

尿路上皮癌腫瘍マーカーとしての 膵分泌性トリプシン・インヒビター

神奈川県立厚木病院 (医長: 田代和也)

田代 和也, 鳥居伸一郎, 岩室 紳也

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 町田豊平教授)

大石 幸彦, 長谷川倫男, 川島 禎男, 望月 篤

吉越富久夫, 和田 鉄郎, 町田 豊平

PANCREATIC SECRETORY TRYPSIN INHIBITOR IN UROTHELIAL CANCER

Kazuya TASHIRO, Shinichiro TORII and Shinya IWAMURO

From the Department of Urology, Atsugi Prefectural Hospital

Yukihiko OHISHI, Norio HASEGAWA, Yoshio KAWASHIMA,

Atsushi MOCHIZUKI, Hukuo YOSHIGOE, Tetsuro WADA

and Toyohei MACHIDA

From the Department of Urology, the Jikei University School of Medicine

Pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) levels are known to increase in some kinds of cancer. We determined the PSTI levels in patients with urothelial cancer to evaluate its usefulness as a tumor marker. The subjects were 101 patients who had bladder cancer (n=81) or renal pelvis and ureter cancer (n=20). Twenty-six healthy volunteers were used as controls. PSTI was measured by an RI kit using the double antibody method, and levels above 20 ng/ml were taken as positive. Serum tissue polypeptide antigen (TPA) levels were also measured in 32 cases. None of the controls, 65% of the patients with renal pelvis and ureter cancer, and 30.9% of bladder cancer had positive levels of PSTI. The positive rate for each stage was 22.3% for Tis, Ta and T1, 38.5% for T2, 73.3% for T3 and 100% for T4. The rate tended to increase with the progress of tumor infiltration. All subjects with positive readings above 30 ng/ml had progressive cancer. The usefulness of PSTI as a tumor marker was similar to that of TPA. PSTI is not a specific marker of urothelial cancer, but it showed an association with the progression of cancer. Therefore, it is considered to be a useful marker to determine postoperative metastasis, recurrence, and disease progression.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1659-1663, 1989)

Keywords: Urothelial cancer, Pancreatic secretory trypsin inhibitor

緒 言

尿路上皮癌の腫瘍マーカーは、癌胎児性抗原 (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA) など種々のものの有用性が検討されているが、いずれも前立腺癌の前立腺フォスファターゼ (PAP) や睾丸腫瘍の α -胎児性蛋白 (AFP) のような特異的なものがない。最近、膵分泌性トリプシンインヒビター (pancreatic secretory trypsin inhibitor: PSTI) が一部の悪

性腫瘍で異常値を示すことが知られ^{1,2)}, われわれは泌尿器科領域の悪性腫瘍でも PSTI が陽性値を示すことを報告した³⁾。今回、尿路上皮癌について、血清 PSTI の尿路上皮癌の腫瘍マーカーとしての有用性について検討を行った。

対象および方法

対象の条件は、明瞭な尿路上皮癌を有する症例で、膵・胆道系に転移を含めた病変を持たず、活性を有す

る重複癌がなく、また、腎機能の重篤な障害（血清クレアチニン値 2 mg/dl 以上）のないものとした。

対象症例は、1985年から1988年までの4年間に県立厚木病院および慈恵医大で治療した腎盂尿管癌20例、膀胱癌81例の尿路上皮癌 101 例であった。また、対照として健康男子26例についても検討した。症例の年齢は33歳から91歳（平均63歳）で、腎盂尿管癌は平均59歳、膀胱癌は平均 64 歳で、対照例は平均 29 歳であった。性別は男子80例、女子21例であった。

膀胱癌の分類は日本泌尿器科学会・日本病理学会の膀胱癌取扱い規約⁴⁾に準じ、腎盂尿管癌は日本泌尿器科学会の取扱い規約試案にもとづいて記載した。

対象例の病理組織学的分化度と浸潤度の関係は Table 1 に示す。

血中 PSTI の測定は二抗体法による RI kit (PS-TI キット シオノギ) により行い、20 ng/ml 以上を陽性値^{3,5)}とした。また、32 症例では同一検体で tissue polypeptide antigen (TPA) との関連について検討した。

Table 1. Pathological grade and stage of subjects

Stage Pathol	Tis,Ta,T1	T2	T3	T4	Total
TCC G1	18				18
TCC G2	37	7	4		48
TCC G3	11	6	11	7	35
Total	66	23	15	7	101

