

《原 著》

Prostatic Acid Phosphatase (PAP) の Radioimmunoassay による 前立腺癌のスクリーニングと治療効果の判定

三木 誠* 町田 豊平* 大石 幸彦* 木戸 晃*
柳沢 宗利* 吉田 正林* 東陽 一郎* 森川 慎二**

要旨 われわれが開発した前立腺性酸 fosfataze (PAP) 測定用 radioimmunoassay (RIA) を用いて、656 症例、972 検体の血清 PAP 値を測定した。前立腺癌未治療例 (28 例) では、血清 PAP 値 3.0 ng/ml 以上の陽性率は 82.1% であり、それらの最高値は 4,260 ng/ml であり、治療例 (94 例) の陽性率は 16.0% であった。未治療例の stage 別陽性率は、I, II, III, IV それぞれ 42.9%, 100%, 85.7%, 100% であり、10 ng/ml を越えた例は stage II 以上の 52.3% を占め 100 ng/ml を越えた例は stage IV の 40% を占めた。前立腺肥大症例 (267 例) では、陽性率 12.7% であったが最高値でも 6.6 ng/ml で、10 ng/ml を越える例はなかった。他の疾患ではほとんど 3.0 ng/ml 以下であった。また抗男性ホルモン療法に反応する例では、早ければ 1 週、遅くとも 1 月半以内に血清 PAP 値は正常域に下がった。以上より PAP RIA による前立腺癌のスクリーニングと、治療効果の判定が可能であることを報告した。

I. 緒 言

前立腺性酸 fosfataze (以下 PAP と略) は、古くから前立腺癌の診断や経過観察に利用されてきた。ところが従来臨床的に最も広く用いられている PAP 測定法は、その原理が PAP に特異性の高い基質や阻害剤を利用した酵素活性測定法であり、その特異性や感度の点でかなりもじも充份といえなかった。そこで最近 radioimmunoassay (以下 RIA と略) による PAP の測定法が研究され、臨床的にも応用されるようになってきた^{1,2)}。われわれも 1980 年に、前立腺肥大症組織より高純度に PAP を精製し、それを基に特異性が高く、かつ高感度の二抗体法による RIA を開発した³⁾。そしてその後の臨床検討でもすでに報告⁴⁾した如く満足すべき結果を得ている。

* 東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

** 栄研イムノケミカル研究所

受付：56 年 4 月 2 日

最終稿受付：56 年 6 月 4 日

別刷請求先：東京都港区西新橋 3-25-8 (〒105)

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

三木 誠

そこで今回は臨床例 656 例の測定成績を基に、本 RIA による前立腺癌のスクリーニング、治療効果の判定など、臨床面での応用を中心に報告する。

II. 対象と方法

慈恵医大泌尿器科を訪れた各種疾患患者 621 症に、正常男子 24 例 (22~57 歳)、正常女子 11 例 (20~48 歳) を含めた 656 例を対象とし、合計 972 検体について、われわれの開発した RIA kit (PAP “栄研”) を用い血清 PAP を測定した。

正常例を除く 621 症例の内訳は、前立腺癌未治療例 28 例、治療例 94 例、前立腺肥大症 267 例、前立腺炎 23 例、他の泌尿器悪性腫瘍 (腎腫瘍、膀胱腫瘍、睾丸腫瘍など) 83 例、泌尿器良性疾患 (尿路結石症など) 126 例である。

