膀胱癌組織における plasminogen activator activity の研究

金沢大学医学部泌尿器科学教室 小 島 明
(主任: 黒田恭一教授)

STUDIES ON PLASMINOGEN ACTIVATOR ACTIVITY IN CANCEROUS TISSUES OF THE BLADDER

Akira Kojima

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa
(Director: Prof. K. Kuroda)

The localization of fibrinolytic activity and plasminogen activator concentration in normal and cancerous tissues of the bladder were investigated by either Todd's method or Astrup and Albrechtsen's method. Specimens were obtained from 28 patients who had undergone partial cystectomy for bladder cancer; 25 cases of transitional cell carcinoma and 3 cases of squamous cell carcinoma. The results obtained are as follows:

1. Lysis areas of fibrin film which were produced by an activator of plasminogen could be demonstrated in relation to the injured or destroyed epithelium and cancer cells, and to the venous channels in the muscular and serosal layers. However, the venous channels distributing over the tumor stroma showed less fibrinolytic activity. Intact bladder epithelium and cancer cells were fibrinolytically inactive.

2. The plasminogen activator concentration of the cancerous tissues of Grade II to IV was significantly higher than that of the corresponding normal mucous membranes and of the Grade I cancerous tissues, $p < 0.05$.

3. Analysis of the literature concerning fibrinolysis activators and inhibitors in cancerous tissues and the present findings permit the suggestion that the cancerous tissues are maintained in the depressed fibrinolytic condition due to an excess of the inhibitors over the activators and this condition may contribute to the growth of cancer.

結 言

plasmin (線維素溶解酵素, 以下線溶酵素と略す) は血液中に不活性の状態で存在する plasminogen が, 血中や体液中に存在する activator によつて賦活化されたもので, 1種の蛋白分解酵素である。もともとこの酵素系は血液凝固系と平行して, 主として出血傾向や, アレルギーなどとの関連においてその生理的意義が論ぜられており, これらの関連文献は極めて多数にのぼっている。近年, この酵素系は癌, 特にその局所発育や, 転移形成過程において, その病態生理学的意義が注目されるに至っている^{1)~13)}。またこの方面の実験的, 臨床的研究も数多く発表されているが, 一般に癌の発育進展や転移形成には癌組織もしくは癌細胞の凝固・線溶系, また血液

のそれらが密接に関連していると考えられている。しかしなお細部において意見の一致をみない点も多く, 特に癌細胞自体の有する凝固・線溶の状態は動物種属間や, 癌の種類によつても異なり, 今後の詳細な研究が望まれている。

癌患者において, 凝固・線溶のもつ意義の大きいことは経験的にも知られており, たとえば癌患者に血栓多発傾向が強く, 時には血栓形成から癌の存在が推定されることも多い。このような事実は1965年 Torouseau により指摘されたといわれている。微細なかつ広汎な血栓形成は, 二次的に線溶活性亢進をひきおこし, いわゆる disseminated intravascular coagulation (DIC) を発症する可能性を温存するものといわれる。泌尿器科領域におけ

る凝固・線溶の臨床的観察は主として前立腺癌、特に骨転移を有する症例の出血傾向、血漿 fibrinogen 低下については古くから注目されており^{14)~16)}、前立腺癌組織および転移巣組織の抽出液に強い線溶能を証明した Tagnon et al.¹⁷⁾¹⁸⁾ (1952, 1953) は、これらの臨床症状は癌組織中の線溶活性化物質が血中に放出された結果であろうと推論した。このような前立腺癌あるいは前立腺肥大症手術症例における出血傾向発現の報告は多数にのぼっている。Gormsen and Hansen¹⁹⁾²⁰⁾ (1961, 1963), Ladhehoff and Rasmussen²¹⁾ (1961) らは、前立腺手術時における線溶亢進と共に血栓形成能の亢進についても報告し、それは前立腺組織が plasminogen activator と共に thromboplastic material を高濃度に含有するためとしている。教室の一連の研究においても、黒田ら²²⁾ (1962), 向來²³⁾ (1965) らは前立腺癌および前立腺肥大組織における plasminogen activator activity の高いこと、さらにかかる組織中活性物質に基づく前立腺手術後の線溶亢進について報告した。

