

泌尿器悪性腫瘍患者における血清蛋白の変動

金沢大学医学部泌尿器科学教室

久	住	治	男
中	嶋	和	喜
塚	原	健	治
打	林	忠	雄
黒	田	恭	一

金沢大学がん研究所分子免疫部

石田俊介

DYSPROTEINEMIA IN UROLOGIC MALIGNANCIES

Haruo HISAZUMI, Kazuyoshi NAKAJIMA, Kenji TSUKAHARA,
Tadao UCHIBAYASHI and Kyoichi KURODA*From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University*

Shunsuke MIGHTA

From the Department of Molecular Immunology, Cancer Research Institute, Kanazawa University

Using a micro-single radial diffusion method, quantitative studies have been made on the serum proteins of urologic cancer patients (27 renal cell cancers, 12 prostatic cancers, and 11 high stage bladder cancers) and expressed by percentage of those obtained on 98 normal volunteers as 100.

Of the 30 proteins studied, 12 (α 1AG, α 1AT, α 1X, Zn α 2, Cp, Hp, C3PA, C4, C5, C9, Hx, β Lp) were elevated and 4 (Pre, Alb, α 2HS, Tf) were decreased in the renal cell cancer group. The elevations of C9 and Hp were most prominent. In renal cell cancer with distant metastasis, the Pre, Tf and α 2HS were high but showed significant decrease to the normal level in 6 months postoperatively. In addition, there was a significant increase of IgM and of IgG in this metastatic group as compared with the non-metastatic group.

In the prostatic cancer group, α 1AT, Cp, Hp, C5, C9 and β 2III were elevated and Alb, α 2M, α 2HS and Tf were decreased. The elevations of Cp, C9 and Hp were most remarkable.

In the high stage bladder cancer group, α 1AT, α 1AG, Hp, C3PA and C9 were elevated, and Pre and Tf were decreased.

A possible clinical significance of the increase of complement and correlation between low fibrinolytic conditions and increase of α 1AT in cancer patients are mainly discussed.

結 言

生体を還流する血液は種々の代謝産物を含む一方、多くの機能的要因をも有している。とりわけ血清蛋白はきわめて複雑な蛋白群からなり、生命現象に必要な物質を各種臓器に運び、あるいは運び出す機能のほか、特に抗体、酵素、ホルモンなどとしてそれ自体、血清

蛋白の変動は注目されねばならない。換言すれば血清蛋白はさまざまな生理学的機能を持ち、病態により異なった変動を示すので、これを詳細に検討することは疾患の診断や、病態の解明に有力な手段となる。このような観点から悪性腫瘍の存在と血清蛋白異常との関係については多くの研究がある。ことに最近免疫化学

的分析が広く用いられるようになり、測定される蛋白の種類も増加し、それらのもつ生理学的意義もより詳細に知られるようになってきた。

当教室¹⁾では先に泌尿器悪性腫瘍患者における血清蛋白分画像、赤沈、血漿 fibrinogen、線溶系などについて検討し、病態観察上有用な変動のみられることを報告した。また泌尿器科領域では腎細胞癌を主としたこの種の報告がみられ²⁻⁵⁾、診断や病態の観察に用いられている。われわれは今回、さらに micro-single radial immunodiffusion method (SRD と略す) により40種の血清蛋白を測定し、泌尿器悪性腫瘍患者における変動を検定したので報告する。

対象症例

金沢大学医学部附属病院泌尿器科を訪れた泌尿器悪性腫瘍患者57名について検討した。その内訳は腎細胞癌27例、前立腺癌12例、膀胱癌11例、睾丸腫瘍3例、陰茎癌2例、腎盂腫瘍1例および Wilms 腫瘍の1例である。しかし睾丸腫瘍以下の各症例は例数が少ないため、ここでは除外して記載する。これらを除外した他の50例の平均年齢は65歳で、男子45例、女子5例となっている。

