前立腺癌の診断における前立腺特異抗原/

γ -セミノプロテイン比測定の意義

市立札幌病院泌尿器科

出村 孝義 渡井 至彦 富樫 正樹 大橋 伸生

同 腎移植科

力 石 辰 也 平 野 哲 夫

USEFULNESS OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN/ γ -SEMINOPROTEIN RATIO FOR DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Takayoshi Demura, Yoshihiko Watarai, Masaki Togashi and Nobuo Oohashi

Department of Urology, Sapporo City General Hospital

Tatsuya Chikaraishi and Tetsuo Hirano

Department of Renal Transplantation, Sapporo City General Hospital

Prostate specific antigen (PSA) and γ -seminoprotein (γ -Sm) are used as tumor markers of the prostate cancer. However, the serum concentrations of PSA and γ -Sm are frequently increased in patients with benign prostatic hypertrophy (BPH). We measured the ratio of serum PSA to γ -Sm concentration (P/S ratio), and evaluated its usefulness for diagnosis of prostate cancers. Between April 1988 and July 1992, 162 men underwent prostatic biopsy and/or TUR-P, and were diagnosed pathologically. Of 162 patients, 112 were diagnosed as BPH and 50 were diagnosed as prostate cancer. Of 24 patients with serum PSA level of >20 ng/ml, 23 (95.8%) were prostate cancer, while, of 79 patients with serum PSA level of 3.0 – 20 ng/ml, 23 (29.1%) were prostate cancer. The sensitivity and the specificity for PSA were 92.0% and 49.1%, respectively. Of 85 patients with serum γ -Sm level of >4.0 ng/ml, 30 (35.3%) were prostate cancer. The sensitivity and the specificity for γ -Sm were 60.0% and 50.9%, respectively.

A mean $\pm$ SD of P/S ratio in 112 patients with BPH was 0.954 ± 0.591 . While, the mean $\pm$ SD of P/S ratio was 16.295 ± 58.584 in all prostate cancer patients, and 2.031 ± 0.654 in 27 prostate cancer patients with serum PSA level of ≤ 20 ng/ml. P/S Ratio in prostate cancer patients with serum PSA of ≤ 20 ng/ml as well as in all prostate cancer patients were significantly higher than P/S Ratio of BPH patients ($p < 0.0001$). Of 55 patients with P/S Ratio of ≥ 1.50 , 45 (81.8%) were prostate cancer and 10 (18.2%) were BPH. While, of 107 patients with P/S Ratio of < 1.50 , 102 (95.3%) were BPH and 5 (4.7%) were prostate cancer. The sensitivity and the specificity for P/S Ratio were 90.0% and 91.1%, respectively. Pathological grade of 5 prostate cancer with P/S Ratio of < 1.50 were all well differentiated adenocarcinomas. The higher the grade and the stage of the prostate cancer was, the more P/S Ratio increased. P/S Ratio gradually decreased when the prostate cancer responded to hormone therapy, and increased at recurrence. P/S ratio is more useful means of diagnosis of prostate cancer than PSA or γ -Sm solely.

Key words: prostate cancer, prostate specific antigen, γ -seminoprotein

要旨 我々は血清前立腺特異抗原 (PSA) と γ -セミノプロテイン (γ -Sm) の比率 (P/S Ratio) が前立腺癌の診断に有用ではないかと考え検討した。1984年4月から1992年7月までに、市立札幌病院泌尿器科で前立腺生検または経尿道的前立腺切除術により、病理組織学的診断を行った162例 (no malignancy 112例, 前立腺癌50例) を対象とし、術前に測定した血清 PSA 値と γ -Sm 値を検討した。

PSA による前立腺癌診断の sensitivity は92.0%, specificity は49.1%で, γ -Sm の sensitivity は60.0%, specificity は50.9%であった。前立腺癌の P/S Ratio は 16.295 ± 58.584 (mean $\pm$ SD) であり, PSA が20ng/ml 以下の前立腺癌27例では 2.031 ± 0.654 , 20.1ng/ml 以上の前立腺癌23例では 33.040 ± 84.266 であった。いずれも no malignancy 群 (P/S Ratio = 0.954 ± 0.591) に比べ有意に高かった ($p < 0.0001$)。P/S Ratio の cut off 値を1.50とすると, P/S Ratio が1.50以上の症例は81.8% (45/55) が前立腺癌で, P/S Ratio が1.50未満の症例は95.3% (102/107) が no malignancy であった。P/S Ratio が1.50未満の前立腺癌5例はすべて高分化型腺癌であった。P/S Ratio による前立腺癌診断の Specificity は91.1%, sensitivity は90.0%であった。前立腺癌の P/S Ratio は high grade ほど, また high stage になるほど高値を示し, 癌が内分泌療法に反応を示した場合には低下し, 再燃時には上昇した。P/S Ratio による前立腺癌の診断は PSA や γ -Sm 単独によるよりも specificity と診断効率が高く, Stage A の前立腺癌でも no malignancy 群に比べて P/S Ratio が有意に高かった (Wilcoxon 検定: $p = 0.0003$)。

