泌尿器科領域に於ける酵素の研究

第3報 血清 Phosphohexose isomerase の生化学的研究

大阪大学医学部泌尿器科教室 助手 白井 茂樹
(主任: 楠隆光教授)

STUDIES OF THE ENZYME ACTIVITY IN UROLOGY. PART 3: BIOCHEMICAL EVALUATIONS OF THE SERUM PHOSPHOHEXOSE ISOMERASE

Shigeki Shirai

Department of Urology, Osaka University Medical School

(Director: Prof. Dr. T. Kusunoki)

- 1) The serum phosphohexose isomerase (PHI) level was determined by the Bodansky method in patients with various urological diseases.
- 2) The serum β -glucuronidase (β -Gl) level was determined together with the serum PHI in case of malignant tumors, and also in case of prostatic diseases the total serum acid phosphatase (TSAP) and the prostatic serum acid phosphatase (PSAP) level were determined together with the serum PHI. Comparative studies of these values were performed.
- 3) The normal level of serum PHI ranges 7 to 39 Bodansky units (the mean value 18.8 ± 8.8), the upper limit of normal value being 40 Bodansky units.
- 4) The serum PHI was elevated in nineteen, as high as 50 per cent, of 38 patients with malignant tumors. The elevation of serum PHI parallels to tumor growth and has no relation to the type of tumor.
- 5) The elevation of serum PHI parallels to that of serum β -Gl in the renal tumor and bladder tumor. This tendency is more marked in case of the prostatic carcinoma, and the elevation of serum PHI, serum β -Gl and of PSAP parallel to each other. It also means that the activity of various enzymes is very high in the prostatic carcinoma. The serum PHI and PSAP rise and fall just paralleling to the clinical course of the prostatic carcinoma.
- 6) The serum PHI can indicate the degree of growth of various malignant tumors in the urological field, but can not be of such a specific diagnostic value as the PSAP in the prostatic carcinoma.
- 7) The serum PHI is sometimes elevated in the renal tuberculosis and prostatitis. Findings on various enzymes in the benign prostatic hypertrophy suggest that it is a disease which substantially differs from other types of tumor.

今日各種酵素に関する研究は、生体の正常及び病的現象の追究の1つの新しい研究方法である。泌尿器科領域に於てもその重要性は最近とくに高く評価されているもので、我々の教室からも、既に β -Glucuronidase に就ての園田孝夫の、及び Prostatic acid phosphatase に就ての糸井壯三の研究を発表している。私は以上の研究に続いて、最近主として Bodansky によつて悪性腫瘍の発育と密接な関係にあるとされている血清 Phosphohexose isomerase の活性度を、各種泌尿器科疾患に就て検べた。そして、2, 3 の興味ある知見を得たので、茲に報告する次第である。

I. 文献的考察

腫瘍組織に於ける解糖酵素活性度の高いことは、1930年の Warburg の記載以来、周知の事実である。Warburg & Christian (1943) は白鼠の血清中に Aldolase, Triosephosphate isomerase, Lactic dehydrogenase, Hexose-phosphate isomerase 及び Hexokinase の5種類の解糖酵素の存在を証明し、更に癌腫動物に於ては Aldolase 値の上昇することから、細胞の新生及び破壊の盛んな組織を有する個体に於ては、かゝる酵素が体液中にも組織から流入する可能性を示唆した。しかし、悪性腫瘍患者血清中の之等の解糖酵素の研究は、今日でも比較的少い。血清 Aldolase に就て、Sibley & Lehn-

nger (1949) は腫瘍白鼠血清で、その値が正常値の7倍に上昇しており、またその治療により正常値に下降すると報告し、更に癌患者血清に於ては23%にその上昇を認めている。Baker & Govan(1953)は前立腺癌16例中、12例に血清 Aldolase 値が増加し、之等が前立腺剔除術或いはホルモン療法によつて正常値に復すると報告している。血清 Lactic dehydrogenase に就ては、Hill & Levi (1954) が初めて 癌患者51例中、49例 (96%) の多数例に於て、その血清値の上昇を報告したが、続いて Zimmerman & Weinstein (1956), Lührs & Negelein (1956) 及び Hill (1957) 等も同様の報告をしている。Hsieh et al. (1955) によれば、該酵素活性は 癌マウスに於て、腫瘍の成長に平行するものであり、またこの変化は、障害された組織より血中にそれらの酵素が放出されるためであろうと述べている (Hsieh & Blumenthal, 1956)。我が國に於ては花城 (1956, 1957 及び 1958), 松尾等 (1957), 王子等 (1958), 朝田等 (1958) 及び松本等 (1958) などの研究がある。松尾等は胃癌患者の86%に於てその上昇を認めたが、その上昇は腫瘍の大きさ及び轉移とは関係ないことを指摘した。松本等は血清中の Lactic dehydrogenase, Aldolase 及び Triose isomerase の3つの解糖酵素を同一患者について平行的に測定して、悪性腫瘍患者血清では略々90%の多数例に於て、そのうち2つ以上の解糖酵素の増加のあることを報告している。

