

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

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

柏 木 崇

CLINICAL STUDIES ON CARCINOMA OF THE PROSTATE
WITH METASTASIS TO THE BONEPART II. VALUE OF ENZYMOLOGICAL DIAGNOSIS ON THE SERUM
AND BONE MARROW FLUID

Takashi KASHIWAGI

*From the Department of Urology, Yamaguchi University Medical School**(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M.D.)*

Total acid phosphatase (TAP), prostatic acid phosphatase (PAP), alkaline phosphatase (AlkP) were determined on the serum of the prostatic cancer patients. TAP, PAP and LDH were examined also on the bone marrow fluid.

1. The serum TAP was high in 91.3 % of the patients with bone metastasis and in 43.2 % of those without the metastasis. 56.8 % of those showing high TAP had bone metastasis.

2. Elevation of the serum PAP was seen in 86.9 % of the metastasis group and in 37.8 % of the non-metastasis group. 58.5 % of those with high serum PAP had bone metastasis. From this, PAP was not more specific or sensitive than TAP.

3. The serum AlkP was high in 52.2 % of the patients with bone metastasis and 5.9 % of those without bone metastasis. High percentage (85.7 %) of those with high AlkP had bone metastasis.

4. The serum LDH was high in 55 % of the metastasis group and in 21.4 % of the group without metastasis, being totally in 30 %. Although no tumor specificity was recognized, the fact that 64.7 % of the patient with the elevated LDH showed bone metastasis suggests its significance as one of the indices of extension of cancer.

5. TAP of the bone marrow fluid was higher than that of the serum in 8 of 9 patients examined. Bone marrow/serum ratio of TAP was 122.8 % in the non-metastasis group and 130.5 % in the metastasis group, one of the cases reaching as high as 472.5 %.

6. PAP of the bone marrow fluid was lower than that of the serum in 3 of 4 patients without metastasis. The average ratio was 83.7 %. On the other hand, 4 of 5 patients with metastasis demonstrated PAP higher in the bone marrow fluid than in the serum. The highest ratio recorded was 1161.3 %, and the average was 127.0 %.

7. The bone marrow LDH was higher than the serum LDH in all 8 cases examined. The marrow/serum ratio was 205.8 % in the patients without metastasis and 252.2 % in those with metastasis.

8. The changes of the bone marrow enzymes seemed to precede those of the serum enzymes. The bone marrow study might be clinically significant as one of the biochemical

biopsies.

9. Elevation of all of three enzymes, the serum TAP, PAP, and AlkP, was seen only in 2.7 % of the patients without bone metastasis and in 52.2 % in those with bone metastasis. Whenever three enzymes are high, the presence of metastatic bone lesion can be highly suggested.

10. Five years survival rate of the patients with normal enzyme level was estimated. Those having normal TAP showed 54.2 % being almost same as those without bone metastasis. The patient with normal AlkP showed 39.5 % and those with normal LDH 40.5 %.

11. Five years survival rate of the patients with high enzyme level was as follows. The high TAP group showed 15.3 %, the high AlkP group 0 % and the high LDH group also 0 %. These rates were worse than the rate of the metastasis group (17.3 %).

緒 言

近年酵素学の進歩により多くの酵素やその isozyme が臨床診断法として利用されるようになった。悪性腫瘍の診断についても種々の血清酵素活性が測定され、代謝上の役割は不明であっても正常例と腫瘍症例間の差がみられる酵素が知られ、一般日常検査にも取入れられるようになってきた。酸性フォスファターゼ acid phosphatase (以下 AP と略)、は赤血球、肝 (Kupffer 細胞)、脾、腎、腸、副甲状腺などに分布するが、前立腺はしばしば多量の AP を含有する。しかし血清中の AP は正常例および前立腺癌の腺内限局例では微量にしか存在せず、癌の転移による血中またはリンパ路への前立腺分泌液の溢流がある場合は著明に増量することは古くから知られており³³⁾興味をもたれていた。このことは前立腺癌に特有な現象で、したがって AP の上昇は前立腺癌の被膜外侵襲または遠隔転移の存在の可能性を意味し、この値の低下は各種治療効果判定の指標となる。Nesbit & Baum (1951)²²⁾の統計によると、AP の上昇は初診時骨転移を有する群では 65.5 %、転移のない群で 20.5 % に認められ、Sullivan ら (1942)³⁵⁾の成績ではそれぞれ 85 %、11 % となり、本邦の市川 (1959)¹⁵⁾の報告では 49.5 %、31.8 % の成績が出ている。

血清中に存在する AP の大部分は前立腺に由来するが、一部は他の臓器において生成されたものである。Fishman & Lerner (1953)^{10, 11)}は前立腺性酸性フォスファターゼ prostatic acid phosphatase (以下 PAP と略) を総酸性フォスファターゼ total acid phosphatase (以下 TAP) から分離することに成功し、12 例の前立腺癌患者で測定し、転移を有する 7 例全例に両者とも上昇を認め、転移を認めない 5 例中 4 例に PAP の上昇を認めている。Ozar (1955)²⁶⁾は前立腺肥大症患者における TAP の上昇は 10 % に認めるのに対して PAP は 2 % にとどまるとし、Coplan (1955)⁷⁾も PAP の診断的価値を認め、Mathes (1956)¹⁹⁾は

