

泌尿器腫瘍と酵素

III 尿路性器腫瘍組織 LDH, ALP, LAP, TAP, PAP 活性
および LDH isozymes 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）

（指導：加藤篤二前教授*）

石 部 知 行

UROLOGICAL NEOPLASMS AND ENZYMES

III. Tissue LDH, ALP, LAP, TAP and PAP Activities and LDH Isozymes
of Neoplasms of the Genitourinary Organs

Tomoyuki ISHIBE

*From the Department of Urology, Hiroshima University Medical School**(Director: Prof. Hiromi Nihira, M. D.)*

LDH, ALP, LAP and ACP activities and LDH isozymes of various neoplastic tissues were determined on the specimens operatively obtained at the Department of Urology of Hiroshima University Hospital. The results are summarized as follows.

(1) LDH activity showed high levels in the neoplastic area, although the values had wide range of variation in general. However the activity decreased in accordance with the progress in course of the diseases or grade of malignity.

(2) LDH isozymes pattern demonstrated increases of the M-type and the III-fraction in advanced cases of bladder neoplasms.

(3) ALP activity showed high values in many cases of renal neoplasms. No direct correlation was encountered between the activity and progress of the diseases.

(4) LAP activity was low in renal neoplasms and high in bladder neoplasms. In particular the activity increased with progress of the diseases in bladder neoplasms.

(5) TAP activity was low in renal neoplasms and high in bladder neoplasms.

Warburg が腫瘍細胞では嫌気性解糖が行なわれることを明らかにして以来腫瘍組織の代謝が注目され、腫瘍組織についての酵素学的診断が行なわれて来た。細胞内酵素の分布は一様でなく多くの酵素が相互に機能的に結合して一つの臓器を作っており、Douglas (1963) によると700以上の酵素が知られている。そしてある種の腫瘍では特異的に特定の酵素活性に変動のあることも知られるに至った。

著者は今回泌尿器科腫瘍患者の腫瘍組織にお

ける2, 3の酵素活性を検討した臨床成績を報告する。

実験方法

過去2年間に広島大学医学部附属病院泌尿器科に来院した尿路性器腫瘍患者について、その摘出腫瘍組織についてその対照部分と共にLDH, LDH-isozymes, ALP, LAP, TAP, PAPを第I, II編と同様の方法で検討した。なお患者の選択については一定の基準はなく無作為的に行なった。

* 現京都大学教授

結 果

LDH

その平均は腎腫瘍組織は 64.8×10^8 Wróblewski 単位 (以下 WU と略記) であったのに対して対照は 66.6×10^8 WU を示し両者に差なく, Wilms 腫瘍の場合も腫瘍部分の 330.5×10^8 WU に比し対照も 274.5×10^8 WU と大差を認めなかった. 腎盂乳頭状癌では腫瘍組織は 39.6×10^8 WU, 対照は 54.0×10^8 WU で対照が高い値を示した. 膀胱腫瘍では対照部分は 32×10^8 WU であったのに対し, 腫瘍組織は 76.3×10^8 WU と明らかに高い値を示した. 病期との関係では浸潤度 A, B が 98.2×10^8 WU であったのに対し, C, D では 69.8×10^8 WU と低い値を示した. 悪性度との関係では分化度 I, II は 142.6×10^8 WU を示したのに対し, III, IV では 46.9×10^8 WU と低い活性を示した. 陰茎腫瘍では対照の平均 108.6×10^8 WU に比し, 腫瘍部分は 124.8×10^8 WU を示して大差を認めなかった (図 1).

LDH isozymes

膀胱腫瘍ではその対照は M型 20.8 (1.3, 19.5)%, H型 36.3 (17.8, 18.5)%, III分画 42.9% を示し, 腫瘍部分は M型 31.3 (7.1, 24.2)%, H型 30.3 (15.1, 15.2)%, III分画 38.4% であった. 病期との関係では

浸潤度 A, B の場合 M型 20.1 (7.1, 13.0)%, H型 42.8 (18.6, 24.2)%, III分画 37.1% であったのに対し, C, D では M型 32.6 (7.1, 25.5)%, H型 28.9 (14.8, 14.1)%, III分画 38.5% を示した. 悪性度との関係は分化度 I, II では M型 27.5 (5.9, 21.6)%, H型 37.8 (18.0, 19.8)%, III分画 34.7% を示し, また III, IV では M型 32.9 (7.6, 25.3)%, H型 27.2 (13.9, 13.2)%, III分画 39.9% を示した. 陰茎癌は対照部分の M型 51.3 (14.7, 36.6)%, H型 9.7 (7.8, 1.9)%, III分画 39.0% に対し, 腫瘍部分では M型 59.4 (17.1, 42.3)%, H型 9.4 (6.9, 2.5)%, III分画 31.2% を示した (図 2).