測定項目および方法

Prealbumin (Pre), α_1 -lipoprotein (α_1 Lp), albumin (Alb), α_1 -acid glycoprotein (α_1 AG), retinal binding protein (RBP), α_1 -antitrypsin (α_1 AT), α_1 B-glycoprotein (α_1 B), α -fetoprotein (α F), 9.5S α_1 -glycoprotein, α_1 -antichymotrypsin (α_1 X), C_1 -esterase inhibitor (C_1 s I), $Zn\alpha_2$ -glycoprotein ($Zn\alpha_2$), α_2 HS-glycoprotein (α_2 HS), group specific component (GC), 3.8 S α_2 -glycoprotein, inter α -trypsin inhibitor ($I\alpha$ TI), ceruloplasmin (Cp), α_2 -macroglobulin (α_2 M), α_2 -anti-thrombin (α_2 Ath or α_2 Ath III), haptoglobin (Hp), 8S α_3 -glycoprotein (8S α_3), plasminogen (Pm), hemopexin (Hx), transferrin (Tf), C_9 component (C_9), C_5 component (C_5), C_3 component (C_3), C_4 component (C_4), β_2 -glycoprotein III (β_2 III), C_3 proactivator (C_3 PA), β -lipoprotein (β Lp), β_2 -glycoprotein I (β_2 I), C-reactive protein (CRP), β_2 -microglobulin 1 (β_2 mic), C_1 q component (C_1 q), IgD, IgE, IgA, IgM, IgG, IgG₃ などの40種類で、以下括弧内の略称を用いる。なおこれらの検査項目は研究当初より次第に増加して40種類に至ったため、対象症例すべてにこれらの血清蛋白が測定されていないので、症例数と各検査項目の測定数とは一致していない。

測定方法は金沢大学がん研究所、分子免疫部の右田ら⁶⁾によって開発された SRD 法によった。対照としては株式会社ヤトロン (東京) 製の標準血清を用い、この測定値を基準として、分子免疫部で測定した健康成人98名の血清の測定値を百分率で表わし、その平均値と標準偏差を用い、今回の各疾患群の測定値と比較検討した。現在までに健康成人について得られた24種類の血清蛋白値は Table 1. に示すごとくである。症

Table 1. 健康成人 (98名) の血清蛋白値

Serum proteins	Mean \pm SD (%)
Pre	94 \pm 22
Alb	100 \pm 15
α_1 AG	103 \pm 25
α_1 AT	111 \pm 25
α_1 B	108 \pm 24
α_1 X	97 \pm 26
Zn α_2	99 \pm 32
α_2 HS	104 \pm 24
CP	105 \pm 20
α_2 M	113 \pm 23
HP	93 \pm 34
β LP	121 \pm 32
Hx	112 \pm 26
Tf	107 \pm 29
β_2 III	100 \pm 18
β_1 C	108 \pm 25
β_2 I	100 \pm 25
C4	102 \pm 31
C3PA	93 \pm 29
C5	101 \pm 23
C9	102 \pm 34
IgD	104 \pm 51
IgM	106 \pm 35
IgG	101 \pm 21

例群と健常人群の両群間の測定値は、疾患別に平均値を求め、Student's t-test により検定をおこなった。有意差の認められた血清蛋白については、症例数の多い腎細胞癌において、転移の有無、術前、手術後1カ月および6カ月の3群に分け、それぞれ比較検討した。膀胱癌については、当初 stage B₁ 以下の低浸潤度腫瘍症例では、血清蛋白の変動がきわめて少なかったもので、stage B₂ 以上の高浸潤度腫瘍のみを対象として検討した。したがって症例数は前立癌と共に少ないので、病態や経過との関連で検討をおこなわなかった。

