

前立腺癌患者血清中の前立腺特異抗原の検討

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）
布施 秀樹・赤倉功一郎・秋元 晋・島崎 淳

PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN IN SERUM OF PROSTATIC CANCER

Hideki FUSE, Koichiro AKAKURA, Susumu AKIMOTO and Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Prostatic specific antigen (PA) level was determined with a Wako test kit (Japan) for prostatic cancer and others. The incidence of abnormal values of PA in untreated prostatic cancer, was 50, 50, 80, and 100 % for stage A1, C (pN0, NX), D1 and D2 cancers, respectively. Grade was not related to the level of PA. Prostatic hypertrophy, prostatitis and urinary stone showed a false positive rate of 52, 18 and 0 %, respectively. The level of PA was not correlated to those of prostatic acid phosphatase (RIA).

In 31 % of the cases, the elevated PA decreased 4 weeks after start of endocrine treatment. Elevated PA in low grade cancer was not normalized as much as that in high and moderate grade cancers.

The positive rate of PA in the serum of reactivated patients was significantly higher than that of the patients with cancer under good control by endocrine treatment.

Key words: Prostatic specific antigen, Prostatic cancer, Enzyme-immunoassay

緒 言

Wang ら¹⁾によって前立腺肥大症組織より精製された前立腺特異抗原 (prostatic specific antigen, PA) は、免疫学的に酸性フォスファターゼと異なる糖蛋白である。PA が前立腺癌患者の血清中に見いだされ、癌細胞にもみられてから、酸性フォスファターゼの次のマーカーとして注目をあつめてきた。前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) のみの測定による早期診断の限界および前立腺癌の経過把握をするうえで数種マーカーの有用性がいわれていることより²⁾、今回、前立腺癌患者血清中の PA を測定し、検討を加えた。

対象および方法

1984年11月より1986年4月までに千葉大学泌尿器科を受診した前立腺癌31例を対象とした。病理組織分化度は Gleason のそれによった³⁾。primary pattern が 1, 2 のものを高分化型, 3 を中等度分化型, 4, 5 を低分化型とした。アメリカ式の stage 分類で⁴⁾,

stage A1 4例, 転移がなく局所所見より stage C とした6例のうち5例に staging pelvic lymphadenectomy⁵⁾を施行し, pN0, pN1, pN2, pN3 pN4 それぞれ1例であった。TURP で stage A2 とした例に staging pelvic lymphadenectomy を施行し, pN1 であった。stage D2 は, 20例であった。この stage D2 のうち13例に、内分泌療法⁶⁾ (去勢および直後よりジエチルスチルベストロール・2 磷酸 250~500 mg 4週間, 以後エチニルエストラジオール 1.5 mg 投与) 後, 4週の PA 値の測定も行った。これらについて内分泌療法後, 6カ月の時点で National Prostatic Cancer Project (NPCP) の判定基準⁷⁾にもとづいて効果判定した。

同時期に治療中の制癌例および再燃例⁸⁾も測定に供した。前者は35例に対して45回, 後者は, 16例に対して29回の測定を施行した。同一人の測定回数は, 1~4回であった。

手術により組織学的に確認した前立腺肥大症23例, 前立腺炎, 尿路結石それぞれ14例および8例も測定に

供した。50歳以上男子の前立腺検診にて、前立腺癌および肥大型、前立腺炎を除外した113例の測定も行った。

検体は、採血後、ただちに血清を分離し、 -80°C にて凍結保存した。

PA は、和光純薬社の前立腺特異抗原テストワークのキットにより測定した。被検血清を抗 PA モノクローナル抗体結合ビーズおよびペルオキシダーゼ標識抗体と 37°C 、1～2時間インキュベーションし、洗浄後、O-フェニレンジアミンと 37°C 、30分間反応させ、その反応物の吸光度を測定した。なお同一検体で PAP-RIA (栄研)⁹⁾ も測定した。

正常上限は、検診でえられた50歳以上の健常男子の平均値 $+3\text{SD}$ より 14 ng/ml とした。なお PAP-RIA の上限は、 3 ng/ml とした。

結 果

1) 希釈試験: PA 値、 30 ng/ml および 120 ng/ml の血清を溶解液を用いて種々の濃度に希釈し、反応を行なった (Fig. 1)。測定値は、原点を通る直線性を示し、手技の定量性が裏付けられた。

2) 同一キット内における再現性: 3種の濃度の検体を用いて PA を測定した (Table 1)。その変動係数 (CV) は、 5.7% 、 3.8% および 2.9% と比較的良好な再現性がえられた。

3) 未治療前立腺癌の PA および PAP-RIA 値: stage A1 は、4例のうち2例が異常値であり、stage C (pN0) および stage C (NX) は、それぞれ正常値と異常値とであった。stage D1 は5例のうち4例、 80% が異常値であった。stage D2 は20例すべて異常値であった。全体では、31例中27例、 87% が異常

