

## 前立腺癌に対する Dithizone の局所注入療法について

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

(指導：加藤篤二前教授\*)

石 部 知 行  
福 重 満  
田 中 広 見  
溝 口 勝  
藤 本 洋 治TREATMENT OF PROSTATIC CARCINOMA WITH LOCAL  
INJECTION OF DITHIZONETomoyuki ISHIBE, Mitsuru FUKUSHIGE, Hiromi TANAKA, Masaru MIZOGUCHI,  
and Yōji FUJIMOTO*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Chairman : Prof. H. Nihira, M. D.)**(Instructed by Former Prof. T. Katō, M. D.)*

Thirteen cases of carcinoma and two cases of benign hyperplasia of the prostate resistant to hormone therapy were treated with dithizone (diphenylthiocarbazid) either by intraprostatic injection (10) or by oral administration (5). In 13 of 15, clinical improvement was obtained as well as diminished prostatic size. Blood chemistry suggested some hepatotoxicity even under local injection which gave obviously less side effects than general administration.

This drug, therefore, can be very useful for carcinoma of the prostate non-responsive to antiandrogen treatment if carefully administered.

前立腺癌は老人病として近時わが国でも注目されるようになり、われわれの外来でも男子患者の0.6%を占めるに至った。本症の治療はYoung (1905) が前立腺全摘除術を試み、つづいてHuggins (1942) が抗男性ホルモン療法を発表し、以来早期癌に対しては全摘除術、進行した症例に対しては抗男性ホルモン療法を行なうことが一般に承認されている。しかし末期癌に対する抗男性ホルモン療法にも副作用とともに慣れの現象を含めて限界があり、放射線療法、副腎摘除、下垂体摘出、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{198}\text{Au}$ の局所注射、甲状腺ホルモン剤の併用などが導入されてい

る。他方Bertrand (1921)、Mawsonら(1951、1952)が前立腺にZnが多く含まれることを明らかにし、Proutら(1957)はZnと前立腺機能との関係を論じている。Znはcarbonic anhydraseを始めとするmetaloenzymeと関係することはKeilinら(1940)が示すところでdiphenylthiocarbazon (dithizone)はchylating agentとしてこのZnと強い親和性を持ち、これを利用して前立腺癌の治療を行なわんとする試みはLoら(1960)、McDonald (1960)、Mackenzieら(1964)などによって行われてきた。しかしこれらのいずれもが経靜脈性、あるいは経口的な治療といった全身的な

\* 現京都大学教授

投与法にたよったため貧血，そのほかの強い副作用があり長期間にわたる大量投与が困難であった。このようなわけで広く本療法が用いられるにいたらなかった。よってわれわれは前立腺癌に対し本剤の局所使用を試みたのでその臨床成績をここに報告する。

### 方法ならびに対象

症例はいずれも広島大学医学部付属病院泌尿器科において経験し，生検によって診断の確定された前立腺癌症例13例，前立腺肥大症症例2例である。未治療例は無選択的に用いたが，既治療群はいずれも抗男性ホルモン療法に抗し，再発をきたしたものである。前立腺組織内注射は前立腺肥大症1例を含む10例に施行したが，その方法は碎石位で直腸内に挿入した左示指のcontrolのもとに3/4ゲージ長針を前立腺腫瘍と目されるところに穿入，dithizone (diphenylthiocarbazone, 関東化学)の50~100mgを隔日ないし3日目ごとに7~10回，計350~500mg，すなわち2~3週間でもって注射を終るようにした。注射液注入に際して結節状の前立腺癌組織に強い抵抗をときに感じるがあるが，この場合はその周囲に注射した。

全身投与は前立腺肥大症1例を含む5例でdithizone 1日1.2gを3分，1~2週間，計8.4~16.8gを経口投与した。

dithizone 注射液は5%の割合にdithizoneを含むpropyren glycol懸濁液で，dithizoneを溶解させる目的でNH<sub>4</sub>OHを少量加えた暗赤褐色の液である。