測定成績

各疾患ごとに有意の変動の認められた血清蛋白についてのみ記載する。

腎細胞癌：有意の増減の認められたものは Table 2, Fig. 1 および 2 に一括表示した。腎細胞癌は27例について検討したが、全例がすべての血清蛋白を測定しえなかったため、症例数と測定件数の不一致が認められる。Table 2 および Fig. 1 から明らかなごとく、健康者に比して有意の増加を示したものは15種の血清蛋白である。1%以下の危険率で増加のみられたものは α_1 AG, α_1 AT, α_1 X, Zn α_2 , Cp, Hp など α_1 および α_2 -glob. に属するもののほか、C $_3$ PA, C $_4$, C $_5$, C $_9$ の補体系蛋白や, β_2 III, IgM, IgG がある。5%以下の危険率で有意の増加を示したものは Hx, β Lp である。一方1%以下の危険率で減少を示したものは、Fig. 2 に示すごとく Pre, Alb, α_2 HS および Tf であった。増加を示したもののうち C $_9$ および Hp の変動が最

も顕著で、補体系蛋白や, α_1 -glob. に属するものの増加も注目された。減少を示したもののうち Tf が最も顕著な変動を示した。

次に転移の有無や、術前、術後の経過の点から有意の変動の認められたものは Table 3 に示すごとくである。Fig. 3 に示したごとく、有転移例において、術前低値を示した Pre は術後6カ月において有意 ($p < 0.01$) の増加が認められ、正常値に復した。また Fig. 4 に示したごとく、有転移例において Tf は Pre と同様、術後6カ月には正常値に復した。 α_2 HS については有転移症例の術前値は術後6カ月に有意の増加を示し、正常値に復した。また IgM および Ig G に関しては、術前無転移症例に比し、有転移症例では有意 ($p < 0.05$) の高値を示した。

Table 2. 腎細胞癌27例における血清蛋白異常

増 加 (p<0.01)	α_1 AG	α_1 AT	α_1 X	Zn α_2	Cp	Hp	β_2 III
	171+74	158+55	182+77	127+48	150+49	200+123	138+42
	C3PA	C4	C5	C9	IgM	IgG	
	146+58	149+66	137+48	228+81	135+37	133+33	
増 加 (p<0.05)	β Lp	Hx					
	139+37	127+30					
減 少 (p<0.01)	Pre	Alb	β_2 HS	Tf			
	71+23	80+15	82+18	74+16			(%)

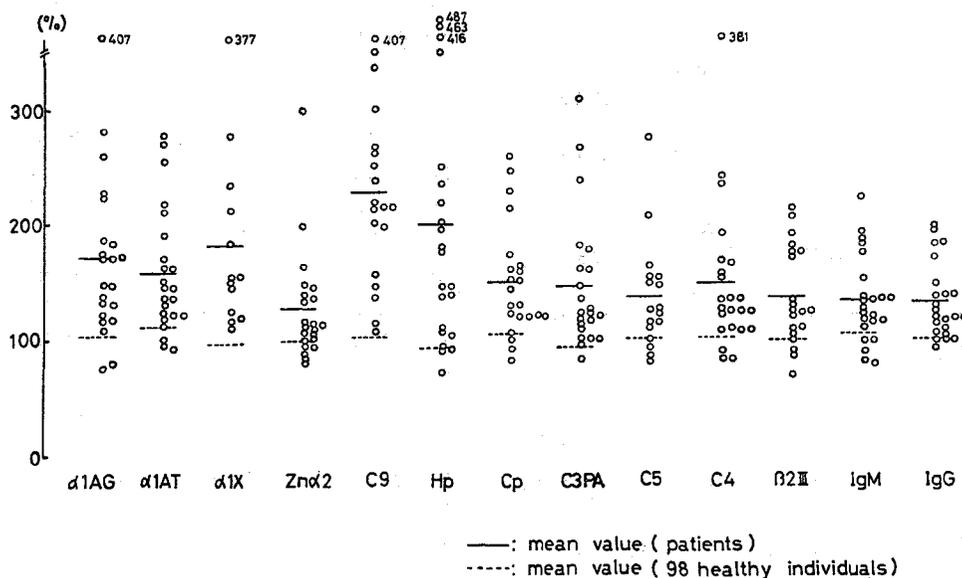
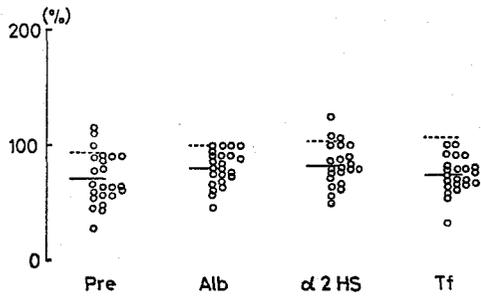


