

前立腺癌の酵素学的研究

II. 前立腺癌患者血清における Lactic Dehydrogenase, Alkaline Phosphatase, Leucine Aminopeptidase, Total Acid Phosphatase, Prostatic Acid Phosphatase 活性ならびに Lactic Dehydrogenase Isoenzymes と浸潤度および組織学的悪性度との相互関係について

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛已教授)

石 部 知 行
仁 平 寛 已
森 浩 一

ENZYMOLOGICAL STUDY OF PROSTATIC CANCER

II. SERUM LACTIC DEHYDROGENASE, ALKALINE PHOSPHATASE, LEUCINE AMINOPEPTIDASE, TOTAL ACID PHOSPHATASE, PROSTATIC ACID PHOSPHATASE ACTIVITY AND LACTIC DEHYDROGENASE ISOENZYMES IN PROSTATIC CANCER, WITH SPECIAL REFERENCE TO RELATION WITH STAGE AND HISTOLOGICAL MALIGNANCY

Tomoyuki ISHIBE, Hiromi NIHIRA and Koichi MORI

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)*

Twenty-six cases of prostatic cancer diagnosed by biopsy at the Department of Urology, Hiroshima University Hospital were classified according to Broders' and Köhlmeier's grades of malignancy as well as stages by Veterans Administration Cooperative Urological Research Group; and the serum enzymatic activities were studied with relation to the classifications. The following results were obtained.

1. The patients with prostatic cancer mostly showed the serum LDH activity higher than the control group. The activity was greater as the stage advanced, but less correlation was found to the histological malignancy.
2. Most of the cases showed higher percentage of LDH isoenzymes V and IV than the control group. There was, however, no correlation to malignancy or stages.
3. The percentage of LDH III showed no difference between the patients and control group. It also showed no increase along with the advance of stage and grade.
4. LDH I and II were same as LDH III.
5. The serum alkaline phosphatase activity was higher in many of the patients than the control group. It also increased along with the advance of stage, but not remarkably with the malignancy.
6. The serum leucine aminopeptidase showed the activity within the same limits as the control. Its correlations with stage and grade were not remarkable.

7. Total acid phosphatase and prostatic acid phosphatase activity of the patients were higher than the control, and they tended to increase along with the advance of stage but not remarkably with that of grade.

8. No correlation was found between the activities of alkaline phosphatase and total or prostatic acid phosphatase.

前立腺癌患者の予後に関しては種々な面から検討され、とくに長い間その組織像、病期などとの関係が論じられてきた。

Herbst ら (1922) は前立腺癌を組織学的に3つに分け硬性癌が最も転移が多く、腺癌が最も少ないとした。患者の年齢との関係について Fergusson (1932) は論じ、また Broders (1922), Kahler (1939), Pool ら (1956), Köhlmeier ら (1960) などは組織分化度から悪性か否かを定めようとした。他方、生化学的な面より前立腺癌を分類せんとする試みも組織ステロイド代謝、尿中あるいは血中のステロイド、血中、尿中酵素 (Bailar ら, 1966; Mobley ら, 1968) などを用いて行なわれている。

今回著者は組織学的悪性度と血清中酵素活性との関係を検討したので、その成績を報告する。

実験法

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した対照9例、前立腺癌患者26例について生検によって得た組織を Broders, Köhlmeier らの分類によって分けるとともに、病期についても Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (Veterans Hospital Group, 1965) の分類に従って4期に分け、これら相互間における血清中の酵素活性を lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), leucine aminopeptidase (LAP), total acid phosphatase (TAP), prostatic acid phosphatase (PAP), LDH isoenzymes の面より比較検討した。酵素測定法ならびに条件は前報と同一である。なお今回の対照は50才以上の男子症例をもってこれにあてた。

成績

1) Lactic dehydrogenase (LDH)

Köhlmeier らの分類による場合対照の平均は 355 Wroblewski units (WU) を示したのに対し、第I型では 456 WU, また第II型は平均 511 WU を示した。Broders 分類によると分化度 I~II 度では 486 WU,

III~IV 度では 503 WU を示し、また病期との関係では Veterans Hospital Group による stage I~II では 406 WU, III~IV 度では 506 WU を示した。

LDH activity of serum in patients with prostatic carcinoma, by tumor category of Köhlmeier & Haschek

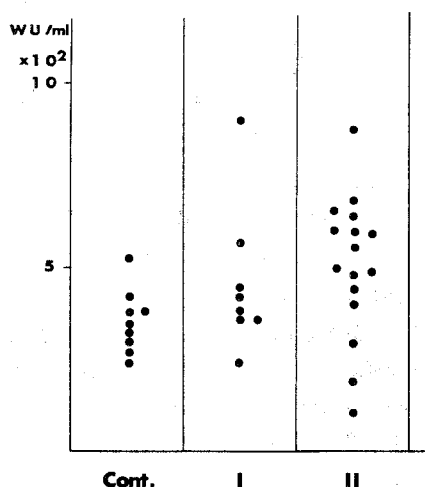


Fig. 1

LDH activity of serum in patients with bladder carcinoma, by tumor category of Broders