ALP

腎腫瘍組織は 668 King-Armstrong 単位 (以下 KAU と略記) でその対照部分は 315 KAU を示し増加があったのに対し, Wilms 腫瘍部分は 15 KAU で対照部分の 765 KAU に比し著明な減少を認めた. 腎盂乳頭状癌では 70 KAU であったのに対し, 対照部分は 30 KAU を示し腫瘍部分が高かった. 膀胱腫瘍では 216.6 KAU を示し対照部分の 343.5 KAU に比し低い活性を示した. 悪性度との関係をみると分化度 I, II では 160 KAU を, III, IV では 230.8 KAU を, 病期との

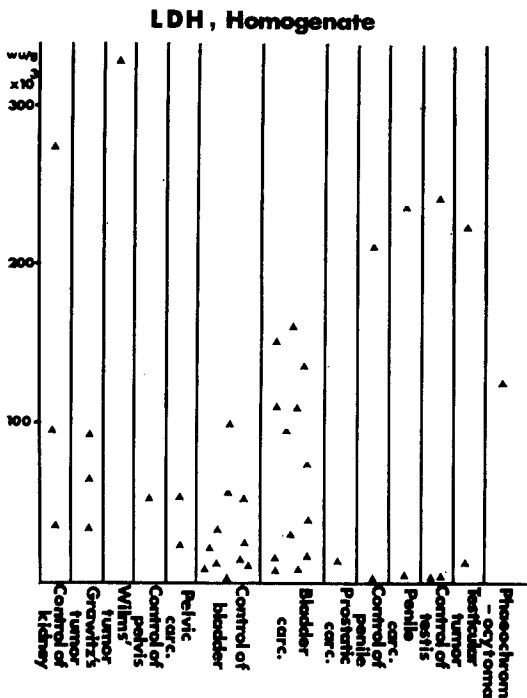


図 1

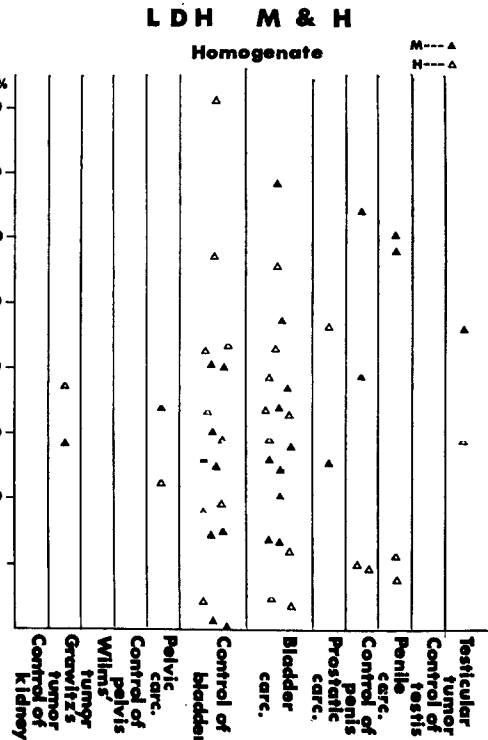


図 2

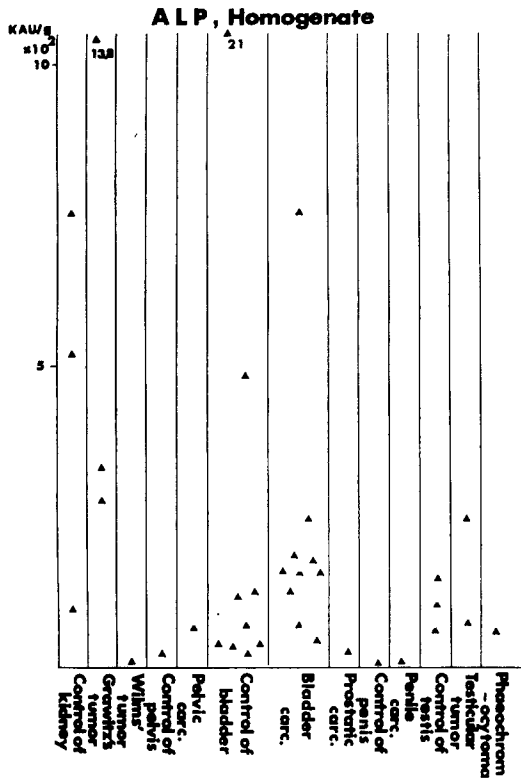


図 3

関係は浸潤度 A, B では 473 KAU, C, D では 152.4 KAU を示した。陰茎癌では対照 4 KAU, 腫瘍部分 13 KAU を示した (図 3)。