さて一方膀胱に関する線溶の研究は少なく、最近における教室の研究^{24)~29)}のほか、杉浦³⁰⁾³¹⁾ (1973) の動物実験の成績が散見されるにすぎない。膀胱は尿貯留臓器であり、従つて尿中に生理的に含有される plasminogen activator の1つである urokinase とたえず接触している特殊な環境下にある。かかる観点から、膀胱組織、特に膀胱粘膜上皮細胞の線溶系の検討は極めて興味深く、また膀胱癌の発生や、治療との関係もまた無視できないものがあると考えられる。たとえば O'Meara³²⁾ (1968) は癌組織における fibrin 沈着は癌塊拡大にとり有利な効果を有するとし、Back et al.³⁾ (1966) は腫瘍周囲の fibrin

沈着が浸潤性発育上の第1因子であり、そこに発生するであろう fibrinolysis は fibrin 代謝産物を介して、腫瘍細胞に対し栄養的役割を与えるかもしれないと述べている。

著者はかかる膀胱癌に関連した線溶系の臨床的興味に基づき、膀胱癌組織およびその周辺正常膀胱組織について、線溶活性の局在および局所的 plasminogen activator activity の検討を行い、2, 3の興味ある知見を得たので報告する。

実験材料および方法

1. 膀胱組織

膀胱癌に対する膀胱部分切除術施行時に得られた癌病巣を含む膀胱壁、および同一膀胱で、腫瘍存在部とほぼ対称的位置にあたる遠隔部正常膀胱壁約 1×1 cm を実験に供した。これらの材料は直ちに実験に用いるか、または使用時まで -20°C に凍結保存した。組織はすべて脂肪組織を除去し、氷冷生理食塩水にて3回洗浄し、血液成分を十分洗い流した。なお腫瘍部は第1図に示すごとく、病理組織学的検査用、組織化学的検査用および組織 activator 測定用に分割し、それぞれ実験に供した。

2. bovine fibrinogen

すでに述べられているごとく²²⁾、新鮮な牛蔞酸ソーダ加血漿を硫酸バリウムにて, prothrombin および凝固促進因子 SPCA (VII因子)などを吸着除去した後、 4°C 氷室内において硫酸アンモニウム飽和液を反復沈澱、溶解を3回くり返して得られた fibrinogen 分画を一夜透析し、不溶性物質を除去してペロナル緩衝液 (pH 7.6, $\mu = 0.15$) に 0.5%, および 0.1% の濃度にそれぞれ希釈して用いた。plasminogen free fibrinogen は bentonite 吸着

第1図 材料のとりかた

法により作製し、これを 0.1% fibrinogen 溶液とし、fibrin plate (後記) を作り、urokinase (Green Cross Corp. Osaka) の 50 Ploug units/ml の 0.03ml を plate 上に滴下し、37°C、18時間 incubation 後、fibrin 溶解の認められないことを確かめて、実験に供した。

3. bovine thrombin

bovine thrombin (Thrombin topical, park Davis & Co., Detroit, Mich.) は生理食塩水にて 50 NIH units/ml に溶解して用いた。

4. 組織化学的観察 (fibrinolysis autography)

Todd³³⁾ (1959) の方法に準じ、すでに述べられているごとく²⁵⁾、組織は 8 μ の厚さに凍結切片 (cryo-cut, American Optical Co. 製 Cryostat 使用) を作製し、これをスライドガラス上にはりつけ、直ちに、この組織切片を中心に 3.0×2.5cm の広さに、0.5% fibrinogen 液 (上記) 100 μ l と thrombin 液 (上記) 10 μ l を水平なガラス板上にて手早く混和し、切片上に fibrin film を作製した。これを水平ガラス板上の湿箱 (室温) に 30 分静置し、ついでこれらをあらかじめ 37°C に加温した湿箱内に移し、incubation 5 分、10 分、20 分、30 分、50 分の順に取出し、直ちに 10% ホルマリン生理食塩水にて固定した。1 時間以上固定し、流水にて洗浄後、Harris の alu mhematoxylin 液中で 30 分間染色し、グリセリンゲラチンにて封入、鏡検した。

