

前立腺癌における腫瘍マーカー

布施秀樹, 梅田慶一, 坂井健彦, 藤城儀幸, 水野一郎, 風間泰蔵, 片山 喬

富山医科薬科大学泌尿器科学教室

はじめに

前立腺癌の腫瘍マーカーといえば酸性フォスファターゼがあげられ, この測定は前立腺癌の臨床に不可欠であり, もっとも頻用されているマーカーである¹⁾。また本マーカーはその後, 測定法に改良が加えられ特異性や感度が増した²⁾。しかし早期癌の診断や再燃の早期発見などについて必ずしも満足のものではない。

近年, γ -セミノプロテイン³⁾ (γ -seminoprotein, 以下 γ -Sm)や前立腺特異抗原⁴⁾ (Prostatic Specific Antigen, 以下 PA)など前立腺に特異的な抗原の測定が臨床応用されるようになり, さらに特異性は低いとはいえ, Tissue Polypeptide Antigen⁵⁾ (以下 TPA)や Basic Fetoprotein⁶⁾ (以下 BFP)などのマーカーも加わり, 前立腺癌の腫瘍マーカーは新しい展開をみるにいたった。

そこでこれらマーカーについて前立腺癌の診断や臨床経過の把握における有用性について比較検討した。

対象および方法

富山医科薬科大学附属病院泌尿器科で1979年より1989年までに経験した前立腺癌 101例のうち血中腫瘍マーカーを測定しえた83例を対象とした。stage A 9例, stage B 10例, stage C 20例, stage D 44例であり, 病理組織分化度⁷⁾は高分化型23例, 中分化型36例, 低分化型20例, 不明のもの4例であった。

stage A および B は前立腺全摘除術, stage C および D は内分泌療法 (去勢および直後よりジエチルステイルベストロール・2リン酸 500mg, 4週投与以後へキセストロール30mg, 最近ではエチニルエストラジオール1.5mg内服) を主体として治療した。stage C のうち内分泌療法により局所が十分に萎縮した例

には前立腺全摘除術を追加した。

腫瘍マーカーとして前立腺性酸性フォスファターゼ (Prostatic Acid Phosphatase, 以下 PAP), γ -Sm, PA, TPA および BFP について検討した。PAP については酵素法 (PAP(enz)) およびラジオイムノアッセイ法 (PAP-RIA) にて測定した。前者は King-Armstrong 法, 後者は栄研キットにて測定し, それぞれの cut off 値は, 1.3KAU および 3ng/ml である¹⁾。 γ -Sm は γ -Sm 測定用キット (EIA) (中外製薬)³⁾, PA は PA 測定用キット (RIA) (栄研)⁸⁾, TPA は Sangtec 社製キット (RIA) および BFP は サンドイッチ EIA 試薬 (日本化薬) を用いて測定した⁶⁾。おのおの cut off 値は 4ng/ml, 7.5ng/ml, 124U/l および 75ng/ml とした。

これら腫瘍マーカーを治療前, 内分泌療法後4週, 制癌中および再燃時等の各時期において測定した。

なお前立腺癌の陽性率を sensitivity (感度), 前立腺肥大症の陰性率を specificity (特異性) とした。sensitivity と specificity の積を efficiency (診断効率) とした。

結 果

1. 前立腺癌の PAP(enz), PAP-RIA, γ -Sm および PA の陽性率

PAP(enz) では, stage A, B ではすべて陰性, stage C で1例(11%)のみが陽性, stage D では81%が陽性であった。したがって PAP(enz)陽性のもは stage D の可能性が大といえる。PAP-RIA では stage がすすむほど陽性率が高かったが stage B, C でもかなりのものが陽性であり, PAP(enz) より全体の陽性率が高かった。 γ -Sm, PA は, PAP-RIA と同様の傾向を示したが, stage B においてともに陽性率80%と, PAP-RIA に比べて高い陽性率を示した (図1)。