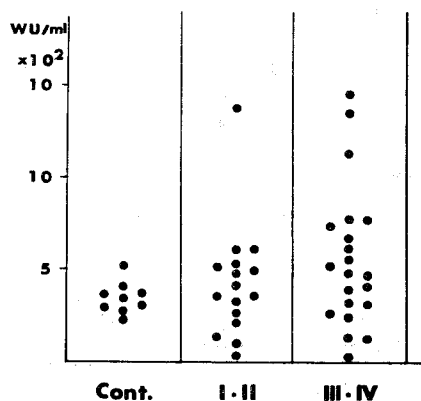


Fig. 2

meier らのⅠ型2.9%, Ⅱ型2.3%, Broders による
分化度Ⅰ～Ⅱ度2.8%, Ⅲ～Ⅳ度2.1%, 病期分類によ
るとⅠ～Ⅱ平均1.9%, Ⅲ～Ⅳ2.2%を示した。

**LDH isozyme IV fraction of serum in patients
with prostatic carcinoma, by tumor category
of Köhlmeier & Haschek**

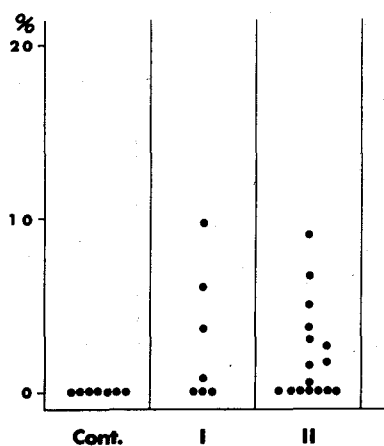


Fig. 7

**LDH isozyme IV fraction of serum
in patients with prostatic carcinoma,
by tumor category of Broder**

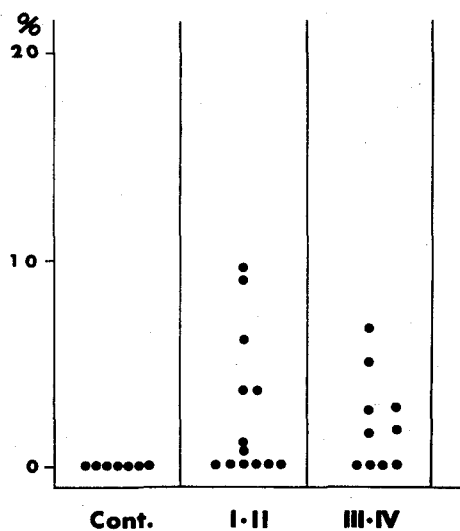


Fig. 8

第Ⅲ分画の平均を示すと対照は26.9%を示し、Köhlmeier らのⅠ型27.0%、Ⅱ型22.4%、Broders による分化度Ⅰ～Ⅱ度24.9%、Ⅲ～Ⅳ度22.7%、また

**LDH isozyme IV fraction of serum in patients
with prostatic carcinoma, by tumor category
of Veterans group**

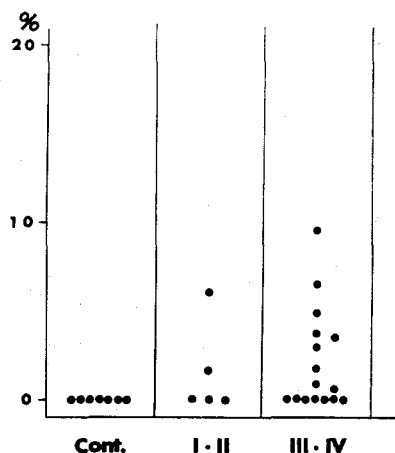


Fig. 9

LDH isozyme III. fraction of serum in patients
with prostatic carcinoma, by tumor category
of Köhlmeier & Haschek

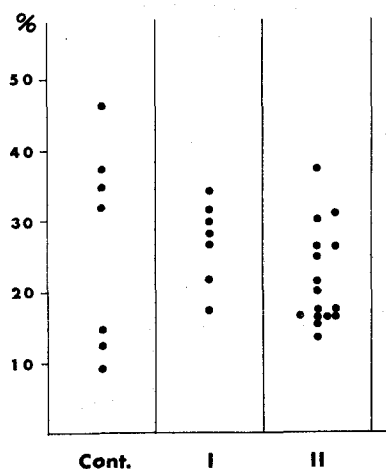


Fig. 10

Veterans Hospital Group による病期 I ~ II 25.2%, III ~ IV 23.6%を示した。

第Ⅱ分画について平均をみると対照は38.1%を示し、Köhlmeierらの分類によるⅠ型は29.9%、Ⅱ型35.3%、Broders分類による分化度Ⅰ～Ⅱ度31.1%、Ⅲ～Ⅳ度36.5%、病期分類によればⅠ～Ⅱ24.8%、Ⅲ