効果の判定は臨床所見および生検標本について行なったが，dithizone投与終了後今日まで3年を経過しているのでその後の臨床成績についても検討した。このほか副作用検討の目的で投与前および投与直後の血液，尿について次の項目を検討した。すなわち赤血球数(直接算定法)，白血球数(直接算定法)，Hb(Sahli)，血清蛋白(日立屈折計)，A/G比(塩折法)，血糖(Hagedorn-Jensen法)，黄疸指数(Meulengracht)，bilirubin(Jaffe)，TTT(Shank-Hoagland)，GOT(Reitman-Frankel)，GPT(Reitman-Frankel)，コレステロール(Zak-Henley)，NPN(Kjeidahl-Nesler)，BUN(diacetyl monoxime)，alkaline phosphatase(A<sub>0</sub>Pと略す，King-Kind)，acid phosphatase(AcPと略す，King-Kind)，Na(flame photometer)，K(flame photometer)，Ca(Clark-Collip)，Cl(Schales & Schales)，HCO<sub>3</sub>(Van Slyke)，尿中糖(Nylander)，尿中蛋白(sulfosalicylic acid法)，血圧(Riva-Rocci型血圧計)，出血時間(Duke)などを調べたが，いず

れも治療前に比し治療終了時に20%以上変化したものを異常に変化したものとして取り扱った。

### 成 績

#### I. 自覚症状に対する成績

主訴に対する効果をみると局所投与例ではこれが完全に消失したものの9例中2例(22.2%)，よくなったものの6例(66.7%)，無効ないし悪化したもの1例(11.1%)を示し，全身投与の場合4例中3例有効(75%)，無効1例(25%)であった。食欲は局所投与例では全例正常に維持されていたのに対し，経口投与例ではその大半において投与後4~5日経過すると高度の食欲不振を訴え，このために1週間以上の投与を継続することが不可能であった。

#### II. 他覚的所見に対する効果

直腸診による変化をみると局所投与および経口投与のいずれの症例においてもその大半において前立腺は柔くなり，またその大きさの縮小が著明であった。

#### III. 副作用

つぎにのべる血液学的な副作用および前にのべた食欲に対するものを除けば特記すべき副作用はみられなかった。dithizoneの局注に伴って強い一過性の痛みがみられたが，継続投与により患者に馴れの現象がみられるためか継続して投与が可能であった。

#### IV. 血液所見に対する影響

赤血球数に対する影響をみると局所投与例では減少を示したものは10例中1例(10%)であったのに対し，経口投与の場合5例中4例(80%)に明らかな減少を認めた。白血球数に対する影響は赤血球数に対するほどではないが，やはり減少を示したものがそれぞれ1例(11.1%)，2例(40%)にみられ，逆に増加を示したものがそれぞれ2例(22.2%)，1例(20%)にみられた。ヘモグロビンに対する影響は局所投与の場合全例有意の変化を示さなかったのに対し，経口投与例では1例(20%)に減少がみられた。

#### V. 血液生化学的検査成績に対する影響

血清蛋白，A/G比に対する影響は少なく，経口投与，局注投与の両群に大差を認めなかった。血糖値に対しては経口投与例では3例(60%)に増加がみられたのに対し，局所投与例では明らかな増加を示したものはみられなかった。ビリルビンは局所投与例では3例(50%)，経口投与例では3例(75%)に明らかな減少を認めた。GOT，GPTに対する影響は両群に差を認めなかったが，増加するものがかなり見られた。コレステロールは増加するものが全身投与の場合1例(20%)，局所投与例では逆に減少したものが1例

Table 1 Clinical status before and after diphenylthiocarbazid therapy.

