血清前立腺特異抗原 (PSA) 値が10.0 ng/ml 以下の症例 における PSA/ γ -セミノプロテイン比の検討

市立札幌病院泌尿器科

出村 孝義 大山 格 富樫 正樹 大橋 伸生

同 腎移植科

力 石 辰 也 平 野 哲 夫

北海道大学医学部泌尿器科

小 柳 知 彦

PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN (PSA)/GAMMA-SEMINOPROTEIN RATIO IN THE CASES WITH PSA LEVELS LESS THAN OR EQUAL TO 10.0 ng/ml

Takayoshi Demura, Itaru Ohyama, Masaki Togashi and Nobuo Ohashi

Department of Urology, Sapporo City General Hospital

Tatsuya Chikaraishi and Tetsuo Hirano

Department of Renal Transplantation, Sapporo City General Hospital

Tomohiko Koyanagi

Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

Prostate specific antigen (PSA) and gamma-seminoprotein (γ -Sm) have been revealed to be the same protein and used as tumor markers for prostate cancer (CaP). However, it seems impossible to detect prostate cancer in the cases with PSA levels of 10.0 ng/ml or less. We now report on PSA/ γ -Sm ratio in the cases with PSA levels of 10.0 ng/ml or less, and on the relation between PSA and γ -Sm in those cases.

Serum samples were obtained from the patients with no cancer (NC) (n=118) and CaP (n=39). In the cases with PSA ranging from 4.1 to 10.0 ng/ml, γ -Sm levels in the patient with CaP were significantly lower than in those with NC (3.744 ± 2.481 (mean $\pm$ SD, n=27) VS. 7.573 ± 4.182 (n=41), $p < 0.0001$) though PSA levels in both groups were not significantly different, and consequently, PSA/ γ -Sm ratio in the patients with CaP were significantly higher than in those with NC (2.181 ± 0.802 VS. 1.095 ± 0.804 , $p < 0.0001$). In the cases with PSA levels of 4.0 ng/ml or less, γ -Sm levels in the patient with CaP were significantly lower than in those with NC (1.600 ± 0.705 (n=12) VS. 3.243 ± 2.456 (n=77), $p = 0.0064$), while PSA levels in the patients with CaP were not significantly different from those in the patients with NC, and consequently, PSA/ γ -Sm ratio in the patients with CaP were significantly higher than in those with NC (1.762 ± 0.544 VS. 0.808 ± 0.330 , $p < 0.0001$).

Since it is demonstrated that anti- γ -Sm antibody identifies free PSA exclusively, our data indicate that free PSA (= γ -Sm) is lower in the patients with CaP than in those with NC in the cases with PSA levels of 10.0 ng/ml or less. The result was that PSA/ γ -Sm ratio provides a better method of detecting CaP than PSA alone even in the cases with PSA levels of 10.0 ng/ml or less.

Key words: prostate cancer, PSA/ γ -Sm, antigens

要旨: 血清 PSA 値が10.0ng/ml 以下の症例において前立腺特異抗原 (PSA) とガンマーセミノプロテイン

ン (γ -Sm) の比率 (PSA/ γ -Sm ratio) を測定し、前立腺癌 (CaP) の診断における有用性を検討した。1988年4月から1992年10月までに前立腺生検または経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) により病理組織学的診断を行った症例のうち PSA 値が10.0ng/ml 以下であった157例を対象とした (no cancer (NC) 118例, CaP 39例)。

1) 血清 PSA 値が4.1~10.0ng/ml の症例では γ -Sm 値は CaP 群の方が NC 群よりも有意に低く (3.744 ± 2.481 (mean $\pm$ SD, $n=27$) VS. 7.573 ± 4.182 ($n=41$), $p<0.0001$), PSA 値は両群間で有意差を認めなかった。その結果 PSA/ γ -Sm ratio は CaP 群の方が NC 群よりも有意に高かった (2.181 ± 0.802 VS. 1.095 ± 0.804 , $p<0.0001$)。

