陰茎癌	未治療群	1	145																
	治療群	1	353																
睾丸腫瘍	治療後再発または遠隔転移群	2	1308 $\pm$ 112																
良 性 疾 患		45	245.2 $\pm$ 241.4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	

Fig. 3. Urinary TPA in patients with urological diseases.

値は 418 ± 152 U/l であった。陽性率では治療群50%，治療後再発または遠隔転移群100%であった。

悪性腫瘍患者全体としては、未治療群20例の平均値は 253.7 ± 241.8 U/l であり、健康者に比して有意に高値を示した。また治療後再発・再燃または遠隔転移群17例の平均値 416.6 ± 418.2 U/l は、治療群37例の平均値 162.9 ± 60.0 U/l に比して有意に高値を示した。

良性疾患患者未治療群51例の平均値は 151.3 ± 70.5 U/l であり、これは健康者に比して有意に高値を示したが悪性腫瘍患者未治療群の平均値との間に有意差は認められなかった。

陽性率は、悪性腫瘍患者未治療群80%，治療群70.3%，治療後再発・再燃または遠隔転移群100%，良性疾患患者未治療群59%であった。

(2) 各種泌尿器科疾患の尿 TPA (Fig. 3)

膀胱癌患者において、未治療群8例の平均値は 653.7 ± 376.5 U/l，治療群15例の平均値は 306.3 ± 335.8 U/l，治療後再発または遠隔転移群5例の平均値は 510.5 ± 262.5 U/l であった。

前立腺癌患者において、未治療群8例の平均値は 483.0 ± 280.5 U/l，治療群12例の平均値は 195.9 ± 141.8 U/l，治療後再燃群4例の平均値は 346.3 ± 421.6 U/l であった。

腎癌患者において、未治療群4例の平均値は 175 ± 125.9 U/l，治療群2例の平均値は 78.6 ± 31.4 U/l，治療後再発または遠隔転移群4例の平均値は 419.0 ± 354.5 U/l であった。

陰茎癌患者において、未治療群1例の値は145 U/l，治療群1例の値は353 U/l であった。

睾丸腫瘍患者において、治療後再発または遠隔転移群2例の平均値は $1,308 \pm 112$ U/l であった。

良性疾患患者未治療群45例の平均値は 245.2 ± 241.4 U/l であった。

悪性腫瘍患者全体としては、未治療群19例の平均値は 454.2 ± 340.0 U/l であり、良性疾患患者未治療群

に比し有意に高い値を示した。また、治療群28例の平均値は 242.7 ± 257.9 U/l，治療後再発・再燃または遠隔転移群13例の平均値は 567.2 ± 454.1 U/l であった。

(3) 血清 TPA と尿 TPA

血清 TPA と尿 TPA を同時に測定しえた膀胱癌患者27例において両者間の相関を検討してみたが、相関係数 $r = -0.08$ で有意な相関は認められなかった (Fig. 4)。また、膀胱癌以外の悪性腫瘍患者および良性疾患患者も含めた109例においても、血清 TPA と尿 TPA の相関を検討してみたが、相関係数 $r = 0.0034$ で、やはり有意な相関は認められなかった。

