前立腺癌の酵素学的研究

V. 前立腺マッサージに伴う血清 phosphatase, leucine aminopeptidase 活性値の経時的変動について

広島大学医学部泌尿器科学教室 石 部 知 行
(主任: 仁平寛巳教授)

ENZYMOLOGICAL STUDY OF PROSTATIC CANCER V.

Alterations in the Serum Acid and Alkaline Phosphatase and Leucine Aminopeptidase Activities Following Massage of the Prostate

Tomoyuki Ishibe

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

(Director: Prof. H. Nihira)

A study was performed on the alterations with time of the serum alkaline phosphatase, total acid phosphatase, prostatic acid phosphatase and leucine aminopeptidase activities following massage of the prostate in patients with carcinoma or benign hyperplasia of the prostate having a premassage control activities of a definite range. The statistical significance of the results obtained were tested by the F-test. The results are as follows. i) Following massage of the prostate an increase of total and prostatic serum acid phosphatase activities in patients with benign hyperplasia was significantly higher than those in patients with carcinoma, and these elevations serve to differentiate between benign hyperplasia and carcinoma of the prostate. ii) Alterations after massage of the prostate, serum alkaline phosphatase and leucine aminopeptidase activities between both experimental groups all failed to show any significant changes in their behavior and level following massage of the prostate.

前立腺のマッサージを行なうと前立腺に病変のあるなしにかかわらずtotal serum acid phosphatase(以下 TSAP と略記)の増加することが Fishman¹⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁸⁾により知られ, また前立腺疾患, 特に悪性腫瘍の診断に TSAP を測定することも広く行なわれている。しかし高い活性を示す場合にはその診断的価値は大であるが, 低い場合には問題も多く早期診断の役にはたたないとする者も多い¹⁴⁾。

一方 serum alkaline phosphatase (以下 SALP と略記)は肝疾患とともに骨造形成の変化に関係した骨疾患の場合増加するとされ, 前立腺癌で骨転移のある場合その増加がしばしばみられ, この場合 TSAP の増加のない場合も多いといわれている。しかしながら前立腺内での ALP はわずかに含まれるのみで, 前立腺癌における意義は明らかではなく, わずかに治療効果の判定と予後の判定の目的に TSAP と同時に測定されているのが現状

である。

前立腺癌患者における serum leucine aminopeptidase (以下 SLAP と略記)活性の変動は肝転移との関係で注目されているのみで, 前立腺内における意義ならびにその活性についてはなお明らかではない。

本論文では比較的正常値に近い活性を示した診断確実な前立腺癌患者の TSAP, Prostatic serum acid phosphatase (以下 PSAP と略記)ならびにSLAP, SALP 活性に対する前立腺マッサージの影響を前立腺肥大症を対照として検討した成績を報告する。

実験法

症例は広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した前立腺癌および前立腺肥大症患者であり, それぞれの症例数ならびに平均年齢は SALP については18例, 20例, 80.4 (R=62~83) 才, 67.7 (R=57~75) 才, TSAP については14例, 8例, 72.1 (R=62~79) 才, 68.5

($R=64\sim 77$)才, PSAP については18例, 8例, 72.9 ($R=62\sim 83$)才, 69.7 ($R=64\sim 77$)才, また SLAP については10例, 16例, 73.3 ($R=68\sim 74$)才, 70.7 ($R=64\sim 77$)才であつた。これらの患者に対し, 早朝8時に対照値をうるべく肘静脈より採血後, 直腸内より示指でもって, 前立腺癌では腫瘍部分を, 前立腺肥大症に対しては全体を5分間強くマッサージし, マッサージ直後, 1, 2, 4, 8および24時間後同様に肘静脈より採血し, これを試料として直ちに酵素活性の測定を行なつた。

測定した酵素は TSAP, PSAP, SALP および SLAP であり, その測定には TSAP, PSAP および SALP には Iatron¹⁰⁾ を, また SLAP は Sigma²⁰⁾ を用いたが, その単位は King-Armstrong units/dl ならびに Goldberg-Rutenburg units/0.02ml である。