Mode of administration	Case No.	Age and name	Previous treatment (duration)	Symptoms	Dose of diphenylthiocarbazid, (total dose)	Comment
Intraprostatic injection by perineal route	1	53 M. F.	Orchiectomy, 5 years ago, and estrogen (4 years)	Urinary difficulty, frequency and painful urination	50 mg on alternate days (350mg)	Complete relief of urinary symptoms. Marked atrophy and degeneration of tumor. Cured.
	2	63 T. M.	Estrogen (1 month)	Urinary difficulty and residual sensation	50mg on alternate days (500mg)	Marked atrophy and degeneration of tumor. Marked improvement of urinary symptoms. Relapse & lived.
	3	72 S. M.	Estrogen and corticosteroid (20 days)	Urinary difficulty and frequency	50mg on every third day (350mg)	Improvement of urinary symptoms. Mild atrophy and degeneration of tumor.
	4	56 S. I.	Estrogen (2 months)	Urinary difficulty and painful urination	50mg on alternate days (500mg)	Improvement of urinary symptoms. Mild atrophy of tumor.
	5	65 J. I.	None	Urinary difficulty and frequency	50mg on alternate days (500mg)	Complete relief of urinary symptoms. Marked atrophy and degeneration of tumor. Cured.
	6	73 K. N.	None	Urinary difficulty and incontinence	50mg on alternate days (500mg)	Improvement of urinary symptoms. Marked atrophy and degeneration of tumor. Cured.
	7	65 M. Y.	Estrogen (2 months) and orchiectomy 1 month ago	Urinary difficulty	50mg on alternate days (500mg)	No improvement of urinary symptoms. Marked atrophy and degeneration of tumor. Died after 6 months from prostatic bleeding.
	8	69 H. T.	Estrogen (2 months)	Urinary difficulty and frequency	50mg on alternate days (700mg)	Improvement of urinary symptoms. Marked atrophy and degeneration of tumor. Relapse & lived.
	9	62 M. K.	Orchiectomy and estrogen (1 month)	Urinary difficulty and residual sensation	50mg on alternate days (350mg)	Died after 6 months from uremia. Moderate improvement of symptoms during treatment. Moderate atrophy and degeneration of tumor.
	10	65* M. S.	None	Urinary retention	100mg for once	One week later, subcapsular prostatectomy. Marked atrophy and degeneration of gland.
Systemic administration by oral route	11	63 N. K.	Orchiectomy and estrogen (4 months)	Urinary difficulty	1.2g every day (16.8g)	Died after 3 months from renal insufficiency. No relief of urinary symptoms. Minimum atrophy of tumor.
	12	75 K. T.	Orchiectomy and estrogen	Urinary difficulty	1.2g every day (8.4g)	Improvement of urinary symptom. Mild atrophy and degeneration of tumor. Blood sugar level elevated. Cured.
	13	65 H. Y.	None	Urinary difficulty and residual sensation	1.2g every day (16.8g)	Improvement of urinary symptoms. Marked atrophy and degeneration of tumor. Anemia remarkable. Died after one month from emaciation.
	14	64 S. M.	Estrogen (2 months)	Urinary difficulty	1.2g every day (8.4g)	Improvement of urinary symptoms. Marked atrophy and moderate degeneration of tumor. Relapse & lived.
	15	79* J. W.	None	Urinary difficulty	1.2g every day (8.4g)	One week later, subcapsular prostatectomy. Marked atrophy and degeneration of tumor.

Note : \*=Benign prostatic hypertrophy

Table 2 Blood chemistry, hematological values and urine chemistry before and after diphenylthiocarbazid treatment

	Case 1		Case 2		Case 3		Case 4		Case 5		Case 6	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.	Pre.	Post.
Red blood cell ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	4.1	4.3	4.8	4.8	3.5	3.5	4.2	3.8	3.8	4.0	4.5	5.6
White blood cell ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	6.5	8.1	9.6	6.4			8.5	10.8	5.1	5.5	4.5	5.1
Hemoglobin (% Sahli)	94	90	80	82	74	72	79	80	80	78	70	65
Serum protein, total (g/dl)	7.8	7.0	7.4	7.0	4.7	4.2	6.5	7.0	7.3	7.1	6.6	7.0
Albumin/Globulin ratio	1.6	1.0	1.0	1.0	0.44	0.57	0.51	0.58	1.2	1.1	1.33	1.1
Blood sugar (mg/dl)	108	75	79	93							100	66
Icterus index		9									3	5
Bilirubin (mg/dl)	0.6	0.2	0.6	0.3					0.7	0.6	0.2	0.8
T. T. T.	2	2	2	2					2	2	1	1
GOT (Karmen Unit/ml)					36	40	15	16	20	19		
GPT (Karmen Unit/ml)					26	16	8	10	17	14	9	10
Cholesterol, total (mg/dl)	217	217	170	158	229	180			185	180	192	166
NPN (mg/dl)	28	24	26	28					35	32	33	29
BUN (mg/dl)		19	17	15					22	21	17	16
Alkaline phosphatase (King-Armstrong Unit/ml)	14	18	12	15					27	38	13	
Acid phosphatase (King-Armstrong Unit/ml)	3.0	2.9	5.0	4.5	0.8	2.1	0.8	0.8	2.6	2.0	20	25.4
Sodium (mEq/L)	138	136	141	137					140	136	142	137
Potassium (mEq/L)	3.8	4.2	4.4	4.3					3.9	3.7	4.3	4.4
Calcium (mEq/L)	4.7	4.5	4.4	4.5					4.2	4.2	4.6	4.7
Chloride (mEq/L)	103	98	101	100					105	103	104	101
Bicarbonate (Vol. %)	56	90	66	67					55	60	66	66
Sugar in urine	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Protein in urine	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Blood pressure (mmHg)	160/80	130/90	148/98	142/100	140/70	140/72	170/100	138/98	140/85	140/80	160/90	160/95
Respiration rate per min.	18	16	20	24			18	18	19	17	18	17
Pulse rate per min.	82	78	84	78	68	60			70	68	68	72
Bleeding time (min.)	3.00	3.00			4.30	4.00						