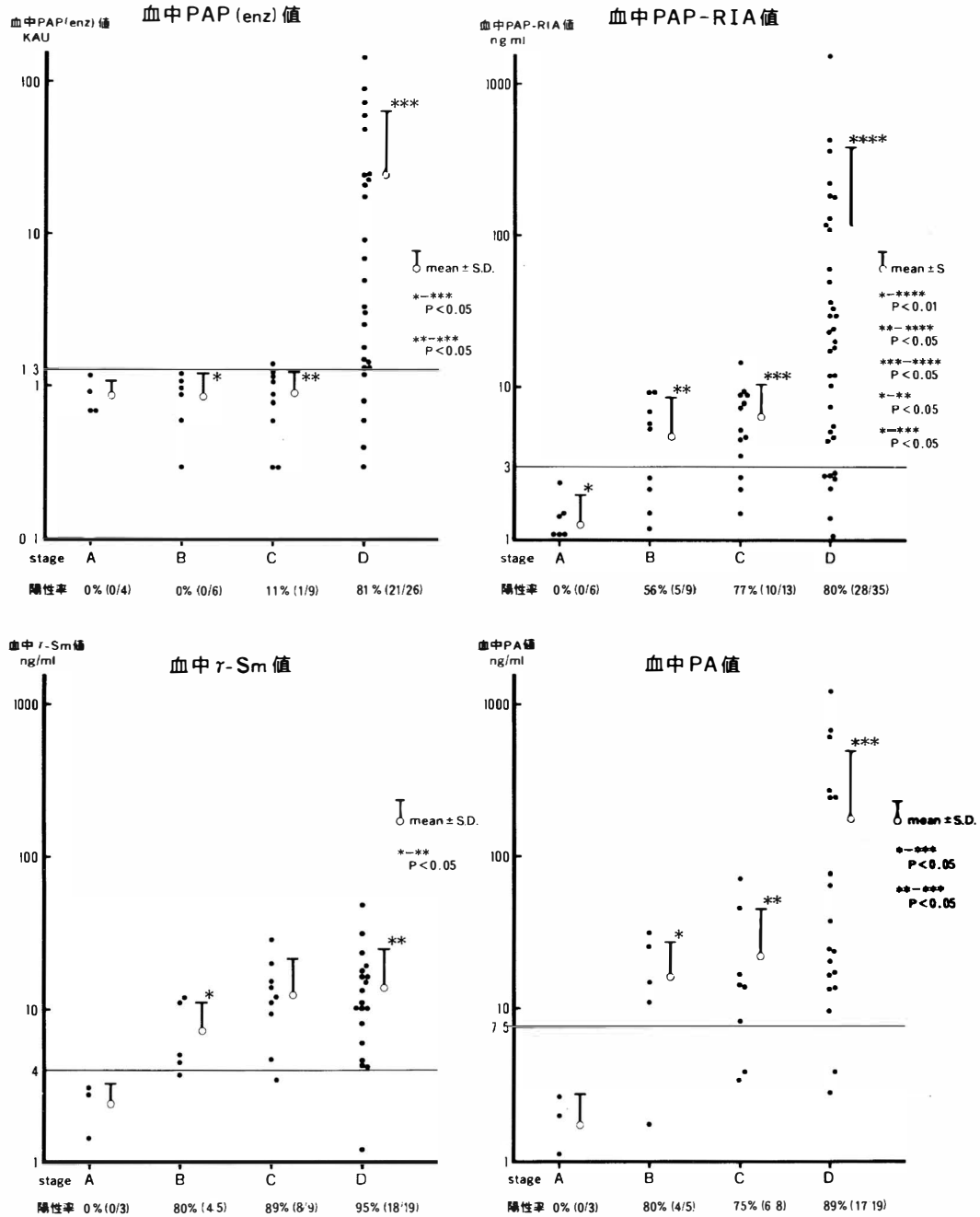


図1 未治療前立腺癌における各腫瘍マーカー

2. PAP-RIA, γ -Sm, PA の sensitivity, specificity, efficiency

PAP-RIA, γ -Sm および PA の前立腺癌における陽性率すなわち sensitivity はそれぞれ68%, 83%, 77%であり後2者が高かった。specificity はおのおの95%, 93%, 93%と差がなかった。したがって efficiency は γ -Sm, PA がそれぞれ77%, 72%と PAP-RIA の65%より高かった。

3. 前立腺肥大症および前立腺癌における PAP-RIA, γ -Sm, PA 3種マーカーの組み合わせによ

る陽性率

PAP-RIA, γ -Sm, PA のそれぞれ単一測定の場合, 前立腺肥大症の陽性率は, 5~7%であった。一方, 複数マーカーを同時に測定し, 2種あるいは3種同時に陽性のものをみると, 前立腺癌では単一測定の場合に比し, その陽性率は低値となったが, 前立腺肥大症では γ -Sm および PA が同時陽性のもの1例のみで他には陽性のものがなく, 複数マーカーが同時陽性の場合には前立腺癌の可能性が大といえた(表1)。

