

泌 尿 器 腫 瘍 と 酵 素

II. 尿路性器腫瘍患者血清 LDH, ALP, LAP, TAP, PAP 活性およびLDH isozyme 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

II. Serum LDH, ALP, LAP, TAP and PAP Activities and LDH Isozymes
in Patients with Neoplasms of the Genitourinary Organs

Tomoyuki ISHIBE

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

Serum activities of LDH, ALP, LAP and ACP and serum LDH isozymes were determined in patients with various urological neoplasms examined at the Department of Urology of Hiroshima University Hospital, and the results were analysed in relation to the serum values of TP, A/G ratio, creatinine, GOT and GPT.

(1) A high LDH activity was observed in patients with neoplasms. In particular, the more elevation was seen in accordance with the progress of diseases. An inverse correlation was recognized between LDH activity and serum GPT and total cholesterol values.

(2) LDH isozyme pattern demonstrated an increase of the M type in patients with neoplasms. This became especially distinct in advanced cases. The III fraction showed no definite trend unless the disease progressed considerably.

(3) ALP activity did not show clear difference between patients with neoplasm and normal persons, but it became lower with malignant transformation in many cases.

(4) A low LAP activity was observed in many patients with renal or bladder neoplasms. Progress of diseases made the activity further decreased. No correlation was seen between LAP and BUN.

(5) ACP activity showed high values in many cases of cancer of the prostatic gland and neoplasms of the bladder without any correlation to BUN value.

泌尿器科領域における酵素学的診断法は、古くは前立腺癌に対して血清酸フォスファターゼが用いられたのに始まり、近時多くの分野で研究されるとともに臨床にもこれが利用されるようになり、種々の酵素が臓器、血清、尿などを対象として検討され、この変化が炎症性のもの

か、変性に由来するものか、腫瘍に由来するものかと言ったことと共に、治療効果乃至予後の判定にも役立つことが知られるに至った。

著者は Serum total protein (TP), A/G ratio, BUN, Creatinine, GPT, GOT などの血清生化学的検査成績とともに LDH, ALP,

* 現京都大学教授

TAP, PAP, LAP, LDH isozymes などの酵素活性を泌尿器科腫瘍患者血清について検討したのでその臨床成績を報告する。

実験法

第 I 編において報告した方法に準じ、広島大学医学部附属病院泌尿器科に過去 2 年間に来院した各種泌尿器腫瘍患者について早朝空腹時に採血、直ちに遠沈、血清を分離、 -10°C のフリーザーにおき 24 時間以内に LDH (Jatron), LDH isozymes (Wieme), ALP (石津), LAP (DAC 法), TAP (石津), PAP (石津), TP (日立屈折計), A/G ratio (比濁法), BUN (ジアセチルモノオキシム法), Creatinine (Jaffe 法), GPT (Karman 法), GOT (Karman 法)などを測定した。患者の選択に関しては全く無作為的に行なった。

成績

LDH 活性の平均は腎腫瘍 660 Wróblewski 単位 (以下 WU と略記) Wilms 腫瘍 980 WU, 腎盂腫瘍 710 WU, 膀胱腫瘍 650 WU, 前立腺癌 590 WU, 前立腺肥大症 230 WU, 陰茎癌 290 WU, 睪丸腫瘍 1730 WU と対照の平均 360 WU に比し悪性腫瘍はいずれも高い活性を示した。症例の多い膀胱腫瘍につ

いて病期との関係をみると浸潤度 A および B では平均 339 WU, C では 584 WU, D では 2985 WU で、また悪性度との関係をみると分化度 I および II では 422 WU, III では 493 WU, IV では 1452 WU で病期, 悪性度ともその進行に伴って明らかな活性増加を認めた (図 1)。

LDH isozymes の平均は M 型で対照 2.7%, 腎腫瘍 5.9%, 腎盂腫瘍 5.9%, 膀胱腫瘍 3.8%, 前立腺癌 5.1%, 前立腺肥大症 4.5%, 陰茎癌 8.1% 睪丸腫瘍 2.7% を示し, H 型は対照 62.6%, 腎腫瘍 57.4%, 腎盂腫瘍 44.6%, 膀胱腫瘍 69.3%, 前立腺癌 69.5%, 前立腺肥大症 69.1%, 陰茎癌 56.0%, 睪丸腫瘍 82.6%, また第 III 分画については対照 34.7%, 腎腫瘍 36.7%, 腎盂腫瘍 49.5%, 膀胱腫瘍 26.9%, 前立腺癌 25.4%, 前立腺肥大症 26.4%, 陰茎癌 35.9%, 睪丸腫瘍 14.7% を示し, M 型は腫瘍では高い割合を示すものが多く, H 型および III 分画に関しては特有な変化はみられなかった。病期との関係を膀胱腫瘍についてみれば M 型は浸潤度 A, B 5.1%, C, D 2.5%, 第 III 分画は A, B 25.1%, C, D 30.5%, H 型についてみれば A, B 69.8

