

前立腺癌に関する研究

II 骨髓血中酸性フォスファターゼ
活性値について

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

碓 井 亜

STUDIES ON CARCINOMA OF THE PROSTATE

II. INVESTIGATION ON ACID PHOSPHATASE
ACTIVITY IN THE BONE MARROW BLOOD*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)*

Tsuguru USUI

Acid phosphatase activities of the bone marrow and peripheral serum were measured in the patients with carcinoma of the prostate or benign hyperplasia diagnosed at the Department of Urology, Hiroshima University Hospital. The enzyme levels were comparatively examined with bone x-rays and bone scintigrams.

1) Three cases of benign hyperplasia all showed normal peripheral and bone marrow serum acid phosphatase activity.

2) In five cases (41.7%) of 12 stage C carcinoma of the prostate, prostatic acid phosphatase of the bone marrow-1 was elevated. Two (11.8%) of stage D carcinoma showed normal range of the same phosphatase probably due to antiandrogenic treatment progressing.

3) Those without radiological metastasis to the bone showed the prostatic acid phosphatase level of the bone marrow significantly higher than that of the peripheral serum. The patients with radiological metastasis showed no difference between both compartments.

4) In the patients without radiological metastasis to the bone, total acid phosphatase of the bone marrow-1 was elevated in 6 (37.5%) of 16 cases having normal total serum acid phosphatase. The prostatic acid phosphatase of the bone marrow-1 was elevated in 2(18.2%) of 11 cases having normal prostatic acid phosphatase level.

5) In 2 (16.7%) of 12 cases lacking of x-ray finding of the bone metastasis, the bone metastasis was detected in bone scintigraphy.

6) In 2 (20.0%) of 10 cases free of metastatic finding in bone scintigraphy, the total acid phosphatase of the bone marrow-1 was elevated. One of them developed bone metastasis on the repeated bone scintigraphy three months later.

7) Death within two years was experienced in 4 (36.4%) of 11 cases without radiological bone metastasis, in 2 (25.0%) of 8 cases having normal prostatic acid phosphatase level, in 2 (22.2%) of 9 cases free of metastasis on bone scintigraphy, 2 (25.0%) of 8 cases having normal total acid phosphatase level of the bone marrow-1 and in one (20.0%) of 5 cases having normal prostatic acid phosphatase of the bone marrow-1. From the above results, it is stressed that measurement of acid phosphatase

tase of the bone marrow is one of the more sensitive examinations compared with x-ray, scintigraphic or serum acid phosphatase study. Clinical application of it would contribute to the early diagnosis and prognostic evaluation of the disease.

第1篇において、著者は前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法の検討をおこない、この治療法には明らかな限界を認めた。そして根治手術の適応となる早期癌以外は、前立腺癌の治療はすべて抗男性ホルモン療法という従来の治療方針は再検討の必要があることを述べた。

前立腺癌に対する放射線療法は、放射性同位元素を利用した組織内照射療法が1950年代からおこなわれているが^{8,13,27)}、汚染、被爆などの危険、特殊器具の必要性などのために限られた施設でしか施行されていない。前立腺癌に対する外部照射は抗男性ホルモン療法の無効例に対する姑息的な治療として散発的におこなわれてきたに過ぎなかったが、超高圧放射線照射装置が開発されてから Bagshow—派^{2,3)}により開始され、その成績が最近発表されるようになった。

根治手術の適応とならない前立腺癌の治療として抗男性ホルモン療法一辺倒の治療方針は欧米においても反省され、最近では放射線療法採用の傾向がみられる。著者の教室においても前立腺癌の治療に放射線外部照射療法をおこなうようになったが、この治療の適応は局所性進展癌で遠隔転移がない stage C の症例に限られる。遠隔転移を合併した stage D に対しては、現在のところ抗男性ホルモン療法以上に効果的な治療法はみられない。

このように前立腺癌の病期によって治療方針を決定する場合に、遠隔転移として最も頻度が高い骨転移の診断は臨床的にきわめて重要である。また抗男性ホルモン療法においても、骨転移合併の有無は5年生存率に影響する重要な因子であることは第1篇で述べた。

前立腺癌における骨転移を臨床的に明らかにする方法として X 線学的検査、骨生検、血清中酸性フォスファターゼ活性値（以下 SAP と略）の測定、骨シンチグラフィなどが用いられてきたが、それぞれ短所もあり充分満足すべきものとは言い難い^{9,11,12,26)}。これに対して骨転移を有する前立腺癌症例では SAP の高値を示すものが多いことより、Chua ら⁷⁾は骨髄血中酸性フォスファターゼ活性値（以下 BM-AP と略）の測定をおこない、骨転移を有する症例において高値を示すことを明らかにし、骨転移の有無の早期診断における有用性を報告している。本邦においては柏木²⁰⁾、今川ら¹⁷⁾が少数例の前立腺癌について BM-AP の測定を試みているが、系統的な面での検討はまだなされ

ていないのが現況である。

そこで著者は前立腺癌および前立腺肥大症患者について BM-AP を測定し、同時におこなった X 線学的検査ならびに全身骨シンチグラフィを比較することにより、その臨床的有用性について検討したので、これらの成績について報告する。

検討対象ならびに方法

広島大学医学部附属病院泌尿器科を受診し、前立腺生検の病理組織学的検査により前立腺癌と診断された31例、および前立腺肥大症3例（手術による摘除標本からも確診を得た症例）を対象とした。前立腺癌の31例中19例は X 線学的に転移を認めず、残りの12例は同検査により転移を認めた症例である。また X 線学的に転移を認めない19例中10例は未治療例、転移を認めた12例中4例が未治療である。なお治療の内容は第1篇に示すごとくである。また X 線学的に骨転移を認めない19例中12例、および骨転移を認めた12例中8例については同時に骨シンチグラフィをおこない、リンパ節造影についても31例中18例に対しておこない、clinical stage とともに比較した (Table 1)。