血清 Phosphohexose isomerase に就て

血清 Phosphohexose isomerase (以下 PHI と略記する) は Glucose-6-phosphate と Fructose-6-phosphate との間の可逆反應の触媒作用をする酵素で、1933年 Lohmann によつて蛙の筋肉の透析液中に発見されたものである。その後各方面の研究によつて、今日ではこの酵素活性の上昇が色々の疾患の診断、病変程度の判定などに有用であることが判りつつある。先づ肝疾患及び心筋梗塞或いは白血病に就ては、Bruns & Jacob (1954), Bruns & Neuhaus (1955), Siegel & Bing (1956), Bing et al. (1957), Israels et al. (1956, 1958) 及び Blanchaer et al. (1958) 等の報告がある。悪性腫瘍に於ける血清 PHI に就ては、Bruns et al. は各種癌患者に就ての測定の結果、非常に高率にその血清値の上昇を認めている。1方乳癌及び前立腺癌など悪性腫瘍に於ける血清 PHI 値の測定が Bodansky によつて試みられてから、その重要性が初めて一般の注目をひくに至つた。彼は癌患者に於ける血清 PHI 値は遠隔轉移のある場合に上昇すること、及びその消長が一般臨床経過並びに各種酵素活性の変動と平行すると云う興味ある事実をも確めた。

II. 実験

(1) 実験材料 私の実験対象は、過去約1ケ年の大阪大学泌尿器科外来及び入院患者並びに健康人である。測定に供した血清は、すべて早朝空腹時のものである。なお、血球中の酵素活性を考え、溶血あるものはすべて除外した。

(2) 血清 Phosphohexose isomerase の測定

私の測定法は、原則として Bodansky 法(1954) に従つた。即ち、Glucose-6-phosphate $\rightleftharpoons$ Fructose-6-phosphate なる反應を利用し、Glucose-6-phosphate を基質として、これを被検血清と37 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C に incubate して Fructose-6-phosphate を遊離させ、この生じた Fructose-6-phosphate を レゾルシン・第2鉄塩・塩酸法により定量した。

試薬：

1) 基質・緩衝液 Bodansky に従い、Glucose-6-phosphate 溶液、ペロナル・アセタート緩衝液及び 0.1 N 塩酸をそれぞれの割合に混じ、溜水を加えて、0.002 M Glucose-6-phosphate 溶液 (pH 7.4) を作製する。

2) 5% 3 塩化酢酸

3) 0.05% レゾルシン・無水エタノール溶液

4) 0.0216% 硫酸第2鉄アンモニウム・濃塩酸溶液
測定法：(第1圖)

被検血清 0.5cc に生理食塩水 2 cc を加えて稀釋する。この稀釋血清 0.5cc に基質・緩衝液 2 cc を加えて充分に混和し、37 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C の恒温槽に入れ、30分間保存する。この反應液に 5% 3 塩化酢酸 2.5cc を加えて、15分後濾過する。この濾液 2 cc に 0.05% レゾルシン・無水エタノール溶液 3 cc 及び硫酸第2鉄アンモニウム・濃塩酸溶液 3 cc を加え、ガラス栓を施し、80 $\pm$ 3 $^{\circ}$ C で40分間加水分解を行つてから、直ちに氷水中に入れ、5分間冷却後、日立製作所分光光度計 EPV-2 型を用い、波長 480m μ , C=10mm にて吸光度を測定した。

なお盲檢として、0.5cc 稀釋血清を基質・緩衝液 2 cc と混和後、直ちに 5% 3 塩化酢酸 2.5cc を加え、濾過後濾液に上述と同じくレゾルシン・第2鉄塩・塩酸反應を施行したものをを用いた。

Fructose-6-phosphate 溶液標準曲線の作製：Fructose 20 γ /cc 溶液によるレゾルシン・第2鉄塩・塩酸法の吸光度は、第2圖に示す如く、420m μ 及び 480m μ に於て、2つの曲線の山を認めた。420m μ に於ては、Ribose (1 mg/cc) 及び Glucose (1 mg/cc) が同様に山を有したので、兩者の干渉の少い 480m μ を採用した。しかし、Xylose (1 mg/cc) による干渉作用は認められなかつた。種々の濃度による Fructose-6-phosphate の標準曲線(第3圖)は、0 $\sim$ 150 γ /cc の間に於て濃度と吸光度が比例し、直線を得たので、この間を使用した。

第1図. 血清 Phosphohexose isomerase の測定法

第2図 レゾルシン・第2鉄塩・塩酸反応によるFructose, Glucose, Ribose及びXyloseの吸光度曲線

そこでこの標準曲線を照合して、各被検液より 0分及び 37°C, 30分 Incubation により生じた Fructose-6-phosphate の γ 数を求め、この値から血清により基質・緩衝液から30分で形成された Fructose-6-phosphate の量を計算した。

測定値の単位は、0.002M Glucose-6-phosphate より pH7.4, 37°C, 30分で Fructose-6-phosphate としての Fructose 25 γ を形成するのに必要な反応液 1 cc中の血清の濃度 (cc/cc) の逆数で表わした(Bodansky 単位)。

なお、採血時より測定までの時間経過並びに温度による酵素活性の変化を知るために、次の如き小実験を行った。即ち、血清を室温20±5°Cに放置した場合、及び氷

第3図 Fructose-6-phosphate 標準曲線

室 0~4°Cに保存した場合に於て、それぞれの時間的経過を追って PHI 値の測定を行った。その結果は第1表の如くである。

即ち、この実験で室温では 6時間以内、氷室中では 5日間以内では有意の変化を認めなかつたので、測定は採血後直ちに氷室に保存したものを此の期間内で行った。

(3) 血清 β -Glucuronidase, Total serum acid phosphatase 及び Prostatic serum acid phosphatase の測定

