

## 膀胱癌における酵素学的研究

第1編 膀胱癌患者の糖負荷による血清 lactic dehydrogenase および  
その isoenzyme の変動について

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

森 浩 一\*

ENZYMOLOGICAL STUDIES IN TUMOR OF THE BLADDER  
PART I. CHANGES OF SERUM LACTIC DEHYDROGENASE AND  
ITS ISOENZYMES ON SUGAR LOADING IN THE PATIENTS WITH  
TUMOR OF THE BLADDER

Koichi Mori

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

There have been many papers regarding the changes of various enzyme levels in malignant diseases since Gutman's work in 1938 on acid phosphatase in carcinoma of the prostate. No enzymological diagnostic method specific for malignant diseases is, however, established yet.

Since the first report of Hill and Levi on high serum lactic dehydrogenase of the cancer-bearing individuals, this enzyme has been studied by many researchers. As to urogenital malignancies, enzymological studies were mainly focused on acid phosphatase and lactic dehydrogenase in carcinoma of the prostate, and few studies have been made on tumor of the bladder. Moreover, previous studies were not dynamic and did not follow the changes with course of time. Here the author tried a dynamic study on LDH and LDH isoenzymes as well as cholinesterase and transaminase by means of observation of changes after loading sugar.

In this part, a report was made on serum lactic dehydrogenase (SLDH) and its isoenzymes.

Thirty-eight patients with bladder tumor, either pre-treatment or post-treatment state and 13 controls were chosen for this study. Individuals showing fasting blood sugar higher than 120 mg/dl were excluded.

The subjects were placed on the diet of 2,400 calories per day. Sugar loading was given by drip infusion of 500 ml of 10% glucose in D/W for two hours, from 7.00 p. m. to 9.00 p. m. of each of two successive experimental days. Blood sample was obtained and submitted for measurement of SLDH and its V-fraction in the morning of each experimental day and the third day. Measurement of SLDH was carried out by using Iatron's kit on Caubard's method and that of V-fraction by thin layer gel electrophoresis on Wieme's method.

The results were as follows.

- 1) Only few cases showed glucosuria after infusion of the sugar fluid. No glucosuria was noted one hour after completion of infusion when blood sugar was that of pre-infusion level.
- 2) Patients with bladder tumor in pre-treatment state showed SLDH and SLDH-V fraction

\* 現職 県立広島病院泌尿器科

significantly higher than the controls in average ( $p < 0.05$ ). Percentage of cases showing abnormally high value did not exceed 23.7% for SLDH and 37% for SLDH-V fraction. Cases of high stage or high malignancy showed higher SLDH and SLDH-V fraction level than those of low stage or low malignancy.

3) Sugar loading produced significant drop of SLDH and SLDH-V fraction level in the pre-treatment patients group (SLDH:  $P_{0-48} < 0.01$ , SLDH-V:  $P_{0-48} < 0.02$ ), whereas no obvious change was observed in the controls.

Percentage of the patients who showed drop of the enzyme level greater than 20% remained 34.2% for SLDH and 40.7% for SLDH-V. The depression of the enzymes was significantly great in high stage or high malignancy group but not significantly great in the low stage or low malignancy group.

4) The patients of the post-treatment group did not show the changes of SLDH and SLDH-V after sugar loading as observed in the pre-treatment group.

As conclusion, the patients with pre-treatment bladder tumor showed SLDH and SLDH-V fraction higher than the controls. In some of them, SLDH and SLDH-V fraction were significantly lowered by sugar loading. Post-treatment group free of tumor recurrence showed the same pattern of the enzymes with the controls even after the sugar loading test. Therefore, this kind of study would be of help for clinical follow-up after treatment of bladder tumor.

## 緒 言

担癌生体における酵素学的研究の歴史は Gutman<sup>1)</sup> が1938年前立腺癌患者における酸性フォスファターゼ値の上昇を報告、さらに1943年 Warburg と Christian<sup>2)</sup> が Jensen sarcoma 移植シロネズミにおいて aldolase, triose isomerase 活性の上昇していることを報告したこと始まる。その後 Nesbit<sup>3)</sup> による前立腺癌患者における acid phosphatase 値上昇に関する追試、Fishman<sup>4)</sup> による担癌生体における  $\beta$ -glucuronidase 値上昇の報告と、研究、報告が相次ぎ一時は血清酵素値測定によって癌診断が可能になるのではないかとの希望ももたせるほどであった。しかし引続く数多くの研究により、また非腫瘍性の種々の疾患における酵素値追求の成績とも相まって、結局は癌に特有の酵素学的診断は見いだされておらず、現在でも補助的診断の域を脱していない。

一方、血清の lactic dehydrogenase (SLDH) が担癌生体の血清中において上昇しているという Hill & Levi<sup>5)</sup> の報告以来、本酵素について各種疾患における変動追求がおこなわれてきた。その結果 SLDH 上昇は必ずしも担癌生体に特有の変化ではないが、進行例においてはかなり高頻度上昇が認められるという点では諸家の報告は一致している。

尿路性器腫瘍に対する酵素学的追求は前立腺癌における acid phosphatase 値の追求、後に述べる SLDH 追求に関する一連の報告はあるが、膀胱癌患者に限定

した報告は石部らの一連の報告<sup>6,7)</sup> 白石<sup>8)</sup> の  $\beta$ -glucuronidase に関する酵素化学的研究のほかはほとんどみられない。また以上の各種研究報告は疾患の一時期における静的な面からとらえたものである。酵素系の変動を動的な面から追求した研究は Mustea<sup>9)</sup> の報告などがあるのみで非常に少なく、かつ種々の悪性腫瘍全体について比較検討したものである。Mustea<sup>9-12)</sup> は種々の腫瘍を有する患者および非腫瘍性疾患群に分けて糖負荷による酵素値の変動追求をおこなって次の成績を得ている。すなわち腫瘍群においては cholinesterase, cholesterol 値の有意の低下がみられ、血糖値、transaminase 値は上昇傾向を認めたが非腫瘍群にはこのような変動が認められなかった。

著者は膀胱癌患者に糖を負荷した場合の酵素系の変動という動的な追求を試み、糖代謝に関連する酵素として lactic dehydrogenase, 脂質代謝、蛋白代謝に関連する酵素としての cholinesterase, transaminase をとりあげて臨床的研究をおこなった。

第1編においては SLDH およびその isoenzymes についての成績を報告する。

## I 研究 方 法

### 1. 研究対象

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した末治療膀胱癌患者38例 (男子30例, 女子8例), および根治的治療をおこなった後1年以上臨床的に再発のみられない13例 (男子12例, 女子1例), また対照と