2) PSA 値が4.0ng/ml 以下の症例においても CaP 群の γ -Sm 値は NC 群に比べ有意に低く (1.600 ± 0.705 ($n=12$) VS. 3.243 ± 2.456 ($n=77$), $p=0.0064$), PSA 値には有意差がなく, PSA/ γ -Sm ratio は CaP 群の方が有意に高い値を示した (1.762 ± 0.544 VS. 0.808 ± 0.330 , $p<0.0001$)。

抗 γ -Sm 抗体は遊離型 PSA のみを認識する事が明らかとなっているので、以上の結果から血清 PSA 値が10.0ng/ml 以下の CaP 群では遊離型 PSA (= γ -Sm) が NC 群に比べ低下するため PSA/ γ -Sm ratio が高値となる事が唆された。その結果、血清 PSA 値が10.0ng/ml 以下の症例においても PSA/ γ -Sm ratio は PSA 単独よりも CaP を同定するためのより良い指標となる。

キーワード：前立腺癌、診断、抗原

緒 言

前立腺特異抗原 (PSA) は前立腺癌 (CaP) の腫瘍マーカーとして広く用いられている¹⁾が、前立腺肥大症 (BPH) 患者においても高値となる症例があり、特に PSA 値が10.0ng/ml 以下の症例では CaP と BPH を判別する事は困難である²⁾。しかし、前立腺癌を早期に発見し、癌が前立腺被膜内に限局しているうちに根治的前立腺全摘術を施行するためには血清 PSA 値が10.0ng/ml 以下の低い値を示す症例の中から効率よく前立腺癌を発見しなければならない。我々は従来より血清 PSA とガンマーセミノプロテイン (γ -Sm) の比率 (PSA/ γ -Sm ratio) を求め、それが CaP 群においては BPH などの非癌 (no cancer, NC) 群よりも高い事を報告してきた³⁾⁴⁾。また、 γ -Sm は PSA と全く同じ蛋白である事がアミノ酸配列の解析から判明しており⁵⁾⁶⁾、抗 PSA 抗体は α_1 -アンチキモトリプシン (ACT) との結合型 PSA と遊離型 PSA を認識するのに対し⁷⁾⁸⁾、抗 γ -Sm 抗体は遊離型 PSA のみを認識する事⁹⁾が明らかとなっている。すなわち、PSA/ γ -Sm ratio とは総 PSA (結合型 PSA + 遊離型 PSA) と遊離型 PSA との比率をあらわしている事が明らかとなった。CaP 群で PSA/ γ -Sm ratio が増加するという事は CaP では結合型、BPH では遊離型 PSA の割合が増加するとの報告⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾と一致する。今回は血清 PSA 値が10.0ng/ml 以下の症例において PSA/ γ -Sm ratio の値を CaP 群と NC 群で検討し、前立腺癌の診断における有用性について検討した。

対象と方法

1) 対象症例

1988年4月から1992年10月までに市立札幌病院泌尿器科または北海道大学医学部附属病院泌尿器科において前立腺癌を疑って前立腺針生検を行った患者および BPH と診断して経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を行った症例は221名で、そのうち、血清 PSA 値が10.0 ng/ml 以下であった症例は157例であった。血清 PSA と γ -Sm 値測定のための採血は前立腺針生検または TUR-P 施行前に行い、全例、採血の前には内分泌療法は行っていない。針生検はエコーガイド下では行わず、硬結に触れる症例では硬結部を含め両葉とも3~4本ずつ生検し、硬結に触れない症例ではランダムに両葉とも3~4本ずつ生検した。血清 PSA 値が10.0ng/ml 以下であった157例中39例が病理組織学的に前立腺癌と診断され (CaP 群)、118例が BPH や前立腺炎などの良性疾患と診断された (NC 群)。157例中、PSA 値が4.1以上10.0ng/ml 以下であったのは68例で、CaP 群は27例、NC 群は41であった。PSA 値が4.0ng/ml 以下であったのは89例で、CaP 群は12例、NC 群は77例であった。各 CaP 群の臨床病期分類と組織学的分類を表1に示した。血清 PSA 値が10.1ng/ml 以上の症例は64例中52例 (81%) が癌であったが、4.1以上10.0ng/ml 以下の症例は68例中27例 (40%)、4.0ng/ml 以下の症例は89例中わずかに12例 (13%) が癌であった。これら3群の前立腺癌の割合に有意差を認めた (カイ二乗検定, $p<0.0001$)。よって、PSA が4.1以上10.0ng/ml