**LDH isozyme III activity of serum
in patients with bladder carcinoma,
by tumor category of Broders**

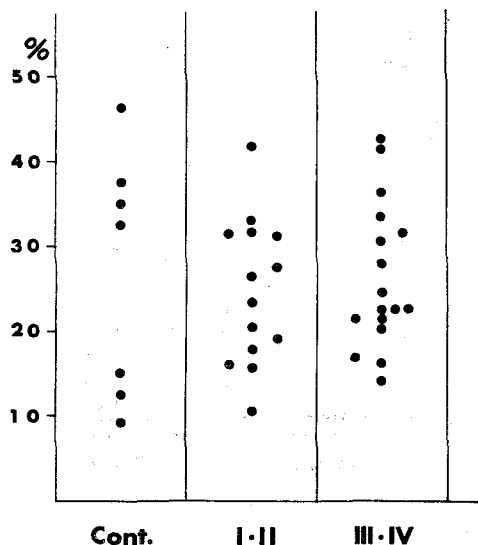


Fig. 11

**LDH isozyme III fraction of serum in patients
with prostatic carcinoma, by tumor category
of Veterans group**

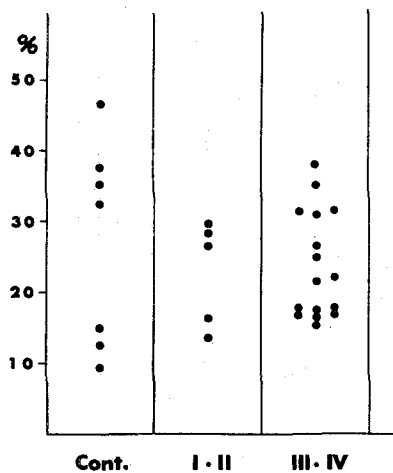


Fig. 12

～IV35.6%を占めた。

第I分画の平均をみると対照は35.0%を示し、Köhlmeier らによるI型38.2%, II型38.3%を, Bro-

**LDH isozyme II fraction of serum in patients
with prostatic carcinoma, by tumor category
of Köhlmeier & Haschek**

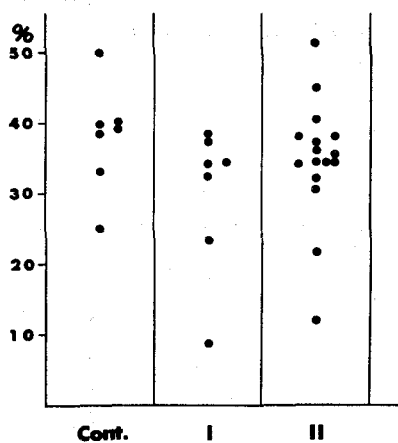


Fig. 13

**LDH isozyme II fraction of serum
in patients with prostatic carcinoma,
by tumor category of Broders**

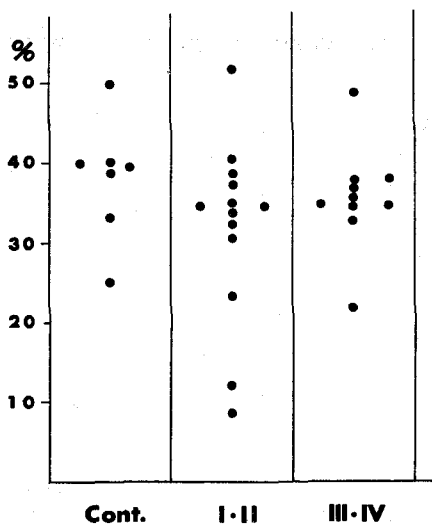


Fig. 14

ders による分化度I～II度39.5%, III～IV度36.8%を占め, 病期分類によるとI～II44.4%, III～IV37.3%を示した。

3) Alkaline phosphatase (A_lP)

対照群は平均 10.5 King-Armstrong units (KAU)

LDH isozyme II fraction of serum in patients with prostatic carcinoma, by tumor category of Veterans group

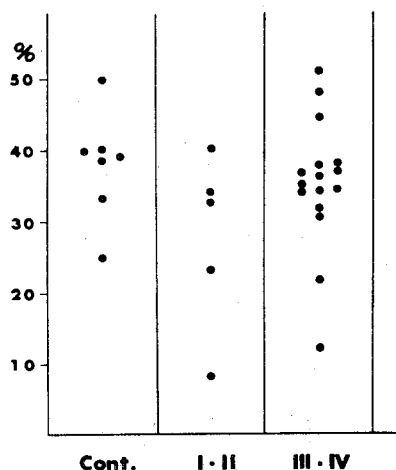


Fig. 15

を示し、Köhlmeier 分類による I 型は平均 27.4 KAU と II 型の平均 17.5 KAU に比し 高い活性を示した。Broders の分化度 I～II 度では平均 21.9 KAU, III～IV 度は平均 19.1 KAU と Köhlmeier と同様の傾向を示したがその差はすくない。病期との関係を見ると

LDH isozyme I fraction of serum in patients with prostatic carcinoma, by tumor category of Köhlmeier & Haschek

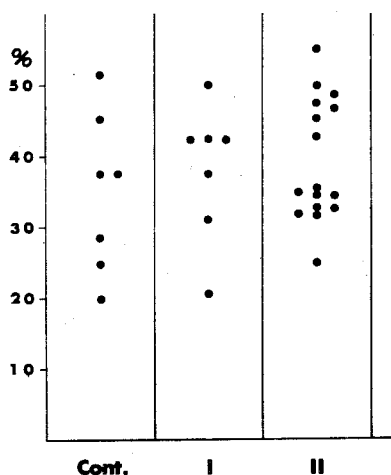


Fig. 16

LDH isozyme I fraction of serum in patients with prostatic carcinoma, by tumor category of Broders

