新しい EIA による前立腺特異抗原の測定, とくに早期前立腺癌と 前立腺肥大症との鑑別診断における有用性について

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

栗山 学 江崎 奈々 篠田 育男
伊藤 慎一 山田伸一郎 徳山 宏基
出口 隆 高橋 義人 河田 幸道

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

秋 元 晋 島 崎 淳

MEASUREMENT OF SERUM PA VALUES BY A NEWLY DEVELOPED ENZYME IMMUNOASSAY

Manabu Kuriyama, Nana Esaki, Ikuo Shinoda, Shin-ichi Ito, Shin-ichiro Yamada,
Kouki Tokuyama, Takashi Deguchi, Yoshito Takahashi and Yukimichi Kawada

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. Y. Kawada, M.D.)

Susumu Akimoto and Jun Shimazaki

Department of Urology, School of Medicine, University of Chiba

(Director: Prof. J. Shimazaki, M.D.)

Serum prostate-specific antigen (PA) values detected by a newly developed enzyme immunoassay (EIA, MARKIT-M PA) as a successor of MARKIT-F PA, which has been a leading kit in Japan, were evaluated for its role in the diagnosis of cancer of the prostate and follow-up of the patients afflicted with the disease. The system is one-step sandwich type EIA using horseradish peroxidase as a tracer and has 0.50 – 100 ng/ml of detectable range with small amount of sample volume (25 μ l) and reliable quality control data. Furthermore, serum PA values detected by the assay were almost equivocal to those detected by MARKIT-F PA. Serum PA values in prostate cancer patients (n=122) were statistically higher than those in normal males (n=90), urological malignancies other than prostate cancer (n=48) or benign prostatic hypertrophy (BPH, n=73). Even in the patients with stage A and B prostate cancer, serum PA values were observed to be statistically higher than those in BPH cases. If 3.6 ng/ml was used, which is normal value in MARKIT-F PA, as a cut-off value and BPH cases as a control, the sensitivity, specificity and efficacy for diagnosis of prostate cancer were 77.9, 91.8 and 83.1%, respectively, which showed the best results during the range examined. Serially determined serum PA values in following up the patients with prostate cancer were confirmed to be highly effective to evaluate treatment responses. These results suggest that MARKIT-M PA is thought to be one of the best tool for determination of serum PA values.

Key words: prostate-specific antigen, prostate cancer, tumor marker

要旨: MARKIT-F PA の改良法として新たに開発された酵素免疫測定法 (EIA) である MARKIT-M PA によって測定された血清前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen, PA) 値の, 前立腺癌の血清診断とフォローアップにおける意義について検討した。本法は, one-step sandwich type EIA で, トレーサー酵素は horseradish peroxidase であり, 0.50~100ng/ml の測定範囲を有するとともに, 検体量も 25 μ l と少量で測定可能であり, さらに再現性試験の結果, 信頼性の高い測定系であることが判明した。また, 従来法である MARKIT-F PA とほぼ同一の血清値を示すことも確認できた。前立腺癌患者 (n=122) の血清 PA 値は, 健常男性 (n=90), 非前立腺尿路悪性腫瘍 (n=48), BPH (n=73) のいずれの

群とも有意に高値であった。さらに、stage A, B 前立腺癌症例群も、BPH 群より有意 ($p<0.01$) に高値を示すことが観察され、本法の最大の特長と考えられた。MARKIT-F PA の正常値である3.6ng/ml を cut-off 値、BPH 症例を対照として前立腺癌診断の感度・特異性・診断効率を検討すると、各々77.9, 91.8, 83.1%となり、検討した範囲では最も優れた診断効率であった。一方、前立腺癌患者のフォローアップにおける血清 PA 値の測定は、治療経過の観察・評価にきわめて有用であることが判明した。以上から、MARKIT-M PA は、血清 PA 測定に関して現状では最も優れた方法であろうと考えられた。

キーワード：前立腺特異抗原、前立腺癌、腫瘍マーカー

結 言

前立腺特異抗原 (prostate-specific antigen, PA または PSA) は、前立腺上皮に局在する糖蛋白であり¹⁾、その臨床的意義は著者らの検討をはじめとして、すでに確立されている^{2)~6)}。従来、わが国における血清 PA 値の測定は、enzyme immunoassay (EIA) の MARKIT-F PA⁷⁾と radioimmunoassay (RIA) の EIKEN PA⁸⁾によって行われてきたが、最近種々の測定用キットが輸入承認ないし独自に開発されて、臨床の場で用いられている⁹⁾¹⁰⁾。