結 果

血中 PSTI 値の陽性率は、正常例で 0%，腎盂尿管癌で20例中13例（65%）、膀胱癌で81例中25例（30.9%）であり、尿路上皮癌全体では101例中38例（37.2%）であった（Fig. 1）。病理組織分化度別では、移行上皮癌 G1 で18例中 5 例（27.5%）、G2 で48例中14例（29.1%）、G3 で35例中19例（54.3%）の陽性率であった（Fig. 2）。病期別ではT分類で Tis, Ta, T1 の表在性腫瘍では66例中15例（22.3%）、T2 で13例中 5 例（38.5%）、T3 で15例中11例（73.3%）、T4 で7例中7例（100%）の陽性率であった（Fig. 3）。

血中 PSTI 値と病態の変動との関連を尿管癌症例（移行上皮癌 G3, pT4, N2, M1）でみると、術前の高値から腎尿管全摘術で一旦低下が認められたが、腫瘍の進行に伴い再度著明な高値に上昇し、病態の進行とほぼ相関していた（Fig. 4）。

血中 PSTI と血清 TPA を同一検体32例で測定した（Fig. 5）。PSTI のみ陽性例が10例（31.2%）、TPA のみ陽性 2 例（6.3%）、両者陽性 5 例（15.6%）で、両者には相関がなかった。

考 察

PSTI は、膵臓細胞より膵液に分泌され、膵臓や膵管内でトリプシンの活性を抑制する peptide である。PSTI は他の膵消化酵素と同様に急性や慢性の膵炎で血中に移行するため膵臓の炎症の状態をモニターする指標となっている⁶⁾。PSTI の構造は56個のアミノ酸より成る polypeptide で、分子量は 6242 である⁷⁾。近年、ヒト膵液中より PSTI が分離精製され、

