膀胱及び腎腫瘍の呼吸と解糖並びに その臨床的意義について

千葉大学医学部泌尿器科教室 大学院学生 並 木 徳 重 郎
(主任: 百瀬剛一教授)

STUDIES ON RESPIRATION AND GLYCOLYSIS OF RENAL AND VESICAL TUMOR AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

Tokujuro Namiki

From the Department of Urology, School of Medicine Chiba University

(Director: Prof. G. Momose)

The amount of the aerobic & anaerobic glycolysis of 5 cases of the renal and 22 cases of the vesical tumor tissue were measured by means of the Warburg's manometer, to calculate the Warburg quotient with the ratio of respiration and aerobic glycolysis amount.

Discussion was made on the relations between these quotients and the development of the tumor or its infiltration, obtaining the results as follows:

1) The more became the tumor malignant, the impairment of the respiration and the increase of the aerobic glycolysis were more remarkable, i.e. the ratio augmented.

2) The vesical papillomatous tumor, in the highly proliferating state and of multiple tendency, even when with benignant looking, showed an accelerated anaerobic glycolysis, while in a case of much infiltrative growth the reduced respiration and the prominence of the aerobic to the anaerobic glycolysis were denoted.

3) Before giving the surgical aggression on the vesical tumor, it is worthy to examine the biopsy for the decision of the treatment. The biopsy by itself, being so tiny and incomplete, that one can hardly make judge the grade of the infiltration, remained formerly as to observe merely the cellular immaturity. The exact estimation of the infiltration is not established until after applying the Warburg quotient of the tumor-tissue.

I 諸 言

Warburg によつて癌組織の呼吸と解糖の特異性が見出されて以来, 多くの学者によつて腫瘍組織群を始め, 胚組織群, 正常組織群等について, これが検討されて来たが, その結果は次の如き Warburg の結論に要約されると思う。即ち成長のある処に解糖を見, 異常成長のある処に O_2 気中の解糖 (好気性解糖) を見るという。そしてこの結論の上にたち, 癌組織では呼吸と解糖の比 (Warburg Quotient と呼ぶ) が高いことを, その多くの協同研究者の実験から結論している。

しかし, 之に対して Weinhouss¹⁾²⁾ 等の反論もあり, その本質的なものの追求には, むづかしい問題が含まれるとはいえ, 多くの腫瘍に於て Warburg の結論は動かし難い事実のようである。

著者は泌尿器系臓器の腫瘍及び非腫瘍部組織につい

て, ワールブルグ検圧計により, その呼吸量及び好嫌気性解糖量を計測し, その組織学的悪性度及び予後との関係を追求し, 更にそれ等の診断的価値につき検討した。

II 基礎実験

A) 家鼠を対象として, その腎, 睪丸, 前立腺, 膀胱の4臓器につき, 組織の切片及びホモジエネートを作成, 呼吸及び好嫌気性解糖値を計測した。このうち腎及び睪丸の計測値は, Dickens³⁾, Warburg⁴⁾, Fujita⁵⁾ 等のそれに近似の値を得た (第1表, 第2表)。

B) 非腫瘍疾患患者における腎及び睪丸, 前立腺の呼吸及び好嫌気性解糖。

計測値を表3, 4, 5に示す。このうち腎組織については, Rosental⁶⁾ の計測値に近似の値を得た (第3, 4, 5表)。

III 自験尿路腫瘍及び腫瘍周囲組織の呼吸及び解糖

第1表 Rat の Urogenital Organ の呼吸及び解糖 (括弧内：実験例数)

Organ 名	検体の状態	Substrate	—QO ₂	Q _{CO₂} ^{O₂}	Q _{CO₂} ^{N₂}	Warburg Quotient	Meyerhof Quotient
Kidney	Homogenate	0.01M Glucose	2.3 (25)	0.1 (3)	1.6 (3)	0.05	2.1
	Slice	None	19.6 (4)	— 6.5 (2)	1.4 (6)	— 0.3	1.2
		0.01M Glucose	15.7 (39)	— 6.9 (5)	3.8 (21)	— 0.4	2.0
Testicle	Slice	0.01M Glucose	8.4 (6)	3.2 (3)	8.4 (5)	0.4	3.0
Prostate	Slice	0.01M Glucose	9.1 (14)	— 0.9 (10)	1.9 (10)	— 0.1	0.9
Bladder	Slice	0.01M Glucose	3.6 (6)	0.3 (4)	3.9 (4)	0.1	3.3

第2表 Rat の Urogenital Organ の呼吸及び解糖 (他文献より)

Organ 名	発表者名	Substrate	—QO ₂	Q _{CO₂} ^{O₂}	Q _{CO₂} ^{N₂}	Warburg Quotient	Meyerhof Quotient
Kidney	Dickens その他	Glucose	20.6	0	6	0	0.9
		Fructose	25.5	0.2	2	0.01	0.2
		None	17.6	— 1	1	—0.06	0.3
		Glucose	21	0	3	0	0.4
	Warburg 他	Fructose	9.3	2.7	4	0.3	0.4
Testicle	Dickens その他	Glucose	11.2	7.2	12	0.6	1.3
		None	5.2	1.9	2	0.4	0.01
	Fujita	Glucose	11	2	7	0.2	1.4

第3表 人の Kidney の呼吸及び解糖

疾患名 術前腎機能	剔出後測定 迄の時間	Substrate (0.01M)	—QO ₂	Q _{CO₂} ^{O₂}	Q _{CO₂} ^{N₂}	Warburg Quotient	Meyerhof Quotient
尿管瘻閉鎖のため 剔除	1時間30分	None	5.9		2.6		
正 常	1時間	Glucose	7.9	— 1	11.3	— 0.1	4.7
尿管瘻閉鎖のため 剔除	2時間	None	8.7		2.6		
正 常	2時間	Glucose	8.6	— 1.8	15.8	— 0.2	6.0
結石 (尿管部) による 膿腎	2時間30分	None	3.3		1.6		
腎機能軽度障害	2時間30分	Fructose	4.2	— 0.2	4.4	—0.05	3.3
	2時間30分	Glucose	3.2	— 1.4	8.2	— 0.4	8.7
腎 結 核 腎機能軽度障害	2時間	Glucose	3.5	— 0.5	6.0	— 0.1	5.6
腎 結 核 腎機能軽度障害	4時間	Glucose	5.4	— 1.3	6.2	— 0.2	4.2
腎 結 核 腎機能軽度障害	4時間	Glucose	5.3	— 1.1	5.3	— 0.2	3.8
腎 結 核	2時間	Glucose	3.8	— 0.1	4.8	—0.03	3.9
腎機能高度障害	12時間	Glucose	4.0	— 0.2	4.2	—0.05	3.3
腎 結 核 腎機能高度障害	1時間30分	Glucose	4.5		2.7		
尿管腫瘍閉塞による 水腎高度障害	4時間	Glucose	2.5	+ 1.3	4.7	+ 0.5	4.1

第4表 人の Testis の呼吸及び解糖

疾患名 組織状態	剔出後測定 迄の時間	Substrate (0.01M)	$-QO_2$	$Q_{CO_2}^O$	$Q_{CO_2}^{N_2}$	Warburg Quotient	Meyerhof Quotient
辜丸水腫	1時間	None	4.5	1.0	2.0	0.2	0.7
正 常	1時間	Glucose	3.5	2.0	4.0	0.6	1.7
前立腺癌の疑い大半の Tubulus は Hyalinedegeneration	22時間	Glucose	3.0	2.4	1.6	0.8	— 0.8

第5表 人の Prostate (Hypertrophy) の呼吸及び解糖

組織状態	剔出後測定 迄の時間	Substrate (0.01M)	$-QO_2$	$Q_{CO_2}^O$	$Q_{CO_2}^{N_2}$	Warburg Quotient	Meyerhof Quotient
Fibroadenomatous Form	3時間	None	0.45	0.2	0.2	0.4	0
	3時間	Fructose	0.35	0.15	0.2	0.4	0.4
	3時間	Glucose	0.75	0.95	0.55	1.3	— 1.6
Fibroadenomatous Form	24時間	None	0.43	0.6	0.54	1.4	— 0.4
	24時間	Glucose	0.6	1.2	1.1	2	— 0.5
Fibroadenomatous Form	24時間	Glucose	0.9	1.4	1.8	1.6	1.3
Fibromatous Form	24時間	Glucose	0.8	1.4	1.1	1.4	— 1.0

A) 組織の採取及び調整

手術及び経尿道的試験切除によつて得られた標本より計測に必要な組織片を可及的早く切り出し、これを直ちに氷冷アルカリ性等張 $KCl^{17)}$ 液 (0.15Mの KCl 水溶液 1000ml に 8 ml の 0.04M. $KHCO_3$ 水溶液を加えたもの)に移し、氷室に保存する。組織切出しに当つては次項に留意した。

1) 腫瘍組織の中央部及び辺縁部は少くとも1ヶ宛、尚出来得れば、周囲非腫瘍部組織も1ヶ所は切り出す。又切り出した標本は、膀胱腫瘍のそれでは、表層粘膜から可及的深層に及ぶものとする。

2) 切り出した標本は測定用に調整するが、腫瘍細胞の含有度の高い試料でなければ、その腫瘍組織自体の計測値を示すとはいえない。この点膀胱腫瘍は大部分が乳頭状腫瘍であり、間質少く極めて腫瘍細胞含有度高く、腎腫瘍も又一見それとわかる腫瘍部を切り出しさえすれば、極めて腫瘍細胞の含有度の高い試料を得て計測にあてることが出来る。

当然のことながら壊死部や出血巣、その他の変性部はさけねばならない。とくに悪性の高いものでは壊死、

細菌感染をきたしやすいので部位の選択に注意した。

又計測に使用した組織の一部は必ず組織標本を作成し、腫瘍細胞の多寡・白血球浸潤及び赤血球（出血巣）の有無を検する。

3) 標本は 100mg前後の大きさに切り出し、安全剃刃の刃で薄片とし、略等量の3群に分け、各々を呼吸・好気性及び嫌気性解糖測定用のVesselに入れる。ただ切片に作成する場合腫瘍組織は一定の薄片にすることは難しいので略 100mg前後に大きさを調整した組織を先づ十数ヶに細断した後、剃刃の刃で上から軽くたゞいて試料とした。