PAP の値は TAP より 30~40 % 鋭敏であるとし、他の報告者も前立腺癌における PAP の上昇は TAP、アルカリ性フォスファターゼ (以下 AlkP と略) より明らかに高率であるとしている。

血清中の AlkP は前立腺に関しては診断的価値は低いとする考えがある。AlkP の上昇は前立腺癌骨転移のみならず、他の原発性骨腫瘍、肝胆道系疾患、腸閉塞、甲状腺機能亢進症、妊娠その他でも発来し、したがって、本酵素測定の意味は AP との関連上必要で、骨転移性前立腺癌の診断にのみ重要であると考えられている。

乳酸脱水素酵素 lactic dehydrogenase (以下 LDH と略) は臨床酵素化学の領域でも普遍的酵素の一つで、悪性腫瘍に関する研究では Hill & Levi¹⁴⁾らにより悪性腫瘍患者血清では 96 % に上昇すると報告されたが、そのご多くの研究者による発表では 40~60 % の上昇にすぎないとしている。前立腺癌に関しては著者たち (1967)²³⁾は血清 LDH は尿路生殖器腫瘍において一般に増加を認めないが、異常高値を前立腺癌の骨転移例に認めたことを発表した。

著者は本編においては上記 TAP, PAP, AlkP および LDH の測定値と骨転移との関連性について検討を加え、同検査法の診断的価値を再評価する。また 1970 年 Chua ら⁶⁾は骨転移を有する前立腺癌のはほぼ全例において血清 AP に比較して骨髓液 AP の値が異常に高く臨床的には早期の患者の中にも骨髓液 AP が上昇している症例があり、骨転移に重要な関連があると報告している。著者も 9 例に骨髓液の AP および LDH を測定したのであわせて報告し、その意義について論じたい。

研究材料ならびに研究方法

前報と同様、1964 年 4 月より 1971 年 12 月までに山口大学泌尿器科を受診した前立腺癌患者 63 例を対象とした。その内訳は骨転移群 25 例、非骨転移群 38 例で、すべて治療開始前に以下の酵素活性の測定をおこない検

討した。TAP, PAP および AlkP の測定は柴田ら³²⁾の方法を用いた。TAP の正常値上限を 4 u, PAP の上限を 1.5 u とした。また AlkP は 4 u を上限とした。LDH に関しては当初は Hill の定量法にもとづく柴田³²⁾の変法に従っておこない、34 u を正常値の上限としていたが、約 2 年前より国際単位に準じた柴田³⁴⁾の方法でおこない 100 u ~ 220 u を正常範囲とした。

骨髄液の採取は骨髄穿刺法による。腰麻下で後腸骨稜を穿刺し、Turkel & Bethel の外套針と円鋸針の組合せにより穿刺し、骨および骨髄組織の採取をおこなったのちに吸引をおこない、骨髄液を得た。血清と同様の方法でその TAP, PAP, LDH を測定した。

さらに上述の酵素の変動と骨転移との関連性および予後判定上の意義について調査した。

成 績

1. Total acid phosphatase (TAP)

全症例 63 例中 60 例について TAP を測定した。このうち、正常値上限 4 u を越えるのは 37 例 (61.7%) であった。

骨転移群は一般に高値を示し、また正常範囲内にとどまったものは、わずか 2 例 (9.7%) にすぎなかった。上昇は 21 例 (91.3%) にみられ、その最高値は 1476 u であり、この症例とつぎの 405 u の 2 例を除外した平均値は 15.9 u であった。

非骨転移群では TAP 値はほぼ 4 u を中心に分布しており、37 例中上昇 16 例 (43.2%)、正常範囲 21 例 (56.8%) となっている。例外的な高値を示した 66.3 u の 1 例を除外した平均は 6.6 u であった (Table 1, Fig. 1)。

また TAP 上昇群と正常範囲群とに分けてみると上

Table 1. TAP values in case of prostatic cancer with or without bone metastasis.

With bone metastasis (23 cases)	4 u <	21 cases (91.3%)	Average 15.9 u *
	4 u ≥	2 cases (9.7%)	
Without bone metastasis (37 cases)	4 u <	16 cases (43.2%)	Average 6.6 u **
	4 u ≥	21 cases (56.8%)	

* except for 2 cases showing 1476 u and 405 u.

** except for 2 cases showing 66.3 u and 36 u.



Fig. 1. TAP values in prostatic cancer.