表1 複数マーカーによる前立腺肥大症および前立腺癌のマーカー陽性率

		前立腺肥大症	前立腺癌			
			stage A	stage B	stage C	stage D
単 マ ー カ ー	PAP-RIA (+)	4.8% (2/42)	0% (0/2)	75% (3/4)	75% (3/4)	68% (13/19)
	γ -Sm (+)	7.1% (3/42)	0% (0/2)	100% (4/4)	100% (8/8)	95% (18/19)
	PA (+)	7.1% (3/42)	0% (0/2)	75% (3/4)	75% (6/8)	89% (17/19)
複 数 マ ー カ ー	PAP-RIA (+) γ -Sm (+)	0% (0/42)	0% (0/2)	75% (3/4)	75% (6/8)	68% (13/19)
	PAP-RIA (+) PA (+)	0% (0/42)	0% (0/2)	75% (3/4)	50% (4/8)	68% (13/19)
	γ -Sm (+) PA (+)	2.4% (1/42)	0% (0/2)	75% (3/4)	75% (6/8)	84% (16/19)
	PAP-RIA (+) γ -Sm (+) PA (+)	0% (0/42)	0% (0/2)	75% (3/4)	50% (4/8)	68% (13/19)

4. 治療前および治療後4週のマーカーの変動

PAP-RIA, γ -Sm, PA それぞれ24例中13例 (54%), 15例中8例 (53%), 13例中5例 (38%)のものが4週で陰性化した。陰性化しないものも大部分が低下傾向を示した。1例, PAP-RIA 値が高値となった例があったが, この例は内分泌療法無効例であった。

5. 再燃時のマーカー

再燃例における PAP-RIA, γ -Sm, PA のそれぞれの陽性率は79%, 85%, 86%であり, 後2者の陽性率は, PAP-RIA のそれより高かった(図2)。3者のうちどれか1つが陽性のものは22例中21例(95%)であり再燃のチェックにおける複数マーカーの有用性が示された。

一方, 制癌例では PAP-RIA の陽性率は88例中6例 (7%), γ -Sm, PA のそれは, それぞれ39例中5例(13%), 38例中4例(11%)であり, 各マーカーとも再燃例で有意に陽性率が高かった(3種マーカーとも χ^2 検定で $p < 0.05$)。