(4) 治療効果との相関

Stage D の前立腺癌患者6例について、治療前と、

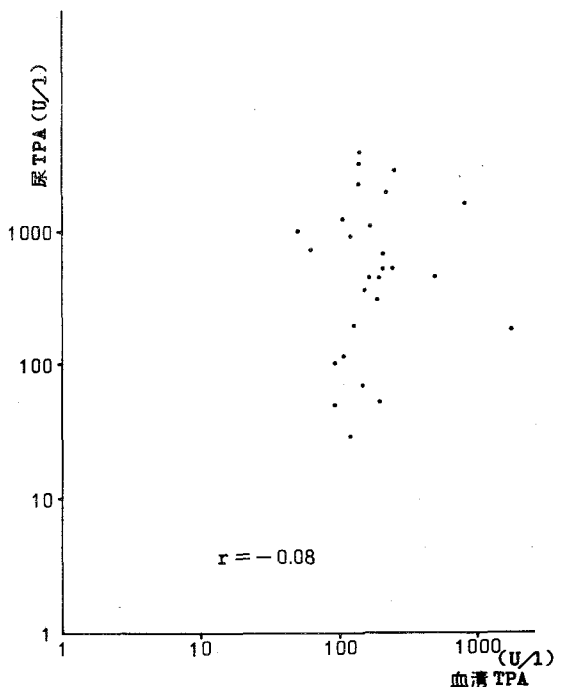


Fig. 4. Relationship between serum and urinary TPA in patients with bladder cancer.

除瘤術やホルモン療法施行後に測定した血清および尿 TPA の推移を検討した。血清および尿 TPA はともに 1 例を除いて、治療後は低下していた (Fig. 5)。また、Stage A および B₁ の膀胱癌患者 5 例についても、治療前と、治療後に測定した血清および尿 TPA の推移を検討した。治療の内訳は、TUR が 4 例、膀胱部分切除術 1 例であり、5 例とも手術後は tumor

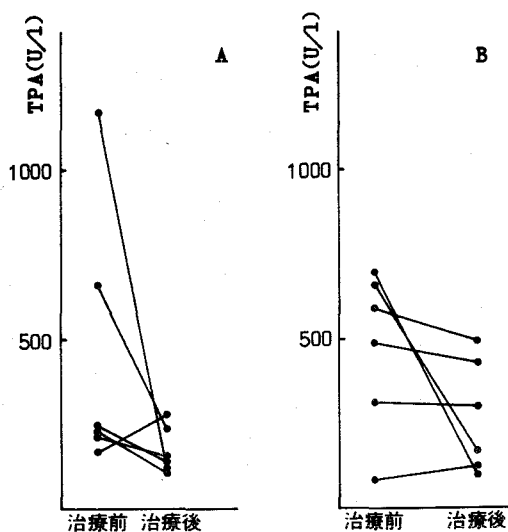


Fig. 5. TPA levels in patients with prostatic cancer before and after treatment. (A) serum TPA, (B) urinary TPA.

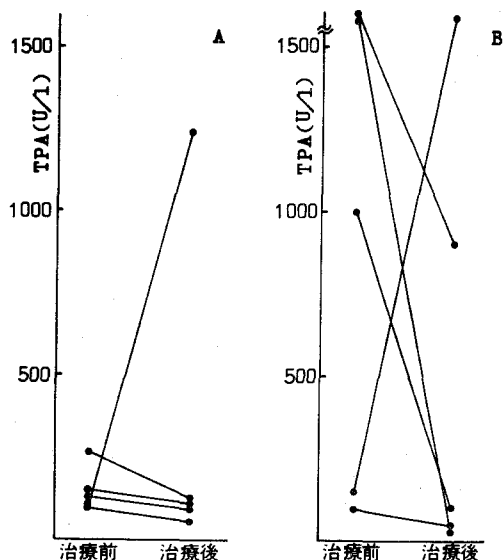


Fig. 6. TPA levels in patients with bladder cancer before and after treatment. (A) serum TPA, (B) urinary TPA.

free と考えられた症例であったが、前立腺癌患者と同様に、血清および尿 TPA ともに、1 例を除いて治療後の低下が観察された (Fig. 6)。血清および尿中で上昇を見たのは、同一の症例であり、膀胱部分切除術後に硬膜下血腫を発症し全身状態の悪化を見た患者であった。

(5) 前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) との比較

RIA 法による PAP と血清 TPA を同時に測定しえた前立腺癌患者血清 34 検体で、両者の相関を検討したところ、相関係数 $r=0.68$ で有意の相関を示した (Fig. 7)。

