前立腺癌の前立腺性酸性フォスファターゼおよび 前立腺特異抗原の組織化学

山 口 邦 雄
角 谷 秀 典
千葉大学泌尿器科 (主任: 島崎 淳教授) 布 施 秀 樹
伊 藤 晴 夫
島 崎 淳
千葉大学第1病理 松 寄 理

IMMUNOPEROXIDASE LOCALIZATION OF PROSTATIC ACID PHOSPHATASE, PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN AND GAMMA SEMINOPROTEIN IN PRIMARY AND METASTATIC PROSTATIC CARCINOMA

Kunio Yamaguchi, Hidenori Sumiya, Hideki Fuse, Haruo Ito and Jun Shimazaki

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof. J. Shimazaki)

Osamu Matsuzaki

Department of First Pathology, School of Medicine, Chiba University

The immunoperoxidase techniques for prostatic acid phosphatase, prostate specific antigen and gamma-seminoprotein were used to evaluate autopsy materials from 9 patients with multiple prostatic metastases and 52 with primary prostatic carcinoma.

All specimens of primary and metastatic prostatic carcinomas stained positively.

Histochemical observation of prostatic acid phosphatase, prostate specific antigen and gamma-seminoprotein was useful for the detection of the prostatic origin of the metastases.

要旨: 前立腺癌治療前原発巣52例および剖検例9例を対象として, 前立腺酸性フォスファターゼ, 前立腺特異抗原・ガンマセミノプロテインを組織化学的に検査し, 原発巣と転移巣および転移巣間の染色性の比較を行なった。

治療前原発巣は, おもに針生検で得られたものを, 転移巣は剖検時に採取したものをを用いた。いずれもホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた。染色は市販のキットを用い peroxidase anti-peroxidase 法にて行なった。

治療前前立腺癌組織では, PAP, PA および γ -Sm は組織化学的に全例陽性であった。

剖検9例でも, PAP, PA および γ -Sm は原発巣とすべての転移巣で陽性であり, リンパ節・肺・骨・肝の順により染色性を示した。

PAP および γ -sm の組織化学的検査にて, 転移巣より原発巣が決定できた1例を経験した。

結 言

近年前立腺癌についての関連抗原が精製され, 組織化学的検査に用いられるようになった。今回これらの抗原として前立腺性酸性フォスファターゼ (Prostatic acid phosphatase: PAP), 前立腺特異抗原 (Prostate

specific antigen: PA), および Gamma-Seminoprotein (γ -Sm) を, 前立腺癌組織について組織化学的に検査し, 治療前原発巣と転移巣との比較を行った。

対象および方法

前立腺癌治療前原発巣52例, 剖検例9例を検査材料

表 1 対象

前立腺癌原発巣 52例			
組織分化度		進 展 度	
高 分 化 型	6例	A	0
中等度分化型	32例	B	5
低 分 化 型	14例	C	7
		D	40
剖 検 例 9例			
原 発 巣	9例		
リンパ節	9例		
肺	5例		
骨	5例		
肝	3例		
膀胱	2例		
腎	1例		
乳 腺	1例		

とした。これらの組織分化度¹⁾，進展度²⁾および用いた転移巣は表 1 に示した（表 1）。

治療前原発巣は，おもに針生検で得られたものを，一部手術により得られたものを用いた。転移巣は，剖検時に採取したものを用いた。いずれも，ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた。

染色は Peroxidase-antiperoxidase 法を用いて行なった。PAP は Ortho Diagnostic Systems, PA は Dako 社, γ-Sm は中外製薬のキットを用いた。

内分泌療法として全例に去勢および同時にジェテルスチールベストロール連日250－500mg 投与を1カ月間行い，以後ヘキセストロール30mg またはエチニルエストラジオール1.5～3mg を投与した。効果の判定は，治療開始6カ月後に，National Prostatic Cancer Project の基準³⁾を用いて行なった。

組織染色性は，陽性を示す細胞の比率で，3段階に分類した。すなわち全体の2/3以上の細胞が染色されているもの（2/3<），全体の1/2前後のもの（1/3<2/3），全体の1/3以下のもの（1/3<）である。