LAP

腎腫瘍では腫瘍部分は 1700 Goldberg-Rutenburg 単位 (以下 GRU と略記) で、対照部分の 9400 GRU に比し低い活性を示した。このことは Wilms 腫瘍でも同様であった。膀胱腫瘍組織では逆に腫瘍部分は 1741 GRU を示したのに対し、対照部分は 838 GRU を示した。病期、悪性度との関係は症例が少くはっきりしないが、浸潤度 A, B では 550 GRU, C, D では 2338 GRU を、また分化度 I, II では 550 GRU であり、III, IVでは 1742 GRU と腫瘍の悪性化と共にその活性増加がみられた (図 4)。

TAP

腎腫瘍および Wilms 腫瘍のいずれも対照部分に比し低い活性を示し、膀胱腫瘍では対照部分 193 KAU に対し腫瘍部分は 271 KAU と腫瘍部分で活性の増加がみられた (図 5, 6)。

これら酵素活性相互間にははっきりした関係を見出さなかった (図 7)。

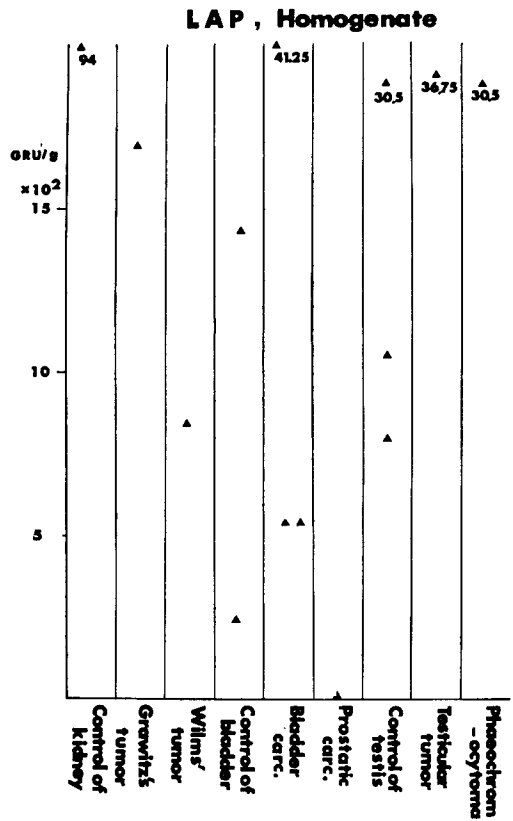


図 4

TAP, Homogenate

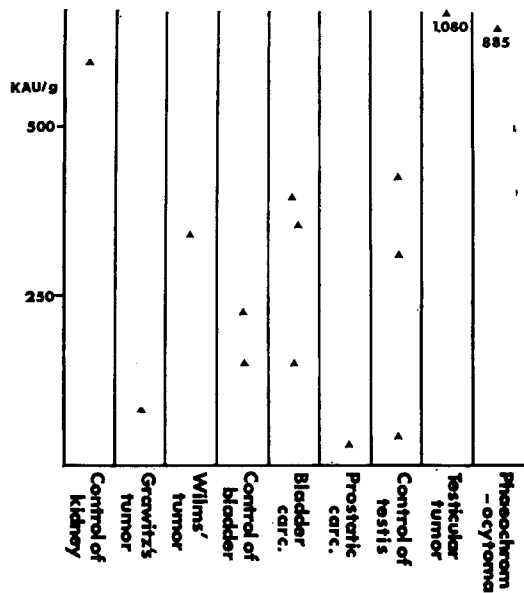


図 5

PAP, Homogenate

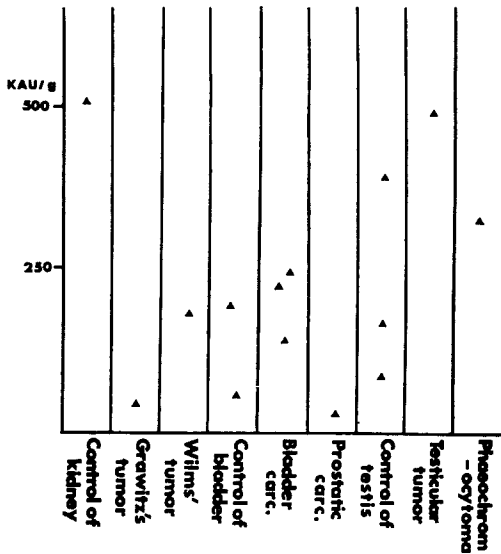


図 6

LDH vs ALP Homogenate

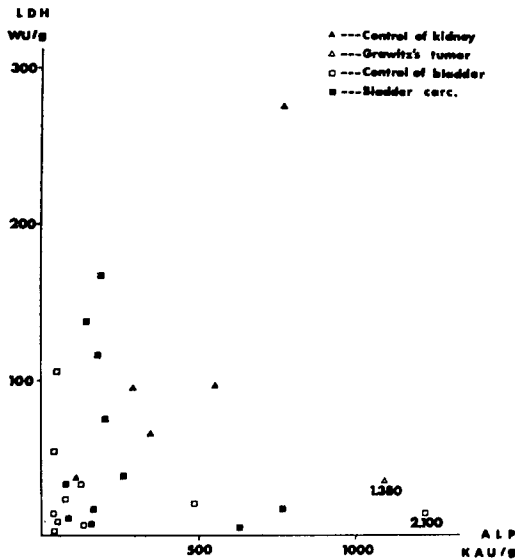


図 7

考 按

臨床診断に対し組織酵素活性を測定する方法
 卍 Chemical biopsy と称され間接的に体液の

酵素活性を測定するより有用なものである。担癌体では腫瘍に由来する酵素が血清に出現することを Warburg (1926) が明らかにして以来多くの検討が行なわれて来たが, Merten (1962) などは血清酵素活性測定の意義は少く組織での検討の必要性を強調した。臨床的に Biopsy を何時も十分とすることは困難なことが多いが, 研究の対象としては興味あるものである。しかしこの場合でも1つの臓器は多くの部分から成り立っており, その機能と直接関係のない要素も多く, 酵素の面だけで説明出来ない部分も多いようである。