Table 1. 同一キット内における再現性。

	19.0	65.0	220.0
	19.0	60.0	205.0
	18.0	64.0	215.0
	20.5	62.0	205.0
	20.5	60.0	215.0
	18.0	62.0	205.0
	20.5	58.0	210.0
	18.5	60.0	205.0
n	8	8	8
Mean	19.3	61.4	210.0
S.D.	1.1	2.3	6.0
CV(%)	5.7	3.8	2.9

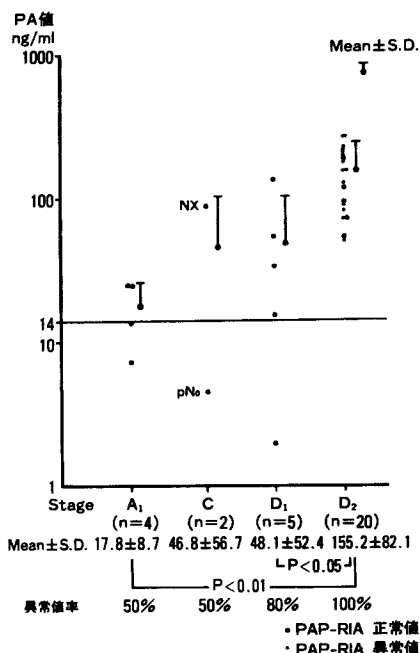


Fig. 2. 未治療前立腺癌の PA 値。

値を示した。PAP-RIA は、stage A1, C (pN0, NX), D1 すべて正常値であり、stage D2 で20例中異常値を示すものは15例、 75% であった (Fig. 2)。

4) 未治療前立腺癌の PA および PAP-RIA の関係: 両者の相関係数は、 0.29 と相関が低かった (Fig. 3)。

5) 病理組織分化度と PA 値: stage D2 についてみると、分化度による差をみなかった (Fig. 4)。

6) 前立腺癌以外の疾患および50歳以上の健常男子の PA 値: 前立腺肥大症、前立腺炎および尿路結石のそれぞれの false positive は、 52% 、 18% 、 0% であった。また50歳以上の検診で得た健常男子 4% であった (Fig. 5)。

7) 前立腺癌の経過と PA 値: stage D2 13例で

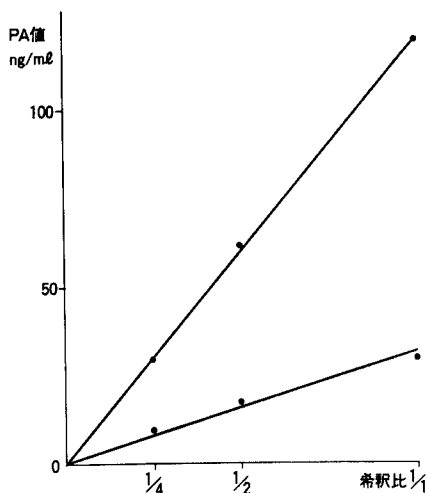


Fig. 1. 希釈の測定に及ぼす影響。

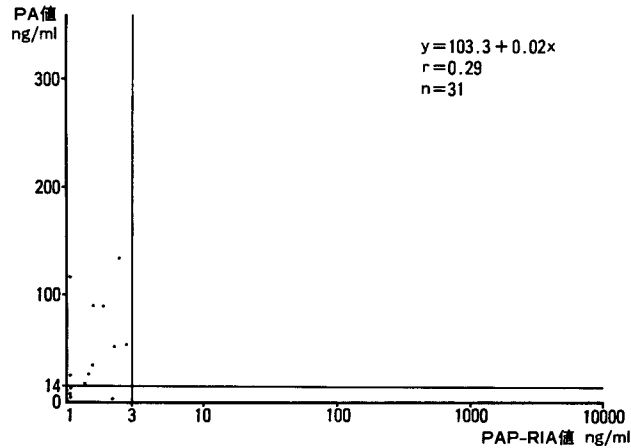


Fig. 3. PA と PAP-RIA の関係 (未治療例).

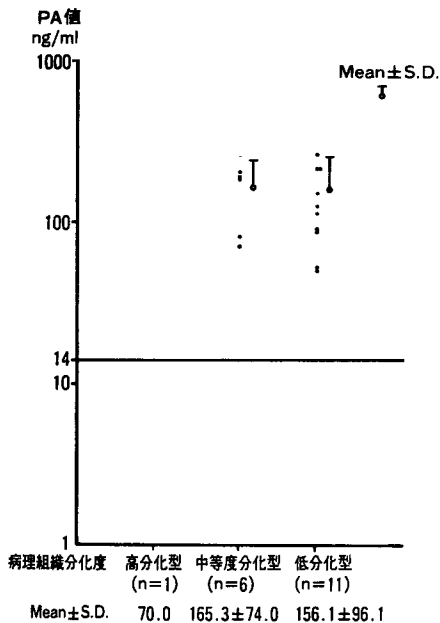


Fig. 4. 病理組織分化度と PA 値 (stage D2).