キーワード: 前立腺癌, 前立腺特異抗原, γ -セミノプロテイン

緒 言

前立腺癌の腫瘍マーカーとして広く用いられている前立腺特異抗原 (PSA) と γ -セミノプロテイン (γ -Sm) はそれぞれ別々に精製分離された糖蛋白であるが近年その分子構造が決定され, 両者が237個のアミノ酸からなる同一の polypeptide である事が明らかになった¹⁾²⁾。しかし, 同一の蛋白を認識しているにもかかわらず血清 PSA 濃度と γ -Sm 濃度はしばしば異なる場合があり, 特に進行性前立腺癌では血清 γ -Sm 濃度よりも PSA 濃度の方が極端に高く, 両者が大きく分離する現象が見られる³⁾。その原因については様々な推測がなされているが現在のところ不明である。

PSA と γ -Sm はいずれも前立腺癌で高値を示すため, 前立腺癌の腫瘍マーカーとして用いられてきた⁴⁾⁵⁾。しかし, 従来より用いられてきた前立腺性酸フォスファターゼ (PAP) に比べて sensitivity が高い反面, 前立腺肥大症 (BPH) 患者においてもしばしば高値を示し, PAP に比べて specificity の低い事が問題となってきた⁶⁾⁷⁾。我々は BPH において PSA と γ -Sm 値がよく相関するのに対し, 進行性前立腺癌においてはしばしば γ -Sm よりも PSA の方が著明に高値を示す事から, PSA と γ -Sm の比率 (PSA/ γ -Sm Ratio; P/S Ratio) が BPH と前立腺癌で有意に異なり, P/S Ratio を測定する事により前立腺癌の効率よりスクリーニングができるのではないかと考えてその検討を行った。

対象と方法

1988年4月から1992年7月までに市立札幌病院を受診し, 臨床的に BPH または前立腺癌と診断された症例162例に対し血清 PSA 濃度と γ -Sm 濃度を測定し,

前立腺針生検または経尿道的な前立腺切除術 (TUR-P) を行い, 病理組織学的診断を行った。全例, 採血以前にホルモン療法は行っていない。病理組織学的に162例中, 50例が前立腺癌と診断され, 112例は no malignancy であった。PSA の測定は1989年5月以前には EIA 法⁸⁾により行い, それ以降は栄研化学のキットを用いた RIA 法⁹⁾により行った。EIA による PSA の値と RIA による PSA 値はよく相関し, 相関係数は0.948 ($n = 43$) であった。 γ -Sm の測定は中外製薬のキットを用いた EIA 法¹⁰⁾により行った。検体の測定はいずれも BML 社または SRL 社に依頼して行い, PSA の正常値は3.0ng/ml 以下, γ -Sm の正常値は4.0 ng/ml 以下とした。Sensitivity は (異常高値を示した前立腺癌症例数) $\div$ (全前立腺癌症例数) $\times 100$ (%) とし, Specificity は (正常値を示した no malignancy の症例数) $\div$ (全 no malignancy の症例数) $\times 100$ (%) として求めた。診断効率 (efficiency) は (sensitivity) $\times$ (specificity) $\div 100$ (%) として求めた。統計学的有意差の検定は Wilcoxon 法によった。

結 果

1) PSA および γ -Sm による前立腺癌のスクリーニング

全例について PSA と γ -Sm を比較してみると, PSA と γ -Sm の両者とも異常高値を示す症例では79例中30例 (38.0%) が癌であったが, 両者とも正常であった症例でも53例中4例 (7.5%) に癌を認めた。一方, γ -Sm が正常で PSA のみが異常高値を示す症例では24例中16例 (66.7%) が癌であり, 逆に PSA が正常で γ -Sm のみが異常高値を示す症例6例はすべて no malignancy であった (Table 1)。以上より PSA によ