なお、RIA の測定およびその集計作業にあたっては、臨床情報を全く知らない者が担当した。

III. 各種疾患における血清 PAP 値

Fig. 1 は上記各種疾患について測定した血清 PAP 値を示したものである。2 回以上採血した例

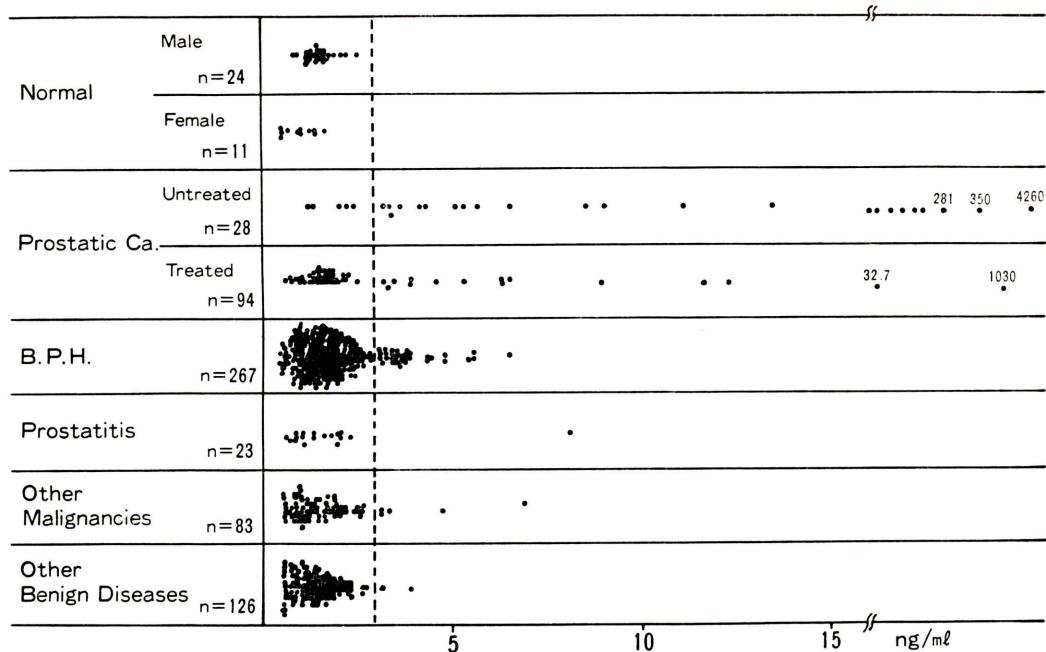


Fig. 1 Serum PAP levels.

では、いずれも初回の採血分についての測定結果を示してある。なお、前立腺癌例では未治療群と治療群(主に抗男性ホルモン療法)に分けて示してある。

本RIAによる血清PAPの正常値は3.0 ng/ml以下であり^{3,4)}、前立腺癌例において他の疾患より血清PAP値が明らかに高い傾向がうかがわれる。前立腺癌未治療例に限れば、血清PAP 3.0 ng/ml以上の陽性率は82.1%であり、それらの中の最高値は4,260 ng/mlにも及んでいる。治療例のうち、他の検査や臨床症状から明らかに抗男性ホルモン療法が有効である例(79例/94例、84.0%)では、血清PAP値は3.0 ng/ml以下であったが、治療抵抗例(2例/94例、2.2%)や、再燃例(13例/94例、13.8%)では3.0 ng/mlより高値を示す傾向がみられた。前立腺肥大症例の血清PAP値では、3.0 ng/mlを越えるものが267例中34例、12.7%にみられたが、それらの最高値でも6.6 ng/mlであり、10 ng/mlを越えるものはなかった。

他の悪性腫瘍例の中には、腎癌、腎孟尿管腫瘍、

膀胱腫瘍、睾丸腫瘍などが含まれているが、これらの例の94%で血清PAP値は正常域にあった。また他の良性疾患例では、98.4%の血清PAP値が正常域にあった。

IV. 前立腺癌未治療例のstage別血清PAP値

前立腺癌未治療例28例をstage別に分け、その血清PAP値を示したものが、Fig.2である。stage Iでは7例中3例(42.9%)、stage IIでは4例中4例(100%)、stage IIIでは7例中6例(85.7%)、stage IVでは10例中10例(100%)が3.0 ng/ml以上の異常値を示し、全体では28例中23例(82.1%)の陽性率であった。とくにstage Iを除けば21例中20例、95.2%の陽性率であり、しかも10 ng/mlを越えるものが21例中11例、52.3%を占めた。また100 ng/mlを越えるものは全てstage IVで、stage IVの40%(4例)を占めた。