	Case 14		Case 15	
	Pre.	Post.	Pre.	Post.
RBC	4.8	4.6	5.1	3.8
WBC	7.2	6.8	6.0	6.4
Hb	85	75	100	80
Prot.	6.6	7.4	7.4	6.2
A/G	1.1	1.1	1.0	1.0
Sugar	93	62	97	135
I. I.				
Bil.	0.3	0.2		
TTT	1	1	2	2
GOT			16	16
GPT			4	4
Chol.	158	200	195	210
NPN	28	24	14	22
BUN	11	12		
AlP	12	14		
AcP	4.4	6.4	3.0	2.7
Na	141	137	130	140
K	5.1	4.4	5.2	4.6
Ca	4.6	4.4	4.6	4.7
Cl	103	103	103	98
HCO <sub>3</sub>	70	61	58	71
Sugar	-	-	-	-
Prot.	+	+	-	-
BP				
Resp.				
Pulse				
Bleed.			3.00	3.00

(11.1%)を示した。NPN に対する影響をみると局所投与例では増加したものが1例(12.5%)、経口投与例では2例(40%)にみられた。AlP についてみると局所投与の場合増加したものが3例(42.8%)、減少したものが1例(14.3%)に対し、経口投与の場合増加したものが3例(75%)で減少したものはみられなかった。AcP に対する影響をみると局所投与の場合増加したものが3例(30%)、減少したものが2例(20%)であったのに対し、経口投与の場合増加したものが、減少したものが各1例(20%)を示した。Na, K, Ca, Cl など血清電解質に対する影響はいずれの場合も明らかではない。HCO<sub>3</sub> は減少するものはいずれの場合においても認めなかったが、増加したものが局所投与の場合1例(12.5%)、経口投与の場合1例(25%)にみられた。

#### VI. 尿、その他に対する影響

尿中糖に対する影響をみると局所投与例の1例(10%)に陽性となったが、他の場合いずれも有意の変化を示さなかった。尿中蛋白に対する影響をみると経口投与の2例で陽性となった。脈搏数、呼吸数、出血時間などに対する影響は経口および局所投与のいずれにおいても明らかではなかった。

#### VII. 組織像に対する影響

治療前後における生検標本所見を示すと Fig. 1, 2のごとくで、局所投与、全身投与のいずれの症例でも明らかな前立腺上皮の崩壊がみられたが、治療終了後1カ月の標本では一部に再生像がみられた。

#### VIII. 予後

予後のはっきりしている局所投与例7例の3年予後は再発なく治癒しているもの3例(42.8%)、再燃しているもの2例(28.6%)、死亡2例(28.6%)であり、死亡2例中前立腺癌による死亡は症例7のみである。全身投与例でみると4例中治癒しているもの1例(25%)、再燃1例(25%)、死亡2例(50%)でいずれも前立腺癌以外の原因で死亡した。

#### 考 按

前立腺に対する局所注射は Firstater (1957) によると1877年すでに前立腺炎の治療に用いられている。O'Connor (1937) によると前立腺炎の治療に局所注射が有効であるのは間接的な線維化にもとづく感染巣の置換にあるとし、その前立腺癌の治療に <sup>198</sup>Au, <sup>32</sup>P (Flocks, 1959, 1960)、抗癌剤(稲田ら, 1962; Weyrauchら, 1959)、女性ホルモン(Kolsterhalfen, 1958; 道中, 1961; Balogh ら, 1962; 加藤ら, 1965)などの局注が行われてきた。