して陰嚢水腫、膀胱頸部硬化症などの限局性良性非増殖性疾患をもつが全身疾患のない13例(男子8例, 女子5例)を無選択的に用いた。その平均年齢はそれぞれ68.1 (R=48~79) 歳, 60.6 (R=48~73) 歳および52.3 (R=23~69) 歳である。また以上の症例は後に実験成績の項で述べる理由により、空腹時血糖値120 mg/dl 以下の者を対象とした。

2. 糖負荷方法と検査資料採取

研究対象患者はすべて入院のうえ実験第1日および第2日の48時間にわたって1日 2400 Cal, 同時に摂取蛋白質量を1日 40 g に制限した。次に Fig. 1 に示すように第1日の午前7時に負荷前値を得るために血液

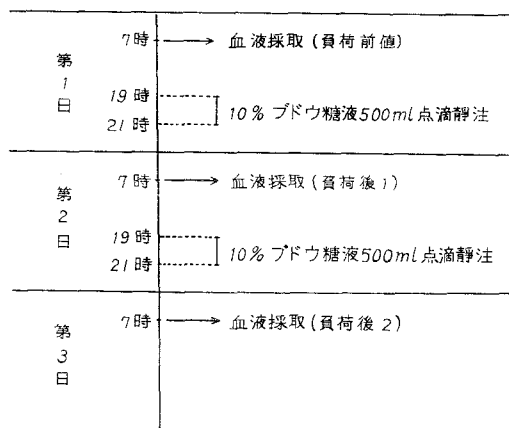


Fig. 1. ブドウ糖 50g 負荷方法

採取、同日の午後7時から9時までの2時間にわたって10%ブドウ糖液 500 ml (ブドウ糖50g) を点滴静注した。第2日にも同様の糖負荷をおこない、実験開始後24時間および48時間すなわち第2日の午前7時、第3日の午前7時に血液を採取して実験の終了とした。

3. 測定方法

血液を採取後直ちに血清を分離、この血清を検体としてSLDHはCaubard法<sup>13)</sup>に準じて島津QV-50分光光度計でこれを測定し Wroblewski Units/ml で示した。

LDH isoenzymeはWieme<sup>14)</sup>の方法に準じて薄層寒天ゲル電気泳動法でおこなった。すなわち寒天はNobel special agar (Difco) を用い、これをバルビタール緩衝液 (pH: 8.4,  $\mu=0.025$ ) に1%溶液として溶解し、これにPVP (和光純薬, K=90) を1%になるように加え、緩衝槽には同様緩衝液で $\mu=0.1$  のものを用いた。Yakulisら<sup>15)</sup>の方法に準じて12 mm の溝を作り、資料 10  $\mu$  l を正確に注入し、4°C で20 V/cm 40分泳動した。泳動後寒天ゲル板を Table 1 の

Table 1. 基質, 色素混合液の組成

sodium lactate (1.0 M)	1.5 ml
$\beta$ -DPN	4.5 mg
phenazine methosulfate 2 mg/ml	1.5 ml
N TB 5mg/ml	1.5 ml
NaCN (0.1 M)	2.5 ml
phosphate buffer pH 6.0 (0.1 M)	2.5 ml
H <sub>2</sub> O	6.5 ml

ごとき組成の基質、色素混合液内に入れ 37°C, 1時間孵卵器内においた。染色後軽く水洗し、メタノール、水、氷酢混合液 (5:5:1) に10分間浸し、脱色固定、じゅうぶん水洗のうえ乾燥した。LDH isozyme zymogramはBeckmann R-110を用い、530 m $\mu$  の filter で測定をおこなった。

4. 膀胱癌の進展度および悪性度の検討

以上により各症例の実験成績を得た後に、根治的手術をおこなった膀胱癌患者の手術所見、摘出標本あるいは経尿道的生検資料の病理組織学的検索、各種X線検査などによって病変の進展度をJewett<sup>16)</sup>の方法で、また腫瘍細胞の組織学的悪性度をBroders<sup>17)</sup>の方法によって分類した。進展度では膀胱筋層までの腫瘍細胞浸潤 stage O~B を low stage, それ以上の浸潤から遠隔転移を認めたものまで stage C~D を high stage と2群に分け、悪性度では grade I~II を low grad, grade III~IV を high grade の2群に分け、各群における実験成績との関連、平均値ならびに異常値を示す割合を比較検討した。各群の症例数は low stage 14例, high stage 24例, また low grade 13例, high grade 25例であり、その平均年齢はそれぞれ65.7 (R=48~75) 歳, 69.6 (R=54~79) 歳, 66.2 (R=48~77) 歳, 69.1 (R=54~79) 歳であった。

II 実験成績

1. 膀胱癌患者の糖負荷による血糖および尿糖の変動について

糖負荷方法とそれともなう血糖、尿糖の推移を知るための予備実験として、膀胱癌患者で空腹時血糖が120 mg/dl 以下の9例と空腹時血糖が121 mg/dl 以上の2例に対し Fig. 1 の糖負荷をおこないつつ Table 2a, b に示す各時点で血糖、尿糖を測定した。すなわち10%ブドウ糖液 500 ml を2時間で点滴静注する投与方法による血糖および尿糖の変動は Table 2a, b に示した。空腹時血糖が120 mg/dl 以下の9例では糖液点滴中の血糖値は132 mg/dl から220 mg/dl に分布し、4例に軽度の尿糖を認めた。また尿糖陽性と血

Table 2a. 空腹時血糖 120mg/dl 以下の症例における10%糖液 500 ml, 2時間点滴静注法による血糖および尿糖の変動

症例 No.	年齢	性	試料採取時間		空腹時血糖値	投与開始後		投与終了後		第1回投与	第2回投与
			検査	mg/dl		10分	70分	直後	60分	後10時間	後10時間
1	80	男	血糖値	mg/dl	100	132	144	170	110	106	110
			尿糖		—	—	—	—	—	—	—
2	59	男	血糖値	mg/dl	86	220	190	174	70	90	92
			尿糖		—	—	—	—	—	—	—
3	60	男	血糖値	mg/dl	118	150	164	140	100	125	115
			尿糖		—	—	—	—	—	—	—
4	71	男	血糖値	mg/dl	116	146	152	162	128	120	128
			尿糖		—	—	—	—	—	—	—
5	73	男	血糖値	mg/dl	108	168	180	176	108	114	124
			尿糖		—	—	+	—	—	—	—
6	56	女	血糖値	mg/dl	90	170	158	166	114	102	98
			尿糖		—	—	—	—	—	—	—
7	60	男	血糖値	mg/dl	106	146	148	174	122	126	111
			尿糖		—	—	—	+	—	—	—
8	76	男	血糖値	mg/dl	88	190	216	180	98	94	101
			尿糖		—	+	+	—	—	—	—
9	54	男	血糖値	mg/dl	104	156	178	164	103	118	109
			尿糖		—	—	+	—	—	—	—

