

膀胱腫瘍の酵素学的研究

I. 膀胱癌患者血清における Lactic Dehydrogenase, Alkaline Phosphatase, Leucine Aminopeptidase, Total Acid Phosphatase, Prostatic Acid Phosphatase, Glutamic Pyruvic Transaminase, Glutamic Oxalacetic Transaminase 活性ならびに LDH Isoenzymes と浸潤度および組織学的悪性度との相互関係について

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

石 部 知 行
仁 平 寛 巳

ENZYMOLOGICAL STUDY OF BLADDER TUMOR

I. SERUM LACTIC DEHYDROGENASE, ALKALINE PHOSPHATASE, LEUCINE AMINOPEPTIDASE, TOTAL ACID PHOSPHATASE, PROSTATIC ACID PHOSPHATASE, GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE, GLUTAMIC OXALACETIC TRANSAMINASE ACTIVITIES AND LDH ISOENZYMES: THE RELATIONS WITH STAGE AND HISTOLOGICAL GRADE

Tomoyuki ISHIBE and Hiromi NIHIRA

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

Fifty-six patients with newly found bladder tumors were submitted to the enzymological study. All the cases were histologically confirmed as to Broders' and Jewett's classification. Various serum enzyme activities were investigated in relation with the histological evaluation. The following results were obtained.

1) LDH: Bladder tumor patients showed higher LDH activity than the control group. It distributed in a wide range but increased with increment of grade and stage.

2) LDH isoenzymes: Some cases showed higher percentage of LDH-V than the control but no changes with stage and grade. Many of the cases had higher ratio of LDH-IV than the control group, and the ratio increased with degree of malignancy.

Other fractions showed no definite tendencies, therefore, it may be said that the diagnostic value of LDH-isoenzymes are somewhat limited.

3) Alkaline phosphatase: Many of the cases showed higher A&P activity than the control group. It also increased with histological grade but not with stage.

4) Leucine aminopeptidase: LAP activity was higher in the bladder tumor group, but there was no change relative to stage or grade.

5) Total and prostatic acid phosphatase: In many of the patients, both were higher than in the control group. Their activities also increased together with progress of stage and histological grade.

6) GOT and GPT: High activities were proved in a patient with metastasis to the liver. There was no change associated with grade and stage.

尿路性器の悪性腫瘍において血中酵素活性の変動することが知られ、乳酸脱水素酵素活性の増大のあることが多くの報告者によって明らかにされてきた。さらに全体としての活性変化だけでは非特異的な変化と区別できないとして、ここに isoenzymes の測定が行なわれるにいたった。このような報告が尿路性器腫瘍についても散見されるがなお少なく、その診断的価値についても意見の分かれるところである。

今回著者は膀胱癌患者血清中の乳酸脱水素酵素とその isoenzymes を含む 2, 3 の酵素活性について測定する機会を得たので、対照と比較するとともに組織学的浸潤度(病期)と悪性度(分化度)の面からも比較検討した成績を報告する。

実 験 法

広島大学医学部附属病院泌尿器科に過去3年間に来院した未治療膀胱癌患者56名について早朝空腹時に採血, 3000 rpm 20分間遠沈し, 得られた血清を被検材料として用いた。組織学的悪性度および浸潤度については開放性手術によって得られた全層標本を用い, それぞれ Broders (1922) および Jewett (1941) の分類に従って表示した。その症例は悪性度 I—II 24例, III—IV 32例, 浸潤度 A—B 29例, C—D 27例であり, なお対照としては50才以上の男女15症例を用いた。

測定した酵素は lactic dehydrogenase (LDH, la-tron, Wroblewski unit/ml), LDH isoenzymes (Wieme, %), alkaline phosphatase (ALP, Ishizu, King-Armstrong unit/ml), leucine aminopeptidase (LAP, Ishizu, Goldberg-Rutenberg unit/ml), total acid phosphatase (TAP, Ishizu, King-Armstrong unit/ml), prostatic acid phosphatase (PAP, Ishizu, King-Armstrong unit/ml), glutamic oxalacetic transaminase (GOT, G. F. Böhringer, Karmen unit/ml) および glutamic pyruvic transaminase (GPT, G. F. Böhringer, Karmen unit/ml) である。また LDH isoenzymes は陽極側より数えて第 I ~ V 分画とした。