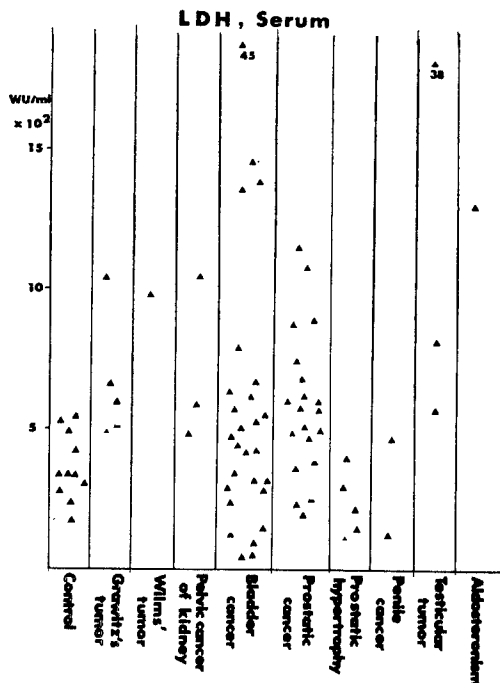


図 1

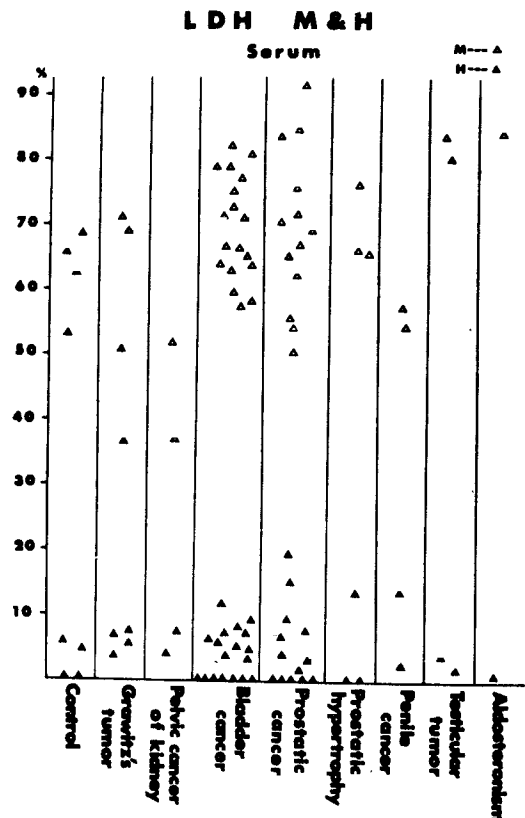


図 2

%, C, D 67.0%, また悪性度との関係でみれば M 型は分化度 I, II 4.3%, III, IV 3.7%, 第III分画は I, II 26.8%, III, IV 30.7%, H型は I, II 68.9%, III, IV 65.6%をしめした(図2).

ALP 活性の平均は対照 12 King-Armstrong 単位(以下 KAU と略記)腎腫瘍 14 KAU, Wilms 腫瘍 12 KAU, 腎盂腫瘍 7.3 KAU, 膀胱腫瘍 13.4 KAU, 前立腺癌 17.1 KAU, 前立腺肥大症 16.4 KAU, 陰茎癌 17 KAU, 睪丸腫瘍 17.2 KAU, で一般に対照と悪性腫瘍の間にはっきりした差を見出し得なかった. また膀胱腫瘍で病期, 悪性度との関係をみると浸潤度 A, B 15 KAU, C, D 14.0 KAU, 分化度 I, II 14.3 KAU, III, IV 12.6 KAU であり悪性化と共に減少傾向を示した(図3).

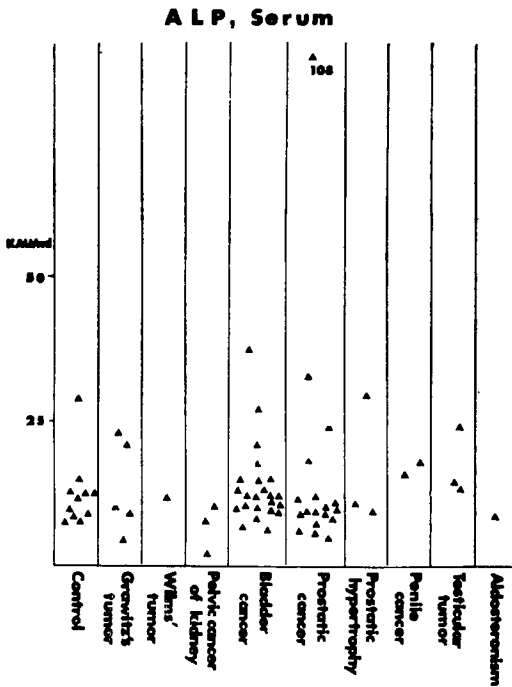


図 3

LAP の平均は対照 485 Goldberg-Rutenburg 単位(以下 GRU と略記)腎腫瘍 335 GRU, Wilms 腫瘍 140 GRU, 腎盂腫瘍 460 GRU, 膀胱腫瘍 460 GRU, 前立腺癌 380 GRU, 前立腺肥大症 485 GRU, 睪丸腫瘍 170 GRU で明らかな差を認めなかった. 膀胱腫瘍で病期, 悪性度との関係をみると浸潤度 A, B 469 GRU, C, D 383 GRU, 分化度 I, II 555 GRU, III, IV 375 GRU と悪性化と共に減少を認めた(図4).