5. 組織 activator activity 測定

測定法は Astrup and Albrechtsen³⁴⁾ (1957) の方法に準拠して行つた。

a. standard fibrin plate

0.1% bovine plasminogen-rich fibrinogen 液 8 ml を底面の水平な直径 8.5 cm のシャーレ中に分注し、上記 thrombin 液 0.2 ml を加え、泡のたたぬよう混和し、水平ガラス板上に 30 分静置し、その底面に fibrin plate を作製した。

b. heated fibrin plate

上記 standard fibrin plate 中には plasminogen を多く含有しているので、これを破壊するため、fibrin plate を 85°C、30 分間均等に加温し、冷却後実験に供した。

c. 組織抽出液

膀胱部分切除術により得られた腫瘍を含む膀胱壁を、腫瘍部、その周囲粘膜、筋層、漿膜層にそれぞれ分離し、一方遠隔部正常膀胱壁も上記のごとく 3 層に分離し、各膀胱腫瘍症例 1 例につき、合計 7 検体を作製した。各検体 20 mg (新鮮組織定量) に対し、2 MKSCN 液

1 ml の比率で加え、氷冷下において、ポッター型ホモジナイザーにてホモジネートし、2 時間振盪抽出後、4°C、2,800G、30 分遠心し、上清を分離した。この上清 1 ml に氷冷蒸留水 7 ml を位えて希釈し、ついで pH メーターにて、1 NHCl を加えて pH 1.0 に合わせ、氷室中に約 1 時間静置した。これを 3,000 r.p.m. 10 分間遠心し、上清を捨て、遠心管を濾紙上に逆に立てて充分水分を切り、得られた沈渣に原容量の 2 MKSCN 液を加え、これに重炭酸ソーダ末を加えて pH 7.4 にもどし、その 0.03 ml を triplicate に standard および heated fibrin plate 上に滴下し、37°C 18 時間 incubation 後、heated plate の溶解のないことを確かめ、standard fibrin plate の溶解窓の長径×短径 (mm²) を組織 activator activity の値として記録した。

実験成績

1. 組織化学的観察

この観察に用いたものは移行上皮癌 10 例、扁平上皮癌 2 例である。本法においては、組織切片中の線溶活性の局在は incubation time の延長と共に、次第に増大する fibrin film の溶解、すなわち focal lysis ring として認められる。

これら組織切片の一般的な所見として、膀胱癌細胞に一致した focal lysis ring の出現は、第 2 図に示すごとく、形態的に損傷をうけたと見なされる癌細胞を中心として認められ、少なくとも無損傷の癌細胞の部分には線溶活性の局在を示す所見は認められなかつた。また正常膀胱粘膜上皮細胞も同様な所見を示した (第 3 図)。一方線溶活性が一定して認められるのは、間質内の小血管 (静脈) を中心としたもので、それらは粘膜下層には顕著ではないが、筋層、漿膜内に強く認められる (第 4 図)。また本法は本来定性的検査法であり、その成績の定量的表現には困難を感じるが、ここでは第 1 表に示すごとく、明瞭な focal lysis ring の認められた最小時間 (focal lysis time と略す) と、顕微鏡下において弱拡大 (4×10) 1 視野中の lysis ring の数を 2 視野について平均値を求め、1～5 個を (+)、6～10 個を (++)、11 個以上を (+++) として表示し、その数の増加により局所線溶の強度の指標とした。表に示すごとく、腫瘍部間質における focal lysis time は 5 分 3 例、10 分 2 例、30 分 7 例であるが、それらと腫瘍の性状、悪性度、浸潤度などとの間に一定の関連性は見出しえなかつた。腫瘍近接部膀胱壁においても、また遠隔部膀胱壁においても、focal lysis ring の局在はいずれも間質内小血管中心性である