Table 2b. 空腹時血糖 121 mg/dl 以上の症例における10%糖液 500 ml, 2時間点滴静注法による血糖および尿糖の変動

症例 No.	年齢	性	試料採取時間		空腹時血糖値	投与開始後		投与終了後		第1回投与	第2回投与
			検査	mg/dl		10分	70分	直後	60分	後10時間	後10時間
10	68	女	血糖値	mg/dl	165	390	480	490	400	192	170
			尿糖		+	卅	卅	卅	卅	+	+
11	61	男	血糖値	mg/dl	140	320	390	380	360	188	160
			尿糖		—	卅	卅	卅	卅	+	+

糖値との間には比例関係はみられず、これは腎の糖排出閾値(耐糖能)の個人差によるものと思われた。点滴終了後1時間の10時の値は70~128 mg/dl に分布し、ほとんど糖負荷前の値にもどっていて尿糖も認めなかった。第1回の糖負荷後10時間目の翌朝午前7時および第2回目の糖負荷後10時間目の翌々朝午前7時の血糖値も90~128 mg/dl に分布し、負荷前の状態と大差なく、尿糖も認めなかった。一方、空腹時血糖が121 mg/dl 以上であった2例では Table 2b に示すごとく点滴中の血糖値は320 mg/dl から490 mg/dl に分布し、かつ高度の尿糖を認めた。また点滴終了後1時間の10時の血糖値もそれぞれ400 mg/dl, 360 mg/dl と高血糖が持続し尿糖も高度であった。翌朝午前7時の値も192 mg/dl, 188 mg/dl で尿糖も陽性であった。

以上の成績をまとめてみると以下のごとくである。糖尿病の病歴がなく空腹時血糖値が120 mg/dl 以下の者では糖液投与中は軽度の血糖上昇を認め、少数例

に軽度の尿糖を認めたが投与終了後1時間で空腹時値に近い値に復帰し、尿糖は証明せず、投与終了後10時間の翌朝7時においても同様で、この投与法を2日間にわたって2回施行しても血糖および尿糖に異常を認めなかった。これに対し空腹時血糖が121 mg/dl 以上の異常高値を示した2例では糖液投与中、投与終了後1時間、10時間にわたって高血糖が持続し、同時に高度の尿糖を証明した。したがって高齢者においては正常者でも空腹時血糖が高い傾向にあることを考慮に入れ、120 mg/dl を正常者上限とし空腹時血糖120 mg/dl 以下の症例で本実験をおこなった。

## 2. 膀胱癌患者の治療前の SLDH について

膀胱癌患者治療前の SLDH は 200~648 Wroblewski Units (以下 W U と略記する) に分布し、その平均値は 362.9 W U であった。一方対照群では 180~469 W U に分布し、平均値は 334.2 W U であり腫瘍群では対照群に比し有意に高い値を示した ( $p < 0.05$ )。

次に異常値を示した割合についての検討であるが、著者の測定法における正常値上限は対照群の平均値+2 S. D. である 450 W U とし、451 W U 以上を異常高値とした。異常値を示した割合は膀胱癌群では38例中9例 (23.7%) であったのに対し、対照群では13例中1例 (7.6%) と膀胱癌群に異常値を示すものが多かった。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage では 250~455 W U に分布し、その平均値は 316.9 W U, high stage では 200~648 W U に分布し、その平均値は 389.7 W U と low stage 群に比し high stage 群では有意に高い値を示した (p<0.05)。

また 451 W U 以上の異常値を示した症例数は low stage では14例中1例 (7.1%), 一方 high stage では24例中8例 (33.6%) と病期の進展にともなって SLDH の増加する症例が多くみられた。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

low grade では 250~455 W U に分布し、その平均値は 333.6 W U, high grade では 200~648 W U に分布し、その平均値は 378.1 W U と high grade のほうが高かったがその差は有意でなかった。異常値を示した症例数は low grade では13例中2例 (15.4%), high grade では25例中7例 (28%) であり、組織学的悪性度の差にもとづく SLDH への影響は少なかった。

3. 膀胱癌患者の治療前の SLDH-V 分画について  
膀胱癌患者治療前の SLDH-V 分画は 0~16.84 W

U, と広い範囲に分布し、平均 2.89 W U, 一方、対照群のそれは 0~4.1 W U に分布し、平均 0.59 W U であり、膀胱癌群は対照群に対して有意に高い SLDH-V 分画値を示した (P<0.05)。

著者の測定法における SLDH-V 分画の正常値上限は対照群の平均値+2 S. D. である 3.36 W U とした。異常値を示した症例数は対照群では11例中2例 (18.2%), 膀胱癌群では27例中10例 (37%) と膀胱癌群に異常値を示すものが多かった。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage では 0~8.65 W U に分布し、平均値は 1.49 W U, high stage では 0~16.84 W U に分布し、平均 3.71 W U と浸潤度が増すに伴ってやや高い値を示したがその差は有意ではなかった。

また異常値を示した症例数は low stage の10例中3例 (30%) に対し、high stage では17例中7例 (41.2%) と進行している症例で高い値を示すものが多かったが、その差は有意ではなかった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

low grade では 0~8.65 W U に分布し、平均 1.05 W U を示したのに対し、high grade では 0~16.84 W U に分布し、平均 3.81 W U と悪性度の高いものが高値を示しその差は有意であった (P<0.05)。

異常値を示した症例数は low grade が9例中1例 (11.1%), high grade が18例中9例 (50%) と悪性度の高くなるとともに SLDH-V 分画の増加するものが多かった。

4. 未治療膀胱癌患者の糖負荷による SLDH の変

Table 3. 糖負荷にともなう SLDH の変動

(mean ± S.E. WU で示す)