表1 前立腺癌症例の臨床病期分類と組織学的分類

	4.1≦血清 PSA 値≦10.0 症 例 数		血清 PDA 値≦4.0 症 例 数
臨床病期	A 1	1	5
	A 2	3	2
	B 1	8	3
	B 2	8	0
	C	4	1
	D 1	0	1
	D 2	3	0
	高分化型	7	6
	中分化型	14	4
	低分化型	6	2

以下の群と4.0ng/ml以下の群にわけて検討することにした。

2) cutoff 値の設定

Cutoff 値の設定方法としては正常上限値（正常者の平均値+3SD）を用いる場合と臨床応用した場合に最も効率よく前立腺癌を診断する事ができるように efficiency (sensitivity (%)×specificity (%)÷100) が最も高くなるように設定する場合がある。江藤ら¹¹⁾は γ -Sm の cutoff 値を3.125~4ng/ml の範囲で変化させても efficiency はほとんど変化しないのでその範囲で cutoff 値を決定すべきであると述べている。また、彼らは γ -Sm の各値における前立腺癌と前立腺肥大症の累積分布図を作成し、両者が交叉する点が cutoff 値の目安になると述べている。我々も江藤らの方法に習い、PSA/ γ -Sm ratio の cutoff 値として efficiency が最も高くなるように、また、cutoff 値を変化させた場合の sensitivity と specificity の変化をグラフに表わし、2 曲線が交叉する点すなわち、1.45 を cutoff 値として解析を行ってきた¹²⁾。しかし、PSA と γ -Sm については測定キットの製造会社によって設定された値を cutoff 値として用いてきた。すなわち、PSA については3.0ng/ml、 γ -Sm については4.0ng/ml を cutoff 値としてきた。しかし、各腫瘍マーカーやそれらの比率の診断効率を比較するには全く同じ条件で cutoff 値を決めなければならないと考えた。なぜなら cutoff 値によりそれらの診断効率を示す指標が変化するためである。そこで、PSA/ γ -Sm ratio と同様に PSA と γ -Sm についても我々の症例のデータから cutoff 値の検討を行った。これらの検討を行うにあたっては対象症例に PSA 値に関係なく、全例221例とした。これは PSA/ γ -Sm ratio の cutoff 値を決定する

表2 血清 PSA 値が4.1~10.0ng/ml の症例における PSA、ガンマ-セミノプロテイン (γ -Sm)、PSA/ γ -Sm ratio

	NC 群 (mean±SD, n=41)	CaP 群 (mean±SD, n=27)	p-value
PSA (ng/ml)	5.966±1.430	6.659±1.507	0.0623
γ -Sm (ng/ml)	7.573±4.182	3.744±2.481	<0.0001
PSA/ γ -Sm ratio	1.095±0.804	2.181±0.802	<0.0001

際に対象とした症例と全く同じ症例である。

3) PSA および γ -Sm の測定

PSA の測定は1989年5月以前には EIA 法により行い、それ以降は栄研ラジオイムノアッセイ・キットを用いた RIA 法により行った¹²⁾。 γ -Sm の測定は中外 γ -Sm 測定キット (enzyme immunoassay 法¹⁴⁾) を使用した。最近、中外製薬は γ -Sm 測定キットの内容を変更しているが、本症例に対しては全例変更前の旧キットを使用した。PSA および γ -Sm の測定は BML 社または SRL 社に依頼して行った。測定感度未満 (PSA は1.0ng/ml 未満、 γ -Sm は1.5ng/ml 未満) の場合には PSA は0.9ng/ml、 γ -Sm は1.4ng/ml として以下の統計処理を行った。各腫瘍マーカー及び、それらの比率の値は平均値±SD で表わした。統計学的有意差の検定は臨床医学統計解析のためのソフトウェア “Fisher” (中山書店) を用い、Wilcoxon-Mann-Whitney 検定により解析した。