対照と腫瘍組織の酵素活性の差については Greenstein (1954), Richterich (1958) を始め多くの報告があり, 量的にはかなりの差があるとされて来た。

LDH について Bär (1963), Hradec (1955), 仁平 (1967), 水原 (1967) などは高いと報告し, 組織化学的に Stolk (1960) は腎腫瘍で, Hradec (1955) は膀胱腫瘍で, Monis (1959) は直腸癌でこれが高いと報告した。著者の場合膀胱腫瘍では明らかに腫瘍部分で高い活性を認めたが, その他の腫瘍では大差を認めなかった。また高いはずの膀胱腫瘍でも病期, 悪性度との間に進行したものでは逆に低く, 特に分化度 III, IV の場合その活性の低下が見られた。このことは Hradec (1965) の述べるように間質量の関与も組織変性と共に無視出来ないものと考えられ, Goldman (1964) ののべるような組織像と LDH 活性の間に関係なしといった成績に反した。

Warburg (1923), Cori (1925) などにより腫瘍細胞が正常と異った代謝経路をもつことが明らかにされると共に, 電気泳動的に質的な差が正常の組織と腫瘍組織との間にあるか否かといったことについて Wróblewski (1961), Hill (1961) Wieland (1957) などが癌研究の方法論として Isozymes を用いた。すなわち彼等は好気性解糖の行なわれる腎, 心臓などでは H 型が高く, 肝, 悪性腫瘍のように嫌気性解糖の行なわれる組織では M 型の高いことを明らかにした。Pfleiderer (1961) は LDH Isozymes が癌化した場合胎児に似たパターン, すなわち LDH

Ⅲが最も多い割合を示すとした。人体の各種組織が特異の LDH pattern を有することは Vesell (1961) などによって報告されている。例えば心臓では V, ついでⅣ分画が高く、肝では I, II, Ⅲに山を有するものでこれを検討することにより疾患の状態を推定出来ることを Vesell (1957) が報告し、以後広く組織の Isozymes の検討が行なわれて来た。