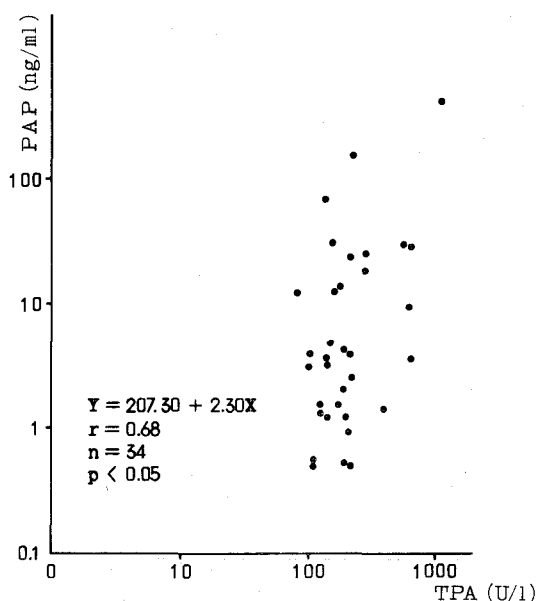


Fig. 7. Relationship between serum TPA and PAP.

(6) 血清 CEA, 尿細胞診との比較

膀胱癌患者未治療群につき、血清 TPA、血清 CEA および尿細胞診の陽性率を比較した。血清 TPA は、8 例中 5 例、62.5% に陽性であり、血清 CEA の 12.5%、尿細胞診の 37.5% に比べ高い感度を持つことが判明した (Table 1)。

(7) 尿路感染症と血清および尿 TPA

Table 1. Comparison between serum CEA and urinary cytology

	血清TPA	CEA (Z-ゲル)	尿細胞診
陽性例			
症例数	5/8	1/8	3/8
(陽性率)	(62.5%)	(12.5%)	(37.5%)

良性疾患患者を、尿路感染症のある群とない群にわけ、血清および尿 TPA を比較した。尿路感染症のない群において血清 TPA の平均値は、32例で 146.7 ± 62.2 U/l、尿 TPA の平均値は、25例で 215.9 ± 174.9 U/l であった。いっぽう、尿路感染症のある群において血清 TPA の平均値は、15例で 156.4 ± 64.3 U/l、尿 TPA の平均値は、14例で 377.1 ± 360.1 U/l と、血清および尿 TPA とも、尿路感染症のない群に比し、高値の傾向が認められたが、有意の差ではなかった。しかし、尿路感染症のある群で尿 TPA が 1,500 U/l 以上の異常高値を示す例が、数例見られた。

考 察

TPA は、1957年 Björklund ら¹⁾によって報告された腫瘍関連抗原のひとつであり、分子量 43,000, 30,000, 17,000, の3つの fragment よりなる蛋白質である。すでにこれまでに、その性状、腫瘍マーカーとしての臨床的意義に関しては、さまざまな検討がなされているが、最近までその測定は赤血球凝集阻止反応によっていた。1980年になり、TPA の RIA の確立が報告され²⁾、本邦でも TPA 測定用 RIA キットが入手可能となったため、各科領域の悪性腫瘍患者での測定結果に関する報告が多くみられるようになってきた。

血清 TPA に関しては、泌尿器科領域においてもすでに、井坂らの報告³⁾をはじめとして、いくつかの報告がある。今回のわれわれの成績では、膀胱腫瘍患者未治療群8例の血清 TPA 陽性率は、62.5%と、75%前後とする他の報告に比し、やや低い陽性率をみたが、同時に測定した CEA、尿細胞診の陽性率は、それぞれ12.5%、37.5%と低く、この両者に比し、血清 TPA は高い感受性を持つことが判明した。また、治療後は血清 TPA 値は低下の傾向を示すことが確かめられたが、治療後の膀胱腫瘍患者12例で、依然、50%の陽性率がみられた。このことについては秋山ら⁴⁾は、病巣の残存あるいは再発を検出していない可能性や、残された尿路上皮の pre-neoplastic な変化という可能性を、原因として推測している。