成 績

I. lactic dehydrogenase (LDH)

対照例では 240~530 Wroblewski unit (以下 Wu

と略す) に分布してその平均が 355 Wu を示したのに対し, 膀胱癌症例では 40~1,470Wu に分布し, その平均は 512Wu と分布幅は広い高い活性を示すものが多かった。病期との関係をみると浸潤度 A~B では 40~1,390Wu にあり, 平均 422Wu を示したのに対し, C~D では 140~1,470Wu にあり, その平均は 608Wu を示した。このことは組織の場合と同様病期の進展に伴って血清 LDH 活性の増大がみられることを示すものである。しかし, 分化度 I~II では 40~1,390Wu に分布し, 平均 438Wu であったのに対し, III~IV では 40~1,470Wu に分布し, 平均 570Wu と悪性化に伴って高い LDH 活性がみられ, 組織について測定された結果と一致しなかった。

II. LDH isoenzymes

第V分画についてみると対照がすべて0%を示したのに対し, 膀胱癌患者では0~6.2%を示し, 平均0.8%と高い割合を示すものもあった。病期との関係をみると A~B では0~6.2%にあり, その平均は1.5%を, C~D では0~2.2%にあり, その平均は0.2%を示した。また悪性度との関係をみると I~II では0~6.2%に分布し, その平均は1.0%, III~IV では0~4.9%にあり, その平均は0.7%と病期, 悪性度ともにその進展, 悪性化に伴うこの分画比の増大はみられず, 逆に減少を示した。このことは血清中の第V分画は組織のそれと同一の態度を示さないといえる成績である。

第IV分画をみると対照が第V分画と同様0%を示したのに対し, 膀胱癌患者血清では0~19.8%にあり, その平均は2.4%を示した。病期についてみると A~B は0~19.8%に分布し, 平均2.8%を, C~D では0~13.9%にあり, 平均2.0%, また悪性度との関係でみると I~II では0~5.0%に分布し, 平均1.5%, III~IV では0~19.8%にあり, 平均3.2%を示した。このことは膀胱癌患者血清の第IV分画比は対照に比し高い割合を有することを示すもので, 悪性度についても同様に未分化なものが高い分画比を有した。しかし逆に病期についてみるとその進展に伴ってこの分画比が減少したことはこの分画が組織の変化に近い変化を示したといえる成績である。

第III分画についてみると対照患者血清が9.7~46.7%に分布し, その平均は26.9%を示したのに対し, 膀胱癌患者血清では10.5~42.4%に分布し, その平均は25.9%を占めた。病期について検討してみると A~B では10.5~41.7%にあり, その平均は24.5%, C~D

では 14.3~42.4% を占め、その平均は 27.3% を示した。悪性度との関係を見るとⅠ~Ⅱでは 10.5~41.7% にあり、その平均は 24.8% を示し、Ⅲ~Ⅳでは 14.3~42.4% に分布し、その平均は 26.8% と組織と同様の分画は分布が広く、病変の進展、組織分化度との間に一定した傾向はみられなかった。

第Ⅱ分画についてみると対照は 25.0~46.7% に分布し、その平均は 38.1%、これに対し膀胱癌患者血清では 11.4% より 47.4% に分布しその平均は 34.3% であった。病期との関係を見ると A~B では 11.4~47.4% にあり、その平均は 33.4%、C~D では 23.8~46.4% にあり、その平均は 35.4% を示した。悪性度との関係では 11.4~47.4% に分布し、その平均は 34.3%、またⅢ~Ⅳでは 24.6~45.4% を占め、この平均も 34.3% を示した。これらの事実は LDH の第Ⅱ分画は組織、血清ともに対照との間に差を示さず、また病期、分化度との間にも関係をもたないといえる成績である。