今回、MARKIT-F PA の改良法ともいえるべきプレート法の EIA である MARKIT-M PA (大日本製薬製) の臨床的意義と従来の方法との相関性に関して、2 施設の共同研究を行ったので報告する。

対象と方法

測定した血清は、1991年4月から10月の間に、岐阜大学と千葉大学医学部附属病院泌尿器科を受診した症例からのほか、ストックしていた血清も用いた。検体は、採血後直ちに血清分離し、測定まで凍結保存した。検討した対象疾患は、すべて男性症例から得られ、50歳以上の健常例：90例、腎細胞癌：21例、膀胱腫瘍：27例、前立腺肥大症(BPH)：73例、各種病期の前立腺癌：122例である。さらに、1991年5月に施行した岐阜県某村の検診を受診した男性345例の血清も用いた。なお、前立腺癌の病期・分化度については、前立腺癌取扱規約¹¹⁾に準じた。

さらに、16例の前立腺癌 stage D₂症例を用いて、経時的に血清 PA 値を測定し、フォローアップにおける有用性を検討した。腫瘍マーカーの変動と臨床経過との一致率・スコア化の基準は、既報¹⁰⁾に準じて行った。なお、初期内分泌療法の効果は、14例が no change 以上の有効、2例が無効であり、さらに有効例中6例が検討期間中に7回の再燃を生じた。

MARKIT-M PA は、one step sandwich type の EIA であり、2種の抗 PA モノクローナル抗体のうち一方をマイクロプレートに結合して固相とし、他方を

Table 1 Procedures for determination of serum PA level by MARKIT-M PA

Anti-PA antibody coated microplate well	
HRP conjugated anti-PA antibody	100μl
PA standard or sample	25μl
↓	
Incubate at room temperature for 1hr	
Wash 4 times with 300μl of wash buffer	
Substrate solution	100μl
↓	
Incubate at room temperature for 30min	
Reaction terminator	100μl
Colorimetry (492 nm)	
Calculation of serum PA level by reference to standard calibration curve	

horseradish peroxidase (HRP) でラベルしてある。測定手技は Table 1 に示したが、必要検体量は25μl であり、測定所用時間は、約2時間であった。

キットに関する基礎的な検討と、上記血清を用いた前立腺癌診断とフォローアップにおける本法の臨床的意義を検討するとともに、MARKIT-F PA とのデータの相関性についてもあわせて検討した。

結 果

1. MARKIT-M PA の基礎的検討

各々3検体について、再現性を確認するため8回の intra-assay、5測定にわたる inter-assay と recovery test を行った (Table 2)。Intra-, inter-assays の、各濃度における変動係数は10%以下であった。また、測定値の期待値に対する recovery rate も全体で2.9%、各値での分布も10%程度の誤差範囲に納まっていた。ついで、高濃度血清2種を用いて希釈試験を施行すると、Fig. 1 のようになり2検体とも原点を通る直線性が得られた。Fig. 2 に標準曲線の1例を示した。0.50~100ng/ml の間で直線性が得られ測定範囲と考えられた。

2. 各種疾患における血清 PA 値

MARKIT-M PA によって測定された各種疾患の血

Table 2 Reproducibility test in MARKIT-M PA

1) Intra-and Inter-assays

Samples	Intra-assays(n=8)			Inter-assays(n=5)		
	A	B	C	D	E	F
Mean (ng/ml)	5.9	14.3	31.4	3.2	11.3	51.4
S.D. (ng/ml)	0.47	0.80	2.31	0.27	0.41	0.72
C.V. (%)	7.9	5.6	7.4	8.6	3.6	1.4

2) Rocoverly test

Serum (PA: ng/ml)	PA(ng/ml)			Rocoverly (%)
	added	measured	expected	
A (0.9)	10	11.0	10.9	100.9
	20	22.2	20.9	106.2
B (10.1)	10	19.7	20.1	98.0
	20	28.5	30.1	94.7
C (16.2)	10	28.1	26.2	107.3
	20	40.0	36.2	110.5
Total				102.9±6.1