TAP活性の平均は対照 4.8 KAU, 腎腫瘍 2.4 KAU, Wilms 腫瘍 6.0 KAU, 腎盂腫瘍 1.7 KAU, 膀胱腫

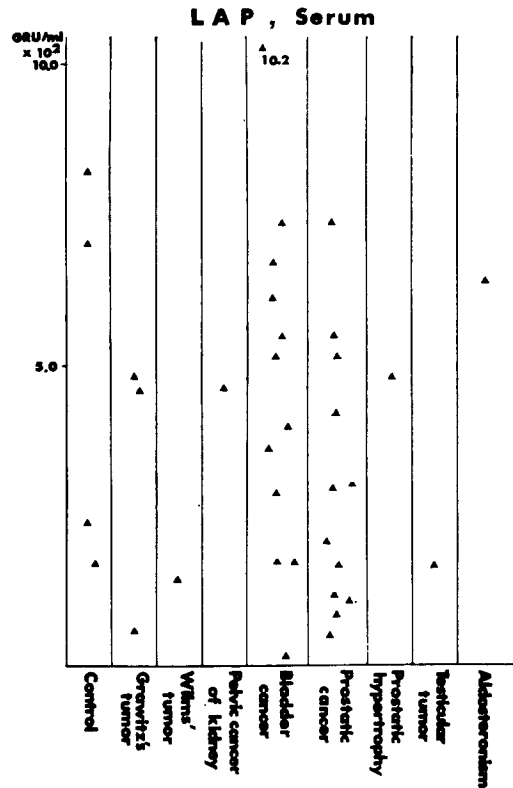


図 4

瘍 6.1 KAU, 前立腺癌 5.0 KAU, 前立腺肥大症 3.2 KAU, 陰茎癌 1.6 KAU, 睪丸腫瘍 4.0 KAU でWilms 腫瘍, 前立腺癌, 膀胱腫瘍ではやや高い活性を示したが有意ではない. PAP 活性の平均は対照 2.5 KAU, 腎腫瘍 2.3 KAU, Wilms 腫瘍 5.5 KAU, 腎盂腫瘍 1.0 KAU, 膀胱腫瘍 3.7 KAU, 前立腺癌 5.0 KAU, 前立腺肥大症 2.5 KAU, 睪丸腫瘍 3.0 KAU を示し, 前立腺癌, 膀胱腫瘍は高い活性を示すものが多かった(図5, 6).

以上の酵素活性値を比較症的症例の多い対照, 膀胱腫瘍, 前立腺癌, 腎腫瘍の血清生化学的検査成績との関係を見る目的でこれを示したのが図7~13で, LDH との関係では TP (図7), A/G ratio (図8) の間に一定した関係なく, GOT (図9), GPT (図10) との間には逆相関を認めた. 血清全 コレステロール値 (図11) では膀胱腫瘍を除けばやはり逆相関を示し, Creatinine (図12) とは明らかな関係をみなかった. BUN (図13) との間には正の相関を思わせる傾向を幾分か認めたがはっきりしたものではない.

酵素活性相互間の関係をみると図14~17のごとく LDH と TAP を除けばはっきりした関係を認めない.