結 果

1) 血清 PSA 値が4.1~10.0ng/ml の症例

PSA 値が4.1~10.0ng/ml の症例においては、 γ -Sm 値は CaP 群 (3.744±2.481 (mean±SD, n=27)) の方が NC 群 (7.573±4.182 (n=41)) よりも有意に低く (p<0.0001)、PSA 値は両群間で有意差を認めなかった。その結果 PSA/ γ -Sm ratio は CaP 群 (2.181±0.802) の方が NC 群 (1.095±0.804) よりも有意に高かった (p<0.0001) (表2)。個々のデータを図1に示した。グラフで明らかなように CaP 群と NC 群では PSA の値がほぼ同一範囲に分布しており、PSA の値だけで CaP 群と NC 群を鑑別する事は困難である。 γ -Sm 値については CaP 群の方が NC 群に比べ5ng/ml 以下の症例が多いが NC 群の中にも低い値を示す症例が多く見られ、 γ -Sm 値だけで前立腺癌の診断をする事は困難である。しかし、PSA/ γ -Sm ratio については CaP 群の多くは1.45以上であり、NC 群の多くは1.45未満にあり、かなり正確に前立腺癌の診断

図1 血清PSA値が4.1~10.0ng/mlの症例におけるCaP群とNC群の各腫瘍マーカーの比較。(a) PSA, (b) ガンマーセミノプロテイン (γ -Sm), (c) PSA/ γ -Sm ratio. バーは平均値を示す。

図2 血清PSA値が4.0ng/ml以下の症例におけるCaP群とNC群の各腫瘍マーカーの比較。(a) PSA, (b) ガンマーセミノプロテイン (γ -Sm), (c) PSA/ γ -Sm ratio. バーは平均値を示す。

を行う事ができる。

2) PSA 値が4.0ng/ml 以下の症例

PSA 値が4.0ng/ml 以下の症例においても CaP 群の γ -Sm 値は NC 群に比べ有意に低く (1.600 ± 0.705 (n=12) VS. 3.243 ± 2.456 (n=77), $p=0.0064$), PSA 値は両群間で有意差がなく, PSA/ γ -Sm ratio は CaP 群の方が有意に高い値を示した (1.762 ± 0.544 VS. 0.808 ± 0.330 , $p<0.0001$) (表3). また, PSA 値

表3 血清PSA値が4.0ng/ml以下の症例におけるPSA, ガンマーセミノプロテイン (γ -Sm), PSA/ γ -Sm ratio

	NC 群 (mean $\pm$ SD, n=77)	CaP 群 (mean $\pm$ SD, n=12)	p-value
PSA (ng/ml)	2.134 $\pm$ 0.944	2.742 $\pm$ 1.167	0.0771
γ -Sm (ng/ml)	3.243 $\pm$ 2.456	1.600 $\pm$ 0.705	0.0064
PSA/ γ -Sm ratio	0.808 $\pm$ 0.330	1.762 $\pm$ 0.544	<0.0001

が4.0ng/ml以下の症例においてもPSA値が4.1~10.0ng/mlの症例と同様にPSA値が両群ともほぼ同一範囲に分布しており、 γ -Sm値についてはNC群の中に4.1ng/ml以上の高値を示す症例が多く認められ、CaP群は高値を示す症例はなかったが、4.0ng/ml以下のNC群も多く認められるため γ -Sm値だけで前立腺癌の診断を行うには困難であった。一方、PSA/ γ -Sm ratioについてはPSA値が4.1~10.0ng/mlの症例よりも正確に1.45以上と未法でCaP群とNC群を分ける事ができ、PSA/ γ -Sm ratioが前立腺癌の診断に有用である事が示された(図2)。