第1表 Fibrinolysis Autography

症例 番号	年令 性	悪 性 度 浸 潤 度	腫瘍		近接正 常膀胱		遠隔正 常膀胱	
			T	R	T	R	T	R
1	58♂	I A*	10	+	30	+	10	+
2	53♀	I A	30	+	10	+	10	+
3	62♀	I A	30	+	10	+	10	+
4	32♂	I B	30	+	10	+	20	+
5	65♂	II A*	5	+	5	+	5	+
7	59♂	II A*	30	+	5	+	5	+
6	61♂	II A*	5	+	5	+	5	+
8	62♀	II B*	30	+	20	+	20	+
9	58♀	II A	10	+	10	+	10	+
10	59♀	III B*	30	+	5	+	5	+
11	68♂	IV C**	30	+	20	+	20	+
12	74♀	IV D**	5	+	30	+	30	+

* 多発性 ** 扁平上皮癌

T: focal lysis time (min.)

R: focal lysis ring

+: focal lysis ring 1~5個

+: focal lysis ring 6~10個

+: focal lysis ring 11個以上

が、これら両者における lysis ring の数は腫瘍部に比較して、増加の傾向が認められたが、これは当該切片中に lysis ring の発生が多数認められる漿膜部が含まれたためと考えられた。また lysis time についても平均的に腫瘍部では遅延する傾向がうかがわれたが、他部に比して有意の延長とは認められなかった。また個々の切片について、特に腫瘍の発育先端部間質について lysis ring を検討したが、特に著しい特徴ある所見を見出しえなかった。一般に癌塊内に含まれた間質組織には lysis ring の発生は認められないか、あるいは認められても lysis ring は不明瞭であつた(第5図)。従つて、癌塊内における線溶活性の低下が推定された。

以上の lysis ring の発生は plasminogen-free fibrinogen を用いた場合には認められず、この fibrin 溶解は plasminogen activator の作用によるものと考えられた。

この組織化学的観察を小括すると、正常膀胱粘膜細胞や腫瘍細胞が plasminogen activator activity を示すのは、共通して細胞の損傷を示す部分であり、無損傷の細胞ではこの活性が認められなかった。これらの標本における基本的所見は、間質小血管中心に plasminogen activator activity を示す focal lysis ring を認めることであり、しかもこの活性はかなり強度で、50分間の incubation

time では lysis ring は次第に拡大し、互いに融合し、切片全体におよぶ fibrin film の溶解が認められた。しかしこの plasminogen activator activity の局在、その程度に関しては、腫瘍部、近接膀胱壁などの間で有意と思われる差異は認められなかった。一方癌塊内間質には、plasminogen activator activity の局在は認められないか、又は極めて微弱であつた。

2. 組織 activator activity の測定

移行上皮癌22例、扁平上皮癌3例についての測定値は第6図に示すごとくで、一般に組織 activator 値はばらつきが大きく、平均値でみると腫瘍部 $232 \pm 152 \text{mm}^2$ 、腫瘍近接粘膜部 $213 \pm 91 \text{mm}^2$ 、同筋層部 $209 \pm 90 \text{mm}^2$ 、同漿膜部 $214 \pm 95 \text{mm}^2$ 、遠隔部粘膜部 $180 \pm 84 \text{mm}^2$ 、同筋層部 $182 \pm 90 \text{mm}^2$ 、同漿膜部 $211 \pm 151 \text{mm}^2$ であつた。従つて各部位における測定値には有意差は認められなかった。

第6図

また第7図に示すごとく、腫瘍を Broders の悪性度分類に従つて Grade I, Grade II~IV の群に分けてそれらの組織 activator 値をみると、腫瘍 Grade I $164 \pm 56 \text{mm}^2$ 、同近接粘膜 $199 \pm 88 \text{mm}^2$ 、同遠隔部粘膜 $195 \pm 86 \text{mm}^2$ 、腫瘍 Grade II~IV $286 \pm 183 \text{mm}^2$ 、同近接粘膜 $225 \pm 95 \text{mm}^2$ 、同遠隔部粘膜 $168 \pm 83 \text{mm}^2$ であつた。推計学的にこれを検討すると、腫瘍 Grade II~IV 群は、Grade I 群に比して有意の高値を示した ($P < 0.05$)。また同群は、その遠隔部粘膜群に比し有意の高値を示した ($P < 0.05$)。