β -Glucuronidase (β -Gl) 及び Total serum acid phosphatase (TSAP), Prostatic serum acid phosphatase (PSAP) の測定に就ては、教室の園田 (1959) 及び糸井 (1959) により既に原著として発表している。その測定法は、 β -Gl は原則として Talalay, Fishman and Huggins 法 (1946), TSAP 及び PSAP は Fishman and Lerner 法 (1953) によっている。正常値に

第1表. 血清 PHI 活性の温度及び
時間経過における変化

A. 室温20±5℃に保存した場合

症例 番号	直後	6時間	8時間	10時間	12時間	15時間
1	7	6	6	5	5	6
2	7		6	7		
3	26	26		20		
4	9		8			
5	126	126		120		

B. 氷室0～4℃に保存した場合

症例 番号	直後	5日目	7日目	11日目
1	7	6		7
2	26	24	21	
3	9	11	13	
4	126	131	123	

について、彼等は β -GI は 0.5 γ /cc/hour, TSAP は 2.73 King-Armstrong 単位 PSAP は 0.5King-Armstrong 単位をそれぞれ上限値としているので、これらを参照した。

III. 検査成績

(1) 正常人の血清 PHI 値

正常男女計23名に就て血清 PHI を測定し、第2表の如き結果を得た。

即ち、正常人の血清 PHI 値は7～39 Bodansky 単位（以下単位は省略す）を示し、平均18であつた。これを男女別で見ると、男子15例では7～39、平均17、女子8例では9～34、平均20である。年令別に見ると、19才

～29才11例では9～27、平均17、30代7例では7～25、平均10、40代3例では9～34、平均22、50代及び60代各1例では、それぞれ39及び27であつた。私は血清 PHI 値が全例40以下を示すことから、一應その正常の上限値を40とした。

(2) 腎、尿管及び膀胱結石患者の血清 PHI 値

腎及び尿管結石患者10例、膀胱結石患者3例、計13例に就て血清 PHI 値を測定し、第3表の如き結果を得た。

第3表. 腎、尿管及び膀胱結石患者の血清 PHI 値

症例 番号	性	年令	血清 PHI 値 (Bodansky 単位)	病 名
1	M	28	31	腎 結 石
2	M	39	12	尿管結石
3	M	31	17	〃
4	M	24	40	〃
5	F	63	9	腎 結 石
6	M	21	22	尿管結石
7	M	39	40	腎 結 石
8	F	49	15	〃
9	M	34	27	尿管結石
10	M	20	12	〃
11	M	63	31	膀胱結石
12	M	55	34	〃
13	M	52	6	〃
			平均23	

即ち、これら患者に於ける血清 PHI 値は6～40、平均23であつた。

(8) 腎結核患者の血清 PHI 値

第2表. 正常人の血清 PHI 値 (Bodansky 単位)

症例番号	性	年 令	血清 PHI 値 (Bodansky 単位)	症例番号	性	年 令	血清 PHI 値 (Bodansky 単位)
1	F	21	9	13	M	26	10
2	M	30	7	14	M	32	25
3	F	27	21	15	M	34	9
4	M	56	39	16	F	29	10
5	F	21	26	17	M	31	8
6	F	24	13	18	M	65	27
7	M	42	24	19	F	26	25
8	M	33	12	20	M	37	11
9	F	25	20	21	F	41	34
10	M	43	9	22	M	25	14
11	M	19	27	23	M	32	15
12	M	26	16				

平均 18 (7～39単位)

標準偏差 S=8.8

腎結核患者 8 例に就て血清 PHI 値を測定し、第 4 表の如き結果を得た。

即ち、腎結核患者の血清 PHI 値は 9～99、平均48であつた。

(4) 腎盂乳頭腫症及び腎腫瘍患者の血清 PHI 値及び血清 β -Gl 値

腎盂乳頭腫症患者 2 例及び腎腫瘍患者 5 例に就て、血清 PHI 値及び血清 β -Gl 値を測定し、第 5 表の如き結果を得た。

即ち、此等患者の血清 PHI 値は 9～664、平均 114、血清 β -Gl 値は 0.2～0.62、平均0.42であつた。そのう

第 4 表. 腎結核患者の血清 PHI 値

症例番号	性	年 令	血清 PHI 値 (Bodansky 単位)
1	M	13	9
2	M	32	90
3	F	29	99
4	M	28	76
5	F	21	35
6	F	35	35
7	M	40	20
8	M	22	21
			平均48

第 5 表. 腎及び腎盂腫瘍患者の血清 PHI 値及び血清 β -Gl 値

症例 番号	性	年令	血清 PHI 値 (Bodansky 単位)	血清 β -Gl 値 (γ /cc/hour)	組 織 像	転 移
1	M	67	23	0.2	腎盂乳頭腫症	(－)
2	F	60	29	0.23	〃	(－)
3	M	46	12	0.44	グラウイツ氏腫瘍	(－)
4	M	64	41	0.51	〃	(－)
5	M	41	18	0.57	〃	(－)
6	M	65	9	0.38	〃	(－)
7	M	50	664	0.62	〃	(＋)
平 均			114	0.42		

腎盂乳頭腫症の平均 26 0.22
腎腫瘍 (グラウイツ氏腫瘍) の平均 149 0.50

ち腎盂乳頭腫症患者の血清 PHI 値は23及び29、平均26、血清 β -Gl 値は 0.2及び0.23、平均0.22であり、腎腫瘍患者の血清 PHI 値は 9～664、平均 149、血清 β -Gl 値は0.38～0.62、平均0.50であつた。