内分泌療法前と4週後の PA 値をみると、内分泌療法前、異常値の13例のうち10例が低下傾向を示し、そのうち4例、31%が正常化した。PA の低下をみなかった3例のうち2例は内分泌療法無効例であった。他1例は、その後 PA の低下をみ、現在制癌中である (Fig. 6)。

病理組織分化度で高分化型の1例は、4週後に正常化、中等度分化型および低分化型のは、それぞれ5例中2例、40%、7例中1例、14%のものが正常化した (Table 2)。

PA は制癌例45検体のうち6検体、13%のものが異常値であった。PAP-RIA は、これら45検体すべて正

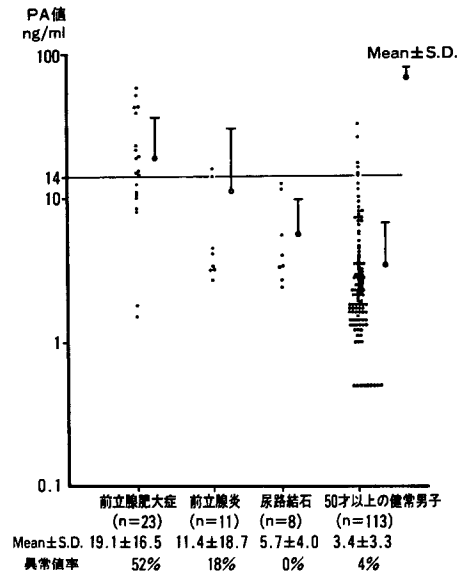


Fig. 5. 前立腺肥大症、前立腺炎、尿路結石および50歳以上の健常男子の PA 値。

常値であった。PA 異常値を示した5例 (6検体) のうち2例は、数カ月後に再燃し、PAP-RIA も異常値となった。再燃例29検体のうち25検体、86%が PA 異常値であり、PAP-RIA 値は、20検体、69%が異常値を示した。PAP-RIA 異常値のものは、すべて PA も異常値であった。制癌例と再燃例で後者が有意に異常値を示すものの割合が高かった ($p < 0.01$) (Table 3)。

考 察

前立腺癌の腫瘍マーカーとしては、PAP がよく知られており、その RIA が開発されて、より特異性、

感度の優れた測定が可能となった。しかし前立腺癌の早期診断など、期待されたほどでなく、PAPより優れたマーカーの登場が望まれた。

PAは、PAPと同様、前立腺に特異的であり、他の組織には見い出せず、新しいマーカーとして注目されてきた。PAと γ -セミノプロテイン¹⁰⁾(γ -Sm)が同一の物質か否か議論のあるところであるが、免疫化学的には、PAと γ -Smは、互いに交叉反応を示し、非常に類似した物質と考えられている¹¹⁾。しかし臨床データでは、両者の間の相関必ずしも高くなく¹²⁾、今後の検討課題だろう。

PAのcut off値は、今回の検討では、50歳以上の健康男子の平均値+3SDより14 ng/mlとし、stage A1で50%、C 50%、D1 80%、D2 100%が異常値であった。前立腺肥大症で52%と高いfalse positiveを示した。栗山ら¹³⁾は、健康正常男子の平均値+3SDをcut off値として、前立腺肥大症23%、前立腺癌62%が異常値を示すとしており、また前立腺肥大症の平均値+2SDをcut off値とすると、stage A,B,C,Dで異常値を示すものは、それぞれ25%、28

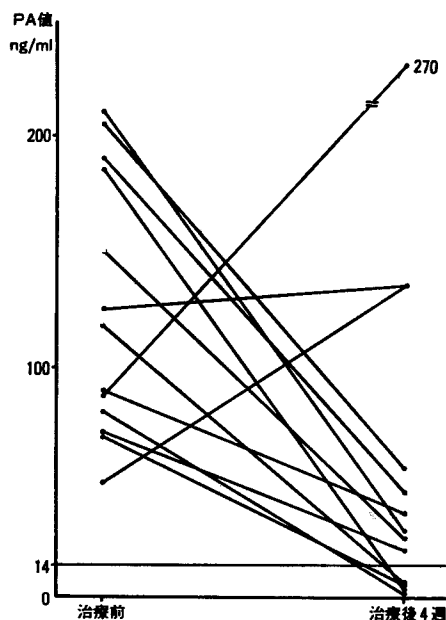


Fig. 6. 治療前および治療後4週のPA値 (stage D2).