3) PSAと γ -Smのcutoff値の検討

PSAについてはcutoff値を3.0ng/mlから7.8ng/mlまで0.4ng/mlずつ上げてゆき、その時のsensitivity, specificityおよびefficiencyを求めてグラフに示した(図3)。Cutoff値が3.0ng/mlの時PSAのsensitivityは93.4%, specificityは46.2%で、efficiencyは43.1であった。その後、cutoff値が上昇するに従ってsensitivityは下降し、specificityは上昇し、cutoff値が7.8の時にはsensitivityは63.7%, specificityは85.4%となった。Efficiencyはcutoff値が5.8と6.2の時に最高値60.6を示し、その後は下降する。そこで、efficiencyが最も高く、しかも、sensitivityの曲線とspecificityの曲線が交叉する点、すなわち、5.8をPSAのcutoffとし、以後の解析を行う事とした。

γ -Smについてもcutoff値を3.0ng/mlから7.8ng/mlまで0.4ng/mlずつ上げてゆき、その時のsensitivity, specificityおよびefficiencyを求めてグラフに示した(図4)。Cutoff値が3.0ng/mlの時 γ -Smのsensitivityは74.5%, specificityは41.5%で、efficiencyは

図3 PSAのcutoff値を変えた時のsensitivity, specificityおよびefficiencyの変化。

図4 γ -Smのcutoff値を変えた時のsensitivity, specificityおよびefficiencyの変化。

31.0であった。その後、cutoff値が上昇するに従ってsensitivityは下降し、specificityは上昇し、cutoff値が7.8の時にはsensitivityは41.8%, specificityは72.3%となった。しかし、efficiencyは27.3~31.7とほとんど変化がなかった。そこで、 γ -Smのcutoff値についてはPSAやPSA/ γ -Sm ratioの場合と同様、sensitivityの曲線とspecificityの曲線が交叉する点、すなわち、4.6とし、以後の解析を行った。

4) 前立腺癌の診断におけるPSA/ γ -Sm ratioの有効性とPSA単独および γ -Sm単独の有効性との比較

血清PSA値が10.0ng/ml以下の症例についてPSA, γ -Smおよび、PSA/ γ -Sm ratioの各cutoff値による分類、および、それらによる前立腺癌の診断の際のsensitivity, specificity, efficiency, positive predictive value, negative predictive value, overall accuracyを表4に示した。PSA/ γ -Sm ratioのsensitivityは84.6%と、PSA単独のsensitivityの約2倍であり、specificityもPSA単独よりも高かった。また、positive predictive value, negative predictive valueやoverall accuracyも全てPSA/ γ -Sm ratioの方がPSA単独または γ -Sm単独によるよりも高値を示した。以上より、PSA/ γ -Sm ratioが最も正確に前立腺癌とその他の良性疾患を鑑別できる事が示された。PSA/ γ -Sm ratioが1.45未満であったCaP群6例の臨床病期はA1; 3例, B1; B2; C; 各1例で、組織学的分類は高分化型; 4例, 中分化型; 2例であった。

さらに、PSA値が5.8ng/ml未満の症例(これらの症例はPSA値からはNC群と診断される)についてPSA/ γ -Sm ratioの値を検討してみた。これらの症例の臨床病期はA1; 6例, A2; 3例, B1; 4例, B2;

表4 血清 PSA 値が10.0ng/ml 以下の症例における PSA、ガンマ-セミノプロテイン (γ-Sm)、PSA/γ-Sm ratio による前立腺癌の診断

	NC 群 (n=118)	CaP 群 (n=39)
PSA ≥ 5.8ng/ml	17	19
PSA < 5.8ng/ml	101	20
γ-Sm ≥ 4.6ng/ml	51	4
γ-Sm < 4.6ng/ml	67	35
PSA/γ-Sm ratio ≥ 1.45	10	33
PSA/γ-Sm ratio < 1.45	108	6

	PSA	γ-Sm	PSA/γ-Sm ratio
Sensitivity	48.7	10.3	84.6
Specificity	85.6	56.8	91.5
Efficiency	41.7	5.9	77.4
positive P.V.*	52.8	7.3	76.7
negative P.V.*	83.5	65.7	94.7
O.A.**	76.4	45.2	89.8