あった (Fig. 1). 次に、 γ -Sm の場合には癌と no malignancy 群がほとんど完全に重なり合っていた (Fig. 2). このことから PSA または γ -Sm が異常高値を示す症例においては PSA が 20ng/ml 以上である症例を除き PSA や γ -Sm による前立腺癌の診断は困難であると思われる. PSA または γ -Sm が異常高値を示す症例の中から効率よく前立腺癌を見つけ出す事は前立腺癌のスクリーニングの効率向上をめざす上で重要であると思われる. 我々はこの目的のため、まず縦軸に PSA 値、横軸に γ -Sm 値をとって PSA または γ -Sm が異常高値を示す109例について、各値をプロットしてみた (Fig. 3). ここにおいて、

(PSA)=1.167×(γ -Sm)+1.6(1)式
なる直線を引くと、その上下で前立腺癌と no malignancy 群がうまく分けられる事が示された. すなわち、(PSA)>1.167×(γ -Sm)+1.6 場合には前立腺癌である可能性が高く、その逆の場合には no malignancy である確率が高い. (1)式による前立腺癌の診断では

Fig. 3 血清 PSA 値または γ -Sm 値が高値を示した症例(109例)における PSA と γ -Sm 値の関係. ○ ; 前立腺癌, ● ; no malignancy 群.

Table 2 PSA>3.0 ng/ml または γ -Sm>4.0 ng/ml の症例における (1) 式: $PSA=1.167 \times \gamma-Sm+1.6$ を用いた前立腺癌の診断

	Prostate Cancer	No Malignancy
$PSA>1.167 \times \gamma-Sm+1.6$	41	5
$PSA<1.167 \times \gamma-Sm+1.6$	5	58

Sensitivity=89.1%
Specificity= 92.1%
Efficiency= 82.1%

specificity が92.1%, sensitivity が89.1%で、診断効率 は82.1%であった (Table 2).

2) P/S Ratio による前立腺癌のスクリーニング

次に、我々は前立腺癌診断のためのより簡単な指標 として PSA と γ -Sm の比 (P/S Ratio) を測定し、検

Fig. 4 血清 PSA 値または γ -Sm 値が高値を示した 症例 (109例) の P/S Ratio.

討した, Fig. 1 で明らかなように血清 PSA 値が20ng/ml 以上であればほとんどが癌なので, 前立腺癌症例を PSA が20ng/ml 以下と20.1ng/ml 以上に分けてその P/S Ratio を検討した. PSA が3.1ng/ml 以上または γ -Sm が4.1ng/ml 以上を示した109例中, no malignancy 群は63例で, その P/S Ratio は0.998 $\pm$ 0.750 (mean $\pm$ SD) であった. 一方, PSA が20ng/ml 以下の前立腺癌は23例で, P/S Ratio は2.093 $\pm$ 0.656 (mean $\pm$ SD), PSA が20.1ng/ml 以上の前立腺癌は23例で, P/S Ratio は33.040 $\pm$ 84.266 (mean $\pm$ SD) であった (Fig. 4). PSA 値が20ng/ml 以下の前立腺癌であっても no malignancy と比べ P/S Ratio が有意に高く ($p<0.0001$), P/S Ratio による前立腺癌の診断が有効である事が示された.

そこで, PSA と γ -Sm がともに正常であった症例も

Fig. 5 前立腺癌の各臨床病期における P/S Ratio.

Table 3 P/S Ratio による前立腺癌の診断

	Prostate Cancer	No Malignancy
PSA/ γ -Sm Ratio $\geq$ 1.50	45	10
PSA/ γ -Sm Ratio<1.50	5	102

Sensitivity=90.0%
Specificity=91.1%
Efficiency=82.0%

Table 4 前立腺癌の内分泌療法による寛解期および再燃時における血清 PSA, γ -Sm, および P/S Ratio の変動

寛解期 症例 Y. I.				
PSA (ng/ml)	287.0	→	67.5	→ 18.7
γ -Sm (ng/ml)	14.3	→	6.9	→ 4.9
P/S Ratio	20.07	→	9.78	→ 3.82
寛解期 症例 K. M.				
PSA (ng/ml)	74.0	→	4.2	→ <1.0*
γ -Sm (ng/ml)	22.0	→	2.1	→ 1.6
P/S Ratio	3.36	→	2.00	→ 0.56*
再燃時 症例 M. S.				
PSA (ng/ml)	4.5	→	11.2	→ 43.9
γ -Sm (ng/ml)	2.4	→	4.5	→ 6.3
P/S Ratio	1.88	→	2.49	→ 6.97
再燃時 症例 R. C.				
PSA (ng/ml)	4.3	→	6.5	→ 16.8 → 36.0
γ -Sm (ng/ml)	2.7	→	2.8	→ 5.4 → 5.7
P/S Ratio	1.59	→	2.32	→ 3.11 → 6.32

*PSA の値が測定感度以下 (<1.0 ng/ml) であったので 0.9 ng/ml として P/S Ratio を求めた.

