

泌尿器科領域における血清酸フォスファターゼ 簡易測定法 (Phosphatabs, Acid 法) の応用

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任 石神衷次教授)

原 信 二
石 神 四 郎

A SIMPLE RAPID METHOD OF DETERMINING SERUM ACID PHOSPHATASE LEVELS (PHOSPHATABS, ACID-METHOD) IN UROLOGY

Shinji HARA and Shiro ISHIGAMI

*From the Department of Urology, Osaka Medical College
(Director . Prof. J. Ishigami)*

(1) Serum acid phosphatase was estimated by means of Phosphatabs, Acid method in twenty-one patients; 13 carcinoma of the prostate, 5 benign hypertrophy of the prostate, and 3 prostatitis.

(2) This method is simple and convenient, therefore, the result is quantitatively classified into just three groups; M. E., Q. L., and N. L.

Of five carcinoma of the prostate with distant metastases, 4 showed M. E. and 1 Q. L., obviously demonstrating elevated serum acid phosphatase level.

(3) Of eight patients with prostatic carcinoma not extending beyond the capsule, 1 was M. E., 4 Q. L. and 3 N. L. This means relative rise of acid phosphatase in almost half of them.

(4) Patients with benign hypertrophy or prostatitis all showed normal level by this method.

(5) Diagnostic significance of Phosphatabs, Acid method was emphasized in this article as to the clinical judgment on the presence of metastases, therapeutic effect and prognosis in prostatic carcinoma.

I 緒 言

酸フォスファターゼは正常及び癌前立腺組織中に特異的に多量存在することは衆知の事実である。1936年 Gutman 等が前立腺癌の骨転移巢中に本酵素の増加していることを見出し、更に1938年、転移を有する前立腺癌患者の血清中にもその増量を認めて以来、血清中の酸フォスファターゼ定量が前立腺癌の転移の有無を知る手段として重要視されるに至った。

爾来、前立腺疾患における血清酸フォスファ

ターゼの研究は数多く実施され、その結果本酵素測定の意味は前立腺癌の診断よりもむしろ癌の被膜外侵襲或は遠隔転移の有無の判定にあるとされている。しかし有転移群でも値の上昇が認められない例外もあり、また前立腺以外の癌でも増加する場合もあつて、本酵素が前立腺癌の消長を特異的に示すものかどうかについてなお異論も多い。

血清酸フォスファターゼ測定法には総酸フォスファターゼ及び前立腺性酸フォスファターゼ

表 1

| 症 例 | 姓 名 | 年 令 | 診 断 | 血清酸フォスファターゼ値(初診時) | | 治 療 法 | 備 考 |
|--------|--------|--------|-------------|--------------------|------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| | | | | Phosphatabs, acid法 | King-Armstrong法 | | |
| 1 | 植○ | 56 | 前立腺癌 骨転移 | M. E. | 62.4 K.A.U. (mg/dl) | TACE内服 | 治療によりQ.L. に低下 |
| 2 | 沢○ | 65 | 前立腺癌 肺転移 | M. E. | 30.6 K.A.U. | 前立腺全切除 術 HONVAN 注射 | 死亡, 本例のみ値は 肺転移による死亡直 前のもの |
| 3 | 石○ | 72 | 前立腺癌 骨転移 | M. E. | | 前立腺全切 除術 | |
| 4 | 中○ | 64 | 前立腺癌 骨転移 | M. E. | 32.4 | 除瘤術 HONVAN 注射 | 治療によりQ.L.に 低下 |
| 5 | 福○ | 70 | 前立腺癌 肺転移 | Q. L. | 14.1 | HONVAN 療法 | |
| 6 | 山○ | 67 | 前立腺癌 | Q. L. | 16.4 | 全立腺全切 除術 | |
| 7 | 井○ | 54 | 同 上 | M. E. | 27.8 | HONVAN 注射 | |
| 8 | 小○ | 64 | 同 上 | Q. L. | | 同 上 | |
| 9 | 城○ | 65 | 同 上 | Q. L. | | 同 上 | |
| 10 | 黒○ | 45 | 同 上 | Q. L. | 13.6 | 前立腺全切 除術 | |
| 11 | 山○ | 49 | 同 上 | N. L. | 8.6 | 前立腺別切 除術 | 潜在性前立腺癌 |
| 12 | 坂○ | 62 | 同 上 | N. L. | 6.2 | HONVAN 注射 | |
| 13 | 加○ | 56 | 同 上 | N. L. | | | |
| 14 | 福○ | 59 | 前立腺肥 大症 | N. L. | 5.6 | 前立腺別切 除術 | |
| 15 | 山○ | 72 | 同 上 | N. L. | 9.2 | | |
| 16 | 湯○ | 58 | 同 上 | N. L. | 9.6 | 前立腺別切 除術 | |
| 17 | 片○ | 78 | 同 上 | N. L. | 5.6 | 同 上 | |
| 18 | 藤○ | 70 | 同 上 | N. L. | | 同 上 | |
| 19 | 城○ | 23 | 慢性前立 腺炎 | N. L. | | 前立腺マッサ ージ, サルフ ァ剤内服 | |
| 20 | 稲○ | 24 | 同 上 | N. L. | 8.2 | 同 上 | |
| 21 | 井○ | 27 | 同 上 | N. L. | | 同 上 | |

