

Radioimmunoassay (DRL-9 I 7) による血清前立腺性 酸フォスファターゼの臨床的意義

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任：石神襄次教授)

濱 見 学*

荒 川 創 一*

藤 井 昭 男*

守 殿 貞 夫*

神戸大学医学部第3内科学教室

吉 本 祥 生**

CLINICAL STUDIES ON RADIOIMMUNOASSAY OF PROSTATIC ACID PHOSPHATASE BY RIA- QUANT PAP TEST KIT (DRL-9 I 7)

Gaku HAMAMI*, Soichi ARAKAWA*, Akio FUJII*, Yoshio YOSHIMOTO**
and Sadao KAMIDONO*

From the *Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. J. Ishigami)

From the **Department of the Third Internal Medicine, Kobe University School of Medicine

Serum prostatic acid phosphatase (PAP) was measured for 239 males and 10 females by RIA-Quant PAP Test kit (DRL-9I7). Significant correlation was seen between enzymatic assay and RIA ($r=0.963$, $p<0.01$) and RIA was more specific to prostatic cancer than enzymatic assay. The average PAP values were, 0.29 ± 0.27 ng/ml in 48 normal males, 0.79 ± 0.55 ng/ml in 34 BPH, 15.1 ± 26.1 ng/ml in 20 untreated prostatic cancer (PC), 1.1 ± 2.1 ng/ml in 62 treated PC without metastases, and 22.5 ± 36.3 ng/ml in 25 treated PC with metastases. Higher values, than 2.0 ng/ml of PAP were seen, in 95% of untreated PC, in 11.3% of treated PC without metastases in 56% of treated PC with metastases and in the other three patients having prostatitis, BPH or lung cancer.

Higher values than 3.0 ng/ml of PAP were seen in 80% of untreated PC, in 65% of treated PC without metastases, in 52% of treated PC with metastases and in one lung cancer patient.

This RIA was more diagnostic than enzymatic assay and a higher value than 2.0 or 3.0 ng/ml of PAP is strongly suggestive of prostatic cancer.

1 緒 言

前立腺癌における血清前立腺性酸フォスファターゼ (acid phosphatase of prostate: 以下 PAP と略する。) の臨床的意義は, Gutman¹⁾ によりその有用性が報告されて以来, 種々の検討がなされてきた。従来 PAP は, phenylphosphate または, betaglycerol-

phosphate を基質とし, L-tartarate により前立腺性酸フォスファターゼ活性が阻害されることを利用した酵素活性法²⁾ により測定されてきた。しかし, 他臓器由来の酸フォスファターゼとの交叉反応および感度の点で臨床的に満足のゆくものではなかった。近年になり, 酵素活性法と比較して微量測定が可能な radioimmunoassay³⁾ および counterimmunophoresis⁴⁾,

また、非常に高感度の solid-phase fluorescent immunoassay⁵⁾ が開発され、あらためて PAP の臨床的な意義が検討されつつある。今回われわれは、Mallinckrodt 社の RIA-Quant PAP Test kit (DRL-917) を用い、その臨床的意義ならびに本 RIA 法と酵素活性法による成績を比較検討したので報告する。

2 対 象

神戸大学医学部附属病院およびその協力病院を受診した正常女子10名、正常男子48名、前立腺炎10名、前立腺肥大症34名、前立腺癌 107 名、および、前立腺癌以外の悪性疾患30名の合計 239 名である。男子正常対照は、健康診断のため受診した健康成人で、検尿および直腸診にて前立腺に異常を認めない正常男子 48 例である。前立腺炎症例は、前立腺マッサージ前後の検尿、症状、および直腸診により本症と診断された症例である。前立腺肥大症 症例は、前立腺摘除術あるいは、経尿道的前立腺摘除術後の病理組織学的所見で本症と診断され、悪性変化がないことが確認された症例である。前立腺癌症例は、前立腺生検、または、経尿道的前立腺摘除術後の病理組織学的所見で本症と診断されたもので、第1群、未治療群20症例、第2群、少なくとも X線写真上明らかな遠隔転移を認めない治療経過中のもの62症例、第3群、X線検査、骨シンチ、または、リンパ節生検により明らかに遠隔転移を認める治療経過中のもの25症例の3群に分類した。また、第2および第3群の治療群のうち、自覚症状の再燃あるいは、新たな転移巣が確認され入院加療を要した症例は、第2群3例、第3群14例であった。前立腺癌以外の悪性疾患30症例のうち、第1群、遠隔転移を認めるもの16症例、第2群、遠隔転移を認めないもの14症例であった。その内わけは、膀胱癌 9 例、睾丸腫瘍 7 例、腎細胞癌 4 例、肺癌 4 例、肝癌 3 例、胃癌 2 例、結腸癌 1 例である。

