

尿路悪性腫瘍における Tissue polypeptide antigen (TPA) の検討

I. 膀胱腫瘍における血清TPAの測定

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

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

TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN (TPA) IN UROLOGICAL MALIGNANCIES

I. S-TPA IN BLADDER CANCER PATIENTS

Takahiro AKIYAMA, Hironori TSUJHASHI, Eitetsu BOKU,

Nobuo NAGAI, Takeshi MATSUURA, Masanori IGUCHI,

Sunao YACHIKU and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita)

Serum tissue polypeptide antigen (S-TPA) levels in 22 patients with bladder cancer were determined using a radioimmunoassay kit by the two-antibody technique to evaluate the usefulness of this parameter as an index of the presence of cancer. As S-TPA values (mean $\pm 2SD$) in 72 Japanese normal blood donors (37 male and 35 female) were in the range of 32.4 ~ 97.2 units per liter, values higher than 97.2 u/l were considered positive. We found a remarkably increased level of S-TPA in 14 out of 18 (77.8%) patients with untreated cancer and a slightly increased level of S-TPA in 3 out of 4 patients whose tumors had been removed. Elevated S-TPA levels in patients who had tumors remaining were suggested to correlate with histological stage and grade of tumors, type of growth and size of tumors, although not to correlate with number of tumors and whether tumor occurrence was initial or recurrent. Simultaneous urinary cytological examination and measurement of plasma CEA in the same patients gave the positive ratio of 7/16 (43.8%) and 0/14 (0%), respectively.

It is possible that S-TPA may be one of the most useful tumor markers in the screening of cancer, diagnosis of histological characteristics, monitoring of cancer therapy and detection of recurrence.

key words: Bladder cancer, Tissue polypeptide antigen, Tumor marker

* 現：市立貝塚病院泌尿器科

** 現：旭川医科大学泌尿器科学教室

緒 言

Tissue polypeptide antigen は1957年スウェーデンの Björklund, B. ら¹⁻⁵⁾によりヒト癌細胞に対する馬抗血清を用いて癌細胞抽出物中に発見された細胞膜上のポリペプチドで、腫瘍関連抗原のひとつと考えられている。非特異抗原として腫瘍細胞、胎盤、胎児などの増殖中の細胞膜で生成されることが判明している。本物質の物性は、分子量約25,000の1本鎖のポリペプチドでそのアミノ酸の active sequence も判明し Glu, Asp, Leu が主成分をなしている。CEA, α FP などとの交叉反応はないことが確認されている。

欧米において癌診断の新しい腫瘍マーカーとしてごく最近注目され臨床的検討が開始されている⁶⁻⁸⁾が、その症例数はいまだ少数でマーカーとしての評価を定めるにはいたっておらず、いっぽう、本邦においては泌尿器科領域を含めいまだ臨床成績の報告をみない。今回、radioimmunoassay により血清 tissue polypeptide antigen (以下 S-TPA と略す) を測定する機会をえたので、膀胱腫瘍症例についての測定結果を若干の考察を加えて報告する。

測定方法ならびに対象症例

TPA 測定法は Björklund ら (1980)⁹⁾ の開発した radioimmunoassay 法によった。測定原理は抗 TPA 抗体(馬), 125 I-TPA を用いる二抗体法で手技の詳細は Fig. 1 に示す。RIA 法での S-TPA の正常値は Björklund らによると 85 units/l を上限としているが、今回用いたキット (AB Sangtec Medical, BOX 20045, S-161-20 Bromma, Sweden) にて本邦健康成人72名(男37人, 女35人)につき測定した成績ではこの正常範囲によると 12.5% が false positive となるので本著では mean $\pm$ 2 SD として設定した 32.4~97.2 u/l という値を正常値とすることとした (Fig. 2)。今回の母集団では男 64.8 $\pm$ 15.1, 女 64.9 $\pm$ 17.5 で S-TPA 値に性差は認められなかった。

対象症例は当科にて治療した膀胱腫瘍患者22名で、その内18名は未治療患者、4名は膀胱全摘などにより現在 tumor absent と判断される患者である。また、未治療18名中3名と治療後4名中1名は腎盂(尿管)腫瘍を合併していた。組織学的診断は22例全例が移行上皮癌である。血清は約 0.5 ml を-20℃に保存し RIA 測定に供した。