前立腺内に Zn が多く含まれることについては Mawson ら(1951)、Rixon ら(1959)、Gunn ら(1956)、Wetterdal (1958) などによって明らかにされ、これが前立腺機能と関係することも Hoare ら(1956)、あるいはわれわれの過去の成績(1962)から指摘されることである。

他方 dithizone は metal chelating agent でこれを生体に投与すると前立腺に強い組織学的な変化をきたすことが Gunn (1956), Schrodtt (1963), Logothetopoulos (1960) などにより明らかにされ、Mori ら (1957), 平山 (1964) は dithizone を投与するとラット前立腺内 Zn が減少することを、また Whitmore は dithizone の静注によってイヌ前立腺分泌量が減少することを報告している。臨床的に dithizone を前立腺癌に用いたのは Mackenzie ら (1964), Lo ら (1960), McDonald (1960), Daniel ら (1956) などであるが、これらのいずれもが全身投与を行なったため副作用が強くて長期間の投与に耐え得なかった。このため効果を認めながらも広く用いられるにいたらなかった。よってわれわれはより少量で他の臓器に影響を及ぼすことなく、高い前立腺内濃度を得る目的で dithizone の局所注射を計った。

dithizone の臨床効果について Lo ら (1960) は 10~20mg/kg の割合で 4~35 回静注したところ骨転移に伴う痛みの消失が顕著にみられ、排尿障害、頻尿などの軽快もみられるとし、食欲、体重などに対する悪い影響はなかったとした。Mackenzie ら (1964) は 21 例の前立腺癌に対し 10mg/kg の割合で 1~29 回にわたって静脈内投与を行ない、5 例において一過性に疼痛に対し効果のみられることを明らかにし、同時に特記すべき副作用なしとした。われわれの場合 2~3 日に 1 度の割合で 50mg の dithizone を局注したが、注射に伴う強い痛み以外認むべき副作用を経験しなかった。Mackenzie ら (1964) の報告に反し、臨床的に腫瘍の縮小が Lo ら (1960) や McDonald (1964) と同様著明にみられた。しかし注射局所での腫瘍の縮小が局所的で次第に腫瘍が cranial の方向に移動する傾向を示したことは、この方法の限界を示すもので投与法の検討が必要であると考え、薬剤注射に際しての痛みを除く目的で多くの人は局注に際し局所麻酔剤を併用しているが、われわれの場合かかる処置なしに患者はだいたい本治療法によく耐えた。いずれの例に対しても抗生物質の併用を行っていないが、血尿、膿瘍形成、発熱などの副作用は経験しなかった。

もちろん要すれば抗生物質の投与は必要と考える。しかし全身投与の場合は McDonald (1960) は 15~20mg/kg の投与には十分耐えるとして 1 日 1.5g の経口投与を行なっているが、われわれの場合従来の方法に比すれば投与量が平均 24mg/kg と比較的大量であったためか、貧血、食欲不振が高度であった。このことは McDonald (1960) ののべるように血中濃度と臨床効果の間に関係なしとする報告もあるが、Lo ら (1960) の報告するように大量の投与を行なった場合臨床効果が大きいということが推定される成績からみれば全身的な投与には量的に限界があることが明らかであり、ここに局所投与の意義が生まれてくる。また Budinger (1961) はイヌで失明が起こることを報告しているが、ヒトでは網膜、脈絡膜に含まれる Zn が少ないためか Lo ら (1960), McDonald (1960) などと同様今回の実験ではかかる事実を経験しなかった。しかし dithizone の全身的な使用に際しては十分な検討が今後要求されるであろう。

dithizone は Co, Cu, Mg, Zn, Fe など生体にとって必要な金属と結合するが一般に組織、特に性的に発育した前立腺組織では Zn が多く含まれているため、この Zn との結合が強くなり、前立腺の破壊が生ずるとされているが、同時に他の組織に対する毒性の存在も期待されることである。かくして血液像に対する dithizone の副作用がみられ、高度の貧血を起こす。このため全身的な投与による前立腺癌の治療は不可能であるとする McDonald から、Lo ら (1960)のごとく特に取りあげるべき副作用はなかったとする意見まである。われわれの経験でも全身投与を行なった場合短期間に高度の貧血がその大半にみられたことから局所療法を考えたが、この結果血液像に対し満足すべき成績を得た。また白血球数の増減も起こらなかったことから注意して行なえば経会陰的な局所投与でも局所感染を起こすことなく dithizone の投与を行ないうるものと考え、Hb に対する影響について Lo ら (1960) は全身投与により一時減少しても後に改善がみられるとしたが、局所投与の場合全く変化を認めなかった。なお全身投与例では一部に Hb の低下をみたものがあつた。