しかし腫瘍組織 LDH isozymes pattern が幼若細胞に類似しないとする人(服部)もあって、今後の検討が待たれる所であるが、腫瘍細胞が代謝および呼吸に際して解糖の増大と共にそのエネルギーを Goldman (1964) ののべるような嫌気性解糖によって得ているという事実を認めれば、嫌気性解糖を行なう LDH の増加、特に腫瘍組織で I, II (M型)が増加するという Goldman (1964), Nissen (1965) などの説は容易に理解出来る。

泌尿器科領域における報告としては Denis (1962) が前立腺癌の組織でM型が高いとし、Goldman (1964) は高くはないとした。腎腫瘍について Goldman (1963, 1964), Macalalag (1964), 水原 (1957) などはM型が高いとした。仁平 (1967) は前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱腫瘍などで検討し共通してM型が増加することを明らかにしている。これに対し Nissen (1965) は腎腫瘍ではM型の増加がないと報告しており、なお見解は一定していない。著者の場合膀胱腫瘍以外については症例は少いが膀胱腫瘍では仁平と同様M型が対照群に比し高い割合を占めた。第Ⅲ分画に関しては Starkweather (1962) などに反しその増加を認めなかった。組織学的悪性度との関係で Goldman (1964) は乳癌でこれを検討し関係なしとしており、逆に De Roeth (1957) は卵巣腫瘍で検討し関係ありとしている。著者の場合病期との関係についてはM型は浸潤度 A, B の20.1%に比し、C, D では32.6%と増加があり、また悪性度との関係でも同様であった。第Ⅲ分画に関しては浸潤度 A, B では37.1%, C, D では38.5%, また分化度 I, IIでは34.7%, Ⅲ, IVでは39.9%といずれも悪性例ではより高いM型および第Ⅲ分画がみられた。悪性例のみで検討すれば De

Roeth (1957), Starkweather (1962) の述べるようにM型の増加と共に第Ⅲ分画の増加が認められたことは、悪性腫瘍の酵素学的診断が組織学的検討に一部代り得ることを暗示するものである。

約20年前 Breedis などが腎障害に際し尿中 ALP 活性の増加が起ることを報告し、また原田 (1967) は毒物や腎乏血を起さしめた場合、血清中 ALP が腎乏血の証明に役立つとした。腎腫瘍の場合にも同様腎乏血が起れば近位尿管に豊富に存在する ALP の血清への移行が行なわれるはずである。著者の症例で組織中での ALP 活性の低下が見られなかったことは、血清への移行と同時に組織中でもその活性が増加していることを示すと考えられる。これに対し膀胱腫瘍組織では対照に比し低い活性を示して病期の進行と共に減少の傾向を認めたこと、また Wilms 腫瘍で減少を示したことなどはその発生部位などと関係して当然であろう。以上より尿路腫瘍組織の ACP は診断的価値が少いものと考えられた。

LAP は ALP と共に腎、特に近位尿管に限局して存在するという特性があるので、この部分の障害に際し当然組織でもその活性が変化すると考えられ、主として尿中でこれが検討されて来た。著者の場合膀胱腫瘍ではその活性の増大があったのに対し、腎腫瘍で活性の低下がみられたことは腫瘍が LAP の多い部分を圧迫したためであると思わせる所見で、腎腫瘍の発生部位とも関係し興味ある成績である。

Lemon (1949) は膀胱腫瘍で ACP の増加があるとしている。このような事実は Gemori (1941) がすでに組織化学的に明らかにしている。著者の場合症例が少ないが腎腫瘍ではやや低かったのに対し、膀胱腫瘍では Lemon (1949) と同様高い活性を示すものが多かった。

以上の成績には変動が強いがこれは前にものべたように間質量が症例によって異なるためで、同時に間質量が多ければ酵素を抽出することに困難を伴うことも考慮すべきである。

組織を洗うことによって起る LDH 活性の損失について Goldman (1963) は 29~82%と報告しており、かなり溶解性の大きいものと考え

られる。また Isozymes でも Kaplan (1961) はM型の損失が起ることを明らかにしているし、他の酵素についても同様であろうと考えている。しかし今回の実験ではこれらについては同一条件ということだけに注意を払い特に考慮を行なっていない。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科において手術的に摘出された各種腫瘍組織について LDH, LDH Isozymes, ALP, LAP および ACP を検討し次のごとき成績を得た。