骨髄穿刺は、起床後安静絶食とし、午前9時より10時までの間に施行した。まず腸骨稜を局所麻酔下に小宮式骨髄穿刺針にて穿刺し、陰圧により骨髄血を最初の5 ml (以下 BM 1 と略) および次の5 ml (以下 BM 2 と略) の2つに分けて採取、同時に正中静脈血を採取し、それぞれ総酸性フォスファターゼ活性値 (以下 TAP と略)、前立腺性酸性フォスファターゼ活性値 (以下 PAP と略) の測定に供した。TAP, PAP の測定は Kind-King 法にておこない、King-Armstrong units/dl (以下 KAU と略) としてあらわした。血清中の正常値は TAP 5.0 KAU, PAP は 2.0 KAU 以下とした¹⁴⁾。なお、上記の31例以外に骨髄穿刺を試みたが骨髄血の採取できなかったものは3例で、この3例はいずれも X 線学的に骨転移を認めており、その内の1例は骨生検により転移を確認できた症例である。また骨シンチグラフィは ^{99m}Tc-pyrophosphate を用い、lymphography は足背よりの indirect lymphoangiography とし、当院放射線科の協力によりおこなった。

Table 1. Bone marrow and serum acid phosphatase levels in relation to bony scintigraphy, lymphography and clinical stage in patients with prostatic carcinoma and in patients with BPH.

NO.	Age	TAP levels			PAP levels			Bony scintigr.	Clinical stage	Lymphography
		Serum	BM 1	BM 2	Serum	BM 1	BM 2			
<u>Bony X-ray negative cases</u>										
1.	73	1.8	1.6	1.5	0.9	1.0	0.7	None	B	None
2.	86	2.8	5.2	3.6	2.2	3.1	2.5	None	C	None
3.*	67	5.3	14.5	-	3.4	3.5	-	None	D	(+)
4.*	65	0.9	2.4	1.8	0.4	1.1	1.0	None	B	None
5.*	69	1.5	4.3	2.5	0.9	1.9	1.2	None	C	None
6.*	74	1.8	2.2	2.9	0.5	0.8	1.1	None	C	None
7.*	64	1.6	5.1	-	0.8	2.6	-	None	C	None
8.	83	1.4	3.0	2.8	1.2	1.6	1.7	(-)	C	(-)
9.	72	1.4	2.6	2.0	0.6	1.2	0.7	(-)	C	(-)
10.	83	5.7	5.7	5.0	2.5	2.6	2.7	(-)	D	(+)
11.	82	0.8	1.7	1.4	0.7	1.2	1.0	(-)	C	(+)
12.	76	1.2	2.4	2.2	0.4	0.5	1.0	(-)	C	(-)
13.	72	5.0	9.0	6.0	2.2	8.5	5.6	(-)	C	(-)
14.	71	2.9	3.2	3.0	2.4	2.4	2.2	(-)	C	(-)
15.*	68	9.4	18.0	19.0	4.0	13.0	7.0	(-)	D	(+)
16.*	71	2.2	6.1	5.5	0.5	1.3	1.5	(-)	C	(-)
17.*	67	3.7	4.3	3.0	1.1	2.3	1.6	(-)	C	(-)
18.	52	4.1	6.4	-	2.3	4.2	-	(+)	D	None
19.*	86	4.0	12.0	8.6	2.3	6.6	4.2	(+)	D	None
<u>Bony X-ray positive cases</u>										
1.	58	12.0	5.4	5.6	6.0	2.9	3.4	(+)	D	(+)
2.	71	56.5	63.5	60.5	50.3	55.6	52.9	(+)	D	(+)
3.	71	22.5	25.6	27.0	19.1	22.9	24.6	(+)	D	(+)
4.	76	11.7	13.8	12.3	10.7	10.3	12.1	(+)	D	(+)
5.*	60	3.6	6.0	-	1.8	2.2	-	(+)	D	None
6.*	55	2.6	4.4	3.8	1.4	2.1	1.7	(+)	D	(+)
7.*	75	31.5	28.5	33.0	30.3	26.7	31.7	None	D	None
8.*	58	2.5	3.8	3.0	1.1	1.6	1.3	(+)	D	(+)
9.*	71	28.8	32.0	36.0	25.7	28.2	31.8	(+)	D	(+)
10.*	69	12.9	13.1	13.6	6.8	6.9	7.6	None	D	None
11.*	66	18.9	22.4	-	15.8	15.1	-	None	D	None
12.*	68	1.5	3.1	-	1.1	1.9	-	None	D	None
<u>Benign prostatic hypertrophy</u>										
1.	65	0.7	3.0	1.8	0.5	1.5	1.0	-	-	-
2.	73	2.8	3.8	3.0	1.1	1.5	1.0	-	-	-
3.	61	4.7	5.0	-	1.5	1.8	-	-	-	-

Note; * : The case during antiandrogenic therapy

成 績

1) 前立腺癌の clinical stage について (Table 1, 1-A, 1-B)

前立腺肥大症における血清中総酸性フォスファターゼ活性値 (以下 TSAP と略) および血清中前立腺性酸性フォスファターゼ活性値 (以下 PSAP と略) は

いずれも正常値を示し、その内の1例において BM1-TAP が正常上限を示した以外 BM 2-TAP, BM1-PAP, BM2-PAP とともに正常値を取った. clinical stage と BM1-TAP, BM1-PAP とを比較すると stage B の2例は BM1-TAP, BM1-PAP とともに正常域内にあったが, stage C の12例中, BM1-TAP は4例 (33.3%), BM1-PAP は5例 (41.7%) においてそれぞれの値の

Table 1-A. Clinical stage and BM 1-PAP levels in patients with prostatic carcinoma and in patients with BPH.

Clinical stage	No. of cases	BM 1-PAP levels	
		Elevated	Normal
B	2	0	2(100)*
C	12	5(41.7)	7(58.3)
D	17	15(88.2)	2(11.8)
Total No. of cases		20	11
BPH		3	3

*; percent

Table 1-B. Clinical stage and BM 1-TAP levels in patients with prostatic carcinoma and in patients with BPH.