*P.V.; predictive value
**O.A.; overall accuracy

表5 血清 PSA 値が5.8ng/ml 未満の症例における PSA/γ-Sm ratio による前立腺癌の診断

	NC 群 (n=101)	CaP 群 (n=20)
PSA/γ-Sm ratio ≥ 1.45	7	16
PSA/γ-Sm ratio < 1.45	94	4

3 例, C; 1 例, D1; 1 例, D2; 2 例であり, 組織学的分類は高分化型; 7 例, 中分化型; 8 例, 低分化型; 5 例であった。表 5 に示した如く, 20 例の CaP 群中, PSA/γ-Sm ratio が1.45以上であったのは16例 (80%) であった。PSA/γ-Sm ratio が1.45未満であった CaP 群の臨床病期は A1; 3 例, B1; 1 例で, 組織学的分類は高分化型; 3 例, 中分化型; 1 例であった。一方, 101 例の NC 群中, PSA/γ-Sm ratio が1.45未満であったのは94例 (93.1%) であった。この事は PSA により前立腺癌が診断できなかった症例でも PSA/γ-Sm ratio により80%は癌と診断できる事を示している。しかも, NC 群で PSA/γ-Sm ratio が1.45以上であったのはわずか6.9%であった事は PSA/γ-Sm ratio が非常に特異性の高い指標である事を示している。

考 察

前立腺癌に対しては従来本邦においては内分泌療法が主体として行われてきた。これは前立腺癌の多くが進行癌として発見されていた事にもよる。しかし, 最

近は PSA, γ-Sm 等の腫瘍マーカーの開発や, 超立波診断の普及により早期のうちに診断される症例が増えており, 根治的前立腺全摘術が施行される症例も増加している¹⁵⁾¹⁶⁾。根治的前立腺全摘術により完全に治癒される症例は癌が前立腺被膜内に限局している事が必要であるが, 臨床病期は前立腺全摘術後に判定される癌浸潤進展度に比べて under staging になる事が多く認められており¹⁷⁾, それが根治的前立腺全摘術の効果を感じているものと思われる。被膜に限局された早期の前立腺癌を発見するためには効率よくスクリーニングのできる腫瘍マーカーが求められる。PSA は前立腺癌の腫瘍マーカーとして広く用いられているが, BPH でも上昇するため, その特異性に問題があり, スクリーニングとしては利用価値は少ない²⁾。我々の経験でも急性尿閉時や前立腺膿瘍の症例に PSA や γ-Sm 値の上昇を認めており, 藤本ら¹⁸⁾や公平ら¹⁹⁾も同様な症例を報告している。PSA の特異性を高めるため血清 PSA 値を前立腺の体積で割って求めた PSA density により前立腺癌を診断しようという試み²⁰⁾や, PSA 値の年次変化により診断しようという試み²¹⁾がなされているが, PSA density には前立腺体積を正確に測定する事ができるという問題点があり, あまり有効ではなかったという報告もある²²⁾。また, PSA 値の年次変化により診断しようという場合には前立腺癌の診断に時間がかかるという問題点がある。

我々はこのような欠点をなくし, 前立腺癌を効率よく診断する方法として PSA/γ-Sm ratio による診断法を報告してきた³⁾⁴⁾¹²⁾。今回は血清 PSA 値が10.0ng/ml 以下の症例で前立腺癌が診断できないかを検討した。結果は既に示した如く, このような症例においても39例中, 33例は前立腺癌と診断でき, NC 群では118例中, 108例が非癌と診断できた。さらに, CaP 群で正しく診断できなかった6例中, 3例は A1であった。A1症例に対しては無治療でも予後は良好という意見が多く²³⁾, スクリーニングで発見するメリットは少ないと思われる。さらに, 血清 PSA 値単独では見逃されていた症例 (PSA が5.8ng/ml 未満の症例) においても PSA/γ-Sm ratio により20例中, 16例が前立腺癌と診断でき, 診断できなかった4例のうち3例は A1であった事は PSA/γ-Sm ratio による前立腺癌の診断の有用性を示すものである。