さらに今回の実験では検査前値のバラツキを考慮し, 層化を試み, 検査前値が TSAP 活性3-10 KAU/dl, PSAP 活性 1-3 KAU/dl, SALP 活性 6-15 KAU/dl および SLAP 活性 150~500 GRU/0.02ml を示すもののみを対象として実験を行ない, 得られた成績をF検定でもって統計的に処理した。

実験成績

I. Serum alkaline phosphatase (SALP)

検査前の SALP 活性をみると前立腺肥大症は 6.53 ± 0.98 KAU/dl を示したのに対し, 前立腺癌では 8.35 ± 0.79 KAU/dl とやや高いが, これらの間には $F=1.696$ と有意差を認めなかつた。

マッサージに伴う変動をみると前立腺肥大症では直後より上昇し8時間後に 8.14 ± 1.25 KAU/dl と最も高い値を示したが, $F=1.56$ と検査前値に対し有意の増加ではなかつた。一方前立腺癌もマッサージ直後より 10.55 ± 1.24 KAU/dl と高い値を示したが, ついで減少, 再度8時間後に peak をもつ変動を示した。しかしこれらの変動はいずれも比較的バラツキが大きく分散上有意の変化ではなかつた。

マッサージによる前立腺癌と前立腺肥大症の反応を同一時間でもってF検定を行なつたところ1時間後に $F=2.25$ ともつとも高い値を示したが, この変動は有意ではなく, 全経過を通じて有意の差をみとめなかつた。

II. Total serum acid phosphatase (TSAP)

検査前値を比較してみると前立腺肥大症は 3.58 ± 0.99 KAU/dl, また前立腺癌は 4.97 ± 1.39 KAU/dl を示したが, この両者の間には $F=1.740$ と有意の差をみとめなかつた。

Table 1. The mean value with standard error of alkaline phosphatase activity in the serum following massage of the prostate in patients with prostatic carcinoma or benign prostatic hyperplasia (King-Armstrong unit/dl)

Disease	Prostatic hyperplasia	Prostatic carcinoma
Before PM	$6.53\pm 0.98^*$	8.35 ± 0.79
Immediate after PM	7.24 ± 1.52	10.55 ± 1.24
1 hour after PM	7.06 ± 1.28	10.22 ± 1.30
2 hours after PM	7.71 ± 2.02	9.72 ± 2.11
4 hours after PM	7.70 ± 2.20	10.60 ± 1.87
8 hours after PM	8.14 ± 1.25	11.02 ± 3.27
24 hours after PM	7.25 ± 2.16	10.11 ± 1.84

Note: * ; Mathematical mean $\pm$ standard error

マッサージに伴う変動をみると前立腺肥大症では1時間後に 8.57 ± 1.30 KAU/dl と peak を有し, 4時間以内までの間明らかな活性の増大がみられ, これらの変動は検査前値に対し $F=5.54\sim 6.14$ で何れも1%の危険率で有意の増加であつた。

前立腺癌の前立腺マッサージに伴う変動をみると検査前値は高いが逆に減少を示し, 2時間目には 4.08 ± 1.42 KAU/dl ともつとも低い値を示し, 4時間目に再びわずかながら増加した後再び低下し, 24時間後には結局検査前値より低い活性を呈していたが, これらの変動はいずれも検査前値に対しF検定上有意ではなかつた。

マッサージに伴つてみられる TSAP 活性の変動を前立腺癌と前立腺肥大症について比較してみると, マッサージ後2時間目には $F=4.53$ で1%の危険率でもって, また1時間および4時間目にはそれぞれ $F=3.67$, $F=3.58$ を示し, 5%の危険率でもって前立腺肥大症が前立

Table 2. The mean value with standard error of total acid phosphatase activity in the serum following massage of the prostate in patients with prostatic carcinoma or benign prostatic hyperplasia (King-Armstrong unit/dl)