昇群 37 例中 21 例 (56.8%) に骨転移を認め、正常範囲群 23 例中骨転移 2 例 (8.7%) であった。これは骨転移が存在したならば 91.3% の高率で TAP が上昇することを意味するが、反対に TAP の上昇が骨転移を意味する割合は 56.8% で、疑陰性は 8.7% である。したがって骨転移が存在すればまず TAP は上昇すると考えてよいが、上昇がある場合でも必ずしも骨転移を意味しないといえる。また転移がない群では異常上昇の出現率は 43.2% であった。

2. Prostatic acid phosphatase (PAP)

60 例について測定した。正常値の上限 1.5 u を越える PAP 上昇例は 34 例 (56.7%) である。

骨転移群 23 例は 0.5 u から 1434 u までの広範囲に分布しており、正常値より上昇 20 例 (86.9%)、正常範囲 3 例 (13.1%) となっている。非骨転移群 37 例では、少数の例外を除けばその値は正常上限付近に集中しており、かつ上昇 14 例 (37.8%)、正常範囲 (62.2%) となる。骨転移群の異常高値 2 例を除外した平均値は 10.5 u、非骨転移群全例の平均は 1.9 u であった (Table 2, Fig. 2)。また PAP 上昇 34 例中 20 例 (58.8%) に骨転移を認め、正常範囲 26 例中 3 例 (11.5%) に骨転移を認めた。この成績は TAP の場合とほぼ同様で、前立腺癌における骨転移の有無の判定のうえには同程度の評価ができると考えられる。

Table 2. PAP values in cases of prostatic cancer with or without bone metastasis.

With bone metastasis (23 cases)	1.5 u <	20 cases (86.9%)	Average 10.5 u *
	1.5 u ≥	3 cases (13.1%)	
Without bone metastasis (37 cases)	1.5 u <	14 cases (37.8%)	Average 1.9 u
	1.5 u ≥	23 cases (62.2%)	

* except for 2 cases showing 1434 u and 390 u.

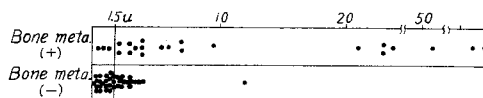


Fig. 2. PAP values in prostatic cancer.

3. Alkaline phosphatase (AlkP)

AlkP の測定をおこなったのは骨転移群 23 例、非骨転移群 34 例の計 57 例である。骨転移群では、95 u、86 u の異常高値を示した症例を含め、4 u 以上の上昇例は 12 例 (52.2%)、正常範囲内 11 例 (47.8%) と相半ばしており、転移群の平均値は 6.0 u であった。ま

Table 3. AlkP values in cases of prostatic cancer with or without bone metastasis.

With bone metastasis	4 u <	12 cases (52.2%)	Average 6.0 u *
	4 u ≥	11 cases (47.8%)	
Without bone metastasis	4 u <	2 cases (5.9%)	Average 2.35 u
	4 u ≥	32 cases (94.1%)	

* except for 2 cases showing 95 u and 86 u.

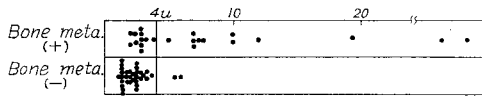


Fig. 3. AlkP values in prostatic cancer.

た、非骨転移群では2例（5.9%）に軽度の上昇を認めるのみでその平均値は2.35 uであった（Table 3, Fig. 3）。

なお上昇14例中12例（85.7%）に骨転移があった。すなわち前立腺癌患者で AlkP が上昇していれば、その85.7%の高率に骨転移の可能性があるのであるが、非上昇43例中11例（25.5%）に骨転移を認めることは、疑陰性の可能性をじゅうぶん念頭において検索していく必要を感じる。

4. Lactic dehydrogenase (LDH)

LDH の測定は1964年から1970年までは、Hill の原法にもとづく柴田変法³³⁾で測定していたが、そのご測定法を変更し、柴田³⁴⁾の新法による国際単位を採用した。両測定法を合わせると、全症例48例中上昇例は17例で35.4%となり、Hill の発表したほどの腫瘍特異性はみられない。旧法では正常値の上限を34 u とし、骨転移群15例、非骨転移群23例の計38例について測定した。新法では100～220 u 国際単位を正常値とし、骨転移群、非骨転移群おのおの5例ずつ計10例に使用した。

骨転移群では正常値上限を中心に高低双方に分布しており、その平均値は旧法で38.4 u、新法で272 u を示し、両法を集計すると、上昇11例（55%）、正常範囲9例（45%）となっている。いっぽう非骨転移群では正常値上限よりも低い値を示すものが多く、その平均値は旧法で28.7 u、新法では226.4 u を示し、全体的には上昇6例（21.4%）、正常範囲22例（78.6%）、となる（Table 4, Fig. 4, 5）。

ここで骨転移群と非骨転移群とを比較してみると、55%対21.4%と圧倒的に転移群に異常上昇例が多いことがわかる。また正常範囲例は45%対78.6%と非転移群にはるかに多い。

Table 4. LDH values in cases of prostatic cancer with or without bone metastasis.

With bone metastasis (20 cases)	34 u <*	7 (4)	11 cases (55%)	Average 38.4 u (272 u)
	34 u ≥**	8 (1)		
Without bone metastasis (28 cases)	34 u <	4 (2)	6 cases (21.4%)	Average 28.7 u (226.4 u)
	34 u ≥	19 (3)		

* Hill-Shibata's method.

** Shibata's new method.



Fig. 4. LDH (Hill-Shibata's method) values in prostatic cancer.

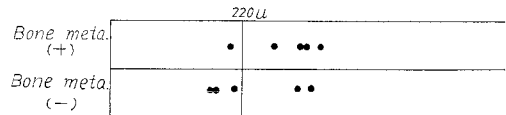


Fig. 5. LDH (Shibata's method) values in prostatic cancer.