第2図 腫瘍先端部の degradation を示す細胞に沿って認められる lysis areas. incubation 60分×40 (Todd 法)

第3図 膀胱粘膜上皮細胞に沿って認められる lysis areas. ×100 incubation 60分 (Todd 法)

第4図 膀胱筋層内小血管（静脈）中心性に認められる lysis areas. ×40 incubation 30分 (Todd 法)

第5図 膀胱腫瘍間質部の小血管（静脈）中心性の不明瞭な lysis areas. ×40 incubation 40分 (Todd 法)

一方腫瘍の単発例と多発例における比較検討、および浸潤度 (Jewett による) 別の検討では、有意差が認められなかった。

以上を小括すると、腫瘍部は特に悪性度が高くなると、低悪性度部や正常粘膜部に比して組織 activator activity が増強すると考えられた。

考 察

緒言においてふれたごとく、線溶に関する研究の大部分は血液凝固機構との関連において興味をもたれており、悪性腫瘍と線溶との関係は fibrinogen が癌組織、あるいはその周辺に集積し^{5) 35)}、血漿 fibrinogen 値も癌の

進行と共に増加する^{28) 36) ~40)}などの事実により注目されるに至っている。1968年 O'Meara³²⁾は癌細胞は cancer coagulante factorを有し、これが癌組織内部や、その周辺に fibrin 沈着を招来し、この fibrin 網は癌の浸潤性発育における足場を提供するとともに、周辺正常組織の線溶活性を低下せしめ、沈着した fibrin の安定化をもたらすことを述べている。さらに彼はこの fibrin 沈着は癌組織における間質の毛細血管や結合組織を増殖せしめる上に一種の刺激効果を与えるものであろうとした。Peterson⁹⁾はヒト癌に似て凝固活性の高いマウス自然発生乳癌に t-AMCHA を投与して fibrin 沈着増加を介し、癌発育抑

第7図

制を認めたと報告し、またあるものは fibrin 沈着は発育先端部における癌細胞増殖に対する生体反応として間質反応がおこることと関連し、間葉系賦活化を通じて癌に防衛的に働くものと解釈しているが⁴¹⁾、明確なことはわかっていない。また最近では癌塊内に形成された fibrin 沈着は、投与された薬剤の組織内浸透を妨害し、治療面においても問題を有するとの見解⁴²⁾も発表され、臨床的にもその意義が検討されている現状である。著者はかかる癌と fibrin 沈着、あるいは線溶との関係を背景とした立場から、膀胱癌組織の plasminogen activator activity の検討を組織化学的方法と、定量的測定法により行つたものである。

さて線溶の生理的役割は、血管内あるいは血管外に形成された凝血塊、あるいは fibrin 塊の溶解、炎症に付随した fibrin 沈着の除去などにあるとされている。膀胱などの尿路臓器では、尿中の urokinase がその内腔閉塞を防ぐことにその存在意義が認められており、そのほか前立腺、子宮など生体内の管腔状構造を有する臓器ではその分泌液中の plasminogen activator の作用がその管腔保持上重視されている。この線溶活性は血中、体液中、組織中の plasminogen activator やその他の物質により賦活化され、組織 activator の局在や分布についてはすでに

多数の報告がみられる。特に腎、子宮、前立腺などは臨床的立場から、 plasminogen activator の研究は興味深く、その研究発表も多い。これに反して、すでに述べたごとくヒト膀胱に関する発表は限られており、当教室の一連の研究以外に業績を見出すことは困難である。線溶系のうちでも組織 activator に関する研究は立ち遅れており、それは純化標品が得られにくいことに端を発すると思われるが、さらに局所線溶と全身線溶との関連を明確にする研究手段の困難さにもよると考えられる。最近、組織培養法を用いた Bernik and kwaan (1967⁴³⁾, 1969⁴⁴⁾, 1971⁴⁵⁾の研究によれば、培養中の生きた細胞からは免疫学的に urokinase type と見なされる plasminogen activator が遊離され、また一方細胞自身の内に定着する tissue type activator が存在することが認められており、同時にこれら activator に対する fibrinolysis inhibitors も認められ、その両者らの量的比率は臓器により異なることが示唆されている。久住ら²⁹⁾(1974)は膀胱組織より 0.15 MKCl, 2 MKCl, 2 MKSCN を抽出液として用い、solute type と、bound type の組織 activator を抽出し、前者は免疫学的に urokinase type と考えられるものの混在することを報告した。これらの成績は組織 activator の研究には純化標品を得にくいことから、このような研究はなお前途多難なことを示すものと言えよう。