清 PA 値の一覧を Table 3 に示した。50歳以上の健常男性90例の血清 PA 値は、測定下限値以下から3.2ng/ml に分布しており、0.50ng/ml 未満を測定下限値とみなした平均±標準偏差(S.D.)値は、0.6±0.4ng/ml であった。また、検診受診者の血清 PA 値は、健常群に比してやや高値症例が散見されたが、平均値には差がなかった。

一方、男性尿路疾患における血清 PA 値の分布は以下のようであった。腎細胞癌・膀胱腫瘍症例の血清 PA 値は、健常群より高値症例が散見され平均値も有意の高値となった。また、BPH 症例では、1.5±2.0ng/ml

Fig. 1 Dilution tests of MARKIT-M PA system in 2 sera

Fig. 2 A typical standard curve for detection of serum PA by MARKIT-M PA

の平均±S.D. 値であり、健常群に比して有意ではあったが、極端に高い平均値ではなかった。さらに、前立腺癌症例では、病期の進展とともに高値を示し、stage D₂症例の最高値は3,182ng/ml であった。Student's t

Table 3 Serum PA levels detected by MARKIT-M PA in various male urological diseases

Disease	No. of examined	PA(ng/ml)		Student's t test	
		range	mean±S.D.	vs NHS	vs BPH
Normal males(NHS)	90	<0.5- 3.2	0.6±0.4		
Health examinee	345	<0.5- 4.1	0.7±0.5	N.S.	
Renal cell carcinoma	21	<0.5- 3.2	1.0±0.8	p<0.01	
Bladder tumor	27	<0.5- 7.2	1.1±1.5	p<0.01	
BPH	73	<0.5- 13.4	1.5±2.0	p<0.001	
Prostate cancer	122	<0.5-3182	184.5±516.4	p<0.001	p<0.001
Stage A	14	<0.5- 56.0	6.3±14.1	p<0.001	p<0.01
Stage B	14	<0.5- 38.8	9.0±12.4	p<0.001	p<0.001
Stage C	29	<0.5- 430	57.9±106.3	p<0.001	p<0.001
Stage D	65	<0.5-3182	317.1±676.1	p<0.001	p<0.001

test による検定では、前立腺癌全体は、健常群と BPH 症例に比して有意に高値であり、stage A, B でも BPH 症例と各々 1%, 0.1% の危険率で有意差を認めた。この傾向は、Fig. 3 で示した健常群, BPH 群, stage A・B, stage C・D 前立腺癌別にみた血清 PA 値

Fig. 3 Distribution of serum PA values in NHS, BPH and prostate cancer

の分布図でも明らかであった。

Cut-off 値の候補として、健常群の平均+2S.D. (1.4 ng/ml), +3S.D. (1.8 ng/ml), MARKIT-F PA の正常値 (3.6 ng/ml), BPH 群の平均 (1.5 ng/ml), +S.D. (3.5 ng/ml), +2S.D. (5.5 ng/ml) 値の 6 点を選択して、各候補値毎の陽性率を検討し、前立腺癌診断における有用性を検討した (Table 4)。正常値と考えられる健常群の平均+3S.D. 値である 1.8 ng/ml までに健常群の 98%, 非前立腺尿路悪性腫瘍の 88%, BPH の 78% が収束しており、前立腺癌全体の陽性率は 82.0% であった。一方、3.6 ng/ml を cut-off 値とすると、前立腺癌の陽性率は 77.9% とほぼ同程度で、健常群での陽性例はなく、非前立腺尿路悪性腫瘍の 96%, BPH の 92% が陰性となった。BPH 症例を対照として、各 cut-off 候補値の前立腺癌全体と stage A・B までの症例別に診断効率 (true positive + true negative / (prostate cancer + BPH) cases × 100) を計算すると、前立腺癌全体では各々の cut-off 値で、80.0, 80.5, 83.1, 80.5, 83.6, 80.0% であり、stage A・B では、同様に 67.3, 70.3, 77.2, 69.3, 77.2, 77.2% となり、いずれの場合も、3.6 ng/ml 前後を cut-off 値とした場合が最も優れていた。

3. 前立腺癌患者フォローアップにおける血清 PA 値の意義

内分泌療法を施行した 16 例の stage D₂ 症例のうち、血清 PA 値の初期の変動を追跡できた 15 例の経過を最初の測定値に対する相対値で示した (Fig. 4)。実線で示した治療奏効例の大部分は速やかに 50% 以下の減少を示し、最も遅れた症例でも 12 週では 50% 以上の減少率を示していた。一方、無効例 2 例は 50% 前後の減少率のまま不安定な変動を示していた。