B) 組織呼吸及び解糖計測の状況

1) 呼吸の計測

Vessel の内容

主室 Krebs Ringer Phosphate¹⁸⁾ 2.7cc

基質として $M/10^{-1}$ Glucose 0.3cc

組織片

副室 20% KOH 0.2ccを口紙に浸ませて用いる。

側室 なし。

気相 O_2

温度 37.5°C

振盪回数 88回/分

2) 好気性解糖の計測

Vessel の内容

主室 Krebs Ringer Bicarbonate⁹⁾ 2.7cc

基質として M/10 Glucose 0.3cc

組織片

副室 なし

側室 なし

気相 95% O₂ + 5% CO₂

温度 37.5°C

振盪回数 88回/分

3) 嫌気性解糖の計測

Vessel の内容

主室 Krebs Ringer Bicarbonate⁹⁾ 2.7cc

基質として M/10 Glucose 0.3cc

組織片

副室 なし

側室 なし

気相 95% N₂ + 5% CO₂

温度 37.5°C

振盪回数 88回/分

c) 組織呼吸及び解糖の計測法及び計測値の算出法

各 Vessel をマノメーターにセット後恒温槽に入れ、15分の平衡期間においた後、20分おきに4回計1時間ブローディ液柱の動きを計測し、計測値を温度及び圧補正し、容器恒数を乗じ、これを組織の乾燥重量で除せば、各呼吸及び好嫌気性解糖値が得られる。

乾燥重量は、計測後の組織片を各々磁製の小ルツボ中に移し、60°C〜70°C孵卵器中で約24時間の乾燥を行い（乾燥重量にして5mg前後の小片は、大体24時間乾燥すればそれ以上重量の減少は示さなくなる）、その後デシケーター中で約1時間室温に放冷して計測する。

D) 各系数の単位及び意義について、

Q_{O₂} 呼吸量：1時間に1mgの乾燥重量の組織が呼吸のために消費した酸素をマイクロリッターであらわす。

Q_{CO₂} 好気性解糖量：1時間に1mgの乾燥重量の組織が好気性条件下でリングル中より排出した[CO₂]量をマイクロリッターであらわす。このCO₂量は解糖により産出された乳酸量と等モルである。

Q_{N₂} 嫌気性解糖量：1時間に1mgの乾燥重量の組織が嫌気性条件下でリングル液より排出したCO₂をマイクロリッターであらわす。やはり嫌気性条件下で産出され

た乳酸と等モルである。

$\frac{Q_{CO_2}}{Q_{O_2}}$ Warburg Quotient: 好気性解糖量と呼吸の比。

$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}}{Q_{O_2}}$: 嫌気性解糖量と呼吸量の比

$\frac{Q_{CO_2}^{N_2} - Q_{CO_2}^{O_2}}{\frac{1}{3} - Q_{O_2}}$: Meyerhof Quotient

酸素によつて消失した乳酸のモル数とその時のO₂呼吸により燃焼されたと考えられる乳酸のモル数の比をあらわす。

E) 対象腫瘍患者の臨床略歴、腫瘍組織の肉眼的及び病理組織学的所見並びに計測結果

1) 腎腫瘍

症例1 66才 ♀

i) 臨床略歴及び予後

入院 36年12月22日

主症状 37年7月より血尿、右下腹部の痼痛及び腫瘍に気附く。

X線所見 右腎盂は腫瘍により上方に変移、腎動脈撮影にて血管の病的像はない。

手術 37年1月17日

右腎切除術

術後療法 X線深部照射、トヨマイシン20本、総量10mg

予後 38年1月現在、健在

ii) 肉眼的所見

剔除腎重量 310g、周囲組織との癒着はない。剖面で腎の下約1/3に腫瘍があり、出血部ほとんどなく、全体に白色の色調がつよく黄色脂肪様の部分は少い。腎盂は腫瘍によつて上方に圧排されている。血管腔には肉眼的に腫瘍栓塞はみられない。

iii) 組織所見

腫瘍細胞は比較的明るい大きな多角形の細胞のみからなり、腺管状に近い配列をなし、ところどころに腺腔形成がある。核は小さくクロマチンに富むが大小不同性、多形性は少い。即ち淡明細胞型である。

被膜への浸潤、静脈内腫瘍柱塞等はないようである（写真1）。

iv) 診断

極めて低い悪性度の腎腺癌

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質	0.01M Glucose 3 cc	
組織剔出より		

測定迄の時間	12時間	12時間
Q_{O_2}	— 0.6	— 4.8
$Q_{CO_2}^{O_2}$	0.3	
$Q_{CO_2}^{N_2}$	0.8	3.9
$Q_{CO_2}^{O_2}/-Q_{O_2}$	0.5	
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	1.3	0.8
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$	2.5	

症例 2 66才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年 3月12日

主症状 36年10月来血尿

X線所見 左腎上極に造影剤が壊死部に浸入したと思われる陰影を描出，腎盂は下方に変移。

手術 37年 4月13日

左腎及び尿管，周囲脂肪組織。

副腎の一部剔除

術後療法 トヨマイシン20本，総量10mg，テレコバルト前後面より各1門2500レントゲンずつ照射

予後 38年1月現在腫瘍の再発なし

ii) 肉眼的所見

腎重量 428 g：腎上極で副腎及び周囲脂肪組織との癒着あり，腎周辺の淋巴腺腫脹はない。剖面で腎臓の上半に腫瘍があり，その中央部に鶏卵大の出血壊死巣をみる。

全体に黄褐色の色調つよく脂肪様。腎盂は下方に圧排されている。

iii) 組織像

細胞質にエオジン嗜好性の顆粒を有する細胞が索状に排列し乳頭状構造を示すいわゆる顆粒細胞と少量の淡明細胞からなる。

細胞及び核の異形性がかなりみとめられ，中央部の細胞は壊死におちいり又出血像も著明である。被膜への浸潤は癒着のあつた腫瘍上極においても認められず，静脈内腫瘍細胞栓塞も検し，得た限りではみとめられない(写真2)。

iv) 診断

かなり悪性度のみられる顆粒細胞と分化せる淡明細胞の混合型。

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間		

Q_{O_2}	— 3.1	— 4.9
$Q_{CO_2}^{O_2}$	2.8	0
$Q_{CO_2}^{N_2}$	7.7	4.1
$Q_{CO_2}^{O_2}/-Q_{O_2}$	0.9	0
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.5	0.8
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$	4.7	2.6

症例 3

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年 4月 4日

主症状 36年10月頃より折々血尿

X線所見 左腎盂下極の変移，延長，腎動脈撮影にて Pooling 現象あり。

手術 37年 4月20日

左腎剔除術。腎周囲の脂肪組織も除去する。

術後療法 テレコバルト前後2門交互に3000レントゲンずつ照射，トヨマイシン30本，総量15mg。

予後 38年2月現在腫瘍の再発転移なし。

ii) 肉眼的所見

腎重量 285 g，腎茎部に脂肪組織が密に附着する。剖面では腎の下部約1/3が腫瘍組織となる。腫瘍は黄色脂肪様部及び中央部の黄白色軟骨硬，粘液様物質を含む部分がほぼ同程度に存在し，後者には処々に嚢胞形成がみられる。

iii) 組織像

淡明細胞型に属すると思われるが，症例1のものより細胞の大小不同性，変形はるかに強く，核も又異形性，分裂像も著しい。細胞は一般に蜂窩状構造を示すところが多いが，一部全く無構造な細胞列を示し，Largiadier⁹⁾の Wasserklare zellen と intermediär zellen の混合型に属する。

被膜への浸潤，静脈栓塞等は明らかでない(写真)。

vi) 診断

未分化度のつよい腎腺癌

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	3時間	3時間
Q_{O_2}	— 2.9	— 5.1
$Q_{CO_2}^{O_2}$	5.2	— 0.1
$Q_{CO_2}^{N_2}$	7.5	4.3

$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	1.8	-0.02
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.6	0.8
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^O}{1/3-Q_{O_2}}$	2.4	2.6

症例 4 60才位 ♂

i) 臨床略歴及び予後

某地方医に左腎腫瘍として手術を依頼された症例。

ii) 肉眼的所見

腎重量 400 g。左腎のほぼ中央に腎の1/5を占める腫瘍あり、剖面は出血壊死等の所見なく、腫瘍の周辺約60%は黄色脂肪様腫瘍組織、残りの中央部が粘液質におゝわれた硬い灰白色部分からなる。

iii) 組織像

少量の顆粒細胞と大部分を占める淡明細胞の混合型で、淡明細胞巢は蜂窩状構造をなすが、一部腺管状構造もみられる。核の異形性は1/2以下である。一方静脈内腫瘍細胞栓塞は検し得た範囲では存しないが、被膜に対する浸潤性はみとめられる(写真4及び5)。

iv) 診断

中等度の未分化度と浸潤性のみられた腎腺癌。

v) 計測値

	腫瘍黄色部	白色部
基質0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	3時間	3時間
Q_{O_2}	- 2.0	- 0.3
$Q_{CO_2}^O$	2.8	0.3
$Q_{CO_2}^{N_2}$	7.1	0.4
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	1.4	1.0
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.6	1.3
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^O}{1/3-Q_{O_2}}$	6.5	1.0
	非腫瘍部	

測定条件同じ

Q_{O_2}	- 3.0
$Q_{CO_2}^O$	0.1
$Q_{CO_2}^{N_2}$	3.8
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	0.04
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	1.3
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^O}{1/3-Q_{O_2}}$	3.7

症例 5 48才 ♀

i) 臨床略歴及び予後

某地方医に入院中、左腎腫瘍として手術を依頼された症例。

ii) 肉眼的所見

腎重量 380 g, 腫瘍は腎の下約3/5を占め、その上半約3/5を橙黄色脂肪様組織が、残部を黄白色部が占める。腎盂は上方に圧排されているが、腫瘍組織による腎盂粘膜の破綻はみられない。

iii) 組織像

腫瘍細胞及び核はかなりの大小不同性及び異形性がみられる。又全体としてかなり腺管状構造に近い構造を示せるところもあるが、全く無構造な部分まで様々な移行型がみられる。

被膜への浸潤、静脈内栓塞はみられない(写真6, 7)。

vi) 診断

かなり未分化な腎腺癌

v) 計測値

	腫瘍黄色部	白色部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	4時間	4時間
Q_{O_2}	- 2.3	- 0.9
$Q_{CO_2}^O$	4.2	0.3
$Q_{CO_2}^{N_2}$	8.8	0.2
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	1.8	0.3
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	3.8	0.2
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^O}{1/3-Q_{O_2}}$	6.0	- 0.3
	非腫瘍部	