著者の用いた組織化学的線溶局在の検討では、間質小血管(静脈)を中心とした plasminogen activator activity が一定した所見として認められたが、Todd⁴⁶⁾(1964)によれば、小血管中心性の activator activity は血管内皮細胞に由来するものとされている。癌細胞における activator activity は無傷と見なされる部分では認められず、損傷や壊死傾向にあると思われる細胞部に沿つて認められ、この傾向は正常膀胱粘膜についても同様であつた。このような所見は膀胱癌細胞塗抹標本について久住²⁴⁾(1971)が記載している。これら細胞部の線溶活性の出現は fibrinolysis activators と inhibitors の比率により影響されるものと考えられる。このことは、Hisazumi²⁶⁾(1973)の膀胱正常組織および癌組織の抽出液が urokinase および組織 activator に撰択的抑制効果を示した成績や、膀胱癌組織抽出液の Sephadex G-200 によるゲル濾過法の成績からも暗示される。彼はゲル濾過法による plasminogen activator activity を示す fractions の出現につづき、urokinase および組織 activator に対し抑制効果を示す fractions を得ている⁴⁷⁾。そのほかこの組織化学的検討では、癌と線溶局在との間に特徴ある所見は見出し

えなかつた。

組織 activator の定量的測定法では膀胱腫瘍部、腫瘍近接粘膜部、同筋層部、同漿膜部、遠隔粘膜部、同筋層部、同漿膜部について検討したが、各部位間に有意の差を認めなかつた。つとに Ladehoff⁴⁸⁾ (1962) は同様の抽出法により膀胱癌の組織 activator を測定し、その値には個人差が大きく、また癌の発生部位や悪性度との間にも特異の変動は認められなかつたとしている。著者は膀胱癌25例について、これを Broders の分類により Grade I と Grade II 以上の2群に分けて、組織 activator 値を検討し、後者が前者に比し有意の高値を示すことを見出した。しかし当然のことながらこの成績をもつて、高悪性度膀胱癌組織の線溶活性が高いと単純に考えることはできない。たとえば Hisazumi and Fukushima²⁷⁾ (1973) は、N-butyl-N-butanol-(4)-nitrosamine 投与により実験的に作成したラット膀胱移行上皮癌では、ラット正常膀胱粘膜上皮細胞に沿って認められた線溶の局在は、発癌の過程と共に消失したことを報告した。またこの膀胱癌組織の plasminogen activator 含有量の増加は正常膀胱の約10倍に比し、urokinase inhibitor の増加は約100倍以上で、発癌と共に plasminogen activator の増加とは比較できないほどの顕著な fibrinolysis inhibitors 優位の増加状態に至ることが認められた。上記の研究成績から推定すると、ヒト膀胱癌においても fibrinolysis activators の増量に平行して、更に顕著な fibrinolysis inhibitors の上昇を伴っていると考えらるべきであろう。この推定は癌塊内間質の線溶局在がほとんど認められなかつた我々の成績を支持するものと考えられる。さらにこのような推定は Hisazumi et al.⁴⁹⁾ の報告した高悪性度膀胱癌組織抽出液は低悪性度のそれに比して、urokinase inhibitory activity が有意の高値を示したという成績からも支持されるであろう。一方田中ら^{50) 51)} は胃癌、子宮頸癌、肺癌の組織線溶活性を測定し、いずれも非癌膀胱に比較して癌塊では低値をとる傾向のあることを認め、また Todd 法の組織学的検討では、癌の発育先端部より離れた部分では小血管中心に線溶活性の局在が認められ、癌塊内や発育先端部では、ほとんど線溶の局在を認めなかつたと報告している。彼らはこれらの所見から、癌塊内における線溶活性の低いことを強調し、この状態は癌塊周辺に fibrin 沈着を助長し、それによつて増殖性反応、間質形成を促進し、また癌細胞の脈管侵襲時には癌細胞を fibrin により埋没し、その遊離を抑制していると推論した。さらに癌塊内の血管に fibrin 沈着、血栓形成