註: M.E.=Markedly Elevated =2.5 Bodansky 単位以上に相当
 O.L.=Questionable Levels=1.0 // 単位前後に相当
 N.L.=Normal Levels =0.6 // 単位に相当

測定法の2つがあり、夫々種々の方法がある。何れも技術的に相当の熟練を要し、また試薬の調製もかなり複雑で、日常の外來診察に應用実施し得ぬ難点がある。

今回我々は α -naphthyl phosphate を基質とする Phosphatabs, acid 法により血清酸フォスファターゼ活性値の測定をおこない、従来の測定法と比較検討した。本法の利点は特別の技術操作を必要とせず、短時間の簡便におこない得る点にある。

II 実験対象及び実験方法

当科を訪れた前立腺肥大症及び癌、その他前立腺炎患者計 21 例に本法を施行し、1 部の症例では King-Armstrong 法を併用した。

主として肥大症及び癌の鑑別診断の一助として本法を応用したが、1 部の症例では各種の治療経過を追って測定をおこない、その値の推移を観察した。

Phosphatabs, acid 法は、Phosphatabs, acid 錠、発色補助錠、直径の規制された小試験管及び 3 段階に分れた比色表を用いて測定する。

測定方法はまず患者の血液 2~3cc をとり、遠心沈澱し、その血清(溶血せるものは不可) 4 滴を規定の小試験管に滴下し、これに Phosphatabs, acid 錠 1 錠を加え直ちに硝子棒で攪拌溶解する。附属の温度換算表により、規定された時間(12~25 分間)これを放置、その後発色補助錠を加え、同様に攪拌溶解し 3 分間静置する。被検血清は以上の操作により黄土色よりえんじ色に至る色調に変化する。この色調を比色表と比較して、血清酸フォスファターゼ活性度を判定するわけである(図 1, 2)。

比色表は正常域、疑問的上昇域及び顕著上昇域の 3 段階に区分されており、夫々約 0.6 Bodansky 単位、1.0 Bodansky 単位及び 2.5 Bodansky 単位以上に相当するとされている。

III 実験成績

測定をおこなった 21 症例の成績を一括表示すると表 1 の如くである。内訳は、明らかに遠隔転移の認められる前立腺癌 5 例、癌の被膜内限局及び潜在性前立腺癌 8 例、肥大症 5 例及び前立腺炎 3 例、計 21 例である。このうち、初診時より治療経過を追って血清酸フォスファターゼ活性度を検索した 4 例について、値の推移その他を概述したい

症例 1, 植○国○, 56 才

主訴: 排尿困難, 腰部痛。

既往歴: 数年前より肺結核で加療中。

現病歴: 約 3 年前より尿意頻数及び遷延性排尿があり、某医で前立腺肥大症の診断をうけ女性ホルモン投与により自覚症状は 1 時軽快した。昭和 34 年 2 月頃より再び同様の症状があり、前立腺癌の診断のもとに入院手術をうけるも癌の局所拡大が著しく剔出不能に終つたと云う。その後抗男性ホルモン療法を不定期に継続したが症状は軽快せず、腰部痛は更に強度となり、35 年 10 月頃より全く歩行不能の状態となり、次いで尿失禁を認め、本年 2 月当科に入院した。

泌尿器科的所見: 直腸内触診で前立腺は板状硬、表面凹凸不平、周囲との境界不明で圧痛著しい PSP 2 時間値 53%, 肝機能は正常である。

尿道膀胱撮影像では後部尿道の延長を認め、膀胱頸部は不規則となり、腫瘤の膀胱内隆起像が認められる。骨盤部単純撮影では骨盤全体に亘って増殖性、破壊性的変化、即ち癌転移像を認める(図 3)。