測定条件同じ

Q_{O_2}	- 2.6
$Q_{CO_2}^O$	0.2
$Q_{CO_2}^{N_2}$	3.0
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	0.01
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	1.2
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^O}{1/3-Q_{O_2}}$	3.2

2) 膀胱腫瘍

症例 1 66才 ♀

i) 臨床略歴及び予後

入院 36年 9月20日

主症状 初診 3ヶ月前よりの血尿

手術 36年 9月29日

膀胱部分切除術施行

術後療法 特に行わず

予後 38年2月現在健

ii) 肉眼的所見

腫瘍は後壁中央にあつて、主腫瘍は小指頭大、他に娘腫瘍2, 3ヶあり、いずれも有茎性で周囲粘膜に変化なく、且つ腫瘍には潰瘍、壊死形成等はみられず、微細な絨毛によつておゝわれる。

iii) 組織像

上皮細胞排列は正常膀胱上皮に似て整然として、核の異形性、ミトーゼ等は殆んどみられず、且つクロマチン含有量も少い。基底膜は明確で粘膜下層と明らかな境界をなし、したがつて浸潤性増殖はない(写真8)。

iv) 診断

悪性度Ⅰ度、浸潤度0 乳頭腫

(以下の症例はすべて Broders¹⁹⁾, Jewett²⁰⁾ の悪性度、浸潤度にしたがひ、又乳頭腫、乳頭状腫瘍、移行上皮癌、未分化癌の4型に分類した。

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質0.01M Glucose 3 cc		
組織剥出より		
測定迄の時間	2 時間	2 時間
Q_{O_2}	- 8.8	- 0.5
$Q_{CO_2}^O$	3.8	0.3
$Q_{CO_2}^N$	13.3	1.6
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	0.4	0.6
$Q_{CO_2}^N/-Q_{O_2}$	1.5	3.2
$\frac{Q_{CO_2}^N - Q_{CO_2}^O}{\frac{1}{3} - Q_{O_2}}$	3.2	7.8

症例2 56才 ♀

i) 臨床略歴及び予後

入院 3年11月27日

主症状 36年6月12日に入院し、6月20日に右腎盂乳頭腫の診断のもとに右腎切除術。その後残存尿管に腫瘍発生。

手術 36年12月8日

残存尿管及び膀胱壁一部切除

術後療法 特に行わず

予後 38年1月現在再発なし。

ii) 肉眼的所見

左尿管口上と尿管下端部に大豆大の腫瘍数コをみる。いずれも細い茎をもつて粘膜とつながり、周囲粘膜に異常なく、微細な絨毛を有する腫瘍である。

iii) 組織像

上皮細胞排列に乱れなく、細胞は大小不同性少く、且つ異形性、ミトーゼ像もほとんどみられない。基底膜は乱れなく粘膜下組織を明確にさかいしている(写真9)

iv) 診断

悪性度Ⅰ度、浸潤度0、乳頭腫

v) 測定値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織剥出より		
測定迄の時間	4 時間	4 時間
Q_{O_2}	- 3.8	- 0.7
$Q_{CO_2}^O$	1.8	0.6
$Q_{CO_2}^N$	9.8	2.9
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	0.4	0.9
$Q_{CO_2}^N/-Q_{O_2}$	2.6	4.1
$\frac{Q_{CO_2}^N - Q_{CO_2}^O}{\frac{1}{3} - Q_{O_2}}$	6.2	9.8

症例3 35才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年6月26日

主症状 35年夏に終末時血尿あり、その後も時々血尿があつた。

手術 37年7月13日

膀胱部分切除術

術後療法 特に行わず

予後 38年2月現在健常

ii) 肉眼的所見

左の尿管口上方に大豆大の細い茎を有し、微細な絨毛を有する乳頭状腫瘍。腫瘍周囲粘膜正常で腫瘍表面にも変化はない。

iii) 組織像

上皮細胞の排列整い、核異形性なく、基底膜もよく保たれている。粘膜下浸潤を思わせる組織像はみられない(写真10)。

iv) 診断

悪性度Ⅰ度、浸潤度0、乳頭腫

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質0.01M Glucose 3 cc		
組織剥出より		
測定迄の時間	2 時間	2 時間
Q_{O_2}	- 5.4	- 1.0
$Q_{CO_2}^O$	2.2	0.5

$Q_{CO_2}^{N_2}$	11.5	2.2
$Q_{CO_2}^{O_2}/-Q_{C_2}$	0.4	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.1	2.2
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$	5.1	5.1

症例 4 65才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 36年 9月28日

主症状 約7ヶ月前より血尿

手術 36年10月11日

左尿管膀胱再移植術及び膀胱部分切除術。

術後療法 特に行わず。

予後 38年1月現在再発なし。

ii) 肉眼的所見

左の尿管口上に存する鳩卵大の腫瘍である。腫瘍表面は短い絨毛が粗生し、やゝ広基性であるが、潰瘍、壊死等の所見はない。

iii) 組織像

上皮細胞排列ほゞ整い、基底膜もよく保たれている。細胞及び核の大小不同性、異形性少く、且ワクロマチン含量も増していない基底膜はよく保たれている(写真)。

iv) 診断

悪性度Ⅰ度、浸潤度○ 乳頭腫

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織剔除より		
測定迄の時間	2時間	2時間
Q_{O_2}	- 4.2	- 0.8
$Q_{CO_2}^{O_2}$	2.1	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}$	9.9	2.8
$Q_{CO_2}^{O_2}/-Q_{O_2}$	0.5	0.6
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.4	3.5
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$	5.6	7.1

症例 5 63才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年 8月6日

症状 血尿のため某院にて診察を受け膀胱腫瘍を指摘され6月15日手術をうけたが、剔出不能といわれた。

手術 37年 9月4日

膀胱全切除術。ラドン針20mC 打込み。

術後療法 特に行わず。

予後 38年1月10日現在再発なし。

ii) 肉眼的所見

腫瘍は膀胱三角部中央にあり、直径約5cmの球形を呈し、表面は太く短い絨毛におゝわれ、やゝ汚穢な凝血、苔が附着する。茎も広く一見悪性乳頭腫瘍の如く見えるが腫瘍周辺の粘膜には異常所見はない。

iii) 組織像

上皮細胞排列やゝ乱れ、核の大小不同、異形性、ミトーゼ像が少しみられるが、基底細胞はほゞ明確に粘膜下組織をさかいし、粘膜下への浸潤像はない(写真12)。

iv) 診断

悪性度Ⅱ度、浸潤度○ 乳頭腫

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織剔除より		
測定迄の時間	4時間	4時間
Q_{O_2}	- 6.3	- 0.8
$Q_{CO_2}^{O_2}$	3.7	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}$	13.9	2.8
$Q_{CO_2}^{O_2}/-Q_{O_2}$	0.5	0.6
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.2	3.5
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$	4.9	7.1

症例 6 61才 ♀

i) 臨床略歴及び予後

入院 36年12月3日

主症状 約2年前より折々左腰痛及び血尿あり。

手術 36年12月6日

膀胱部分切除術兼左腎尿管全切除術

術後療法なし

予後 術直後心衰弱により死亡

ii) 肉眼的所見

左尿管口より左膀胱頸部にかけて鶏卵大の腫瘍あり。更に之と殆んど連続的に尿管、腎盂端まで細広種々な茎を有する乳頭状腫瘍があり、腫瘍表面には処々血塊附着するが、潰瘍等の形成はない。絨毛も比較的均一に微細に保たれている。

iii) 組織像

上皮層はところにより非常に厚く重畳し、且つ絨毛間質部狭小。粘膜下組織又狭小で筋層に上皮層ほゞ直結し、その發育の盛んなことを思わせる。しかし上皮細胞排列は整い、異形性、ミトーゼはみられない。又粘膜下

層えの腫瘍細胞浸潤はない(写真13).

iv) 診断

悪性度Ⅰ度, 浸潤度Ⅰ 乳頭腫症

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	4 時間	4 時間
Q_{O_2}	— 5.3	— 1.6
$Q_{CO_2}^O$	4.8	0.8
$Q_{CO_2}^{N_2}$	15.1	3.3
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	0.9	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.8	2.0
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^O}{\frac{1}{3}-Q_{O_2}}$	5.8	4.7

症例 7 68才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年 1月14日

主症状 35年 7月頃より血尿

手術 37年 2月 9日

左腎尿管全別除膀胱部分別除術

術後療法 手術直後よりマーフィリン10本, 総量 250

mg.

予後 術後約一週間に腎盂腎炎併発, 死亡.

ii) 肉眼的所見

腫瘍は尿管下端より連続的に尿管全域に及び, 全体に微細な絨毛を有する乳頭状腫瘍であるが, その茎はいづれも可成り広く, 且つ絨毛も白色の色調が強い. 又腫瘍表面には処々に白色の苔を見る.

iii) 組織像

上皮細胞の排列は整い, 細胞, 核の異形性ほとんどなく, 粘膜下浸潤を疑はしめる箇所はない. しかし上皮細胞層は極めて厚く, 尿管筋層にほぼ直接し. 間質部分は極めて少い. 發育旺盛なることを示す所見と思う(写真14).

iv) 診断

悪性度Ⅰ度 浸潤度Ⅰ 乳頭腫症

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	4 時間	4 時間
Q_{O_2}	— 4.9	— 1.6

$Q_{CO_2}^O$	4.0	1.2
$Q_{CO_2}^{N_2}$	17.5	2.7
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	0.8	0.8
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	3.8	1.7
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^O}{\frac{1}{3}-Q_{O_2}}$	8.2	3.8

症状 8 62才 ♂

(i) 臨床略歴及び予後

入院 37年 6月 7日

主症状 5, 6年前より血尿

手術 37年 7月11日

膀胱全別除術, ラドン針15mc打込み.

術後療法 トヨマイシン10mg20本

テレコバルト照射 約2000レントゲン.

予後 37年10月現在健康.

ii) 肉眼的所見

膀胱内数ヶ所に乳頭状腸瘍散在し, 資料としたものは, 左側壁上に存在した小指頭大細茎, 微細な絨毛を有し周囲粘膜に炎症所見のない腫瘍.

iii) 組織像

上皮細胞扁平上皮化生を示し一部排列やゝ乱れ, 核の異形性. 大小不同性が可成りに見られる. しかしクロマチン含有度は少い. 粘膜下組織中に可成りの円形細胞浸潤がみられる(写真15).

iv) 診断

悪性度Ⅱ度, 浸潤度Ⅰ 乳頭腫(乳頭腫症)

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	3 時間	24時間
Q_{O_2}	— 4.5	— 0.7
$Q_{CO_2}^O$	3.8	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}$	11.6	1.2
$Q_{CO_2}^O/-Q_{O_2}$	0.8	0.7
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.6	1.7
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^O}{\frac{1}{3}-Q_{O_2}}$	5.3	3.0

症例 9 50才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年 9月25日

主症状 36年11月頃より血尿に氣付き, 又同時に時々排尿痛をおぼえる.