なお各stageにおけるmean±SDは、stage I, II, III, IVでそれぞれ、 2.96 ± 1.22 , 11.65 ± 11.98 , 18.93 ± 21.18 , $527.19 \pm 1,250.56$ ng/mlであり、stage

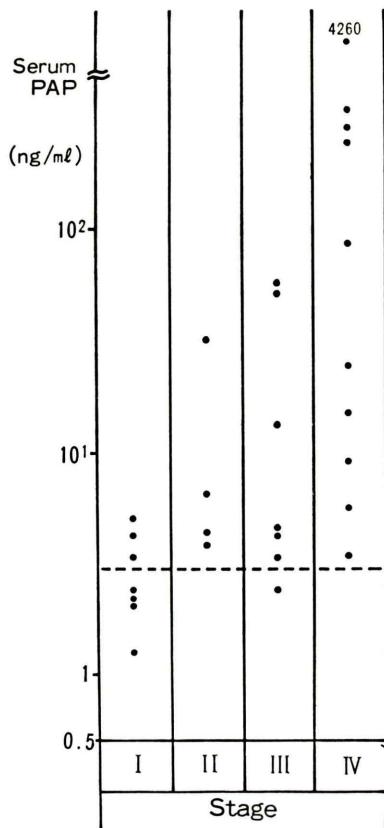


Fig. 2 Serum PAP levels in untreated prostatic cancer.

が進むれば血清 PAP 値が上昇する傾向は認められるが、stage がすすむに従い症例相互の血清 PAP 値の差異は大きくなる傾向も認められた。

V. 抗男性ホルモン療法による 血清 PAP 値の変動

前立腺癌未治療例 10 例において、治療前後の経過における血清 PAP 値の変動を経時的に示したのが Fig. 3 である。治療前いかなる異常値を示す例でも、抗男性ホルモン療法に反応すれば早ければ 1 週間、遅くとも 1 月半以内に血清 PAP 値は 3.0 ng/ml 以下の正常域値に下がってくるようである。しかし治療に抵抗する例では、血清 PAP 値は 3.0 ng/ml 以下には下降しない (Fig. 1 参照)。さらに抗男性ホルモン療法で control されていた例でも、癌の再燃が起これば血清 PAP 値も上昇

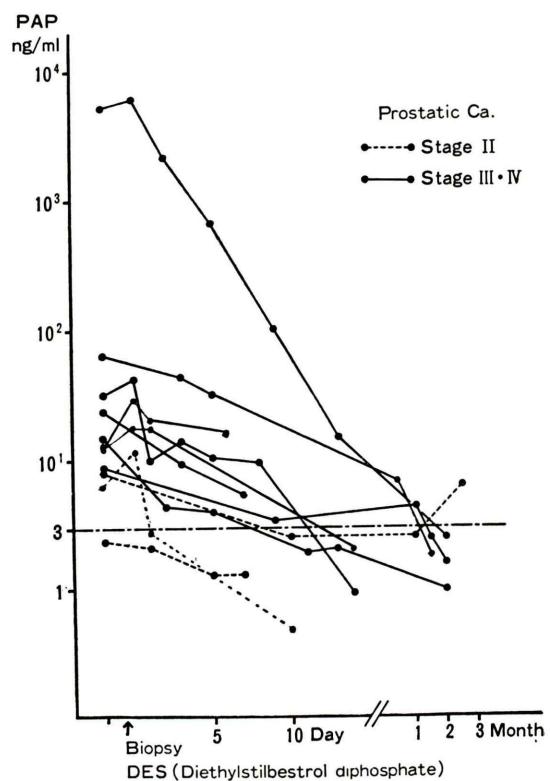


Fig. 3 Serum PAP levels varied by antiandrogen therapy.