5. 骨髓液の acid phosphatase と LDH

血清 TAP および PAP が正常値上限より高値を示した15例に、骨髓穿刺による骨髓液の採取を試みた。しかし、うち6例は実験初期における穿刺の失敗（液の凝固、採取量不足）などで除外せざるをえなかった。したがって測定例は9例で、このうち骨転移を認める症例5例、骨転移を認めない症例は4例となっている。また AlkP の測定は今回は除外した。

まず TAP については骨転移のない4例について骨髓液 TAP（以下 MTAP と略）と血清 TAP（STAP と略）の比率を比較すると、それぞれ153.3%、86.9%、139.5%、111.4%となり1例を除き3例は高く、STAP に比較して MTAP は平均122.8%の高値を示した。骨転移を認めた5例の MTAP/STAP 100分率は133.3%、107.6%、123.4%、157.8%となり、いちばん高い例は472.5%の高値を示した。すなわち、全例 MTAP のほうが高く、472.5%の異常に高値を示す1例を除いた平均は130.5%の高い値を示した。

PAP に関しても TAP と同様に骨髓液 PAP (MPAP) と血清 PAP (SPAP) の100分比をとると非骨転移群では90.2%、32.9%、133.7%、77.8%と4例中3例は SPAP 値より低い値を示し、その平均は83.7%となり、SPAP に比較して MPAP は低い値を示した。これに対して、骨転移5例では200%、115.1%、114.3%

%, 78.4%, 1161.3%となり, 5例中4例(80%)は MPAP のほうが高く, 異常高値を示した1例を除いた平均は127.0%であった. TAP, PAP とともに骨転移例のほうの骨髓液が血清より高い傾向を認めたが, とくに MPAP/SPAP においては, 骨転移例と非骨転移

例の間に明らかな相違がみられた.

LDH に関しては147.3%から309.9%と全例1.5倍から3倍骨髓液の値が高い. 骨転移群, 非骨転移群おのの平均 MLDH/SLDH 100分率は, 252.2%と205.8%となり, 骨転移例のほうが高く, これも進行度と関

Table 5. TAP, PAP and LDH levels in the bone marrow fluid and blood serum.

No.	Age	Bone meta.	STAP	MTAP	MTAP/STAP	SPAP	MPAP	MPAP/SPAP	SLDH	MLDH	MLDH/SLDH
1	61	—	6.0 u	9.2 u	153.3%	4.1 u	3.7 u	90.2%	144 u	420 u	291.8%
2	72	—	9.9 u	8.6 u	86.9%	6.4 u	2.1 u	32.9%	232 u	494 u	212.9%
3	69	—	11.9 u	14.6 u	139.5%	8.6 u	11.5 u	133.7%	275 u	405 u	147.3%
4	66	—	4.4 u	4.9 u	111.4%	2.7 u	2.1 u	77.8%	193 u	330 u	171.0%
5	72	+	15.0 u	20.0 u	133.3%	10.0 u	20.0 u	200 %	240 u	523 u	217.9%
6	78	+	1476 u	1692 u	107.6%	1434 u	1650 u	115.1%	295 u	905 u	306.8%
7	83	+	9.8 u	12.1 u	123.4%	9.8 u	11.2 u	114.3%	178 u	310 u	174.2%
8	73	+	6.4 u	10.1 u	157.8%	5.1 u	4.0 u	78.4%	182 u	564 u	309.9%
9	82	+	9.1 u	43.0 u	472.5%	3.1 u	36.0 u	1161.3%	274 u		

係があるものと思われる (Table 5).

6. 血清 phosphatase 値と骨転移有無の関連性

骨転移の診断にはX線撮影や次報で述べる骨シンチスキャンニングが最も重要であるが, 血清 phosphatase も密接な関連を有していると考えられる. 血清 TAP, PAP および AlkP それぞれ単独の骨転移との関連性については上記のごとくである. ここではこれらの phosphatase を総合的にみたとき, 骨転移との関連はどうなっているかについて検討した. 著者の症例では PAP 単独上昇は3例, TAP 単独上昇5例であったので, TAP を中心にして, 組合わせを竹内³⁷⁾ (1968) に準じて表を作成した. Table 6 にこの関係

を示している. 骨転移のない場合は37例中どの phosphatase の上昇もみない症例は21例 (56.8%) で過半数をしめ, 1種以上の高値を示すものは16例 (43.2%) であった. しかも上昇を示す例においても, TAP 単独か, TAP と PAP の2者がともに上昇することがほとんどで (40.5%), 3者すべてが上昇することは2.7%とごくまれである. いっぽう, 骨転移陽性群では, 23例中21例 (90.8%) に1種以上の上昇をみると, いずれの phosphatase の上昇もないのはわずか2例 (9.2%) にとどまった. しかも, 上昇例においては3者とも上昇しているのが52.2%となる. これは3者上昇例計13例中の12例は骨転移陽性であることを示しているわけで, かかる場合はほとんど骨転移が確実と思われる (Table 6).

Table 6. Relation between bone metastasis and phosphatases.