我々は PSA が10.0ng/ml 以下の症例について CaP 群と NC 群の PSA (=総 PSA=結合型 PSA+遊離型 PSA) および, γ-Sm (=遊離型 PSA) の値を比較し,

総 PSA の値は両群で有意差がなく、遊離型 PSA 値が CaP 群の方が有意に低いため PSA/ γ -Sm ratio は CaP 群で有意に高くなる事を示した。我々が用いた検定方法は Wilcoxon-Mann-Whitney 検定であるが、この検定はノンパラメトリック検定で、危険率 1% で検定するときには両群ともデータ数が 5 以上あればよいとされている²⁴⁾ので PSA 値が 4.0ng/ml 以下の CaP 群が 12 例と他の群に比べ少ないようであるが、解析には十分な症例数であると考えられる。何故 CaP 群では ACT との結合型 PSA の割合が高く、NC 群では遊離型 PSA (= γ -Sm) の割合が高いのかについては現在のところ不明である。しかし、精製した PSA と ACT を 37°C で incubate 後にゲル濾過にかけると結合型 PSA と遊離型 PSA の 2 つのピークが溶出されるが、遊離型 PSA は C-末端の Lys145 の位置で s-s 結合が切断されているためキモトリプシン様の酵素活性が失われていたという報告²⁵⁾から、通常血中に存在する遊離型 PSA は未知の酵素 (または PSA そのもの) によって限定分解されたペプチドである可能性がある。もしそうならば、我々のデータを合わせると以下の仮説が考えられる。正常前立腺上皮細胞内で合成された PSA は腺腔内に分泌される時には酵素活性を有しているが、それが血中に放出される時には未知なる酵素により限定分解され酵素活性を失い (inactive PSA)、血中に大量に存在する ACT とは結合できなくなる (遊離型 PSA が増加する)。一方、限定分解を受けなかった PSA (active PSA) は血中の ACT と結合して酵素活性が mask される。もし、前立腺癌細胞で PSA を限定分解する酵素活性が低下していれば血中には active PSA が増加し、それが ACT と結合するので結合型 PSA が増加することになる。また、active PSA が著明に増加し、血中の ACT によりキモトリプシン様の酵素活性が完全には mask できなくなれば患者は DIC を起こす事が予想される。前立腺癌の末期患者においてしばしば認められる DIC がこのような機序によるものか否かは今後の研究課題である。さらに、PSA を限定分解する酵素の同定も前立腺癌の病態を明らかにする上で重要となるものと思われる。

文 献

- 1) 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.
- 2) Catalona, W.J., Smith, D.S., Raaliff, T.L., Dodds, K.M., Coplen, D.E., Yuan, J.J.-J., Petros, J.A. and Andriole, G.L.: Measurement of prostatespecific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*, 324, 1156—1161, 1991.
- 3) 出村孝義, 渡井至彦, 富樫正樹, 大橋伸生, 力石達也, 平野哲夫: 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。日泌尿会誌, 84, 1046—1053, 1993.
- 4) Demura, T., Watarai, Y., Togashi, M., Hirano, T., Ohashi, N. and Koyanagi, T.: Measurement of prostate specific antigen and γ -seminoprotein ratio: A new means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J. Urol.*, 150, 1740—1745, 1993.
- 5) Lundwall, A. and Lilja, H.: Molecular cloning of human prostate specific antigen cDNA. *F.E.B.S. Letters*, 214, 317—322, 1987.
- 6) 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 seminal plasma. *Eur. J. Biochem.*, 170, 111—120, 1987.
- 7) Stenman, U.-H., Leinonen, J., Alfthan, H., Rannikko, S., Tuhkanen, K. and Alfthan, O.: A complex between prostate-specific antigen and α 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.*, 51, 222—226, 1991.
- 8) Lilja, H., Cockett, A.T.K. and Abrahamsson, P.-A.: Prostate specific antigen predominantly forms a complex with α 1-antichymotrypsin in blood. *Cancer*, 70, 230—234, 1992.
- 9) 川上圭子, 塚田敏彦, 中山年正: 前立腺マーカー γ -SM の阻害反応についての解析。臨床病理, 40 (総会合), 245, 1992.
- 10) Christensson, A., Bjork, T., Nilsson, O., Dahlen, U., Matikainen, M.-T., Cockett, A.T.K., Abrahamsson, P.A. and Lilja, H.: Serum prostate specific antigen complexed to α 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J. Urol.*, 150, 100—105, 1993.
- 11) 江藤耕作, 河合 忠, 石井 勝, 大倉久直, 大森弘之, 斎藤 泰, 島崎 淳, 園田孝夫, 土田正義, 新島端夫, 西浦常雄, 原 三郎, 町田豊平, 松本恵一, 山中英寿, 米瀬泰行: ガンマセミノプロテイン [γ -Seminoprotein (γ -SM)] 血清中濃度測定の前立腺癌診断への応用。日泌尿会誌, 76, 1836—1842, 1985.