が発生しやすく、血管内腔の閉塞によつて癌組織の壊死発生や、抗癌物質の組織内到達を妨害しているとの考えを導入している。

ここで著者の検討した plasminogen activator activity の面からのみでは、膀胱癌における線溶の意義を求めることは困難であり、fibrinolysis inhibitors との均衡に立脚して考慮すべきであろう。そのような意味から癌と線溶の意義をさらに明らかにするためには、細胞レベルでの fibrinolysis activators と inhibitors の動態の明確化が重要で、細胞培養法やその他の新しい研究手技を駆使した広範な基礎的、臨床的研究の発展が必要である。

結 語

膀胱部分切除術を施行した膀胱癌患者28例より得られた腫瘍部および正常膀胱壁について、plasminogen activator activity を組織化学的方法(12症例)、および定量的方法(25症例)により検討し、以下の結果を得た。

1. 組織化学的方法による plasminogen activator activity の局在を示す focal lysis ring は膀胱癌、正常膀胱壁の間質小血管(静脈)中心性に常に認められた。癌細胞および正常粘膜上皮細胞に沿った部には focal lysis ring は認められず、これらの細胞の損傷を示す部のみ focal lysis ring の形成が認められた。一般に focal lysis ring は癌塊内には認められず、該部における線溶活性の低下が推定された。

2. 組織 activator 定量法では、悪性度 Grade II 以上の癌塊の組織 activator 値は、その遠隔部正常膀胱粘膜および悪性度 Grade I のそれより、それぞれ有意の高値を示した。

3. 膀胱癌組織における fibrinolysis activators および inhibitors について文献的に考察し、癌組織において認められた plasminogen activator activity の高値は、同時に inhibitors の高値を伴うことにより、結果的に癌組織は低線溶状態にあることが推論された。

擧筆するに当り終始御懇篤な御指導、御校閲を賜った恩師黒田恭一教授に深謝致します。また実験について御指導を頂いた久住治男助教授はじめ教室員各位の御厚意に感謝致します。

本論文の要旨は第59回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Kreisler, L.: Science, **115**, 145, 1952.
- 2) Clifton, E.E. and Agostino, D.: Cancer, **15**, 276, 1962.