Bone metastasis	No. of Cases	Elevated phosphatase			Total
		TAP	TAP and PAP	TAP, PAP and AlkP	
Rositive	23	1 (4.3%)	8 (34.3%)	12 (52.2%)	21 (90.8%)
Negative	37	4 (10.8%)	11 (29.7%)	1 (2.7%)	16 (43.2%)

7. 各酵素実測値と生存率ならびに骨転移との関係

TAP, AlkP および LDH それぞれについて, 正常値例と上昇値例の5年生存率を前編と同じ方法で算出した. また, これを前編の骨転移群, 非骨転移群に対比させた (Table 7, Fig. 6).

1) TAP

正常例では1年生存86.8%, 3年生存73.1%, 5年生存54.2%と予後は良好で, 前編の非骨転移群の値と一致する. これに対し, TAP 上昇例では1年生存61.5%, 3年生存24.6%, 5年生存15.3%と不良でこれはまた骨転移群の生存率とほぼ一致する.

2) AlkP

正常例の1年生存84.3%, 3年生存62.6%, 5年生存39.5%である. 上昇例では1年生存45%, 3年生存

Table 7. 5 years-survivals in relation to TAP, AlkP, LDH and bone metastasis.

Year	Normal TAP	Elevated TAP	Normal AlkP	Elevated AlkP	Normal LDH	Elevated LDH	Without bone meta.	With bone meta.
0~ $\frac{1}{2}$	86.8	79.1	90.5	60.0	87.0	74.2	93.7	80.0
$\frac{1}{2}$ ~1	86.8	61.5	84.3	45.0	80.6	59.4	87.2	66.6
1~2	82.2	41.0	81.1	9.0	73.8	30.9	83.5	26.0
2~3	73.1	24.6	62.6	9.0	62.2	13.6	75.3	17.3
3~4	61.4	15.3	48.7	0	46.7	0.6	62.4	17.3
4~5	54.2	15.3	39.5	0	40.5	0	57.4	17.3

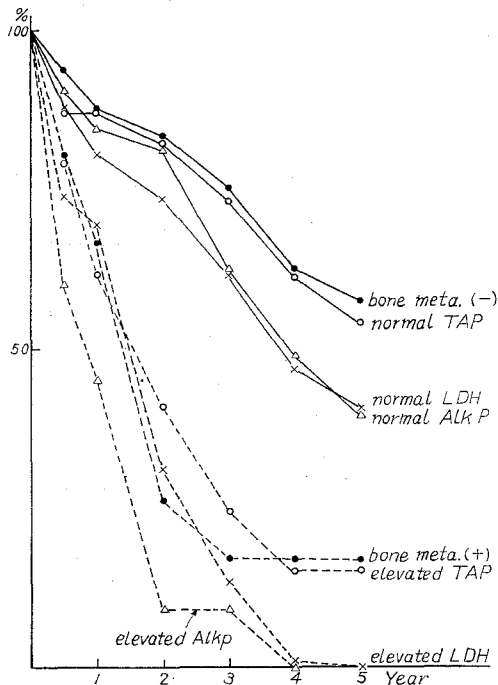


Fig. 6. Survival of prostatic cancer patients.

9%, 5年生存0となり, AlkP 高値を示す例はきわめて予後不良である。

3) LDH

正常例の1年生存80.6%, 3年生存62.2%, 5年生存40.5%となっている。これに対し上昇例では1年生存59.4%, 3年生存13.6%, 5年生存0と極端に不良である。

以上より明らかなように, TAP の生存率は骨転移の有無とはほぼ同値を示す。また, AlkP あるいは LDH の上昇は予後がきわめて不良であることを示しているといえよう。

なお著者の経験では骨転移群の2例において, 治療前異常高値を示した TAP, PAP が抗男性ホルモン療法により3年3カ月, 4年3カ月現在正常域でコントロールされ生存中であり, 2例もよくコントロールさ

れ1年未満の観察中である。しかし3例は正常範囲にコントロールされたが, 6月以内にふたたび上昇し死亡した。残りの12例中3例は全く反応せず, 9例は反応し全酵素値はともに下降はするが正常域にはどうしても下降しない結果を得た。したがって骨転移群においては抗男性ホルモン治療に反応はしても, 生存率からみた治療効果を期待するには遅すぎると考えられる。ゆえに, 骨転移の早期発見, ひいては前立腺癌に近い早期発見と, より適切な治療法の開発が予後改善のうえには急務であるといえよう。

考 察

phosphatase は基質に対する特異性で分類すると12以上の群に大別されるが, 臨床的には phosphomonoester を基質とし, 至適 pH によって acid phosphatase (pH 4.5~5.0) と alkaline phosphatase (pH 8.6~10.3) とに区別される。この acid phosphatase は他の組織に比べて前立腺にきわめて多量に含まれていることが Kutscher (1935)¹⁸⁾ などにより証明されている。前立腺上皮から発生した癌組織でも, 本酵素が産生されており, 腫瘍の進展とともにこれが血中に移行して TAP が増加し, とくに転移のある場合により高い活性を示すことを Robinson ら(1939)³⁰⁾ が明らかにした。いらい, Alken ら(1957)¹⁾, Perrin ら(1967)²⁷⁾, Mobley ら(1968)²¹⁾ もこの事実を確認し, 本邦においても市川(1959)¹⁵⁾ は前立腺癌の36.8%に TAP の上昇をみたと述べている。さらに TAP の測定は, 病期の診断, 治療効果の判定や予後の推測にも用いられるようになった。Mobley²¹⁾ は分化型腺癌のほうが未分化型より一般に TAP 値が高いとのべているが, Woodard (1952) は病勢の進展による腫瘍組織量の増大や転移によって高値を呈すると考えている。転移を証明する群と証明しない群における TAP 上昇率は, Sullivan ら(1942)³⁵⁾ によると85%対11%, Nesbit ら(1951)²²⁾ は65.5%対20.5%, 市川¹⁵⁾ は49.5%対31.8%, Prout (1969)²⁹⁾ は82%対25%と, いずれの報告者もその間に明らかな相違をみとめ