第Ⅰ分画についてみると対照は 20.0~51.6% に分布し、その平均が 35.0% を占めたのに対し、膀胱癌患者についてみると 16.0~68.2% と広い範囲にあり、その平均は 36.6% を占めた。病期についてみると A~B では 16.0~68.2% を占め、C~D では 18.2~50.0% に分布し、それぞれの平均は 37.8%、35.1% を示した。病期との関係でみるとⅠ~Ⅱでは 26.9~68.2% に分布し、平均 38.4% を、またⅢ~Ⅳでは 16.0~50.0% に分布し、その平均は 35.0% を示した。以上の事実は血清では対照との間に差がなく、病期、悪性度との間にもはっきりした関係はないという成績である。

Ⅲ. alkaline phosphatase (ALP)

対照例が 6.0~13.0 King-Armstrong unit (以下 KAu と略す) にあり、その平均が 10.5 KAu を示したのに対し、膀胱癌患者では 6.0~99.0 KAu に分布し、その平均は 15.5 KAu と対照に比しやや高い活性を示した。病期についてみると A~B では 6.0~99.0 KAu を示し、その平均は 18.0 KAu であった。また C~D では 6.0~33.0 KAu に分布し、その平均は 13.4 KAu を示した。しかし A~B において 96.5 KAu を示した 1 例を除いた例で検討すると、その平均は 12.5 KAu となり、病期の進展に伴う活性の増減はみられなかった。一方悪性度についてこれを見るとⅠ~Ⅱでは 6.0~27.0 KAu に分布し、その平均は 10.9 KAu を示し、Ⅲ~Ⅳでは 6.0~99.0 KAu にあり、その平均は 18.5 KAu であったが、この場合は病期の場合と同様 96.5 KAu を示した 1 例を除いても、その平均は 14.4 KAu を示し、悪性化に伴って ALP 活性が上昇するものごとくであった。

Ⅳ. leucine aminopeptidase (LAP)

対照例では 90~350 Goldberg-Rutenberg unit (GRu) に分布し、その平均が 212 GRu を示し、膀胱癌の場合 100~1,010 GRu にあり、その平均が 330 GRu であったことは、対照に比し膀胱癌患者では高い LAP 活性を示すといえる成績である。病期との関係を見ると A~B では 110~1,020 GRu に分布し、その平均は 399 GRu を示した。また C~D では 100~500 GRu に分布し、その平均は 256 GRu を示した。他方浸潤度との関係を見るとⅠ~Ⅱでは 100~1,020 GRu に分布し、Ⅲ~Ⅳでは 120~550 GRu にあり、その平均はそれぞれ 398 GRu、278 GRu を示した。このことは膀胱癌では対照より高い LAP 活性を有するが、病変の進展、経組織学的悪性化に伴って逆に活性が低下するといえる成績である。

Ⅴ. total acid phosphatase (TAP)

対照は 1.5~3.5 KAu に分布し、その平均は 2.6 KAu を示したのに対し、膀胱癌患者では 1.4~25.5 KAu に分布し、その平均は 4.0 KAu を示した。病期との関係を見ると A~B では 1.4~25.5 KAu に、C~D では 2.0~8.0 KAu に分布し、その平均はそれぞれ 5.7 KAu、3.9 KAu を示した。この場合 A~B では 25.5 KAu を示した例を除くとその平均は 4.0 KAu である。一方悪性度との関係を見るとⅠ~Ⅱでは 2.0~7.5 KAu にあり、Ⅲ~Ⅳでは 1.4~25.5 KAu にあり、それぞれの平均は 4.0 KAu、5.4 KAu を示した。このことは膀胱癌でも前立腺癌の場合ほどではないにしても対照に比し高い TAP 活性を示すもので、組織学的悪性度の高い例でより高い活性を現わすといえる成績である。