(5) 膀胱炎患者の血清 PHI 値

膀胱炎患者 5 例に就て、血清 PHI 値を測定し、第 6 表の如き結果を得た。

即ち、膀胱炎患者の血清 PHI 値は 7～39、平均22であつた。

第 6 表. 膀胱炎患者の血清 PHI 値

症例 番号	性	年令	血清 PHI 値 (Bodansky 単位)
1	M	56	7
2	F	39	22
3	F	28	29
4	F	47	39
5	F	24	12
平 均			22

(6) 膀胱腫瘍患者の血清 PHI 値及び血清 β -Gl 値
膀胱腫瘍患者14例に就て、血清 PHI 値及び血清 β -Gl

値を測定し、第 7 表の如き結果を得た。

即ち、これら患者の血清 PHI 値は、12～126、平均48、血清 β -Gl 値は0.28～0.61、平均0.41であつた。

(7) 慢性前立腺炎患者の血清 PHI 値

慢性前立腺炎患者 5 例に就き、血清 PHI 値を測定し、第 8 表の如き結果を得た。

即ち、慢性前立腺炎患者の血清 PHI 値は12～45、平均29であつた。

(8) 前立腺肥大症患者の血清 PHI 値、血清 β -Gl 値、TSAP 値及び PSAP 値

前立腺肥大症患者16例に就て、血清 PHI 値、血清 β -Gl 値、TSAP 値及び PSAP 値を測定し、第 9 表の如き結果を得た。

即ち、血清 PHI 値は11～76、平均33、血清 β -Gl 値は0.17～0.73、平均0.33、TSAP 値は 0.75～4.20、平均2.18、PSAP 値は0.10～1.52、平均0.41であつた。

(9) 前立腺癌患者の血清 PHI 値、血清 β -Gl 値、TSAP 値及び PSAP 値

前立腺癌患者12例に就て、血清 PHI 値、血清 β -Gl

第7表. 膀胱腫瘍患者の血清PHI値及び血清β-GI値

症例番号	性	年 令	血清PHI値 (Bodansky 単位)	血清β-GI値 (γ/cc/h)	組 織 像	
					Grade	Stage
1	M	65	33	0.46	2	B ₁
2	M	74	13	0.33	2	B ₁
3	M	41	26	0.55	2	A
4	M	65	22	0.28	2	A
5	M	49	86	0.56	3	B ₂
6	M	63	26	0.48	2	B ₁
7	M	75	72	0.31	2	B ₁
8	M	55	78	0.51	2	B ₂
9	M	45	126	0.31	3	D ₁
10	F	75	21	0.28	—	—
11	M	44	37	0.48	2	B ₂
12	F	68	12	0.31	—	—
13	F	40	29	0.28	—	—
14	M	59	81	0.61	2	B ₂
平 均			48	0.41		

第8表. 慢性前立腺炎患者の血清PHI値

症例番号	年 令	血清PHI (Bodansky 単位)
1	21	32
2	26	35
3	25	12
4	64	23
5	28	45
平 均		29

第4図 前立腺癌患者の血清PHI値, TSAP値及びPSAPの治療による変動

値, TSAP 値及び PSAP 値を測定し, 第10表の如き結果を得た。

即ち, 血清 PHI 値は25~ 680, 平均 146, 血清β-GI

第5図 泌尿器科領域に於ける各種疾患患者の血清PHI値

値(10例)は0.33~0.77, 平均0.55, TSAP 値は0.33~8.60, 平均2.83, PSAP 値は0.19~4.90, 平均1.62であつた。

更に第4, 7及び9例に就て, 治療前後の血清 PHI 値, TSAP 値及び PSAP 値を測定し, 第4図の如き

第9表. 前立腺肥大症患者の血清PHI値, 血清β-GI値, TSAP及びPSAP値

症例番号	年 令	血清PHI値 (Bodansky 単位)	血清β-GI値 (γ/cc/hour)	TSAP値	PSAP値
				(King-Armstrong 単位)	
1	70	28	0.21	4.20	0.60
2	70	15	0.27	1.02	0.14
3	68	31	0.20	1.32	0.30
4	58	52	0.26	3.06	0.10
5	64	13	0.73	1.28	0.30
6	74	29	0.33	2.04	0.30
7	69	11	0.19	1.81	0.39
8	62	13	0.42	2.00	0.30
9	52	76	0.36	1.80	0.29
10	72	55	0.36	3.25	0.48
11	57	14	0.41	3.30	0.56
12	75	35	0.41	3.60	1.52
13	53	51	0.31	0.75	0.33
14	63	70	0.32	0.85	0.41
15	62	25	0.17	2.10	0.16
16	65	12	0.38	2.55	0.40
平 均		33	0.33	2.18	0.41

第10表. 前立腺癌患者の血清PHI値, 血清β-GI値, TSAP及びPSAP値

症例番号	年 令	血清 P H I 値 (Bodansky 単位)	血清 β -G l 値 (γ /cc/h)	TSAP 値	PSAP 値	前立腺被膜外浸潤
				(King-Armstrong 単位)		
1	69	123	0.70	2.55	1.95	+
2	71	25	0.65	0.68	0.45	—
3	73	136	0.33	5.90	3.20	+
4	62	139	0.56	1.80	1.00	+
5	70	31	0.33	0.84	0.50	—
6	60	39	0.77	2.61	0.95	—
7	64	101	0.50	2.40	0.99	+
8	48	240	—	4.63	3.86	不明 (手術せず)
9	59	111	0.56	3.00	0.90	+
10	52	62	—	0.33	0.19	—
11	65	64	0.72	0.65	0.60	+
12	69	680	0.40	8.60	4.90	＋骨転移
平 均		146	0.55	2.83	1.62	