Fig. 1. Renal cell carcinoma.



— : mean value (patients)
 - - - : mean value (98 healthy individuals)

Fig. 2. Renal cell carcinoma.

Table 3. 腎細胞癌症例における経過と血清蛋白の変動

Pre (有転移症例)	P < 0.01	
(術前 (15例))		70 ± 18%
(術後6ヵ月 (11例))		96 ± 24
Tf (有転移症例)	P < 0.01	
(術前 (14例))		72 ± 18
(術後6ヵ月 (11例))		103 ± 20
α2HS (有転移症例)	P < 0.05	
(術前 (14例))		80 ± 21
(術後6ヵ月 (10例))		99 ± 21
IgM	P < 0.05	
(術前 無転移症例 (12例))		112 ± 39
(術前 有転移症例 (14例))		146 ± 38
IgG	P < 0.05	
(術前 無転移症例 (10例))		60 ± 22
(術前 有転移症例 (12例))		158 ± 129

前立腺癌：症例10例について検討したが、Table 4に示すごとく、危険率1%以下で有意の増加を示したものは α_1 AT, Cp, Hp, C₅, C₉, β_2 III の6種で、Fig. 5に明らかごとく、Cp, C₉, Hpが最も増加が顕著であった。減少したものはAlb, α_2 M, α_2 HS, Tfであった (Fig. 6)。

高浸潤度膀胱癌：Table 5に示すごとく、6症例の

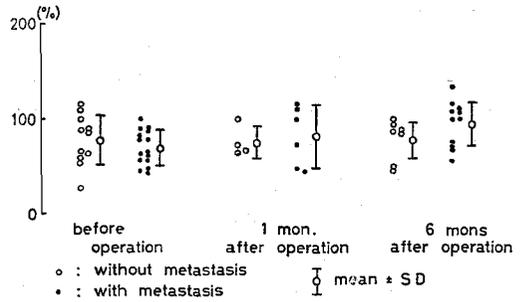


Fig. 3. Prealbumin (renal cell carcinoma).

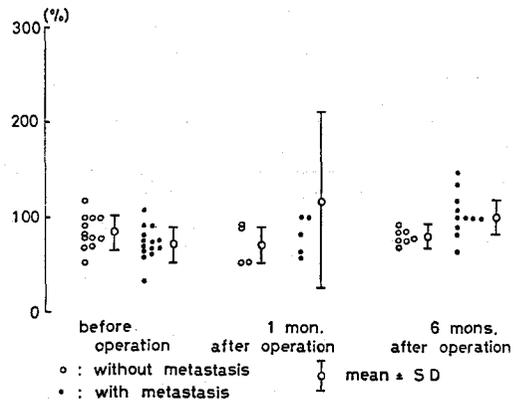


Fig. 4. Transferin (renal cell carcinoma).