してきた。

なお、抗男性ホルモン療法としては、最初の 10 日間 diethylstilbestrol diphosphate 250 mg/day を静注し、その後 300 mg/day 内服を続行するようになり、前述 10 例では除睾術は行っていない。

VI. 考 案

前立腺癌の骨転移を有する患者においては、血清中の酸フォスファターゼ活性が著しく高くなるという事実は、すでに 1936 年に Gutman⁵⁾ らにより指摘されている。しかし酸フォスファターゼは前立腺以外に、赤血球、血小板、白血球、肝、脾、肺、腎などの臓器にも存在しており、前立腺癌に特異的なものではない。そこで前立腺性酸フォスファターゼ (PAP) について、特異性の高い基質や阻害剤を利用する各種測定法が検討されたが、それらの中で L-tartrate を利用する方法が現在広く

臨床に応用されている。ところがさらに高い特異性と感度を有する測定法として、最近免疫学的測定法が開発され、なかでも RIA による測定法が広く普及しつつある^{1, 2, 6, 7)}。

われわれもすでに報告^{3, 4)}した如く、前立腺肥大症組織から PAP を精製し、それをもとに抗人 PAP 家兔血清を作り二抗体法による RIA kit を開発し、臨床的にも好成績を得ている。

RIA による PAP 測定法は、単に前立腺癌の補助診断法として従来法より特異性、感度の点ですぐれているというばかりでなく、前立腺癌のスクリーニングテストとしても有用性をもつものと考えている。

われわれの 621 症例中、血清 PAP 3.0 ng/ml 以上の陽性例を集めると、Table 1 に示すとおりである。すなわち前立腺癌の未治療例では 28 例中 23 例 (82.1%) が陽性であった。以下それぞれ、前立腺癌治療例 15 例/94 例 (16.0%)、前立腺肥大症 34 例/267 例 (12.7%)、前立腺炎 1 例/23 例 (4.3%)、他の悪性腫瘍 5 例/83 例 (6.0%)、他の良性疾患 2 例/126 例 (1.6%) が陽性であった。前立腺癌未治療例で 82.1% 陽性という成績であるが、stage II 以上に限れば 95.2% 陽性となり、前立腺癌のスクリーニングテストとして有用性の高いことを示している。

もちろん前立腺癌と前立腺肥大症の鑑別という観点に立てば、前立腺肥大症で 12.7% 陽性という成績は、前立腺癌の stage I の 42.9% 陽性と考え併せ、充分な成績とはいえない。しかし前立腺癌の stage I は、前立腺肥大症として手術し、そ

Table 1 Cases with serum PAP level exceeded 3.0 ng/ml.

Diseases	No. of Cases	% of over 3.0 ng/ml
Prostatic Cancer		
Untreated	23	82.1
Treated	15	16.0
Benign Prostatic Hyperplasia		
	34	12.7
Prostatitis		
	1	4.3
Other Malignancies		
	5	6.0
Other Benign Diseases		
	2	1.6

の前立腺組織内に限局した癌病巣を見出された例であること、前立腺肥大症例の中には手術前の例も含まれていること、またたとえ手術を受けたとしても前立腺癌の発生母地とも考えられる前立腺外腺は必ずしも剥除されてないこと、などから考えると、今後の追跡検討の結果で再評価すべきかもしれない。事実 Foti ら²⁾の成績も stage I では陽性率 33% と低値である。なおわれわれの前立腺肥大症の陽性例においては、血清値は最高でも 6.6 ng/ml であり、大部分が 5 ng/ml 以下で、10 ng/ml を越える例は 1 例もなかった。

次に先の 621 症例中、血清 PAP 5.0 ng/ml 以上の例を集めると、わずかに 29 例であり、前立腺癌未治療例 16 例、治療例 7 例、前立腺肥大症 4 例、前立腺炎 1 例、他の悪性腫瘍 1 例である。すなわち血清 PAP 5.0 ng/ml 以上の例では約 80% が前立腺癌であった。