結 果

未治療患者18名中14名 (77.8%) で S-TPA が正常

上限の 97.2 u/l をこえる高値を示し、内6名では 500 u/l をこえる異常高値を呈した。また、治療後患者4名の値は 80-190 u/l で、3名が正常上限の2倍をこえない範囲であるが高値を示し未治療患者と健常者の中間に位した (Fig. 3)。治療後患者の内訳は膀胱全摘と回盲部導管造設術後の3名(浸潤度 pTa, pT1, pT3b)でおおの 130, 120, 80 u/l であり、腎盂腫瘍で腎尿管全摘後2年余再発のみられない1名で 190 u/l であった。同一症例での術前後の S-TPA 値の推移は症例数が少ないためあきらかにしていない。

未治療18名につき腫瘍の性状と S-TPA 値の関連を分析した。組織学的浸潤度との関連をみると、浸潤が膀胱壁内にとどまり、リンパ腺・他臓器への転移の認められない12例では S-TPA 値は最高 300 u/l までにとどまっているのに対し、壁外浸潤がある6例は内5

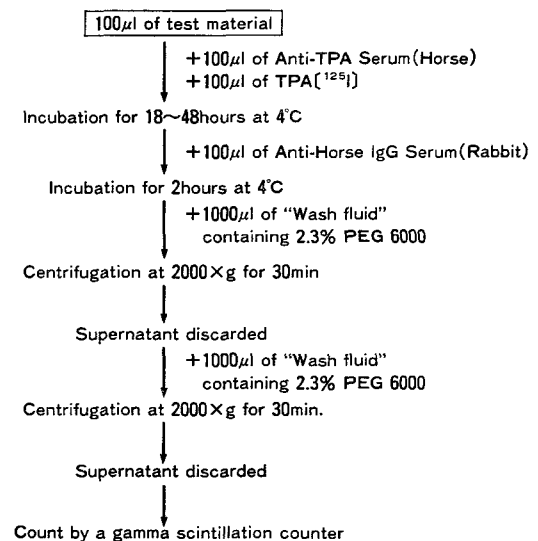


Fig. 1. Radioimmunoassay of TPA

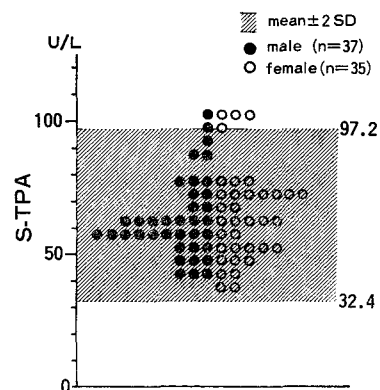


Fig. 2. S-TPA in 72 healthy volunteers

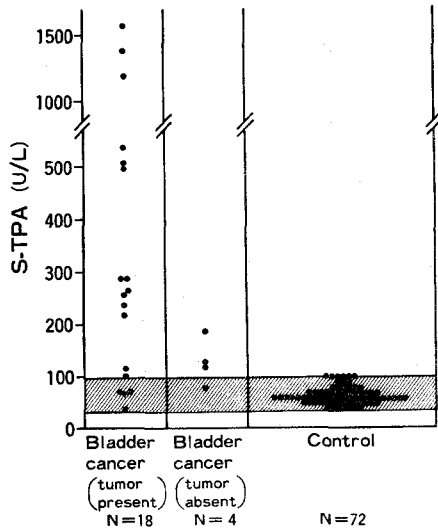


Fig. 3. S-TPA in bladder cancer patients

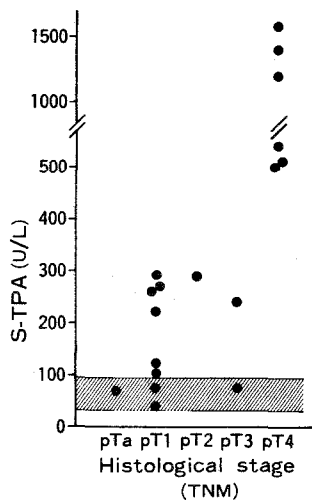


Fig. 4. S-TPA vs Histological stage

例でリンパ腺・遠隔臓器への転移がみられ S-TPA 値はいずれも 500 u/l をこえる異常高値を呈するという明瞭な相関を示した (Fig. 4). 組織学的悪性度との関連をみると、浸潤度との関連性は顕著ではないが high grade 群では S-TPA 値が 200 u/l をこえる高値をとるものが大半を占め、low grade 群では最高 220 u/l と比較的 low 値を示し、やはり相関傾向はみられた (Fig. 5). 組織学的浸潤度と悪性度の組み合わせでみると、S-TPA 値が 300 u/l をこえる高値は high stage かつ high grade の群に集中していることが判明した。さらに、腫瘍の増殖形態、大きさ、数、初発・再発 別などの諸性状との関連を検討してみた