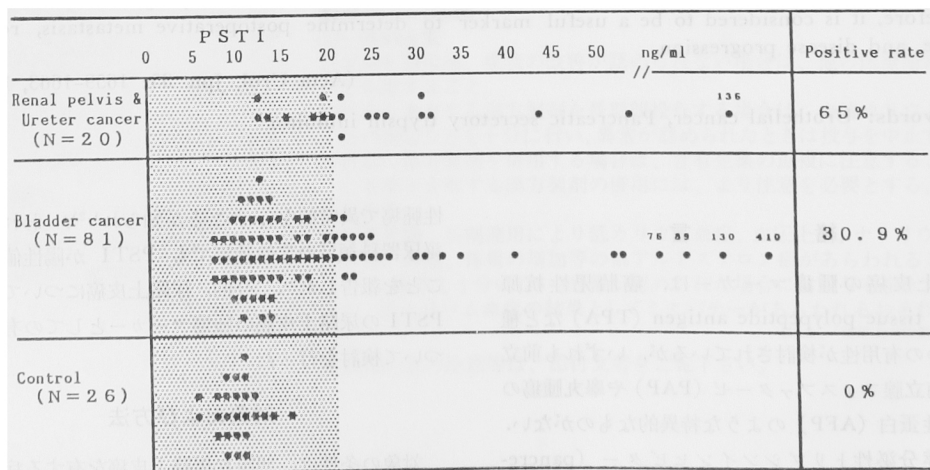


Fig. 1. PSTI on urothelial cancer and normal control

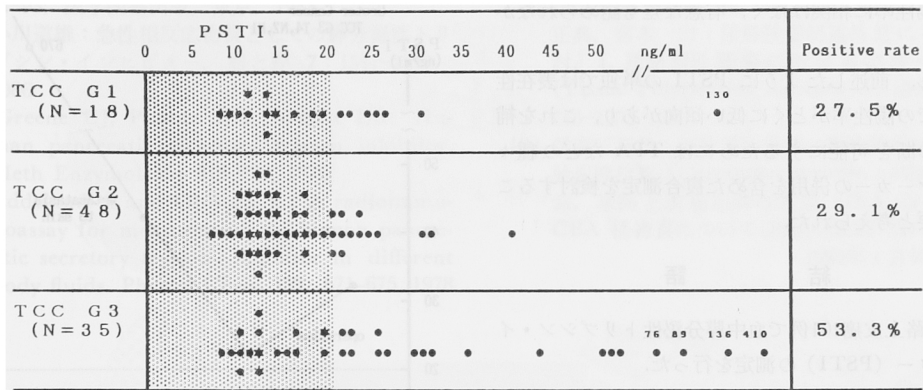


Fig. 2. PSTI according to pathological grading of urothelial cancer

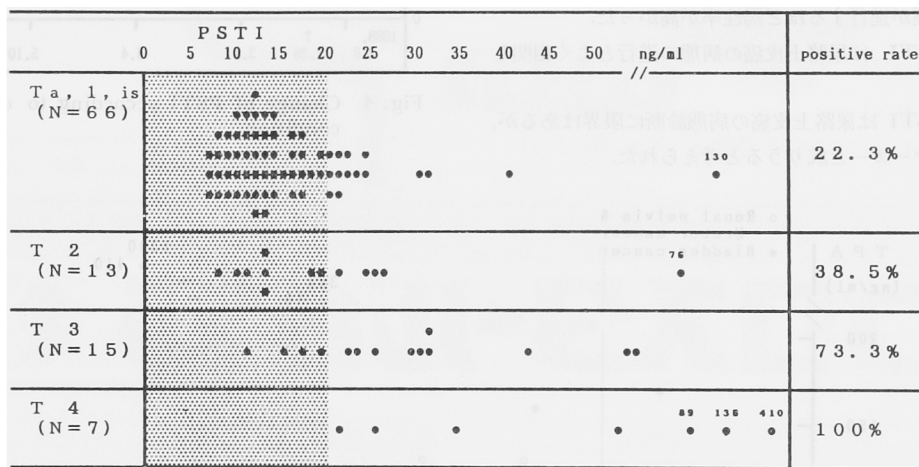


Fig. 3. PSTI according to stage of urothelial cancer

抗 PSTI 抗体を用いた radioimmunoassay (RIA) 法が確立されている⁸⁾。最近、脾以外でも immuno-reactive PSTI が存在し、一部の胆胆道系に病変のない悪性腫瘍で上昇することが知られ¹⁻³⁾、種々の悪性腫瘍で腫瘍マーカーとしての検討がなされている。

尿路上皮癌の腫瘍マーカーは、尿細胞診などの広義のものを含め種々のものが検討されているが、必ずしも満足のゆく成績が得られていない。今回検討した PSTI も睾丸腫瘍の α -ヘトブロテイン (AFP) や前立腺癌の前立腺酸性フォスファターゼ (PAP) のような特異的な腫瘍マーカーではなく、前述したごとく全体での陽性率は 37.2% と決して満足のゆくものではなかった。しかし、病理学的分化度の悪化や病期の進行にしたがいその陽性率は高くなる傾向が認められた。また、30 ng/ml 以上の高値を示したものが 16 例あったが、このうち転移や他臓器浸潤を認めたものが

8 例あった。このことより、血中 PSTI の測定は術前の尿路上皮癌の悪性度や進展度を推測する上で十分な補助診断に有効であるとともに膀胱全摘後や腎盂尿管全摘後の残存腫瘍や再発転移をモニターするマーカーとしての有用性が高いと考えられた。

血中 PSTI は、日内変動がほとんどなく⁵⁾、尿中の測定を行うマーカーに比較して安定した検索が可能である。しかし、分子量が 6242 であるため腎より代謝されるので、腎機能の著明な障害がある場合にはその補正が必要である。TPA や CEA などの尿路上皮癌のマーカーとされる多くのものが、尿中で測定を行うため日内変動⁹⁾や尿中赤血球、白血球などに影響される点¹⁰⁾などと比較すると、PSTI は任意の時間に検体の採取が可能であることが有利な点と考えられた。PSTI と TPA の比較では、血中で測定する限りでは TPA の陽性率よりやや優れた結果であったが、

両者の陽性率に相関はなく、有意な差も認められなかった。

しかし、前述したように PSTI の単独では表在性の腫瘍での陽性率がとくに低い傾向があり、これを補い早期診断を可能にするためには TPA などの種々の腫瘍マーカーの併用を含めた複合測定を検討することが必要と考えられた。

結 語

- 1) 尿路上皮癌101例で血中膵分泌性トリプシン・インヒビター (PSTI) の測定を行った。
- 2) 尿路上皮癌の診断精度は101例中38例 (37.2%) であった。
- 3) PSTI は病理組織学的分化度が悪化するほど、また、病期が進行するほど陽性率が高かった。
- 4) PSTI は尿路上皮癌の病態の進行とよく相関していた。
- 5) PSTI は尿路上皮癌の病態診断に限界はあるが、有効なマーカーと成りうると考えられた。