以上の事実と Fig. 1 でも判る如く血清 PAP 10 ng/ml を越えた例がすべて前立腺癌であったこと、および Fig. 2 に示した前立腺癌の stage 別の血清 PAP 値などの成績から、本 RIA による血清 PAP 値を利用して前立腺癌をスクリーニングする場合の一つの基準を考えると Table 2 の如くなる。

すなわち 3~5 ng/ml の結果なら再検し、再び同様の結果なら注意深く追跡検査すべきであり、5 ng/ml 以上なら前立腺癌の可能性がある。さらに 10 ng/ml 以上なら前立腺癌の可能性が極めて大きいと考えられる。もし 100 ng/ml を越えるような高値を示す場合は、転移を有する前立腺癌の可能性が大きいといえる。

ところで血清 PAP 値は、前立腺マッサージをはじめ生検、尿道鏡検査、手術など前立腺に対する

Table 2 Screening prostatic cancer with serum PAP level.

Serum PAP Level	Judgment
3.0~5.0 ng/ml	following up carefully.
over 5.0 ng/ml	prostatic cancer suspected.
over 10 ng/ml	prostatic cancer highly suspected.
over 100 ng/ml	prostatic ca. with metastasis highly suspected.
(less 3.0 ng/ml—normal)	

るなんらかの操作や刺激によって、一時的に上昇することが知られており、スクリーニングの場合にも当然それらのことに留意しなければならない。ちなみにわれわれの経験では、前立腺に対する手術以外の操作による血清 PAP 値への影響は、24 時間以内にほとんどなくなるようであった。

RIA による測定では PAP の変動を敏感に検出できることから、スクリーニング以外にも前立腺癌の治療効果の早期判定にも応用できる。Fig. 3 に示した今回の検討結果から考えれば、抗男性ホルモン療法開始後 10~14 日以内に血清 PAP 値が下降傾向を示せば有効、同時間内に血清 PAP 値の下降がないようなら無効との判定もできると思われる。さらに抗男性ホルモン療法により正常域に下降していた血清 PAP 値が、3.0 ng/ml をこえて上昇傾向を示せば、再燃を疑うべきといえよう。

いずれにしても、日本人の前立腺癌は欧米に比して少ないといわれていたが、平均寿命の高齢化に伴い年々増加傾向にある現在、血液検査により前立腺癌のスクリーニングができ、さらに治療後の病勢の推移も敏感に追求できるとすれば、その臨床的価値は極めて高い。stage I の陽性率が低いこと、前立腺肥大症の陽性例をいかにあつかうかなど今後も追求しなければいけない問題は残されているが、当分の間、前立腺癌の臨床では、生化学的診断法として極めて有力な診断情報を提供することは事実である。

VII. 結 語

1) われわれが開発した PAP 測定用 RIA により、臨床例 656 例、972 検体の血清 PAP を測定し、その成績を基に本法による前立腺癌のスクリーニング、治療効果の判定など臨床面での応用を中心に検討した。

2) 前立腺癌未治療例の陽性率は 82.1% で、stage I では 7 例中 3 例 (42.9%), stage II では 4 例中 4 例 (100%), stage III では 7 例中 6 例 (85.7%), stage IV では 10 例中 10 例 (100%) が陽性であつ

た。

3) 抗男性ホルモン療法に反応する例では、早ければ 1 週間、遅くとも 1 月半以内に血清 PAP 値は 3.0 ng/ml 以下の正常域に下降する傾向を示した。

4) スクリーニングの基準として次の如く考える。すなわち血清 PAP 値が 3~5 ng/ml なら再検し、再び同様の結果なら、注意深く追跡検査すべきである。5 ng/ml 以上なら前立腺癌の可能性がある。10 ng/ml 以上なら前立腺癌の可能性が極めて大きい。もし 100 ng/ml を越えるような高値を示す場合は、転移を有する前立腺癌の可能性が大きい。