治療経過: 入院後直ちに TACE (Tri-p-anisylchloroethylene) 内服療法を施行した。即ち 1 日 24mg, 1 ヶ月間計 720mg の投与をおこなった。この間の Phosphatabs, acid 法による血清酸フォスファターゼ値の推移は表 2 に示す如くである。

表 2

| 測定法 | 血清酸フォスファターゼ活性度 | |
|--------------|---------------------|-----------------|
| | Phosphatabs, acid 法 | Bodansky 単位(換算) |
| TACE 内服 | | |
| 初診時 | M. E. | 2.5 以上 |
| 10日後(240 mg) | Q. L. | 1.0 前後 |
| 20日後(480 mg) | Q. L. | 1.0 前後 |
| 30日後(720 mg) | Q. L. | 1.0 前後 |

M.E.=Markedly Elevated = 顕著上昇値
Q.L.=Questionable Levels = 疑問的上昇域
N.L.=Normal Levels = 正常域

診断: 前立腺癌兼骨転移。

症例 2. 沢の勉, 65 才

主訴: 尿線細小, 夜間頻尿。

既往歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 約 6 ヶ月前より尿線が漸次細小となり、同時に遷延性排尿及び夜間頻尿を訴えて来院した。

泌尿器科的所見: 直腸内触診で前立腺は鷲卵大に腫脹し、硬く、表面不平。境界不鮮明で強度の圧痛を認める。膀胱鏡所見では粘膜は全般に充血性、頸部に前立腺腫の浮腫状隆起が著明である。青排泄は右 9'

20", 左 7'40", PSP 2時間値 56%である。

尿道膀胱撮影像では後部尿道の著明な延長と腺腫の膀胱内隆起像が認められる(図4)。

治療経過:入院後、恥骨後前立腺全剔除術を施行し、その後直ちに抗男性ホルモン療法をおこなった。即ち HONVAN 250mg 宛週3回2週間注射、以後週2回注射、計 7500mg 使用した。経過は順調であつたが約1年2ヶ月後胸痛、血痰を認め、胸部X線撮影の結果、全肺野に拇指頭大、円形の陰影が散在するのが認められる(図5)。即ち癌の肺転移を合併し、昭和35年11月3日死亡した。

治療経過中の血清酸フォスファターゼ値の推移は表3の如くである。

診断:前立腺癌兼肺転移。

表 3

| 測定法 | Phosphatabs, acid 法 | King-Armstrong 法 (K.A. 単位) (mg/dl) |
|-----------------------|---------------------|------------------------------------|
| 前立腺全剔除術 及びHONVAN注射 | | |
| 術前 | | 16.2 K.A.U. |
| 術後2ヶ月(420mg) | | 14.7 |
| 4ヶ月(7500mg) | N. L. | 10.5 |
| 8ヶ月 | M. E. | 20.5 |
| 12ヶ月 | M. E. | 32.0 |
| 14ヶ月 | M. E. | 30.6 |

症例4. 中〇—〇, 64才

主訴:尿閉。

既往歴:特記すべき事項なし。

現病歴:初診の約半年前より遷延性排尿及び尿線細小をきたし、昭和35年9月10日突然尿閉となり来院した。

泌尿器科的所見:直腸内触診で前立腺は両葉共に鶏卵大に腫大し、硬く、表明凹凸不平、境界は鮮明である。残尿は 450cc 認める。

尿道膀胱撮影像では前立腺部尿道は細く且つ延長し、膀胱頸部は網状の不規則な影像を示す(図6)。

治療経過:入院後直ちに除鞏術及び抗男性ホルモン療法を開始した。即ち HONVAN 250mg 宛週2回注射、約4ヶ月間、計 7500mg 投与した。直腸触診で前立腺は著るしく縮小し、残尿も 5~10cc となり軽快退院した。血清酸フォスファターゼ値の推移は表4の如くである。

診断:前立腺癌

症例14. 福〇則〇, 59才

表 4

| 測定法 | Phosphatabs, acid 法 | King-Armstrong 法 |
|--------------|---------------------|------------------|
| HONVAN注射 | | |
| 初診時 | M. E. | 32.4 K.A.U. |
| 10日後(500mg) | M. E. | |
| 20日後(1000mg) | M. E. | 28.2 |
| 30日後(2500mg) | M. E. | |
| 2ヶ月後(5000mg) | Q. L. | 17.8 |
| 3ヶ月後(7500mg) | Q. L. | 16.2 |
| 4ヶ月後 | Q. L. | 16.0 |

