膀胱腫瘍における凝固線溶系

第1報 尿中 FDP と腫瘍周辺部のフィブリン沈着について

近畿大学医学部泌尿器科学教室 永 井 信 夫
(主任: 栗田 孝教授)

COAGULATION AND FIBRINOLYSIS SYSTEM IN THE BLADDER TUMOR

1. Urinary FDP and Fibrin Deposition Around the Tumor

Nobuo Nagai

Department of Urology, Kinki University School of Medicine, Sayama-cho, Minamikawachi-gun, Osaka

(Director: Prof. Takashi Kurita)

In order to investigate the abnormality of the coagulation and fibrinolysis system in the bladder tumor, serum fibrinogen, serum FDP and urinary FDP of 44 bladder tumor cases (BT group) were measured and compared with 120 cases of benign urological diseases (control group). Subsequently, 4 bladder tumor cases were histochemically examined using FITC conjugated anti human fibrinogen serum in order to investigate local fibrin deposition. The summary of the results is as follows:

1. Mean urinary FDP level was correlated with the degree of pyuria and hematuria in both BT and control groups. When comparing at different degrees of pyuria and hematuria, the mean urinary FDP levels were always higher in the BT group than in the control group. This indicates that a part of urinary FDP originated in the bladder tumor.

2. The positive rate of urinary FDP in relatively clear urine samples was 65.5% in the BT group and 9.1% in the control group. Urinary FDP was proved to be a useful tumor marker for the bladder tumor, especially in screening and following up after TUR.

3. The mean serum fibrinogen and FDP levels were higher in the BT group than in the control group. But serum fibrinogen or FDP levels were not correlated with urinary FDP levels. It was estimated that urinary FDP in bladder tumor patients did not originate in general abnormality of the coagulation and fibrinolysis system, but in local one.

4. The fibrin deposition was observed in the connective tissue around the bladder tumor. It may explain the origin of urinary FDP.

5. It seemed that the fibrin deposition was most intense at the deep infiltrative parts of the high grade tumor, although further investigation using tumors of different grades, stages or infiltration modes was necessary.

要旨: 膀胱腫瘍における凝固線溶系の異常を検討する目的で, 膀胱腫瘍患者44例(BT群)の血中フィブリノーゲン, 血中 FDP および尿中 FDP を測定し, 良性泌尿器系疾患患者群120例(対照群)と比較検討した。また, 腫瘍局所の凝固線溶異常を検討する目的で, 4例の摘出膀胱腫瘍を, FITC 標識抗ヒトフィブリノーゲン血清を用いた組織化学的手法で検討した。結果は以下の如くである。

1. BT群と対照群の双方で血尿および膿尿の程度と, 尿中 FDP 値は相関関係にあった。しかし, 同程度の血・膿尿の場合には, BT患者群の尿中 FDP 値は, 対照群より, 常に高値であったことから, 膀胱腫瘍患者の尿中 FDP の相当部分は腫瘍に起因するものと考えられた。

2. 高度の血尿と膿尿を除外した, 比較的清澄な尿沈渣所見を有する尿検体における尿中 FDP の陽性率は, BT群で65.5%, 対照群で9.1%であった。尿中 FDP は比較的清澄な尿所見の場合, 即ち, スクリーニングや TUR 後の再発監視などで, 有用な腫瘍マーカーであると考えられた。

3. 血中フィブリノーゲン値と血中 FDP 値は, 対照群より, BT群で高値であった。しかし, 尿中 FDP 値と血中 FDP および血中フィブリノーゲン値は相関関係がなかったことから, 尿中 FDP は全身反応の

反映ではなく、膀胱腫瘍の局所から漏出したものと考えられた。

4. 膀胱腫瘍の周辺部間質に強いフィブリン沈着を認め、これが、尿中 FDP の起源であると考えられた。

5. 悪性度の高い腫瘍の浸潤深部において、特に強いフィブリン沈着がある傾向が示唆されたが、さらに種々の浸潤様式および悪性度の腫瘍での検討を要するものと考えられた。