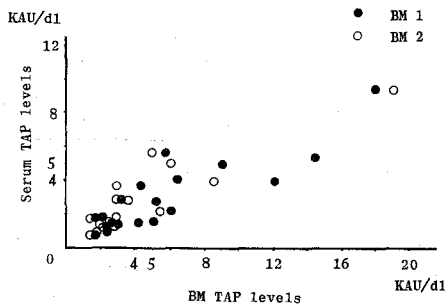
Clinical stage	No. of cases	BM 1-TAP levels	
		Elevated	Normal
B	2	0	2(100)*
C	12	4(33.3)	8(66.7)
D	17	14(83.4)	3(17.6)
Total No. of cases		18	13
BPH		3	3

*; percent

上昇を認めた。Stage D の17例中、BM1-TAP は14例 (83.4%)、BM1-PAP は15例 (88.2%) に上昇を認めたが、BM1-TAP の3例および BM1-PAP の2例はいずれも正常域内にあり、この3例中2例は同一症例でいずれも抗男性ホルモン療法後の症例であった。

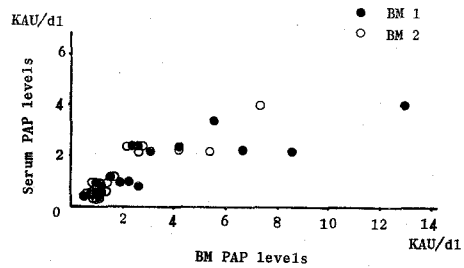
2) X線学的に骨転移を認めない症例について (Fig. 1, 2, Table 1~4).

BM1-TAP, BM2-TAP, TSAP の順にその平均値は



BM 1-TAP(5.57±1.05)* > BM 2-TAP(4.43±1.09) > TSAP(2.97±0.59) P < 0.05**
* ; mean±SE. ** ; difference was significant

Fig. 1. TSAP and BM 1-, BM 2-TAP levels in patients with bony X-ray negative prostatic carcinoma.



BM 1-PAP(3.13±0.72)* > BM 2-PAP(2.20±0.47) > PSAP(1.72±0.33) P < 0.05**
* ; mean±SE. ** ; difference was significant

Fig. 2. PSAP and BM 1-, BM 2-PAP levels in patients with bony X-ray negative prostatic carcinoma.

Table 2. Comparative study of TAP levels between bone marrow 1 and serum in patients with bony X-ray negative prostatic carcinoma.

BM 1-TAP	Serum TAP levels				Total
	Under 3.0	3.1-5.0	5.1-7.0	Over 7.1	
Under 3.0	6(2)*	0	0	0	6(2)
3.1-5.0	2(1)	2(1)	0	0	4(2)
5.1-7.0	3(2)	1	1	0	5(2)
Over 7.1	0	2(1)	1(1)	1(1)	4(3)
Total	11(5)	5(2)	2(1)	1(1)	19(9)

Note; * : Total No. of cases(No. of treated cases)

Table 3. Comparative study of TAP levels between bone marrow 2 and serum in patients with bony X-ray negative prostatic carcinoma.

BM 2-TAP	Serum TAP levels				Total
	Under 3.0	3.1-5.0	5.1-7.0	Over 7.1	
Under 3.0	8(4)*	0	0	0	8(4)
3.1-5.0	2	1	0	0	3
5.1-7.0	1(1)	1	1	0	3(1)
Over 7.1	0	1(1)	0	1(1)	2(2)
Total	11(5)	3(1)	1	1(1)	16(7)

Note; * ; Total No. of cases (No. of treated cases)

減少し、BM1-TAP および BM2-TAP は TSAP に比し有意 (P<0.05) に高値を取った (Fig. 1). BM1-PAP, BM2-PAP, PSAP のそれぞれの平均値も同様な傾向を示した (Fig. 2). TSAP と BM-TAP とをそれらの値により各段階に分けて比較すると、TSAP が正常値の16例中6例 (37.5%) は BM1 で 5.1 KAU 以上を示し、その内の1例は9カ月後X線学的検査により骨転移が明らかとなった症例であった。また19例中

Table 4. Comparative study of PAP levels between bone marrow 1 and serum in patients with bony X-ray negative prostatic carcinoma.

BM 1-PAP	Serum PAP levels				Total
	Under 2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	Over 5.1	
Under 2.0	9(4)*	0	0	0	9(4)
2.1-3.0	2(2)	2	0	0	4(2)
3.1-5.0	0	2	1(1)	0	3(1)
Over 5.1	0	2(1)	1(1)	0	3(2)
Total	11(6)	6(1)	2(2)	0	19(9)

Note; * : Total No. of cases (No. of treated cases)

Table 5. Comparative study of PAP levels between bone marrow 2 and serum in patients with bony X-ray negative prostatic carcinoma.

BM 2-PAP	Serum PAP levels				Total
	Under 2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	Over 5.1	
Under 2.0	10(5)*	0	0	0	10(5)
2.1-3.0	0	3	0	0	3
3.1-5.0	0	1(1)	0	0	1(1)
Over 5.1	0	1	1(1)	0	2(1)
Total	10(5)	5(1)	1(1)	0	16(7)

Note; * ; Total No. of cases (No. of treated cases)

9例 (47.4%) において BM1-TAP が TSAP に比して高値を取り、その高値を取るものは治療後の症例に多かった (Table 2). BM2-TAP の採取できた16例では BM2-TAP のみが異常値を示したのは3例 (21.4%) で、その内1例は9カ月後に骨転移を認めた前記症例であった. BM2-TAP が TSAP に比して高値を示したのは16例中5例 (31.3%) であった (Table 3). BM1-PAP についてみると、PSAP が正常の11例中2例 (18.2%) で BM1-PAP のみの上昇を認め、19例中7例 (36.8%) で BM1-PAP が PSAP に比して上昇していた (Table 4). BM2-PAP についてみると16例中3例 (18.7%) において PSAP より高い値を取ったにとどまった (Table 5).