み検討されたが、1%以下の危険率で有意の増加を示したものは α_1 ATのみであった。5%以下の危険率で有意の増加の認められたものは、 α_1 AG, Hp, C₃PA, C₉の4種であった。一方有意の減少はPre, Tfの両者に認められた。

考 察

われわれ¹⁾は先に泌尿器悪性腫瘍患者の血清蛋白分画を検討し、Alb減少、 α_1 -、 α_2 -、 β -、 γ -glob.の増加、CRP陽性、さらに血漿fibrinogen増加、antiplasmin増加を認めた。特に癌進展度の大きいものにこれらの増加が顕著で、経過観察上、これらの値に注目すべきことを報告した。血清蛋白分画中には多数の蛋白が含まれていて、当然臨床的に重要な蛋白の変動が認められることになる。泌尿器科領域におけるこの種の報告は比較的少ない。佐々木ら^{2,3)}はおもに腎細胞癌につき、近藤ら⁷⁻⁹⁾は膀胱癌や前立腺癌を中心として、治療前後、臨床経過との関連において研究し、最近では補体系蛋白やproteinase inhibitorsの変動についても報告している。

従来、腎細胞癌は血清蛋白異常を示しやすい疾患の1つとして注目され、特に α_2 -glob.は腫瘍増殖因子

Table 4. 前立腺癌10例における血清蛋白異常

増 加 (p<0.01)	α 1AT	Cp	Hp	C5	C9	β 2III
	135+40	154+52	132+36	132+36	145+73	125+39
減 少 (p<0.05)	Pre					
	76+22					
減 少 (p<0.01)	Alb	α 2HS	α 2M	Tf		(%)
	76+18	82+22	91+24	73+15		

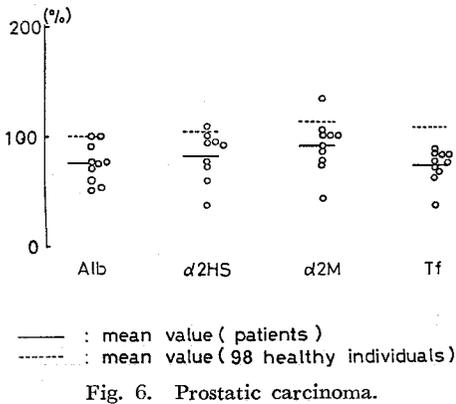
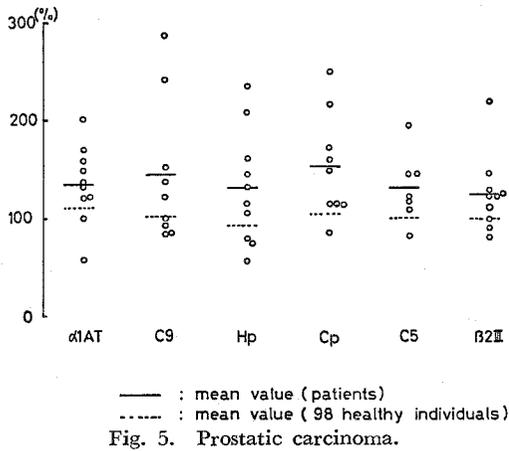


Table 5. 高浸潤度膀胱癌6例における血清蛋白異常

増 加 (p<0.01)	α 1AT			
	156+30			
増 加 (p<0.05)	α 1AG	Hp	C3PA	C9
	237+158	218+129	125+37	174+69
減 少 (p<0.01)	Pre	Tf		
	56+17	68+23		(%)

