

前立腺性血清酸フォスファターゼの診断的価値 (第Ⅲ編)

京都市立病院泌尿器科 (部長: 久世益治博士)

土 屋 正 孝
伊 東 三 喜 雄
深 見 正 伸
宮 川 美 栄 子
久 世 益 治DIAGNOSTIC EVALUATION OF THE PROSTATIC
SERUM ACID PHOSPHATASE (PART III)Masataka TSUCHIYA, Mikio ITOH, Masanobu FUKAMI,
Mieko MIYAKAWA and Masuji KUZU*From the Department of Urology, Kyoto City Hospital, Japan*
(Chief: Dr. M. Kuzue, M.D.)

A misdiagnosed case of carcinoma of the prostate was discussed. Its histology was benign and the patient was treated as such, neglecting biochemical data and clinical signs.

The evaluation of diagnostic value of total serum acid phosphatase and prostatic serum acid phosphatase was done, and it was concluded that they were very significant in diagnosis of prostatic cancer in our 13 years experience.

In the treatment of prostatic cancer, the female hormone is not always effective and has its limitation. The other endocrine therapies using male hormone or metabolic hormone would be developed in future.

緒 言

こんにち、悪性新生物の診断に関して絶対的支配すなわち決定権をもっているのは周知のごとく病理組織学的所見である。近年、医学の進歩とともに生検技術、臨床血液化学的検査、アイソトープ、X線撮影を含めての放射線学的探索などによって疾患の全貌が明るみに出されることが多く、臨床医にとってこれらの検査は不可欠かつまた重要である。このため往々にして臨床経過ならびに所見を安逸にみのがし、あとになってにがい思いをすることがあることは否定できない。ものの本によりば往年の病理学者 Virchow ですら医学のれい明期には現在の迷信程度の価値しかもたないとされ、その信頼性はきわめて低いとされていた時代もある。病理組織検査はたしかに現代医学においてその形態学的追究から確立されたすばらしい決

定的決め手であるにはちがいないが、実際面において診断の確定にまで至る過程には人為的ミスが、すなわち生検および切り出し時の切片採取場所のあやまりに加えて、顕微鏡的に人間の眼でみる以上組織学的診断のあやまり、偏見などを絶対的に除外することはできない。昔の医学と現代の医学とはその確実性から雲泥の差があることは確かであるが、ときには古きをたずねて新しきを……というわけではないが臨床所見、経過を重視することも必要でないかと考える。

最近、著者は臨床所見を無視してまちがった部位の組織的診断から治療の時期を失した前立腺癌の症例を経験したので、ここに恥ずかしながら報告させていただくとともに、同時期に同じような症例に対して total acid phosphatase (以下 TSAP と略) および prostatic acid phosphatase (以下 PSAP と略) 値から早期治

療にふみきり、良好な結果を得たのでこの2例を対比して検討したので報告する。

著者はすでに1961年と1962年に本誌第7巻10号²⁾と第8巻1号³⁾に前立腺性血清酸フォスファターゼの診断的価値の題のもとに TSAP, PSAP 値の前立腺癌の一補助診断法としての信頼性について論じ、全面的な信頼はおけなくとも、ある程度の価値をみとめると報告したが、その後10年以上の諸家の研究により最近はその診断的価値は当時ほどの否定論は少なくなり、いちおう現段階ではその意義もある程度みとめられ、補助的診断法としての位置は確立されてきている。今回の著者の誤診例は採取部位をあやまった組織学的検査を信じ、血液生化学的検査 TSAP 値, PSAP 値を無視して、さらに臨床所見では明らかに悪性腫瘍の経過であるのに、組織検査にも人為的ミスがはいり込むスキのあることを考えずに失敗したのであり、臨床家はあくまでも臨床所見を第一にたいせつに考えることが必要で、検査、検査と走りやすい最近の傾向に警告をあたえるものといえる。さらにいろいろの検査によってひきおこされる医原性疾患のことを考えあわせてみるとなおさらである。

この機会に前立腺癌に対する診断、治療の面における最近の考え方というか、いわゆるトピックスを紹介する。

症 例

A) 前立腺癌症例の統計的検討

京都市立病院泌尿器科において過去4年間に組織学的に確認された前立腺癌症例(生検による疑いの分は

除く)はわずか11例であるが各症例の除癌術および女性ホルモン治療前後の血液化学的検査およびX線検査における骨変化、組織の悪性度⁴⁾について Table 1 に示した。組織学的に確定された11例の年齢は52歳から74歳までに分布しており、stilbestrol 投与前に TSAP, PSAP 両値の上昇を示したのが8例で症例はすべて同じであった。アルカリフォスファターゼ(以下 ALP と略)の値の上昇をみたのが8例であるが、PSAP, TSAP 値とは必ずしも比例しなかった。骨転移も同様5例にみられ、PSAP, TSAP, ALP はすべて上昇していた。しかしこの3者が上昇していたら必ず骨転移があるといえない。除癌術をおこなったのが8例、おこなわない例を含めて全例に女性ホルモン療法をおこなった。ホルモン療法前後の酵素活性については PSAP 値が同療法をおこなった後も、4例に上昇しているが、TSAP 値では3例のみの異常でいちじるしく改善されている。また骨転移も女性ホルモン投与によってX線上消失したのが1例あった。grade の分類は諸家の報告があるが Evans et al. (1942)⁵⁾に準じ、組織学的には全例腺癌であった。

①組織像と PSAP 値 (Fig. 1)

わずか11例であるが、Evans et al.⁵⁾にしたがって分けてみると grade I, II のものは PSAP 値が上昇していても比較的低いが、grade III, IV のものはバラツキが多く、いろいろであり、かれの分類と PSAP 値との間にははっきりとした関連はないように思われる。逆にいえば Evans et al.⁵⁾ の分類を臨床的に意味づけるのはなかなかむずかしいといえる。

②骨転移の PSAP 値および ALP 値 (Fig. 2)