手術 37年10月 2日

膀胱部分別除術

術後療法 とくに行わず
予後 37年12月18日現在健康
ii) 肉眼的所見
腫瘍は右尿管口上にあり、細茎、拇指頭大で、淡紅色
微細な絨毛を有し、周囲粘膜に浸潤所見なし。
iii) 組織像
上皮細胞排列かなり乱れ、核異形性、大小不同性が見
られる。又クロマチン含有度も増し出血著明であるが、
基底膜の破綻はみられない(写真16)。
iv) 診断
悪性度Ⅱ度、浸潤度O 乳頭腫
v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	3時間	3時間
Q_{O_2}	- 6.5	- 0.8
$Q_{CO_2}^{O_2}$	4.1	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}$	9.3	1.3
$Q_{CO_2}^{O_2}/-Q_{O_2}$	0.6	0.6
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	1.3	1.6
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$	2.4	3.0

症例10 73才 ♀
i) 臨床略歴及び予後
入院 37年11月6日
手術 膀胱部分別除術
術後療法 なし
予後 術後腎機能不全となり、心衰弱にて死亡。
ii) 肉眼的所見
左の尿管口上に拇指頭大の主腫瘍及び2ヶの扁豆大の
腫瘍あり、いずれもその茎は広く充実性、表面には絨毛
構造なく、且つ周囲粘膜にわずかに発赤をみる。
iii) 組織像
上皮細胞排列ほゞ整い、核異形性、大小不同性ほとん
どみられず、基底膜はよく保たれ、従つて粘膜下への浸
潤はみとめられない。全体に上皮細胞部分とほゞく間質
豊富で、絨毛突起もみられない(写真17)。
iv) 診断
悪性度Ⅰ度、浸潤度O 乳頭腫
v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	4時間	4時間

Q_{O_2}	- 2.8	- 0.7
$Q_{CO_2}^{O_2}$	2.1	0.4
$Q_{CO_2}^{N_2}$	6.4	2.5
$Q_{CO_2}^{O_2}/-Q_{O_2}$	0.8	0.6
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	2.3	3.6
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$	4.6	9.0

症例11 62才 ♂
i) 臨床略歴及び予後
入院 37年12月1日
主症状 約2ヶ月前より血尿
手術 37年12月12日
膀胱部分別除術
術後療法 とくに行わず。
予後 38年2月現存健康
ii) 肉眼的所見
右尿管口上の小指頭大、無茎性、充実性腫瘍で絨毛を
欠く。腫瘍周囲粘膜には異常所見はない。
iii) 組織像
上皮細胞層は小巢をなして多数粘膜下層に陥入してい
るが、はつきりした間質への浸潤とはみとめ難い。又膀胱
内腔への絨毛状発育はみとめられない。核の異形性、大
小不同性、ミトーゼ像等が軽度に認められる(写真18)。
iv) 診断
悪性度Ⅱ度、浸潤度O～A、乳頭状腫瘍
v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	3時間	3時間
Q_{O_2}	- 3.8	- 1.0
$Q_{CO_2}^{O_2}$	2.6	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}$	11.1	1.5
$Q_{CO_2}^{O_2}/-Q_{O_2}$	0.7	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}/-Q_{O_2}$	3.0	3.0
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$	7.4	3.0

症例12 58才 ♂
i) 臨床略歴及び予後
入院 37年1月9日
主症状 36年12月18日より血尿あり
手術 37年1月19日
膀胱部分別除術
術後療法 特に行わず

予後 38年1月来院時、右尿管口上に米粒大の乳頭状腫瘍を認む。

(ii) 肉眼的所見

腫瘍は右尿管口直上にあり、有茎性拇指頭大で、白色に近い短い絨毛におおわれているが潰瘍壊死等は見られず。周囲粘膜に多少の発赤をみる。

iii) 組織像

上皮細胞排列にかなり乱れた箇所あり、核異形性、大小不同性が可成りつよく、ミトーゼ像も可成り見られる。粘膜への浸潤は、組織の一部欠損のため不明である(写真19)。

iv) 診断

悪性度Ⅱ～Ⅲ度、浸潤度不明

乳頭状腫瘍

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		

組織別出より

測定迄の時間	3時間	3時間
Q_{O_2}	- 6.4	- 1.1
$Q_{CO_2}^{O_2}$	7.2	0.8
$Q_{CO_2}^{N_2}$	15.5	1.4
$Q_{CO_2}^{O_2}/Q$	1.1	0.7
$Q_{CO_2}^{N_2}/Q_{O_2}$	2.4	1.3
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2} - Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3 - Q_{O_2}}$	4.0	1.6

症例13 69才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年4月20日

主症状 35年11月中旬血尿あり、その後半年に1度位づつ血尿がおこる。

双手触診 腫瘍塊をふれず

手術 37年5月9日

膀胱部分切除術

術後療法 X線深部照射 9000 r

トヨマイシン10mg20本

予後 38年1月26日入院、腫瘍再発なし。

ii) 肉眼的所見

腫瘍は右尿管口をおおひ、鶏卵大で、太く短い黄白色の絨毛粗生し茎も太い。

腫瘍周囲粘膜は発赤と浮腫とがあるが、

腫瘍表面には潰瘍、壊死はみられない。

iii) 組織像

上皮排列は乱れ、核は異形性、大小不同性が可成り強く、又クロマチン含量も増している。

基底膜は明白でなく、粘膜下に腫瘍細胞の浸潤がある

(写真20)。

iv) 診断

悪性度Ⅱ～Ⅲ度、浸潤度A、乳頭状腫瘍

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	5時間	5時間
Q_{O_2}	- 3.5	- 1.0
$Q_{CO_2}^{O_2}$	4.1	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}$	14.5	2.0
$Q_{CO_2}^{O_2}/Q_{O_2}$	1.2	0.5
$Q_{CO_2}^{N_2}/Q_{O_2}$	4.1	2.0
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2} - Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3 - Q_{O_2}}$	8.9	4.5

症例14 59才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年9月17日

主症状 37年5月下旬に血尿に気附く。

双手触診 腫瘍をふれず

手術 37年10月10日

膀胱全切除術

術後療法 テレコバルト照射、トヨマイシン20mg。

予後 37年12月30日に尿道より出血し止血せず、38年1月10日再入院尿道鏡にて前部尿道に乳頭状腫瘍の発生をみる。

ii) 肉眼的所見

左尿管口上に拇指頭大、更に膀胱頸部にも拇指頭大以下の腫瘍数ヶ存在する。資料は膀胱頸部右側壁に存在した豌豆大、細茎を有する乳頭状の腫瘍で、表面淡紅色の細い絨毛を有するものである。

iii) 組織像

腫瘍の上皮排列正しく、核の異形性等も殆んどみられない。粘膜下に浸潤はなく、したがって基底膜よく保たれている(写真21)。

iv) 診断

悪性度Ⅰ度、浸潤度O 乳頭腫症

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	4時間	4時間
Q_{O_2}	- 4.3	- 0.9
$Q_{CO_2}^{O_2}$	7.5	0.6
$Q_{CO_2}^{N_2}$	14.3	1.3

$Q_{CO_2}^O/-QO_2$	1.7	0.6
$Q_{CO_2}^N/-QO_2$	3.3	1.5
$\frac{Q_{CO_2}^N-Q_{CO_2}^O}{\frac{1}{3}-QO_2}$	4.8	2.3

症例15 39才 ♀

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年12月12日

主症状 36年2月他病院で左尿管口上の乳頭腫で左腎
切除

37年8月頃より血尿

双手触診 膀胱は一塊としてふれるが、よく可動性は
保たれている。

深層々の浸潤はないようである。

手術 37年12月26日

膀胱全別術兼右尿管瘻設置

予後 現在入院中屢々腎盂炎を反復する。

ii) 肉眼的所見

ほとんど膀胱全壁に有茎性と思われる。淡紅色細長き
絨毛におゝわれた乳頭状腫瘍あり。表層には潰瘍、壊死
等はみられない。

iii) 組織像

上皮細胞の排列かなりみだれ、核の異形性、大小不同
性もかなりみられる。浸潤は粘膜下層を越えて筋浅層に
及んでいる。上皮細胞層は厚く重畳する(写真22)。

iv) 診断

悪性度 II~III度 浸潤度 A~B₁。

移行上皮癌

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	3時間	とれず
QO_2	- 0.4	
$Q_{CO_2}^O$	6.6	
$Q_{CO_2}^N$	20.6	
$Q_{CO_2}^O/-QO_2$	1.7	
$Q_{CO_2}^N/-QO_2$	5.2	
$\frac{Q_{CO_2}^N-Q_{CO_2}^O}{\frac{1}{3}-QO_2}$	10.5	

症例16 67才 ♀

i) 臨床略歴及び予後

入院 38年1月9日

主症状 36年2月6日血尿に気付き、以後折々血尿あ

り。

手術 38年1月25日

膀胱部分切除兼右尿管膀胱再移植

ii) 肉眼的所見

右尿管口をおゝう鳩卵大有茎性の腫瘍で、細長い絨毛
によりおゝわれ、腫瘍周辺の粘膜に発赤をみる。

iii) 組織像

腫瘍細胞はかなり大小不同、核の異形成もみられる。
又一部基底膜を破つて粘膜下に明らかな浸潤像を示す(写
真23)。

iv) 診断

悪性度 II~III度、浸潤度 A

乳頭状腫瘍

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	3時間	とれず
QO_2	- 4.2	
$Q_{CO_2}^O$	7.1	
$Q_{CO_2}^N$	27.4	
$Q_{CO_2}^O/-QO_2$	1.7	
$Q_{CO_2}^N/-QO_2$	6.6	
$\frac{Q_{CO_2}^N-Q_{CO_2}^O}{\frac{1}{3}-QO_2}$	14.5	