dithizone 投与による糖尿病の発生は Kadota (1952) によりくわしく報告され、 $\beta$  細胞内の Zn との結合に基づく細胞の破壊がその発生に重要であるとしたのに始まる。このことは dithizone を臨床に用いるにあたって注意すべき副作用のひとつとなる。われわれの場合全身投与例でかなりの例に高血糖を証明したが、局所投与例ではこのような高血糖症は起こらなかった。

肝機能に対する影響について Lo ら (1960) は全身投与を行なった症例のかなりの率に血清ビリルビン値の上昇、BSP 排泄時間の延長などがみられたとしたが、われわれの場合 TTT, GOT, GPT などのみと一部に悪化を認めたが、全身投与、局所投与の両群間に差を認めなかった。ALP は前立腺癌でも骨転移のある場合増加するといわれており、同時に肝機能障害に際しても増加する。Lo ら (1960) は 10 例中 2 例に ALP 活性の増大を報告しているが、今回の成績では局所投与、全身投与のいずれにおいても活性の増大がみられた。このことは上記の肝機能検査と同様、肝機能に対する dithizone の影響によるものかも知れないが、この場合の肝機能の低下は Philips (1961) によると比較的長く dithizone が肝に蓄積するためであるとし、McDonald (1960) は動物実験の結果 dithizone 投与によって肝臓に鉄の沈着がみられるとしている。また担癌生体では Zn が肝臓に多く含まれているとする黒田 (1966) の成績などからみて肝障害の発生は考えられるところで、同時に血液崩壊に基づく二次的な肝障害もあると推定される。これらの点からみて肝臓に対する dithizone の影響については今後の検討が必要であると考えらる。

AcP は進行した前立腺癌症例で増加することが多いとされている。dithizone 投与による AcP の変化について McDonald (1960) は全身投与 9 症例中 4 例に減少したことを明らかにし、Lo ら (1960) は同様な全身投与例の全例に変化がみられなかったとした。他方われわれの場合全身投与例で減少したものはなく、逆に局所投与の症例で増加するものが多かったが、

これは前立腺に多く含まれる AcP が前立腺内注射によって血中に遊離することがその原因と考えられ、dithizone 自体の作用であるか否かは疑問である。

血中電解質に対する影響をみたところ Lo ら (1960) と同様ははっきりした影響を示さず、また尿中蛋白、糖に対する影響は局所投与および全身投与のいずれにおいてもみられなかった。

全身、特に経静脈性投与を行なった場合、血圧低下の起こることが報告されているが、われわれの場合このような副作用はみられなかった。また Lo ら (1960) は dithizone 投与によって凝固時間の延長が起こることを報告している。われわれの場合脈搏数、出血時間に対する影響はみられなかった。しかし McDonald (1960) の報告するように出血傾向の起こることがあり得るので注意が必要であろう。Lo ら (1960) は体重減少はみられなかったと報告しているが、われわれの場合全身投与を行ないた症例でも体重の減少が著明であった。

Dithizone の細胞破壊作用が Zn の含量と平行することは Mackenzie ら (1964), Philips (1961), Logothetopoulos (1960), Budinger (1961), Rizkalla ら (1962) などによって明らかにされ、前立腺癌では前立腺肥大症に比し Zn 含量が少ないことは Mawson (1952) などによって報告されるところで、男性ホルモン投与によって前立腺内 Zn の増加することが Hoare ら (1956), Wetterdal (1958), Prout ら (1957) などによって明らかにされている。これらの点を考慮して Mackenzie は男性ホルモンを dithizone に併用した成績を報告しているが、逆に悪性腫瘍の場合 Zn とともに他の金属も低い値を示し、この低い値で相互に平行を保っているという Carruthers (1945) の成績、ないし癌細胞では Zn の turn over が促進しているという黒田 (1966) の成績などからみて今後かかる面からの検討も要求されるべきであろう。また Rizkalla ら (1962) は oxine と併用した場合イヌ前立腺の崩壊が大であるとし、Logothetopoulos (1960) は orthaminobenzoic acid, 8-hydroxyquinoline, 2-quinoline carbo-