前立腺癌では、未治療群の陽性率は、87.5%と高値を示し、ホルモン療法により、膀胱癌と同様低下傾向を示した。また、PAP も治療により同様の傾向を示し、前立腺癌全体としてみても、血清 TPA と PAP には相関関係を認めた。戸塚ら⁵⁾は、PAP と血清 TPA は相関しなかったとしているが、Huber ら⁶⁾は、血清 TPA と PAP は、T₃以上の症例に限って平行すると報告しており、この相違は、今回われわれ

が対象とした治療前の症例が、8例中7例まで、Stage C 以上の high stage 症例であったことによるものと考えられた。

泌尿器悪性腫瘍患者全体としてみた場合、未治療群、治療群、治療後再発・再燃または遠隔転移群で、血清 TPA は、平均値、陽性率ともに、ほぼ経過にそった推移を示し、すでに診断のあきらかとなった悪性腫瘍患者の経過を追跡していくうえでは、有用なマーカーとなりうる可能性が示唆された。しかし、悪性腫瘍患者未治療群の血清 TPA 値と、良性疾患患者の血清 TPA 値の間には有意の差が認められないこと、良性疾患群でも59%という高い陽性率をみたことなどから、診断のスクリーニングとしては、井坂ら³⁾もすでに述べているごとく特異性に乏しいものと考えられた。

尿 TPA については、今回、正常人についての検討はおこなわなかったため、陽性率は算出しえなかった。尿 TPA は、通常血清 TPA よりも高値をとるとされている。Isacson and Andren-Sandberg⁷⁾は、その正常値上限を、0.19 U/ml とし、本邦では、藤永ら⁸⁾が、244 U/l としているが、いっぽう、Kumar ら⁹⁾は、85 U/l、Menendez-Botet ら¹⁰⁾は、0.09 U/ml とするなど、いまだ、各施設により異った値を定めているのが、現状である。

今回のわれわれの成績では、膀胱癌、前立腺癌、腎癌において、尿 TPA は、未治療群、治療群、治療後再発・再燃または遠隔転移群で、血清 TPA と同様、ほぼ経過にそった推移を示し、また、治療効果との相関をみた膀胱癌患者、前立腺癌患者で、治療後、尿 TPA の低下傾向が確認され、血清 TPA とともに、悪性腫瘍患者の経過追跡のうえでは、有用なマーカーと考えられた。とくに、各悪性腫瘍患者未治療群のなかで、膀胱癌の尿 TPA 値が、もっとも高かったことは、藤永ら⁸⁾が、すでにのべているごとく、膀胱癌細胞で生成された TPA が直接尿中に放出されることを推察させるものであり、尿 TPA は、とくに尿路上皮腫瘍の診断、経過観察に有用と思われる。また、血清 TPA、尿 TPA 間に、相関が見られなかったことも、このことを考えるなら、当然の結果と言える。さらに、血清 TPA では、良性疾患患者と、悪性腫瘍患者未治療群の血清 TPA 値の間に有意差がみられなかったのに対し、尿 TPA では、有意差がえられ、悪性腫瘍診断のスクリーニングとしては、尿 TPA が、血清 TPA より有用である可能性が示唆された。

しかし、いっぽう、良性疾患患者のうち、尿路感染

症をもつ患者群で、尿 TPA 値が、尿路感染症のない群に比して高値をとる傾向があり、なかに、1,500 U/l 以上の異常高値を示す例が数例見られるなど、これまでの諸家の報告にもあるように、血清 TPA 同様、false positive が比較的多いことをうかがわせるものである。false positive を示す病態としては、血清 TPA では、肝・胆道疾患、糖尿病、呼吸器感染症、腎機能障害、尿路感染症などがあり、尿 TPA では、その他血尿なども、その原因として知られている。泌尿器科領域の悪性腫瘍、とくに膀胱癌などの尿路上皮腫瘍は、その病態より考えて、尿路感染症、血尿の合併は、避けえない症例が多数存在するものと考えられ、尿 TPA へのそれらの影響についての対策は、重要な課題といえよう。現在の段階では、その値の解釈にあたっては、つねに他疾患の合併を念頭におき、できれば、血清 TPA と尿 TPA の両者を、同時にかつ頻回に測定すべきであると考えられた。