6. 血中 TPA 値

治療前(8例), 制癌中(16例), 再燃時(6例)での TPA の平均値はおのおの 363.6 ± 343.0 U/l, $165.2 \pm$

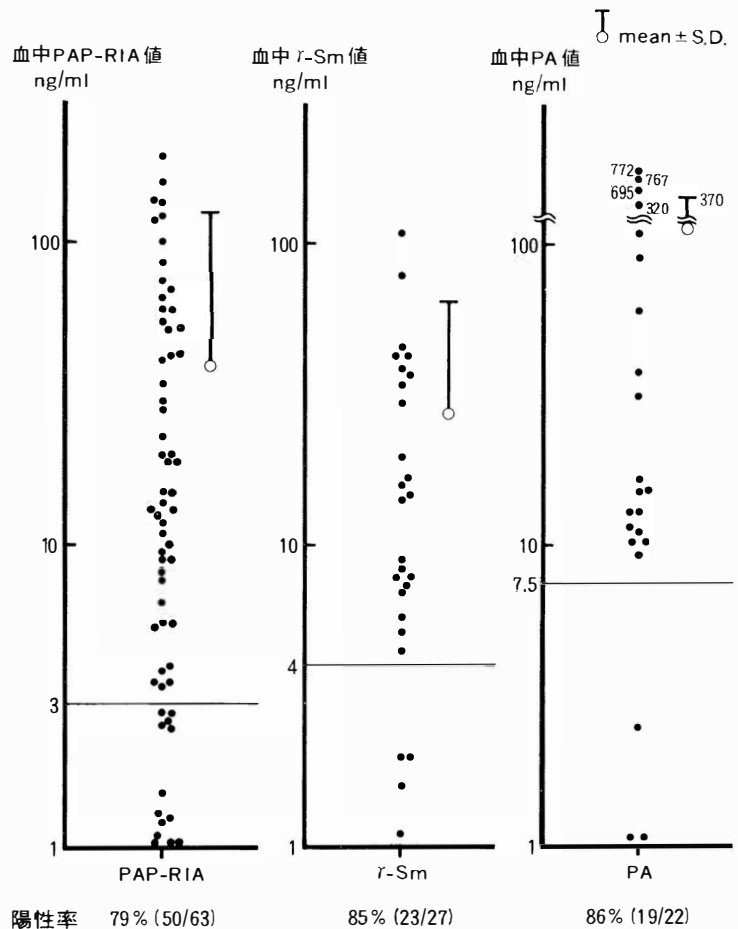


図2 再燃時の各腫瘍マーカー

54.3U/l, 315.7 ± 219.6 U/l であり, 制癌例で低値の傾向を示した。一方, 前立腺肥大症を含む良性疾患

でのそれは, $151.3 \pm 70.5 \text{ U/l}$ であり59%の陽性率であった。

7. 血中 BFP 値

治療前(7例)の BFP 値は $87.0 \pm 44.2 \text{ ng/ml}$, 制癌中(19例)のものは $130.4 \pm 230.4 \text{ ng/ml}$, 再燃例(6例)では $170.5 \pm 136.3 \text{ ng/ml}$ と3者に統計的有意差はなかったが, 陽性率では, それぞれ57%, 37%, 68%で制癌例で陽性率が低い傾向を見た。

考 察

前立腺癌の腫瘍マーカーのうち酸性フォスファターゼは古くから知られており, 臨床応用されてからすでに50年を経過する¹⁾。まず酵素活性の測定による定量法が施行された。この酵素法により総酸性フォスファターゼおよび PAP が定量されるが, 前者は赤血球由来の酸性フォスファターゼなどを含むことより溶血などの影響を受けやすい。したがって今回 PAP(enz) について検討したが, stage C までの前立腺癌では, ほぼ正常範囲内にあり, stage D になってはじめて陽性となり, 本法の感度は低いといえる。1970年代に入って新しい測定法が登場したが, 現在本邦では二抗体法すなわち RIA 法が主に使用される²⁾。RIA 法での stage 別の陽性率は A, B ではさまざまであるが, C では50%以上, D では80%以上とするものが多く^{9, 10)}, 自験例でも同様の傾向にあった。しかし RIA 法は酵素法に比し感度の上昇がみられたもの前立腺肥大症と stage A や B のような早期癌との鑑別ができないことおよびこのような高感度の方法でも転移のあるものすべてが異常値とならないことなどマーカーとしての限界がみられる。

前立腺に特異的な物質として PA が見い出され, Chu らによって測定法が開発された。前立腺癌で stage A, B の早期癌でも陽性となり, stage D で80%以上が陽性となるとされている^{11, 12)}。自験例においても stage B で80%の陽性率であり, 早期癌での高い陽性率が注目に値する。一方精漿より特異物質と考えられるものが2つ分離され, そのひとつが前立腺癌患者血清中で高値を示すことが判明し, $\gamma\text{-Sm}$ と命名された³⁾。前述の PA とおそらく類似または同一物質と考えられるが未だ確定的ではない。

ちなみに自験例では早期癌で高い陽性率を示すなど両抗原の類似性を裏付ける結果であったが, 臨床的にこれらの抗原は必ずしも平行した動きを示さないとする意見もある¹³⁾。

PAP-RIA, $\gamma\text{-Sm}$, PA はいずれも高い感度を示す腫瘍マーカーといえるが5~10%の false positive がいわれており¹⁴⁾, 自験例でも同様の結果であった。そこで今回複数マーカーを同時に測定し2種または3種同時陽性のものをみたところ前立腺肥大症ではこのようなものは1例のみであり, 複数マーカーが同時陽性の場合には前立腺癌の疑いが強いといえた。すなわち複数マーカーの測定によりある程度, 前立腺肥大症と前立腺癌を鑑別することができるものと思われる。

腫瘍マーカー測定のもうひとつの意義として治療効果の判定, 制癌状態の把握および再燃のチェック等, モニターとしての役割がある。自験例で内分泌療法により効果をみとめた例の大部分はマーカーの陰性化ないしその低下傾向をみとめたのに対して, 内分泌療法無効のものはマーカーが上昇しており, 治療効果とマーカーの変動は平行しているといえた。制癌例についても各マーカーともほとんどの例で cut off 値内であり臨床所見と一致した結果であった。一方, 再燃時, 各マーカーとも高い陽性率を示したが, $\gamma\text{-Sm}$ および PA は PAP-RIA より陽性率が高く, 前2者は再燃をチェックするモニターとしての有用性が高いといえる。ちなみに Siddall ら¹⁵⁾ は再燃時 $\gamma\text{-Sm}$, PA は PAP-RIA より早期に上昇するとし, Williams は PA は臨床的な再燃の診断の時期より平均6ヵ月前に上昇をみたとしている。