xylic acid はラット前立腺に対しなんらの障害をひき起こさなかったと報告している。前田(1966), Philips (1961) の述べるように種々の metal-binding agents についての検討も今後必要であろう。またこれとともに dithizone によって崩壊した前立腺上皮は Logothetopoulos (1960), Mackenzie ら (1962), 田中 (1966) などによると 2~3 カ月後にはすでにもとに復し, 男性ホルモンを投与することによって 1 カ月にこれが短縮することが明らかにされているので, 投与量とともに投与期間, 休薬期間についての検討も必要である。

### 結 語

広島大学医学部付属病院泌尿器科で経験した抗男性ホルモン抵抗性前立腺癌13例および肥大症2例に対し, dithizone の局所注射あるいは全身投与を試みた結果, 主訴に対しては15例中13例に改善がみられ, また腫瘤の縮小も著明であった。血清生化学的検査よりみた結果局所投与でも肝臓に対する影響が推定され今後の検討が要求されるが, 全身投与に比し副作用の少ないことは明らかであり, 注意して使用すれば抗男性ホルモン療法に反応しない前立腺癌に対し十分利用し得るものと考えらる。

終るにあたり恩師加藤篤二前教授の御指導ならびに仁平寛巳教授の御校閲を感謝致します。また本実験にたいし種々御援助をうけた帝国臓器製薬株式会社に感謝いたします。

### 文 献

- 1) Balogh, F., Zador, L. & Vecsey, D. : Zschr. Urol., 55 : 215, 1962.
- 2) Bertrand, C. & Vladesco, R. : Compt. rend., 173 : 176, 1921.
- 3) Budinger, J. M. : Arch. Path., 71 : 304, 1961.
- 4) Carruthers, C. & Suntzeff, V. : J. Biol. Chem., 159 : 647, 1945.
- 5) Daniel, O., Haddad, F., Prout, C. & Whitmore, W. F. Jr. : Brit. J. Urol., 28 : 271, 1956.
- 6) Firstater, M. : Urol. internation., 5 : 291, 1957.
- 7) Flocks, R. H. & Culp, D. A. : Amer. Lect. Series, Springfield, Illinois, 1960.
- 8) Flocks, R. H., Culp, D. A. & Elkins, H. B. : J. Urol., 84 : 178, 1959.
- 9) Gunn, S. A. & Gould, T. G. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 92 : 17, 1956.
- 10) 平山多秋 : 泌尿紀要, 10 : 571, 1964.
- 11) Hoare, R., Delory, G. E. & Penner, D. W. : Cancer, 9 : 721, 1956.
- 12) Huggins, C. : Ann. Surg., 115 : 1192, 1942.
- 13) 稲田務・片村永樹・本郷美弥 : 泌尿紀要, 8 : 56, 1962.
- 14) 石部知行 : 泌尿紀要, 8 : 337, 1962.
- 15) Kadota, I. : J. Lab. & Clin. Med., 35 : 568, 1950.
- 16) 加藤篤二・石部知行・福重満・梶尾克彦・伊藤順勉 : 泌尿紀要, 11 : 602, 1965.
- 17) Keilin, D. & Mann, T. : Biochem. J., 34 : 1163, 1940.
- 18) Keilin, D. & Mann, T. : Nature, 148 : 493, 1941.
- 19) Kolsterhalfen, H. : Z. Urol., 51 : 680, 1958.
- 20) 黒田吉男 : 代謝, 3 : 337, 1966.
- 21) Lo, M. G. : Canad. Med. Assoc. J., 82 : 1203, 1960.
- 22) Lo, M. C., Hall, T. & Whitmore, W. F. Jr. : Cancer, 13 : 401, 1960.
- 23) Logothetopoulos, J. : Amer. J. Path., 37 : 357, 1960.
- 24) Mackenzie, A. R., Bhisitkul, I. P. & Whitmore, W. F. Jr. : Invest. Urol., 1 : 229, 1964.
- 25) 前田兼成 : 皮と泌, 28 : 99, 1966.
- 26) Mawson, C. A. & Fischer, M. I. : Nature, 167 : 859, 1951.
- 27) Mawson, C. A. & Fischer, M. I. : Canad. J. Med. Sci., 30 : 336, 1952.
- 28) McDonald, D. F. : J. Urol., 83 : 458, 1969.
- 29) Mackenzie, A. R., Hall, T. & Whitmore, W. F. Jr. : J. Urol., 87 : 923, 1962.
- 30) 道中信也 : ホと臨床, 9 : 305, 1961.
- 31) Mori, S., Nichizuka, S., Midorikawa, O. : Chemother. Rev., p. 23, 1957.
- 32) O'Connor, V. J. & Ladd, R. : J. Urol., 37 : 557, 1937.
- 33) Philips, F. S. : Feder. Proc., 20 : 129,