主訴:排尿困難、会陰部不快感。

既往歴:特記すべき事項なし。

現病歴:約6ヶ月前より排尿困難、会陰部不快感あり、放置していた所症状はますます強度となり来院した。

泌尿器科的所見:直腸内触診で前立腺は鶏卵大に腫脹し、表面平滑、弾力性硬、軽度の圧痛あり、膀胱鏡所見では内尿道口部に前立腺による腫留を認め、後壁にかなりの肉柱形成を認める。

尿道膀胱撮影像では後部尿道の著明な延長と膀胱底部の凸面上昇像が認められる。残尿 60cc, PSP 2時間値64%, 尿中 17 KS 排泄値 6.46mg/day である。

治療経過:入院の上、恥骨後前立腺剔除術を施行した。剔出標本の組織学的検索では明らかな肥大症を証し得た。

術後の血清酸フォスファターゼ値の推移は表5の如くである。

表 5

| 測定法 | Phosphatabs, acid 法 | King-Armstrong 法 |
|--------|---------------------|------------------|
| 前立腺剔除術 | | |
| 術前 | N. L. | 5.6 K.A.U. |
| 10日後 | N. L. | 5.2 |
| 20日後 | N. L. | 5.5 |
| 30日後 | N. L. | 4.8 |

診断:前立腺肥大症

IV 総括及び考按

血清中の酸フォスファターゼは、正常例、前立腺肥大症及び前立腺癌の腺内限局例では微量しか存在しないが、前立腺癌の被膜外侵襲又は

遠隔転移例では1部例外を除いて著明に増加することは衆知の事実である。従つて本酵素の定量は単に前立腺癌の診断のみならず、癌の腺外活状動態や各種療法の効果判定、ひいては予後の判定に指標を与えるものとしてかなり重要視されている。

血清中に存在する酸フォスファターゼの大部分は前立腺に由来するものであるが、1部は他臓器においても生成される。故に血清酸フォスファターゼ測定法には総酸フォスファターゼ及び前立腺性酸フォスファターゼ測定法の2種がある。

前者では使用する基質により Bodansky 法, Lundsteen & Vermehen 法, Shinowara-Johnes Reinhart 法, Müller 法 (基質: β -Glycerophosphate), King-Armstrong 法, Gutman & Gutman 法, King & King 法, Delory, Sweetser & White 法 (基質: Phenyl phosphate), Huggins et al 法, Seligman et al 法 (基質: P. naphthyl phosphate) 等がある。

また後者では、その不活性化される物質によつて Herbert 法, Abul-Fadl & King 法, Kintner & Lonisville 法, Fishman & Lerner 法があげられる。

前立腺癌と血清酸フォスファターゼ、特に総酸フォスファターゼと前立腺酸フォスファターゼの診断的価値については、その確実性の点でなお未解決の点が尠くない。即ち前立腺癌転移及びその診断には総酸フォスより腺性酸フォス値の方が比較的鋭敏な指標となると唱える学者の多い中で、腺性酸フォス値の診断的特異性を否定する報告もかなりの数にのぼっている。

α -naphthyl phosphate を基質とする Phosphatabs, acid 法は前立腺由来の酸フォスファターゼと特異的に作用することが知られており、篠田、竹内等々は本法が前立腺癌における血清酸フォスファターゼ測定法として比較的有利なものであると述べている。

以下我々の測定成績を総括したい。

1. 前立腺癌

a) 遠隔転移例 (5例)

全例ともにレ線学的検査により癌隔転移が明らかな症例である。うち4例は Phosphatabs, acid 法で M.E. (顕著上昇値) (Bodansky 2.5 単位以上) を示したが、1例では Q.L. (疑問の上昇域) (Bodansky 1.0 単位前後) であつた。

b) 被膜内限局例 (無転移) (8例)

臨床症状、直腸内触診所見、尿道膀胱レ線撮像、また1部のものでは術後の組織学的検査で癌と診断した8例のうち、M.E. 1例、Q.L. 4例、N.L. (正常域) 3例の結果を得た。

2. 前立腺肥大症 (5例)

全例ともに N.L. を示した。

3. 前立腺炎 (3例)

3例ともに M.E. を示した。

以上の成績から、癌の遠隔転移5例中4例は N.L. 1例は Q.L.、まは癌の被膜内限局8例中 M.E. 1例 Q.L. 4例の結果を得たことは、従来の報告と比較して本法がほぼ信頼し得るものであることが窺える。