症 例	症 例 数 (平均年齢)	負 荷 前 値	負 荷 開 始 後 24時間	負 荷 開 始 後 48時間
対 照 群	13 (44.9)	(R=180~469) 334.2±18.1	(R=240~434) 340.1±18.0	(R=200~446) 346.1±20.3
未 治 療 膀 胱 癌 群	38 (68.1)	(R=200~648) 362.9±16.8	(R=200~521) 347.5±13.7	(R=180~518) 334.0±13.6*
low stage	14 (65.7)	(R=250~455) 316.9±18.7	(R=220~420) 312.0±16.9	(R=180~420) 305.1±18.4
high stage	24 (69.6)	(R=200~648) 389.7±23.2	(R=200~521) 368.3±18.4	(R=190~518) 350.9±18.3**
low grade	13 (66.2)	(R=250~455) 333.6±19.9	(R=245~455) 331.1±19.4	(R=200~440) 328.2±20.0
high grade	25 (69.1)	(R=200~648) 378.1±23.6	(R=200~521) 356.1±18.4	(R=180~518) 337.0±18.3***
膀 胱 癌 治 療 後 群	13 (60.6)	(R=166~500) 299.9±28.4	(R=175~480) 301.8±25.4	(R=190~450) 309.1±23.3

\* P<sub>0~48</sub> < 0.01

\*\* P<sub>0~48</sub> < 0.02

\*\*\* P<sub>0~48</sub> < 0.005

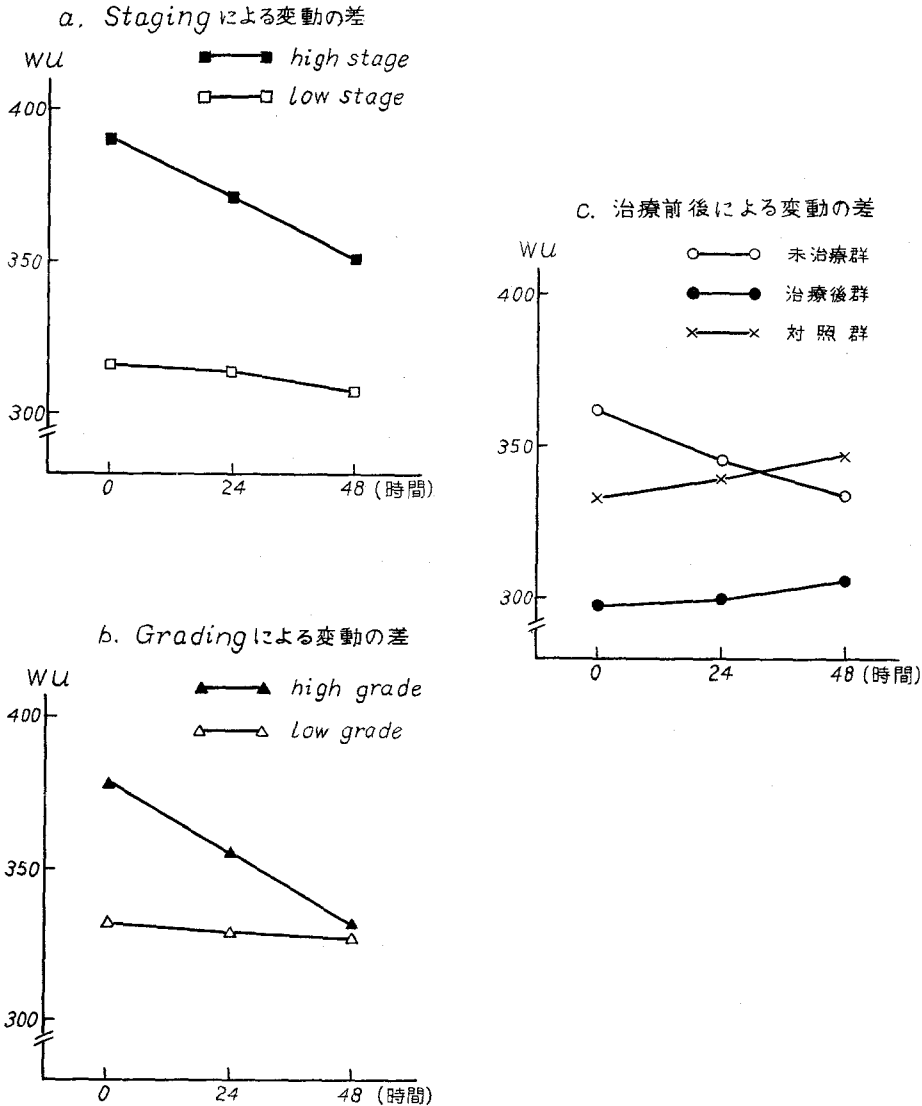


Fig. 2. 糖負荷による SLDH の変動

動について (Table 3, Fig. 2)

未治療膀胱癌患者の糖負荷による変動は、負荷前値、24時間後、48時間後の SLDH がそれぞれ平均値で 362.9 W U, 347.5 W U, 334.0 W U を示し、糖負荷により低下がみられ、48時間後の値は負荷前値に比し有意に低かった ( $P < 0.01$ )。一方、対照群ではそれぞれ 334.2 W U, 340.1 W U, 346.1 W U と負荷前値に比し明らかな変動は示さなかった。

症例別に検討してみると、48時間後の値が負荷前より20%以上低下した症例数は膀胱癌群では38例中13例 (34.2%) であったのに対し、対照群では13例中1例もなく、膀胱癌群に低下するものが明らかに多く、そ

の差は有意であった ( $P < 0.05$ )。さらに糖負荷前に異常高値を示した症例の中で48時間後に20%以上低下したものは9例中5例 (55.5%) であった。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage ではそれぞれ 316.9 W U, 312.0 W U, 305.1 W U と糖負荷に伴う低下は有意でなかったのに対し、high stage では 389.7 W U, 368.3 W U, 350.9 W U と低下傾向がより明らかで、48時間後の値は負荷前値に比し有意に低かった ( $P_{0-48} < 0.02$ )。

症例別では糖負荷前の値に比し20%以上低下した症例は low stage で14例中3例 (21.4%) であったのに対し、high stage では24例中10例 (41.7%) と病変の

進展に伴ってその値の低下するものが多かった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

low grade ではそれぞれ 333.6 W U, 331.1 W U, 328.1 W U を示したのに対して, high grade ではそれぞれ 378.1 W U, 356.1 W U, 337.0 W U とここでも悪性度の高い群に低下傾向が著しく, 後者の48時間後の値は糖負荷前に比し有意に低かった ( $P < 0.05$ ).