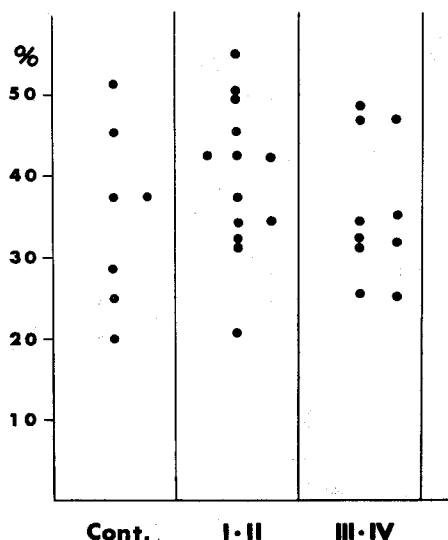


Fig. 17

LDH isozyme I fraction of serum in patients with prostatic carcinoma, by tumor category of Veterans group

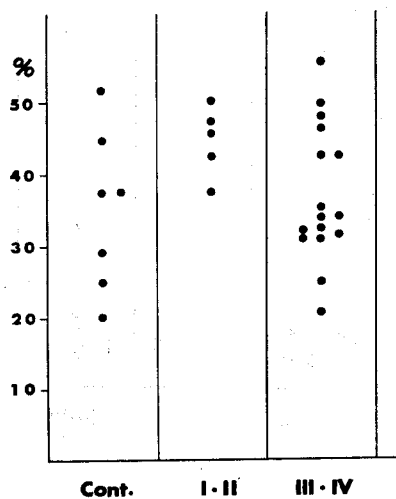


Fig. 18

浸潤度 I～II では平均 10.5 KAU に対し、III～IV では平均 18 KAU と病変の進行にともなって高い活性

**ALP activity of serum in patients with
prostatic carcinoma, by tumor category
of Köhlmeier & Haschek**

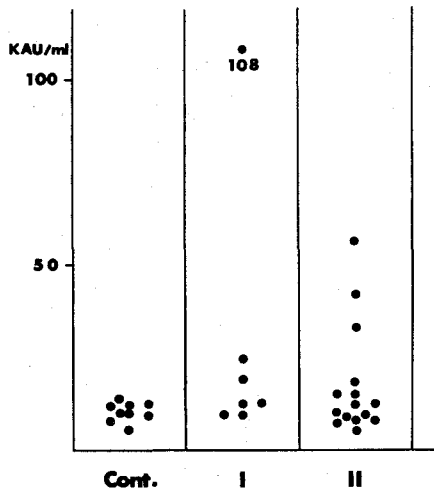


Fig. 19

**ALP activity of serum in patients with
prostatic carcinoma, by tumor category
of Veterans group**

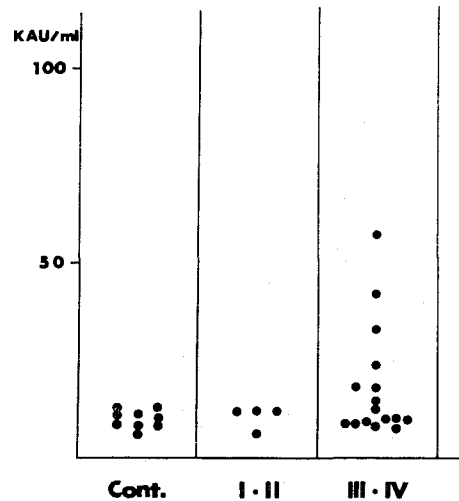


Fig. 21

**ALP activity of serum in patients
with prostatic carcinoma,
by tumor category of Broders**

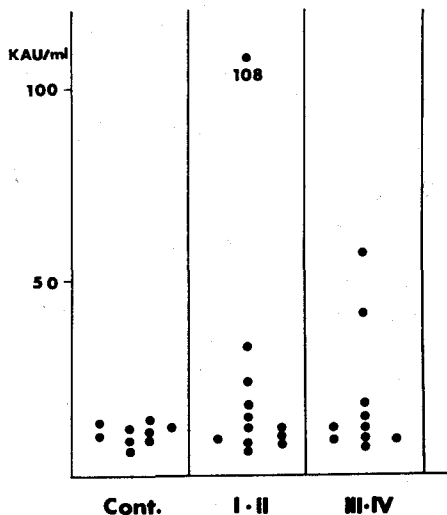


Fig. 20

II型は平均 285 GRU を示した。Broders による分化度 I～II度では平均 278 GRU, III～IV度では平均 258 GRU を示し, 病期による分類では浸潤度 I～IIでは平均 313 GRU を, III～IVでは平均 256 GRU を示し, 一般に悪性ないし進行した症例では低い活性を