3 測定方法

採血法は、普通採血とし、前立腺刺激後24時間以内は採血を避けた。RIA 法用の検体は、可及的に速く遠沈血清分離し、 -20°C で凍結保存し、後日測定した。酵素活性用の検体は、採血直後より氷冷し、可及的に速やかに測定に供した。

RIA 法としては、米国 Mallinckrodt 社の RIA-Quant-PAP Test kit (DRL-917) を用いた。本キットは、 ^{125}I -PAP 反応液、PAP 抗血清、PAP 標準液 (0.0, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 ng/ml)、polyethylene glycol 第2抗体液からなる2抗体法で、Fig. 1

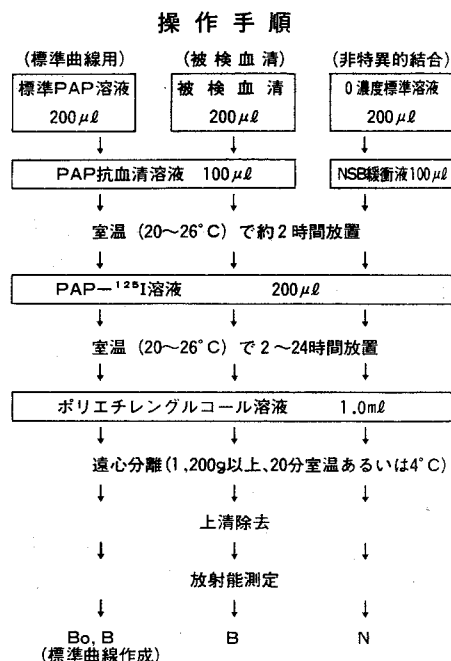


Fig. 1

に示す測定操作にて二重法とした。本キットの最小感度は 0.25 ng/ml とされており、40.0 ng/ml 以上の検体は、0.0 ng/ml の標準液で希釈測定した。本法による PAP 測定値は、軽度~中等度の溶血に影響されないが、高脂血症には影響される。アッセイ内再現性は、変動係数 $\text{CV}=4.7\%$ 、アッセイ間再現性は、約 2.0 ng/ml 前後の検体で変動係数 $\text{CV}=14.4\%$ ($n=9$)、約 10.0 ng/ml 前後の検体で、変動係数 $\text{CV}=9.5\%$ ($n=9$) であった。希釈試験では再現率 $100.5\pm 9.6\%$ 、添加回収試験では、再現率 $102.3\pm 7.2\%$ であった。

酵素活性法としては、ベーリンガー・マンハイム社の Acid-Phosphatase-Color-Test を用いた。まず、総酸性フォスファターゼ値は、P-ニトロフェニルリン酸を基質とし、P-ニトロフェノールとリン酸を遊離させる比色定量法 (410 nm) によった。PAP は、酒石酸によりその活性が抑制されることを利用し、酒石酸添加検体との吸光度差より、PAP 値を算出した。本法による正常値は、総酸性フォスファターゼ 0.35~0.65 B.L.U., 前立腺性 0.0~0.15 B.L.U. である。

4 結 果

A. RIA 法

RIA 法による各症例および各疾患別 PAP 測定値は、Fig. 2 および Table 1 に示すごとくである。各疾患別の平均値を ng/ml で示すと、正常女子 0.27,

Table 1. 疾患別血清 PAP 値 (単位: ng/ml)