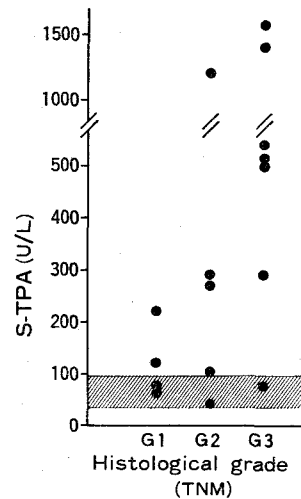


Fig. 5. S-TPA vs Histological grade

(Fig. 6). 内視鏡的に乳頭状増殖と非乳頭状増殖に大別すると、非乳頭状増殖群で S-TPA 値は有意に高値を示し 10 例中 6 例で 500 u/l をこえたのに対し、乳頭状増殖群では 300 u/l をこえるものは 1 例もなかった。腫瘍の大きさを、主観が入りやや正確性に欠けるが内視鏡的にあるいは摘出標本により小指頭大以上と以下に 2 分 (多発のものは最大腫瘍の大きさを判定) してみると、大腫瘍群で S-TPA 値は有意に高値を示した。いっぽう、単発・多発ならびに初発・再発の別で S-TPA 値を比較したが、多発群でやや高値傾向がみられたもののいずれも有意の差は認められなかった。

なお、今回の検討症例で同時期に測定した血漿 CEA、尿細胞診の結果と比較した (Table 1). 血漿 CEA は Z-ゲル法による RIA で測定し 5.0 ng/ml 以下を正常とした。尿細胞診はパペニコロ染色にて IIIb 以上を陽性とし、3 日連続測定した中で最高のもので採用した。その結果、血漿 CEA は 14 例全例が正常範囲で最高のもので 2.2 ng/ml であった。尿細胞診は 16 例中 7 例 (43.8%) が陽性を呈した。

考 察

TPA の由来、物性については前に述べたが、CEA など既知の抗原とは交叉反応を示さないことから従来の腫瘍マーカーとは別個の腫瘍関連抗原であることは確かである。まず測定法ならびに正常値に関してふれる。測定法は当初 haemagglutination inhibition assay (HIA 法) が開発されたが、最近同じ Björklund らによって開発された RIA 法は HIA 法とその測定結果の相関が良好で⁹⁾ 両法での結果は同等に扱って

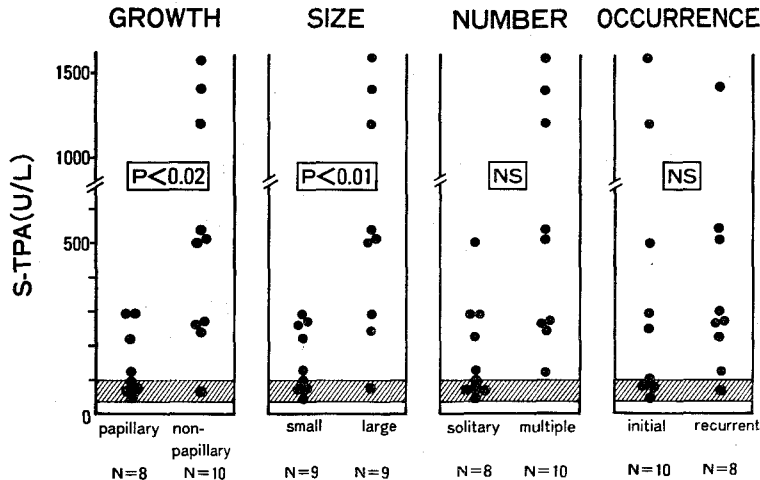


Fig. 6. S-TPA vs Various characteristics

Table 1. Comparison with other examinations

	S-TPA (32.4-97.2 U/L)	P-CEA (<5.0 ng/ml)	U-Cytology ($\leq 2+$)
No. Positive	14/18	0/14	7/16
No. Examined	(77.8%)	(0%)	(43.8%)

