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

栗	山	学
竹	内	敏
岡	野	学
出	口	隆
藤	本	佳
藤	広	茂
坂	義	人
西	浦	常
		雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 西浦常雄教授)

A NORMAL VALUE OF SERUM PROSTATE ANTIGEN IN JAPANESE MALES AND ITS COMPARISON WITH THAT OF AMERICANS

Manabu Kuriyama, Toshimi Takeuchi, Manabu Okano, Takashi Deguchi,
Yoshinori Fujimoto, Shigeru Fujihiro, Yoshihito Ban
and Tsuneo Nishiura

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. T. Nishiura)

Serum prostate antigen (PA) levels in 158 apparently healthy Japanese were detected with an enzyme immunoassay and these values were compared with those of Americans (n=68). Of 26 sera from females, 2 cases have serum PA of 0.12 and 0.13 ng/ml, respectively. However, in others (92%) serum PA was undetectable (<0.10 ng/ml). A total of 132 sera from males (age; 17-57 y.o., average; 30.7) were evaluated for serum PA values. Of these, in 42 sera (32%), PA could not be detected. Regrading these sera having 0.10 ng/ml of PA, the mean $\pm$ SD was 0.33 ± 0.28 ng/ml. One point two ng/ml, mean + 3S.D., was calculated as an upper cut-off value in normal Japanese males. In prostate cancer patients with pretreatment (n=45), 28 cases (62%) were shifted to positive from 23 patients (51%) whose serum PA levels were greater than an upper cut-off value in Americans, which is 2.5 ng/ml.

要旨: 本邦における前立腺癌の腫瘍マーカーとしての意義を検討するため, 健康人血清中の前立腺抗原 (Prostate antigen: PA) 値を測定し, 既報の米国人正常値, 2.5ng/ml 以下と比較した。検討対象は, 一般検査, 病歴によって異常を認めなかった158例(男; 132, 女; 26)で, 平均年齢は男30.7歳, 女28.5歳であった。血清 PA 値の測定は, 感度0.10ng/ml を有する sandwich type の EIA 法であった。女性例のうち, 24例 (92%) は測定不能で, 残りの2例も, 0.12, 0.13ng/ml と低値であった。一方, 男性例では, 42例 (32.%) が感度以下で, 最高値は1.8ng/ml であった。測定不能例を0.10ng/ml とみなすと, 男性例における平均値 $\pm$ 標準偏差 (S.D.) は, 0.33 ± 0.28 ng/ml となり, 平均値+3S.D.を正常上限値とすると, 1.2ng/ml 以下が本邦成人男子の正常値と考えられた。米国人における正常値は ≤ 2.5 ng/ml であるが, 45例の前立腺癌患者における成績の米国人の正常値による陽性率は51% (23/45) となるが, 上述の本邦の正常値によれば62% (28/45) へと上昇した。

緒 言

1979年 M.C. Wang ら¹⁾によって精製された前立腺抗原 (Prostate antigen, PA) は、前立腺癌において Prostatic acid phosphatase (PAP) に次ぐ、第2の腫瘍マーカーとして検討されている^{2)~11)}。著者らも、本抗原の日本人前立腺癌患者における評価を目的に、種々の検討を行ってきた^{12)~14)}。しかし、現在のところ、米国人における結果⁴⁾に比して、特異性は非常に高いが、前立腺癌診断率は低いという結果を得ている¹²⁾¹³⁾。また、前立腺癌における血清 PA 値の分布も、米国人症例に高値は多い。そこで本論文では、両国における血清 PA 値の量的差異の有無を検討し、あわせて日本人成人男子における正常上限値を決定する検討を行なった。

材料ならびに方法

岐阜大学医学部附属病院中央検査部においてストックされた緊急輸血用の供血者の血清158例を用いた。すべて、病歴上既往の疾病を認めず、また、末梢血、肝機能、生化学、Hb 抗原、ワッセルマン反応なども正常であった。男性例は132例、年齢は17~57歳(平均30.7)に分布し、女性例は26例、19~46歳(平均28.5)であった。

血清 PA 値は、既報⁴⁾のように、精製 PA を standard とし、家兎に免疫して作製した抗血清の IgG 分画に、CNBr-activated Sepharose 4B, horseradish peroxidase を label して、sandwich type の EIA 法を用いて測定した。最終の酵素反応基質には、*o*-dianisidine を用い、分光光度計で、403nm を比色した。