Ⅵ. prostatic acid phosphatase (PAP)

対照は 1.0~3.0 KAu を占め、その平均は 2.0 KAu を示した。他方膀胱癌症例では 1.0~7.0 KAu に分布し、その平均は 2.9 KAu を示した。病期についてみると A~B では 1.0~7.0 KAu を、C~D は 1.5~4.5 KAu を示し、その平均はそれぞれ 3.2 KAu、2.7 KAu であった。病期との関係を見るとⅠ~Ⅱでは 1.0~5.0 KAu を、Ⅲ~Ⅳでは 1.5~7.0 KAu を示しそれぞれの平均は 2.5 KAu、3.3 KAu であった。これらのことは TAP と同様の傾向を PAP も示し、膀胱癌患者でも PAP 活性は対照に比し高いといえる成績である。しかし TAP の場合に比しその増加割合は少なかった。

Ⅶ. glutamic pyruvic transaminase (GPT)

対照は 8~26 Karmen unit (以下 Ku と略す) を示し、その平均は 16 Ku、また膀胱癌症例では 4~83

Ku にあり、その平均は 16 Ku を示した。病期についてみると A～B では 4～25 Ku であり、その平均は 14 Ku を、また C～D では 5～83 Ku にあり、その平均は 18 Ku を示した。悪性度との関係を見ると I～II では 7～42 Ku にあり、その平均は 16 Ku、また III～IV では 4～83 Ku にあり、その平均は 15 Ku を示した。これらのことは、膀胱癌では対照との間に GPT は差を有さず、病期、悪性度とも関係をもたないことを示すものである。

VIII. glutamic oxalacetic transaminase (GOT)

対照は 7～24 Ku を示し、その平均は 17 Ku、また膀胱癌症例では 5～49 Ku にあり、その平均は 17 Ku を示した。一方病期との関係を見ると A～B では 8～35 Ku に分布し、その平均は 16 Ku、C～D では 5～49 Ku にあり、その平均は 17 Ku であった。また悪性度との関係を見ると I～II では 9～49 Ku に分布し、III～IV では 5～35 Ku にあり、それぞれの平均は 18 Ku、15 Ku を示した。このことは GOT は GPT と同様膀胱癌患者血清ではほとんど変化しないといえる成績である。

Table 1. Mean value of serum enzyme levels in vesical carcinoma (1)

Group	LDH, wu	ALP, KAU	LAP, GRU	TAP, KAU
Control	355(240- 530)	10.5(6.0-13.0)	212(90- 350)	2.6(1.5- 3.5)
Vesical carcinoma	512(40-1,470)	15.5(6.0-99.0)	330(100-1,020)	4.0(1.4-25.5)
Stage A-B	422(40-1,390)	18.0(6.0-99.0)	399(110-1,020)	5.7(1.4-25.5)
Stage C-D	608(140-1,470)	13.4(6.0-33.0)	256(100- 500)	3.9(2.0- 8.0)
Grade I-II	438(40-1,390)	10.9(6.0-27.0)	398(100-1,020)	4.0(2.0- 7.5)
Grade III-IV	570(40-1,470)	18.5(6.0-99.0)	278(120- 560)	5.4(1.4-25.5)

Table 2. Mean value of serum enzyme levels in vesical carcinoma (2)

Group	PAP, KAU	GPT, KU	GOT, KU
Control	2.0(1.0-3.0)	16(8-26)	17(7-24)
Vesical carcinoma	2.9(1.0-7.0)	16(4-83)	17(5-49)
Stage A-B	3.2(1.0-7.0)	14(4-25)	16(9-35)
Stage C-D	2.7(1.5-4.5)	18(5-83)	17(5-49)
Grade I-II	2.5(1.0-5.0)	16(7-42)	18(9-49)
Grade III-IV	3.3(1.5-7.0)	15(4-83)	15(5-35)