結果を得た。なお治療として第4例では腹式前立腺亜全
剔除術,第7例では恥骨後前立腺剔除術,第9例では腹式
前立腺全剔除術が施行され,全例とも除睾術及び術後ス
チールベステロールデホスフェイト並びにヘキセスト
ールの注射を併用したものである。3例に共通して云わ
れることは,経過の好轉と共に血清 PHI 値も低下する

点である。第7例では,術後一旦低下した血清 PHI 値
は黄疸の出現と共に突然上昇した。しかし,この黄疸が
腫瘍轉移によるものか,肝炎によるものかは不明である。

(10) 副睾丸炎患者の血清 PHI 値

單純性副睾丸炎1例及び結核性副睾丸炎2例に就て,
血清 PHI 値を測定し,第11表の如き結果を得た。

第6図 膀胱腫瘍の悪性度と血清PHI値との関係

第7図 同一患者に於ける血清PHI値，血清β値，TSAP値及びPSAP値の比較

第11表. 副睪丸炎患者の血清PHI値

症例番号	年齢	血清PHI値 (Bodansky 単位)	組織像
1	42	10	単純性副睪丸炎
2	25	27	副睪丸結核
3	33	12	"
平均		16	

即ち、これら患者の血清 PHI 値は10～27，平均16である。

(11) 睪丸腫瘍，陰莖癌及び尿道癌患者の血清 PHI 値及び血清 β-Gl 値

睪丸腫瘍（精上皮腫），陰莖癌及び尿道癌各1例に就て，血清 PHI 値及び血清 β-Gl 値を測定し，第12表の

第12表. 睪丸腫瘍，陰莖癌及び尿道癌患者の血清PHI値及び血清β-Gl値

症 例	性	年 令	血清PHI値 (Bodansky 単位)	血清β-Gl値 (γ/cc/hoar)	転 移
睪丸腫瘍	M	24	12	0.36	—
陰 莖 癌	M	55	33	0.45	—
尿 道 癌	F	66	58		鼠蹊淋巴腺，肺

第13表. 各種悪性腫瘍に於ける血清PHI値上昇の頻度

腫瘍の種類	症例数	上昇例数	%
腎腫瘍（腎盂腫瘍を含む）	7	2	28.6
膀胱腫瘍	14	5	35.7
前立腺癌	12	9	75
睪丸腫瘍	1	0	0
陰 莖 癌	1	0	0
尿 道 癌	1	1	100
その他の癌腫	2	2	100
合 計	38	19	50

如き結果を得た。

(12) その他の疾患の血清 PHI 値

胃癌轉移による鼠蹊部腫瘍患者及び骨轉移を有する乳癌（子宮全別除術後，兩側尿管腔瘻を形成した爲，泌尿器科に入院したもの）各1例に就て，血清 PHI 値を測定し，その結果は，前者は 324，後者は 264で共に著明に上昇していた。

IV. 総括及び考按

(1) 血清 PHI 値

泌尿器科領域に於ける各種疾患患者血清に就て，血清 PHI 値を測定した結果は，第5圖に示す如くである。これらの結果を更に個々の疾患別に考按して見よう。

(a) 正常値

検査成績の項で略述した如く，正常人の血清 PHI 値は全例40以下を示した。正常値に対する諸家の報告を見

ると、Bodansky (1954) は 8~40, 平均値 21, $S = 7.0$ で正常値の上昇を 40 としている。Israels and Delory (1956) の追試によれば平均値 17.7, $S = 8.6$ としており、Bodansky の値より低く、また Bing et al. (1957) によれば 6~19, 平均値 13, $S = 4$ である。私の成績では 7~39, 平均値 18, $S = 8.8$ で Bodansky と Israels and Delory との中間にあつた。男女差及び年齢差については、Bodansky (1954) 及び Bruns und Hinsberg (1954) は共に差はないと発表しており、私の成績でも諸家と同様有意の差を認めなかつた。

(b) 腎及び尿管疾患

1. 腎或いは尿管結石患者に於ける私の血清 PHI 測定値は 9~40 で、全例正常上限値以下であつた。

2. 腎結核患者血清に於ける測定値は、8 例中 5 例 (62.5%) は正常範囲にあり、3 例 (37.5%) は正常値よりやや高い値を示した。この血清 PHI 値がやや高い値を示した事に関しては、例数が少いため多言を避けたいが、Bodansky (1954) に空洞を有する肺結核患者 4 例中 2 例 (50%) は血清 PHI 値の上昇を認めており、また Zimmerman and Weinstein (1956) は腎疾患患者 8 例中 6 例 (75%) に血清 Lactic dehydrogenase 値が高い事を報告していることなどから、これは病変部の壊死により解糖酵素が血中に流出する爲とも考えられる。

3. 腎盂及び腎腫瘍患者のうちで、腎盂乳頭腫症患者 2 例は共に正常値を示し、腎腫瘍 (全例グラウイツ氏腫瘍) は 5 例中 3 例 (60%) は正常値を示し、1 例は上限値をわずかに越え、残りの 1 例に於ては、極めて高い値を示した。この高値を示したものは手術時腎静脈内腫瘍血栓を認めたもので、既に遠隔轉移の可能性が認められた症例で、悪性腫瘍の高度の発育を示す興味深い成績である。