ている。

さらに Fishman ら (1953)¹¹⁾ によって、TAP のなかから前立腺由来の PAP が分離されるようになり、これによって Mathes (1956) が TAP より PAP が 30~40% 鋭敏であると報告したのをはじめ、Coplan ら (1955)¹²⁾、Bonner ら (1957)¹³⁾ その他多くの学者が PAP は TAP より診断上および予後判定上に有利であるとした。落合と竹内 (1969)²⁴⁾ も転移を伴わぬものでも TAP の上昇が 40% にとどまるのに対して、PAP は 60% 程度の異常上昇を認めるので、PAP は TAP よりも前立腺癌に対する特異性が高いとしている。しかし石部ら (1969)^{16,17)} のように PAP が TAP よりより特異的であるとの証明は得られないとする報告もある。

著者の成績では組織の悪性度はさておき、進行度、なかんづく骨転移の有無による TAP の変化を検討したところ、骨転移のある場合は 91.3% に異常上昇があり、骨転移を認めない場合は 43.2% に異常増加を認めた。また PAP に関しては骨転移群 86.9%、非骨転移群 37.8% に異常上昇を証明した。著者のこの成績からは、PAP が TAP より鋭敏であり、前立腺癌に関して特異的であると断定できる結果は得られなかった。

AlkP は、腸、腎、肝、脾、胆管、赤血球、前立腺などに分布しているが、とくに骨新生部には濃厚に存在し、osteoblast がこれを産生するという。前立腺癌の場合には TAP ほどの組織に対する特異性はないが、本腫瘍が骨髄に転移しやすく、そこで骨新生を刺激するので骨髄の AlkP 産生が増加し、ひいては血清 AlkP が問題となってくる。したがって前立腺癌骨転移の診断および予後の判定には必要欠くべからざるものと考えられる。

前立腺癌の診断は組織学的に決定されるべきであるのはもちろんであるが、以上のべた phosphatase は補助的診断法としてじゅうぶん利用できるものである。しかし以上の各 phosphatase に関して、個々の測定値から判断を加えるのは非常に危険が高いと考えられ、その組合わせと臨床症状などの総合的検討によって診断の補助とし、予後判定の材料にすることがたいせつであろう。竹内 (1968)³⁷⁾ は 3 者の phosphatase 値を集計したところ、転移のない場合には PAP を中心として TAP、AlkP の 3 者が上昇するのは 8% にすぎない。これに比較して骨転移のある場合は 3 者とも上昇する症例は 67% であった。かれはその成績から 3 者が上昇するときは骨転移はほぼ確実であるとしている。著者の成績でも、TAP を中心にはおいているが、転移のないとき 2.7%、骨転移の存在するとき 52.2% に

3 者がともに上昇している結果が得られ、この点竹内とはほぼ同様の成績をおさめた。以上から明らかなように、単独の酵素測定値よりは、3 つの酵素の組合わせの重要性を強調したい。

LDH は筋、心筋、肝などに多量に存在するが、悪性腫瘍組織にも存在するので、その診断法として応用されるようになり、Hill ら (1954)¹⁴⁾ をはじめ多くの研究者によりその上昇率は 40~60% ぐらいであろうとされている。尿路性器腫瘍に関しても Prout ら (1965)²⁸⁾、Elhilali ら (1968)⁹⁾、著者ら (1967)²³⁾ などの報告がある。前立腺癌について Prout らは血清 LDH は前立腺癌 18 例中 16 例に上昇をみとめ、その IV、V 分画の上昇を 17 例に証明している。また Elhilali らは良性肥大前立腺組織の V/I 比は 0.153 にすぎないのに対し、前立腺癌の V/I 比は 2.65 に達し、明らかに相違があると述べている。かつて著者は共同研究者とともに尿路悪性腫瘍患者の LDH を測定したところ、前立腺癌では血清 LDH 活性が高く、同時に LDH の IV、V 分画が増加することを報告した。著者の今回の成績でも、骨転移群 55%、非骨転移群 21.4% に異常を認める結果が得られ、前立腺癌の進行の判定に有意義な検査であると考えられた。

ここで各酵素の実測値と生存率の関係をふりかえってみよう。Corriere ら (1970)⁸⁾ は TAP の価は、個々の症例では生存率と直接には無関係のようにみえるが、高値のものは正常値のものよりも、おしなべて予後が不良であるといっている。また Gamen (1956)¹²⁾ は骨転移のある症例の 5 年生存率は、TAP 上昇例で 13%、正常例で 9% となっているが、非転移例では、TAP 上昇例で 22.7%、正常例で 49% と、その間に明らかな相違をみとめている。著者の成績から各酵素間の生存率のよい順に配列すると TAP 正常例が最もよく、1 年 86.8%、3 年 73.1%、5 年 54.2%、つぎが AlkP 正常例で 84.3%、62.2%、39.5%、LDH 正常例 80.6%、62.2%、40.5% となり、AlkP と LDH は 5 年で並ぶ。この酵素による生存率と非骨転移群の生存率を比較すると、TAP とほとんど同様傾向を認める。したがって TAP が正常なものはほぼ骨転移がないと推定して同等に扱ってよいようである。