結 言

癌と凝固線溶系の関係については、1958年、O'Meara が、癌周辺部のフィブリン沈着を報告する一方¹⁾、末期癌患者における播種性血管内凝固症候群(DIC)も知られ²⁾、多数の報告が相次いで、癌局所および担癌体における凝固線溶系の異常が明らかにされてきた。特に、癌の生育と転移機序における凝固線溶系の果す役割の重要性については、諸家の一致して強調するところである^{3,4)}。また、これら局所的、全身的な凝固線溶異常は、癌生育機序の解明にむけて研究される一方で、癌診断や治療にも応用される可能性を持つものであり、すでにその試みも多い^{5)~8)}。しかし、癌細胞の凝固線溶能や、生体の癌に対する凝固線溶系の反応は、種々の差異があって問題を複雑にし、そのため、多くの報告が互いに矛盾し、一定の見解に達していないのが現状で、今後の研究が期待される分野でもある。

膀胱腫瘍における凝固線溶系は、他部位の癌と同様の問題がある他に、尿中への腫瘍の曝露があるため、尿中線溶物質が注目され、この方面からの研究も数多い。当教室でも、腎移植における凝固線溶系の研究を行っている際⁹⁾、膀胱腫瘍における尿中 FDP (fibrin/fibrinogen degradation products) にも注目して検討を加えつつあったが、一方、Wajzman (1975) による FDP の腫瘍マーカーとしての意義の報告にも接し¹⁰⁾、臨床応用への期待が大きくなり、さらに検討を加えた。

今回、膀胱腫瘍患者における凝固線溶系の異常を、主として、尿中 FDP と腫瘍周辺部のフィブリン沈着の面から検討し、癌に対する凝固線溶系の意義と臨床応用の可能性の考察を加えて報告する。

1. 膀胱腫瘍患者における尿中 FDP の検討

対象と方法

対象は1975年9月から1978年10月までに近畿大学医学部附属病院泌尿器科を受診した膀胱腫瘍患者のうち、治療前に測定可能であった44症例(男31例, 女13例, 平均年齢61歳)を用いた。対照として同時期に受診した良性泌尿器系疾患患者120症例(男97例, 女23例, 平均年齢49歳)を用いた (Table 1)。対照群には、局

Table 1. Control disease group

benign urological disease	No. of cases
renal stone	28
renal tuberculosis	7
pyelonephritis	7
simple renal cyst	5
polycystic kidney	3
aplastic kidney	1
pyeloureterojunction stenosis	2
renovascular hypertension	1
fused kidney	1
hydronephrosis	3
ureteral stone	34
vesicoureteral reflux	9
cystitis	3
neurogenic bladder	2
bladder stone	2
bladder neck contracture	6
urethral stricture	2
urethral injury	2
urethral stone	1
urethral caruncle	1
total	120

所線溶異常が指摘されている高度の腎障害、特発性腎出血および前立腺疾患は含まれていない。

膀胱腫瘍の治療前に血中フィブリノーゲン、血中 FDP (以下 s-FDP) および尿中 FDP (以下 u-FDP) を測定した。尿路変更術を施行した症例を除く、TUR-bt などの膀胱保存的治療を施行した症例に対しては、治療後にも u-FDP を測定した。また、手術あるいは試験切除で得られた切除標本により、病理組織学的検討を施行した。

血中フィブリノーゲン測定は比色法、s-FDP 測定には、ラテックス凝集法(帝国臓器 kit)を用い、u-FDP 測定には、より高感度の感作赤血球凝集阻止反応(HIT, Wellcome kit)を用いた。正常における u-FDP は0.25 μ g/ml 以下であり、本測定法では検討し得ず、実用上 0 μ g/ml と考えて支障ない。尿検体には早朝尿を用い、u-FDP 測定とともに尿沈渣検査を施行した。

腫瘍の grade は Broders 分類に、stage は Jewett-

Fig. 1 Correlation between u-FDP levels and hemato-pyuria

Marshall 分類に従った、stage の決定に際しては、膀胱全摘除術の症例の場合は、病理組織学的に決定しているが、TUR 治療の症例の場合は、病理診断に加えて、術前の膀胱鏡検査、膀胱二重造影検査、CT 検査、超音波断層法および動脈造影検査などを総合した臨床診断によった。