疾 患	例 数	年 齢 (歳)	平均	SD.	範 囲
正 常 女 子	10	23~40	0.27	0.14	0.2~0.6
正 常 男 子	48	20~78	0.29	0.27	0.2~1.7
前 立 腺 炎	10	20~55	0.55	0.62	0.2~2.3
前 立 腺 肥 大 症	34	61~81	0.79	0.55	0.2~2.3
前立腺癌以外の悪性疾患	30				
第1群 (遠隔転移あり)	16	19~79	0.58	0.80	0.2~3.3
第2群 (遠隔転移なし)	14	27~76	0.49	0.47	0.2~1.9
前 立 腺 癌	107				
第I群、未治療群	20	57~84	15.1	26.1	0.9~116.0
第II群、治療群 (遠隔転移?)	62	49~83	1.1	2.1	0.2~15.0
第III群：治療群 (遠隔転移あり)	25	46~83	22.5	36.3	0.2~160.0
合 計	239				

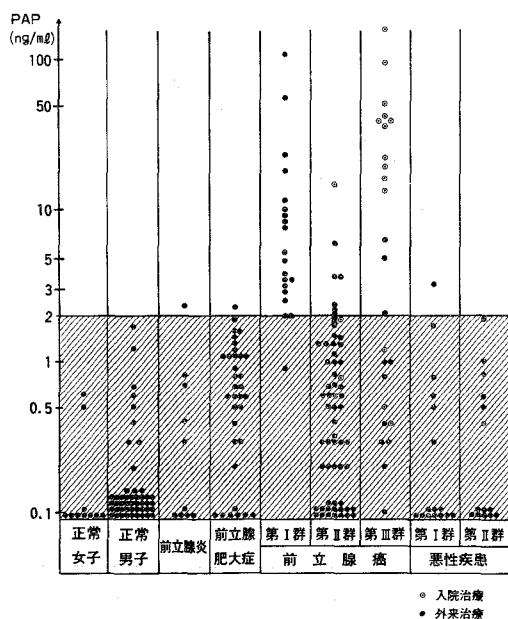


Fig. 2. 疾患別血清 PAP 値 (ng/ml)

正常男子 0.29, 前立腺炎 0.55, 前立腺肥大症 0.75, 前立腺癌以外の悪性疾患: 第1群遠隔転移を認めるもの 0.58, 第2群遠隔転移を認めないもの 0.49, 前立腺癌, 第1群未治療群 15.0, 第2群明らかな遠隔転移を認めない治療群 1.1, 第3群遠隔転移を認める治療群 22.5であった。

前立腺癌第1, 第2, および第3群の PAP 平均値は, 正常男子, 前立腺炎, 前立腺肥大症, および前立

腺癌以外の悪性疾患の各群と比較して, 有意に ($P < 0.001$) 高値であった。

前立腺癌3群間での PAP 平均値は, 第1群および第3群が, 第2群に較べて有意に ($P < 0.001$) 高値であった。しかし, 第1群と第3群間には有意差を認めなかった。

前立腺癌第2群および第3群中, 入院加療群17例の平均および標準偏差は, $\bar{x} = 33.1$ (ng/ml), $\sigma = 40.0$ (ng/ml) であった。前立腺癌外来加療群70例では, $\bar{x} = 0.98$ (ng/ml), $\sigma = 1.30$ (ng/ml) であった。両群の PAP 平均値を比較すると, 入院加療群の方が有意に ($P < 0.001$) 高値を示した。

B. RIA 法と酵素活性法の比較

前立腺癌30症例, 前立腺癌以外の悪性疾患25症例を対象として, 同一検体を RIA 法と酵素活性法 (総酸フォスファターゼ, および前立腺性酸フォスファターゼ) の両方で測定した。各測定値は, Fig. 3 および Fig. 4 に示すごとくである。両測定法による PAP 値の相関係数は, 55全症例間では, $r = 0.963$ と比較的高度の相関を示した。また, 前立腺癌30症例間では, $r = 0.968$, 前立腺癌以外の悪性疾患25症例間では, $r = 0.404$ となり, 前立腺癌症例の方が有意に高度の相関を示した (Fig. 3 参照)。

同一検体の酵素法による総酸フォスファターゼ値と RIA 法による PAP 値を比較すると, Fig. 4 に示すごとくである。両測定値間の相関は乏しく, 相関係数 $r = 0.319$ であった。