また異常値を示す例では TAP 上昇群が他の酵素の異常を示すものより予後はやや良好である。いっぽう AlkP、LDH の高値の例は予後は不良である。

最後に骨髄液の酵素学的検討に対する考察を試みる。すでに前編でも述べたように、骨転移をともしう前立腺癌症例は予後が不良であり、かつ、本転移は臨床上最もしばしばみられるため、その早期診断法の開発に

は重要な意義がある。Balogh ら (1968)³⁹⁾によると、前立腺癌組織が骨髄に転移するときは、最初は骨髄のみを侵し、骨質は侵襲をうけない。転移巣の進展に伴って骨梁は破壊され、腫瘍細胞に占有される。このとき癌細胞巣が線維間質にとりかこまれ、これが化骨するので osteoplastic の転移巣になるという。X線学的に発見できない骨転移巣を骨髄穿刺で細胞学的に検討する努力は Welsh ら (1964)³⁸⁾ によって始められた。Mehan ら (1966)²⁰⁾は前立腺癌49例に骨髄穿刺をおこない、その11例 (22%) に悪性細胞を発見したが、うち3例はX線所見および TAP は正常であったので、骨髄生検の重要性を主張している。Chua ら (1969)⁶⁾も70例の前立腺癌における成績を発表している。すなわち、X線で転移がみられた32例では、19例の selective biopsy によって18例に、また13例の random biopsy によって8例に骨髄内悪性細胞を発見している。さらにX線上疑陽性の11例中2例と、X線上陰性の27例中3例に陽性生検像を得、本法の価値の高いことを強調している。

その後 Chua ら (1970)⁶⁾ は骨髄生検時吸引液の phosphatase について発表している。かれらは前立腺肥大症12例では血清、骨髄液ともに AP は正常であった。ところが前立腺癌の stage 1, 2 の12例では8例は両者ともに正常、4例は血清正常で骨髄液は上昇し、最高値を示した1例は血清の300倍以上で、この例は他の臨床検査では骨転移を発見できなかったが、骨髄の生検で転移を認めている。stage 3 の13例では7例は抗男性ホルモン療法中で両者ともに正常、1例は血清正常、骨髄液の上昇、5例は両者ともに上昇しているが骨髄液のほうが高い値を示した。stage 4 ではほとんど全例骨髄液の AP のほうが高く、血清のほうが高い例を認めていない。かれらは進行度が高いほど骨髄の AP の値が高く、転移に関係が深いとのべている。著者も数少ない経験ではあるが同様な傾向のあることを認めた。著者の成績でとくに興味深いのは PAP の態度で、その骨髄液値/血清値が骨転移陰性群では平均83.7%となり、転移陽性群127.0%と明らかな差を示すことである。Woodard (1959)⁴⁰⁾ は骨髄内には PS-AP が証明できないとのべており、その前立腺由来の特異性により、循環静脈血よりも転移部局所の骨髄液のほうが高値を示したものと考えられる。Wroblewski (1958) は、腫瘍に特有の物質は血清よりも腫瘍性貯留液で高濃度を示すので、このような物質の証明を biochemical biopsy と名づけている。著者のおこなった骨髄液の酵素学的研究は、まさにこの biochemical biopsy の一つであり、将来の一般的応用が望ま

れるわけである。しかし、骨髄液の採取方法などにもなお問題があるので、この方面の改良が必要であると考えられる。

結 語

前立腺癌患者の血清 TAP, PAP, AlkP, LDH および骨髄液の TAP, PAP, LDH の測定値と骨転移の関係、および各測定値と予後について検討しつぎの結果を得た。

1. 血清 TAP は骨転移群で91.3%上昇し、非骨転移群では43.2%であった。また上昇値を示した症例中骨転移を認めたのは56.8%であった。

2. 血清 PAP は骨転移群で86.9%、非骨転移群で37.8%に上昇をみた。また上昇値を示した症例中骨転移は58.8%であり、TAP より PAP が鋭敏であるという成績は得られなかった。

3. 血清 AlkP は骨転移群52.2%、非骨転移群5.9%に上昇がみられた。また上昇例中85.7%は骨転移があり、AlkP が上昇しているときの骨転移の頻度は高かった。

4. 血清 LDH は骨転移群中55%に上昇、非骨転移群中21.4%に上昇を認めた。上昇例は、全体の30%であり腫瘍特異性は認めがたいが、骨転移は上昇例中64.7%にみられ、進展度を意味する役割はあると思われた。

5. 骨髄液 TAP は血清 TAP に比較して9例中8例高値を示した。またその比は非骨転移で122.8%、骨転移で130.5%の高値を示し、最も高いのは血清の472.5%に達した。