含めて全症例162例について P/S Ratio を検討した. cut off 値を1.50とし, 1.50以上を前立腺癌と考えてその診断に用いた. P/S Ratio が1.50以上の症例では55例中, 45例(81.8%)が前立腺癌であり, P/S Ratio が1.50未満であった症例では107例中102例(95.3%)が no malignancy であった. P/S Ratio による前立腺癌の診断は specificity が91.1%, sensitivity が90.0%で, 診断効率82.0%と PSA や γ -Sm 単独による診断に比べ格段の向上を示した (Table 3).

3) 前立腺癌における P/S Ratio と臨床病期分類および組織学的分類の関係

50例の前立腺癌で stage 別に P/S Ratio の値を検討した. A を含むすべての stage と no malignancy 群との間に有意差を認め, high stage になるほど P/S Ratio の値が増加する傾向が認められた (Fig. 5). 次に grade 別の P/S Ratio の値を検討した. やはり high

Fig. 6 前立腺癌の各組織型における P/S Ratio.
W; 高分化型腺癌, M; 中分化型腺癌, P; 低分化型
腺癌.

grade になるほど P/S Ratio が高くなり, すべての grade と no malignancy 群との間に $p < 0.0001$ で有意差を認めた. また, P/S Ratio が 1.50 未満である前立腺癌はすべて高分化型腺癌であった事が注目される (Fig. 6).

4) 前立腺癌の内分泌療法に対する反応期間および再燃時における P/S Ratio の推移

内分泌療法に反応を示した 2 例と内分泌療法に対する感受性を失い, 再燃してきた 2 例について PSA 値, γ -Sm 値および P/S Ratio の変動を調べた (Table 4). 内分泌療法に反応すると PSA 値, γ -Sm 値ともに低下するが, さらに P/S Ratio の値も低下してゆく事がわかる. また, 反対に前立腺癌の再燃時には PSA 値と γ -Sm 値の上昇とともに P/S Ratio の値も上昇した.

考 察

PSA と γ -Sm は前立腺癌の腫瘍マーカーとして広く臨床的に用いられており, その sensitivity が前立腺癌性酸フォスファターゼ (PAP) に比べて非常に高いと評価されている. しかし, specificity にやや劣る事が BPH と前立腺癌を鑑別する際に問題となる. Catalona らは血清 PSA 値が 4.0~9.9 ng/ml の男性に前立腺生検を行い 22% のみに前立腺癌を認めており, 10.0 ng/ml 以上であっても前立腺癌であったのは 67% であったと報告している¹¹⁾. 前立腺癌の効率よいスクリーニングを行うには高い sensitivity とともに specificity が高い事も重要である. 我々は specificity を向上させるため PSA 値と γ -Sm 値の比 (P/S Ratio) を測定して検討した. P/S Ratio の cut off 値を 1.50 として, 血清 PSA 値または γ -Sm 値が異常高値を示した症例 (これらの症例は PSA や γ -Sm によって診断した場合すべて前立腺癌と判定される) について P/S Ratio による前立腺癌の診断を行うと, より正確に BPH か前立腺癌かを判定できる事が示された. さらに, PSA 値や γ -Sm 値に関係なく全例について cut off 値を 1.50 として P/S Ratio による前立腺癌の診断を試みるとその sensitivity は 90.0% と PSA 値単独による診断とほぼ同様であったが specificity は 91.1% と PSA 値単独または γ -Sm 値単独による診断に比べ著明に高く, その結果, 診断効率の向上が得られた. P/S Ratio によって前立腺癌のスクリーニングの効率向上が期待されるものと思われる. また, grade や stage が高くなるほど P/S Ratio の値も上昇する事が見いだされた事は前立腺癌の臨床病期を決定する際の補助診断に P/S Ratio が有用である可能性を示唆するものと思われる. さらに, 前立腺癌が内分泌療法に反応すると PSA や γ -Sm と共に P/S Ratio も低下する事や逆に前立腺癌の再燃時には PSA や γ -Sm の上昇と共に P/S Ratio も上昇する事から P/S Ratio は前立腺癌のモニタリングにも利用できると考えられる.