なお、当科における膀胱腫瘍の治療方針は、術前診断が stage B1 以下であれば TUR-bt を施行し、stage B2 以上であれば、膀胱尿道全摘除術＋リンパ節郭清術を適応とし、さらに病理診断で再発の予想される症例に対しては、化学療法、放射線治療および免疫療法などの補助療法を追加している。また、stage C 以上の進行癌や、合併症などにより根治術が不可能な症例に対しては、TU-biopsy にとどめて、放射線治療、化学療法および尿路変更法などを主体とした治療を施行している。これら、根治術の不可能な症例は、膀胱保存された場合でも、膀胱内炎症による局所凝固線溶系への影響が高度であるため、治療後の検討からは除外した。

結 果

膀胱腫瘍患者群（以下 BT 群）と良性泌尿器系疾患患者群（以下対照群）の u-FDP 値を尿沈渣所見別に検討した (Fig. 1)。両群とも、血尿および膿尿の程度と u-FDP 値が正の相関を示し、出血および炎症によって、u-FDP が出現することがあきらかである。一方、同程度の血・膿尿において比較すると、u-FDP 値は BT 群が対照群よりも、ほぼ常に高値を保っている。即ち、膀胱腫瘍患者においては、出血、炎症によるもの

に加えて、腫瘍由来の u-FDP が存在することが示唆される。しかしながら、血・膿尿が高度になると、腫瘍由来の u-FDP の存在は明らかではない。

そこで、高度の血・膿尿を除外した、比較的清澄な尿所見を有する患者の場合、どの程度以上の u-FDP 値であれば、膀胱腫瘍を疑うかを検討したところ、u-FDP 値が $2.5\mu\text{g/ml}$ 以上を陽性とした場合に、BT 群は対照群より、極めて高い陽性率をもつことが判明

Fig. 2 U-FDP in benign urological disease

WBC count/F (urinary sediment)	RBC count/F (urinary sediment)			
	0~2 (-)	3~9 (+)	10~30 (H)	30↑ (many)
30↑ (many)	○○○○○○ (12.5)	●●●●● (85.7)	●●● (75.0)	●●●●●●●● (73.3)
10~30 (H)	○○○○○○ (0)	○○○ (0)	○ (0)	●●●●● (85.7)
3~9 (+)	○○○○○○○○ (0)	○○○○○○○○ (0)	●●○○○○○ (22.2)	●●○○○○○ (22.2)
0~2 (-)	●●○○○○○○○ (7.4)	●●○○○○○ (25)	●○○ (25)	○○○○○○ (0)
	0~2 (-)	3~9 (+)	10~30 (H)	30↑ (many)

RBC count/F (urinary sediment)

● : $>2.5\mu\text{g/ml}$

○ : $\leq 2.5\mu\text{g/ml}$

(): % of positive sample

Fig. 3 U-FDP in bladder tumor

Table 2. U-FDP in bladder tumor and benign urological disease

	Clear urine	Hematuria
Bladder tumor	65.5* (36/55)	77.9* (53/68)
Benign urological disease	9.1* (10/110)	78.8* (26/33)
	p<0.01	ns

* : % of positive
() : Sample No

した (Fig. 2, 3). 即ち, u-FDP の2.5μg/ml 以上の陽性率は, 対照群で9.1%に対し, BT 群で65.5% (p<0.01) であった (Table 2).

以上のごとく, 尿所見が比較的清澄な場合は, u-FDP は膀胱腫瘍の腫瘍マーカーとしての診断的価値をもつものと考えられる. さらに, この点に関して, 上記の尿沈渣の基準内の患者を対象として, 以下の検討を行った.

治療前の尿細胞診が判明している20症例を対象として, 細胞診と u-FDP 陽性率の相関関係を検討した. 尿細胞診3度以上の陽性例は16例(80%)であり, u-FDP 2.5μg/ml 以上の陽性例は15例 (75%) であった (Fig. 4).

膀胱腫瘍の stage および grade と u-FDP 値の相関

Fig. 4 Correlation between u-FDP and cytology

Fig. 5 Correlation between u-FDP and grade or stage of the bladder tumor

関係を検討したが, 今回の症例に関しては, 相関関係を認めなかった (Fig. 5).