- 3) Boeryd, B.: Acta Path. Microbiol. Scand., **65**, 395, 1965.
- 4) Funahara, Y., Mihara, H. and Kinjo, K.: Kobe J. Med. Sci., **11**, 73, 1965.
- 5) Back, N., Shields, R.R., Dewitt, G., Branshaw, R.H. and Ambrus, C.M.: J. Nat. Cancer Inst., **36**, 171, 1966.
- 6) Clifton, E.E.: Fed. Proc., **25**, 89, 1966.
- 7) Boeryd, B. and Rudenstam, C.-M.: Acta Path. Microbiol. Scand., **69**, 28, 1967.
- 8) Rudenstam, C.-M.: Bibl. Anat., **9**, 414, 1967.
- 9) Peterson, H.-I.: Acta Chir. Scand. Suppl., **394**, 1968.
- 10) Rudenstam, C.-M.: Acta Chir. Scand. Suppl., **391**, 1968.
- 11) 田中健蔵: 癌の臨床, **14**, 235, 1968.
- 12) 阿部恒男, 井上 宏, 今川珍彦, 大淵重敏: 癌の臨床, **15**, 785, 1969.
- 13) Wood, S. Jr.: J. Med., **5**, 7, 1974.
- 14) Türgens, C. and Trautwein, H.: Deutsch. Arch. Klin. Med., **28**, 168, 1930.
- 15) Marder, M., Weiner, M., Schulman, P. and Shapiro, S.: New York State J. Med., **49**, 1197, 1949.
- 16) Seale, R.A., Jampolis, R.W. and Barga, J.R.: Surg. Clin. North. Amer., **31**, 1111, 1951.
- 17) Tagnon, H.G., Schulman, Ph., Whitmore, W.F. and Krawitz, S.C.: J. Clin. Invest., **31**, 666, 1952.
- 18) Tagnon, H.J., Whitmore, W.F., Schulman, Ph. and Krawitz, S.C.: Cancer, **6**, 63, 1953.
- 19) Gormsen, J. and Hansen, J.M.: Acta Chir. Scand., **122**, 445, 1961.
- 20) Gormsen, J.: Acta Chir. Scand., **125**, 445, 1963.
- 21) Ladehoff, A.A. and Rasmussen, J.: Scand. J. Clin. & Lab. Invest., **13**, 231, 1961.
- 22) 黒田恭一, 久住治男, 向來義彦: 日泌尿会誌, **53**, 735, 1962.
- 23) 向來義彦: 日泌尿会誌, **56**, 1104, 1965.
- 24) 久住治男: 日泌尿会誌, **62**, 519, 1971.
- 25) Hisazumi, H., Naito, K. and Misaki, T.: Invest. Urol., **11**, 28, 1973.
- 26) Hisazumi, H.: Invest. Urol., **11**, 258, 1973.
- 27) Hisazumi, H. and Fukushima, T.: Urol. Research, **1**, 186, 1973.
- 28) 久住治男, 打林忠雄, 内藤克輔, 三崎俊光: 日泌尿会誌, **65**, 458, 1974.
- 29) 久住治男, 内藤克輔: 日泌尿会誌, **65**, 500, 1974.
- 30) 杉浦 弼: 日泌尿会誌, **64**, 265, 1973.
- 31) 杉浦 弼: 日泌尿会誌, **64**, 499, 1973.
- 32) O'Meara, R.A.Q.: Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl., **28**, 137, 1968.
- 33) Todd, A.S.: J. Path. Bact., **78**, 281, 1959.
- 34) Astrup, T. and Albrechtsen, O.K.: Scand. J. Clin. & Lab. Invest., **9**, 233, 1957.
- 35) Hiramoto, R., Bernecky, J., Jurandowski, J. and Pressman, D.: Cancer Research, **20**, 592, 1960.
- 36) 鈴木秀雄: 日本臨床, **26**, 322, 1968.
- 37) 高橋 勇, 井上善弘, 林 和雄, 阿部恒男: 日外会誌, **71**, 1073, 1070.
- 38) 日置紘士郎, 山本政勝, 武田 惇, 山田武夫, 佐藤正夫, 長島 明, 篠原良洋, 永松正字, 畑 埜武彦, 山村 学, 中島正祐, 田中孝也: Cancer therapy. **6**, 345, 1971.
- 39) 近田千尋, 木村禎代二, 沢口朝子, 小鮎郁子, 安藤秋子: 日血会誌, **32**, 830, 1969.
- 40) 吉田奎介: 新潟医学会誌, **81**, 396, 1967.
- 41) 田中健蔵: 日医会誌, **70**, 1145, 1973.
- 42) 藤井節郎, 須見洋行: 基礎と臨床, **7**, 2745, 1972.
- 43) Bernik, M.B. and Kwaan, H.C.: J. Lab. & Clin. Med., **70**, 650, 1967.
- 44) Bernik, M.B. and Kwaan, H.C.: J. Clin. Invest., **48**, 1740, 1969.
- 45) Bernik, M.B. and Kwaan, H.C.: Amer. J. Physiol., **221**, 916, 1971.
- 46) Todd, A.S.: J. Clin. Path., **17**, 324, 1964.
- 47) 久住治男, 内藤克輔, 三崎俊光, 小坂哲志: 第12回プラスミン研究会報告集, 63頁, 1972. 第一製薬株式会社.
- 48) Ladehoff, A.A.: Acta Path., **55**, 273, 1962.
- 49) Hisazumi, H., Naito, K., Misaki, T. and Kosaka, S.: Urol. Research (in press).
- 50) 田中健蔵: 東京医大誌, **26**, 571, 1968.
- 51) 田中健蔵, 児玉好央, 甲賀 新: 血液と脈管, **3**, 1025, 1972.

(1975年5月6日受付)