さらに、竹内らの報告¹²⁾した、本邦尿路疾患患者の血清 PA 値のデータから、各種疾患における陽性率を求めた。なお、検討対象症例は、全て治療前であった。

結 果

日本人健常者の血清 PA 値を、既報⁴⁾の68例の米国人のそれと対比したのが、Fig. 1 である。男性例では、測定不能 ($<0.10\text{ng/ml}$) が42例 (32%) に認め、最高値は 1.8ng/ml であった。中間値は 0.18ng/ml にあった。 $<0.10\text{ng/ml}$ 群を感度である 0.10ng/ml とみなすと、平均値は 0.33ng/ml 、標準偏差値 (S.D.) は 0.28ng/ml となった。平均 $+3\text{S.D.}$ を正常上限値とすると、 1.2ng/ml となった。一方、女性例では2例に各々 0.12 、 0.13ng/ml と測定しえたが、残り24例 (92%) は 0.10ng/ml 以下であった。

ついで、男性例において、年齢別に血清 PA 値の分布をみた (Table 1, Fig. 2)。各年齢群における分布に

Fig. 1 Distribution of serum PA values in healthy controls

Fig. 2 Distribution of serum PA values by age in Japanese healthy males controls

は著変なく、加齢による一定の傾向は認められなかった。先述の 1.2ng/ml を越す例は、1例 (40歳例) で、132例中の1%にあたった。

Table 1 Serum PA level by age in Japanese healthy males

Age	No. examined	Serum PA (ng/ml)			
		Range	Mean $\pm$ S.D.	<0.10(%)a	>1.2(%)b
- 19	3	<0.10-0.76	0.37	1(33)	0
20 - 29	61	<0.10-1.1	0.31 $\pm$ 0.25	19(39)	0
30 - 39	48	<0.10-0.80	0.29 $\pm$ 0.23	17(35)	0
40 - 49	15	<0.10-1.8	0.46 $\pm$ 0.47	3(20)	1(7)
50 -	5	<0.10-0.84	0.38 $\pm$ 0.33	2(40)	0
Total	132	<0.10-1.8	0.33 $\pm$ 0.28	42(32)	1(1)

a) 0.10 ng/ml; a sensitivity of this assay system.

b) 1.2 ng/ml; an upper normal limit, mean + 3S.D. in all normal subjects.

Table 2 Serum PA level in various urological diseases in male Japanese.

Groups	No. examined	Serum PA (ng/ml)			
		Range	Mean $\pm$ S.D.	>1.2(%)a	>2.5(%)b
Normal human subject	132	<0.10- 1.8	0.33 $\pm$ 0.28	1(1)	0
Nonprostatic cancer	61			8(13)	0
Bladder tumor	28	<0.10- 2.2	0.61 $\pm$ 0.54	3(11)	0
Renal pelvic tumor	12	<0.10- 1.4	0.34 $\pm$ 0.37	1(8)	0
Renal cell carcinoma	11	<0.10- 2.0	0.65 $\pm$ 0.74	3(28)	0
Other tumors	10	<0.10- 1.3	0.40 $\pm$ 0.43	1(10)	0
Prostatitis	9	<0.10- 1.0	0.34 $\pm$ 0.32	0	0
BPH	29	<0.10- 2.7	0.83 $\pm$ 0.80	8(23)	2(7)
Prostate cancer	45	<0.10-22	4.67 $\pm$ 5.50	28(62)	23(51)

a) 1.2 ng/ml; An upper normal limit, mean + 3S.D. in normal male subjects.

b) 2.5 ng/ml; An upper normal limit of Americans (Ref. #4).

Table 3 Serum PA level in various diseases in Americans

Groups	No. examined	Serum PA (ng/ml)				
		Male			Female	
		n	Range	Mean $\pm$ S.D.	>2.5(%)a	n Range
Normal human subjects	68	51	<0.10- 2.6	0.47 $\pm$ 0.66	1(2)	17 <0.10
Nonprostatic cancer	166	122			3(2)	44
Lung cancer	76	59	<0.10- 2.6	0.55 $\pm$ 0.63	1(2)	17 <0.10
Breast cancer	5					5 <0.10
Upper G.I. cancer	40	35	<0.10- 1.5	0.33 $\pm$ 0.34	0	5 <0.10
Colorectal cancer	45	28	<0.10- 3.0	0.73 $\pm$ 0.78	2(7)	17 <0.10
BPH	29	29	0.26- 8.0	2.6 $\pm$ 2.0	12(41)	
Prostate cancer	570	570			445(78)	
Stage A	16	16	0.60- 14	4.9 $\pm$ 3.5	11(69)	
Stage B	57	57	0.40- 22	5.0 $\pm$ 3.8	40(70)	
Stage C	83	83	0.30-100	10.4 $\pm$ 16.5	58(70)	
Stage D	412	412	0.19-270	22.8 $\pm$ 29.3	336(82)	

a) Upper normal limit, mean + 3S.D. in normal male subjects.