と考えられ、 α_2 -glob. の約 1/4 を占める Hp がもっとも増加頻度が高く、 α_2 -glob. よりも病態を鋭敏に反映すると見なされている。すなわち Hp は腫瘍が腎実質内に局限しているものでは増加傾向は軽度であり、腎被膜をこえた stage の高いものでは増加が目立ち、転移形成のあるものでは異常高値を示すものが多い¹⁰⁾。したがって術前 Hp が高値を示すものでは転移巣の存在に注意すべきで、予後不良と判定される。一般に進行腎細胞癌では Hp, Cp の増加、 α_2 HS, α_2 M の減少傾向が認められるといわれる。われわれの腎細胞癌 27例では15種の血清蛋白に有意の増加が認められ、4種に減少が認められ、 α_1 -glob. に属する α_1 AG, α_1 AT, α_1 X の、 α_2 -glob. に属する Zna₂, Cp, Hp の、 β -glob. では β Lp, Hx, β_2 III のほか、補体系の C₃PA, C₄, C₅, C₉ の、 γ -glob. では IgM, IgG の増加が認められた。これらの各血清蛋白について、転移の有無、術前後の経過の観察からみて、有意差の認められたのは有転移症例における Pre, Tf, α_2 HS などが術前に比し、術後6カ月では正常値に増加し、また IgM, IgG が術前において転移の存在する症例では転移の認められないものに比し、有意の増加を示したことは病態の観察に有用な指標となるものと考えられた。Hp については特に有意の変動を認めなかったが、Vickers¹⁰⁾、佐々木ら⁹⁾の報告では転移の発生、再発などのチェック上重要視されている。われわれの症例においても個々の症例につきさらに詳細に検討する必要がある。膀胱、前立腺の癌に比し、腎細胞癌ではより多数の血清蛋白が異常値を示した点は、腎が血流に富み、組織破壊産物が流血中に入りやすいこと、腺癌構造のため腫瘍より toxic products が間質内に放出されやすいことなどによると思われる。 α_1 ATのごとく *in vitro* においてヒト腎細胞癌株より産生が確認されたものもあり、腫瘍細胞由来も増加の一因として考慮されるだろう。

前立腺癌に関しては有意の増加の認められたものは

α_1 AT, Cp, Hp, C₆, C₉, β_2 III などで、減少を示したのは Pre, Alb, α_2 HS, α_2 M, Tf の5種であった。近藤ら^{8,9)}は α_1 AT の増加, AT-III の減少, C₅, C₉ の増加を報告している。

高浸潤度膀胱癌6例については α_1 AT, α_1 AG, Hp, C₃PA, C₉ の増加, Pre, Tf の減少が認められたが、前立腺癌よりさらに異常値を示すものが少なく、近藤ら^{8,9)}は α_1 AT, α_1 AG, Cp, Hp, C₃PA, C₉, C_{3a} の増加を認めているが、Pre, Tf などの減少は認めていない。

以上われわれの腎、前立腺、膀胱の各癌症例群に共通して異常値を示したものは、増加において α_1 AT, Hp, C₉, 減少において Pre, Tf などであった。そのほか2症例群で共通して異常値が認められたのは、増加で α_1 AG, Cp, C₃, PA, C₅, β_2 III, 減少で Alb, α_2 HS であった。いずれにしても腎細胞癌における血清蛋白測定の意義は他の2者に比してきわめて大きく、かつその異常は鋭敏に表現されるものと考えられる。

癌患者における血清蛋白異常の一般的傾向として、種々の悪性腫瘍117例を検討した小西¹¹⁾の報告によれば、Pre, Alb の減少, α_1 AT, α_1 AG の増加, Cp の増加または減少, α_2 M, Hp の増加, α_2 HS の減少, Hx の減少または増加, Tf の減少, IgG, IgM の増加が認められたという。なお末期癌では α_1 AT, α_1 AG, Cp の高度増加, α_2 HS, Tf, Pre, Alb の著しい減少, β Lp の減少であった。小西はこれらの変動から悪性腫瘍の診断を試み、肺癌、肝癌では高率に診断が可能で、十分臨床に役立つと述べている。泌尿器悪性腫瘍においてもほぼ同様の結果で、C₃PA, C₅, C₉ など補体系の増加は興味ある所見で、後述する免疫反応の過程からも C₉ は細胞膜の破壊に関与することになり、C₉ の増加は免疫反応の進行が阻害されていることを示唆し、細胞破壊作用の生じていないことを推定させる。C₃PA, C₉ は病期の悪化に伴い増加傾向を示すといわれ、補体系蛋白の変動の観察も重要である。