症例17 65才 ♀

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年4月24日

主症状 37年4月10日頃より排尿痛と血尿に気附く。
双手触診 膀胱部に手挙大で硬く、可動性少い腫瘤を
ふれる。

手術 37年5月25日

膀胱全別術及びラドン針20mc打込み。

術後療法 X線照射8000γ

予後 退院時再発の徴なく、以後不明。

ii) 肉眼的所見

右尿管口上より後壁にかけて鶏卵大以上の腫瘤あり。
硬い緊満せる粘膜面を有し、その表面に僅かに太い絨毛
を見る。中央部は浅い潰瘍をなし汚穢な痂皮、線維性
苔、血塊等が附着し、周囲粘膜に炎症性浸潤がある。

iii) 組織像

腫瘍細胞は異形性、ミトーゼ像も強く、処々に角化傾
向を示し、癌真珠形成がある。一部には未だ乳頭状構造

が残っている。浸潤は筋深層に及んでいる（写真24）。

iv) 診断

悪性度Ⅳ度，浸潤度B₂

移行上皮癌（扁平上皮化）

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	4 時間	4 時間
QO ₂	— 1.5	— 0.7
Q _{CO₂} ^{O₂}	8.6	0.7
Q _{CO₂} ^{N₂}	11.5	2.6
Q _{CO₂} ^{O₂} /QO ₂	5.7	1.0
Q _{CO₂} ^{N₂} /QO ₂	7.8	3.7
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2} - Q_{CO_2}^{O_2}}{\frac{1}{3} - QO_2}$	5.8	8.1

症例18 64才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年 5月25日

主症状 入院1ヶ月前より血尿。

双手触診 小鶏卵大の腫瘤をふえる。

手術 37年 6月15日

左腎，尿管全切除，ラドン針15mc打込み。

術後療法 施行せず。

予後 退院後1ヶ月で死亡。

ii) 肉眼的所見

左尿管口上に鶏卵大，広基性，硬く太い黄白色の長短不揃な絨毛粗生せる腫瘍。

表面に潰瘍形成等はないが周囲粘膜に発赤，浮腫等炎症像著明。

iii) 組織像

上皮細胞排列乱れ，核及び細胞の大小不同性，異形性，ミトーゼ像等著明で，浸潤は深く筋層及び一部は漿膜にも及んでいる。（写真25）。

iv) 診断

悪性度Ⅲ度，浸潤度B₂～C 移行上皮癌

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	4 時間	4 時間
QO ₂	— 2.8	— 1.0
Q _{CO₂} ^{O₂}	6.7	1.0

Q _{CO₂} ^{N₂}	17.8	2.3
Q _{CO₂} ^{O₂} /QO ₂	2.4	1.0
Q _{CO₂} ^{N₂} /QO ₂	6.4	2.3
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2} - Q_{CO_2}^{O_2}}{\frac{1}{3} - QO_2}$	12.0	3.9

症例19 62才 ♂

i) 肉眼的所見

症例8（乳頭腫症）より得た検体で，数ヶの腫瘍中最大のものである。即ち右尿管口直上にある鶏卵大以上のもので，茎は細いが腫瘍表面に潰瘍あり，線維性苔，凝血等が附着する。膀胱粘膜全体に炎症所見をみる。

ii) 組織像

上皮細胞の排列がかなり乱れ，核の異形性可成り強く，ミトーゼ像もみられる。又粘膜下層には赤血球及び遊走細胞浸潤つよく，且つ腫瘍細胞浸潤も粘膜下層に及んでいる（写真26）。

iii) 診断

悪性度Ⅱ～Ⅲ度 浸潤度A 乳頭状腫瘍

iv) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	3 時間	3 時間
QO ₂	— 4.0	— 0.7
Q _{CO₂} ^{O₂}	8.7	0.5
Q _{CO₂} ^{N₂}	14.0	1.2
Q _{CO₂} ^{O₂} /QO ₂	2.2	0.7
Q _{CO₂} ^{N₂} /QO ₂	3.5	1.7
$\frac{Q_{CO_2}^{N_2} - Q_{CO_2}^{O_2}}{\frac{1}{3} - QO_2}$	4.0	3.0

症例20 45才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年 6月18日

主症状 約4年前より排尿困難，時々血尿をみる。約1ヶ月前より血尿高度となる。

双手触診 正中線やゝ左側に手拳大の腫瘤あり，可動性なし。

手術 37年 7月18日

膀胱全剝術，ラドン針20mc打込み。

術後療法 トヨマイシン20mg 注射，テレコバルト照射。

予後 37年11月29日現在腫瘍の再発なし。

ii) 肉眼的所見

三角部から左側壁にかけて 手拳大、広基性の腫瘍あり。表面に黄白色汚穢な苔を附す太い絨毛におゝわれ、潰瘍形成もある。

iii) 組織像

腫瘍細胞は排列乱れ、大小不同、異形性、ミトーゼ像等も著明であるが、尚乳頭状構造を示す。浸潤は筋層に及んでいる (写真27)。

iv) 診断

悪性度Ⅲ度 浸潤度 B₂ 移行上皮癌

v) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M Glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	22時間	25時間
QO ₂	— 2.5	— 0.6
Q _{CCO₂} ^{O₂}	6.4	0.5
Q _{CCO₂} ^{N₂}	10.6	3.2
Q _{CCO₂} ^{O₂} /QO ₂	2.6	0.8
Q _{CCO₂} ^{N₂} /QO ₂	4.0	5.3
$\frac{Q_{CCO_2}^{N_2} - Q_{CCO_2}^{O_2}}{1/3 - QO_2}$	5.0	6.0

症例21 74才 ♂

i) 臨床略歴及び予後

入院 37年7月14日

主症状 約3年前より血尿に氣附く。

双手触診 膀胱の右側に鶏卵大の硬い腫瘍塊をふれ、可動性なし。

手術 腫瘍の試験切除と尿管瘻設置術を施行。ラドン針20mc打込み。

術後療法 行わず。

ii) 肉眼的所見

右側壁から尿管口に及ぶ鶏卵大以上の腫瘍あり、腫瘤は硬く、緊満せる粘膜面でおゝわれ表面に潰瘍はないが腫瘍周囲粘膜には炎症所見がつよい。

iii) 組織像

腫瘍細胞は可成り異形成つよく、又空胞変性、アトロフィーがみられる。又癌細胞巣をなして筋層深部に及んでいる。

表層部では乳頭状構造なく充実性癌細胞よりなる (写真28)。

iv) 診断

悪性度Ⅳ度 浸潤度B₂ 未分化癌

v) 計測値

腫瘍部

基質0.01M Glucose 3 cc

組織別出より

測定迄の時間	2時間
QO ₂	— 3.5
Q _{CCO₂} ^{O₂}	10.4
Q _{CCO₂} ^{N₂}	8.2
Q _{CCO₂} ^{O₂} /QO ₂	3.0
Q _{CCO₂} ^{N₂} /QO ₂	2.3
$\frac{Q_{CCO_2}^{N_2} - Q_{CCO_2}^{O_2}}{1/3 - QO_2}$	— 1.9

症例22 59才 ♂

i) 肉眼的所見

症例14より得たる検体の一つで、尿管口上に存した指指頭大のものである。表面に灰白色の太く短い絨毛粗生し、一部に潰瘍を形成、凝血が附着する。

ii) 組織像

腫瘍細胞は乳頭状排列を示すが、核の異形性、大小不同性が中等度に存在する。

クロマチン含有量は豊富で、一部粘膜下から筋層に浸潤している (写真29)。

iii) 診断

悪性度Ⅱ～Ⅲ度、浸潤度B₁ 移行上皮癌

iv) 計測値

	腫瘍部	非腫瘍部
基質 0.01M glucose 3 cc		
組織別出より		
測定迄の時間	4時間	4時間
QO ₂	— 3.5	— 0.9
Q _{CCO₂} ^{O₂}	12.3	0.6
Q _{CCO₂} ^{N₂}	14.9	1.3
Q _{CCO₂} ^{O₂} /QO ₂	3.5	0.6
Q _{CCO₂} ^{N₂} /QO ₂	4.3	1.5
$\frac{Q_{CCO_2}^{N_2} - Q_{CCO_2}^{O_2}}{1/3 - QO_2}$	2.2	2.3

IV 考 按

(A) 呼吸及び解糖の計測について

(1) 組織の採取及び調整に関する問題

計測対象はホモジネートか切片に作成しなければならない。基礎実験の結果、切片は母組織の態度をある程度保留しうるといふ大きな長所を有する反面、均一な薄片に作成し得ず、ために基質の充分な細胞内への浸透を期待出来ない。一般に切片の厚さは充分の浸透を

写真1 腎腫瘍症例1

写真4 腎腫瘍症例4

写真2 胃腎腫瘍症例2

写真5 腎腫瘍症例4

写真3 腎腫瘍症例3

写真6 腎腫瘍症例5

写真7 腎腫瘍症例5

写真10 膀胱腫瘍症例3

写真8 膀胱腫瘍症例1

写真11 膀胱腫瘍症例4

写真9 膀胱腫瘍症例2

写真12 膀胱腫瘍症例5

写真13 膀胱腫瘍症例 6

写真16 膀胱腫瘍症例 9

写真14 膀胱腫瘍症例 7

写真17 膀胱腫瘍症例10

写真15 膀胱腫瘍症例 8

写真18 膀胱腫瘍症例11

写真19 膀胱腫瘍症例12

写真22 膀胱腫瘍症例15

写真20 膀胱腫瘍症例13

写真23 膀胱腫瘍症例16

写真21 膀胱腫瘍症例14

写真24 膀胱腫瘍症例17

写真25 膀胱腫瘍症例18

写真28 膀胱腫瘍症例21

写真26 膀胱腫瘍症例19

写真29 膀胱腫瘍症例22

写真27 膀胱腫瘍症例20

行うために、ガスの圧、拡散系数及び代謝量によつて規定される状態を満足させねばならない^{26) 27)}。又計測後 Vessel から組織の微小片を秤量用ルツボに移し、一定状態のもとに組織の乾燥を行つて重量を算出しなければならない。

之に反し、ホモジエネートでは、基質の作用表面は大となり、且つホモジエネートする以前に組織重量を測定

することにより理論的には簡単にその乾燥重量を算出出来る（その1/5が乾燥重量と規定される）。しかしこれもホモジエネートが均一な懸濁液であることを前提とした上でのことであり、資料によつてはこのような懸濁液が得られない場合もある。