**LAP activity of serum in patients with
prostatic carcinoma, by tumor category
of Köhlmeier & Haschek**

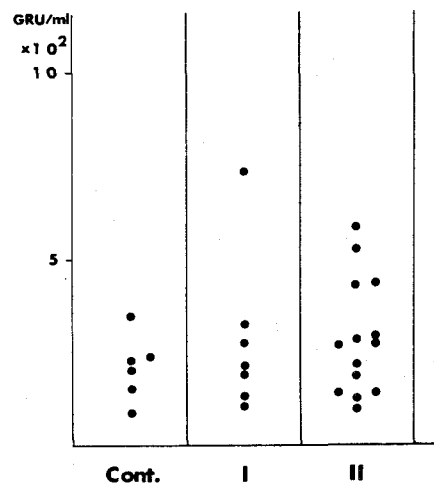


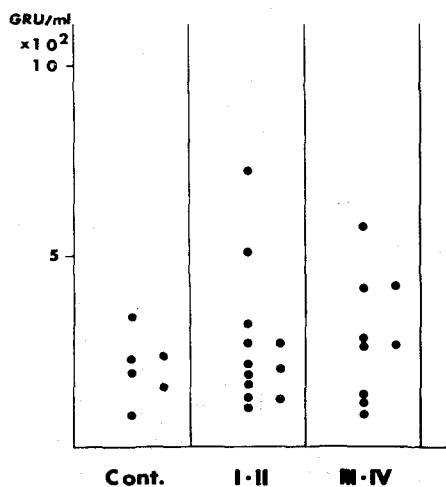
Fig. 22

を示した。

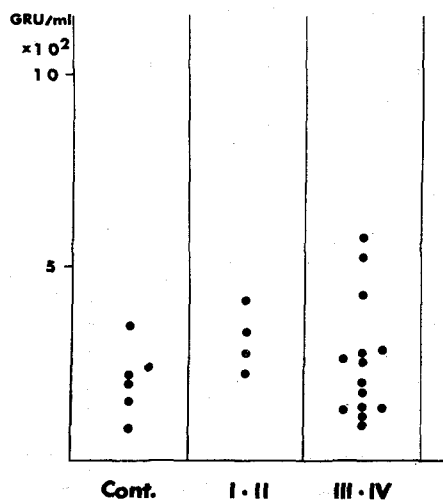
4) Leucine aminopeptidase (LAP)

対照は平均 212 Goldberg-Rutenberg units (GRU) を示し Köhlmeier らによる I 型は平均 288 GRU を,

**LAP activity of serum in patients
with prostatic carcinoma,
by tumor category of Broders**



**LAP activity of serum in patients with
prostatic carcinoma, by tumor category
of Veterans group**



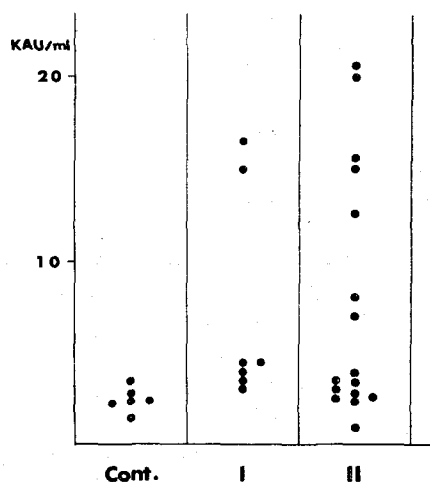
示した.

5) Total acid phosphatase (TAP)

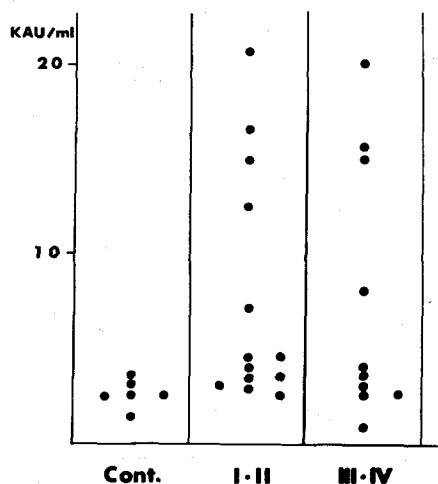
対照は平均 2.6 KAU を示し, Köhlmeier らによる I 型は平均 7.3 KAU を, II 型は平均 6.7 KAU を,

また Broders による分化度 I ~ II では平均 7.8 KAU, III ~ IV では平均 7.6 KAU で, 病期との関係では浸潤度 I ~ II では平均 4.1 KAU を, III ~ IV で平均 8.1 KAU を示し, いずれも前立腺癌患者は対照に比し高い活性を示したが, 進行に伴う変化を忠実に示したものは病期分類であった.

**TAP activity of serum in patients with
prostatic carcinoma, by tumor category
of Köhlmeier & Haschek**



**TAP activity of serum in patients
with prostatic carcinoma,
by tumor category of Broders**



**TAP activity of serum in patients with
prostatic carcinoma, by tumor category
of Veterans group**

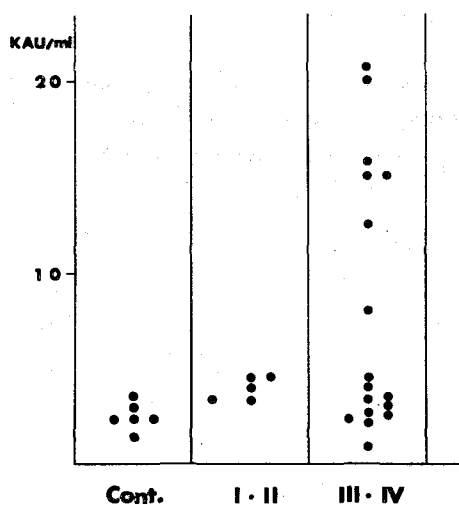


Fig. 27

6) Prostatic acid phosphatase (PAP)

対照は平均 2.0 KAU を示し, Köhlmeier らによる I 型では平均 5.4 KAU, II 型平均 4.3 KAU を, Broders による分化度 I ~ II 度では平均 5.3 KAU, III ~ IV では平均 3.6 KAU, また病期による 場合浸潤度