- 1961.
- 34) Prout, G. R., Daniel, O. & Whitmore, W. F. Jr. : *J. Urol.*, **78** : 471, 1957.
- 35) Rixon, R. H. & Whitfield, J. F. : *J. Histochem. & Cytochem.*, **7** : 262, 1959.
- 36) Rizkalla, S. N., Mackenzie, A. R., Hall, T. & Whitmore, W. F. Jr. : *J. Urol.*, **88** : 268, 1962.
- 37) Schrodt, C. R. : *Exper. & Molec. Path.*, **2** : 503, 1963.
- 38) Weyrauch, H. M. & Nesbit, J. D. : *J. Urol.*, **81** : 185, 1959.
- 39) Wetterdal, B. : *Acta Radiol. Suppl.*, **156** : 1, 1958.
- 40) Young, H. R. : *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, **16** : 315, 1905.

(1968年10月2日受付)

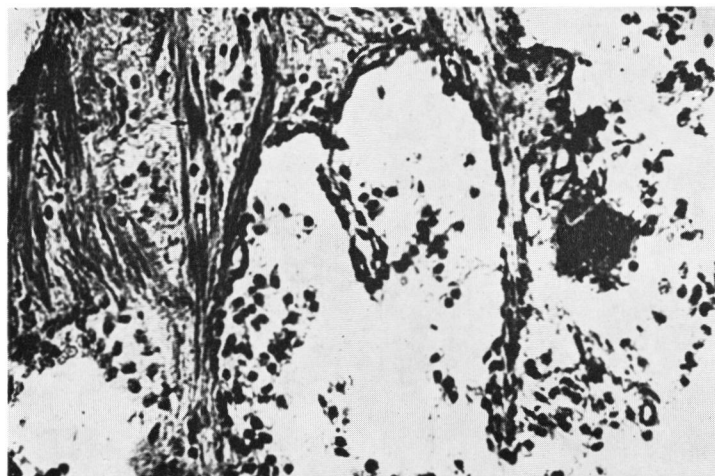


Fig. 1 Cells of the prostatic acini undergoing necrosis after completion of local administration of dithizone, Case 9.  $\times 100$

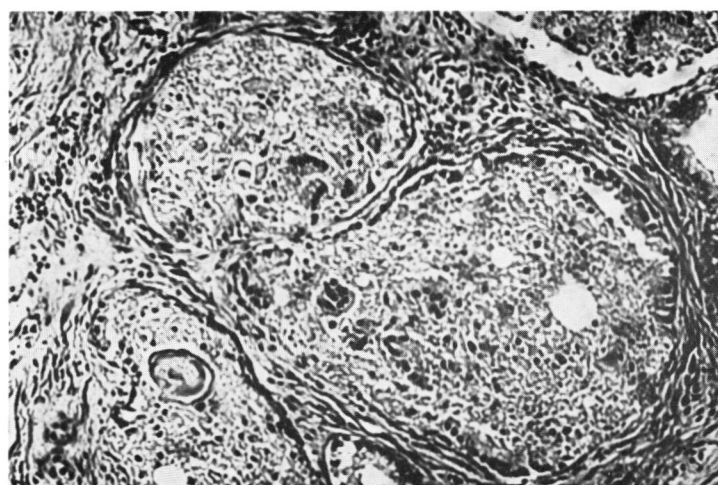


Fig. 2 Acini of the prostate 2 days after oral administration of dithizone, Case 14.  $\times 100$