次に TPA や BFP についてはどうであろうか。TPA は自験例にみられた如く false positive が多く⁵⁾ 診断に用いる意義は少ないが, 制癌例より再燃例で陽性のものが多く, 病状の把握には役立つ可能性がある。BFP は最近前立腺癌に応用されつつあるが特異性に乏しく, TPA と同様, 再燃をチェックするためのモニターとしての役割にとどまるだろう。

結 語

1979年より1989年までに富山医科薬科大学附属病

院泌尿器科で経験した前立腺癌のうち腫瘍マーカーを測定しえた83例について検討し以下の結果をえた。

- 1) PAP(en_z), PAP-RIA, γ -Sm, PAの陽性率はstageの進行とともに高くなる傾向を示した。PAP(en_z)はstage Dで陽性になるといえた。後2者はstage Bでも陽性率が高かった。
- 2) 複数マーカー(PAP-RIA, γ -Sm, PA)陽性のは、前立腺癌の疑いが強いといえた。
- 3) 治療によるマーカーの変動と臨床経過はよく一致し、制癌状態では各マーカー(PAP-RIA, γ -Sm, PA)とも大部分がcut off値内にあった。
- 4) 再燃時、マーカーの上昇をみたが、 γ -Sm, PAはPAP-RIAに比し陽性率が高くモニターとしての意義が大きかった。
- 5) TPAおよびBFPはともに特異性に乏しく、診断という点からは意義が少ないが、臨床経過のモニターとしての有用性があった。

文 献

- 1) 島崎淳, 布施秀樹: 前立腺癌の腫瘍マーカー. 臨泌 **39**: 379-386, 1985.
- 2) 布施秀樹, 島崎淳: 前立腺癌と酸性フォスファターゼ. 医学と薬学**14**: 629-634, 1985.
- 3) 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 -セミノプロテイン. 泌尿紀要**31**: 81-85, 1985.
- 4) 布施秀樹, 赤倉功一郎, 秋元晋, 島崎淳: 前立腺癌患者血清中の前立腺特異抗原の検討. 泌尿紀要**33**: 1049-1053, 1987.
- 5) 風間泰蔵, 片山喬, 山崎典昌: 泌尿器科領域における血清および尿中 Tissue Polypeptide Antigen(TPA)の検討. 泌尿紀要 **31**: 2113-2118, 1985.
- 6) 石井勝, 服部信, 加藤俊ほか: Basic Fetoprotein EIA キットの臨床的検討(1)血清 BFP の臨床的有用性. 癌と化学療法**15**: 2107-2113, 1988.
- 7) 日本泌尿器科学会, 病理学会編: 泌尿器・病理前立腺癌取扱規約, 第1版. 金原出版, 東京, 1985.
- 8) 小川祐司, 森川惇二, 大沢劉三郎ほか: 前立腺特異抗原(Prostate Specific Antigen)の精製とその測定法. Radioisotopes **33**: 273-278, 1984.
- 9) Canghai P. J. V., Opsomer R. and Nayer P. H. D.: Serum prostatic acid phosphatase determination in prostatic diseases: A critical comparison of an enzymatic and a radioimmunologic assay. J. Urol. **128**: 1212-1215, 1982.
- 10) Debruyne F. M., van Munster P. J. J., van Groeninghen J. C. and Kirkels W. J.: Radioimmunoassay(RIA) for prostatic acid phosphatase in patients with prostatic carcinoma. Urol. Res. **12**: 233-237, 1984.
- 11) Kuriyama M., Wang M. C., Papsidero L. D. et al.: Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res. **40**: 4658-4662, 1980.
- 12) 三木 誠, 町田豊平, 柳沢宗利ほか: RIAによる前立腺特異抗原(PA)測定の臨床的評価. 日泌尿会誌**75**: 1982-1988, 1984.
- 13) Arai Y., Yoshiki T., Okada K. and Yoshida O.: Multiple marker evaluation in prostatic cancer using prostatic specific antigen, gamma-seminoprotein and prostatic acid phosphatase. Urol. Int. **44**: 135-140, 1989.
- 14) 塚本泰司, 熊本悦明, 山崎清仁ほか: 前立腺癌における腫瘍マーカーの臨床的検討—Prostatic acid phosphatase, Prostatic antigen, γ -seminoproteinの同時測定による検討—. 泌尿紀要 **34**: 987-995, 1988.
- 15) Siddall J. K., Shetty S. D. and Cooper E. H.: Measurement of serum-seminoprotein and prostate specific antigen evaluated for monitoring carcinoma of the prostate. Clin. Chem. **32**: 2040-2043, 1986.
- 16) Williams R. D.: This month in investigative urology: prostate-specific antigen. J. Urol. **140**: 1030-1031, 1988.