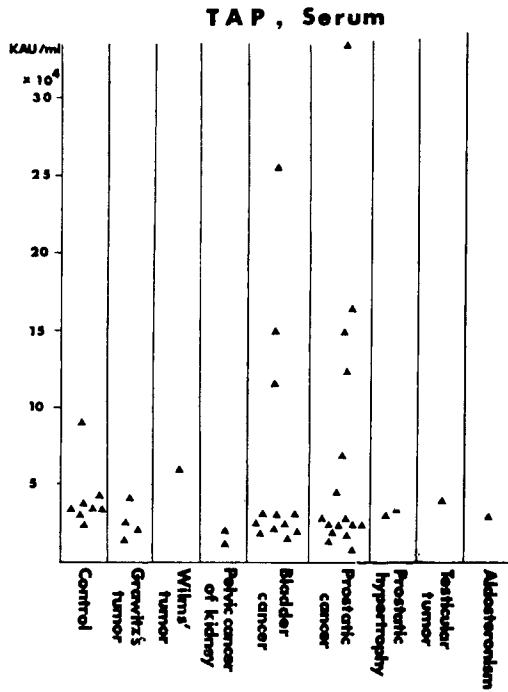


図 5

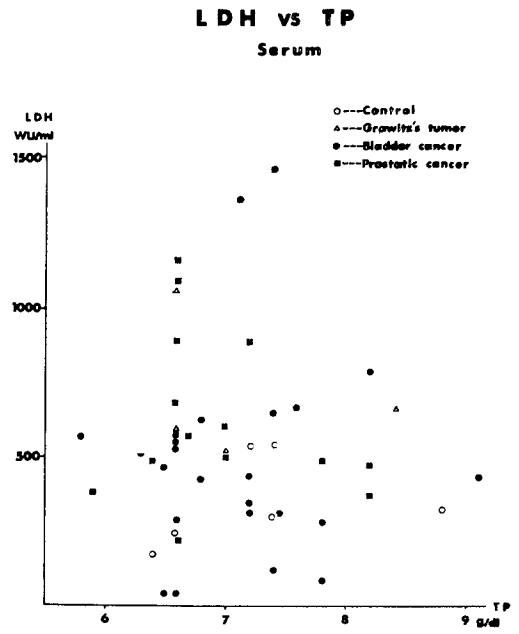


図 7

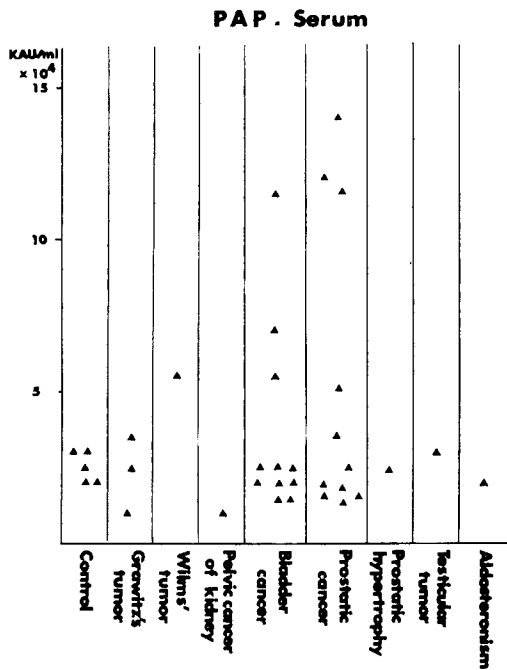


図 6

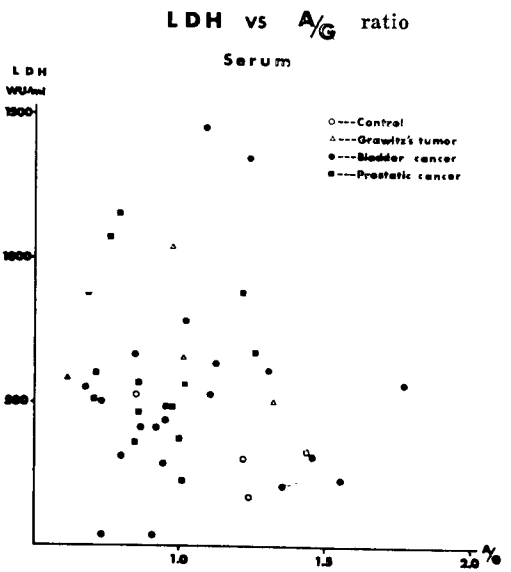


図 8

LDH vs GOT

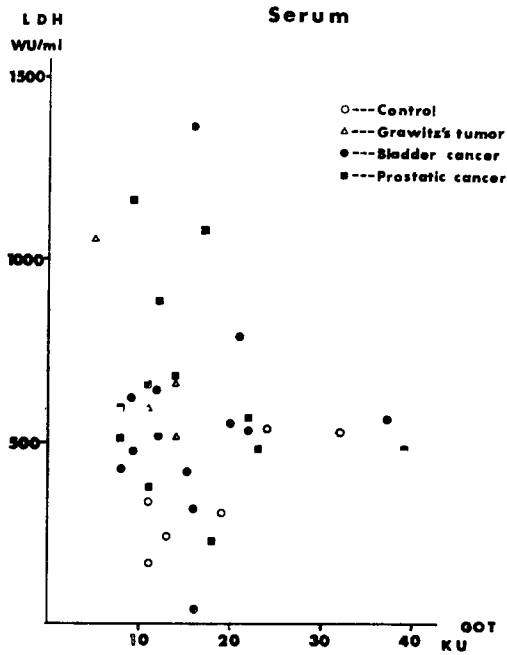


図 9

LDH vs Chol., tot.