Table 2. 病理組織分化度と内分泌療法前および4週後のPA値 (stage D2).

病理組織分化度	例数	内分泌療法前のPA値→4週後のPA値		正常化率
		異常値→正常値	異常値→異常値	
高分化型	1	1	0	1/1 (100)
中等度分化型	5	2	3	2/5 (40)
低分化型	7	1	6	1/7 (14)
計	13	4	9	4/13 (31)

* Table中の症例のPA値はすべて治療前異常値

(): %

%, 36%, 64%とその割合は低下したが、前立腺肥大症のfalse positiveが3%となるという。われわれのデータのほうが、いずれも異常値を示す割合が高かった。

病理組織分化度とPAP-RIA値では、低分化型のそれが高値との報告⁹⁾もあるが、今回のPA値と分化度には差がなかった。PAP-RIAとPAとの間に相関が少なかったことより、両者の併用は、前立腺癌の診断率を高めることが推測されるが、今回の検討では、PA正常値のものは、すべてPAP-RIA正常値であり、PAの異常値の割合が高いといえたが、併用の意義は少なかった。

内分泌療法後、PA値は、1/3の例で正常化した。PAP-RIAは、高分化型のものが正常化しやすく、低分化型のものが異常値にとどまることがみられたが⁹⁾、

Table 3. 治療後前立腺癌のPA値.

	PA値	
	正常値	異常値
制癌	39	6
再燃癌	4	25

カイニ乗検定: $P < 0.01$

PAも同様であった。なお、PAの正常化の有無が、予後推測因子となりうるかは今後の課題だろう。

内分泌療法後、再燃したものは、制癌例よりPAが異常値を示すものの割合が有意に大きく、また臨床的に制癌とされた例でPAP-RIA正常値でPA異常値のものに、数カ月後、再燃したものがあることは、再燃の早期診断において、複数マーカーの併用の意義

を示すのだろう。

結 語

1) 未治療前立腺癌31例で PA が異常値を示すものの割合は, stage A1 50%, C (pN0, NX) 50%, D1 80%, D2 100%であった。

2) 病理組織分化度と PA 値との間に関係は少なかった。

3) 組織学的に診断された前立腺肥大症, 前立腺炎, 尿路結石でそれぞれ52%, 18%, 0%に異常値をみた。

4) Stage D2 に対する内分泌療法後, 低分化型のものは, 正常化しにくい傾向にあった。

5) 再燃例は, 制癌例に比し, PA 異常値を示すものの割合が高く, 再燃の診断の一助となると考えた。PA 異常値で臨牀的に制癌とした例に数ヵ月後, 再燃したものがあった。

文 献

- 1) Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP and Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 17: 159~163, 1979
- 2) 島崎 淳・布施秀樹：前立腺癌の腫瘍マーカー 臨泌 39 : 379~386, 1985
- 3) Gleason DF, Mellinger GT and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group : Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111: 58~64, 1974
- 4) Catalona WJ and Scott WW: Carcinoma of the prostate. *Campbell's Urology*, vol. 2,

Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA and Walsh PC, WB Saunders Co. Philadelphia, 4th edition pp. 1085~1124, 1979

- 5) 布施秀樹・座間秀一・秋元 晋・島崎 淳：前立腺癌の staging pelvic lymphadenectomy. 泌尿紀要 32 : 1465~1470, 1986
- 6) 島崎 淳・伊藤晴夫・宮内大成・布施秀樹・井坂茂夫：前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia* 10 : 82~98, 1984
- 7) Schmidt JD, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Scott WW and Murphy GP, The National Prostatic Cancer Project: Chemotherapy of advanced prostatic cancer. Evaluation of response parameters. *Urology* 7: 602~610, 1976
- 8) 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
- 9) 島崎 淳・丸岡正幸：前立腺由来酸性フォスファターゼ. 臨床検査 Mook 19 : 98~108, 1984
- 10) 布施秀樹・榊鏡年清・片海善吾・島崎 淳：前立腺癌患者血清中 γ -セミノプロティン. 泌尿紀要 31 : 81~85, 1985
- 11) 蒲池信一・熊木健治・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, p417, 1984
- 12) 秋元 晋・布施秀樹・赤倉功一郎・島崎 淳：前立腺癌における前立腺特異抗原, 前立腺性酸性ホスファターゼおよび γ -セミノプロティン. 第6回腫瘍マーカー研究会記録, 1987
- 13) 栗山 学・竹内敏視・岡野 学・出口 隆・藤本佳則・藤広 茂・坂 義人・西浦常雄：血清前立腺抗原値の本邦における正常値, および米国人との比較検討. 日泌尿会誌 75 : 802~806, 1984
(1987年1月22日迅速掲載受付)