Disease	Prostatic hyperplasia	Prostatic carcinoma
Before PM	3.58 ± 0.99	4.97 ± 1.39
Immediate after PM	4.15 ± 0.86	4.72 ± 2.02
1 hour after PM	8.57 ± 1.30	4.50 ± 2.07
2 hours after PM	8.00 ± 3.50	4.08 ± 1.42
4 hours after PM	7.80 ± 3.25	4.75 ± 1.54
8 hours after PM	4.63 ± 1.24	4.58 ± 2.53
24 hours after PM	3.13 ± 0.41	3.75 ± 1.84

腺癌に対し高い活性を示していた。

Table 3. The mean value with standard error of prostatic acid phosphatase activity in the serum following massage of the prostate in patients with prostatic carcinoma or benign prostatic hyperplasia (King-Armstrong unit/dl)

Disease	Prostatic hyperplasia	Prostatic carcinoma
Before PM	1.41±0.16	2.05±0.43
Immediate after PM	2.09±0.40	2.20±0.80
1 hour after PM	6.57±0.82	2.12±0.94
2 hours after PM	5.88±0.96	1.74±0.64
4 hours after PM	5.63±0.94	2.05±0.48
8 hours after PM	2.46±0.20	1.70±0.61
24 hours after PM	0.96±0.23	1.26±0.28

Ⅲ. Prostatic serum acid phosphatase (PSAP)

検査前の PSAP 活性は前立腺肥大症が 1.41±0.16 KAU/dl を示し、前立腺癌が2.05±0.43KAU/dl とやや高い活性を示したが、F=2.48でこの両群に有意の差はみられなかった。

マッサージに伴う変動をみると前立腺肥大症では検査直後より著明に増加し、1時間目から4時間目にいたる変動は TSAP のそれに比しやや強く、何れも検査前値に対し有意の増加であつた。

Table 4. The mean value with standard error of leucine aminopeptidase activity in the serum following massage of the prostate in patients with prostatic carcinoma or benign prostatic hyperplasia (Goldberg-Rutenburg unit/0.02ml)

Disease	Prostatic hyperplasia	Prostatic carcinoma
Before PM	351.43± 70.18	341.50± 64.00
Immediate after PM	296.43±117.55	240.50± 69.64
1 hour after PM	280.00±135.03	251.53±156.35
2 hours after PM	341.43±121.23	312.05±112.61
4 hours after PM	430.00±204.36	302.56± 95.38
8 hours after PM	415.71±119.98	338.33±188.79
24 hours after PM	314.28±109.00	289.01±129.89

他方前立腺癌ではマッサージ直後より全実験経過を通じて一定の変動はなく、これらの値は検査前値に対し F=1.08~1.34といずれも有意の変動ではなかった。

マッサージにともなう反応上の差は TSAP の場合と同様で、前立腺肥大症における 2~4 時間の増加は前立腺癌に比し有意であつた。

IV. Serum leucine aminopeptidase (SLAP)

検査前値についてみると前立腺肥大症は351.43± 70.

18GRU/0.02ml を示したのに対し、前立腺癌では341.50 ± 64.00GRU/0.02ml と両群の間には F=1.07 と有意差をみとめなかつた。

マッサージによる変動をみると前立腺癌、前立腺肥大症ともに直後より1時間にわたつて検査前値より低い活性を示し、ついで増加に転じ、4~8時間にもつとも高い活性を示したが、検査前値に対しこれらの変動はいずれも有意ではなかつた。

またマッサージに伴なう反応上の差も両群の間に有意の差を認めなかつた。

考 按

わが国でも前立腺癌は平均寿命の延長と診断技術の向上に伴なつて近時増加の傾向にあるが、なお現実には手術の適応となるような早期癌患者は Elhilali ら⁶⁾によると米国でも5%といわれ、また竹内²¹⁾も初診時すでに骨転移をもつものが30%もあるとし、その早期発見が望まれるところであり、このために前立腺癌により特異的な診断法が要求され、それらについての検討が行なわれてきた。その1つとしての血清学的診断法にも限界があり、現在のところ早期発見の手段としてより、治療効果ないし予後判定の手段として広く用いられている。近時 Kendall ら¹²⁾¹⁸⁾によつて前立腺マッサージが前立腺酸フォスファターゼの血中遊出を来し診断上有用であることが知られるにいたつたが、なお Ziesche²⁵⁾²⁶⁾は統計的にみてその変動は有意でないとしており、なお問題は解決されていない。