初期治療奏効 14 例中で経時的に血清 PA 値を測定できた 13 例と再燃後に再度奏功を示した 2 例・3 反応を合わせた奏功群 16 反応と、初期治療無効の 2 例と再燃 6 例・7 反応の計 9 反応の合計 25 反応における血清 PA 値の変動と臨床経過との一致度を既報¹²⁾に従って検討した (Table 3)。Responder 群では、全例でフォローアップが可能であり、score 4 が 10 例、score 3 が 6 例、症例毎の平均スコアも 3.63 であった。Non-responder 群でも 1 例を除き score 3 以上とフォローアップ可能であり、平均スコアは 3.11 であった。

4. 本法と MARKIT-F PA との相関性について

本法と MARKIT-F PA で血清 PA 値を同時に測定でき、いずれかの方法で測定下限値以下であった症例

Table 4 Positive rates in serum PA determination in terms of various cut-off values

Disease	No. of examined	Cut-off values(ng/ml) : Positive cases(%)					
		1.4	1.8	3.6	1.5	3.5	5.5
Normal males(NHS)	90	3(3)	2(2)	0	2(2)	0	0
Health examinee	345	17(4.9)	12(3.5)	3(0.9)	15(4.3)	3(0.9)	0
Renal cell carcinoma	21	4(19)	3(14)	0	4(19)	0	0
Bladder tumor	27	4(15)	3(11)	2(7)	3(11)	2(7)	1(4)
BPH	73	21(29)	16(22)	6(8)	19(26)	6(8)	2(3)
Prostate cancer	122	104(85.2)	100(82.0)	95(77.9)	103(84.4)	96(78.7)	85(69.7)
Stage A	14	7(50)	5(36)	4(29)	7(50)	4(29)	3(21)
Stage B	14	9(64)	9(64)	7(50)	9(64)	7(50)	4(29)
Stage C	29	26(90)	26(90)	24(83)	26(90)	24(83)	20(69)
Stage D	65	62(95)	60(92)	60(92)	61(94)	60(92)	58(89)

1.4ng/ml : mean+2S.D. in NHS, 1.8ng/ml : mean+3S.D. in NHS, 3.6ng/ml : normal value in MARKIT-F PA, 1.5ng/ml : mean in BPH, 3.5ng/ml : mean+S.D. in BPH and 5.5ng/ml : mean+2S.D. in BPH.

Fig. 4 Changes of serum PA values following endocrine therapy in prostate cancer patients
Continuous lines show responders in clinical response and dotted-lines represent two cases of progression. N=15.

を除いた治療前の BPH : 15例と前立腺癌 : 45例について、両測定値の相関性を検討した (Fig. 5)。この結果、両者の相関は良好であり、BPH と前立腺癌において相関係数 (r) はそれぞれ0.773, 0.992となり、一次回帰直線として、各々 Y (MARKIT-M PA)=1.01X

Fig. 5 Correlation of serum PA values detected by MARKIT-M PA and MARKIT-F PA

(MARKIT-F PA)-0.65, Y=1.07X+0.87が得られた。

考 察

前立腺癌の腫瘍マーカーとしての PA の意義については多くの検討結果^{2)~10)12)}から一定の評価がなされて

Table 5 Clinical usefulness of serially determined serum PA values on following up prostate cancer patients

Treatment response	No. of cases	No. of responses observed	Matching cases(%)		Matching rate(%)	Score by a case
			score 4	score 3		
Responder	14	16	10(63)	6(38)	16(100)	3.63
Non-responder	8	9	2(22)	6(67)	8(89)	3.11
Total	22	25	12(48)	12(48)	24(96)	3.44

Score were marked by the method of Kuriyama et al⁹⁾

いる。とくに、PAの生物学的特徴から、BPH症例における陽性例の存在が、早期診断における意義の低さ、ひいては検診への応用の困難さを提起していた。しかし、現在入手可能なPA測定用キットのなかで、前立腺癌診断の効率率はほぼ同率で、BPH症例の偽陽性率が20%以下と最も低い測定用キットが、MARKIT-F PAであるとも報告されている⁷⁾¹⁰⁾。