次に重要と思われる血清蛋白について知られている生物学的性質、特徴などを記述する。 α_1 AG, α_1 AT, Cp, Hp など acute phase reactants といわれるものうち、悪性腫瘍患者における α_1 AT の増加が最近注目されている。これは proteinase inhibitors の1つであり、trypsin のほかに plasmin, thrombin, chymotrypsin, kallikren, elastase などにも阻害作用を示す。同じ inhibitors の1つである α_2 M は血中に plasminogen の2倍量の濃度に、 α_1 AT は20~30倍の濃度に存在するとされ、plasmin に対する slow inhibitor と考えられる α_1 AT の増加は、担癌生体の

低線溶状態と有意の関係にあると考えられる。 α_1 AT はまた urokinase と complex を作り¹²⁾, urokinase の作用を中和するとされ、種々のヒト正常あるいは癌組織または細胞が免疫学的に urokinase type と考えられる plasminogen activator を産生すると報告¹³⁻¹⁵⁾と共に興味深い。特に当教室において膀胱癌組織やその抽出液、あるいは膀胱癌患者の血液が urokinase inhibitory activity の高いことを見出しているが^{16,17)}, α_1 AT の増加との関連で今後一層検討の要がある。神谷¹⁸⁾は消化器癌患者において、 α_1 AT, Cp, α_1 X は腫瘍の進展に伴い増加するが、 α_2 M, Pmg は末期症例において著明な減少を示すことを報告している。以上のような動態から腫瘍の進行と共に過凝固、低線溶に傾くことが理解される。

α_2 HS について近藤ら⁷⁾は、膀胱癌、前立腺癌で有意の減少を認めなかったと報告しているが、われわれは減少を認め、小西¹¹⁾, Snyder ら¹⁹⁾は減少すると報告している。

Hp の増加は腎細胞癌で注目されていて、特異性をもって臨床経過や、staging, 予後の判定に価値あるとされ、Vickers は増加の機序として腫瘍における Hp の産生亢進を考えている。しかし治療によって溶血を伴えば減少し、変動が著しいので診断的意義については未定である。

補体系蛋白、補体成分の細胞表面への反応様式から考え、また癌組織内における fibrin 沈着の亢進、低線溶などの環境から、細胞表面への反応が fibrin barrier により妨げられ、補体の消費がおこらず補体の増加が認められるに至るとされている。したがって病態の過程を観察する上に C₉ の変化は注目すべきものと考えられた。

今回は腎細胞癌、膀胱癌、前立腺癌などを比較したが、診断的意義についてはいくつかの特異な変動を組み合わせて考えるべきで、病態の観察に有用な情報をもたらすものと考えられた。その点では前立腺癌は抗男性ホルモン療法を受けるものがほとんどであり、ホルモン環境により増減される血清蛋白については経過観察上注意して検討されねばならない。腎細胞癌では変動する血清蛋白の種類や程度が他の2者に比して大きいので、有用な検査法と考えられる。一方膀胱癌は低浸潤度の小腫瘍では血清蛋白の変動はきわめて微弱で、ほとんど変動は認められないが、その点異常の著しい時には浸潤度の高い腫瘍の存在を示すものとして、臨床的意義が大きく、浸潤度決定の一助となりうと思われた。膀胱癌、前立腺癌は症例が少ないので、態病や予後などとの関連は次の機会に譲りたい。

結 語

1. 腎細胞癌27例, 前立腺癌12例, 膀胱癌11例について, SRD 法により24種の血清蛋白の測定をおこなった.

2. 腎細胞癌では15種の血清蛋白に有意の変動が認められ, α_1AG , α_1AT , α_1X , $Zn\alpha_2$, Cp, Hp, C_3PA , C_4 , C_5 , C_9 Hx, βLp の増加, Pre, Alb, α_2HS , Tf の減少が有意であった. このうち C_9 , Hp の変動が最も顕著であった. 臨床経過において Pre, Tf の術後正常値への回復, IgM, IgG の転移例における有意の増加は注目すべきと考えられた.

3. 前立腺癌, 高浸潤度膀胱癌では α_1AT , Cp, Hp, C_9 などの増加が注目された.

4. 担癌生体における低線溶と α_1AT 増加の関連, 補体系蛋白増加の臨床的意義について考察した.