又おそらくは磨砕による細胞自体の破壊による各酵素間の破綻、稀釈阻害等が主因か、実測値が著しく低下するため、計測上の誤差が計測値に相対的に大きな影響を及ぼす。

又資料が少量しか得られない場合はホモジエナイズ不能の場合も生ずる。

之等の諸点を考慮し、著者は全ての資料を切片に作成して計測した。従つて切片の作成及び乾燥重量の測定は慎重に行い、努めて一定の状態の下に行つた。

次に検体は、腫瘍組織中心部及び辺縁部より少くとも1コ宛、且つ腫瘍組織全層にわたつて採取することが希ましい。これは同一腫瘍内でも、屢々部位によつて組織の分化度の異なることがあり、一般に浅層より深層の方が未分化度が高い傾向¹⁰⁾がある。したがつて計測は、検

体が充分得られたものでは比較的浅層部及び深層部の2カ所につき行い、高い方の Warburg Quotient を示した検体の呼吸及び解糖値を代表値とした。

計測後、検体の腫瘍細胞含有度を検することは^{4) 6) 10)}、計測を定量的に行う上に必要と思われ、Dickens¹⁴⁾等は、計測後の組織検索を行い、一定倍率顕鏡下で1視野中の腫瘍細胞数を計測、Carcinoma Cellularity Indexなる名称を附している。

しかし、著者の研究は腫瘍悪性度をWarburg Quotient (呼吸と好気性解糖量の比)の大小によつて論ずる事を主眼とするもので、検体を切片に作成、之を3等分し各々を呼吸及び解糖計測にあてることにより被検腫瘍の細胞の多寡による誤差を少なくすることが出来る。

しかし検体組織中の白血球等の遊走細胞の含有度は、筋組織及び結合組織等が低い呼吸及び解糖値^{4) 6)}を有するのに反して、可成り高値⁵⁾を示すものである。

Aisenberg¹⁵⁾の論文より引用

	QO ₂	Q _{CO₂} ^{O₂}	Q _{CO₂} ^{N₂}	Warburg Quotient
白血球 (家鼠)	— 9	2	20	0.2
白血球 (人)	— 0.4	3.01		8.0
滑平筋 (人の胃)	— 1.3	0.9	2.3	0.7
滑平筋 (猫の腸)	— 2.6	0.4	6.1	0.2

従つてその被検組織への混入は、計測値に無視し得ない影響を及ぼすことがあるので組織検索によつて、これ等の細胞の含有度を検することが必要で、著者もこの点に留意し、又組織の採取にあつては、可及的これ等の

部位をさける様努力した。

2) 計測値の調整に関する問題

i) 基質の濃度差による計測値の相異

第6表は、膀胱腫瘍の1例(症例13)に於ける基質 (Glucose) の濃度差による呼吸及び解糖値の変化を示す。

基質を全く加えなかつた場合と M/100 Glucose 3 cc を加えた場合では解糖値に著しい相違が生ずる。即ち基質非添加の場合には好気性にも、嫌気性にも解糖値は半減する。

これに反し呼吸値は基質を添加しない方に上昇がみられる (Crabtree 効果)。

又 Glucose濃度をM/ 100からM/ 800 と稀釈しても解糖値、呼吸値に著しい変化はみられない。

ii) 計測値の時間的關係

第7表は膀胱及び腎腫瘍の各1例の同一組織を2分して、各4,22時間及び3,20時間の氷室保存後の計測値を示す。腎腫瘍において、長時間保存後に呼吸及び嫌気性解糖にいちじるしい低下をみた。

一般に腎及び膀胱腫瘍においては、24時間前後の氷室保存の後には、呼吸量、嫌気性解糖量に低下が、好気性解糖量にはむしろ上昇がみられることが多く、この呼吸及び嫌気性解糖の減衰度は、膀胱腫瘍におけるより腎腫瘍において著しい。

したがつて Warburg Quotientを算出すると、長時間氷室保存後では、同値の上昇がみられるので、このこと

第6表 基質の濃度差による呼吸及び解糖の変化

基 質	glucose 非添加	M/800 glucose	M/400 glucose	M/200 glucose	M/100 glucose
呼 吸	4.1		3.2		3.5
好気性解糖	2.6	4.0	3.8		4.1
嫌気性解糖	7.36	15.8	15.6	16.0	14.5

第7表 剔出より測定迄の時間の差による計測値の差

症 例	測定迄の時間	—QO ₂	Q _{CO₂} ^{O₂}	Q _{CO₂} ^{N₂}	Q _{CO₂} ^{O₂} /—QO ₂
膀胱腫瘍 症例20	4時間	6.3	8.3	20.7	1.3
	22時間	5.5	8.4	22.5	1.5
腎腫瘍 症例 4	3時間	1.5	2.8	7.1	1.7
	20時間	0.6	2.2	2.2	3.7

第1図 膀胱腫瘍の一例の計測経過 (症例8)

第2図 膀胱腫瘍の一例の計測経過 (症例15)

を充分考慮し、著者は資料獲得後総べて2～5時間で計測を行うことを原則とした。

次に測定開始後の呼吸及び好嫌気性解糖値の推移を膀胱腫瘍の3例(症例8, 19, 22)に140分間追跡した結果は、図1, 2, 3の如くである。

好嫌気性解糖値の20分経過後の減衰度は大きく、症例によつては解糖値がほぼ半減している。之に反し呼吸値は最初の20分を経過したものの方が増加している。従つてマノメーターを恒温槽にセットしてから計測までの時

第3図 膀胱腫瘍の一例の計測経過 (症例18の Biopsy material)

間を規定することは絶対に必要である。

著者は、マノメーターのセットに要する時間も考慮して、呼吸、好嫌気性解糖の順にセットすること、全マノメーターセット後15分経過後より測定開始することにしてゐる。

3) 計測に必要な注意事項の総括

前述した如く、Warburg Quotient は好気性解糖と呼吸量の比であるので、これ等の計測値に影響を及ぼす因子を考慮し、出来るだけ同じ条件下で計測を行わねばならない。

次に計測値に対する影響の大なるものゝ順はこれ等の因子を一括する。

1) マノメーターを恒温槽にセット後から計測迄の時間を規定する。

充分な呼吸の開始が起らないままに計測すると Warburg Quotient が大きく現われる。

2) 組織採取後あまり長時間を経過すると呼吸量は減衰し、之に反し好気性解糖量には減衰が少ないので Warburg Quotient が大きく現われる。

3) 対象組織があまり小さいと Warburg Quotient の値に大小が生じ不安定である。

呼吸解糖の計測とも乾燥重量で5mg、又はそれ以上の試料が希ましい。

4) 対象組織に上皮細胞部分が少いと計測値が低くあらわれる。例えば膀胱腫瘍症例10の如く計測値が低値となるが、Warburg Quotient には大きな影響がない。

5) 切片の薄さは特に厚くない限り Warburg Quotient に大きな影響はないが、Wet Weight 測定前に計測し

第8表 腫瘍、非腫瘍組織の呼吸と解糖（癌の生化学 第22表より引用）
癌生化学第22表より引用

組織群	組織の種類	QO ₂	Q _{CO₂} ^O	Q _{CO₂} ^{N₂}	Meyerhof Quotient	Warburg Quotient
悪性腫瘍	Flexner Jobling (ネズミ) Carcinoma	— 7.2	25	31	1.3	3.9
	上皮性 Carcinoma (ヒト)	— 5.1	14	21	1.7	3.1
	円形細胞肉腫 (ヒト)	— 4.9	15.6	27.9	2.5	3.2
良性腫瘍	膀胱乳頭腫 (ヒト)	—13	16	26	0.8	1.2
	鼻たけ (ヒト)	— 5.2	4.6	14	1.9	0.92
静的状態の正常組織	筋膜 (ヒト)	—極小	極小	極小		
	腸粘膜 (ネズミ)	—12.4	1.6	3.5	0.2	0
	肝臓 (ネズミ)	—11.6	0.6	3.3	0.2	0
	腎臓 (ネズミ)	—21	0	3.2	0.2	0
	脾臓 (イヌ)	— 3.2	0	4.2	1.3	0
	脾臓 (ウサギ)	— 4.6	0	3.4	0.7	0
	顎下腺 (ウサギ)	— 4.1	0	3.3	0.8	0
	甲状腺 (ネズミ)	—13	0	2.1	0.2	0
動的状態の正常組織	胸腺 (3週ネズミ)	— 5.3	0.6	8.2	1.4	0.1
	リンパ腺 (正常ヒト)	— 3.8	2.2	4.7	0.7	0.58
	精巣 (ネズミ)	—12.3	7.2	8.5	0.1	0.59
	扁桃腺 (正常ヒト)	— 5.1	3.4	12.8	1.8	0.66
	扁桃腺 (肥大ヒト)	— 9.3	9.2	18	1.2	0.94
胚組織	ニワトリ胚 (3—5日)	—10	1.1	20.6	2	0.1
	大脳 (皮質ネズミ)	—10.7	2.5	19.1	1.6	0.2
	網膜 (ネズミ)	—30.7	4.5	8.8	1.4	1.5

ておいて、その単位重量あたり幾切片とあらかじめ規定しておいた方がよい。

B) 呼吸及び解糖値の意義について

1) 文献的考察

Pasteur 以後、組織の解糖及呼吸の關係に多くの metabolic Quotients, QO₂, Q_{CO₂}^O, Q_{CO₂}^{N₂}, Pasteur Effect $\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{Q_{CO_2}^{N_2}}$, Meyerhof Oxidation Quotient $\frac{Q_{CO_2}^{N_2}-Q_{CO_2}^{O_2}}{1/3-Q_{O_2}}$ 等が規定されて來た。そして Warburg¹⁰⁾ は Fermentation Excessをあらわすものとして、 $\frac{Q_{CO_2}^{N_2}}{Q_{O_2}}-2$ なる系数を規定し、これが腫瘍に於ては陽性、正常組織では陰性であると考えたが、後にこれが全ての場合に適用し得ないことが明らかになった。

しかし、この様な系数によつて癌の特異性をあらわそうとする彼の試みは、Warburg Quotient $\frac{Q_{CO_2}^{N_2}}{Q_{O_2}}$ によつて結実したように思われる。

即ちこの Warburg Quotient は第8表の如く正常の成育組織では一般に極めて低く (0~0.1), これに反して悪性腫瘍では著しく高値 (3.1~3.9) を示す。又良性の腫瘍でも高値を示すが、悪性のものに比較すれば低値