前立腺内における ALP は極めて少なく、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が、前立腺癌で骨転移のある症例で高いことが知られ、著者ら¹¹⁾も対照に比し高い SALP 活性を示すこと、また病期の進展に伴なつて活性の増大がみられることを明らかにしてきた。

今回の SALP は活性の比較的正常と目される症例についての検討ではあつたが、対照とした前立腺肥大症との間に反応上有意差はないが、何れもマッサージにより増加の傾向を示した。さらに前立腺癌ではマッサージ直後と8時間目に peak をもつ二相性の変化を示したが、この理由については明らかではない。

前立腺マッサージ後のTSAPの変動については前にも述べたようになお意見の一致はなく、問題のあるところである。これは測定法、患者の撰択といったことに原因があると考えられる。すなわち前立腺マッサージで確実に

加するとするものや^{41,17)}、統計的に有意でない増加と²⁵⁾
²⁶⁾いった意見である。今回の実験は TSAP 活性が比較
 的正常と目される症例、すなわち TSAP 活性の高くな
 く診断に困難を伴う症例についてマッサージの影響を検
 討したことになるが、前立腺癌では有意の変動を示さな
 かつたのに対し、前立腺肥大症ではマッサージ後1—4
 時間において有意に TSAP 活性が増大し、この変化は
 5%の危険率でもって有意に高かつた。これはRoubicek
 and Winsten¹⁸⁾の成績と一致するもので、Alken und
 Büscher²⁾²⁴⁾らの述べるように前立腺内における酸 pho-
 sphatase が前立腺癌に比し前立腺肥大症で高いというこ
 とと、また前立腺の大きさ¹⁸⁾が前立腺のもつ barrier と
 しての作用²⁴⁾より大きく作用したものと解される。

一方 TSAP 活性は感度が悪く、また赤血球、肝、腎な
 どに由来するものが含まれるため³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾²⁴⁾、より前立
 腺に特異的な酸フォスファターゼが検討され、Fishman
 ら⁷⁾は l-tartrate を用いた PSAP 測定法を導入すると
 もに PSAP 値が前立腺癌で高いとした。この PSAP が
 前立腺癌に対しより有用な検査法であるとされたが⁵⁾、
 Whitmore^{14,23)}は早期癌の発見に対しての診断的価値
 は少ないとした。今回のマッサージによる変動は TSAP
 の場合と同様の傾向を示し、前立腺肥大症および前立
 腺癌に特有な変動はみられなかつた。

非転移前立腺癌における SLAP 活性について著者ら
 は対照に比すればやや高いが本症に特有な変化はないと
 した。今回のマッサージによる変動をみると直後には活
 性が低下したが、その後4—8時間に peak をもつ活性
 の増加がみられ、この変化は前立腺癌に比し前立腺肥
 大症で著明であつた。前立腺癌組織における LAP 活性に
 ついて Kirchheim und Hodges¹³⁾は組織化学的には腫瘍
 部分では前立腺肥大症に比し低く、腫瘍部分の周囲に高
 く、その発育に関係するとしているが、Udeh¹⁹⁾²²⁾は
 腺上皮の数の差にもとづく変化であり、前立腺肥大症と
 前立腺癌の間に本質的な差はないとした。このような点
 から今回の成績をみるとマッサージ後前立腺癌に比し前
 立腺肥大症で高い活性を示したことは TSAP などの場
 合と同様に理解できるが、マッサージ直後活性がやや低
 下した原因についてはなを詳らかにではない。