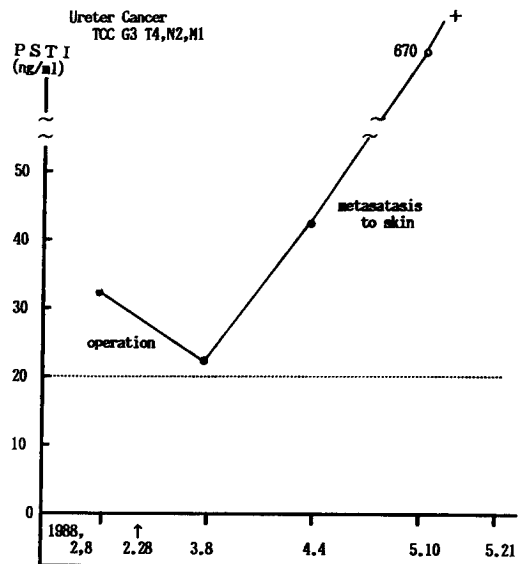


Fig. 4 Change of PSTI according to disease condition

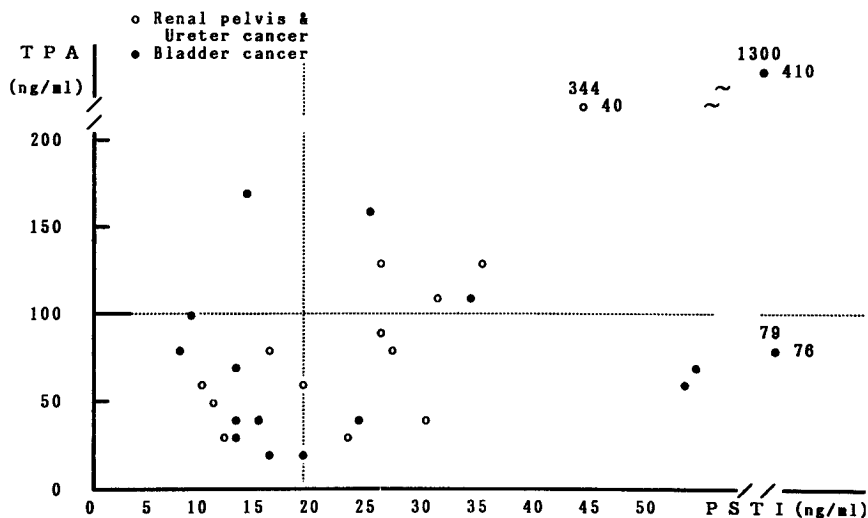


Fig 5. Relationship between PSTI and TPA in urothelial cancer

文 献

- 1) 末松逸夫, 大槻 真, 岡 徹, 岡林克典, 大木 篠, 大川二郎, 入江一彦, 馬場茂明: 腫瘍マーカーとしての血清膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) の評価. 日消病誌 81: 1830-1836, 1984
- 2) 東本好文, 黒川正典, 篤村恭久, 黒島俊夫, 奥野 優, 金山周次, 川本博司, 辻 景俊, 山崎雄一郎, 姫野誠一, 垂井清一郎: 膵分泌性トリプシン・インヒビター (PSTI) に関する研究—PSTI の血中動態および腫瘍マーカーとしての意義. ホルモンと臨床 33: 303-308, 1985
- 3) 大石幸彦, 町田豊平, 上田正山, 木戸 晃, 田代和也, 岸本幸一, 東陽一郎, 和田鉄郎, 鳥居伸一郎, 吉越富久夫, 遠藤勝久: 泌尿器科悪性腫瘍の血中 Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor (PSTI) の測定の意義. ホルモンと臨床 36: 879-884, 1988
- 4) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 膀胱癌取扱い規約, 金原出版, 東京, 1980
- 5) 神前五郎, 小川道雄編: 膵分泌性トリプシンインヒビター. VI, 血中 PSTI の正常値と正常範囲,

- 91-93, 医学図書出版, 東京, 1983
- 6) 小川道雄: 急性相反応物質としての胰分泌性トリプシン・インヒビター. 胆と膵 7: 1541-1549, 1986
- 7) Greene LJ, Pubols MH, Bartelt DB: Human pancreatic secretory trypsin inhibitor. Meth Enzymol 45: 813-825, 1976
- 8) Eddeland A and Ohlsson K: A radioimmunoassay for measurement of human pancreatic secretory trypsin inhibitor in different body fluids. Physiol Chem 359: 671-675, 1978
- 9) 辻橋宏典, 松浦 健, 秋山隆弘, 栗田 孝, 井口正典, 宮本 力: 尿路腫瘍関連抗原に関する検討. I. 尿路悪性腫瘍における血清・尿 TPA (Tissue Polypeptide Antigen). 日泌尿会誌 77: 243-250, 1986
- 10) 伊東三喜雄: 泌尿器科領域の悪性腫瘍における癌胎児性抗原 (Carcinoembryonic antigen), 第2報, 尿路上皮癌患者の血漿 CEA および尿中 CEA 様物質について. 泌尿紀要27: 231-241, 1981 (1989年1月18日受付)