(c) 膀胱疾患

1. 膀胱炎患者 5 例に就ての測定値は、全例正常範囲の値を示した。

2. 膀胱腫瘍に於ける血清 PHI 値に関しては、僅かに Bodansky (1957) の骨轉移を伴う 1 症例でその軽度上昇を見たと言う報告があるばかりである。私の取扱つた膀胱腫瘍患者 14 例では、測定値が 5 例 (35.7%) に高値を示した。これら膀胱腫瘍患者 14 例中、11 例に就て、組織像の悪性を Broders の Grade 及び Jewett 及び Marshall の Stage により分類し、それぞれの血清 PHI 値を比較すると、第 6 圖の如くである。即ち、腫瘍

細胞の Grade より見れば、11 例中正常値を示す 6 例では全例共 Grade 2 に屬し、上限値を越える 5 例は Grade 2 のもの 3 例、3 のもの 2 例であり、また腫瘍の浸潤度による分類 Stage より見れば、正常値を示す 6 例のうち、5 例は浸潤度の低い A 及び B₁ に屬し、僅かに 1 例のみが B₂ に屬したのに対して、上限値を越える 5 例は B₁ 1 例、B₂ 3 例、D₁ 1 例であつた。

即ち、私の検査成績は、膀胱腫瘍に於て、血清 PHI 値は大体腫瘍細胞の悪性度並びに腫瘍の浸潤度に平行して上昇することを示すもので、従つて血清 PHI 値の上昇は、膀胱腫瘍の悪性度の高い事を示唆する 1 つの指示となり得ると考えられる。

(d) 前立腺疾患

1. 慢性前立腺炎患者 5 例に於ける測定値は、1 例に軽度の上昇が認められたが、残りの 4 例は正常範囲を示した。即ち、慢性前立腺炎では、血清 PHI 値は先づ正常値であると考えられる。

2. 前立腺肥大症に於ける血清 PHI 値は、16 例中 11 例 (68.8%) の多数で上限値以下であつたが、5 例 (31.2%) に於ては軽度の上昇が認められた。この成績は前立腺肥大症に於て、血清 PHI 値は多くの場合に正常であるが、場合によつては軽度に上昇することを示している。

3. 前立腺癌患者 12 例に於ける測定値を見ると、9 例 (75%) の多数に於いて、上昇するものが見られ、正常値を示したものは僅かに 3 例 (25%) であつた。興味のあることは、レ線的に骨轉移を認めたもの及び手術時前立腺被膜を越えて癌浸潤の見られた 7 例では、すべて血清 PHI 値は上昇を示したのに対して、浸潤を認めなかつた 4 例では、3 例までが正常値を示した点である。

即ち、前立腺癌に於ける血清 PHI 値は、原則的には癌浸潤が前立腺外に波及した場合にのみ上昇するものであると言ひ得る。この成績は Bodansky (1955) が 6 例の轉移を伴う前立腺癌に於ける観察と完全に一致するものである。更に経過を追つて血清 PHI 値を測定した 3 症例に就ての成績も、Bodansky と同様に、この測定値は臨床経過と平行して上下するものであることを示している。

(e) その他の疾患

副睾丸炎患者の測定値は、すべて上限値以下であり、睾丸腫瘍及び陰莖癌各 1 例もまた正常値であつた。しかし、鼠蹊部淋巴腺及び肺に轉移の存在の証明された尿道癌の 1 例では軽度に上昇し、また鼠蹊部轉移を認めた胃

癌及び骨転移を認めた乳癌各1例では高度の上昇が見られた。

(f) 総括

以上の如く、私が各種泌尿器科疾患に就て測定した血清 PHI 値から、次の様な結論が得られる。

1. 尿路結石症、膀胱炎及び副睾丸炎は、全く血清 PHI 値に影響のない疾患である。

2. 腎結核、慢性前立腺炎及び前立腺肥大症は、原則的には正常血清 PHI 値を示すものではあるが、その軽度の上昇を示す場合もあり得る。

3. これに反して、泌尿器科領域に於ける悪性腫瘍の場合には、血清 PHI 値の上昇は可成の高率に認められる。即ち、腫瘍患者総数の38例に就て見ると、第13表に示す如く、19例、即ち50%の高率にその上昇を認めた。症例数の多い腎腫瘍、膀胱腫瘍及び前立腺癌に就て見ると、その%は夫々28.6, 35.7及び75%の高率である。凡てを通覽して認められる事は、その上昇は腫瘍の種類にはあまり関係なく、既に述べた如く、専らその腫瘍の浸潤及び轉移など、發育の程度の高度な場合に限る事である。即ち、血清 PHI 値の上昇は、血清の解糖酵素活性の盛んな1つの現れであつて、凡ての悪性腫瘍の高度の發育を示すもので、予後の不良を物語っている点で臨床的の意味がある。この成績は Bruns und Jacob; Sibley and Lehninger; Hsieh et al. などの発表成績と全く一致するものである。この悪性腫瘍患者の血清 PHI 値の上昇する機構に就て、Bodansky は、1)癌の浸潤或いは轉移によるそれに接する正常組織の破壊損傷のため、2)腫瘍組織の強度の解糖作用及びその解糖酵素の血中への流出、及び3)正常組織保存及び血中への酵素流出に対する増殖性腫瘍の系統的作用、の3つを考えているが、明確なことは不明である。