である (1.0以下)。

即ち、良性のものは悪性のものに比し未だ酸化的代謝がまさつてゐると考えられる。

このように Warburg Quotientなる指標により、非腫瘍組織、良性及び悪性腫瘍の特性を数的に表現し得る可能性が示された。

又第8表に見る如く、非腫瘍組織でも動的状態にあるものは、癌組織よりは低値を示すとはいえ、静的状態にある組織より高い Q_{CO₂}^{N₂}, Q_{CO₂}^O 値を示し、成長のあるところには常に高い解糖をみることを示している。

Aisenberg¹²⁾によれば、動物腫瘍の嫌気性解糖値は、一貫して20以上であり、一方人の腫瘍でも、多くのものが Q_{CO₂}^{N₂} 10~20の値を示し、動物腫瘍に比して人腫瘍組織の Q_{CO₂}^{N₂} 値の低い事を、動物における実験腫瘍に比して人体では 100%に近い腫瘍細胞塊が得られないためと考へている。

又腫瘍組織は、酸素中においても可成りの解糖を示し、多くの腫瘍の好気性解糖値 Q_{CO₂}^O は10以上である。正常組織では好気性解糖は一般に低値である。即ち多く

第9表 人の腎腫瘍の呼吸と解糖

症 例	測 定 部 位	測定迄の 時間	$-QO_2$	$Q_{CO_2}^O$	$Q_{CO_2}^{N_2}$	Warburg Quotient
1	非腫瘍部	12時間	4.8		3.9	
	腫瘍部	"	0.6	0.3	0.8	0.5
2	非腫瘍部	3時間	4.9	0	4.1	0
	腫瘍部	"	3.1	2.8	7.7	0.9
3	非腫瘍部	3時間	5.1	— 0.1	4.3	—0.02
	腫瘍部	"	2.9	5.2	7.5	1.8
4	非腫瘍部	3時間	3.0	0.1	3.8	0.04
	腫瘍部 (黄色部)	"	2.0	2.8	7.1	1.4
	腫瘍部 (白色部)	"	0.3	0.3	0.4	1.0
5	非腫瘍部	4時間	2.6	0.2	3.0	0.01
	腫瘍部 (黄色部)	"	2.3	4.2	8.8	1.8
	腫瘍部 (白色部)	"	0.9	0.3	0.2	0.3

の正常組織は、嫌気性解糖値5以下、又好気性解糖値0~1のものが多い。

正常組織中例外的に高い好嫌気性解糖値を示すものは、脾、卵巢⁹⁾、内分泌系の器官⁴⁾、神経原性の組織^{4) 5)}及び造血組織^{5) 16)}のみであり、正常組織でも活性が高いと思われるもの程好嫌気性解糖値は高いことを示す。

さて如上の諸見解に立脚して、著者の実験結果を腫瘍組織の悪性度、浸潤度等との関連に於て分類した結果が第9表、第10表、及び第4図、第5図である。

2. 腎腫瘍における計測 (第9表)

腎腫瘍の計測は、現在迄5例に行つたに過ぎないが、うち症例1は、その呼吸及び解糖値が他腫瘍に比し極めて低値を示した。又 Warburg Quotientを算出すると、0.5と低値であつた。

組織的には、腫瘍は大型の所謂淡明細胞のみからなり、これが腺管状に近い排列をなし、核の異形性、ミトーゼ像はほとんど見られず、むしろ腺腫の像を呈した。しかしこの腫瘍の径は最大径約10cmに達し、Bell¹⁸⁾の考えに従つて低い悪性度の腎腺癌として取扱つたが、この症例が高血圧と動脈硬化を有していたことも、Ayitz¹⁷⁾が腺腫の成因の第1に動脈硬化をあげていることと照合し本腫瘍の腺腫なることを強く示唆しているものと思う。

腎腺腫は、その大部分が直径1cm以下であり、このような大きな腺腫は珍しい^{9) 17) 18)}。

又腺腫のうち、このような淡明細胞型のものと低い悪性度の淡明細胞癌の鑑別は困難であり、呼吸及び解糖の計測はその鑑別法として有意義と考えられる。

更に第2例以下の計測結果より、腎腫瘍においては、その Warburg Quotient がほぼその悪性度と平行関係

を有するとはいえ、同一腫瘍内においても、尿管類似の構造から全く無構造な腫瘍細胞の集合を示す所まで非常に多様性の組織像を示すことが多いのであり、その呼吸及び解糖量も又部位によりかなりの変動あることを示した。

一般に腎腫瘍では肉眼的に黄色脂肪様の外見を呈する部分とこれより白色に近い色調で硬い結合組織様の部分に大別される。

著者は第4例及び第5例に於て、これ等の部位を別々に計測したが、明らかに、Warburg Quotient は後者において低値を示した。

組織所見では、黄色部はほとんど100%近い腫瘍細胞の集団であり、之に反し灰白色ないし黄白色の部分は腫瘍細胞含有度低く、間質組織の占める割合が多く、且つ腫瘍細胞自体にもアτροφイーを見ることが多いようである。

腎腫瘍の予後を決定する腫瘍側の因子として組織悪性度、被膜への浸潤、静脈腫瘍栓塞の有無、腫瘍の大きさ及び腫瘍によつておきかえられた腎組織の割合をあげ得るが、著者は腫瘍を構成する上記両成分の割合も重視すべきで、灰黄白色部の占める割合の大なるものほど悪性度は低いのではないかと考える。

又かかる結合組織部が、腫瘍組織中の退行性変化を示す部位に発生すると想定するならば、その割合は退行性変化の大小を、又その部位と腫瘍細胞含有度の高い黄色部の関係は、腫瘍発育の方向を示す指針となると考える。

3) 膀胱腫瘍における計測

膀胱腫瘍は22例につき計測を行つたが、先づこの22例を、Broders¹⁹⁾の悪性度の分類法及びJewett²⁰⁾の浸潤

第10表 膀胱腫瘍22例の悪性度と浸潤度の相関

浸潤度 悪性度	0	A	B ¹	B ²	C	D
I	8					
II	3	2				
III		2+ 1?	2	1	1	
IV				2		

第4図 膀胱腫瘍の悪性度と Warburg Quotient

度によって分類すれば、第10表の如くなり、悪性度の増加につれて相関的に浸潤度が増すとはいえ、悪性度Ⅲ度の7例は浸潤度AからC迄広く分布する結果となった。更にこれ等 Warburg Quotient と組織悪性度、浸潤度との相関において分類したものが第4図及び第5図である。

計測値が悪性度、浸潤度の進行とよく一致することを示したが、乳頭腫症の1例の一部より得た浸潤無く悪性度もⅠ度程度の高い分化度を示した検体（症例14）が Warburg Quotient 1.7を示し、同症例の他部より得た検体（症例22）は Warburg Quotient 3.5であり、同部は組織的に筋層にも浸潤を証明した。即ち斯様に一部既に悪性変化を起している乳頭腫症に於て組織的には未だ良性の病態を示す部分も、呼吸及び解糖の態度は、既に悪性腫瘍細胞としての活性を示したものと考える。

現在、膀胱腫瘍を始めとする尿路粘膜腫瘍は再発傾向

第5図 膀胱腫瘍の浸潤度と Warburg Quotient

第6図 非腫瘍部粘膜の Warburg Quotient

つよく、又より悪性のものと変り易い傾向を有し、臨床的予後も芳しいものではないので、その組織学的良悪にかかわらず、すべて癌腫として取扱われる傾向が強いのであるが、著者は腫瘍周辺の膀胱非腫瘍部粘膜を19例に計測、第6図の如き結果を得た。

即ち非腫瘍部粘膜は Warburg Quotient 0.6前後の値を示し、すべて 1.0以下に分布する。したがって、著者は腫瘍に於ても Warburg Quotient 1.0以下のものは、たとえ個々の呼吸値、解糖値は増していても、非腫瘍部粘膜と同程度の呼吸、好気性解糖量のバランスを有するものと考え、その Warburg Quotient による膀胱腫瘍の良性、悪性判定基準を 1.0と定めることとした。

第11表 $Q_{CO_2}^{N_2}$ 値と腫瘍の性状（非浸潤性及び粘膜下浸潤16例）

	腫瘍の大きさ			腫瘍の発生数		再発の有無	
	小指頭大以下	指頭大以上 鳩卵大迄	鶏卵大以上	単 発	多 発	計測の前後に 再発の無いもの	計測の前後に 再発あるもの
$Q_{CO_2}^{N_2}$ 値 14以下	6	3	1	5	4	8	1
$Q_{CO_2}^{N_2}$ 値 14以上	1	3	4	2	5	4	3

第12表 Biopsy Material と剔出標本の呼吸及び解糖

症例	測定対象	顕鏡的所見		測定迄の 時間	QO_2	$Q_{CO_2}^{O_2}$	$Q_{CO_2}^{N_2}$	$Q_{CO_2}^{O_2} / -QO_2$
10	剔出標本	悪性度 浸潤度	I 度 0	4 時間	2.8	2.1	6.4	0.8
	Biopsy material	悪性度 浸潤度	II 度 不明	5 時間	5.3	5.0	10.8	0.9
15	剔出標本	悪性度 浸潤度	II ~ III 度 A ~ B ₁	3 時間	4.0	6.6	20.6	1.7
	Biopsy material	悪性度 浸潤度	III 度 不明	4 時間	3.4	6.3	20.8	1.9
19	剔出標本	悪性度 浸潤度	II ~ III 度 A	3 時間	4.0	8.7	14.0	2.2
	Biopsy material	悪性度 浸潤度	II 度 不明	4 時間	5.0	6.5	19.3	1.3
20	剔出標本	悪性度 浸潤度	III 度 B ₂	22 時間	2.5	6.4	10.6	2.6
	Biopsy material	悪性度 浸潤度	III 度 不明	7 時間	4.0	16.0	20.1	4.0
22	剔出標本	悪性強 浸潤度	II ~ III 度 B ₁	4 時間	3.5	12.3	14.9	3.5
	Biopsy material	悪性度 浸潤度	II 度 不明	2 時間	4.5	20.2	14.4	4.5

ちなみにこれを癌腫としての病理学的特性である浸潤性発育との相関に於て観察すると、粘膜下浸潤例、即ち浸潤度A以上を示せる11例のうち、2例（Warburg Quotient いづれも 0.7）をのぞきいずれも Warburg Quotient 1.0以上を示した。とくに浸潤が筋層に及んでいる症例 17から症例 22迄（浸潤が粘膜下に及ぶのみである症例19をのぞく）5例では、いづれも $Q_{CO_2}^{O_2}$ 値 6.0 以上を示すとともに、 $-QO_2$ 値に減少傾向がみられ、又 $Q_{CO_2}^{O_2}$ 値の上昇の割に $Q_{CO_2}^{N_2}$ 値の増加がみられない。即ち呼吸の阻害が著明となり、嫌気性解糖にかわつて、好気性状条件下での解糖が盛んとなつて来ることを示す。