酵素活性の測定には多かれ少なかれ技術的な誤差を生
 じるもので、その範囲について Langeman¹⁵⁾は±25%
 とした。また同時にマッサージの様な負荷を加える実験
 では対照値のバラツキも問題を複雑にするので、今回は
 この様なことをさけるために比較的正常値に近いと思わ

れる症例のみを取り扱つて、得られた成績について統計
 的に処理して検討する方法をとつた。

結 語

前立腺マッサージによる SALP, TSAP, PSAP および
 SLAP 活性の経時的変動を層化を行なつた上で、前立
 腺肥大症を対照とし、前立腺癌のそれと F 検定でもつて
 比較検討した結果、TSAP 活性では前立腺癌に対し前立
 腺肥大症では極めて有意に活性の増大がみられ、この方
 法は両者の鑑別に役立つと考えられた。PSAP の変動は
 TSAP の変動と本質的には同じであり、前立腺癌に特
 異な変化を示さなかつた。SALP, SLAP については有意
 の変動はなく、反応上両疾患間に有意の差をみとめな
 かつた。

(終るにあたり恩師仁平寛巳教授の御指導、御校閲を
 感謝いたします。)

文 献

- 1) D'Alessandro, A. et Gilento, A.: Rass. Int. Clin. Ter., **40**, 301, 1960.
- 2) Alken, C.E. und Büscher, H.K.: Münch. Med. Wschr., **99**, 872, 1957.
- 3) Babson, A.L. and Read, P.A.: Amer. J. Clin. Path., **32**, 88, 1959.
- 4) Daniel, O. and van Zyl, J.S.: Lancet, **1**, 998, 1952.
- 5) Day, E., Ying, S.H., Schwartz, M.K., Whitmore, W.F. Jr. and Bodansky, O.: Cancer, **9**, 222, 1956.
- 6) Elhilali, M.M., Oliver, J.A., Sherwin, A.L. and MacKinnon, K.J.: J. Urol., **98**, 686, 1967.
- 7) Fishman, W.H., Bonner, C.D. and Homburger, F.: New Engl. J. Med., **255**, 925, 1956.
- 8) Glenn, J.F. and Spanel, D.L.: J. Urol., **82**, 240, 1959.
- 9) Hock, E. and Tessier, R.N.: J. Urol., **62**, 488, 1949.
- 10) Iatron Co. Ltd.: Technical Bulletin ACP-S and ALP-S, 1970, Tokyo.
- 11) Ishibe, T., Nihira, H. and Mori, K.: Acta Urol. Jap., **15**, 254, 1969.
- 12) Kendall, A.R.: J. Urol., **86**, 442, 1961.
- 13) Kirchheim, D. und Hodges, C.V.: Urologe, **5**, 69, 1966.
- 14) Kurtz, C.W. and Valk, W.L.: J. Urol., **83**, 74, 1960.
- 15) Langeman, H.: cited by Ziesche (1968).
- 16) Raabe, S.: Langenbeck's Arch. Klin. Chir., **273**, 373, 1952/3.
- 17) Richterlich, R., Colombo, J.P. und Weber, H.: Schweiz. Med. Wschr., **92**, 1496, 1962.

- 18) Roubicek, M. and Winsten, S.: J. Urol., **88**, 288, 1962.
- 19) Shigeno, T.: Jap. J. Urol., **60**, 1009, 1969.
- 20) Sigma Co. Ltd.: Technical Bulletin No. 250, St. Louis, 1964.
- 21) Takeuchi, H.: J. Jap. Cancer Th., **4**, 55, 1969.
- 22) Udeh, F.N.: Invest. Urol., **3**, 413, 1966.
- 23) Whitmore, W.F. Jr., Bodansky, O., Schwartz, M.K., Ying, S.H. and Day, E.: Cancer, **9**, 228, 1956.
- 24) Woodard, H.Q.: Amer. J. Med., **27**, 849, 1959.
- 25) Ziesche, H.W.: Z. Urol., **60**, 529, 1967.
- 26) Ziesche, H.W.: Bruns' Beitr. Klin. Chir., **216**, 250, 1968.

(1972年3月1日受付)