**PAP activity of serum in patients with
prostatic carcinoma, by tumor category
of Köhlmeier & Haschek**

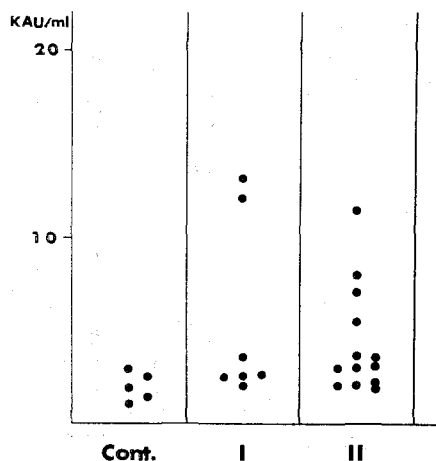


Fig. 28

**PAP activity of serum in patients
with prostatic carcinoma,
by tumor category of Broders**

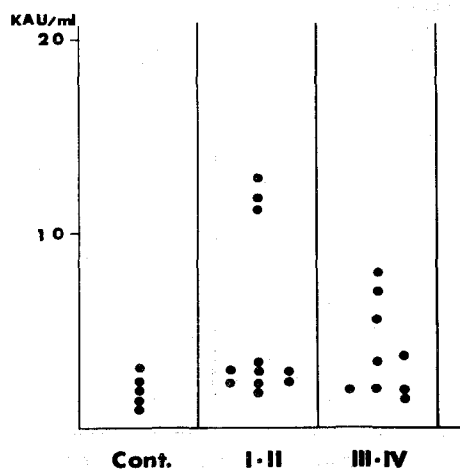


Fig. 29

**PAP activity of serum in patients with
prostatic carcinoma, by tumor category
of Veterans group**

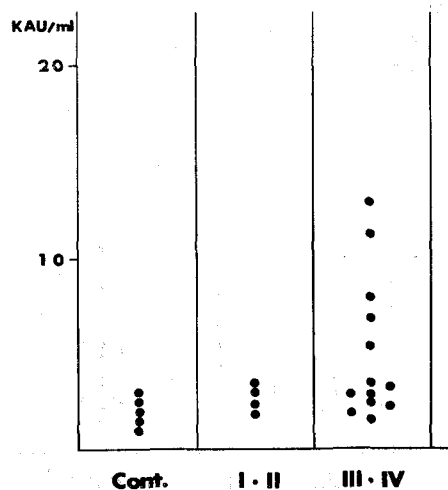


Fig. 30

I ~ II は平均 2.8 KAU, また III ~ IV では平均 5.1 KAU を示した。このことは TAP と同様 前立腺癌で高いが、組織学的悪性度が増加すると活性の低下があるといえる成績である。

考 按

Warburg (1924), Cori (1925) などが腫瘍細胞では正常と異なった代謝系をもつことを明らかにして以来、酵素レベルでの検討が広く行なわれるにいった。泌尿器科領域における LDH に関するものとしては Hill (1954) が悪性腫瘍患者の血清 LDH が高くなることを報告して以来、Riggins (1963), Prout (1965), King ら (1963), 仁平 (1967) などが尿路性器腫瘍患者についてこれを検討しているが、初めに期待されたほどその変化が悪性腫瘍に特有なものでないことが判明し、前立腺癌でも末期になって転移を有するものだけに高いとする Riggins ら (1967), West (1964), 仁平 (1967) などの報告や、症状と関係なしとする King ら (1963) の報告もあり、血清クレアチニン、BUN, serum total protein (Tp) など全身的な因子とも関係をもつことが報告されるにいった。著者の成績は対照と重なる部分もあるが、前立腺癌では高い血清 LDH 活性を示すものが多く、また病期、組織学的悪性度のいずれにおいても進行したもので高い活性を示したが、病期でみた場合、組織学的悪性度に比し、血清 LDH 活性の変動がその進行によく一致した。Broders と Köhlmeier らの分類を比較した場合、血清 LDH については前者が病変の進行により忠実であった。

Wieme (1959) は寒天電気泳動によって LDH に易動度の異なる分画のあることを見だし、これに isoenzymes なる名前をつけた。LDH isoenzymes には臓器特異性があり、Amelung (1961) がのべるようにこのものが血清に現われることをもって診断に利用せんとするものである。Denis ら (1962, 1963), Prout (1965) などは LDH 第 V 分画が前立腺癌では進行性、活動性の場合増加し、女性ホルモン療法によって血清酸性フォスファターゼとともに正常にもどることを報告している。著者の成績でみると LDH-V は対照が 0% であったのに対し、前立腺癌症例では約半数にその増加がみられたが、病期との関係については Denis ら (1963) などに反し、はっきりした関係はなく、また組織学的悪性度との関係も明らかではなかった。LDH

isoenzymes は前にものべたごとく Wieme などによると 5 つに分けられるが、その catalytic property によって M 型と H 型に分けられることはよく知られている。このようにして M 型の占める割合を検討しても病期、悪性度との間にはっきりした関係を証明し得なかったことは、病期あるいは組織学的悪性度と LDH isoenzymes は直接の関係をもたないといえる成績であり、血清 LDH 活性の変化とともに LDH-V の増加が前立腺癌に特有な変化であるといえるかどうかは疑問であり、癌の活動性との間に関係ありとする山村・織田 (1965) にも反する成績である。また悪化にともなう第 III 分画が増加するという Starkweather (1952) の説にも反し、病期、組織学的悪性度のいずれにおいてもその進行ないし悪化にともなう分画の増加は必ずしもみられなかった。このことは著者の過去の実験的前立腺腫瘍の場合からも知られるところである。