今回検討したMARKIT-M PAは、MARKIT-F PAの改良版ともいべき測定系であり、従来法がcompetitive法であり、蛍光光度計が必要であったのに対し、one step sandwich法となり、tracerの酵素も β -galactosidaseからHRPに変更されている。また、抗PA抗体も従来の家兎由来のpolyclonal抗体から2種のmonoclonal抗体に変更されている。さらに、tube法からmicroplate法に変更してあるため、通常の酵素免疫測定法の自動化システムで測定することも可能となった。

測定系の基礎的検討の結果、MARKIT-M PAは、少量検体(25 μ l)で測定可能であり、優れた再現性を示すとともに、0.50ng/mlという低濃度まで測定可能なアッセイ系であることが判明した。本邦においても前立腺全摘術が増加している現状では、Stameyらが述べているように¹³⁾、いったん測定限界以下となった血清PA値の経時的測定によって、再燃を早期に診断したいという観点からも、低濃度の血清PA値測定系が望まれる点でもあり、従来法に比して3倍の感度上昇は意義があるものと思われた。現在入手可能なキットで、同等の感度を有しているのは、PROS-CHECK PSA¹⁰⁾¹³⁾、Ball ELSA PSA、DELFI A PSA¹²⁾のみである。さらに、従来のMARKIT-F PAによって測定された血清PA値と高い相関性を示すとともに、一次回帰直線ではほぼ $Y=X$ に近い回帰式が得られ、従来法で測定された値と比較可能であった。

MARKIT-M PAによって測定された各種疾患の血

清PA値の分布における特徴は、前立腺癌症例における高値については他の報告と同様であるが、非前立腺尿路悪性腫瘍とBPH間に大差がなく、BPHと前立腺癌症例間に認められた大きな差異であった。このため、従来法や他のPA測定法では観察されなかった^{7)~10)12)13)}stage A, B前立腺癌とBPH症例間で分布に有意差を認めることとなった。早期前立腺癌症例数が十分でないため、多数症例での検討が必要であること、分布で有意差を認めても必ずしも高い陽性率と言えないことなど今後の研究が必要なのは論を待たないが、本法は検診など前立腺癌の早期診断にも用いる可能性を示唆した結果であった。

Age-matchedの健常男性症例の平均+3S.D.値は1.8ng/mlと、従来のMARKIT-F PAの正常値:3.6ng/ml⁷⁾に比して低値であった。この差は、正常値決定に際し、両者ともに測定感度以下のデータを測定感度とみなしたone-end point methodによって計算しており、感度上昇とともに両測定系の感度間である0.5~1.5ng/mlに分布した測定値が判明したことにも由来しているものと考えられた。1.8ng/mlを正常値とみなすと、健常者の2%、非前立腺尿路悪性腫瘍の13%、BPH症例でも22%のみの偽陽性率であり、前立腺癌全体の陽性率は82.0%と十分な成績であった。BPH症例を対照とした前立腺癌診断の感度・特異性・診断効率、各々82.0、78.1、80.5%となった。一方、3.6ng/mlをcut-off値とすると、これらの値は77.9、91.8、83.1%となり、健常者群の平均+2S.D.値からBPH症例の平均+2S.D.値である、1.4から5.5ng/mlのいずれのcut-off候補値より優れた診断効率であった。さらに、3.6ng/mlを用いた場合のstage A・B症例の診断効率は77.2%と、3.7ng/ml(BPH症例の平均+S.D.値)と5.5ng/ml(BPH症例の平均+2S.D.値)を用いた場合と同一の最も優れた値であった。以上から、従来法との整合性の観点からも、3.6ng/mlを

本 MARKIT-M PA の正常値として用いても良いのではないかと考えられた。

前立腺癌症例のフォローアップにおける本方法で測定された血清 PA 値の変動と臨床経過との検討でも、1 例の non-responder 症例を除き一致した結果であった。一致率・平均スコアも、他の方法での検討結果¹⁰⁾¹²⁾と同等の成績であった。