よいといえる。RIA 法の実用化で本法の臨床応用は容易になり今後の進展がみこまれる。S-TPA の正常値は Björklund らは健常人の95%が0~85 u/l に入り残り5%が85~120 u/l であったことから85 u/l を上限としているが、われわれは本キットによる多数の本邦成人の測定値分布を基に32.4~97.2 u/l という値を正常範囲と扱うこととした。ただ、この値に関してはいまだ確定したものとは考えておらず、今後データの蓄積により改訂の余地を残したい。S-TPA 値の性差は今回の検討では認められず、Kumar ら¹⁰⁾によると年齢差も認められなかったという。TPA は血清の他、尿⁶⁻⁸⁾、腹水¹¹⁾などでも測定が可能とされ、尿の場合は日内変動などから随時尿より24時間尿の方が望ましいとされる⁸⁾。

悪性腫瘍における TPA の腫瘍マーカーとしての意義に関しては Menendez-Botet ら (1978)⁹⁾ が Björklund らの提唱の追試として各種悪性腫瘍につき HIA での測定結果を報告している。これは現在までもっとも多数例での成績で、それによると悪性腫瘍患者513名中378名 (74%) で S-TPA が上昇、77名中49名 (64%) での尿中の TPA (以下 U-TPA) が上昇したという。また、腫瘍の進展度が高いほど TPA の陽性率は血中、尿中ともに高く、とくに遠隔転移群で高率で、TPA 値そのものも進展度が高いほど

高値を示し、われわれの成績とも合致している。いっぽう、良性腫瘍では S-TPA が36%、U-TPA が24% の陽性率にとどまりその上昇程度も悪性腫瘍に比して軽度としている。尿路悪性腫瘍に関しては膀胱腫瘍で S-TPA が24例中75%、U-TPA が5例中100%、前立腺腫瘍で S-TPA が17例中53%の陽性率という。このように彼らは TPA の診断的価値につき肯定的に述べている。Isacson ら⁷⁾は膀胱腫瘍27例中23例で U-TPA が上昇し他の4例も正常上限の境界値であったと報告し、進展度と U-TPA 値との相関を指摘している。Kumar ら⁸⁾は2時間尿と24時間尿で RIA 法での測定値を比較し、日内変動などの理由から24時間尿の方が膀胱腫瘍の診断に適していると述べ、治療後の tumor absent の症例では24時間尿でのみ15例全例が正常値を示し2時間尿では34例中約半数が陽性を示したという。U-TPA については尿路感染症で約50%の false positive があることも指摘されており⁷⁾腎不全でも高値を示したといわれ⁸⁾、膀胱腫瘍の診断への応用にはいまだ検討の余地が多い。S-TPA については陽性率の優劣はともかくこの点での問題がないことは臨床上のメリットである。

S-TPA は自験成績では治療後 tumor free の症例でも正常よりやや高値を示す傾向がみられた。この原因として病巣の残存あるいは再発を検出しえていない可能性や、残された尿路上皮の pre-neoplastic な変化という可能性などが推測される。この点に関連しては Kumar ら¹⁰⁾の疫学的な検討がある。1-naphthylamine その他の膀胱発癌化学薬品を扱う人で S-TPA が高値を示し、その値は従事期間と相関傾向にあるとし、S-TPA は膀胱粘膜の pre-neoplastic な

変化を反映するという仮説を述べている。

腫瘍マーカーとしての S, U-TPA の臨床での応用方法には、他の各種腫瘍マーカーと同じく発見のためのスクリーニング、治療経過のモニタリング、進展度・悪性度など腫瘍の性質の推測などが考えられる。われわれも以前より膀胱腫瘍における S, U-CEA¹²⁾ や U-FDP¹³⁾ の補助的マーカーとしての意義を検討してきたが、これらのマーカーには診断率そのものが必ずしも高くないことのほか、血尿・膿尿による false positive の対処にも難点がありいまだ臨床的価値の高いマーカー物質に遭遇していないのが現状である。また、最近注目されている ferritin, β_2 -MG などのマーカーも単独では陽性率が低く尿細胞診に及ばないと報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。S-TPA の膀胱腫瘍での自験例で 77.8%, Menendez-Botet らで 75% という陽性率はこれらのマーカーの陽性率に優り、自験成績や Isacson の成績⁷⁾ では同一症例の尿細胞診の陽性率をもはるかに上まわる結果で、今後大いに期待できるマーカーと考える。われわれのとくに期待する用途として、現在その再発を早期より的確に検出する手段をほとんどもたない膀胱全摘+尿路変向術後の症例における follow up のマーカーへの応用を考えている。また、S-TPA はわれわれの検討によると腫瘍の大きさ、進展度、悪性度、増殖形態などでその陽性率や上昇程度に差異があり、遠隔転移の発見には有力な反面、比較的小さい腫瘍でどの程度早期より検出可能であるかには検討の余地が残る、U-TPA 測定との併用で診断精度の向上を計ることも考えねばならない。U-TPA の有用性は今後検討の予定である。