Table 3. Mean value of serum LDH isoenzymes fraction in vesical carcinoma

Group	V, %	IV, %	III, %	II, %	I, %
Control	0	0	26.9(9.7-46.7)	38.1(25.0-46.7)	35.0(20.0-51.6)
Vesical carcinoma	0.8(0-6.2)	2.4(0-19.8)	25.9(10.5-42.4)	34.3(11.4-47.4)	36.6(16.0-68.2)
Stage A-B	1.5(0-6.2)	2.8(0-19.8)	24.5(10.8-41.7)	33.4(11.4-47.4)	37.8(16.0-68.2)
Stage C-D	0.2(0-2.2)	2.0(0-13.9)	27.3(14.3-42.4)	35.4(23.8-46.4)	35.1(18.2-50.0)
Grade I-II	1.0(0-6.2)	1.5(0- 5.0)	24.8(10.5-41.7)	34.2(11.4-47.4)	38.4(26.9-68.2)
Grade III-IV	0.7(0-4.9)	3.2(0-19.8)	26.8(14.3-42.4)	34.3(24.6-45.4)	35.0(16.0-50.0)

考 按

Warburg & Christian (1943) が担癌動物の血清中における解糖系酵素活性が上昇することを報告して以来、臨床上各種腫瘍についてもこれらの酵素、とくに LDH についての検討が広く行なわれるにいたった。

担癌生体で血清 LDH 活性の上昇することは

多くの人により報告されるとともに、その診断的価値についても多数の報告があり、その価値は50～80%前後であるとされているが、報告者によって陽性度にかかなりの差があり、なお診断上の意義についても疑問が持たれている。著者の場合もその分布は広いが、膀胱癌では平均すると対照より高い活性を示し、病期、分化度の

進展に伴ってその活性が増大したことは、Goldman ら（1963, 1964）の報告と一致するものである。また膀胱癌では明らかに高い LDH 活性を示したものの割合は56例中27例、48.2%であり、この割合は病期の進展に伴って37.9%より62.9%に、また組織学的分化度によってみても分化例の41.7%から未分化例は50%に増大した。

血清 LDH isoenzymes は障害された器官ないし組織によって特有な変化をすることが知られ、これが診断に用いられてきた。癌を有する患者の血清 LDH isoenzymes の変化についてはなお意見が一致しているわけではないが、Vesell & Bearn (1957), Hill (1958), Zondag (1964), Starkweather ら (1960), Ohata ら (1965) などの報告によると第Ⅲ分画の増加があるとするものが多く、このほか第Ⅱ分画、第Ⅳ分画増加が同時にみられることがあるとの成績もある。著者の場合第Ⅳ分画は全体としては高い割合を示し、分化度の変化とも一致して悪性化に伴って増加したが、病期の変化とは逆の関係を示した。しかし第Ⅲ分画は対照との間に差がなく、逆に第Ⅱ分画では対照より低い割合を示した。これらのことは Goldman ら (1964) ののべるごとく、LDH 活性の平均値は腫瘍群で高いが、統計的に有意に高かったのは腎臓、大腸、子宮の癌腫のみであったとした成績と一致するものであり、isoenzymes の検討の診断的価値は臓器診断の面を除けば少ないと考えられる。他方 LDH-M, すなわち第Ⅴ分画、第Ⅳ分画の和についてみると、それぞれに分けてみるより腫瘍症例で高い割合を示すものの比率が増加した。このほか Denis (1963) は前立腺癌では第Ⅴ分画の増加がみられるとのべているが、今回の成績からはこれを支持する事実はみられなかった。以上より LDH isoenzymes の膀胱癌における診断的価値はきわめて限定されたもので、原発病巣が膀胱鏡によって容易に診断できるような場合、Reusch ら (1968) がのべるように診断上は LDH 活性の測定でじゅうぶんで、LDH isoenzymes の測定は不要であるとする意見に従わざるをえない成績である。