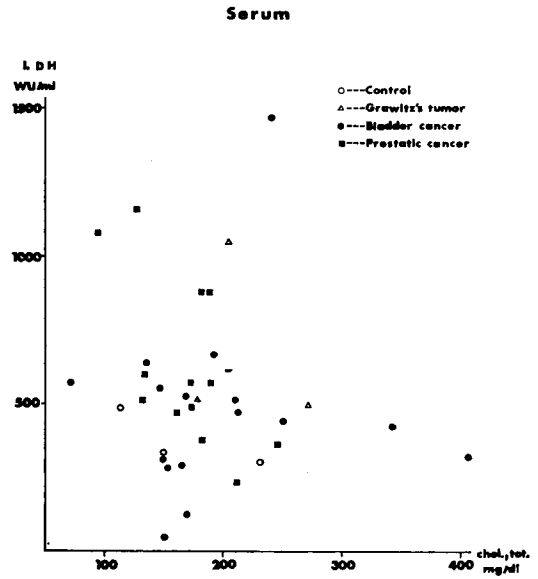


図 11

LDH vs GPT

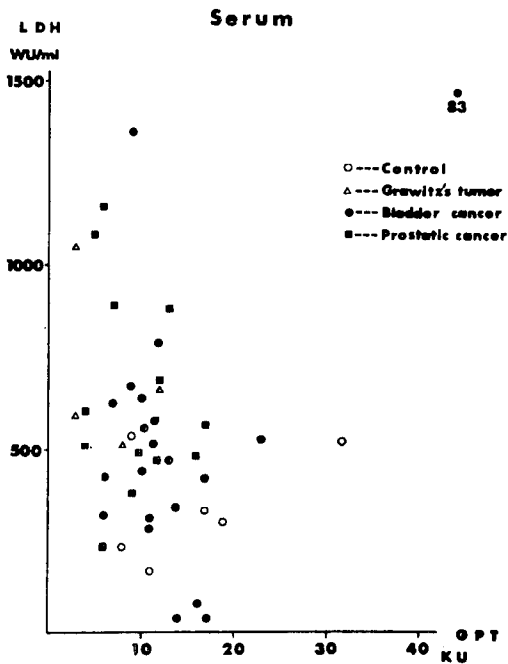


図 10

LDH vs Creatinine

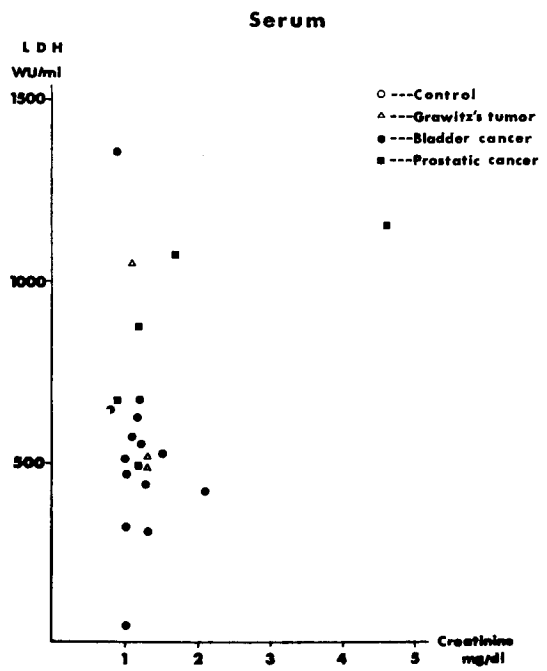


図 12

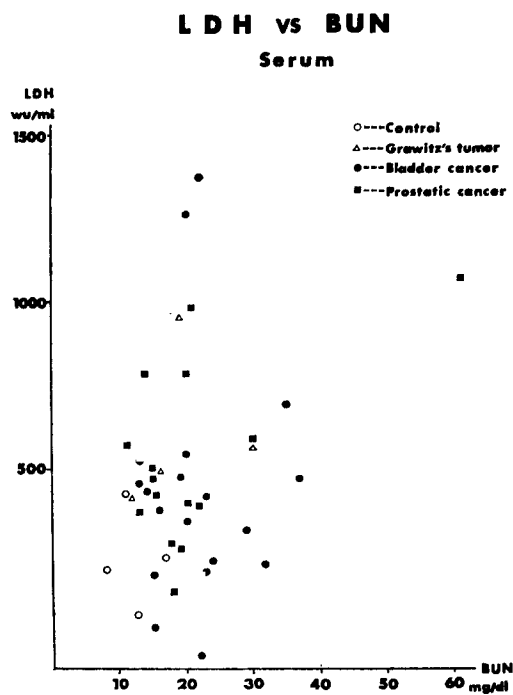


図 13

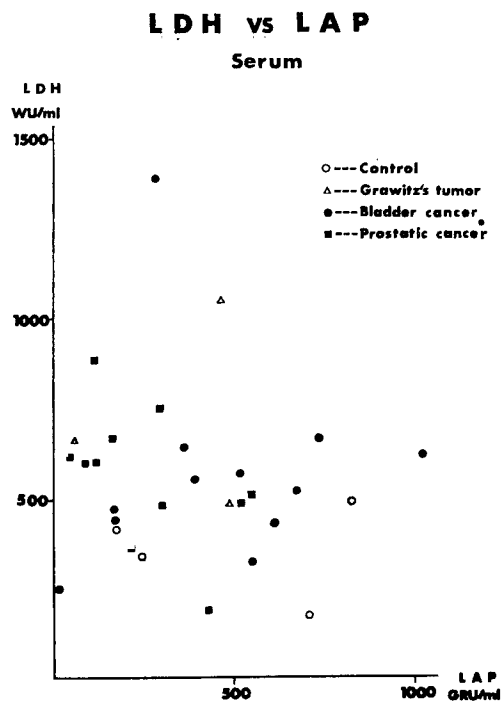


図 15

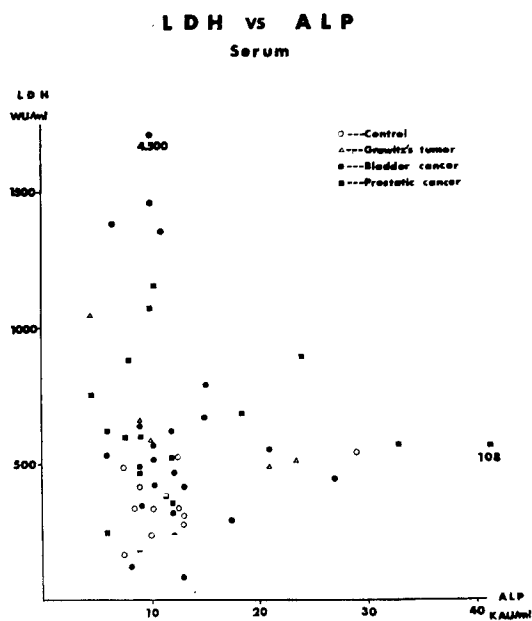


図 14

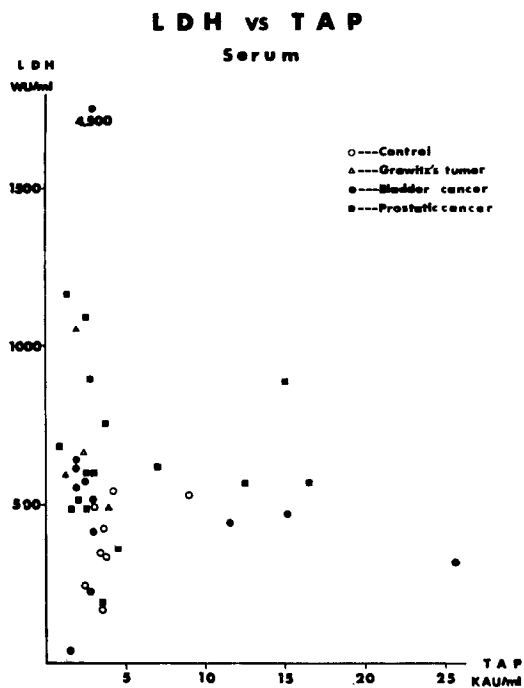


図 16

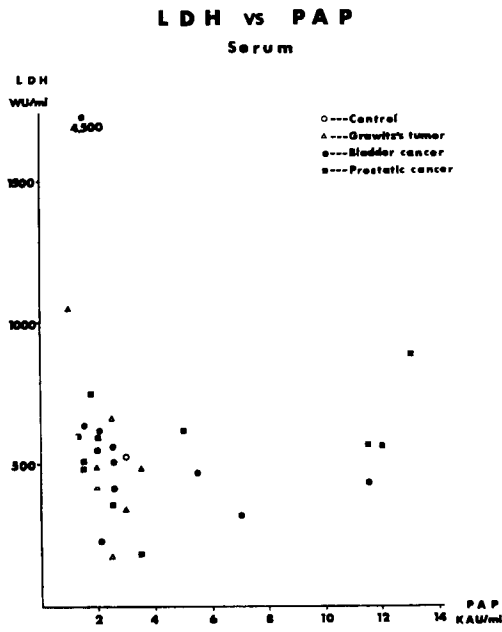


図 17

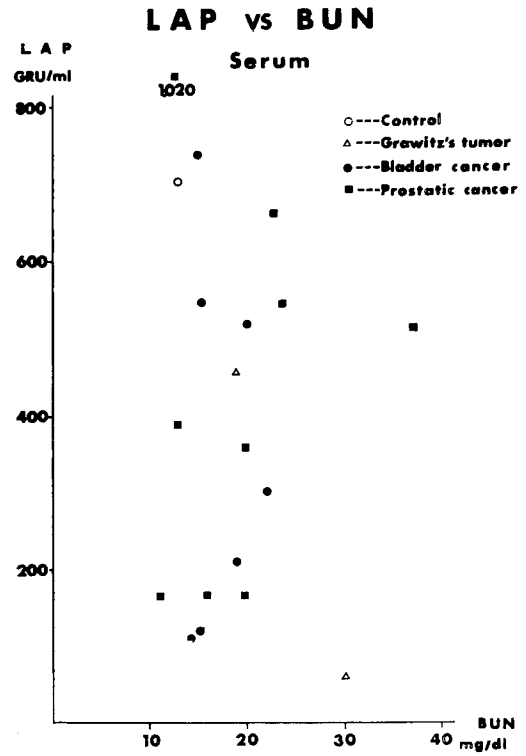


図 19

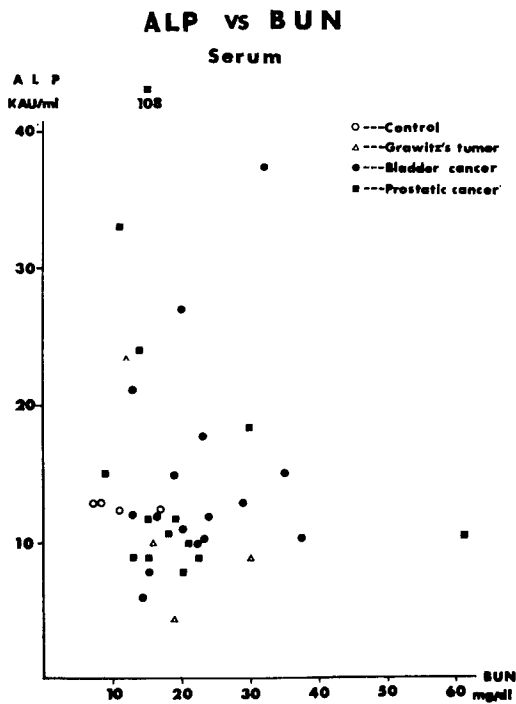


図 18

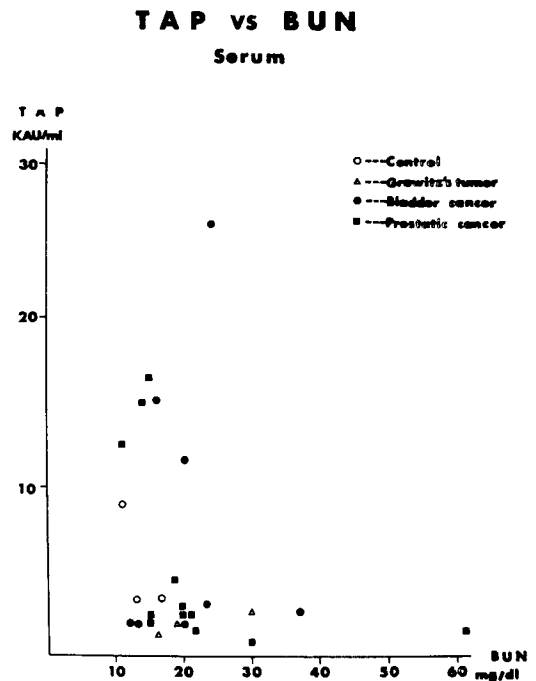


図 20

考 按

悪性腫瘍の診断と治療は現在のところ最も重要な問題の一つで、近時酵素化学的診断法とともに治療指針としてその体液中の酵素活性を測定する方法が用いられ、Isozymes なる概念の導入とともにその応用範囲が拡大されつつあり、泌尿器科領域においてもその例外ではない。

この際酵素は生体内代謝を触媒するもので臨床的にはその由来によって分けるのが便利であり、酵素学的診断においては正常に存在するもの以外に病的に出現するものも検討され、臓器診断に対してはその臓器に特有なものを知ると同時にその Isozymes を検討することにより時に早期診断に役立つことも期待できる。しかし酵素の細胞から血清への移行はその消失とともに一様ではないので、示された成績が何時も正しい状態を示すものではないことを注意して解析すべきである。

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多くの人によってこれが追試され、Riggins(1963), Hall(1964), Prout (1965), King (1963), 仁平 (1967) など尿路性器腫瘍患者血清についてこれを報告している。Prout (1965), Denis (1963), West (1964) は前立腺癌で高いとしているが、その多くは変動が大きく、かなり進行した例ないし前立腺癌で高いことがあるにすぎないとしている。