尿路性器腫瘍の診断における ALP は主として尿中で測定され、Amador ら (1965) は腎腫瘍で増加するが膀胱癌では正常値を示すとした。前立腺内での ALP はきわめてすくなく、その増減あるいは意義に関しては十分解明されていない。血中での正常値に関しては 5~13 KAU とするものが多い。血中 ALP は一般に肝疾患とともに骨造成性の変化に関係した骨疾患、たとえば Paget 氏病、Recklinghausen 氏病、クル病、骨造成能を有する前立腺癌あるいは乳癌の骨転移などの場合増加するとされている。前立腺癌は骨転移が多く、崩壊性の変化に造成性の変化を伴うことが特有であるとされ、骨転移のある場合血清 ALP の増加がしばしばみられ、この場合血清 TAP の増加がみられない場合も多いとされている。これらの点からみると組織分類による場合比較的分化度の高い症例を含む Köhlmeier らの I 型、あるいは Broders の I~II 型は分化度の低い群に比し高い活性を示し、また病期による分類が最も病変の推移とよく一致したことは当然であるが、血清 ALP は骨変化にもとづく非特異的な産物であることも注意すべきことである。

血清 LAP は一般に肝、脾、造血臓器の悪性

腫瘍で高い活性を示すといわれ、泌尿器科領域でも肝転移をもつ症例で高い活性を示すと仁平(1967)は報告した。今回の成績では血清 LAP は対照に比すればやや高いといえる成績であった。病期分類でも肝を含めて転移の最も多いと考えられる浸潤度Ⅲ、Ⅳが症例がすくないにしてもⅠ～Ⅱに比し低い活性を示していることは、前立腺癌の組織化学で LAP が周囲組織に多いとした Kirchheim ら(1966)の成績などからも推定されるように血清 LAP の分布についても、今後、より詳細な検討が必要であろうと考える。

前立腺癌における酸性フォスファターゼの診断的意義についての報告はきわめて多く、その初期には早期診断に役だつとされてきた。血清 LAP の正常値は Gutmann ら(1938)は 0.5～2.5 KAU で 3 KAU を越えることはないとし、Herger ら(1941)は 4 KAU を越えないとしたが、著者らの場合平均 2.5 KAU を示した。前立腺癌が進行すれば転移組織からも血中への酵素の移行がおこり、理論的には前立腺癌の進行と平行して血清 TAP の増加が期待できるわけであるが、Hasselbacher ら(1958)が述べるようにこのような事実はないとするものも多し。今回の成績では血清 TAP は進行した症例で高いことが明らかにされ、浸潤度による場合その進行にともなって活性の増大があることがはっきりした。このことは血清 TAP が病変の状態を知るよりどころとして重要な指標としての価値をまだ失っていないものと考え、血清 LAP との関係について Barringer ら(1940)は関係ありとしたが、Herger ら(1941)はこれを否定した。Mobley ら(1968)は組織悪性度と血清 TAP の間に正の相関のあるとする成績を示し、組織学的に悪性の場合血清 TAP の増大がなく、分化した良性の場合血清 TAP の増大を伴っていたとしている。著者の場合これに反し悪性度からみた場合一定した関係はなく、浸潤度によって血清 TAP が強く変動するという成績を得た。

Herbert はアルコールによって血清 TAP のうち前立腺に由来するものを分け、ついで Fishman ら(1944, 1953)が β -tartarate によ

てこれを分ける方法を選出し、Bonner ら(1957)も治療前の 39 例中 34 例で血清 PAP が高かったと報告したが、Szendorri (1965)は早期診断の役にたたないとし、骨転移を有する症例の 1/4 で血清 PAP が高くない症例のあることを報告し、同様の事実を Gutman ら(1938), Huggins ら(1941), Warlitz (1959)が報告している。血清 PAP の正常値に関しては 0.5～1.8 KAU とかなり広い範囲に分布しており、著者の場合平均 2.0 KAU でやや高い。血清 PAP が明らかに対照より高い活性を示したものは 19 例中 9 例にすぎず先人の成績、たとえば Mathes ら(1956)の 80～90%に高いとする成績に比すれば診断的価値はすくないといえる成績である。組織学的悪性度との関係は TAP の場合と同様で、主として浸潤度によって変動した。このような点からみれば PAP 測定が TAP 測定に対し診断上特に有利であるとはいえずと考えるが、今後さらに症例を増して検討したい。

前立腺癌の病期、組織分類に関しては種々のものがあり (Scott ら, 1963; Gleason, 1966; Mobley, 1968), それぞれ利点もあるが、一視野だけみても必ずしも一様な変化ではないこともよく知られたことである。このような点から著者は悪性度に関しては 2 つに大別したにとどめて比較を行なったが、この点についても症例の増加をまって種々の方法で検討してみたい。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験し、生検により診断された前立腺癌患者 26 例について Broders 分類および Köhlmeier らの分類による組織学的悪性度と、Veterans Hospital Group による病期分類を試み、血清酵素活性との関係を検討した結果次の成績を得た。