尿路性器腫瘍の ALP の診断的価値について

Amador ら (1965) は尿中 ALP が膀胱癌のばあい変化しないとしているが、膀胱癌における血清 ALP の意義に関してはなお明らかではない。一般に血清 ALP は転移造骨性の骨病変とともに肝疾患で増加することが知られ、予後診断上用いられている。以上の点からみると全体として膀胱癌では血清 ALP 活性が高く、その悪性化とともに上昇したことは膀胱癌では前立腺癌と異なり骨破壊性の変化が多いことからすれば興味ある成績である。しかし病期の進展に伴う活性の増大がなかったことは今後の検討が必要であろう。

LAP は exopeptidase に属し、悪性腫瘍の発育とも関係することが推定され、腫瘍細胞と健常組織の間の中間層に多いことが Kirchheim ら (1966), Burstone (1962), Fischer (1959), Mohr (1967) などによって明らかにされ、腫瘍発育における proteolysis に関係するものである。ゆえに血清 LAP 活性が腫瘍の存在するばあい上昇することが推定されるわけで、Goldburg and Rutenberg (1958) の臨床例や DMNA 投与による実験的腎腫瘍例で高い血清 LAP 活性がみられたことはこれを示すものであろう。今回の成績でも対照に比し高い血清 LAP 活性を示すものが多かった。しかし病期、悪性度との間になんらの関係もみられなかった。これは腫瘍の発育はいつも一様ではないこと、また、大きくなればこのような酵素の関与がなくても腫瘍は発育しうると推定されることがその原因の一部と考えられる。また、仁平 (1967) は前立腺癌で肝転移のある症例では明らかに高いが、このほかのばあい一般的に尿路性器腫瘍の診断的価値はないとした。今回の成績でも血清 LAP は末期肝転移症例で高い活性を示した。

膀胱癌における酸 phosphatase の報告は少なく、その意義はなお明らかではない。血清 TAP の正常値は Gutmann ら (1938) によると 3 KAu を越えることなく、また PAP も 1.8 KAu を越えることはないといわれている。著者の成績をみると対照は TAP 2.6 KAu, PAP 2.0 KAu を示し、前記報告に比しやや高かった。膀胱癌症例では対照に比し高い活性を示す

ものが多く、病期、悪性度の進行に伴ってその活性の増大がみられた。しかし PAP の変化は TAP の変化に比し少なかったことは PAP の origin を考慮すれば当然のことであろう。

アミノ酸の多くは transamination によって代謝が行なわれ、この代謝に関与するものとして transaminase があり、血清中にも体内臓器、例えば肝、腎、心などに由来し、わずかながら存在する。この酵素の増加は心筋梗塞で注目されてきたが、肝実質の転移にもとづく崩壊のあるばあいにも増加するといわれる。そしてこのばあい LDH, aldolase などの消長と同一の変動を示すともいわれている。しかし今回の成績からみる限り、膀胱癌患者では対照との間に差なく、病期、悪性度とも関係をもたなかったことは、明らかな転移を有する末期症例を除けば正常範囲内にあるということになる。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験し、組織学的に診断された末治療膀胱癌患者56例について Broders および Jewett にもとづく分類を試み、血清中酵素活性との関係を検討した結果次の成績をえた。

(1) 膀胱癌患者では分布は広いが対照に比して高い LDH 活性を示し、浸潤度、分化度のいずれもその進展ないし悪性化に伴って活性が増大した。

(2) LDH isoenzymes でみると第V分画は対照に比して高い割合を示すものもみられたが浸潤度、分化度に伴う変動はない。第IV分画は対照に比し高い割合を示すものが多く悪性化に伴う分画比の増大がみられた。その他の分画については一定した関係はなく、膀胱癌における LDH isoenzymes の診断的価値は限定されたものであった。