また抗男性ホルモン療法を施行した患者の血清酸フォスファターゼ値の推移は、症例1, 3では本法によつても明らかに値の低下を証し得た。Huggins, Wray 等の多くの報告にみられる如く、抗男性ホルモン療法の効果判定上、本酵素が或る程度の指標となると云う説については我々も同感で、治療経過に伴い、値の低下を認める症例は比較的治療効果のあがつたもので、自家第1, 3例は共に遠隔転移を示す重篤例であつたにもかかわらず良好な臨床経過を辿つたものである。

以上、Phosphatabs, acid 法は従来の測定法に代行し得る簡易測定法として、日常臨床に充分充用し得るものと考え。その利点を列挙すると、

j 短時間 (30分以内) に測定し得る。

i i. 操作が簡単で、特別の技術を必要としない。

iii. 全操作が室温で実施し得る。

iv. Blank 及び Control を必要としない。

これに反して欠点は、定量的測定と云う意味で比色表が3区分しかなく、測定値が M.E.,

Q.L., 及び N.L. と云う記号で表現するため正確な値が示されないと云うことである。しかし泌尿器科臨床, とくに前立腺癌の転移の有無, 或はその治療効果, 予後の判定基準を得る一助として応用実施し, さほどの支障はないものと考ええる。

V 結 語

- 1) 前立腺癌13例, 前立腺肥大症5例, 前立腺炎3例, 計21例について, Phosphatabs, acid 法による血清酸フォスファターゼの測定をおこなった。
- 2) 癌の遠隔転移5例中4例は M.E. 1例 Q.L. で, 全例に値の上昇を認めた。
- 3) 癌の被膜内限局例8例では M.E. 1例, Q.L. 4例, N.L. 3例で, 約半数に値の比較的上昇が認められた。
- 4) 肥大症及び前立腺炎患者はすべて正常値を示した。

5) Phosphatabs, acid 法は前立腺癌の転移の有無, 治療効果及び予後を判定する手段として泌尿器科臨床に応用し, かなりの診断的価値があるものと考ええる。

(小稿を終るに臨み, 恩師石神教授の御指導, 御校閲を深謝する。)

主 要 文 献

- 1) Bodansky, A. : J. Biol. Chem., **101** 93, 1933.
- 2) Gutman, E. B. & Gutman, E. B. : J. Clin. Invest., **17** 473, 1938.
- 3) Huggins, C. & Mc. Donald, D. F. : J. Urol., **52** 472, 1944.
- 4) Wray : J. Clin. Path., **9** 341, 1956.
- 5) 後藤他 : 泌尿紀要, **7** : 883, 1961.
- 6) 黒田 : 日泌尿会誌, **44** : 1, 1953.
- 7) 村上 : 日泌尿会誌, **46** : 231, 1955.
- 8) 篠田 : 日泌尿会誌, **52** : 757, 1961.
- 9) 竹内 : 日泌尿会誌, **52** : 757, 1961.



図 1

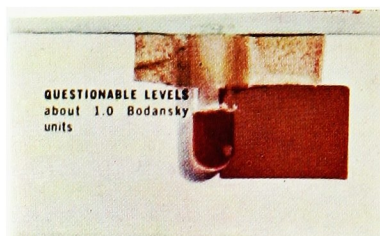


図 2



図 3

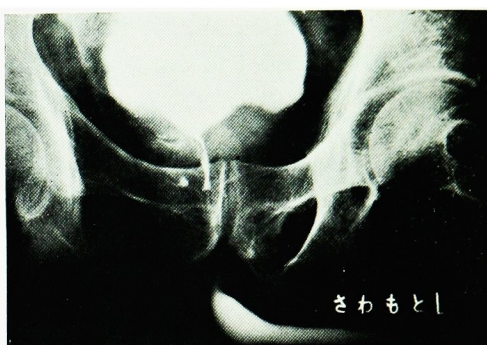


図 4

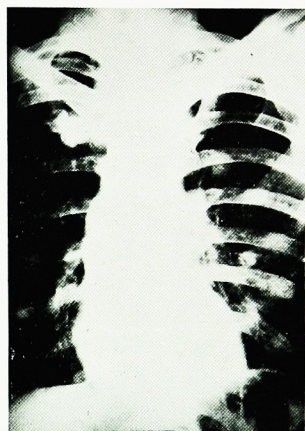


図 5



図 6