- 1) 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.
- 2) Catalona, W.J., Smith, D.S., Raaliff, T.L., Dodds, K.M., Coplen, D.E., Yuan, J.J.-J., Petros,

- 12) 出村孝義, 大山 格, 富樫正樹, 大橋伸生, 力石辰也, 平野哲夫, 小柳知彦: 前立腺特異抗原/ γ -セミノプロテイン比 (P/S Ratio) による前立腺癌の診断. 日泌尿会誌, 1994. 印刷中.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 岡田清己, 昆野俊郎, 蜂矢隆彦, 川田 望, 小林正喜, 平野大作, 吉田利夫, 北村和子, 安岡昇二, 斎藤忠則, 清滝修二, 佐藤安男, 北島清彰: 前立腺癌に対する手術療法の意義. 日泌尿会誌, 78, 1998—2003, 1987.
- 16) 森岡政明, 渡辺裕彦, 大橋洋三, 増田秀作, 戦 泰和, 小松文都, 片岡真一, 藤田幸利, 亀井義広, 山本志雄, 山下朱生, 矢嶋子息吹, 池 紀征: 前立腺癌手術療法の治療成績. 日泌尿会誌, 84, 1961—1968, 1993.
- 17) Catalona, W.L. and Stein, A.J.: Staging errors in clinically localized prostatic cancer. J. Urol., 127, 452—456, 1982.
- 18) 藤本健吉, 公平昭男: 急性前立腺炎における γ -セミノプロテインの変動. 日泌尿会誌, 81, 1675—1679, 1990.
- 19) 公平昭男, 藤本健吉, 絵嶋哲哉, 上村博司: 前立腺肥大症による尿閉症例の血清ガンマセミノプロテイン値の検討. 日泌尿会誌, 82, 758—761, 1991.
- 20) Benson, M.C., Whang, I.S., Olsson, C.A., MacMahon, D.J. and Cooner, W.H.: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value or intermediate levels of serum prostate specific antigen. J. Urol., 147, 817—821, 1992.
- 21) Brawer, M.K., Beatie, J., Wener, M.H., Vessellia, R.L., Preston, S.D. and Lange, P.H.: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: Results of the seonc year. J. Urol., 150, 106—109, 1993.
- 22) Brawer, M.K., Aramburu, E.A.G., Chen, G.L., Preston, S.D. and Ellis, W.J.: The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostate carcinoma. J. Urol., 150, 369—373, 1993.
- 23) Jewett, H.J.: The present status of radical prostatectomy for stage A and B prostatic cancer. Urol. Clin. N. Amer., 2, 105—124, 1975.
- 24) 長田 理: 独立した 2 群の差の検定. Macintosh—医学—統計マニュアル, 第 1 版, pp. 102-103, 真興交易医書出版部, 東京, 1993.
- 25) Christensson, A., Laurell, C.-B. and Lilja, H.: Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur. J. Biochem., 194, 755—763, 1990.

(1994年2月9受付, 10月3日受理)