結 語

22名の膀胱腫瘍患者で S-TPA を RIA 法にて測定し、以下の結果をえた。

- 1) 未治療患者18名中14名 (77.8%) の陽性率を示した。
- 2) その上昇程度は腫瘍の進展度、悪性度、増殖形態、大きさなどと相関傾向を示した。
- 3) 同時測定の尿細胞診、P-CEA の陽性率はおのおの 43.8% (7/16), 0% (0/14) であった。
- 4) 治療後の tumor absent の患者4名の値は正常よりやや高値の傾向で未治療患者群の値との中間であった。

稿を終えるにあたり RIA 法のキットによる測定に協力いただいた Special reference laboratory (株) に感謝します。

なお、本論文の要旨は第 103 回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Björklund B: Antigenicity of malignant and normal human tissues by gel diffusion techniques. *Int Arch Allergy* 8 : 179~192, 1956
- 2) Björklund B: Effect of horse anti-human cancer serum on malignant and normal human cells. *Int Arch Allergy* 10 : 56~64, 1957
- 3) 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
- 4) Björklund B, Lundblad G and Björklund V: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cytoimmunological technique: II Nature of tumor antigen. *Int Arch Allergy* 12 : 241~261, 1958
- 5) Luning B, Wiklund B, Redelius P and Björklund B: Biochemical properties of tissue polypeptide antigen. *Biochim. Biophys Acta* 624 : 90~101, 1980
- 6) Menendez-Botet C J, Oettgen H F, Pinsky C M and Schwartz M K: A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasms. *Clin Chem* 24 : 868~872, 1978
- 7) Isacson S and Andrén-Sandberg Å: Tissue polypeptide antigen (TPA) and cytology in cancer of the urinary bladder. in *Clinical application of carcinoembryonic antigen assay*, Excerpta Medica International Congress Series no. 439, Krebs, B. P., Lalanne, C. M. and Schneider, M. p. 374, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, 1977
- 8) Kumar S, Costello C B, Glashan R W 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
- 9) Wiklund B, Kallin E, Andersson K and Björklund B: Radioimmunoassay of TPA

- versus hemagglutination technique. in *Proteins of the biological fluids*. Peeters, H., p. 243, Pergamon Press., Oxford, 1980
- 10) Kumar S, Wilson P, Brenchley P, Taylor G, Björklund B and Eklund G: Frequent elevation of tissue polypeptide antigen in the sera of workers exposed to bladder carcinogens. *Int J Cancer* **22**: 542~545, 1978
- 11) Badger AM, Buchler R J and Cooperband S R: Immunosuppressive activity and tissue polypeptide antigen content of human ascitic fluids. *Cancer Res* **38**: 3365~3370, 1978
- 12) 門脇照雄・永井信夫・金子茂男・井口正典・郡健二郎・南 光二・秋山隆弘・八竹 直・栗田 孝: 泌尿器科領域における CEA (第1報). 血中, 尿中の CEA 値について. *日泌尿会誌* **69**: 539~542, 1978
- 13) 永井信夫・井口正典・秋山隆弘・栗田 孝: 膀胱腫瘍における尿中 FDP の臨床的意義. 第3回 尿路悪性腫瘍研究会記録, 10~12, 1978
- 14) 大橋輝久・東條俊司・松村陽右・大森弘之・陶山文三・広中孝作: 尿路悪性腫瘍患者における尿中 Ferritin, CEA, β_2 -MG に関する検討. *泌尿紀要* **29**: 131~139, 1983
- 15) 大橋輝久・東條俊司・武田克治・公文裕巳・森岡政明・松村 陽右・大森 弘之・陶山 文三・広中 孝作: 尿路悪性腫瘍患者における 血清 Ferritin, CEA, β_2 -MG, PAP に関する検討. *泌尿紀要* **29**: 141~153, 1983
- 16) 東條俊司・大橋輝久・広中孝作・松村陽右・大森弘之: 泌尿器科領域における尿中 ferritin の研究. 第2報 尿路悪性腫瘍患者における尿中 ferritin の検討. *日泌尿会誌* **74**: 293~298, 1983

(1983年7月15日迅速掲載受付)