PSA と γ -Sm はそのアミノ酸配列から全く同じ蛋白である事が証明されており, いずれもセリン・プロテアーゼの一種と考えられている¹²⁾¹³⁾. Siddall ら¹⁴⁾は前立腺癌患者で血清 PSA 値と γ -Sm 値が相関する事を報告している. しかし, 血清 PSA 値と γ -Sm 値が全くかけ離れた値になる事がしばしばあり, γ -Sm の測定系に問題があるのではないかという説⁹⁾が有力である. 1992 年 8 月 21 日付で, 中外製薬は γ -Sm 測定キッ

トの至適条件を変更し、15ng/ml以上の検体では従来より高値となることをが多くなった。しかし、 γ -Sm値が15ng/ml未満の症例では従来の値と変更後の値がよく相関し、殆ど変化がないという。我々は、 γ -Sm値とPSA値が共に15ng/ml未満の症例についてno malignancy群と前立腺癌でP/S Ratioを比較してみたところ、no malignancy群では 0.956 ± 0.574 、前立腺癌では 2.039 ± 0.643 と有意に前立腺癌のP/S Ratioが高かった($p < 0.0001$)。この有意差は γ -Sm値を10ng/ml未満、さらには5.0ng/ml未満の症例に限ってみても変わらなかった(データ未提示)。さらに γ -Sm値が15ng/ml未満の症例に限ってsensitivityとspecificityを検討したところ、それぞれ、91.1%、91.7%と、全症例の値と殆ど変わらなかった。以上の事からPSA値と γ -Sm値の分離現象のすべてを測定方法にのみ原因があるとするには問題があると思われる。前立腺肥大症やstage C以下の前立腺癌では血清PSA値と γ -Sm値はよく相関するのに対し、stage Dの進行性前立腺癌では相関しなくなるとの報告があり³⁾、我々の検討でも全く同じであった(データ未提示)。なぜstage DのみPSAと γ -Smが相関しなくなるのかについては、そのような症例では γ -Sm値が15ng/ml以上の高値となるため従来の測定方法では血清中の共存物質の影響を受けて希釈直線性に乏しくなり、真の値よりも低く測定されてしまうためと考えられる。しかし、stage C以下の症例で、PSA値と γ -Sm値が相関するにもかかわらず、no malignancy群に比べ前立腺癌では有意にP/S Ratioが高くなる理由や、 γ -Sm値が15ng/ml未満の症例であっても同様に前立腺癌のP/S Ratioがno malignancy群のそれに比べて有意に高くなる原因については γ -Smの測定系に問題があるためと考える事は困難である。No malignancy群ではP/S Ratioの平均値が0.954と、PSAと γ -Smがほぼ同じ値を示すのに対し、前立腺癌ではほとんどの症例で γ -SmよりもPSAの方が1.5倍以上高くなるのは何故であろうか。

γ -Smはnative PAGEにかけると5~7本のバンドを示すheterogeneousな糖蛋白である¹⁵⁾。それらのうち主バンドはアミノ酸配列からPSAと同じ蛋白である事が判明した²⁾が、残りのバンドは糖鎖のシアル酸の多寡および構成アミノ酸の若干の相違によると考えられている¹⁵⁾。ここで重要な点は抗 γ -Sm抗体はこれらすべてのバンドを認識するが、それらのうち、PSAのアミノ酸配列と同じ蛋白であると証明された

のは1本の主バンドのみであるという事実である。そこでPSA値と γ -Sm値の分離現象を説明するためのひとつの考え方は抗PSA抗体と抗 γ -Sm抗体が同じ蛋白の異なる認識部位またはheterogeneousな蛋白群の異なるsubunitを認識しているのではないかという可能性である。この事を証明するための実験的なデータを我々は持っていない。また、PSA値が高値を示す血清中に存在すると考えられる γ -Smの阻害物質がno malignancy群の血清中には含まれておらず、前立腺癌患者の血清中にのみ含まれている可能性も否定できない。今後は抗 γ -Sm抗体と抗PSA抗体の認識する蛋白およびそのエピトープの詳細な検討が必要であると思われる。また、 γ -Smの測定値を低下させる血清中の阻害物質が何であるかについても興味深いものである。