一方, 症例別では糖負荷前値に比し48時間後の値が20%以上低下した症例数は low stage では13例中2例 (15.4%), high grade では25例中11例 (44%) と悪性度の高いものに低下するものが多くみられた。

5. 未治療膀胱癌患者の糖負荷による SLDH-V 分画の変動について (Table 4, Fig. 3)

膀胱癌群の糖負荷による変動は負荷前値, 24時間後, 48時間後の SLDH-V 分画がそれぞれ平均値で 2.89 W U, 2.26 W U, 1.48 W U と糖負荷によって SLDH と同様に低下がみられ, 48時間後の値は負荷前値に比し有意に低かった ( $P_{0-48} < 0.02$ ). 一方, 対照群ではそれぞれ 0.59 W U, 0.61 W U, 0.50 W U と負荷前に比しやや低下傾向がみられたが, その変動は有意でなかった。

また48時間後の値が負荷前値より20%以上低下した症例数が膀胱癌群では27例中11例 (40.7%) であったのに対し, 対照群では13例中2例 (15.4%) と膀胱癌群に低下するものが多くみられた。さらに負荷前に異常高値を示した症例の中では48時間後に20%以上低下したものは10例中7例 (70%) であった。

a) 膀胱癌の浸潤度との関係

low stage の変動はそれぞれ 1.49 W U, 1.33 W U, 0.79 W U, high stage の変動は 3.71 W U, 2.81 W U, 1.88 W U と, ともに糖負荷によって低下傾向を認め, high stage の48時間後の低下は負荷前に比し有意であった ( $P_{0-48} < 0.05$ ).

症例別では48時間後の値が負荷前値より20%以上低下した症例数は low stage では10例中3例 (30%), high stage では17例中8例 (47.7%) と進行した症例に低下するものが多かった。

b) 膀胱癌の組織学的悪性度との関係

low grade の変動がそれぞれ 1.05 W U, 0.74 W U, 0.65 W U, high grade の変動は 3.81 W U, 3.02 W U, 1.89 W U, と両者ともに低下傾向がみられたが, high grade の48時間後の低下は負荷前値に比し有意であった ( $P_{0-48} < 0.05$ ).

負荷前値に比し48時間後の値が20%以上低下した症例数は low grade では9例中1例 (11.1%) であったのに対し, high grade では18例中10例 (55.5%) と悪性度の高いものに低下するものが多くみられた。

6. 膀胱癌の根治的治療後の患者における糖負荷による SLDH の変動について (Table 3, Fig. 2)

膀胱全摘除術, 部分切除術などの根治的手術をおこなった後1年以上経過し, 臨床的に再発のみられない13例の負荷前, 24時間後, 48時間後の SLDH はそれぞれ 299.9 W U, 301.8 W U, 309.1 W U であった。負荷前値は対照群のそれより低く, 膀胱癌群治療前の平均値 362.9 W U に比し有意に低かった ( $P$

Table 4. 糖負荷にともなう SLDH-V 分画の変動

(mean  $\pm$  S.E. W U で示す)

症 例	症 例 数 (平均年齢)	負 荷 前 値	負 荷 開 始 後 24時間	負 荷 開 始 後 48時間
対 照 群	11 (45.6)	(R=0~4.8) 0.59 $\pm$ 0.39	(R=0~5.9) 0.61 $\pm$ 0.49	(R=0~6.3) 0.50 $\pm$ 0.35
未 治 療 膀 胱 癌 群	27 (67.3)	(R=0~16.84) 2.89 $\pm$ 0.47	(R=0~12.32) 2.26 $\pm$ 0.43	(R=0~7.77) 1.48 $\pm$ 0.28*
low stage	10 (64.3)	(R=0~8.65) 1.49 $\pm$ 0.78	(R=0~6.30) 1.33 $\pm$ 0.56	(R=0~3.78) 0.79 $\pm$ 0.31
high stage	17 (69.8)	(R=0~16.84) 3.71 $\pm$ 0.83	(R=0~12.32) 2.81 $\pm$ 0.79	(R=0~7.77) 1.88 $\pm$ 0.69**
low grade	9 (65.1)	(R=0~8.65) 1.05 $\pm$ 0.49	(R=0~6.30) 0.74 $\pm$ 0.38	(R=0~3.78) 0.65 $\pm$ 0.32
high grade	18 (68.9)	(R=0~16.84) 3.81 $\pm$ 0.84	(R=0~12.32) 3.02 $\pm$ 0.81	(R=0~7.77) 1.89 $\pm$ 0.77***
膀 胱 癌 治 療 後 群	10 (62.3)	(R=0~13.14) 2.22 $\pm$ 0.86	(R=0~12.05) 2.08 $\pm$ 0.94	(R=0~13.76) 2.13 $\pm$ 0.87