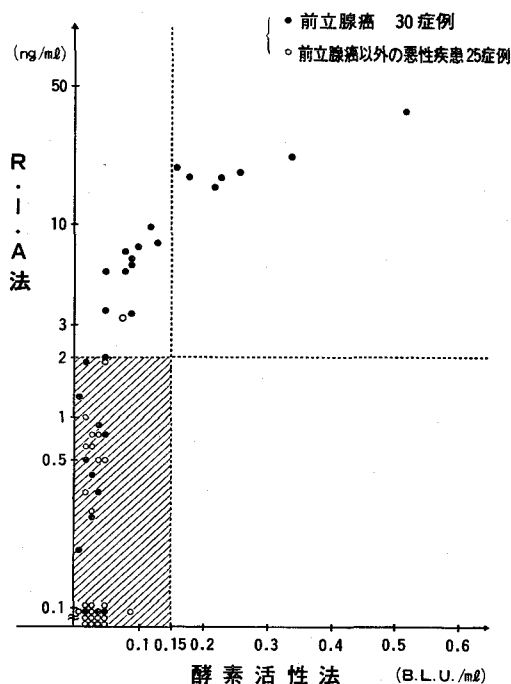


Fig. 3. 血清 PAP 測定値:RIA 法と酵素法の比較 (55症例)

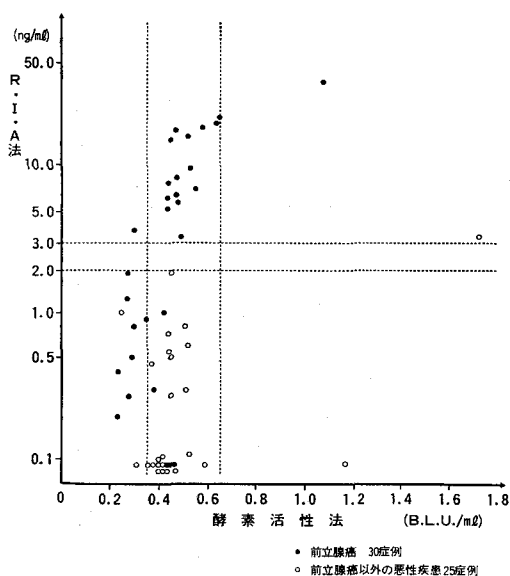


Fig. 4. 総酸フォスファターゼ値(酵素法)と PAP 値 (RIA 法) の相関

5 考 察

RIA 法による PAP 値は酵素法に比べ微量測定が可能なことから、前立腺癌の早期診断に有用であろう

と期待されている。これには正常成人男子における血清 PAP 値の正常域がまず設定されねばならない。以下この点を中心に述べてみることにする。著者の正常男子48例の PAP 平均値は、0.29 ng/ml であり、0.2~1.7 ng/ml の間に分布し、すべて 2.0 ng/ml 未満であった。また、平均+標準偏差の2倍は、0.83 ng/ml である。前立腺癌以外の疾患で PAP 値 2.0 ng/ml 以上を示した症例は、前立腺炎の1例で 2.3 ng/ml、前立腺肥大症の1例で 2.3 ng/ml、および多発性骨転移を伴った原発性肺癌の1例で 3.3 ng/ml と計3例であった。未治療前立腺癌第1群20例中、2.0 ng/ml 以上が19例、3.0 ng/ml 以上が16例であった。以上より、前立腺癌の診断における本 RIA 法による PAP 値の臨床的意義として、PAP 値 2.0 ng/ml 未満を正常範囲、2.0~3.0 ng/ml を境界範囲、3.0 ng/ml 以上を異常値と設定した。この PAP 正常域設定によると、false positive は、前立腺癌以外の前立腺疾患44例中3例で6.8%、false negative は、未治療前立腺癌20例中1例で5%であった。森下ら⁶⁾も本 RIA 法による正常域を設定し、前立腺肥大症11例中2例の false positive が見られたと報告しており、著者の成績とはほぼ一致する成績である。腫瘍に対する血清 marker を論じる場合、marker なるものが正常な生理的狀態において認められず、担癌状態においてのみ存在するならば、正常値などについて論じる必要はなく、その意義は明確である。しかし、PAP のように正常成人男子血中において認められるものを marker とする場合は、正常値と異常値をある一線でもって明確に正別することは困難である。したがって、著者は前立腺癌に対する血清 marker としての PAP 正常域の決定について、疑陽性部分を設定するのが妥当と考える。前述のように血清 PAP 2.0 ng/ml 未満を正常値、2.0~3.0 ng/ml を前立腺癌を疑うべき境界域、3.0 ng/ml 以上を明らかな異常値とした。しかし、これら正常値などの設定は、あくまで一応の基準であって、未治療前立腺癌のうち血清 PAP 2.0 ng/ml 未満のものが1例認められていることから、一律に判定することは危険である。また、false positive があった事実は、前立腺癌の早期診断に対する本法の有用性に多少の疑問があることを示唆するものと考えている。