Table 1. 前立腺癌症例経過

年 齢	Stilbestrol 投与前				除癌術	Stilbestrol 投 与 法	Stilbestrol 投与後			組 織 (grade)	備 考
	PSAP	TSAP	ALP	骨転移			PSAP	TSAP	骨転移		
1	71	8.3	33.8	20.5	(+)	(+)	i.v., p.o.	0.4	4.2	(+)	腺癌 II
2	71	33	40	84.0	(+)	(+)	"	34.9	43.0	(+)	" III
3	74	1.2	3.3	10.5	(-)	(-)	p.o.	0.8	2.7	(-)	" II
4	68	545	546	16.5	(-)	(+)	i.v., p.o.	118	126	(+)	" III
5	66	0.4	2.0	22.0	(-)	(-)	"	0.3	4.1	(-)	" IV
6	52	1.1	5.1	38.0	(+)	(+)	"	0.4	3.2	(+)	" III
7	64	9.0	12.3	8.5	(-)	(-)	"	0	1.7	(-)	" II
8	62	119.4	132	25.5	(+)	(+)	"	3.1	5.7	(+)	" IV
9	61	13.4	18.6	38.5	(-)	(+)	"	6.7	11.3	(+)	" I
10	66	11.5	18.8	9.0	(-)	(+)	"	1.5	4.1	(-)	" I
11	65	17.0	23.5	37.5	(+)	(+)	"	1.7	3.9	(+)	" IV

PSAP : prostatic serum acid phosphatase, ALP : alkaline phosphatase,
TSAP : total serum acid phosphatase, i.v. : intravenous, p.o. : per os.

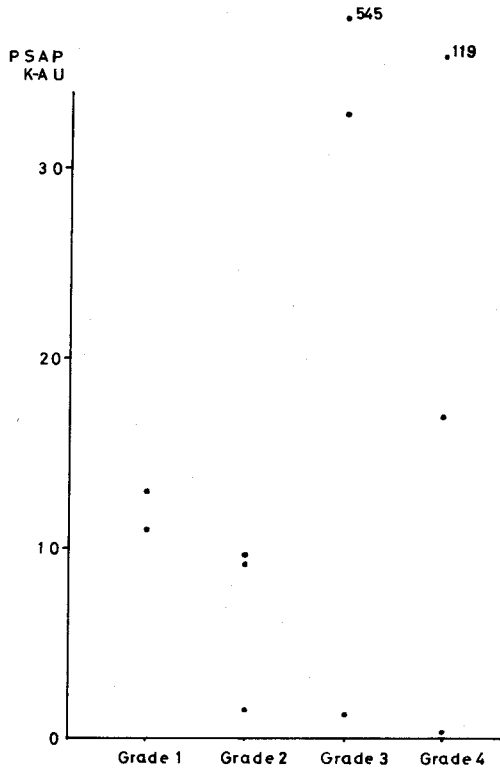


Fig. 1. 組織像と PSAP 値

前立腺癌の場合、骨転移の有無により PSAP や AIP 値が上昇するといわれているが、著者の例でも同様の傾向がみられた。

③ Stilbestrol 投与と PSAP 値の変化 (Table 2)

TSAP, PSAP 値が診断のみならず治療効果、および予後の判定に役だつといわれるが投与前後の両値の比較をすると、一般状態が悪化して死亡した 1 例を除き、いずれもいちじるしい低下をみた。stilbestrol がすべての前立腺癌に効くことはなく、とくに未分化癌や扁平上皮癌では PSAP 値の上昇すらもみられず、一部腺癌には比較的效果を示すとされているが、各種前立腺癌のうち 10~20% は女性ホルモンが無効である⁴⁾。Table 2 に stilbestrol の投与方法と投与量、投与期間を示したが、そのうち除睾術をおこなったものとおこなわないものにかけて PSAP および TSAP 値を検討すると、投与前 PSAP 値がたかかった 8 例ともかなり投与後低下をみとめた。しかし投与前に PSAP 値が正常の 3 例では変化はみられなかった。除睾術のおこなわれなかった 3 例は患者の強い希望によるもので、いちおう前立腺癌にはすべて除睾術をすることになっている。前立腺癌の根治的手術療法については今のところ、著者は術後の尿失禁、歩行障害などの

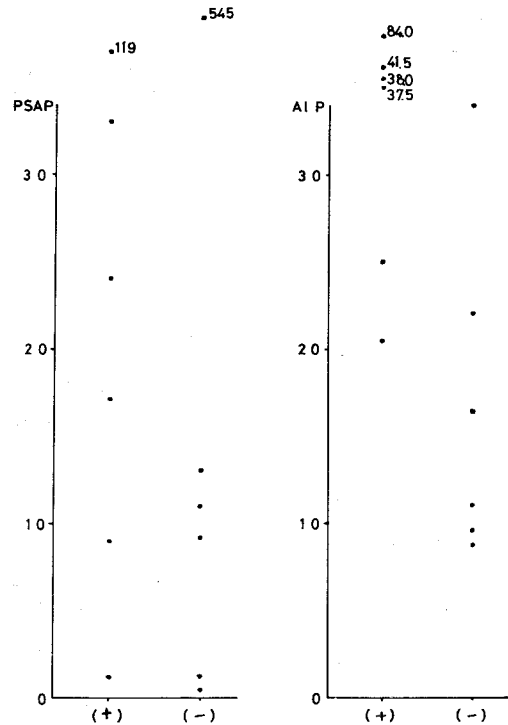


Fig. 2. 骨転移の有無と PSAP, AIP 値

合併症による社会復帰の可能性の問題および前立腺そのものの進行が他の臓器の腫瘍に比べて非常に緩徐であること、さらに骨に転移があればその根治性の点から消極的な考えである。

Table 2. Stilbestrol 投与量と PSAP の変化

	PSAP 投与前	Stilbestrol 投与期間		PSAP 投与後
		500 mg i.v.	600 mg p.o.	
除睾術 (+)	8.3	4 m	9 m	0.7
	33.0	3	12	34.9
	545	1	18	118
	1.1	1	13	0.4
	119.4	1	9	3.1
	13.4	1	4	6.7
	11.5	1	3	1.5
	17.0	1	3	1.7
除睾術 (-)	1.2	1	16	0.8
	0.4	1	9	0.3
	9.0	1	13	0