結 語

1. PSAによる前立腺癌の診断はcut off値を3.0ng/mlとするとsensitivityが92.0%、specificityが49.1%、診断効率45.2%であった。一方、 γ -Smによる診断はcut off値を4.0ng/mlとするとsensitivityが60.0%、specificityが50.9%、診断効率30.5%であった。

2. PSA/ γ -Sm Ratio (P/S Ratio)が1.50以上であった55例中、45例(81.8%)が前立腺癌であった。また、P/S Ratioが1.50未満であった107例では、5例(4.7%)のみが前立腺癌であり、すべて高分化型腺癌であった。

3. P/S Ratioによる前立腺癌の診断はcut off値を1.50としてspecificityが91.1%、sensitivityが90.0%、診断効率は82.0%であった。

4. P/S Ratioはhigh grade, high stageほど高値を示し、内分泌療法に反応を示した場合には低下し、再燃時には上昇した。

5. P/S Ratioを用いれば前立腺癌のスクリーニングを効率よく行う事ができ、stage Aの前立腺癌であってもBPHに比べ有意にP/S Ratioが高かった(Wilcoxon検定: $p = 0.0003$)。

文 献

- 1) Lundwall, A. and Lilja, H.: Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. F.E.B.S. Letters, 214, 317-322, 1987.
- 2) Schaller, J., Akiyama, K., Tsuda, R., Hara, M., Marti, T. and Rickli, E.: Isolation, characterization and amino-acid sequence of γ -seminoprotein, a glucoprotein from human sem-

- inal plasma. *Eur. J. Biochem.*, 170, 111—120, 1987.
- 3) 藤野淡人, 向井伸哉, 川上達央, 横山英二, 真下節夫, 遠藤忠雄, 石橋 晃, 小柴 健, 青木芳和, 伊藤 啓: 血清 γ -seminoprotein と prostate-specific antigen 測定値の相関性についての臨床的検討. *日泌尿会誌*, 82, 541—550, 1991.
 - 4) Stamey, T.A. and Kabalin, J.N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. *J. Urol.*, 141, 1070—1075, 1989.
 - 5) 多田安温, 中野悦次, 藤岡秀樹, 松田 稔, 高羽津, 園田孝夫: 前立腺癌腫瘍マーカーとしての γ -Seminoprotein (γ -Sm) の臨床的検討. *西日泌*, 47, 449—452, 1985.
 - 6) 吉貴達寛, 岡田謙一郎, 大石賢二, 吉田 修: 前立腺癌における各腫瘍マーカーの臨床的意義—前立腺酸性フォスファターゼ(PAP), 前立腺特異抗原(PA), γ -セミノプロテイン (γ -Sm) の比較検討一. *泌尿紀要*, 33, 2044—2049, 1987.
 - 7) 石原八十士, 廣本泰之, 檜垣昌夫, 今村一男: 前立腺癌患者における血清 γ -セミノプロテインの検討. *泌尿紀要*, 35, 409—413, 1989.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 浦池信一, 櫻林郁之介, 河合 忠: 腫瘍マーカーとしての前立腺特異抗原 γ -Seminoprotein (γ -Sm) に関する基礎的検討ならびに基準値の設定. *臨床病理*, 32, 781—789, 1984.
 - 11) Catalona, W.J., Smith, D.S., Ratliff, T.L., Dodds, K.M., Coplen, D.E., Yuan, J.J.J., Petros, J.A. and Andriole, G.L.: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 324, 1156—1161, 1991.
 - 12) 津田亮一, 秋山和子, 原 三郎, 野田安孝: 精漿(前立腺) 特異抗原 γ -Seminoprotein の生物活性について—体液・分泌液の法医学免疫学的研究(第25報)一. *日法医誌*, 39, 226—231, 1985.
 - 13) Watt, K.W.K., Lee, P.J., M'Timukulu, T., Chan, W.P. and Loo, R.: Human prostate-specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.*, 83, 3166—3170, 1986.
 - 14) Siddall, J.K., Shetty, S.D. and Cooper, E.H.: Measurement of serum γ -seminoprotein and prostate specific antigen evaluated for monitoring carcinoma of the prostate. *Clin. Chem.*, 32/11, 2040—2043, 1986.
 - 15) 秋山和子, 津田亮一, 原 三郎: 前立腺特異抗原 (γ -seminoprotein) の heterogeneity について(その4) —体液・分泌液に関する法医学免疫学的研究(第28報)一. *日法医誌*, 41, 412—417, 1987.
(1992年12月4日受理)