結 語

血清および尿 TPA を泌尿器悪性腫瘍患者64例、良性疾患患者55例、健康者37例で測定し、以下のごとき結果を得た。

- 1) 悪性腫瘍患者未治療群20例の血清 TPA は、健康者に比して有意に高値を示したが、良性疾患患者未治療群との間には、有意差は認められなかった。
- 2) 悪性腫瘍患者未治療群19例の尿 TPA は、良性疾患患者未治療群に比して、有意に高値を示した。
- 3) 前立腺癌患者の血清 TPA、尿 TPA は治療により6例中5例で低下した。膀胱癌患者でもほぼ同様の傾向が認められた。
- 4) 前立腺癌患者の血清 34 検体で、血清 TPA と PAP を同時に測定したところ有意の相関を認めた。
- 5) 泌尿器良性疾患患者のうち尿路感染症をもつ群では、ない群に比し、血清および尿 TPA とともに高値の傾向が認められた。とくに尿路感染症のある群の尿 TPA で 1,500 U/l 以上の異常高値をとるものが数例みられた。

稿を終わるにあたり、キットを提供いただいた、株式会社第一ラジオアイソトープ研究所に感謝します。

なお、本論文の要旨は、第34回泌尿器科中部連合総会で発表した。

文 献

- 1) Björklund B and Björklund V: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique:

- Presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* **10**: 153~184, 1957
- 2) Björklund B, Wiklund B, Luning B, Andersson K, Kallin E and Björklund V: Radioimmunoassay of TPA: A laboratory test in cancer. *Tumor Diagnostik* **1**: 78~84, 1980
 - 3) 井坂茂夫・榊鏡年清・丸岡正幸・島崎 淳・村上信乃・岡 昌則: 泌尿器科領域における血清 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討. *西日泌尿* **45**: 1027~1030, 1983
 - 4) 秋山隆弘・辻橋宏典・朴 英哲・永井信夫・松浦健・井口正典・八竹 直・栗田 孝: 尿路悪性腫瘍における Tissue polypeptide antigen (TPA) の検討. *泌尿紀要* **29**: 1635~1640, 1983
 - 5) 戸塚一彦・箕輪龍雄・平岡保紀・中神義三・本田伊克・石井洋二・引間規夫・山田記道・淡輪邦夫・松本恵一・小川秀哉: 尿路性器癌患者における血清 TPA の検討. *日泌尿会誌* **75**: 1028, 1984
 - 6) Huber PR, Rist M, Hering F, Biederman C and Rutishauser G: Tissue polypeptide antigen (TPA) and prostatic acid phosphatase in serum of prostatic cancer patients. *Urol Res* **11**: 223~226, 1983
 - 7) Isacson S and Andren-Sandberg A: Tissue polypeptide antigen (TPA) and cytology in cancer of urinary bladder. In clinical application of carcinoembryonic antigen assay. *Excerpta Medica International Congress Series No. 439*, Krebs BP, Lallanne CM and Schneider M, 374~377, Amsterdam-Oxford, 1977
 - 8) 藤永卓治・北村慎治・吉田全範: 膀胱癌患者における尿中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討. *日泌尿会誌* **75**: 959~966, 1984
 - 9) Kumar S, Costello CB, Glashan RW and Björklund B: The clinical significance of tissue polypeptide antigen (TPA) in the urine of bladder cancer patients. *Brit J Urol* **53**: 578~581, 1981
 - 10) Menendez-Botet CJ, Oettgen HF, Pinsky C M and Schwartz MK: A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum and urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. *Clin Chem* **24**: 868~872, 1978

(1985年3月25日受付)