著者の PAP 値正常域設定に基いて、前立腺癌30例および他の悪性疾患25例についての本 RIA 法と酵素活性法との測定値を比較検討した。両測定法ともに正常値を示すものは、前立腺癌12例、悪性疾患24例であった。RIA 法境界域、酵素法正常域を示すものは、前立腺癌の1例のみであった。RIA 法異常値、酵素

法正常値を示すものは、前立腺癌10例、肺癌1例であった。両測定法ともに異常値を示すものは、前立腺癌7例であった。酵素法正常値を示した48例中、RIA法では12例が境界値から異常値を示した。また、前立腺癌30例中、酵素法では正常値を示した11例が本RIA法により境界値以上を示し、本RIA法の有用性を示す成績であった。また、両測定法の相関については、前立腺癌30例 $r=0.968$ 、悪性疾患25例 $r=4.04$ と、前立腺癌症例においてのみ高度の相関を認めた。また、酵素法による総酸性フォスファターゼ値と、RIA法によるPAP値の相関が $r=0.319$ と乏しいことより、本RIA法のPAP特異性が臨床的に十分なものであり、他の酸フォスファターゼとの交叉反応は少ないと推測される。

治療経過中前立腺癌においては、遠隔転移を有するもの、自覚症状の再燃したものおよび新たな転移巣が出現したものほど、本RIA法によるPAP値は有意に高値を示し、治療経過観察のmarkerとしても有用であった。

以上、本RIA法による血清PAPの測定は、酵素法に較べ前立腺癌の診断および経過観察に有用であることが判明した。しかし、早期診断に対する本法の有用性については、限界があると推測され、今後検討していきたいと考えている。

6 結 語

RIA-Quant PAP Test kit (DRL-9 I 7) による血清前立腺性酸フォスファターゼの radioimmunoassay を、239例について検討した。このうち55例については、酵素活性法と比較検討した。

1) 本RIA法による血清PAP値の正常域を2.0 ng/ml 未満、境界域を2.0~3.0 ng/ml、異常値を3.0 ng/ml 以上と設定した。

2) 本RIA法と酵素活性法とのPAP測定値の比較では、前立腺癌症例においてのみ高度の相関 ($r=0.968$, $n=30$) を示した。前立腺癌の診断において、本RIA法は酵素活性法と比較して陽性率が高く、より信頼できる検査法であった。

3) 治療中前立腺癌症例におけるPAP値は、遠隔転移を有するもの、および病状の増悪を認めるものにおいて有意に高値を示した。

本RIA法による血清PAPは、前立腺癌の診断ならびに治療経過観察のmarkerとして有用であった。

本論文の要旨は第68回日本泌尿器科学会総会において発表した。本キットを供与して頂いた第一ラジオアイソトープ研究所に深謝いたします。

文 献

- 1) Gutman, E. B., Sproul, E. E. and Gutman, A. B.: Am. J. Cancer, **28** : 485, 1936.
- 2) Fishman, W. H. and Lerner, F.: J. Biol. Chem., **200** : 89, 1953.
- 3) Foti, A. G., Herschma, H. and Foti, A. G.: Cancer. Res., **35** : 2446, 1975.
- 4) Chu, T. M. et al.: Cancer Res., **17** : 191, 1976.
- 5) Lee, C., Wang, M. C., Murphy, G. P. and Chu, T. M.: Cancer. Res., **38** : 2871, 1978.
- 6) 森下直由・ほか: 泌尿紀要, **26** : 899, 1980.

(1980年11月12日受付)