3) X線学的に骨転移を認めた症例について (Fig. 3, 4, Table 6~9)

BM1-TAP, BM2-TAP, TSAP の順でその平均値は高かったが、BM1-TAP および BM2-TAP と TSAP との間にそれぞれ有意の差を認めなかった (Fig. 3). BM1-PAP, BM2-PAP, PSAP も同様に有意の差を認めなかった (Fig. 4). TSAP が正常の4例において、BM1-TAP が異常値を示したのは1例にすぎず、逆に

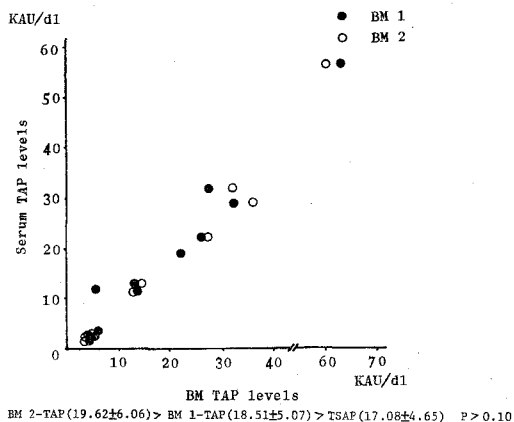


Fig. 3. TSAP and BM 1-, BM 2-TAP levels in patients with bony X-ray positive prostatic carcinoma.

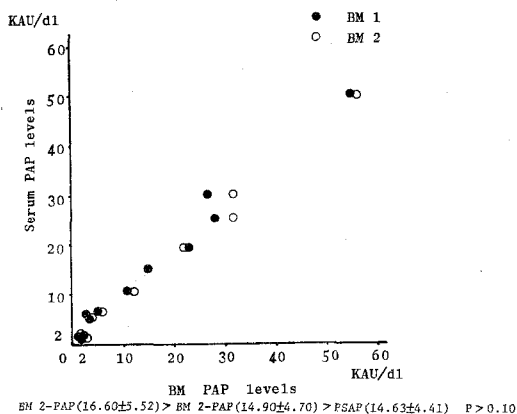


Fig. 4. PSAP and BM 1-, BM 2-PAP levels in patients with bony X-ray positive prostatic carcinoma.

Table 6. Comparative study of TAP levels between bone marrow 1 and serum in patients with X-ray positive prostatic carcinoma.

BM 1-TAP	Serum TAP levels				Total
	Under 3.0	3.1-5.0	5.1-7.0	Over 7.1	
Under 3.0	0	0	0	0	0
3.1-5.0	3(3)*	0	0	0	3(3)
5.1-7.0	0	1(1)	0	1	2(1)
Over 7.1	0	0	0	7(4)	7(4)
Total	3(3)	1(1)	0	8(4)	12(8)

Note; * ; Total No. of cases (No. of treated cases)

BM1-TAP が TSAP に比して低値を示した症例も1例ではあるが見られた (Table 6). BM 2 の採取でき

Table 7. Comparative study of TAP levels between bone marrow 2 and serum in patients with bony X-ray positive prostatic carcinoma.

BM 2-TAP	Serum TAP levels				Total
	Under 3.0	3.1-5.0	5.1-7.0	Over 7.1	
Under 3.0	1(1)*	0	0	0	1(1)
3.1-5.0	1(1)	0	0	0	1(1)
5.1-7.0	0	0	0	1	1
Over 7.1	0	0	0	6(3)	6(3)
Total	2(2)	0	0	7(3)	9(5)

Note; * ; Total No. of cases (No. of treated cases)

Table 8. Comparative study of PAP levels between bone marrow 1 and serum in patients with bony X-ray positive prostatic carcinoma.

BM 1-PAP	Serum PAP levels				Total
	Under 2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	Over 5.1	
Under 2.0	2(2)*	0	0	0	2(2)
2.1-3.0	2(2)	0	0	1	3(2)
3.1-5.0	0	0	0	0	0
Over 5.1	0	0	0	7(4)	7(4)
Total	4(4)	0	0	8(4)	12(8)

Note; * ; Total No. of cases (No. of treated cases)

Table 9. Comparative study of PAP levels between bone marrow 2 and serum in patients with bony X-ray positive prostatic carcinoma.

BM 2-PAP	Serum PAP levels				Total
	Under 2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	Over 5.1	
Under 2.0	2(2)*	0	0	0	2(2)
2.1-3.0	0	0	0	0	0
3.1-5.0	0	0	0	1	1
Over 5.1	0	0	0	6(3)	6(3)
Total	2(2)	0	0	7(3)	9(5)

Note ; * ; Total No. of cases (No. of treated cases)

た9例中2例において、TSAP および BM2-TAP はともに正常値を取った (Table 7). PSAP が正常値を示した4例中2例は BM1-PAP の上昇を認め、この2例のうち BM 2 の採取できた1例は正常値を示した。PSAP が上昇していた8例において、1例は逆にBM1-PAP は低値を取った (Table 8). BM 2 が採取できた9例において、1例を除き PSAP と BM2-PAP はほぼ一致した (Table 9).

4) 全身骨シンチグラフィーで骨転移を認めなかった症例について (Table 10~13).

X線学的に転移を認めなかった12例中2例 (16.7%) において、骨シンチグラフィーで isotope の集積を認

Table 10. Bony scintigraphy negative cases.

BM 1-TAP	Serum TAP levels				Total
	Under 3.0	3.1-5.0	5.1-7.0	Over 7.1	
Under 3.0	4	0	0	0	4
3.1-5.0	1	1(1)	0	0	2(1)
5.1-7.0	1(1)*	0	1	0	2(1)
Over 7.1	0	1	0	1(1)	2(1)
Total	6(1)	2(1)	1	1(1)	10(3)

*; Total No. of cases (No. of treated cases)

Note: BM 1-TAP ($M = 5.60 \pm 1.54$) > Serum TAP ($M = 3.47 \pm 0.88$)
[$0.01 < P < 0.05$]

めた。X線学的検査、骨シンチグラフィーの両者でもに転移を認めなかった10例において、TSAP, BM1-TAP とともに上昇したのは2例、BM1-TAP のみの上昇は2例 (20.0%) であり、この BM1-TAP と TSAP との間には有意の差 ($P < 0.05$) を認めた (Table 10). BM2-TAP でも同様な傾向を認めたが、統計学的には有意の差を認めなかった (Table 11). PSAP と

BM1-PAP とについてみると、10例中4例は両者ともに上昇し、PSAP の正常な6例中1例において BM1-PAP のみが異常値を示したが、BM1-PAP と PSAP との間には有意の差は認められなかった (Table 12). BM2-PAP と PSAP では10例中4例において両者が上昇しており、PSAP の正常な6例ではいずれも BM2-PAP も正常域内にあり、PSAP と BM2-PAP の間に

Table 11. Bony scintigraphy negative cases.