\*  $P_{0-48} < 0.02$

\*\*  $P_{0-48} < 0.05$

\*\*\*  $P_{0-48} < 0.05$

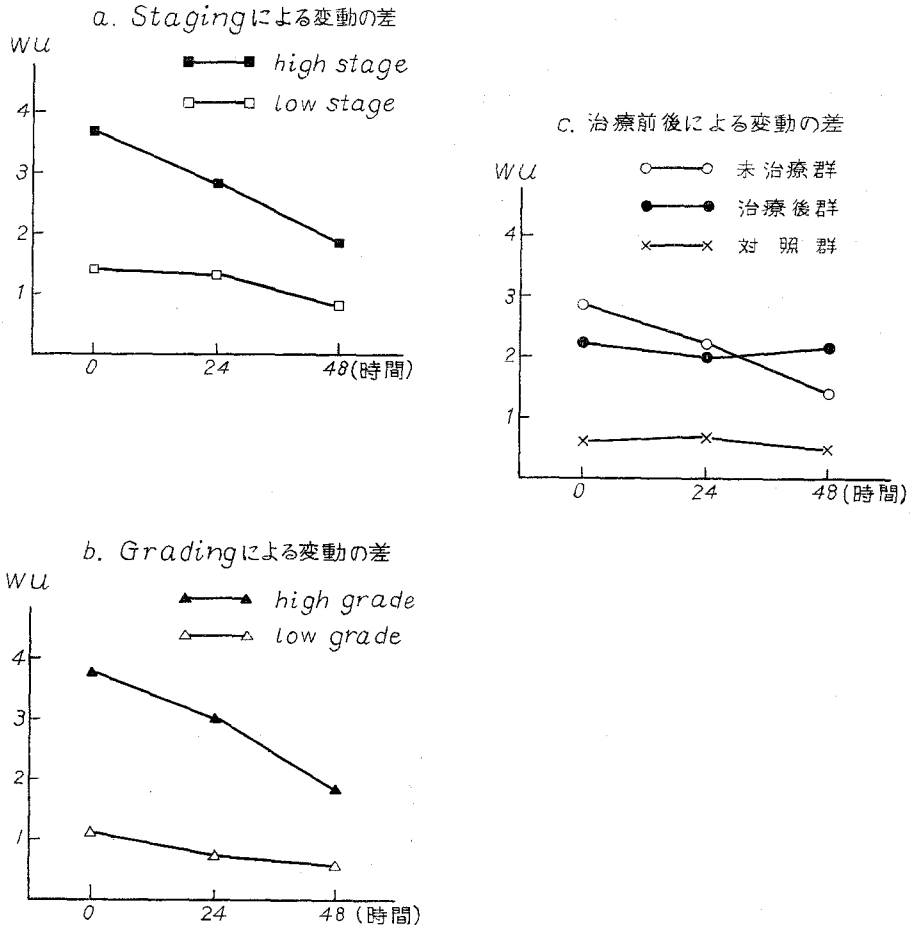


Fig. 3. 糖負荷による SLDH-V 分画の変動

<0.02). また異常高値を示した症例は13例中1例(7.7%)のみであった。

糖負荷による変動も上にするにしたように、治療前膀胱癌群にみられた低下傾向は認められず、むしろやや上昇し、対照群に近い変動を呈した。また48時間後の値が負荷前値より20%以上低下した症例は1例もみられなかった。

7. 膀胱癌の根治的治療後の患者における糖負荷による SLDH-V 分画の変動について (Table 4, Fig. 3)

その変動として負荷前、24時間後、48時間後の値はそれぞれ平均値で2.22 W U, 2.08 W U, 2.13 W Uであった。負荷前値は対照群の0.59 W U に対し2.22 W U と高値を示し治療前膀胱癌群に近い値であったが、糖負荷による変動は対照群と同様にほとんどみられず、治療前膀胱癌群にみられた低下傾向は認められなかった。また負荷前値に比し48時間後の値が20%以上低下した症例は10例中1例(10%)のみであった。

### III 考 察

糖50gを負荷する方法として10%ブドウ糖液500mlを静脈内投与した場合、腎の排泄閾値を越えたものが尿中に排泄されることが予想される。50gの糖を一時的に経口的、経静脈的に投与した場合一過性の高血糖および尿糖を証明することはよく知られた事実である。一方、成書<sup>10)</sup>では正常人に0.8g/kgの糖を1時間で静注してもじゅうぶん利用されて糖尿をきたさないとされている。著者は50gの糖(10%ブドウ糖液500ml)を2時間かけて静注し、空腹時血糖が120mg/dl以下の症例と121mg/dl以上の症例に分けてTable 2a, bのような成績を得た。すなわち空腹時血糖が120mg/dl以下の例においては糖液静注により最高血糖値220mg/dlを呈した例を含めて一過性の尿糖を証明したのは9例中4例であり、その程度は軽度であった。しかも点滴静注終了後1時間の時点では全例血糖値は空腹時のレベルにもどっており、尿糖も認めなか



った。West ら<sup>19)</sup>は 25 g のブドウ糖を一時に静注すると 1 g の糖が尿中に排泄されると報告している。一方 Frankson<sup>20)</sup>によれば糖静注後一定時間内の血糖値の減衰率は糖の同化(細胞内移行)を示すとしているが(静注後15~60分)、今回の実験において Table 2a, b の成績は膀胱癌患者に負荷された糖が腎から排泄されることなく大部分細胞内に移行したと解釈される。以上の結果から空腹時血糖値 120 mg/dl 以下の症例に限定して実験を続け、SLDH, SLDH-V 分画値の変動について検討した。

Warburg and Christian<sup>2)</sup>が腫瘍をもったラット血清中において解糖の亢進していることを明らかにして以来、悪性腫瘍患者について数多くの血清酵素、とくに LDH の診断的価値についての検討がおこなわれてきた<sup>5, 21, 22)</sup>。

SLDH 測定は各種疾患における補助的診断法として注目され、とくに心筋硬塞、肝疾患、貧血症、悪性腫瘍などで SLDH が上昇することが報告されてきた。LDH は細胞内に広く分布し、NADH<sub>2</sub> の存在下に乳酸から焦性ブドウ酸への転換を触媒する酵素として知られている。一方、悪性腫瘍組織における代謝系の変化、とくに解糖系の特異性は Warburg 以来よく知られたところで、呼吸に比し解糖が優先するとされてきた。そうした意味で解糖に関連した酵素としての SLDH に関して Hill & Levi<sup>2)</sup>の報告以来多くの研究がおこなわれてきた。また LDH はその isoenzyme に関する研究が最もおこなわれている酵素で、1950年 Meister<sup>23)</sup>のウシ心筋に関する知見以来、ある種の疾患ではその特異的パターンも認められ臨床的に応用されている。しかし悪性腫瘍に関してはまだ isoenzymes の統一的模式は認められるに至っていない。

尿路性器腫瘍については実験腫瘍に関する Jasmin ら (1968)<sup>24)</sup>、Murphy ら (1966)<sup>25)</sup>の報告、また臨床的には Riggins ら (1963)<sup>26)</sup>、Warren ら (1962)<sup>27)</sup>の報告がある。わが国においては楠ら (1964)<sup>28)</sup>、阿部ら (1965)<sup>29)</sup>、仁平ら (1967)<sup>30)</sup>、石部 (1969)<sup>31)</sup>などの報告があるが、膀胱癌のみにおける研究はほとんどない。

SLDH の正常値については 100~400 W U とするものが多く<sup>32, 33)</sup>、自験例の 334±58 W U はこれら先人の報告に一致するものである。SLDH の年齢による変動は40歳台以上ではほとんどみられず<sup>34)</sup>、青木ら<sup>35)</sup>は14歳以上の成人では年齢、性別による変動はほとんどないとしている。したがって今回の実験で対照群の平均年齢が腫瘍群に比しやや低い、SLDH の比較検討に際しこの年齢差は無視してよいものと思

われる。

SLDH は悪性腫瘍を有する患者で上昇することが多く、その診断的価値についての検討がおこなわれ、Hill & Levi<sup>2)</sup>は悪性腫瘍患者の96%で上昇がみられたとしたが、一方 Lührs ら<sup>21)</sup>40%、Erickson ら<sup>36)</sup>58%、Zimmerman と Weinstein<sup>37)</sup>50%、などの成績があげられてきた。自験例では対照群に比し有意に高い平均値を得たが、異常値を示す割合はわずか20%にすぎず、膀胱癌の診断に対する SLDH 測定の臨床的意義が乏しいことが知られた。