結 語

血清 PA 測定用システムとして本邦で最も汎用されている MARKIT-F PA を改良した EIA である MARKIT-M PA の前立腺癌診断とフォローアップにおける意義を 2 施設の共同研究で行い、以下のような結論を得た。本法は、horseradish peroxidase をマーカー酵素とした one-step sandwich method であり、感度 0.50ng/ml と低濃度領域をカバーでき、必要検体量も 25 μ l と少量で済み、再現性にも優れ、さらに自動化も可能であった。また、血清測定値も従来の MARKIT-F PA とほぼ 1 : 1 の対応を示しており、経過観察にトラブルを生じる可能性は低いものと考えられた。正常値として、前立腺癌診断効率の面からも従来法と同一の 3.6ng/ml が適当であろうと思われた。一方、前立腺癌患者のフォローアップにおける有用性も確認された。本法の大きな特長は、従来法で得られなかった BPH と早期前立腺癌の血清学的鑑別の可能性が示唆されたことであり、検診への応用も可能になるものと思われた。以上の結果から、MARKIT-M PA 法は、血清 PA 測定法として現状ではベストの方法の 1 つであろうと考えられた。

本論文の要旨は、第30回日本癌治療学会総会で発表した。

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) Kuriyama, M., Wang, M.C., Papsidero, L.D., Killian, C.S., Shimano, T., Valenzuela, L., Nishiura, T., Murphy, G.P. and Chu, T.M.: Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res.*, 40, 4658—4662, 1980.
- 3) Chan, D.W., Bruzek, D.J., Oesterling, J.E., Rock, R.C. and Walsh, P.C.: Prostate-specific antigen as a marker for prostate cancer: A monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clin. Chem.*, 33, 1916—1920, 1987.
- 4) Stamey, T.A., Yang, N., Hay, A.R., McNeal, J.E., Freiha, F.S. and Redwine, E.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *New Engl. J. Med.*, 317, 909—916, 1987.
- 5) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 布施秀樹, 島崎 淳: 前立腺特異抗原 (PA) の前立腺癌における検討。泌尿紀要, 34, 636—642, 1988.
- 6) 秋元 晋, 赤倉功一郎, 正井基之, 井坂茂夫, 島崎 淳: 病期 D2 前立腺癌内分泌療法による前立腺性酸性ホルファターゼ, γ -セミノプロテインおよび前立腺特異抗原の変動と予後。泌尿紀要, 36, 783—791, 1990.
- 7) Kuriyama, M., Shinoda, I., Takeuchi, T., Ban, Y., Kawada, Y., Nishiura, T., Yoshiki, T., Okada, K., Yoshida, O., Hamami, G., Kamidono, S., Mita, T. and Terasoma, T.: Clinical evaluation of prostate-specific antigen with an EIA: A co-operative study. *Nishinohon J. Urol.*, 49, 1431—1438, 1987.
- 8) 三木 誠, 町田豊平, 柳沢宗利, 吉田正林, 山崎春城, 近藤直弥, 東陽一郎, 高橋知宏, 倉内洋文: 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.
- 9) 荒井陽一, 吉貴達寛, 岡田謙一郎, 吉田 修, 山本憲男, 酒徳治三郎, 杉村芳樹, 川村寿一: 前立腺腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原の臨床的意義—三者同時測定をおこなった新鮮前立腺癌113例による γ -Seminoprotein および前立腺性酸性フォスファターゼとの比較検討—。泌尿紀要, 35, 1519—1528, 1989.
- 10) 栗山 学, 篠田育男, 河田幸道, 郷司和男, 後藤章暢, 守殿貞夫, 秋元 晋, 島崎 淳: 前立腺癌における腫瘍マーカーの研究: 共同研究による PROS-CHECK PSA の臨床的意義と他法との比較検討。日癌治誌, 26, 632—643, 1991.
- 11) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 前立腺癌取扱規約, 第1版, 金原出版, 1985.
- 12) 栗山 学, 江崎奈々, 山田伸一郎, 伊藤慎一, 岡野学, 高橋義人, 篠田育男, 河田幸道, 大川二朗, 宮脇 章, 清見千代子, 戸田景三, 藤中早代, 西山ひとみ, 藤井昭男: DELFIA PSA を用いた血清 PSA 測定の臨床的意義。泌尿紀要, 38, 425—431, 1992.
- 13) Stamey, T.A., Kabalin, J.N., McNeal, J.E., Johnson, I.M., Freiha, F., Redwine, E.A. and Yang, N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J. Urol.*, 141, 1076—1083, 1989.

(1992年9月8日受理, 特別掲載)