B) 参考症例

症例 1 : 患者は 61 歳で主訴は約 1 年前よりの血尿と

排尿困難で、膀胱結石症および前立腺癌のうたがいのもとに入院した。直腸診では前立腺の硬さはたしかに良性前立腺肥大症とちがひ、石様に硬かったが、大きさは尿道造影所見に比べて、さほど大きくなかった。X線撮影所見では骨転移の像はなく（Fig. 3）、尿道撮影では左葉が大きく膨隆し、膀胱内突出像をみとめた（Fig. 4）。入院時の TSAP, PSAP, ACP 値は 4.7, 20 KAU, 20 U と軽度の上昇をみていた。いちおう血

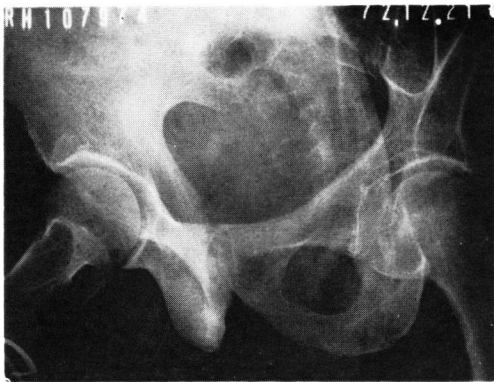


Fig. 3. 症例1 術前骨盤部単純

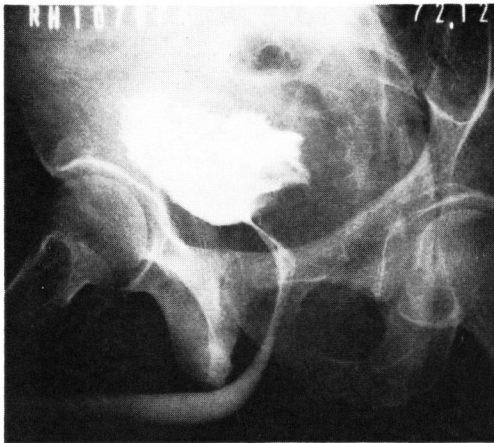


Fig. 4. 症例1 術前尿道撮影

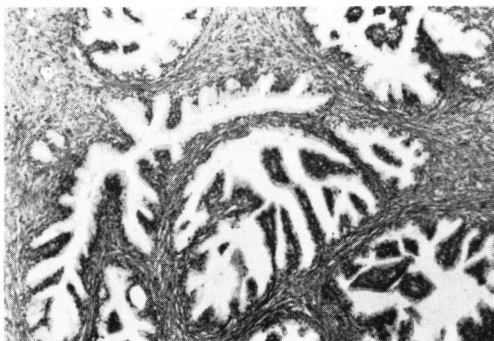


Fig. 5. 症例1 前立腺組織

尿がつよいので悪性をうたがって生検をしたが良性所見であったので通常の恥骨上前立腺摘除をおこなった。Fig. 5 にその摘出標本の組織像を示すが、やはり悪性所見なく、前立腺肥大症であると診断された。術後の経過も特記すべきことなく、退院時の各フォスファターゼ値も術前と大差なかった。ところが退院後6カ月して強度の血尿とるいそうのため再受診、TSAP および PSAP 値は前回入院時の6～7倍を示し、単純撮影（Fig. 6）では肋骨、脊椎、骨盤および大腿骨と広はん囲に前立腺癌の転移をみ、ACP 値も数倍高くなっていた。そのさいの尿道撮影（Fig. 7）ではいちじるしい骨増殖性の変化のほかは前立腺部の腫大はみられなかった。直ちに stilbestrol 500 mg を連日静脈内投与とともに、除睾術をおこなったが、TSAP, PSAP 値は Table 1 に示したごとく一時下降したが、ある程度までしか下がらず、女性ホルモンの