疾患の進展にともなって SLDH の上昇することが知られ<sup>22, 38)</sup>、自験例でもこれと同様の成績で進行例では非進行例に比し SLDH の上昇傾向を認め、同時に異常値を示す割合も高かった。しかしこの頻度という点になると異常値を示す割合は33.6%にすぎず、末期膀胱癌の診断においても SLDH に大きな期待はもてないといえる成績である。

細胞学的悪性度と SLDH の関係については、悪性度の高いものほど SLDH の上昇がみられるとの報告もある。しかし自験例で組織学的悪性度により low grade と high grade の2群に分けて検討した場合に、SLDH の平均値および異常値を示す割合のいずれにおいても両群間に有意の差を認めなかった。このことは悪性腫瘍の場合に腫瘍組織の一部に壊死をきたすことが多いこと、あるいは生体内に占める腫瘍組織の比率などの点から、SLDH は生体の総体的な生物学的活性に主として支配されるためと考えられる。

前述のごとく悪性腫瘍組織においては嫌気性解糖の亢進がみられ、これに糖を負荷することによりこれらの異常に変動がみられることが報告されている<sup>9-12)</sup>。このことから著者は膀胱癌患者に糖を負荷した場合の変動について酵素学的追求をおこない、治療前の膀胱癌患者においては対照群に比較して糖負荷により SLDH が有意に低下することを認めた。また糖負荷により SLDH が20%以上減少した者が対照群では1例もなかったのに対して、膀胱癌群では34.2%に認められ、さらに糖負荷前に異常高値を示した9例では糖負荷による20%以上の SLDH の減少例は55.5%に認められた。そして手術的に膀胱癌を除去して1カ年以上再発、遠隔転移などを認めない膀胱癌治療群においては、対照群と同様に糖負荷による SLDH の低下を認めなかった。Mustea は SLDH に関する成績は報告していないが、cholinesterase, cholesterol 値について著者と同様に糖負荷による変動を腫瘍群において認めている。

以上のごとく治療前の膀胱癌患者において糖負荷に

よる SLDH の低下傾向を明らかに認めたが、20%以上減少した症例の頻度は34.2%と低く、また糖負荷前に SLDH の異常高値を示したものにおいても55.5%で高い頻度とはいえない。したがって膀胱癌の診断という点では、従来の SLDH による診断の精度と大差ないものと思われる。しかし治療後再発、遠隔転移を認めない症例では対照群と同様に糖負荷による SLDH の低下を認めなかったことから、膀胱癌の手術的除去後の follow-up に大きな臨床的価値があるものと考えられる。

Isoenzyme はこんにち悪性腫瘍診断にとって珍しいものではなく、臨床医学においても広く利用されている。SLDH-V 分画の正常値は報告者によって吉田(順)<sup>39)</sup> 0.4%, Van der Helm ら<sup>40)</sup> 0.5%, Bergerman<sup>41)</sup> 6.9%, Wieme ら<sup>42)</sup> 8.0%とかなり異なるが、自験例では 0.59 W U (0.23%) とこれら先人の成績より低い値を示した。

悪性腫瘍患者では嫌気性解糖の程度に合せて LDH-V 分画の増加することが明らかにされてきた (Pfleiderer ら<sup>43)</sup>)。自験例でも対照群に比し膀胱癌群では有意に高く上述と同様の成績であったが、異常値を示す割合はなお37%にすぎず、臨床診断の目的には価値の少ないことが知られた。また病変の進展にともなって SLDH-V 分画の増加することが知られ<sup>44,45)</sup>、自験例でも同様の成績が得られた。しかし異常値を示す割合は進行した症例でも41.2%にすぎないので、診断のみならず病変の進行度を推定する検査としても不じゅうぶんなものといわざるを得ない。

未分化癌では分化癌に比し SLDH-V 分画が高いとの報告がある<sup>39)</sup>。自験例でも low grade 群に比して high grade 群では SLDH-V 分画が有意に増加しているのが認められた。しかし異常値を示した割合は high grade 群でもなお50%にとどまった。

糖負荷によって膀胱癌患者では負荷前値に対し有意に SLDH-V 分画の減少がみられ、このことは投与された糖が腫瘍組織にも利用されたことを示すものと思われる。しかし20%以上減少したものは全体としては40.7%であり、治療前異常高値を示したものにおいては70%とかなり高い頻度が認められた。そして膀胱癌を手術的に除去した症例群においては糖負荷による変動がみられなくなり対照群と同様のパターンを示した。

SLDH のみでなく SLDH-V 分画の測定と、さらに糖負荷にともなる変動追求といった動的な検査の導入により膀胱癌の診断面、とくに手術的に膀胱癌を除去したあとの経過追求において非常に有用な方法と考えられる。

膀胱癌では腫瘍により産生される酵素の大半が尿中に排泄されると推定されているが、膀胱癌に合併頻度が高い尿路感染症においても尿中 LDH 活性の上昇が認められている。このことが診断面における尿中 LDH 活性測定の臨床的価値を減じている理由の一つで、現在のところこの難点の解決は困難と考えられる。したがって糖負荷による SLDH および SLDH-V 分画の変動という動的な面の追求が診断、とくに予後追求に関して従来の検査から前進して核心に迫る第一歩と考える。

#### IV 結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科において治療をおこなった膀胱癌患者の治療前後の SLDH および SLDH-V 分画を測定、さらに糖を負荷した場合の両者の変動を48時間にわたって追求して次の結果を得た。

1) 未治療膀胱癌群の SLDH の平均は 362.9 W U で、対照群の 334.2 W U に比較して有意に高い値であった ( $P < 0.05$ )。異常値を示した症例の割合は膀胱癌群27.3%、対照群7.6%と膀胱癌群に多くみられた。

病変の進展度との関係では low stage 群で 316.9 W U, high stage 群で 389.7 W U と後者が有意に高い値を示した ( $P < 0.05$ )。

組織学的悪性度との関係では low grade 群 333.6 W U, high grade 群 378.1 W U と後者が高い値を示したがその差は有意でなかった。

2) 未治療膀胱癌群の SLDH-V 分画の平均は 2.89 W U で、対照群の 0.59 W U に比較して有意に高い値を認めた ( $P < 0.05$ )。異常値を示した症例の割合は膀胱癌群37%、対照群18.2%と膀胱癌群に多くみられた。

病変の進展度の増すにつれて高い SLDH-V 分画値を得たがその差は有意でなかった。

組織学的悪性度との関係では low grade 群 1.05 W U, high grade 群 3.81 W U と後者が有意に高い SLDH-V 分画値を得た ( $P < 0.05$ )。