BM 2-TAP	Serum TAP levels				Total
	Under 3.0	3.1-5.0	5.1-7.0	Over 7.1	
Under 3.0	5	1(1)	0	0	6(1)
3.1-5.0	0	0	1	0	1
5.1-7.0	1(1)*	1	0	0	2(1)
Over 7.1	0	0	0	1(1)	1(1)
Total	6(1)	2(1)	1	1(1)	10(3)

*; Total No. of cases (No. of treated cases)

Note; BM 2-TAP (M = 4.99±1.63) > Serum TAP (M = 3.47±0.88)

[P > 0.10]

Table 12. Bony scintigraphy negative cases.

BM 1-PAP	Serum PAP levels				Total
	Under 2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	Over 5.1	
Under 2.0	5(1)*	0	0	0	5(1)
2.1-3.0	1(1)	2	0	0	3(1)
3.1-5.0	0	0	0	0	0
Over 5.1	0	1	1(1)	0	2(1)
Total	6(2)	3	1(1)	0	10(3)

*; Total No. of cases (No. of treated cases)

Note: BM 1-PAP (M = 3.46±1.28) > Serum PAP (M = 1.90±0.55)

[P > 0.10]

Table 13. Bony scintigraphy negative cases.

BM 2-PAP	Serum PAP levels				Total
	Under 2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	Over 5.1	
Under 2.0	6(2)	0	0	0	6(2)
2.1-3.0	0	2	0	0	2
3.1-5.0	0	0	0	0	0
Over 5.1	0	1	1(1)	0	2(1)
Total	6(2)	3	1(1)	0	10(3)

*; Total No. of cases (No. of treated cases)

Note; BM 2-PAP (M = 2.50±0.67) > Serum PAP (M = 1.90±0.55)

[P > 0.10]

は有意の差は見られなかった (Table 13).

5) 全身骨シンチグラフィで骨転移を認めた症例について (Table 14~17).

X線学的検査において骨転移を認めた症例はすべて骨シンチグラフィで転移を認め、骨シンチグラフィのX線学的検査に対する false negative は認められなかった。骨シンチグラフィで転移を認めた10例においては、TSAP の正常の5例中3例で BM1-TAP が 5.1 KAU 以上となり、逆に TSAP が高値を示した5例中1例において BM1-TAP は軽度の上昇ではあるが TSAP に比して低値を示していた (Table 14)。BM2-TAP の採取できた8例において、TSAP が正常値の3例中1例は BM2-TAP が異常値を示し、BM2-TAP, TSAP とともに上昇していた5例では BM1-TAP と同様な成績であり、BM1-TAP と TSAP, BM2-TAP と TSAP の間にはいずれにも有意の差は認められなかった (Table 15)。

PSAP が正常値を示した3例中2例は BM1-PAP で

軽度の上昇を認め、これはいずれも治療後の症例であった。両者ともに上昇していた17例中1例で PSAP が BM1-PAP に比して逆に低値を示した (Table 16)。PSAP の正常の2例中1例は BM2-PAP が軽度上昇し、残りの6例では BM2-PAP, PSAP とともに異常高値を取った (Table 17)。

以上の (1) から (5) までを小括すると BM1-PAP, PSAP, bony scanning, bony X-ray の順に異常値を示す割合が高く、BM1-PAP の測定は従来の検査法に比して陽性となる率が明らかに高かった (Table 8)。

6) PSAP, X線学的検査, 骨シンチグラフィおよび BM1-PAP と予後について (Table 9)。

予後が明らかな症例は31例中21例であった、この21例中11例 (52.4%) は2年以内に死亡し、残りの10例は6カ月後より26カ月後まで生存していた。TSAP が正常の12例中5例 (41.7%)、PSAP が正常の8例中2例 (25.0%)、X線学的に骨転移を認めない11例中4例 (36.4%)、骨シンチグラフィで骨転移を認めない9

Table 14. Bony scintigraphy positive cases.

BM 1-TAP	Serum TAP levels				Total
	Under 3.0	3.1-5.0	5.1-7.0	Over 7.1	
Under 3.0	0	0	0	0	0
3.1-5.0	2(2)*	0	0	0	2(2)
5.1-7.0	0	2(1)	0	1	3(1)
Over 7.1	0	1(1)	0	4(1)	5(2)
Total	2(2)	3(2)	0	5(1)	10(5)

*; Total No. of cases (No. of treated cases)

Note; BM 1-TAP ($M = 17.29 \pm 5.96$) > Serum TAP ($M = 14.83 \pm 5.44$)
[$P > 0.10$]

Table 15. Bony scintigraphy positive cases.

BM 2-TAP	Serum TAP levels				Total
	Under 3.0	3.1-5.0	5.1-7.0	Over 7.1	
Under 3.0	1(1)*	0	0	0	1(1)
3.1-5.0	1(1)	0	0	0	1(1)
5.1-7.0	0	0	0	1	1
Over 7.1	0	1(1)	0	4(1)	5(2)
Total	2(2)	1(1)	0	5(1)	8(4)

*; Total No. of cases (No. of treated cases)

Note; BM 2-TAP ($M = 19.60 \pm 7.19$) > Serum TAP ($M = 17.58 \pm 6.50$)
[$P > 0.10$]

Table 16. Bony scintigraphy positive cases.