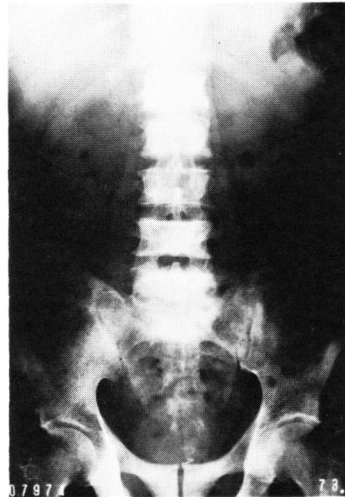


Fig. 6. 症例1 6カ月後骨転移所見



Fig. 7. 症例1 6カ月後尿道撮影

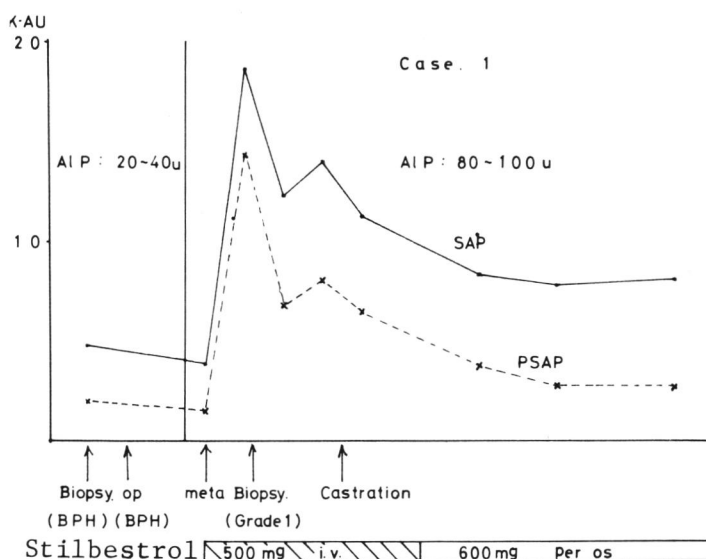


Fig. 8. 症例1の治療経過

持続経口投与にもかかわらず不変で現在も腰部神経痛様疼痛がつづいている。TSAP, PSAP 両値の経過は Fig. 8 に示した。

症例2：この症例は前の失敗にこりて生検像は良性であったが、TSAP, PSAP 両値がたかいことより、摘出標本組織検査で潜在性前立腺癌をうたがい念入りに調べたところやはり悪性の部を発見 (Fig. 9)、早期に女性ホルモン療法をおこない順調な経過をとったものである。患者は66歳で2週間前よりの血尿と排尿困難を訴えて来院したもので、骨盤部単純 (Fig. 10)、尿道膀胱撮影 (Fig. 11) で著変なく、前立腺生検でも良性所見であった。しかし TSAP, PSAP 値がおのおの 18.8 KAU と 11.5 KAU, ALP 値が 9.0 U と高値であったのでいちおう前症例にこりて、恥骨上前立腺摘除術標本の精査をおこない、grade I の腺癌を発見、除睾術と女性ホルモンの早期投与をおこなった。現在

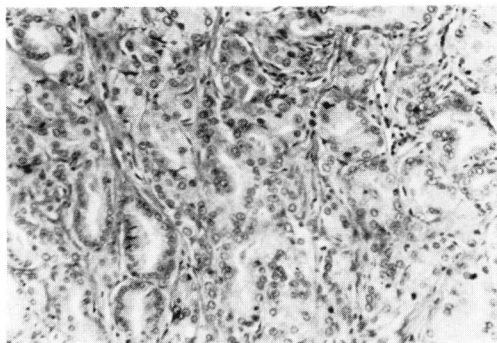


Fig. 9. 症例2 潜在癌

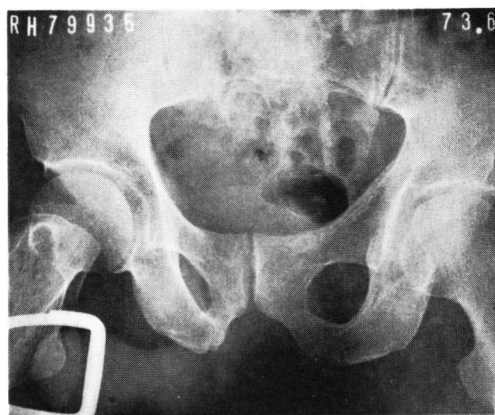


Fig. 10. 症例2 術前骨盤部単純



Fig. 11. 症例2 術前尿道膀胱撮影

骨変化もなく、女性ホルモンによく反応し、TSAP、PSAP 値ともいちじるしく下降した (Fig. 12). 現在外来にて経過観察中である。

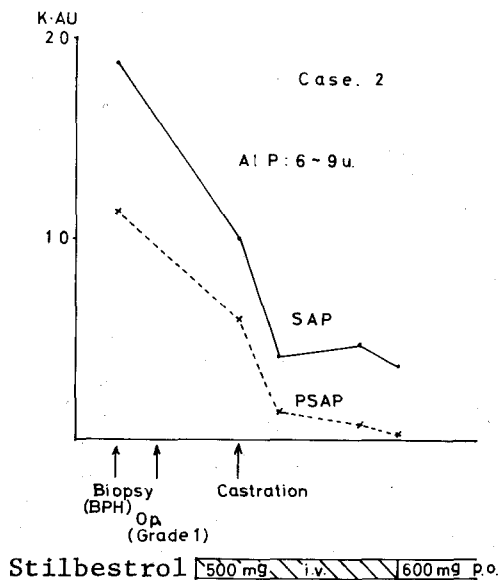


Fig. 12. 症例2の治療経過

このように上記2例はほぼ同年齢、同様の主訴、状態であったのが、一方は治療が遅れたためにその後の経過が全く異なったものとなった。このことは酵素活性値を信じて、組織所見を無視してもよいということではなく、病理組織検査は万能でなくミスのはいり込むスキがあるから、いちおうフォスファターゼ値がたかければ組織所見が良性でも、悪性のものをうたがったほうがより妥当であるということである。もちろん念入りの組織検査をおこなえば当然前立腺癌が発見されるべきものであるが……。

考 察

欧米人に比してわが国の前立腺癌の頻度はかなり低いものとされ、約10%とされるが⁴⁾、近年医療水準の向上と人口の老齢化さらに食生活の変化により前立腺癌患者は増加していくようである。前立腺にはアルカリフォスファターゼ (ALP) がごく微量であるのにたいして、他のいかなる身体の部分より多量に酸フォスファターゼ (TSAP) がつくられている。TSAP 値の上昇をきたす疾患としては Lepow et al. (1962)⁶⁾ は Table 3 のようなものをあげている。

また TSAP, PSAP の諸定量法、抽出法およびその単位についてはすでに第1編、第2編において詳しくのべたので省略するが、前立腺患者における酸フォ

Table 3. TSAP の上昇をきたす疾患

Bone diseases
Paget's disease
osteogenesis imperfecta
osteogenic sarcoma
osteopetrosis
rheumatoid arthritis with osteoporosis
Metabolic diseases with bone manifestations
hyperparathyroidism
Visceral cancers with osseous and/or hepatic metastases
carcinoma of breast, adrenal cortex, stomach, lung colon
hypernephroma
reticulum cell sarcoma
Hodgkin's disease
retrovesical unclassified tumor
Hepato-biliary diseases
viral hepatitis
chlorpromazine hepatitis
extrahepatic biliary obstruction
cirrhosis
Reticuloendothelial diseases with hepatic and/or osseous manifestations
Gaucher's diseases
Niemann-Pick's disease
eosinophilic granuloma
Hematopoietic diseases
undiagnosed blood dysgenesis
multiple myeloma
Kidney diseases
chronic glomerulonephritis
gouty nephritis