(2) 血清 PHI 値と血清 β -Gl 値、TSAP 値及び PSAP 値との関係

悪性腫瘍の際には、種々の血清酵素活性に変調を見るものであることは周知の事実であつて、その1つに β -Gl 値の上昇が数えられる。そこで、私は各種泌尿器科領域の悪性腫瘍患者に就て、その血清 PHI 値と共に、血清 β -Gl 値をも測定して、この兩者の変動を同時に追求して見た。更に前立腺肥大症及び前立腺癌に於ては、TSAP 値及び PSAP 値の測定をも追加して、比較検討して見た。その成績は第5,7,9,10及び12表並びに第7圖に示す如くであり、これを各種瘍別に検討すれば、次の如くである。

(a) 腎盂及び腎腫瘍

一般に腎盂腫瘍の場合には血清 β -Gl 値は上昇しないのが原則であり、腎腫瘍の場合にはその上昇を見ることが少くない(園田)。私の検査した腎盂乳頭腫瘍の2例では、血清 PHI 値及び β -Gl 値ともに正常範囲にあつた。腎腫瘍の5例では、血清 PHI 値が2例に於て、血清 β -Gl 値が3例に於て上昇していた(第5表)。 β -Gl 値上昇の3例のうち、2例では、PHI 値も上昇しており、 β -Gl 値のみの上昇を見たのは1例である。しかも、腎靜脈の腫瘍血栓を起していた第7例では、PHI 値が664の高値を示したのであるが、その β -Gl 値も矢張り0.62で、7例中の最高値を示した。即ち、比較的少数例に就ての経験ではあるが、血清 PHI 値と血清 β -Gl 値とは大体平行して、腎腫瘍の發育の程度に従つて上昇するもので、この兩者の間には平行関係があるものと考え得る。

(b) 膀胱腫瘍

教室の園田の検査によれば、膀胱腫瘍の場合には40.9%に血清 β -Gl 値の上昇を見ている。私の検査した膀胱腫瘍の14例に就ての成績では、PHI 値の上昇は5例、即ち35.7%に、 β -Gl 値の上昇は4例、即ち28.5%に認められ、両酵素活性度には著明な差異はなかつた。この上昇例を更に検討して見ると、3例までの症例では兩者が平行して上昇しており、PHI 値のみの上昇を見るものが2例であり、 β -Gl 値のみの上昇を見たものが1例である(第7表)。この成績は、腎腫瘍の場合と同様に、膀胱腫瘍に於ても、血清 PHI 値の上昇と血清 β -Gl 値の上昇とは略々平行するものであることを物語っている。

(c) 前立腺肥大症

教室の園田の検査によれば、前立腺肥大症の場合には、血清 β -Gl 値は殆んど凡て正常値域内にある。又糸井の検査によれば、TSAP 値の上昇は26%であり、PSAP 値の上昇は6%にすぎない。私の検査した前立腺肥大症の16例に就て見ると、血清 PHI 値の上昇は5例、即ち31.3%とやや頻発するものであるが、血清 β -Gl 値は1例(6.2%)を除いた大部分のもので正常値を示した。また、TSAP 値の上昇は矢張り5例、即ち31.3%とやや高率であるが、PSAP 値の上昇は僅かに3例、即ち18.8%に過ぎなかつた(第9表)。

以上の4酵素の血清中の活性度を比較して見ると、TSAP 値と PSAP 値とが平行関係にあるのは勿論であるが、PHI 値、 β -Gl 値並びに2つのホスファターゼ値

との間には、既に述べた腎腫瘍及び膀胱腫瘍、並びに後述する前立腺癌の場合と異り、殆んど全く関連性が認められない。これは、肥大症が一般腫瘍と異なる性質のものであることに因ると考えられる。

(d) 前立腺癌

前立腺癌の場合には、教室の園田によれば、血清 β -Gl 値は85%の高率に上昇しており、また教室の糸井によれば、TSAP 値は26.1%に、PSAP 値は82.6%の高率に上昇している。特に PSAP 値の上昇は前立腺癌に特有なもので、その診断上の価値の高いことは、最近認められつつある(糸井)。

私が前立腺癌の10例に就て検査した処では、血清 PHI 値及び血清 β -Gl 値の上昇は共に7例の多数に証明され、TSAP 値は4例に就て上昇を見たに過ぎないが、PSAP 値は9例の多数例に於て上昇していた(第10表)。即ち、前立腺癌に於ては、腎腫瘍及び膀胱腫瘍に於けるよりは、遙かに高い各種血清酵素活性が認められた。更に注目すべきは、血清 PHI 値の上昇していた7例のうちで5例までの症例では、TSAP 値を除いて、 β -Gl 値並びに PSAP 値が共に上昇していた事である。即ち、前立腺癌では、互に活性の異なる酵素である PHI、 β -Gl 及び PSAP の3酵素の血清内での活性が平行して亢進しているものであることが判明した。この傾向は既に Bodansky (1955) が認めている事実であつて、私が3例の前立腺癌の症例に於て、加療中の経過を追つて血清 PHI 値、TSAP 値及び PSAP 値を測定した成績も、第4圖に示した如く、臨床経過とこれら血清酵素活性は大体平行するものであることを立証した。

要するに、前立腺癌に於て、各種酵素の血清内活性の上昇は興味ある事実であるが、臨床診断の上では PSAP 値が極めて有用である関係上、他の酵素値は臨床的には意義の高いものではない。