BM 1-PAP	Serum PAP levels				Total
	Under 2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	Over 5.1	
Under 2.0	1(1)*	0	0	0	1(1)
2.1-3.0	2(2)	0	0	1	3(2)
3.1-5.0	0	1	0	0	1
Over 5.1	0	1(1)	0	4(1)	5(2)
Total	3(3)	2(1)	0	5(1)	10(5)

*; Total No. of cases (No. of treated cases)

Note; BM 1-PAP (M = 13.83±5.50) > Serum PAP (M = 12.03±5.02)
[P > 0.10]

Table 17. Bony scintigraphy positive cases.

BM 2-PAP	Serum PAP levels				Total
	Under 2.0	2.1-3.0	3.1-5.0	Over 5.1	
Under 2.0	1(1)	0	0	0	1(1)
2.1-3.0	1(1)	0	0	0	1(1)
3.1-5.0	0	1(1)	0	1	2(1)
Over 5.1	0	0	0	4(1)	4(1)
Total	2(2)	1(1)	0	5(1)	8(4)

*; Total No. of cases (No. of treated cases)

Note; BM 2-PAP (M = 16.33±6.59) > Serum PAP (M = 14.28±6.08)
[P > 0.10]

Table 18. Comparative study among PSAP, BM 1-PAP, bony scanning and bony X-ray in patients with prostatic carcinoma.

Examination	Normal	Abnormal
PSAP	9	11
BM 1-PAP	6	14
Bony scan.	10	10
elevated PSAP, positive scan		7
positive scan. only		3
Bony X-ray	12	8
elevated PSAP, positive X-ray		5
positive X-ray only		3

例中 2 例 (22.2%), BM1-TAP が正常の 8 例中 2 例 (25.0%), BM1-PAP が正常の 5 例中 1 例 (20.0%) が 2 年以内に死亡していた。この BM1-TAP,-PAP ともに正常域内にあり、2 年以内に死亡した 1 例は、抗男性ホルモン療法の無効であった症例で 10 カ月後に死亡

した。BM1-TAP のみが正常で 2 年以内に死亡した 1 例は抗男性ホルモン療法により SAP が正常域に復した著効例であり、本検査施行 4 カ月後頃より再燃の症状が現われ始め、17 カ月後に死亡した。

考 察

前立腺癌の骨転移の診断に際して、従来おこなわれてきた X 線学的検査では、骨の 40% が腫瘍により占められるまでは明らかとはならず、SAP は骨転移のある患者の 40% が正常値を示し、骨生検による腫瘍細胞の発見も操作が複雑な点とともに穿刺部位も問題となる^{1,11,12,15,28)}。骨シンチグラフィはより鋭敏な検査法として使用されているが、骨の炎症、osteoporosis, healing fracture, Paget's disease, rheumatoid arthritis などの際にも isotope の集積が見られ¹⁴⁾、前立腺癌が高齢者に多いことから false positive を考慮する必要がある。また骨シンチグラフィは骨代謝の状態を

Table 19. Comparison of TSAP, PSAP, bony X-ray, bony scintigraphy, BM 1-TAP and BM 1-PAP concerning the prognosis in patients with prostatic carcinoma.

Examinations for bony metastasis	Died within		Still alive	
	1 yr.	2 yrs.	No. of cases	Survival months
TSAP normal	2	3	7	6, 6, 8, 14, 16, 16, 26
	5	1	3	8, 10, 16
PSAP normal	1	1	6	6, 8, 14, 16, 16, 26
	6	3	4	6, 8, 10, 16
Bony X-ray negative	1	3	7	6, 6, 8, 8, 14, 16, 16
	5	1	3	10, 16, 26
Bony scans. negative	1	1	7	6, 6, 8, 8, 14, 16, 16
	5	3	3	10, 16, 26
BM 1-TAP normal	1	1	6	6, 6, 8, 14, 16, 16
	6	3	4	8, 10, 16, 26
BM 1-PAP normal	1	0	4	8, 14, 16, 16
	6	4	6	6, 6, 8, 10, 16, 26

反映するものであるから、骨形成性の転移巣において高度に鈣質化をきたした部位は isotope の異常集積を欠いて false negative となる¹⁹⁾。これらの under-staging あるいは over-staging になりやすいという欠点を補うものとして BM-AP の測定が臨床的に用いられるようになってきた^{9,14,23,24)}。この BM-AP は前立腺肥大症では正常値を取り、骨髄由来の酸性フォスファターゼは検査に際して影響はなく、BM-AP の正常値は血清中のそれと同様である¹²⁾。これに対して骨転移を組織学的に認めた前立腺癌症例では BM-AP は明らかに高値を示した。また X 線学的に骨転移を認めず、臨床的に腫瘍は前立腺に限局していると考えられた症例にも BM-AP のみが異常値を示す症例があり、この症例の一部は生検により骨転移が証明されている¹⁴⁾。さらに BM-AP のみが異常値を示した症例を追跡すると、X 線学的検査でも骨転移が明らかとなったことから^{9,14)} BM-AP の測定は骨転移のより早期の診断にきわめて有用であることが明らかにされた。かように末梢血中に比してより早期に BM-AP の増加する理由としては、paravertebral venous blood flow と pre-vertebral vein より pelvic bone の髄腔内への venous back flow があるためであると理解されている⁹⁾。著者の2つに分けて採取した骨髄血では BM1 が BM2 に比して高値を取り、検体の採取量が多くなると末梢血の混入を考慮する必要がある。もう一つ注意すべきは抗男性ホルモン療法後の症例に BM-AP が SAP に比して高値を示す症例が多かったことで、治療後にもかかわらず前立腺腫瘍からの酸性フォスファターゼの分泌は十分には抑制されていないものと考えられ、前

記の骨髄腔内への venous back flow のためであるとした理由を支持すると共に治療効果の判定にも応用可能と考えられた。

TAP が高値を示しても PAP がそれに比して高くない場合、前立腺癌以外の因子による影響¹¹⁾が考えられる。明らかな溶血のある検体を除いた著者の症例でも BM1-TAP のみが異常値を示したのは 37.5%であったのに対して、BM1-PAP では 18.2%と異常値を示す割合が明らかに低く、これは前立腺癌において必ずしも PAP が TAP に比してより特異的ではないとする意見もある²²⁾が、前立腺癌以外の要因の影響も考慮の必要があり、今後の検討を要する点と考えられた。