スファターゼの問題について2, 3補遺すると、古く Huggins et al. (1941)⁷⁾ は骨転移と TSAP の関係について論じ、25例の前立腺癌患者中19例に骨転移をみつけ、それらは TSAP, ALP 値の上昇をきたしており、それらに除辜術をおこない8例に TSAP 値の低下をみた。TSAP 値は pH 5 で 3.25 ± 1.37 KAU で女性ホルモンにて TSAP 値は低下し、男性ホルモンで TSAP 値は上昇すると報告、また Gutman et al. (1936)⁸⁾ は骨における TSAP の特異性を指摘、その後 Woodard (1952⁹⁾, 1959¹⁰⁾ は TSAP と前立腺における β -glycerolphosphatase の関連を強調し、PSAP の価値評価とともに、TSAP の由来するところは前立腺と赤血球であるとした。つづいて TSAP に関して Paul et al. (1969)¹¹⁾ がネズミの実験ではあるが PSAP と TSAP を電気泳動法によって2種

の酸フォスファターゼに分けており、その他 Lin et al. (1972)¹²⁾ はネズミの腎組織の酸フォスファターゼの活性について研究している。このように前立腺および前立腺癌またはその転移との間にはある関係が酸フォスファターゼにあることはわかっているが、ある種の基質を用いて抽出する PSAP については、前にも述べたが^{2, 3)}、著者が検討した10数年前にはまだ半信半疑の報告が多かった。かなり批判的な Day et al. (1956)¹³⁾, Whitmore et al. (1956)¹⁴⁾, Kurtz et al. (1960)¹⁵⁾, Babson et al. (1961)¹⁶⁾, Peterson (1961)¹⁷⁾, Nobles et al. (1961)¹⁸⁾, Cook et al. (1962)¹⁹⁾, Mellinger (1964)²⁰⁾, Prout et al. (1965)²¹⁾ らの報告があり、大ざっぱに言えば、1956年の Whitmore の頃には悲観的のものが多かった。すなわちかれは20例の前立腺癌、20例の前立腺肥大症の PSAP を測定、前立腺肥大症の20例中3例に PSAP 値の上昇、前立腺癌の20例中に PSAP 値の上昇、前立腺癌の20例中8例に PSAP と TSAP 両値の上昇をみ、20例中6例が正常の TSAP と PSAP 値があったとして PSAP の価値は低いとしている。前述の報告者たちの考え方の流れからみると最近では PSAP 値の価値がたかくなってきたようである。1960年代でも反論は多く、Cook (1962)¹⁹⁾ は2,408例の検討から骨転移の87%に PSAP 値が上昇、全身転移の場合は100%に PSAP 値が上るとのべ、前立腺癌の進行度の判定によいとされている。また Mellinger (1964)²⁰⁾ は前立腺癌の stage I~IV の分類から PSAP との相関関係を追求した (Fig. 13)。最近では PSAP は前立腺癌の補助

んよりも、より精度のたかいものが求められるようになっている。前立腺癌の grade, stage と PSAP 値との関係は著者の例ではとくに相関関係はなく、先述の Mellinger²⁰⁾ もその関連づけに苦勞し、Evans⁵⁾ の分類を応用したのであるが、I, II, III期における PSAP 値の差はなく、前立腺癌の早期発見には応用できにくいとしている。前立腺癌に対する他種酵素よりのアプローチとしては Kirchheim et al. (1966)²²⁾ は前立腺癌の根治術にさいし、その凍結標本からABCの臨床 stage に分け組織化学的に追求し、前立腺の場合 aminopeptidase activity は変化しないという報告がある。1969年に Prout²³⁾ は前立腺癌をA, B, C, Dの4群に分け、stage A, B では TSAP 値は上昇しないとし、もしあがればその stage がまちがっているか、直腸診の刺激によるものか、検査ミスか、または他の病気を合併しているか4つのうちのいずれか1つに原因しているからであるといい、stage C の30%, stage D では75%に上昇するとし、治療によって80~85%はその TSAP 値は正常になると報告、この TSAP 値の低下は予後の判定に有用であり、それは TSAP 値の量ではなく質に関係していると付言した。補助的診断法としての TSAP にあきたらなくて、最近では Linsk et al. (1972)²⁴⁾ や Schröder et al. (1971)²⁵⁾ は直腸よりの生検が決め手になると報告、また酵素活性のみでなく免疫学的アプローチが必要としているのは Moncure et al. (1970)²⁶⁾ で、かれは前立腺分泌液、精液よりの抗体と tumor との免疫学的関係づけ、Albin et al. (1970)¹⁷⁾ は前立腺組織の抗原、抗体を追求、また Milisauskas (1972)²⁸⁾ は PSAP 値とサル免疫血清が抗原抗体反応をもつということなのである。また TSAP のみでなく、他の酵素と LDH の isozyme を追求したのは Clark et al. (1973)²⁹⁾ でかれは LDH 5/LDH 1 の index が前立腺癌の早期発見に意味をもつとし、男性ホルモンの負荷による試みとしては古く Brendler et al. (1950)³⁰⁾ はそれによって TSAP の上昇をきたすことがあるとし、潜伏癌は少量の男性ホルモンの投与によって発見できるという。Young et al. (1968)³¹⁾ は血漿テストステロンと前立腺癌の治療方法や臨床的反応との間に関係なく血漿テストステロン level は治療によっていちじるしく下がるという。そのほか、より早く、より正確な診断をもとめて Aledia (1973)³²⁾ は、前立腺癌の診断は被膜の外へ腫瘍が出るか2次的の骨とか生化学的の変化によって発見されることが多いが、前立腺癌の早期発見に vasoseminal vesiculo-

Stage	Rectal examination	Prostatic acid phosphatase	Evidence of metastasis X-ray or biopsy
I	NO INDURATION 	≤ 10 K. A. U.	0
II	LOCALIZED NODULE 	≤ 10 K. A. U.	0
III	EXTRA PROSTATIC EXTENSION 	≤ 10 K. A. U.	0
IV	ANY FINDINGS 	> 10 K. A. U. OR	+

Fig. 13. Staging system used in VACURG studies.