(1) LDH 活性は一般に変化が強く腫瘍部分で高い活性を示したが、病期、悪性度との関係では逆にその進行とともに活性が低下した。

(2) LDH isozymes pattern は病変の進行したものではM型の増加、第Ⅲ分画の増加がみられた。

(3) ALP 活性は腎腫瘍で高いものが多かった。病変の進行度との直接の関係はみられなかった。

(4) LAP は腎腫瘍で低下し、膀胱腫瘍で高かった。特に膀胱腫瘍では病変の進行と共にその活性増加がみられた。

(5) TAP は腎腫瘍で低く、膀胱腫瘍で高かった。

終るにあたり恩師加藤篤二前教授の御指導、仁平寛巳教授の御校閲を感謝致します。

文 献

- 1) 青木隆一：最新医学，**19**：428，1964.
- 2) Baker, R. & Goran, D.: *Cancer Res.*, **13**: 141, 1953.
- 3) Bär, U., Schmidt, F. W.: *Klin. Wschr.*, **41**: 977, 1963.
- 4) Bodansky, O.: *Cancer*, **8**: 1087, 1955.
- 5) Cori, C. F. & Cori, G. T.: *J. Biol. Chem.*, **64**: 11, 1925.
- 6) *ibid*: *ibid*, **65**: 397, 1925.
- 7) Denis, L. J. & Prout, G. R. Jr.: *Amer. Coll. Surg.*, **13**: 515, 1962.
- 8) *ibid*: *Invest. Urol.*, **1**: 101, 1963.
- 9) De Roeth, H.: *Cancer Res.*, **17**: 833, 1957.
- 10) Goldman, R. D. & Kaplan, N. O.: *Biochem. Biophys. Acta*, **77**: 515, 1963.

- 11) Goldman, R. D., Kaplan, N. O. & Hall, T. C.: *Cancer Res.*, **24**: 389, 1964.
- 12) Gomori, G.: *Arch. Path.*, **32**: 189, 1941.
- 13) Greenstein, J. P.: *Biochemistry of Cancer* 2 ed. New York, Academic Press, 1954.
- 14) 原田 彰・日台英雄：臨床泌尿器科，**21**：9，1967.
- 15) 服部 信：臨床科学，**1**：854，1965.
- 16) Hradec, E., Motlik, K., Merek, J., Pavlu, J. & Sula, J.: *Urologe*, **4**: 93, 1965.
- 17) Jewett, H. J. & Strong, G. H.: *J. Urol.*, **55**: 366, 1946.
- 18) Kaplan, N. O. & Liotti, M. M.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **94**: 701, 1961.
- 19) Lemon, H. M. & Wisseman, C. L.: *Science*, **109**: 233, 1949.
- 20) Macalalag, E. V. Jr. & Prout, G. R. Jr.: *J. Urol.*, **92**: 416, 1964.
- 21) Meister, A.: *J. Nat. Cancer Inst.*, **13**: 1263, 1950.
- 22) Merten, R. & Solbach, H. G.: *Acta Un. int. Cancer*, **18**: 1, 1962.
- 23) Monis, B., Nachlass, M. M. & Seligman, A. M.: *Cancer*, **12**: 1238, 1959.
- 24) 永原 篤・生駒文彦：日泌尿会誌，**58**：484，1967.
- 25) 仁平寛巳：皮膚と泌尿，**29**：249，1967.
- 26) Nissen, N. I. & Bohn, L.: *Europ. J. Cancer*, **1**: 217, 1965.
- 27) Pfeiderer, E. & Wachsmuth, D.: *Biochem. Z.*, **334**: 185, 1961.
- 28) Richterich, R.: *Enzymopathologie*, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer, 1958.
- 29) Starkweather, W. H. & Schoch, H. K.: *Biochem. Biophys. Acta*, **62**: 440, 1962.
- 30) Stolk, A.: *Proc. Kon. Ned. Akad. Wet. Ser. C*, **63**: 567, 1960.
- 31) Veenema, R. J., Fingerhut, B. & Girgis, A. S.: *J. Urol.*, **90**: 736, 1963.
- 32) Vesell, E. S. & Bearn, A. G.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, **94**: 96, 1957.
- 33) *ibid*: *J. Clin. Invest.*, **40**: 586, 1961.
- 34) Von Euler, H., Malmberg, M. & Gunther, G.: *Z. Krebsforsch.*, **45**: 425, 1937.
- 35) Warburg, O. & Minami, S.: *Klin. Wschr.*, **1**: 776, 1923.
- 36) Warburg, O.: *Stoffwechsel der Tumoren*, Berlin, Springer, 1926.
- 37) Waterman, N.: *Acta brev. Neerland*, **10**: 205, 1940.

(1967年8月24日特別掲載受付)