結 果

1. 治療前原発巣における PAP, PA, γ-Sm の陽性率

全例陽性であり，3 者とも陽性率は100%であった。

2. 剖検時転移巣の PAP, PA, γ-Sm の陽性率（表 2）

a) リンパ節（9 例）

PA, γ-Sm では，2/3以上の良好な染色性が大部分で得られた。両者ともに陽性率は100%であった。PAP も陽性率は100%であったが，染色性は PA, γ-Sm よりや

表 2 剖検時転移巣の PAP, PA, γ-Sm の染色性

a) リンパ節（9 例）

	1/3 以下	1/3< 2/3	2/3以上
PA	1	1	7
γ-Sm	1		8
PAP		4	5

b) 肺（5 例）

	1/3以下	1/3< 2/3	2/3以上
PA			5
γ-Sm			5
PAP			5

c) 骨（5 例）

	1/3以下	1/3< 2/3	2/3以上
PA	1	1	3
γ-Sm	1		4
PAP		2	3

d) 肝（3 例）

	1/3以下	1/3< 2/3	2/3以上
PA		1	2
γ-Sm		2	1
PAP		1	2

e) 膀胱（2 例）

	1/3以下	1/3< 2/3	2/3以上
PA	2		
γ-Sm	1	1	
PAP	1	1	

や劣っていた（表 2，a）。

b) 肺（5 例）

三者ともに100%の陽性率で，2/3以上の染色性が全例で得られた（表 2，b）。

c) 骨（5 例）

三者ともに100%の陽性率であったが，染色性は肺転移巣よりやや劣っていた（表 2，c）。

d) 肝（3 例）

三者ともに100%の陽性率であった。染色性は良好で1/3以下の例はなかった（表 2，d）。

e) 膀胱

三者ともに，陽性率は100%であった。染色性は1/3以下の例が多く他の転移巣よりは劣っていた（表 2，e）。

3. 治療前と剖検時における原発巣の比較

剖検 9 例の剖検時原発巣の染色性は良好であり，陽性率は100%であった（表 3， a）。

4 例の治療前と剖検時の原発巣の比較では 4 例中 3 例で剖検時原発巣の方がよい染色性を示し， 1 例は同程度であった（表 3， b）。

4. 症例別転移巣染色性の比較

PA および PAP では，膀胱以外ではほぼ全例同様の傾向を示した。γ-Sm では 1 例を除いて，転移巣は原発巣と同等あるいは以上の良好な染色性を示した（図 1， 2， 3）。

次に原発巣の決定に関連抗原の検査が有用であった 1 例を報告する。

〔症例〕

60歳男性。職業：教員

排尿困難を主訴に他院受診し，前立腺癌と診断された。生検による病理診断は，中等度分化型腺癌であっ

表 3 治療前と剖検時の原発巣の比較

a) 剖検時原発巣の染色性（9 例）

	1/3以下	1/3< <2/3	2/3以上
PA	1	5	3
γ-Sm	1	5	3
PAP	1	4	4

b) 治療前原発巣の染色性（4 例）

	1/3以下	1/3< <2/3	2/3以上
PA		4	
γ-Sm		4	
PAP		4	

図 1 転移巣別にみた PAP の染色性

図 2 転移巣別にみた PA の染色性

図 3 転移巣別にみた γ-Sm の染色性

図 4 喀痰塗抹標本を用いた γ-Sm 染色
細胞質が，陽性に染色された。

た。Radioimmunoassayによる血中酸性フォスファターゼ値は、治療の前後を通じて正常範囲にあった。内分泌療法にて局所は縮小したが、5ヵ月後に胸部X線写真にて右下肺野の異常陰影が認められた。気管支鏡および擦過細胞診より腺癌と判明した。しかし原発性肺癌との鑑別診断が困難であった。そこで喀痰を用いて、PAPおよび γ -Smの組織化学的検査を行なった(図4)。いずれも陽性であり前立腺癌の肺転移と診断した。