診断法の1つとしてその位置は安定してきているが、近年、前立腺そのものの酵素活性を追求して Reif et al. (1973)²¹⁾ および Roy et al. (1971)²²⁾ は、前立腺癌でも PSAP 値の上昇をきたさない症例もあり、PSAP を分離するさいの基質として使われる β -酒石酸は lysosome そのものとよくにているから、さらによい inhibitor として sodium-thymolphthalein monophosphate がよいといい、PSAP の価値うんぬ

graphy の有用性をのべている。

Castellino et al. (1973)³³⁾ はリンパ管造影法を18例におこなって腫瘍が前立腺に局限しているか否かを知り得、89%に転移をみつけている。このように現在は酵素学的のみでなく、免疫学的、アイソトープを含めての放射線医学などの諸面から追求されはじめ、TSAP そのものの検討はややすたれている感がする。

以上診断の面についていろいろのべたが、治療の面では、女性ホルモン投与前後における TSAP、PSAP 値の変動は多くの人により確認されているが、Pearson³⁴⁾ の Huggins の女性ホルモン療法に対する考察、Hurst et al. (1973)³⁵⁾ は diethylbestrol, estrogen, placebo, orchiectomy, 非治療などに症例をわけて経過を追ひ、PSAP 値は前に estrogen 投与や除睾術がおこなってあった場合は、たとえそれが変更されても経過の途中で減少することがあると述べている。Nilsson et al. (1973)³⁶⁾ は estrogen によっていちじるしく TSAP は変化するが他の酵素はあまり変動しない。さらに β -glucuronidase は治療後に 1 unit 以下となる。これは前立腺癌に estrogen が効いた指標になるとしている。合成 estrogen のほかに gestagen 製剤の応用、すなわち cyproterone acetate, chlormadinone acetate が島崎ら (1973)³⁷⁾ によって用いられているが、その副作用のため現在試用の段階でとどまっている。熊本ら (1973)³⁸⁾ は前立腺癌に対する 100 例の女性ホルモン治療からその効力の限界と女性ホルモンの副作用を論じ、また有吉 (1973)³⁹⁾ は分化した腺癌のみが女性ホルモンに反応をし、未分化癌、扁平上皮癌、移行上皮癌には無効とのべている。前立腺癌の女性ホルモン療法の限界に対する模索として面白いのは、逆に androgen のほうを追求した Hanafy ら (1972)⁴⁰⁾ の私見である。かれは stage III および IV の前立腺癌患者に対し、一般的な女性ホルモン療法を半年間おこない、効果のなかった群の前立腺と睾丸の組織像との関係を検討した。そのなかで無効例の投与前組織の 70% に睾丸の萎縮と Sertoli 細胞の増加をみると、これは女性ホルモンを投与してないのにあたかも投与したような種々の変化をすでに示していることをみつけ、増加した Sertoli 細胞から女性ホルモン様のはたらきのあるものが出ており、これが estrogen-dependent prostatic cancer のもとと考えている。これから逆に、前立腺癌の一部のものは男性ホルモンでなくて女性ホルモンの存在によって発育するという仮説をたて、女性ホルモンの無効例には testosterone を用いるのが理くつにあっているとした。しかし男性ホルモンを前立腺癌に応用することは

非常に冒険であるが、有効である報告はすでに Pearson (1957)³⁴⁾ が末期の 2 症例に用い、Brendler et al. (1950)³⁰⁾ は 3 例中 2 例に一時的であるが効果があったとしている。さらに Prout et al. (1967)⁴¹⁾ も stage C, D の前立腺癌患者の中のまだ女性ホルモン投与をおこなっていない症例に除睾術と testosterone propionate を 26 例に投与した。16 例に改善をみると 1 例に悪化をきたしている。しかし逆の報告もあり、Trunnell et al. (1950)⁴²⁾ のごとく、21 例中 15 例に悪化をみている人もある。また Shinha et al. (1973)⁴³⁾ は H_3 estradiol を用い in vitro ではあるが前立腺の癌細胞は estrogen に estrogen 投与後 2 時間で影響をうけ、しかしそれ以上のことはわからないとし、この estradiol は蛋白と結合していることを報告した。ホルモン療法のほかに最近話題になっているのはいわゆる凍結前立腺摘除術で、著者も最近数例おこなっているが、Soanes et al. (1968)⁴⁴⁾ はその適応症をきめている。Maddy et al. (1971)⁴⁵⁾ は 20 例の転移をもった前立腺癌患者に cryosurgery をおこない 63% に有効であったとし、Schoonees et al. (1972)⁴⁶⁾ はすでに除睾術と女性ホルモンで効かなくなったものに、cryosurgical に脳下垂体の破壊を試み、再発した前立腺癌はホルモンとは無関係であると報告した。そのほか Nilsson et al. (1973)⁴⁷⁾ は女性ホルモンでない Estracyt® という物質が未治療の前立腺癌患者で女性ホルモン投与と同じ酵素活性に変化をきたすということを示した。一方、糖尿病患者と前立腺癌の関係から Sataniemi et al. (1972)⁴⁸⁾ は 33 例の前立腺癌患者の女性ホルモン治療をおこなったさい、糖尿病がみられなかったとし、前立腺癌患者の空腹時には hypoglycemic attack をきたしやすいので留意しろと述べているが興味ある事実である。代謝病理学的アプローチが前立腺癌に対して残されているような気がする。放射線の療法としては、1971年に Hermes et al. (1971)⁴⁹⁾ が高圧 X 線照射療法を前立腺癌に対しておこなったが前立腺のまわりの組織には影響をあたえなかったとし、Ray et al. (1973)⁵⁰⁾ も 15 年間にわたる 310 例の統計でよい結果を得ている。前立腺癌の予後に関する最近の報告としては Hazra et al. (1972)⁵¹⁾ によると骨転移のきたしやすいことはよく知られているが、前立腺癌患者の 1/3 に内臓転移をみると、その場合のその 2/3 は、骨転移をきたしていないという前立腺癌の転移の特徴をあげている。Albin et al. (1973)⁵²⁾ は 23 例の前立腺癌の stage 分類と血清蛋白の電気泳動との比較により α_2 の上昇と β -globulin が前立腺癌では上昇し、その度合が上がる