5) 前立腺癌未治療例においては、抗男性ホルモン療法開始後 10~14 日以内に血清 PAP 値が下降傾向を示せば治療が有効、示さなければ無効と考えてよい。さらに抗男性ホルモン療法により正常化していた血清 PAP 値が、3.0 ng/ml を越えて上昇傾向を示せば再燃をうたがうべきである。

文 献

- 1) Foti AG, Hershman H, Cooper JF: A solid phase radioimmunoassay for human prostatic acid phosphatase. *Cancer Research* **35**: 2446-2452, 1975
- 2) Foti AG, Cooper JF, Hershman H, et al: Detection of prostatic cancer by solid phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. *The New England J of Medicine* **297**: 1357-1361 1977
- 3) 森川惇二, 中村雅行, 森 一泰, 他: ラジオイムノアッセイによるヒト前立腺性酸ホスファターゼの定量法の開発. *Radioisotopes* **29**: 17-22, 1980
- 4) 町田豊平, 三木 誠, 大石幸彦, 他: RIA による前立腺性酸ホスファターゼ測定の価値. *日泌尿会誌*, **72**: 416-422, 1981
- 5) Gutman EB, Sproul EB, Gutman AB: Increased phosphatase activity of bone at site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of prostate gland. *J Urol* **28**: 485-495, 1936
- 6) 石部知行: 前立腺癌の酵素学的研究 VIII. 前立腺性酸ホスファターゼの RIA および酵素法の比較. *日泌尿会誌* **71**: 1484-1488, 1980.
- 7) 藤井光正, 瀧原博史, 安井平造, 他: RIA 法による前立腺性酸ホスファターゼの診断的価値. *泌尿器紀要* **26**: 1263-1270, 1980

Summary

The Value of PAP RIA in Screening Prostatic Cancer and in Detecting Therapeutic Effects

Makoto MIKI*, Toyohei MACHIDA*, Yukihiko OHISHI*, Akira KIDO*,
Munetoshi YANAGISAWA*, Masashige YOSHIDA*, Yoichiro HIGASHI*
and Junji MORIKAWA**

*Department of Urology, Jikei University School of Medicine

**Eiken Immunochemical Laboratory

A double antibody radioimmunoassay (RIA) for human prostatic acid phosphatase (PAP) was developed. The normal upper limit of serum PAP level in the assay was set at 3.0 ng/ml.

By the PAP RIA 972 serum samples from 656 patients, containing 122 patients with prostatic cancer (28 untreated and 94 treated), 267 with benign prostatic hyperplasia, 23 with prostatitis, 83 with other cancers and 126 with other benign diseases were studied.

An elevated serum PAP was found in 82.1% of untreated patients with prostatic cancer, but in 16.0% of treated patients. Sera from untreated patients with prostatic cancer gave positive results in 3/7 of stage A, 4/4 of stage B, 6/7 of stage C and 10/10 of stage D. The highest value of them was 4260 ng/ml in a case of stage D, and all cases with serum PAP level exceeded 100 ng/ml were stage D prostatic cancers. While in 267 patients with benign prostatic hyperplasia, 34 cases (12.7%) had elevated serum PAP levels and the highest value of them was 6.6 ng/ml. Almost all serum PAP

levels of patients with other diseases were normal.

Based on these results, it is evident that the PAP RIA was efficient and distinguished for screening prostatic cancer and valuable for detecting the therapeutic effects.

Of screening prostatic cancer

serum PAP level

- 1) 3.0–5.0 ng/ml—following up carefully.
- 2) over 5.0 ng/ml—prostatic cancer suspected.
- 3) over 10 ng/ml—prostatic cancer highly suspected.
- 4) over 100 ng/ml—prostatic cancer with metastasis suspected.

Of detecting therapeutic effects of antiandrogen-therapy

serum PAP level

- 1) decreasing in 10–14 days —effective.
- 2) non-decreasing in 10–14 days —non-effective.
- 3) increasing in controlled patients—recurrent.

Key words: Prostatic Acid Phosphatase (PAP), Radioimmunoassay, Prostatic Cancer