これに対し著者の場合陰茎癌を除けばいずれも対照よりかなり高い活性を示すものが多かったことは、例外はあるにしても悪性腫瘍では LDH 活性が高いといえる成績であった。しかし膀胱腫瘍で病期と悪性度との関係を検討すると分化度 I, II, 浸潤度 A, B では LDH 活性は高くなく、早期診断には無理と考える。

LDH isozymes にも臓器特異性があり、Amelung (1961) が述べるようにこれが他の酵素の場合と同様血清に現われることをもって診断に利用せんとすることにある。そのCatalytic properties によってM型とH型に分けられることもよく知られ、Wróblewsky(1958)などは悪性腫瘍組織では嫌気性解糖が行なわれる結果血

清でのM型の増加があると述べているが、Dubach (1962) はこれを否定している。泌尿器科領域における報告では Prout (1965), Denis (1963) などが前立腺癌についてこれを検討し、M型が増加した症例において治療により酸フォスファターゼの減少とともにM型の占める割合の減少することを報告している。著者の場合は一般に腫瘍は対照部分に比し高いM型を示すものが多いが、その変化は軽度で病期、悪性度との関係を膀胱腫瘍でみても進行度との間に明らかな変化を認めず、第Ⅲ分画の悪性化に伴う増加もはっきりしなかった。

悪性腫瘍の進展に際して体蛋白、特にアルブミンの trap が行なわれることは Fenninger (1954), Minder(1948,1951), White(1945) など多くの人が述べているが、これに関連して White (1957,1958) は蛋白を投与することによって血清の TP が correct されると同時に血清中 Aldolase および LDH の活性が正常にもどるとし、血清 LDH 活性の増加は体蛋白の崩壊ないし蛋白摂取の不足の結果であるとした。また Englhardt-Gölkel (1965) は大量の含水炭素を投与すると血清中の LDH, Aldolase, MDH などの酵素活性の変化をきたすことを報告している。しかし著者の成績はこれに反し TP と LDH 活性の間に一定した関係はなく、A/G ratio についても同様であった。また筋肉の消耗のある進行性筋萎縮症の場合 LDH とともに増加するとされる Creatinine との関係についても検討したが、White(1957) ののべる成績に反し LDH 活性との間にはっきりした関係はみられなかった。