さらに、種々の尿路疾患における陽性率を検討すると(Table 2), 前立腺以外の尿路・性器腫瘍患者の13%(8/61), 前立腺炎症例では0%(0/5), 前立腺肥大症例では28%(8/29)となり, 前立腺癌患者では62%(28/45)の陽性率となった。

Table 3 には、既報⁴⁾の米国人血清 PA 値のデータに、症例数を増して、合計833例の結果を掲げた。健常男子51例の平均値+3S.D., 2.5ng/ml を越す陽性率は、肺・消化器癌患者の2%, 前立腺肥大症の41%, stage D が72%と多くを占めた前立腺癌では78%であった。本検討では、前立腺癌患者に対する血清 PA 値による感

度は78%(445/570), 特異性は94%(247/263)であった。

考 察

前立腺癌における前立腺抗原(PA)の検討は、その分離・精製がアメリカで行なわれたこともあって、米国人を対象にして行なわれてきた³⁾⁻¹¹⁾。しかし、これらの結果をそのまま、日本人前立腺癌患者にあてはめるのは、本疾患の発生頻度そのものも両国間で大きく異なっており、必ずしも正しくないのかもしれない。事実、著者らの検討⁴⁾¹²⁾でも、前立腺癌患者の血清 PA 値の分布には、大きな差を認めている。本検討では、こ

れら米国人症例の血清 PA 値をコントロールとして、本邦成人の正常値を決定しようとするものである。

132例の検討から、日本人健康成人男子の血清 PA 値は、0.10以下から1.8ng/ml に分布しており米国人の<0.10~2.6ng/ml に比して低めであった。しかし、測定不能例は32%と、米国人55% (28/51) に比べ、逆に少なく、日本人の方が狭い範囲に分布していた。平均値など統計処理のうえで、測定不能例のとりあつかい方には種々意見があるが、cut-off 値を高めに設定するために、感度である0.10ng/ml とみなすと、本邦例では、 0.33 ± 0.28 ng/ml の平均値 $\pm$ S.D.が得られ、米国人の 0.47 ± 0.66 ng/ml より低値であった。平均値+3S.D. (=99パーセンタイル) を正常上限とみなすと、米国人のは2.5ng/ml であるが、本邦人では1.2ng/ml と半減した。米国人健康者血清が主として Red Cross を中心とする volunteers から得られ、年齢も24~65歳と判明しているが、個々の症例での背景が不明で、速断は危険であるが、健康人においても、両国間に血清 PA 値に差異がみられた。この原因として、前立腺重量の差(個々の腺上皮細胞が分泌しうる PA 量が同じとして)や、潜在性の肥大症や癌の有無の多少などを推測しうるが、詳細は不明である。

加齢と血清 PA 値の間にも、一定の傾向は認められなかった。この点は、前立腺発生のどの時期から血中に PA を express しうるかという興味深い問題の他に、正常値を求めるさいに通常要求される Age match という点を必ずしも必要としないことを裏づけ、本検討のように、比較的若年者層の値で代表しても可能と思われた。

上記の検討に基づいて、本邦尿路疾患における血清 PA 値の陽性率を再計算した。2.5ng/ml を upper cut-off value にしていた時には、治療前立腺癌患者の陽性率は51%と低かったが、その分99%という高い特異性を示していた。1.2ng/ml を上限値にすると、非前立腺癌患者の13% (8/61) に陽性例が出現したが、これは主として腎細胞癌によるもので、以前竹内ら¹³⁾が報告した尿中 PA 値の高値例に本疾患が多いことも合わせ、興味深い。免疫組織学¹⁵⁾、Tissue homogenate を用いた EIA 法⁴⁾では否定的ではあるが、腎もしくは腫瘍細胞内に、EIA に用いた抗体と cross reaction する物質が存在しているのかもしれない。また、米国人症例では、検討されなかった前立腺炎の症例では、全く陽性例はみつけられなかった。さらに、前立腺肥大症群でも、やや高めの陽性率ではあったが、28%と腎細

胞癌例と同じであった。前立腺癌患者の陽性率は62%と上昇したが、非前立腺癌症例に陽性例が出現したため93% (214/231) の特異性となった。

結 語

Prostate antigen (PA) の、本邦成人男子の正常値を決定する目的で、健康人血清中の PA 値を、EIA 法で測定した。132例の男性例での検討では、加齢による差異は認めず、平均値0.33、標準偏差0.28ng/ml を得た。平均+3S.D.から、1.2ng/ml を正常上限値と設定した。141例の尿路疾患における検討では、前立腺癌に対する陽性率は62%であった。