考 察

PAP, PA および γ -Sm はいずれも原発巣・転移巣ともに組織の染色性は良好であり、強弱を問わなければ全例陽性であった。

Lippert ら⁴⁾は、PAPの染色性について正常および肥大症前立腺の上皮は一樣に染まるが、核は染まらず、癌では染色は一樣でないと報告している。Nadji ら⁹⁾は、Paranuclear areaが強いという。我々も同様で、同一組織内に染色性の強弱があり、また個々の細胞間にも同様の強弱があった。これはcell cycleの差による可能性もあろうが、癌細胞の多様性によるものと考えられる。そして、細胞質のみが染色され、核や間質は染色されなかった。

なお、我々は染色に市販のキットを用いたが、Benz ら⁹⁾の言うように十分満足できる結果であった。

PAPの組織化学的検査の報告は多い^{7,8)}。いずれも我々と同様に97~100%の高い陽性率を示している。しかしStein ら⁹⁾のように原発巣の生検で、37例中30例(81%)のごとく低い陽性率の報告もある。

剖検例転移巣に関して、Nadji ら⁹⁾は剖検13例ですべて陽性であり、分化度とは無関係であったという。Lippert ら⁴⁾は、染色の強さも分化度とは無関係であったという。我々の結果も全例全転移巣で陽性であり一致する。

転移巣別にみると、Stein ら⁹⁾は肝・副腎・大腸の染色性が劣るというが、自験例では肝は良好な染色性を示した。膀胱転移巣はやや劣っていた。この理由は不明である。

PAは、Wang ら¹⁰⁾により精製されたものであるが、PAの組織学的染色をみるとNadji ら¹¹⁾は前立腺癌122例全例で陽性であったという。

Stein ら¹²⁾は、原発巣は14例15検体中13検体が陽性で86%の陽性率であったという。彼らの報告では、PAの陽性率は分化度と関係があり低分化型は陽性率が低く、PAPとの併用にて精度が向上するという。Epstein

ら¹³⁾もPAの陰性例や弱陽性例では癌の進行がみられたという。我々の結果では全例陽性であり岡野ら¹⁴⁾と同様であった。しかし分化度とは無関係であった¹⁵⁾。Ghazizadeh ら¹⁶⁾も分化度に関係なく、原発巣転移巣ともよく染まるという。

γ -Smの組織化学的検査の報告は少い。岡部ら¹⁷⁾は高分化型は強く染まり分化度と関係があったと言うが、我々の結果では分化度との関係はなかった。また γ -SmとPAは酷似した染色性を示していたが、岡部ら¹⁸⁾は共通抗原の可能性を示唆している。

原発巣の決定に有用であった一例を報告したが、Nystrom ら¹⁹⁾によれば、前立腺癌は原発不明癌の2%を占めていると言うので、特異性のある抗原での診断が応用される。Allholf ら²⁰⁾も24例の悪性腫瘍中原発不明の12例では、9例がPAP, PA陽性、2例はPAのみ陽性であり、転移性腫瘍で原発不明の12例では、6例でPAP, PAともに陽性であり、前立腺癌と判明したと報告している。我々の症例も、PAP, γ -Smの検査が転移巣よりの原発巣の決定の有用であった。

結 語

1. 治療前前立腺癌組織では、PAP, PA および γ -Smは組織化学的に全例で陽性であり、染色性も3者間に差がなかった。

2. 剖検9例でPAP, PA および γ -Smは、原発巣とすべての転移巣で陽性であった。リンパ節・肺・骨・肝の順により染色性を示した。

3. PAP, PA および γ -Smの組織化学的検査は、転移巣よりの原発巣の決定に有用であった。

本論文の要旨は、第431回日本泌尿器科学会東京地方会において発表した。

文 献

- 1) Gleason, D.F.: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother. Rep.*, 50, 125-128, 1966.
- 2) Catalona, W.J. and Scott, W.W.: Carcinoma of the prostate. *Campbell's Urology*, Vol. 2, Harrison, J.H., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D., Stamey, T.A. and Walsh, P.C. (Eds), W.B. Saunders, Co. Philadelphia, 4th edition. p. 1093-1095, 1979.
- 3) Murphy, G.P., Saroff, J., Joiner, J.R., Prout, G. R., Gibbons, R.P., Schmidt, J.D., Johnson, D.E. and Scott, W.W.: Chemotherapy of advanced prostatic cancer by the national prostatic cancer project. *Semin. Oncol.*, 3, 103-106, 1976.
- 4) Lippert, M.C., Bensimon, H. and Javadpour, N.:

- Immunoperoxidase staining of acid phosphatase in human prostatic tissue. *J. Urol.*, 128, 1114—1116, 1982.
- 5) Nadji, M., Tabei, S., Castro, A., Chu, T.M. and Morales, A.R.: Prostatic origin of tumors. An immunohistochemical study. *Am. J. Clin. Pathol.*, 73, 735—739, 1980.
 - 6) Bentz, M.S., Cohen, C., Budgeon, L.R. and Demers, L.M.: Evaluation of commercial immunoperoxidase kits in diagnosis of prostate carcinoma. *Urology*, 23, 75—78, 1984.
 - 7) Jobsis, A.C., DeVries, G.P., Anholt, R.P. and Sanders, G.T.B.: Demonstration of the prostatic origin of metastases. *Cancer*, 41, 1788—1793, 1978.
 - 8) Li, C.Y., Lam, W.K. and Yam, L.T.: Immunohistochemical diagnosis of prostatic cancer with metastases. *Cancer*, 46, 706—712, 1980.
 - 9) Stein, B.S., Vangore, S. and Petersen, R.O.: Immunoperoxidase localization of prostatic antigens. Comparison of primary and metastatic site. *Urology*, 24, 146—152, 1984.
 - 10) 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.
 - 11) Nadji, M., Tabei, S.Z., Castro, A., Chu, T.M., Murphy, G.P., Wang, M.C. and Morales, A.R.: Prostatic-specific antigen: An immunohistologic marker for prostatic neoplasms. *Cancer*, 48, 1229—1232, 1981.
 - 12) Stein, B.S., Petersen, R.O., Vangore, S. and Kendall, A.R.: Immunoperoxidase localization of prostate-specific antigen. *Am. J. Surg. Pathol.*, 6, 553—557, 1982.
 - 13) Epstein, J.I. and Eggleston, J.C.: Immunohistochemical localization of prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen in stage A₂ adenocarcinoma of the prostate: Prognostic implications. *Hum. Pathol.*, 15, 853—859, 1984.
 - 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) Ito, H., Yamaguchi, K., Sumiya, H., Matsuzaki, O. and Shimazaki, J.: Histochemical study of R 1881-binding protein, prostatic acid phosphatase, prostate specific antigen and γ -seminal protein on prostatic cancer. *Eur. Urol.* 12, 49—53, 1986.
 - 16) Ghazizadeh, M., Kagawa, S., Maebayashi, K., Izumi, K. and Kurokawa, K.: Prostatic origin of metastases: Immunoperoxidase localization of prostatic-specific antigen. *Urol. Int.*, 39, 9—12, 1984.
 - 17) 岡部 勉, 江藤耕作: 前立腺特異抗原(γ -Seminal protein, β -Microseminoprotein)に関する臨床的研究. 第1報, 免疫組織化学的検討. 日泌尿会誌, 74, 1313—1319, 1983.
 - 18) 岡部 勉, 江藤耕作: 前立腺特異抗原(γ -Seminal protein, β -Microseminoprotein)に関する臨床的研究. 第2報, 前立腺癌患者血清中の γ -Seminal protein および β -Microseminoprotein の測定. 日泌尿会誌, 74, 1320—1325, 1983.
 - 19) Nystrom, J.S., Weiner, J.M., Wolf, A.M., Bateman, J.R. and Viola, M.V.: Identifying the primary site of metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. *J.A.M.A.*, 241, 381—383, 1979.
 - 20) Allhoff, E.P., Proppe, K.H., Chapman, C.M., Lin, C.W. and Prout, G.R. Jr.: Evaluation of prostate specific acid phosphatase and prostate specific antigen in identification of prostatic cancer. *J. Urol.*, 129, 315—318, 1983.

(1985年8月6日受付)