BM-TAP および BM-PAP の正常値をそれぞれ TSAP, PSAP の正常値¹⁶⁾と同様とした著者の成績では、前立腺肥大症において TSAP, PSAP, BM1-TAP, -PAP BM2-TAP, -PAP はともに正常域内にあり、これは骨髄血中活性値の正常値は血清中のそれと同様であるとした成績^{14,25)}を支持するものと考えられた。これに対して前立腺癌において骨髄血中活性値は血清中に比して高値を取る症例が多い。X 線学的検査により骨転移を認めない症例でも BM1-TAP および BM1-PAP は血清中のそれに比して有意に高く、これら症例の中にも、かなりの症例に false negative のあることを示すものと考えられた。また TSAP が正常で BM1-TAP のみが上昇していたのは 37.5%、PSAP が正常で BM1-PAP のみが上昇していたのは 18.2%に認められ、他の因子の影響も考えられたが、これは諸家の報告のごとく骨転移が強く疑われ、事実 TSAP は正常で BM1-TAP のみが異常であった症例で 9カ

月後にX線学的検査により骨転移が明らかとなったものがある。これらのことより、X線学的検査に比してより早期の骨転移の発見が可能であると考えられた。

骨シンチグラフィとBM-APの測定との比較についても、BM-APがより感度の高い検査であることが指摘されている^{7,9,14,18,23,25,26}。すなわちX線学的検査、骨シンチグラフィで骨転移を認めず、BM-APの上昇している症例を追跡すると骨シンチグラフィ、X線学的検査の順に転移巣が明らかとなった症例が21.4～50%^{9,14,18,23,25}にも認められている。著者の症例においては、X線学的に転移を認めなかった12例中2例において骨シンチグラフィではisotopeの集積を認め、X線学的検査に比してより敏感であるとした従来の成績^{17,21}を支持した。さらに骨シンチグラフィにおいて転移を認めなかった10例においてBM1-TAPの上昇を2例に、BM1-PAPの上昇を1例に認め、BM1-TAPの異常を示した2例中1例は3カ月後に再度の骨シンチグラフィでhip jointへの転移が明らかになった。この症例のPSAPは2.2 KAU/dlと正常上限をわずかにこえる値であったがBM1-PAPは8.5 KAU/dlと明らかな高値を取り、骨転移の診断において骨髄血中酸性フォスファターゼの測定が骨シンチグラフィよりも感度が高いことを証明した症例である。

骨髄血の採取方法および採取量などによって、溶血あるいは末梢血による稀釈などの点からfalse positive or negativeなどの結果をきたすとしてこの検査に対する反論はある¹⁰。しかし著者の方法のごとく溶血を避けた注意深い採取と、2段階に分けて一定量を得る採取方法により検討した結果は、骨転移の診断としてX線学的検査、骨シンチグラフィなどで所見が判明するよりも早期に異常を認める症例が存在することを証明した。前立腺癌の病期により異なる治療方法を施行する治療方針によって病期診断が以前にも増して重要となった現在において、骨髄血中酸性フォスファターゼ測定法は有力な検査法の一つであることを認めた。この検査の成績とX線学的検査、骨シンチグラフィなどの所見を総合して検討すれば前立腺癌骨転移の診断により正確さが加えられるものと考えられる。

BM-APと予後に関しては、Vecnemaら²⁰が報告しているにすぎない。すなわち予後に関しても、BM-APの測定は他の検査法に比してより正しい指標となることを指摘している。著者の成績では、少なくとも従来一般的に用いられてきたX線学的検査に比して、より有用であるといえよう。

以上のごとく、BM-APの測定は血液疾患などの際

にはfalse positiveとなりやすいという欠点に留意すれば^{6,20}、X線学的検査、骨シンチグラフィおよびSAPに比してより鋭敏であり、骨転移の早期診断のみならず血清中活性値が正常上限を示す症例などの治療効果の判定および予後の指標として応用可能と考えられた。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科を受診し、組織学的検査で診断が確定された前立腺癌31例、および手術により確認された前立腺肥大症3例に対して骨髄血中ならびに血清中酸性フォスファターゼ活性値を測定し、同時におこなった骨のX線学的検査、および骨シンチグラフィと比較して以下のごとき成績を得た。

- 1) 前立腺肥大症の3例は血清中および骨髄血中酸性フォスファターゼ活性値はいずれも正常値を示した。
- 2) 前立腺癌の局所性進展のみのstage Cの12例中5例(41.7%)においてBM1-PAPの上昇を認めた。骨転移合併のstage Dで正常域内にあった2例(11.8%)はいずれも抗男性ホルモン療法中の症例であった。
- 3) X線学的に転移を認めなかった症例ではBM1-TAPおよびBM1-PAPの平均値はそれぞれTSAP、PSAPの平均値に比して有意の高値を取ったのに対して、X線学的に転移を認めた症例では、それらに有意の差を認めなかった。
- 4) X線学的検査で骨転移を認めない症例においてTSAPが正常の16例中6例(37.5%)にBM1-TAPの上昇を、PSAPが正常の11例中2例(18.2%)にBM1-PAPの上昇を認めた。
- 5) X線学的に骨転移を認めなかった12例中2例(16.7%)において骨シンチグラフィで骨転移を認めた。
- 6) 骨シンチグラフィで転移を認めなかった10例中2例(20.0%)においてBM1-TAPの上昇を認め、この内の1例は3カ月後の再度の骨シンチグラフィにより骨転移が明らかとなった。
- 7) 抗男性ホルモン療法の施行を継続して予後が明らかな21例において、X線学的に骨転移を認めない11例中4例(36.4%)が、PSAPが正常の8例中2例(25.0%)が、骨シンチグラフィで転移を認めなかった9例中2例(22.2%)が、BM1-TAPが正常の8例中2例(25.0%)が、BM1-PAPが正常の5例中1例(20.0%)が2年以内に死亡した。