Wacker(1964) は尿中の LDH 活性について慢性腎不全のある場合高くなることを明らかにし、BUN や血圧との間に関連のあることを述べている。また West は腎疾患のある場合Azotemia の存在とは関係なく血清 LDH が2～3倍に増加するとし、Truss は慢性腎盂腎炎の場合には高くなく急性腎不全で高くなるとした。著者の場合も腎不全は多かれ少なかれ存在するものと考えられるのでこれについて症例の多い膀胱腫瘍で病期との関係をみると、浸潤度A、

Bでは BUN の平均は 19 mg/dl, C, D の平均は 24.1 mg/dl で、それぞれの LDH 活性は 338 WU, 984 WU を示し BUN の増加とともに LDH 活性の増加のあることが知られた。

血清 GOT と腫瘍との関係について Brindley (1963) は血清 LDH より病変を示す指標としての価値のないことを報告し、吉場 (1966) は肝疾患の場合 LDH5(M₄) と GPT の間に逆相関のあることを明らかにしている。Englhardt-Gölkel(1956) は LDH, Aldolase その他の酵素を測定し、血清肝炎では一般に著明な増加はなく GOT, GPT の増加がみられたとし、肉体的な消耗によって強い変化の起ることを報告したが、Sato(1964) は肝炎の場合を除けば LDH と GOT の間に全く関係がないとしている。著者の場合は吉場 (1966) と同様 GOT, GPT は LDH と逆相関を認めたが GPT の方がよりはっきりした関係を示した。

ALP は約20年前 Breedis などが実験的腎障害に際し尿中 ALP が増加することを明らかにして以来注目され、Amador(1965) は尿中ALP が腎腫瘍で増加し膀胱腫瘍では変化しないとした。ALP は Gutman(1959), Bodansky(1961), 武内 (1963) などによると種々の腎疾患および閉塞性黄疸の場合血清に増加するとされ、これらの診断に広く用いられてきた。ALP は現在広く体内臓器に分布することが知られており、腎にも多く含まれている。この ALP の局在性からみて腎腫瘍でその変動が起るのは当然の結果であると考えられ、血清でも ALP 活性が同様の態度をとることは期待できる。また Fishman など (1953) は人前立腺が ALP を産出することを報告しており、Myers (1957), Gribaff (1954) などは血中 ALP の増加が乳癌の進行に際して Ca の増加とともにみられるとしている。しかし泌尿器科腫瘍患者血清での検討は Lymberopoulos (1966) によると少なく、著者の検討した範囲内では腎腫瘍を含め尿路のいずれの腫瘍の場合も血清 ALP は高い活性を示さず膀胱腫瘍では悪性化ないしその進行とともに減少する傾向を認め、Amador(1963) の膀胱腫瘍で高いという成績に反した。

1958年 Goldbarg が血清中 LAP を測定して以来腫瘍の診断にこれが利用されてきた。LAP は生体内の種々の臓器に分布するが、血清LAP の増加は Green(1955) によると肝、胆道疾患ないし妊婦の場合を除けばほとんどないといわれている。仁平 (1967) は泌尿器科腫瘍患者血清では肝転移例を除けば対照と大差ないと報告し、その診断的価値のないことを明らかにし、また尿毒症に際しても増加しないとされている。著者の場合膀胱腫瘍ではその悪性化とともに活性が低下することを知った。これは LDH の場合と同様間質量ないし腫瘍細胞の変性と関係したものと考えられる。また症例は少いが腎腫瘍においては低値を示すものが多かった。BUN との間に明らかな関係は認めなかった。

酸フォスファターゼの測定は Kutscher (1935) に始まり約10年前から前立腺癌の診断に用いられてきた。ACP の前立腺癌、特に転移のある場合その増加が著明であることが知られ、さらに Fishman and Lerner (1953) が前立腺性 ACP の測定法を報告して以来、前立腺癌の早期診断にも利用されるに至ったが PAP の価値について Woodard (1959), Zucker (1958) などは絶対的なものではないとしている。一方 Richterich は前立腺癌患者の45%のみが高い活性を示すのみであるとしその診断的価値について疑問を与えている。

慢性腎不全のある場合 NPN の増加とともに血清酸フォスファターゼの増加が70%にみられるとの報告もあるが Truss は尿毒症の場合でも高くないとしている。著者の場合一般的に例えば前立腺癌、膀胱腫瘍で高い活性を示すものが多かった。しかし血中 BUN との関係は明らかでなく Truss と同様の成績を得た。また Harper (1958) 以来前立腺癌の場合ホルモン療法の前、治療効果の判定に ACP がしばしば用いられて来たし、LDH のM型との間に相関のあることを Denis (1963) などは明らかにしているがこれらの点については稿を改めて報告したい。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した

各種泌尿器科腫瘍患者血清についてLDH, LDH isozymes, ALP, LAP, ACP を検討するとともに TP, A/G ratio, Creatinine, GOT, GPT などの関係を検討し次の成績を得た。

(1) LDH 活性は腫瘍患者で高く、特に病期の進行に伴ってこれが明らかとなった。LDH と GPT, 血清全コレステロール値などとは逆相関を認めた。

(2) LDH isozymes では腫瘍患者でM型の増加するものが多く、進行した場合これが明らかとなった。第Ⅲ分画についてはかなり進行しない限り一定の傾向を認め得なかった。