(e) 睾丸腫瘍(精上皮腫)及び陰莖癌

僅かに各1例に就ての検査であるが、血清 PHI 値及び血清 β -Gl 値ともに正常値を示した(第12表)。

V. 結 語

(1) 泌尿器科領域に於ける各種疾患に就て、Bodansky法によつて血清 Phosphohexose isomerase(PHI) 値を測定した。

(2) 悪性腫瘍患者に於ては、血清 PHI 値と共に、血清 β -Glucuronidase (β -Gl) 値を、前立腺肥大症及び前立腺癌患者に対しては、更に Total serum acid phosphatase (TSAP) 値並びに Prostatic serum ac-

id phosphatase (PSAP) 値をも平行して測定し、それらの値を比較検討した。

(3) 血清 PHI 値の正常値は、7~39(平均18, S = 8.8) Bodansky 単位であつて、正常値の上限値を40とした。

(4) 悪性腫瘍の38例では、19例、即ち50%の高率に血清 PHI 値の上昇を見た。血清 PHI 値の上昇は、原則的に腫瘍の高度の発育を示すもので、その腫瘍の種類には関係しない。

(5) 腎腫瘍及び膀胱腫瘍に於ては、血清 PHI 値は大体血清 β -Gl 値と平行して上昇する。この傾向は前立腺癌では更に著明で、血清 PHI 値、血清 β -Gl 値及び PSAP 値が平行して上昇し、発育した前立腺癌では血清中の各種酵素活性が極めて高度であることを物語っている。また前立腺癌では、臨床経過と平行して、血清 PHI 値及び PSAP 値が消長する。

(6) 血清 PHI 値は泌尿器科領域に於ける各種腫瘍の発育程度を知る尺度とはなり得るが、PSAP 値の前立腺癌に於ける様な特殊な診断的価値を存するものとは言い得ない。

(7) 腎結核及び前立腺炎などでは、時に血清 PHI 値の上昇が認められる。また前立腺肥大症は、各種酵素値の総合的所見から、一般の腫瘍とは性質の異なる疾患であると言う示唆が得られた。

稿を終るに当り、終始御懇篤な御指導並びに御校閲を賜つた恩師楠隆光教授に衷心より感謝の意を表します。また共同研究者大久保達也博士、園田孝夫及び糸井壮三両学士の御協力並びに御援助に対し、深く感謝致します。

文 献

- 1) 朝田誠, 白井敏子, 福井定光: 日消誌, 55, 432, 1958.
- 2) Baker, R. and Govan, D.: Cancer Res., 13, 141, 1953.
- 3) Bing, R.J., Castellanos, A. and Siegel, A.: J.A.M.A., 164, 647, 1957.
- 4) Blanchaer, M.C., Green, P.T., Maclean, J. P. and Hollenberg, M.J.: Blood, 13, 245, 1958.
- 5) Bodansky, O.: J. Biol. Chem., 202, 829, 1953. —205, 731, 1953—Cancer, 7, 1191, 1954—7, 1200, 1954. —8, 1087, 1955—10, 865, 1957.
- 6) Bruns, F.H. und Hinsberg, K.: Biochem. Z., 325, 532, 1954.

- 7) Bruns, F.H. und Jacob, W.: *Klin. Wschr.*, 32, 1041, 1954.
 - 8) Bruns, F.H. und Neuhaus, J.: *Arch. Biochem.*, 55, 588, 1955.
 - 9) Fishman, W.H. and Lerner, F.: *J. Biol. Chem.*, 200, 89, 1953.
 - 10) 花城清喬: *日消誌*, 53, 709, 1956, —54, 872, 1957—55, 853, 1958.
 - 11) Hill, J.H.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 18, 307, 1957.
 - 12) Hill, B.R. and Levi, C.: *Cancer Res.*, 14, 513, 1954.
 - 13) Hsieh, K.-M. and Blumenthal, H.T.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 91, 626, 1956.
 - 14) Hsieh, K.-M., Suntzeff, V. and Cowdry, E. V.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 89, 627, 1955.
 - 15) Israels, L.G. and Delory, G.E.: *Brit. J. Cancer*, 10, 318, 1956.
 - 16) Israels, L.G., Delory, G.E., Hnatiuk, L., and Friesen, E.: *Blood*, 13, 79, 1958.
 - 17) 糸井壯三: *日泌尿会誌*, 50, in press.
 - 18) Lohmann, K.: *Biochem. Z.*, 262, 137, 1933.
 - 19) Lührs, W. und Negelein, E.: *Klin. Wschr.*, 34, 148, 1956.
 - 20) 松本道也, 服部信, 松尾裕, 杉田秀夫, 香川繁: *日消誌*, 55, 657, 1958.
 - 21) 松尾裕, 服部信, 松本道也, 原武敏: *日消誌*, 54, 875, 1957.
 - 22) 王子喜一, 朝田誠, 雨森健, 磯田敏子, 今井良行: *日消誌*, 55, 339, 1958.
 - 23) Ohkubo, T., Itoi, S. and Kusunoki, T.: *Urol. int. m* 7, 184, 1958.
 - 24) Ohkubo, T., Sonoda, T. and Kusunoki, T.: *Urol. int.*, 7, 167, 1958.
 - 25) Sibley, J.A. and Fleisher, G.A.: *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic.*, 29, 591, 1954.
 - 26) Sibley, J.A. and Lehninger, A.L.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 9, 303, 1949.
 - 27) Siegel, A. and Bing, R.J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 91, 604, 1956.
 - 28) 園田孝夫: *日泌尿会誌*, 50, 163, 1959.
 - 29) Talaley, P., Fishman, W.H. and Huggins, C.: *J. Biol. Chem.*, 166, 757, 1946.
 - 30) Warburg, O. und Christian, W.: *Biochem. Z.*, 314, 399, 1943.
 - 31) Zimmerman, H.J. and Weinstein, H.G.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 48, 607, 1956.
-