れば上がるほど、悪性度および stage がすすんでいることをみとめ予後の判定に役立つとしている。また 1972 年 Bayer et al. (1972)⁵³⁾ は 208 例の前立腺癌術後の組織検査で被膜の外および中に限局しているなどの程度によって予後が変わり、組織と予後とは 74.5% に比例すると報告した。

以上、前立腺癌の診断・治療・予後などの面についてとりとめもなく最近の文献をひろって見たが、要約すると TSAP および PSAP 値は前立腺癌の補助的診断法のひとつとして認められてきているということと女性ホルモン療法の限界をはっきりと確認され、同じ作用機序からの gestagen 療法と逆の面から男性ホルモン療法がトピックスとして上がっているようである。治療としては cryoprostectomy が盛んにおこなわれるようになり、今後、酵素学的追求のほか、免疫学的探索とか、女性ホルモンのみでなく男性ホルモンや糖尿病と前立腺癌の関係から代謝ホルモンなどの内分泌学的にも、診断、治療、予後の面で研究が進んで行くのであらうと思われる。

結 語

1) 組織所見を過信するあまりに生化学的検査結果、臨床所見を無視し前立腺癌をみのがした 1 例について反省した結果を報告した。

2) 前立腺性酸フォスファターゼ、血清酸フォスファターゼ値の前立腺癌の診断における重要性の再確認を過去 10 年間の医学の流れにおいておこなった。

3) 前立腺癌の診断、治療などの面で酸フォスファターゼなどの酵素学的追求のほか、性ホルモンでは女性ホルモンの治療限界があり、近い将来男性ホルモンの応用、免疫学的ならびに内分泌学的アプローチなどによって治療方針の大幅な変更があるかもしれないということを感じた。

参 考 文 献

- 1) Thorwald, J.: Das Weltreich der Chirurgen, Steingrüben Verlag. Stuttgart, 1957.
- 2) 後藤 薫・久世益治・福田 稔：前立腺性血清酸フォスファターゼの診断的価値，第 I 編，泌尿紀要，7：883～895，1961.
- 3) 仁平寛己，酒徳治三郎，久世益治：同上(第 II 編)，泌尿紀要，8：12～20，1962.
- 4) 木本誠二・ほか：現代外科学大系，42A，男性性器，中山書店，東京，1969.
- 5) Evans, N., Barnes, R. and Brown, A.F.: Carcinoma of the prostate-correlation bet-

ween the histologic observations and clinical course. Arch. path., 34: 473, 1942.

- 6) Lepow, H., Schoenfeld, M. R., Messeloff, C. R. and Chu, F.: Non-prostatic causes of acid hyperphosphatasia: Report of a case due to multiple myeloma. J. Urol., 87: 991～993, 1962.
- 7) Huggins, C. and Hodges, C. V.: Studies on prostatic cancer-I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res., 1: 293～297, 1941.
- 8) Gutman, E. B., Sproul, E. E. and Gutman, A. B.: Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. Amer. J. Cancer, 28: 485～495, 1936.
- 9) Woodard, H. Q.: Factors leading to elevations in serum acid glycerophosphatase. Cancer, 5: 236～241, 1952.
- 10) Woodard, H. Q.: The clinical significance of serum acid phosphatase. Amer. J. Med., 21: 902～910, 1959.
- 11) Paul, S. E. and Richardson, K. E.: L(+)-tartrate inhibition of acid phosphatase isozymes from rat prostate. Invest. Urol., 7: 232～239, 1969.
- 12) Lin, C. and Fishman, W. H.: Microsomal and lysosomal acid phosphatase isoenzymes of mouse kidney. J. Histochem. & Cytochem., 20: No. 7, 487～498, 1972.
- 13) Day, E., Ying, S. H., Schwartz, M. K., Whitmore, W. F. Jr. and Bodansky, O.: Serum prostatic acid phosphatase levels in the male patients of a cancer prevention clinic. Cancer, 9: 222～227, 1956.
- 14) Whitmore, W. F. Jr., Bodansky, O., Schwartz, M. K., Ying, S. H. and Day, E.: Serum prostatic acid-phosphatase levels in proved cases of carcinoma or benign hypertrophy of the prostate. Cancer, 9: 228～233, 1956.
- 15) Kurtz, C. W. and Valk, W. L.: Limitation in prostatic acid phosphatase determination in prostatic carcinoma. J. Urol., 83: 74～79,