本稿の要旨は第28回日本泌尿器科学会西日本連合地方会において発表した。恩師仁平寛己教授の御指導、御校閲を深謝致します。

文 献

- 1) Bachman, A. L. and Sproul, E. E.: Correlation of radiographic and autopsy findings in suspected metastasis in the supine. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **27**: 902, 1955.
- 2) Bagshow, M. A.: Definitive megavoltage radiation therapy in carcinoma of the prostate. In textbook of radiotherapy (Flecher, G. H. ed.). p. 536~547, Lea & Febiger, Philadelphia, 1966.
- 3) Bagshow, M. A. et al.: External beam radiation therapy of primary carcinoma of the prostate. *Cancer*, **36**: 723, 1975.
- 4) Balogh, F. and Szendroi, Z.: Cancer of the prostate. p. 89, Akademiai Kiado. Butapest, 1968.
- 5) Batson, O. V.: The vertebral vein system. *Amer. J. Roent. Rad. Nucl. Med.*, **78**: 195, 1957.
- 6) Blanken, R. M. and Reynolds, R. D.: Bone-marrow-serum acid phosphatase in lipid histiocytosis resembling Gaucher's disease. *Lancet*, **1**: 48, 1972.
- 7) Bruce, A. W. et al.: Carcinoma of the prostate: A critical look at staging. *J. Urol.*, **117**: 319, 1977.
- 8) Carlton, C. E., Jr. et al.: Radiotherapy in the management of stage C carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **116**: 206, 1976.
- 9) Chua, D. T. et al.: Acid phosphatase levels in bone marrow; value in detecting early bone metastasis from carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **103**: 462, 1970.
- 10) Dias, S. M. and Barnett, R. N.: Elevated bone marrow acid phosphatase: The problem of false positives. *J. Urol.*, **117**: 749, 1977.
- 11) Doe, R. P., Seal, U. S.: Acid phosphatase in Urology. *Surg. Clin. N. Amer.*, **45**: 1455, 1965.
- 12) Flocks, R. H.: Clinical cancer of the prostate. A study of 4,000 cases. *J. A. M. A.*, **193**: 89, 1965.
- 13) Flocks, R. H.: The use of radioactive isotopes in the management of prostatic cancer. In international symposium on the treatment of carcinoma of the prostate (Raspe, G. and Brosig, W. eds.). p. 125-140, Pergamon Press Vieg. Oxford, 1971.
- 14) Gursel, E. O. et al.: Comparative evaluation of bone marrow acid phosphatase and bone scanning in staging of prostatic cancer. *J. Urol.*, **111**: 53, 1974.
- 15) Harzmann, R., Chiari, R. and Hassler, R.: Ergebnisse der Sternalpunktion beim unbehandelten und oestrogenbehandelten Prostatakarzinom. *Akt. Urol.*, **7**: 17, 1976.
- 16) Iatron: Technical Bulletin ACP-S. Sankyo Junyaku Co., Ltd., Tokyo, 1970.
- 17) 今川章夫・ほか：前立腺癌骨転移とシンテグラフィー，X線検査，フォスファターゼ値および免疫機能. *西日泌尿*, **37**: 233, 1975.
- 18) Kabler, R. et al.: Bone marrow acid phosphatase in the evaluation of patients with carcinoma of the prostate. *Henry Ford Hosp. Med. J.*, **23**: 175, 1975.
- 19) Kane, R. D. and Paulson, D. F.: Radioisotope bone scanning characteristics of metastatic skeletal deposits of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.*, **117**: 618, 1977.
- 20) Khan, R. et al.: Bone marrow acid phosphatase; another look. *J. Urol.*, **117**: 79, 1977.
- 21) 柏木 崇：骨転移を合併する前立腺癌にかんする臨床的研究. 第2編血清ならびに骨髓液の酵素学的診断の価値. *泌尿紀要*, **18**: 1,070, 1972.
- 22) Murphy, G. P. et al.: Comparison of total and prostatic fraction serum acid phosphatase levels in patients with differentiated and undifferentiated prostatic carcinoma. *Cancer*, **23**: 1,309, 1969.
- 23) Pontes, J. E. et al.: Bone marrow acid phosphatase in staging prostatic carcinoma. *J. Urol.*, **114**: 422, 1975.
- 24) Reynolds R. D. et al.: Usefulness of bone marrow serum acid phosphatase in staging carcinoma of the prostate. *Cancer*, **32**: 181, 1973.
- 25) Veenema, R. J.: Bone marrow acid phosphatase determination for prostatic cancer metastasis. *J. A. M. A.*, **235**: 1,615, 1976.
- 26) Veenema, R. J. et al.: Bone marrow acid phosphatase; prognostic value in patients undergoing radical prostatectomy. *J. Urol.*, **117**: 81, 1977.

27) Whitmore, W. F., Jr., Hilaris, B. and Grabstald, H.: Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. J. Urol., 108: 918, 1972.

28) Woodard, H. Q.: The clinical significance of serum acid phosphatase. Amer. J. Med., 27: 902, 1959.

(1978年2月20日受付)

アレルギー疾患に...

M-5083

強ミノCおよびグリチロン錠二号は共にグリチルリチンを主成分とする製剤である。グリチルリチンは、それ自体にコルチコステロイド作用を有するのみならず、コルチコイドの諸作用に対し、各個作用別に拮抗、増強する解離作用をもち、コルチコイド副作用の防止をも可能にする。最近、強ミノCは慢性肝炎に対し治効を有することが、二重盲検法により、高い信頼度で立証された。



▶グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンC

健保略称
強ミノC
健保適用

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管

- 適応症 肝炎、肝機能障害、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、ストロフルス、湿疹、皮膚炎、蕁麻疹、円形脱毛症、口内炎、薬物過敏症。

グリチロン錠二号

包装 100錠, 1,000錠, 5,000錠

健保適用



文献御申越先 ミノファーゲン製薬学術部 [〒107] 東京都港区赤坂8の10の22(ニュー新坂ビル)