6. 骨髄液 PAP は非骨転移群4例中3例は血清より低い値を示し比率は83.7%であり、これに反して骨転移群は最高が血清の1161.3%と高く、5例中4例に骨髄液のほうが高い値を示し、平均は127.0%であった。

7. 骨髄液 LDH は測定をおこなった8例全例に血清より高い値を認め、非骨転移群205.8%、骨転移群252.2%の骨髄血清比であった。

8. 以上骨髄の各酵素の変化は血清の各酵素より先行するようと思われる、biochemical biopsy の一つとして利用される価値があると考えられる。

9. 血清 TAP を中心に PAP, AlkP の3

者の組合わせと骨転移の関係を見ると非骨転移群で3者ともに上昇しているのは2.7%で少なく、骨転移群はこれに反して52.2%であり、3者が上昇しているときは骨転移がほぼ確実であるとの結果を得た。

10. TAP 正常群は骨転移を認めない症例とほぼ同じ程度の5年生存54.2%であり、AlkP正常群は39.5%、LDH正常群は40.5%とややこれより低い値であった。

11. 酵素活性上昇群の5年生存率は、TAP 15.3%、AlkP 0%、LDH 0%であり、骨転移群17.3%に比較して悪い値であった。

（稿を終るにあたり、ご指導ご校閲くださった恩師酒徳治三郎教授に深謝するとともに、ご協力いただいた教職員各位に感謝する。

本稿の要旨は1971年4月、第59回日本泌尿器科学会総会で発表した。）

文 献

- 1) Alken, C. E. und Buscher, H. K.: Münch. med. Wschr., **99**: 872, 1957.
- 2) 青木: 日本臨床, **27**: 1035, 1969.
- 3) Balogh, F. & Szendrői, Z.: Cancer of the prostate, Akademiai Kiadó, Budapest, 1968.
- 4) Bonner, C. D. et al.: J.A.M.A., **164**: 1070, 1957.
- 5) Chua, D. T. et al.: J. Urol., **102**: 622, 1969.
- 6) Chua, D. T. et al.: J. Urol., **103**: 462, 1970.
- 7) Coplan, M. M. et al.: J. Urol., **72**: 393, 1955.
- 8) Corriere, J. N. et al.: Cancer, **25**: 911, 1970.
- 9) Elhilali, M. M. et al.: J. Urol., **98**: 686, 1967.
- 10) Fishman, W. H. et al.: J. Clin. Invest., **32**: 1034, 1953.
- 11) Fishman, W. H. & Lerner, F.: J. Biol. Chem., **200**: 89, 1953.
- 12) Gamen, E. J.: J. Urol., **76**: 179, 1956.
- 13) 肥後・天木: 日本臨床, **27**: 2454, 1969.
- 14) Hill, B. R. & Levi, C.: Cancer Res., **14**: 513, 1954.
- 15) 市川: 日泌尿会誌, **50**: 633, 1959.
- 16) 石部・ほか: 泌尿紀要, **15**: 195, 1969.
- 17) 石部・ほか: 泌尿紀要, **15**: 254, 1969.
- 18) Kutscher, W. & Wohlberg, H.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem., **236**: 237, 1935.
- 19) Mathes, G. et al.: J. Urol., **75**: 143, 1956.
- 20) Mehan, D. J. et al.: J. Urol., **95**: 241, 1966.
- 21) Mobley, T. L. & Frank, I. N.: J. Urol., **99**: 321, 1968.
- 22) Nesbit, R. M. & Baum, W. C.: J. A. M. A., **145**: 1321, 1951.
- 23) 仁平・久世・柏木・ほか: 皮と泌, **29**: 249, 1967.
- 24) 落合・竹内: 日本臨床, **27**: 1078, 1969.
- 25) Oliver, J. A. & Abdalla, A. M.: Brit. J. Urol., **43**: 321, 1971.
- 26) Ozar, M. B. et al.: J. Urol., **74**: 150, 1955.
- 27) Perrin, J. et al.: Presse Med., **75**: 1895, 1967.
- 28) Prout, G. R. et al.: J. Urol., **98**: 686, 1965.
- 29) Prout, G. R.: J.A.M.A., **209**: 1699, 1969.
- 30) Robinson, J. N. & Gatman, A. B.: J. Urol., **42**: 602, 1939.
- 31) 瀬川・ほか: 日泌尿会誌, **49**: 138, 1958.
- 32) 柴田・北村: 日常臨床生化学定量法, 中山書店, 1964.
- 33) 柴田: 臨床生化学診断法, 金芳堂, 1967.
- 34) 柴田: 未発表
- 35) Sullivan, T. J. et al.: J. Urol., **48**: 426, 1942.
- 36) 高橋: 日本臨床, **27**: 1086, 1969.
- 37) 竹内: 第6回日本癌治療学会予稿集, 1968.
- 38) Welsh, J. F. & Mackinney, C. C.: Am. J. Clin. Path., **41**: 509, 1964.
- 39) Woodard, H. Q.: Cancer, **5**: 236, 1952.
- 40) Woodard, H. Q.: Am. J. Med., **27**: 902, 1959.
- 41) Wroblewski, F.: Biochemical biopsy via body fluid. Sloan-Kettering Institute for Cancer Research (N. Y.) cited by 33).

(1972年9月21日特別掲載受付)