又上記の如き浸潤性の著明な症例17以下の症例をのぞき、症例 1 から16例迄の症例では、嫌気性解糖値が、最小 9.3（症例 9）から、最大27.4(症例16)に及ぶが（特に間質組織の混入の多かった症例10をのぞく）、腫瘍の

大きなものほど、多発するものほど、再発の傾向の多いもの程、 $Q_{CO_2}^{N_2}$ 値が大となる傾向を示す結果が得られた。

即ち $Q_{CO_2}^{N_2}$ 値14以下の9例、14以上の7例の2群に分けてみると、第11表の如くになり、その間の関係が明らかである。

又高い $Q_{CO_2}^{N_2}$ 値を示す腫瘍は、一般に肉眼的にも絨毛の発育よく、組織学的にも上皮細胞層が厚く重畳し、絨毛中心部間質、及び粘膜下間質繊細であり、又反対に $Q_{CO_2}^{N_2}$ 値低値を示すものは、絨毛構造少く、間質部広く、肉眼的に充実性のものが多い。

最後に手術時得た検体と術前の生検より得た検体との計測値を第12表に並記した。

一般に膀胱腫瘍生検においては、その浸潤度を判定出来るほど充分に深層まで検体を得ることは不可能である。しかし、その悪性度、浸潤度を知ることは、治療方

第13表 腫瘍、非腫瘍組織の呼吸と解糖の要約

	呼 吸 量	好気性解糖	嫌気性解糖	Warburg Quotient
腎 組 織	— 3 — 8	— 1.0 — 0.2	4 ~ 10	— 0.2 ~ 0.1
腎 腺 癌	— 2 — 4	2 ~ 5	6 ~ 9	0.5 ~ 2.0
膀胱粘膜	— 0.5 — 1.0	0.5 ~ 1.0	1 ~ 3	0.5 ~ 1.0
膀胱腫瘍	— 3 — 7	2 ~ 10	10 ~ 20	0.4 ~ 5.0

(単位 Ml/mg. hour)

針を定め、又予後を判定する上に重要なことはいうまでもない。

一般に生検による腫瘍の判定は、表層部の悪性度、即ちその未分化細胞の量のみによつて判定されざるを得ない。

しかし、第10表にも示す如く、腫瘍悪性度と浸潤度とは相関々係を有するとはいえ、必ずしも平行関係を示すものではない。

したがつて悪性腫瘍のもつとも著しい特性である浸潤性発育の有無は、悪性度のみからは判定し難い。

この点、著者の Warburg Quotient の計測値をもつてすれば、その生検検体から、腫瘍の浸潤性を判定するのに役立つものと考ええる。

V 結 語

1) 膀胱及び腎腫瘍の呼吸及び解糖量の計測の結果は、第13表に要約した。

腎及び膀胱非腫瘍組織の代謝量の比較では、明らかに腎組織の代謝量が大であり、組織活性と代謝量に比例関係があることを示したが、他方腎臓及び膀胱腫瘍組織においては、この関係は逆となり、膀胱腫瘍のそれの方が腎腫瘍より明らかに高い糖代謝量を示す。

2) Warburg によつて好気性解糖と呼吸の比、即ち Warburg Quotient が悪性腫瘍において高値を示すことが認められたが、著者は腎腫瘍の5例及び22例の膀胱腫瘍について呼吸及び好気性解糖値の比より Warburg Quotient を算出し、これが組織学的悪性度及び浸潤度と相関々係のあることをみた。

即ち腫瘍が悪性化するに従つて呼吸の阻害と、好気性解糖量の増加がみられ、したがつてその比は増加する。

又 Warburg Quotient は腎腫瘍が膀胱腫瘍より低値を示すようであるが、非腫瘍部組織の Warburg Quotient との比較では両者に大きな隔りはない。

3) 一般に腎腫瘍は、肉眼的に黄色脂肪様部及び黄白色、又は灰白色の結合組織様の硬い部分を混在するが、前者はほぼ 100% 近い腫瘍細胞からなり、Warburg Quotient 高く、これに反し、後者は、結合組織及び atrophy におちいつた腫瘍細胞の占める割合が多く Warburg Quotient が低い。したがつて腎における腫瘍部の占める割合がその予後を支配するというが、腫瘍中両部の占める割合も考慮すべきであると思う。又両者の関係をみるにより、腫瘍の発育、退行状態、及び発育退行の方向を推測し得ると思われる。

4) 腎腫瘍計測の機会には5例にすぎないので、結論は下し難いが、淡明細胞型腫瘍と顆粒細胞型腫瘍との間では Warburg Quotient に差異は認め難いようである。

5) 膀胱腫瘍においては、組織学的に低い悪性度を有するものでも、泌尿器粘膜に連続的に広範に発育するもの、又多中心的に(転移性に)処々に多発するものでは、その臨床的悪性度は極めて高いと考えられる。著者の16例という少い対象ではあるが、このような傾向を有するものでは、その嫌気性解糖値は高値を示す。

又反対に腫瘍が未だあまり大きくなく、多発性をみないものでも、この値の高値であるものは、その旺盛な発育が推測される。

一方浸潤性発育の強いものでは、呼吸の阻害による呼吸量低下と、嫌気性解糖値にかわつて、好気性条件下での解糖値の増加が目立つ。

即ち、この結果は Warburg の云う成長の盛んな組織では、一般に解糖が高く、異常成長のある組織では、好気性解糖が高いという見解を支持する。

5) 膀胱腫瘍において、術前その生検によつて組織像を検することは、その治療方針の決定に重要であるが、従来の生検法による組織学的検索では、その浸潤の度合を知り得る程充分深層迄検体を得ることは出来ず、した

がつて細胞の未分化度の判定のみによつて、これを推測し得るにとどまる。しかし、腫瘍の Warburg Quotient の計測を補足することによつて、かなり正確にその浸潤度を推測し得るものと考ええる。

6) 著者は腎及び膀胱腫瘍の他に前立腺、睪丸腫瘍等についても計測を行つたが、かかる計測には常に腫瘍細胞と間質の量的制約をうけるものであり、又切片に作成することの難易等すべての腫瘍を同一の基盤で論ずることは出来ない。したがつて今回は比較的純粋な形で腫瘍細胞の得られ、且つ材料の豊富な膀胱腫瘍を主対象として、計測を行い、臨床的見地から検討したが、解糖と呼吸は常に一環したエネルギー代謝として行われるものであり、既に第1,2,3,図に示した如く、計測初期にみられる高い乳酸発生及びその後徐々に起こる呼吸による酸素消費等の相関に腫瘍組織、非腫瘍組織的特性の有無その他2,3の点につき、もう少し検討してみる心算である。

稿を終えるに当り、終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師百瀬教授並びに種々病理組織所見を教示された本学病理学教室滝沢教授に深甚の謝意を表し、又御助言いただいた本教室三橋講師に感謝いたします。

文 献

- 1) Weinhouse, S.: Adv. Cancer Res., 3, 296, 1953.
- 2) Weinhouse, S.: Science, 124, 267, 1956.
- 3) Dickens, F. and Glocke, G.E.: Biochem. J., 27, 832, 1933.
- 4) Warburg, O., Posner, K. and Negelin, E.: Biochem. Z., 152, 309, 1924.
- 5) Fujita, A.: Biochem. Z., 197, 175, 1928.
- 6) Rosenthal, O. and Lasnitzki A.: Biochem. Z., 196, 340, 1928.
- 7) 吉川春寿他: ワールブルグ検圧計, 南江堂 162 頁, 第 6 章試料の調整.
- 8) ワールブルグ検圧計, 南江堂 101 頁, 第 4 章使用法.
- 9) Felix Largiader: Urologia internationalis, 6, 273, 1958.
- 10) 辻一郎: 日本泌尿器科全書 5, 金原出版 55 頁,

第 3 章膀胱腫瘍.

- 11) Dickens, F. and Paley, D.: J. lancet, ii, 1929, 1930.
- 12) Alan, C. Aisenberg: The Glycolysis and Respiration of Tumors, Academic Pres Inc. Lohdon.
- 13) Warburg, O.: Biochem. Z., 184, 484, 1927.
- 14) 藤井隆: 癌の生化学, 医学書院 23 頁, 癌組織細胞の生化学.
- 15) Kubowitz, F.: Biochem. Z., 204, 475, 1929.
- 16) Waren, C.O.: Cancer Research, 3, 621, 1943.
- 17) Apitz, K.: Virch. Arch. fur Pathol. Anat. u Physiol. u fur Klin. Medizin., 311, 285, 1944.
- 18) 赤坂裕: 日本泌尿器科全書 2 121 頁第 3, 4 章腎, 腎盂, 尿管の腫瘍.
- 19) Albert, C. Broders: J. Urol., 28, 199, 1932.
- 20) Jwett, et al.: J. Urol., 55, 366, 1946.
- 21) 今井環: 基礎医学最近の進歩, 解剖病理編 2, 医歯薬出版, 269 頁.
- 22) 中川論, 中川昌一: 癌研究の進歩, 第 2 版, 医歯薬出版 538 頁, 担癌生体の系統的变化.
- 23) 遠藤英也: 癌の生化学, 医学書院 285 頁, 癌宿主相互関係.
- 24) 杉村隆也: 癌研究の進歩, 医学書院, 435 頁, 癌の生化学.
- 25) Seigo, M.: Biochem. Z., 142, 334, 1923.
- 26) Warburg, O.: Biochem. Z., 142, 317, 1923.
- 27) Warburg, O.: Biochem. Z., 152, 51, 1924.
- 28) Kinoshita, R.: Transactions of The Jap. Pathol. Society, 27, 713, 1937.
- 29) Orr, J.W. and Strickland, L.H.: Biochem. J., 35, 479, 1941.
- 30) Dickens, F. and Weil-Malherbe, H.: Cancer Research, 3, 73, 1943.
- 31) 太田邦夫: 癌研究の進歩, 第 2 版, 医歯薬出版, 645 頁, 癌の形態的診断.
- 32) Fleishmann, W. and Kubowitz, F.: Biochem. Z., 181, 395, 1927.
- 33) Serge, K.: Urological internationalis 7, 256, 1958.

(昭和38年4月30日受付)