(3) ALP 活性は対照に比し高い値を示すものが多く、組織学的悪性化に伴って活性が増大したが、病期にもとづく変化は少ない。

(4) LAP 活性は対照に比し高い値を示すが病期、悪性度との関係はなかった。

(5) TAP, PAP 活性はともに対照に比し高い活性を示すものが多く、病期の進展、組織

学的悪性化に伴ってその活性が増大した。

(6) GOT, GPT 活性は末期肝転移症例で高い値を示すものがみられたが、病期、悪性度に伴う変動はない。

文 献

- 1) Amador, E., Zimmerman, T. S. and Wacker, W. E. C. : Urinary alkaline phosphatase activities : 1. Elevated urinary LDH and alkaline phosphatase activities for diagnosis of renal adenocarcinomas. *J. A. M. A.*, 185 : 769, 1963.
- 2) Burstone, M. S. : Enzyme histochemistry and its application in the study of neoplasm. New York-London, Academic Press, 1962.
- 3) Denis, L. J. and Prout, G. R. Jr. : Lactic dehydrogenase in prostatic cancer. *Invest. Urol.*, 1 : 101, 1963.
- 4) Fischer, R. und Gedigk, P. : Über das Verhalten der Leucinaminopeptidaseaktivität in Carcinomen des Menschen. *Naturwiss.*, 46 : 433, 1959.
- 5) Goldman, R. D. and Kaplan, N. O. : Alterations of tissue lactate dehydrogenase in human neoplasms. *Biochim. Biophys. Acta*, 77 : 515, 1963.
- 6) Goldberg, J. A. and Rutenberg, A. M. : The colorimetric determination of leucine aminopeptidase in urine and serum of normal subjects and patients with cancer and other diseases. *Cancer*, 11 : 283, 1958.
- 7) Goldman, R. D., Kaplan, N. O. and Hall, T. C. : Lactic dehydrogenase in human neoplastic tissues. *Cancer Res.*, 24 : 389, 1964.
- 8) Gutman, A. B. and Gutman, E. B. : Acid phosphatase activity of serum of normal human subjects. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 38 : 470, 1938.
- 9) Hill, B. R. : Further studies of the fractionation of lactic dehydrogenase of blood. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 75 : 304, 1958.
- 10) Kirchheim, D. und Hodges, C. V. : Histologische und histochemische Untersu-

- chungen und ihre Bedeutung für die Behandlung des Prostatacarcinoms. Urologe, **5** : 69, 1966.
- 11) Mohr, H. J. : Die 1-Leucinaminopeptidase (LAP) in Tumorzellen und ihre Bedeutung beim destruierenden Tumorwachstum. Frankfurt. Zschr. Path., **77** : 107, 1967.
- 12) Nihira, H. : Enzymological studies of urogenital tumors. Dermatology and Urology, **29** : 249, 1967.
- 13) Oohata, M. and Sasaki, A. : Serological diagnosis of lung cancer—Especially on lactic dehydrogenase. J. Jap. Ass. Thor. Surg., **13** : 1, 1965.
- 14) Reusch, C. S. and Bunch, L. D. : LDH isozymes—The diagnostic value of serum lactic dehydrogenase isozymes. J. Kansas Med. Sci., **69** : 249, 1968.
- 15) Starkweather, W. H., Green, R. A., Spencer, H. H. and Schoch, H. K. : Alterations of serum lactate dehydrogenase isoenzymes during therapy directed at lung cancer. J. Lab. & Clin. Med., **68** : 314, 1966.
- 16) Vesell, E. S. and Bearn, A. G. : Localisation of lactic acid dehydrogenase activity in serum fractions. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **94** : 96, 1957.
- 17) Warburg, O. und Christian, W. : Gärungsfermente in Blutserum von Tumorratten. Biochem. Zschr., **314** : 399, 1943.
- 18) Zondag, H. A. : Enzyme activity in des-germinoma and seminoma. A study of lactic dehydrogenase isoenzymes in malignant disease. Rhode Isl. Med. J., **47** : 273, 1964.

(1969年11月6日 受付)