- 1960.
- 16) Babson, A.L. and Read, P.A.: A new assay for prostatic acid phosphatase in serum. *Amer. J. Clin. Path.*, **32**: 88~91, 1959.
- 17) Peterson, C. G. Jr.: A simplified method for estimating serum acid phosphatase. *J. Urol.*, **85**: No. 6, 1011~1013, 1961.
- 18) Nobles, E. R. and his associates: Serum prostatic acid phosphatase levels in patients with carcinoma of the prostate. *J. A. M. A.*, **164**: 2020~2025, 1957.
- 19) Cook, W. B., Fishman, W. H. and Clarke, B. G.: Serum acid phosphatase of prostatic origin in the diagnosis of prostatic cancer: clinical evaluation of 2408 tests by Fishman-Lerner method. *J. Urol.*, **88**: 281~287, 1962.
- 20) Mellinger, G. T.—Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG): Carcinoma of the prostate—analysis of patient morbidity at the 6-12-18 months follow up examination. *J. Chron. Dis.*, **17**: 207~223, 1964.
- 21) Reif, A. E., Schlesinger, R. M., Fish, C. A. and Robinson, C. M.: Acid phosphatase isozymes in cancer of the prostate. *Cancer*, **31**: No. 3, 689~699, 1973.
- 22) Roy, A. V., Brower, M. E. and Hayden, J. E.: Sodium thymolphthalein monosulphate: a new acid phosphatase substrate with greater specificity for the prostatic enzyme in serum. *Clin. Chem.*, **17**: 1093~1102, 1971.
- 23) Prout, G. R.: Chemical tests in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J. A. M. A.*, **209**: No. 11, 1699~1700, 1969.
- 24) Linsk, J. A., Axilrod, H. D., Solyn, R. and Delaverdac, C.: Transrectal cytologic aspiration in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J. Urol.*, **108**: 455~459, 1972.
- 25) Schröder, F. H. und Kowohl, K.: Die Diagnose des frühen Prostata-Carcinomas rectale Untersuchung und Biopsie. *Der Urologie*, 10 Jahrgung, Heft 4, 170~174, 1971.
- 26) Moncure, C. W. and Prout, G. R. Jr.: Antigenicity of human prostatic acid phosphatase. *Cancer*, **25**: Feb. 463~467, 1970.
- 27) Ablin, R. J., Bronson, P., Soanes, W. A. and Witebsky, E.: Tissue- and species specific antigens of normal human prostatic tissue. *J. Immunol.*, **104**: No. 6, 1329~1339, 1970.
- 28) Milisaukas, V. and Rose, N. R.: Immunochemical quantitation of prostatic phosphatase. *Clin. Chem.*, **18**: 1529~1531, 1972.
- 29) Clark, S. S. and Srinivasan, V.: Correlation of lactic dehydrogenase isoenzymes in prostatic tissue with serum acid phosphatase, digital examination and histological diagnosis. *J. Urol.*, **109**: 444~445, 1973.
- 30) Brendler, H., Chase, W. E. and Scott, W. W.: Prostatic cancer. *Arch. Surg.*, **61**: 433~440, 1950.
- 31) Young, H. H. and Kent, J. R.: Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment. *J. Urol.*, **99**: 788~792, 1968.
- 32) Aledia, F. T.: Vasoseminal vesiculography: A diagnostic aid in early metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **110**: 242~244, 1973.
- 33) Castellino, R. A., Ray, G., Blank, N., Govan, D. and Bagshow, M.: Lymphangiography in prostatic carcinoma. *J. A. M. A.*, **233**: 877~881, 1973.
- 34) Pearson, O. H.: Discussion of Dr. Huggins' paper "Control of cancer of man by endocrinological method". *Cancer Res.*, **17**: 473~479, 1957.
- 35) Hurst, K. S. and Bgar, D. P.: An analysis of the effects of changes from the assigned treatment in a clinical trial of treatment for prostatic cancer. *J. Chron. Dis.*, **26**: 311~324, 1973.
- 36) Nilsson, T. and Müntzing, J.: Histochemical and biochemical enzyme studies in prostatic carcinomatous tissue before and during treatment with estrogen. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **7**: 14~17, 1973.
- 37) 島崎 淳・古谷信雄・柴原 寛・志田圭三：前立腺癌のホルモン療法—ホルモン療法の作用機序—癌の臨床, **19**: No. 5, 464~469, 1973.
- 38) 熊本悦明, 丸田 浩, 青山龍生：前立腺癌の Antiandrogenic therapy, 主として estrogen 投与の意義, 癌の臨床, **19**: 445~450, 1973.

- 39) 有吉朝美：前立腺の estrogen-escape phenomenon について，西日泌尿，**35**：904～905，1973.
- 40) Hanafy, H. M., Gursel, E. and Veenema, R. J.: A possible role of Sertoli cells in prostatic cancer refractory to estrogen: a preliminary report. *J. Urol.*, **108**: 914～917, 1972.
- 41) Prout, G.R. Jr. and Brewer, W.R.: Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer*, **20**: 1871～1868, 1967.
- 42) Trunnell, J. R. and Duffy, B. J. Jr.: The influence of certain steroids on the behavior of human prostatic cancer. *Trans. N. Y. Acad. Sci. II*, **12**: 238～241, 1950.
- 43) Shinha. A. A., Blackard, C. E., Doe, R. P. and Seal, U. S.: The in vitro localization of H_3 estradiol in human prostatic carcinoma. *Cancer*, **31**: No. 3, 682～688, 1973.
- 44) Soanes, W. A. and Gonder, M. J.: Use of cryosurgery in prostatic cancer. *J. Urol.*, **99**: 793, 1968.
- 45) Maddy, J. A., Wintermitz, W. W. and Norrell, H.: Cryohypophysectomy in the management of advanced prostatic cancer. *Cancer*, **28**: No. 2, 322～328, 1971.
- 46) Schoonees, R., Bourke, R. S., Reynoso, G., Murphy, G. P. and Schalch, D. S.: Hypophysectomy for reactivated disseminated prostatic carcinoma. *S. Afr. Med. J.*, **46**: 1278～1285, 1972.
- 47) Nilsson, T. and Müntzing, J.: Histochemical and biochemical investigation of advanced prostatic carcinoma treated with estramustine phosphate, Estracyt®. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, **7**: 18～22, 1973.
- 48) Sotaniemi, E. A., Kontturi, M. and Larmi, T. K. I.: Effect of diethylestilbestrol on blood glucose of prostatic cancer patients. *Invest. Urol.*, **10**: No. 6, 438～441, 1972.
- 49) Hermes, H. J. S. und Kopper, J.: Zur Bestrahlungsbehandlung des Prostatacarcinoms. *Der Urologie*, **10**(4): 168～170, 1971.
- 50) Ray, G. R., Cassady, J. R. and Bagshaw, M. A.: Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate. *Radiology*, **106**: 407～418, 1973.
- 51) Hazra, T., Nudelman, I. and Lott, S.: Unusual metastases from prostatic carcinoma. *J. Urol.*, **107**: 827～828, 1972.
- 52) Ablin, R. J., Gonder, M. J. and Soanes, W. A.: Serum proteins in prostatic cancer. I. Relationship between clinical stage and level. *J. Urol.*, **110**: 238～241, 1973.
- 53) Byar, D. P. and Mostofi, F. K.: Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. *Cancer*, **30**: No. 1, 5～13, 1972.

(1974年8月5日受付)