稿を終るにあたり血清の供与をうけました本院中央検査部、副検査技師長中村茂孝氏に深謝いたします。

本論文の要旨は、第42回日本癌学会総会(1983年、名古屋)で発表した。また、本研究の一部は、文部省科学研究費(一般研究(B)、課題番号57480305)によってなされたことを付記します。

文 献

- 1) Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, 17, 159-163, 1979.
- 2) Wang, M.C., Kuriyama, M., Papsidero, L.D., Loo, R.M., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Prostate antigen of human cancer patients. In *Method in Cancer Research*, Busch, H., Vol. XIX, p. 179, Academic Press, New York, 1982.
- 3) Papsidero, L.D., Wang, M.C., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.*, 40, 2428-2432, 1980.
- 4) Kuriyama, M., Wang, M.C., Papsidero, L.D., Killian, C.S., Shimano, T., Valenzuela, L.A., Nishiura, T., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Quantitation of prostate-specific antigen by sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res.*, 40, 4658-4662, 1980.
- 5) Papsidero, L.D., Wang, M.C., Kuriyama, M., Horoszewicz, J.S., Leong, S.S., Groghan, G.A., Valenzuela, L.A., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Human prostate epithelial cell-specific antigen. In *The Prostatic Cell: Structure and Function*, Murphy, G.P., Part A. p. 435, Alan, R., Liss Inc., New York, 1981.
- 6) Kuriyama, M., Wang, M.C., Lee, C.L., Papsidero, L.D., Killian, C.S., Inaji, H., Slack, N.H., Nishiura, T., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Use of human prostate-specific antigen in

- monitoring prostate cancer. *Cancer Res.*, **41**, 3874—3876, 1981.
- 7) Kuriyama, M., Wang, M.C., Lee, C.L., Killian, C. S., Papsidero, L.D., Inaji, H., Loo, R.M., Lin, M. F., Nishiura, T., Slack, N.H., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Multiple marker evaluation in human prostate cancer with the use of tissue specific antigens. *J.N.C.I.*, **68**, 99—105, 1982.
 - 8) Kuriyama, M., Loo, R., Wang, M.C., Lee, C.L., Killian, C.S., Papsidero, L.D., Inaji, H., Nishiura, T., Slack, N.H., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen in prostate cancer. In *International Advances in Surgical Oncology*, Murphy, G.P., Vol. 5. p. 29, Alan, R., Liss Inc., New York, 1982.
 - 9) Papsidero, L.D., Groghan, G.A., Wang, M.C., Kuriyama, M., Johnson, E.D., Valenzuela, L.A. and Chu, T.M.: Monoclonal antibody (F5) to human prostate antigen. *Hybridoma*, **2**, 139—147, 1983.
 - 10) 栗山 学, 竹内敏視, 岡野 学, 藤本佳則, 藤広 茂, 酒井俊助, 坂 義人, 河田幸道, 西浦常雄: EIA法を用いた血清前立腺抗原および前立腺性酸生
 - フォスファターゼ結合グロブリンの測定. *日泌尿会誌*, **74**, 1186—1192, 1983.
 - 11) Chu, T.M., Kuriyama, M., Johnson, E.D., Papsidero, L.D., Killian, C.S., Murphy, G.P. and Wang, M.C.: Circulating antibody to prostate antigen in patients with prostate cancer. *Transplantation Proc.*, (in press, 1983).
 - 12) Takeuchi, T., Kuriyama, M., Fujihiro, S., Fujimoto, Y., Okano, M. and Nishiura, T.: Evaluation of serum prostate-specific antigen in urological cancers. *J. Surg. Oncol.*, **24**, 157—160, 1983.
 - 13) 竹内敏視, 栗山 学, 藤本佳則, 藤広 茂, 河田幸道, 西浦常雄: 尿中の前立腺特異抗原. 第71回日本泌尿器科学会総会, 1983, 大阪 (演).
 - 14) 岡野 学, 出口 隆, 竹内敏視, 栗山 学, 西浦常雄: 前立腺特異抗原の組織内局在の検討. *泌尿紀要*, **29**, 1369—1371, 1983.
 - 15) Nadi, M., Tabei, S.Z., Castro, A., Chu, T.M., Murphy, G.P., Wang, M.C. and Morales, A.R.: Prostate-specific antigen: An immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer*, **48**, 1229—1239, 1981.

(1983年11月21日受付)