この論文の要旨は第15回日本癌治療学会総会において発表した.

文 献

- 1) 久住治男・打林忠雄・内藤克輔・三崎俊光：泌尿器悪性腫瘍患者における dysproteinemia と線溶について. 日泌尿会誌, **65**: 488~499, 1974.
- 2) 南 武・増田富士男・佐々木忠正：腎細胞癌の臨床的研究. 日泌尿会誌, **66**: 474~484, 1975.
- 3) 佐々木忠正・上田正山・木戸 晃・小野寺昭一・増田富士男・町田豊平：M蛋白血症を伴った腎癌の1例—腎癌の血清蛋白像のパターンを中心に—. 日泌尿会誌, **22**: 459~466, 1976.
- 4) 坂田安之輔：腎癌に伴う血清酵素活性の異常について—アルカリフォスファターゼを中心に—. 日泌尿会誌, **67**: 941~947, 1976.
- 5) 佐々木忠正・増田富士男・荒井由和・工藤 潔：腎癌患者における haptoglobin の変動. 日泌尿会誌, **68**: 50~58, 1977.
- 6) 右田俊介・山本知代・広橋 憲・山田哲司：ヒト血清蛋白分画微量分析法の開発, 第3回日本免疫学会総会記録, 122頁, 1973.
- 7) 近藤猪一郎・塩崎 洋・村山鉄郎・田中利彦・松崎 稔・塩田善朗・有田禎二・饗場弘道：泌尿器系悪性腫瘍患者における血清蛋白異常. 第1報 治療前の測定側についての臨床的検討. 日泌尿会誌, **67**: 91~98, 1976.

- 8) 近藤猪一郎・塩崎 洋・公平昭男・村山鉄郎・田中利彦・松崎 稔・塩田善朗・有田禎二・饗場弘道：泌尿器系悪性腫瘍患者における血清蛋白異常. 第2報 臨床経過と血清蛋白の変動. 日泌尿会誌, **68**: 192~203, 1977.
- 9) 近藤猪一郎・公平昭男・田中利彦・塩田善朗・有田禎二：泌尿器系悪性腫瘍患者における血清蛋白異常. 第3報 補体系および proteinase inhibitors の変動について. 日泌尿会誌, **69**: 365~372, 1978.
- 10) Virckers, M.: Serum haptoglobin: a preoperative detector of metastatic renal carcinoma, J. Urol., **112**: 310~312, 1974.
- 11) 小西奎子：血清蛋白の免疫電気泳動像による悪性腫瘍診断の可能性. 臨床病理, **21**: 697~703, 1973.
- 12) Clemmensen, I. and Christensen, F.: Inhibition of urokinase by complex formation with human α_1 -antitrypsin. Bioch. et Biophys. Acta, **429**: 591~599, 1976.
- 13) Bernik, M. B. and Kwaan, H. C.: Inhibitors of fibrinolysis in human tissues in culture. Amer. J. Physiol., **221**: 916~921, 1971.
- 14) 内藤克輔：組織培養法による泌尿器悪性腫瘍の fibrinolysis の研究. 日泌尿会誌, **68**: 909~923, 1970.
- 15) Hisazumi, H., Andersson, L., and Collins, V. P.: Fibrinolytic activity of in vitro cultivated human bladder cell lines. Urol. Research, **5**: 133~139, 1977.
- 16) Hisazumi, H.: Inhibitory effect of normal and cancerous tissues of the bladder on plasminogen activation, Invest. Urol., **4**: 258~262, 1973.
- 17) Hisazumi, H., Naito, K., Misaki, T. and Kosaka, S.: Urokinase inhibitor in patients with bladder cancer. Urol. Research, **2**: 137~142, 1974.
- 18) 神谷 厚：担癌宿主における凝固線溶動態と, その癌治療に及ぼす意義について. 名市大医誌, **28**: 638~659, 1977.

(1978年8月11日受付)