3) 糖負荷によって未治療膀胱癌群で 362.9 W U, 347.5 W U, 334.0 W U と SLDH の低下を認め、48時間後の値は負荷前値に比し有意に低かった ( $P < 0.01$ )。しかし対照群では 334.2 W U, 340.1 W U, 346.1 W U と明らかな変動はみられなかった。

浸潤度の進展にともなって糖負荷による SLDH の低下が著明となり、high stage 群の48時間後の値は負荷前に比し有意に低かった ( $P < 0.02$ )。

悪性度の高いものほど糖負荷による SLDH の低下が著明で、high grade 群の48時間後の値は負荷前に比し有意に低かった（ $P < 0.005$ ）。

膀胱癌の根治的治療後1年以上の経過観察で再発、転移を認めない症例においては 299.9 W U, 301.8 W U, 309.1 W U と未治療膀胱癌群にみられた糖負荷による変動は認められず、対照群と近似した変動を示した。

4) 糖負荷により未治療膀胱癌群では 2.89W U, 2.26 W U, 1.48W U と SLDH-V 分画値の低下がみられ、48時間後の値は負荷前値に比し有意に低かった（ $P < 0.02$ ）。しかし対照群ではほとんど変動がみられなかった。

病変の浸潤度の程度の差に関係なく糖負荷による SLDH-V 分画の低下がみられたが、とくに high stage 群の48時間後の値は負荷前値に比し有意に低かった（ $P < 0.05$ ）。

組織学的悪性度の程度に関係なく糖負荷による SLDH-V 分画の低下傾向を認めたが、とくに high grade 群の48時間後の値は負荷前に比し有意に低かった（ $P < 0.05$ ）。

膀胱癌の根治的治療後1年以上の経過観察で再発、転移を認めない症例においては 2.22 W U, 2.08 W U, 2.13 W U と糖負荷による SLDH-V 分画の変動はみられなかった。

稿を終るにあたり恩師仁平寛巳教授のご校閲を感謝するとともに、終始ご指導賜わった石部助教および教員各位に厚くお礼申し上げます。なお本論文の要旨は第61回、第62回日本泌尿器科学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Gutman, A. B.: J. Clin. Invest., **17**: 473, 1938.
- 2) Warburg, O. & Christian, W.: Biochem. Z., **314**: 399, 1943.
- 3) Nesbit, R. N.: J. A. M. A., **145**: 1321, 1951.
- 4) Fishman, W. H. et al.: J. Clin. Invest., **30**: 685, 1951.
- 5) Hill, B. R. & Levi, C.: Cancer Res., **14**: 513, 1954.
- 6) 石部知行・仁平寛巳：泌尿紀要, **16**: 3, 1970.
- 7) 石部知行・仁平寛巳：泌尿紀要, **16**: 68, 1970.
- 8) 白石恒雄：泌尿紀要, **15**: 143, 1969.
- 9) Mustea, I.: Clin. Chim. Acta, **24**: 453, 1969.
- 10) Mustea, I.: Clin. Chim. Acta, **18**: 477, 1967.
- 11) Mustea, I.: Clin. Chim. Acta, **20**: 285, 1968.
- 12) Mustea, I.: Clin. Chim. Acta, **22**: 201, 1968.
- 13) Iatron: Technical Bulletin RM-103 LDH-S, Sanko-Junyaku Co. Ltd., Tokyo 1965.
- 14) Wieme, R. J.: Agar gel electrophoresis. Elsevier Pub. Co., Amsterdam, 1965.
- 15) Yakulis, V. J. et al: Am. J. Clin. Pathol., **38**: 378, 1962.
- 16) Jewett, H. J.: J. A. M. A., **134**: 496, 1947.
- 17) Broders, A. C.: Ann. Surg., **75**: 574, 1922.
- 18) 臨床内科全書: 7, 19, 金原出版. 1971.
- 19) West, K. M. & Wood, D. A.: Am. J. Med. Sci., **238**: 61, 1959.
- 20) Frankson, J. M. R. et al.: Metabolism, **11**: 482, 1962.
- 21) Lührs, W. & Negelein, E.: Klin. Wschr., **34**: 148, 1956.
- 22) Bierman, H. R. et al.: Cancer Res., **17**: 660, 1957.
- 23) Meister, A.: J. Biol. Chem., **184**: 117, 1960.
- 24) Jasmin, G. & Riopelle, J. L.: Arch. Path., **85**: 298, 1968.
- 25) Murphy, G. P. et al.: Invest. Urol., **5**: 29, 1966.
- 26) Riggins, R. S. & Kiser, W. S.: J. Urol., **90**: 594 1963.
- 27) Warren, E. C. et al.: J. A. M. A., **181**: 972, 1962.
- 28) 楠 隆光・生駒文彦：医学のあゆみ, **48**: 473, 1964.
- 29) 阿部礼男・ほか：日泌尿会誌, **56**: 58, 1965.
- 30) 仁平寛巳・ほか：皮と泌, **29**: 249, 1967.
- 31) 石部知行・ほか：西日泌尿, **31**: 135, 1969.
- 32) 玄番昭夫・ほか：医学のあゆみ, **47**: 357, 1963.
- 33) Wroblewski, F.: Sci. Amer., **205**: 99, 1961.
- 34) 田村善蔵・織田敏次編：血清酵素学, P.445, 医学書院, 1970.
- 35) 青木隆一・姜健栄：日本臨床, **31**: 1761, 1973.
- 36) Erickson, R. J. & Morales, D. R.: New Eng. J. Med., **265**: 478, 1961.
- 37) Zimmermann, H. J. & Weinstein, H. G.: J. Lab. Clin. Med., **48**: 607, 1956.
- 38) Goldman, R. D. et al.: Cancer Res., **24**: 389, 1964.
- 39) 吉田 順：日本消化器病学会誌, **63**: 1217, 1966.
- 40) Van der Helm, H. J. et al.: Clin. Chim. Acta, **7**: 540, 1962.
- 41) Bergerman, J.: Clin. Chem., **12**: 797, 1966.
- 42) Wieme R. J. & Van Maercke, Y.: Ann. N. Y.

- Acad. Sci., **94**: 898, 1961.
- 43) Pfeleiderer, G. und Wachsmuth, E. D.: Biochem. Zschr., **339**: 185, 1961.
- 44) Dennis, L. J. & Prout, G. R. Jr.: Invest. Urol., **1**: 101, 1962.
- 45) Dennis, L. J. et al.: J. Urol., **88**: 77, 1962.
- 46) Ishibe, T., Mori, K. et al.: Urol. Internationalis, **30**: 437, 1975.

(1976年4月1日迅速掲載受付)