(3) ALP は明らかな差を示さず、悪性化とともに減少するものが多かった。

(4) LAP は腎腫瘍、膀胱腫瘍のいずれにおいても低い活性を示すものが多く、病変の進行とともに減少した。BUN との関係はみられなかった。

(5) 酸フォスファターゼは前立腺癌および膀胱腫瘍で高い活性を示すものが多く、BUN との関係はみられなかった。

(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) 赤堀二郎・沖中重雄：臨床酵素学，朝倉書店 東京，1964.
- 2) 明渡 均・乾 之治・萩平 博：日本臨床，22：829，1964.
- 3) Amador, E., Zimmerman, T.S. & Wacker, W.E.C.: J.A.M.A., 182: 769, 1963.
- 4) Amador, E., Dorfman, L.E. & Wacker, W.E.C.: Ann. Intern. Med., 62: 30, 1965.
- 5) Amelung, D.: Deut. med. Wschr., 86: 731, 1961.
- 6) Baker, R. & Govan, D.: Cancer Res., 13: 141, 1953.
- 7) Bodansky, O.: Cancer, 8: 1087, 1955.
- 8) Bodansky, O.: Advances Cancer Res., 6: 1, 1961.
- 9) Brindley, C.O. & Francis, F.L.: Cancer Res., 53: 112, 1963.
- 10) Cori, C.F. & Cori, G.T.: J. Biol. Chem., 65: 397, 1925.
- 11) Denis, L.J. & Prout, G.R.Jr.: Invest. Urol., 1: 101, 1963.
- 12) Denis, L.J., Prout, G.R.Jr., Van Camp, K. & Van Sande, M.: J.Urol., 88: 77, 1962.
- 13) Dubach, U.C.: Schw. med. Wschr., 45: 1436, 1962.
- 14) Englhardt-Gölkel, A., Löbel, R., Seitz, W. & Woller, I.: Klin. Wschr., 86: 462, 1956.
- 15) Fenninger, L.D. & Mider, G.B.: Advances Cancer Res., 5: 229, 1954.
- 16) Fishman, W.H., Dart, R.M., Bonner, C.D., Leadbetter, W.F., Lerner, F. & Homburger, F.: J. Clin. Invest., 32: 1034, 1953.
- 17) Fishman, W.H. & Lerner, F.: J. Biol. Chem., 200: 89, 1953.
- 18) Goldbarg, T.A. & Rutenburg, A.M.: Cancer, 11: 203, 1958.
- 19) Goldman, R.D. & Kaplan, N.O.: Biochem. Biophys. Acta, 77: 515, 1963.
- 20) Green, M.N., Tson, K.C., Bressler, R. & Seligman, A.M.: Arch. Biochem., 57: 458, 1955.
- 21) Griboff, S.I., Herrman, J.B., Smelin, A. & Moss, J.: J.Clin. Endocrinol., 14: 378, 1954.
- 22) Hall, Th. C., Kaplan, N.O. & Wilder, G.H.: Acta Un. Int. Cancer, 70: 1101, 1964.
- 23) Harper, H.A.: Ann. Rev. Med., 9: 461, 1958.
- 24) 服部 信：医学のあゆみ，41：144，1962.
- 25) Hill, B.R.: Cancer Res., 21: 271, 1961.
- 26) King, L.R. & Holland, J.M.: J. Urol., 89: 472, 1963.
- 27) Lymberopoulos, S. & Lutzeyer, W.: Urologe, 5: 181, 1966.
- 28) Macalalag, E.V.Jr. & Prout, G.R.Jr.: J. Urol., 92: 416, 1964.
- 29) Mider, G.B.: Cancer Res., 11: 821, 1951.
- 30) Mider, G.B., Tesluk, H. & Morton, J.J.: Acta Un. Int. Contra Cancrum, 6: 409, 1948.
- 31) Myers, W.P. & Bodansky, O.: Amer. J. Med., 23: 804, 1957.
- 32) 仁平寛巳：皮と泌，29：249，1967.
- 33) Nisselbaum, J.S. & Bodansky, O.: J. Biol. Chem., 238: 969, 1963.

- 34) 小川保一・松谷 衛：日本臨床，**23**：309，1965.
- 35) Pflleiderer, G. & Wachsmuth, E.D.: Bioc-hem. Z., **334**: 185, 1961.
- 36) Prout, G.R.Jr., Macalalag, E.V.Jr., Denis, L.J. & Preston, L.W.Jr: J. Urol., **94**: 451, 1965.
- 37) Sato, S. & Ashikari, M.: Nagoya Med. J., **10**: 77, 1964.
- 38) Starkweather, W.H. & Schoch, H.K.: Biochem. Biophys. Acta, **62**: 440, 1962.
- 39) 武内重五郎・金山隆一：内科，**11**：210，1963.
- 40) Tannenbaum, A. & Silverstone. H.: Adv-ances Cancer Res., **1**: 451, 1953.
- 41) Wacker, W.E.C., Dorfman, L.E. & Ama-dor, E.: J.A.M.A., **188**: 671, 1964.
- 42) Warburg, O., Posener, K. & Negelein, E.: Biochem.Z., **152**: 309, 1924.
- 43) West, M., Schwartz, M., Cohen, M. Jr. & Zimmerman, H.J.: Cancer, **17**: 432, 1964.
- 44) White, L.P.: Clin. Research Proc., **5**: 84, 1957.
- 45) White, L.P.: J. Nat. Cancer Inst., **21**: 685, 1958.
- 46) White, F.R. & Belkin, M.: J. Nat. Cancer Inst., **5**: 261, 1945.
- 47) Wieland, Th. & Pflleiderer, G.: Biochem. Z., **329**: 112, 1957.
- 48) Woodard, H.Q.: Amer. J. Med., **27**: 902, 1959.
- 49) Wroblewski, F. & Gregory, K.F.: Ann. N.Y. Acad. Sci., **94**: 912, 1961.
- 50) Wroblewski, F. & Wroblewski, R.: Ann. Int. Med., **43**: 813, 1958.
- 51) 山村雄一・織田敏治：臨床酵素化学，医学書院。東京，1965.
- 52) 吉場 朗：Minophagen Medical Review, **11**: 1, 1966.
- 53) Zucker, M.B. & Borelli, J.: Ann. N.Y. Acad. Sci., **75**: 203, 1958.

(1967年8月24日 特別掲載受付)