1. 前立腺癌患者では対照より高い血清 LDH 活性を有するものが多く、病期の進展に伴い活性の増大がみられたが、組織学的悪性度との間における関係は病期に比すれば少ない。

2. LDH isoenzymes V, IV 分画はいずれも対照に比し高い割合を示すものが多いが、病期、分化度との間に関係をもたない。

3. LDH III 分画は対照との間にその占める割

合に差がなく、病期、分化度との進展にともなう増加はない。

4. LDH I, II 分画も対照との間にその占める割合に差がなく、病期、分化度との関係もない。

5. 血清 ALP 活性は対照に比し高い値を示すものが多く、病期の進展に伴って活性の増大がみられた。悪性化にともなう変動は病期に比すれば少ない。

6. 血清 LAP は対照と同一範囲内の活性を示し、病期、分化度との関係は少ない。

7. 対照に比し TAP, PAP 活性は高く、病期の進展に伴う活性の増大がみられたが、分化度の低下に伴う変動は少ない。

8. ALP と TAP または PAP 活性相互間にはっきりした関係はない。

文 献

- 1) Amador, E., Zimmerman, T. S. and Wacker, W. E. C. : J. A. M. A., 182 : 769, 1963.
- 2) Amelung, D. : Dtsch. med. Wschr., 86 : 731, 1961.
- 3) Bailar, J. C., Mellinger, G. T. and Gleason, D. F. : Cancer Chemother. Rep., 50 : 129, 1966.
- 4) Barringer, B. S. : J. Urol., 47 : 306, 1942.
- 5) Bonner, C. D., Homburger, F., Smithy, G. B. and Borges, P. R. : J. A. M. A., 164 : 1070, 1957.
- 6) Broders, A. C. : Ann. Surg., 75 : 574, 1922.
- 7) Cori, C. F. and Cori, G. T. : J. Biol. Chem., 65 : 397, 1925.
- 8) Denis, L. J. and Prout, G. R. Jr. : Invest. Urol., 1 : 101, 1962.
- 9) Denis, L. J., Prout, G. R. Jr., Camp, K. V. and Sande, M. V. : J. Urol., 88 : 77, 1962.
- 10) Fergusson, R. S. : cited by Köhlmeier and Haschek, H. (1960).
- 11) Fishman, W. H. and Lerner, F. : J. Biol. Chem., 200 : 89, 1953.
- 12) Gleason, D. F. : Cancer Chemother. Rep., 50 : 125, 1966.
- 13) Gutman, A. B. and Gutman, E. B. : Proc. Soc. Exptl. Biol., 39 : 529, 1938.
- 14) Hasselbacher, K. und Rockstroh, H. : Bruns' Beitr. klin. Chir., 197 : 170, 1958.
- 15) Herbst, R. H. and Thompson, A. : J. A. M. A., 79 : 1654, 1922.
- 16) Herger, C. C. and Sauer, H. R. : J. Urol., 46 : 286, 1941.
- 17) Hill, B. R. and Levi, C. : Cancer Res., 14 : 513, 1954.
- 18) Huggins, C. and Hodges, C. V. : Cancer Res., 1 : 293, 1941.
- 19) Kahler, J. E. : J. Urol., 41 : 557, 1939.
- 20) King, L. R. and Holland, J. M. : J. Urol., 89 : 472, 1963.
- 21) Kirchheim, D. und Hodges, C. V. : Urologe, 5 : 69, 1966.
- 22) Köhlmeier, W. und Haschek, H. : Z. Urol., 53 : 287, 1960.
- 23) Mathes, G., Richmond, S. G. and Sprunt, D. H. : J. Urol., 75 : 143, 1956.
- 24) Mobley, T. L. and Frank, I. N. : J. Urol., 99 : 321, 1968.
- 25) Nihira, H. : 皮と泌, 29 : 249, 1967.
- 26) Pool, T. L. and Thompson, G. J. : J. A. M. A., 160 : 833, 1956.
- 27) Prout, G. R. Jr., Macalalag, E. V. Jr., Denis, L. J. and Preston, L. W. Jr. : J. Urol., 94 : 451, 1965.
- 28) Riggins, R. S. and Kiser, W. S. : J. Urol., 90 : 594, 1963.
- 29) Scott, W. W. and Toole, W. N. : Carcinoma of the prostate. Urology, ed. by Campbell, M. F., 2nd ed., vol. 2, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1963.
- 30) Starkweather, W. H. and Schoch, H. K. : Biochim. Biophys. Acta, 62 : 440, 1962.
- 31) Szendorói, Z. und Balogh, F. : Der Prostatakrebs. Akadémia Kaidó, Budapest, 1965.
- 32) Veterans Administration Cooperative Urological Research Group : J. Urol., 98 : 516, 1967.
- 33) Warburg, O., Posener, K. and Negelein, E. : Biochem. Z., 152 : 309, 1924.
- 34) Warlitz, H. : Z. Urol., 52 : 622, 1959.
- 35) West, M., Schwartz, M., Cohen, M. Jr. and Zimmerman, H. J. : Cancer, 17 : 432, 1964.
- 36) Wieme, R. J. : Agar gel electrophoresis. Elsevier Publ. Co., Amsterdam-London-New York, 1965.
- 37) Yamamura, Y. and Oda, T. : 臨床酵素化学. Igaku-shoin, Tokyo, 1965.

(1967年1月7日受付)