ほぼ根治的に TUR で腫瘍を切除し得た5症例について, TUR 前後の u-FDP 値の推移を検討した. 全例で TUR 後に u-FDP 値の低下と正常化を認める (Fig. 6).

以上のごとく, u-FDP は高度の血尿と膿尿を除外すれば, 膀胱腫瘍マーカーとして臨床応用可能であると考えられる.

Fig. 6 U-FDP before and after TUR-bt

Fig. 7 Fibrinogen in the bladder tumor and the benign urological disease

次いで、u-FDP の由来を検討する目的で、患者血中フィブリノーゲンと s-FDP を測定した。血中フィブリノーゲン値は BT 群で $365.5 \pm 113 \text{ mg/dl}$ に対し、対照群では $308 \pm 88.3 \text{ mg/dl}$ ($p < 0.01$) と、有意に BT 群で高値であった (Fig. 7)。s-FDP 値 (正常値 $8 \mu\text{g/ml}$ 以下) の陽性率が、BT 群で 40 例中 15 例 (37.5%) であるのに対し、対照群で 120 例中 23 例 (19.2%) と、BT 群

で高値の傾向があったが、有意差はなかった (Fig. 8)。なお、対照群を上部尿路疾患群と下部尿路疾患群にわけて、比較すると、前者の s-FDP 陽性率は 19.8% に対し、後者は 15.8% で大差なかった。

血中フィブリノーゲンと u-FDP が同時期に測定可能であった 16 例の膀胱腫瘍患者については、その間に相関関係はなかった (Fig. 9)。また、尿沈査所見別に 44 例の膀胱腫瘍患者のくりかえし測定した s-FDP 値と u-FDP 値の相関関係を検討したが血膿尿の有無にかかわらず相関関係はなかった (Fig. 10)。

以上の結果から、膀胱腫瘍によって、生体は過凝固

Fig. 8 S-FDP in the bladder tumor and urological disease

Fig. 9 Correlation between fibrinogen and U-FDP

Fig. 10 Correlation between s- and u-FDP in bladder tumor

状態へ傾くが、u-FDPはこの全身反応を反映したものではなく、腫瘍局所から尿中へ漏出したものが主体となっていると考えられる。

さらに、この推測の正当性を裏付ける目的で、膀胱腫瘍局所のフィブリン/フィブリノーゲン動態の異常を組織化学的に検討すべく、以下の実験を行った。

2. ヒト膀胱腫瘍のフィブリン沈着の組織化学的検討

対象と方法

膀胱全摘除術で得られた4例の膀胱腫瘍切除標本を対象とした。症例を示す (Table 3)。

摘出標本は切除後、速やかに、冷生理食塩水で洗浄

Table 3. Bladder tumor cases

Cases	Age	Sex	Grade	Stage
1. KU	67	M	3	C
2. MM	48	M	3	C
3. MN	76	M	2	C
4. TS	67	F	2	C

pathological diagnosis: transitional cell carcinoma

し、Tissue Tec II Compound (三共製) で包埋したのち、 -70°C のヘキサン中で急速冷凍し、 -20°C で保存した。凍結標本は 4μ に薄切し、95%エタノール固定後、40倍希釈の FITC 標識抗ヒトフィブリノーゲン血清 (ヘキスト社製) で、室温下に2時間反応させ、落射型蛍光顕微鏡で観察した。抗原対照として、エタノール処理のみの標本を用い、抗体対照として、無標識抗ヒトフィブリノーゲン血清で、blocking test を実施した。

同一標本の連続切片で、HE 染色を施し、腫瘍の浸潤度および悪性度を判定するとともに、フィブリン沈着部位確認のための、対照として用いた。

Fig. 11 Case 1: HE stained specimen showed grade 3 transitional cell carcinoma infiltrated into the muscle layer (upper). Immunofluorescent specimen showed fibrin deposition in the connective tissue around the tumor (lower).

結 果

各症例の蛍光染色所見を、HE 染色標本とともに示す (Fig. 11~15).

凍結組織から多数の切片を作製し、状態のよいものを用いているので、蛍光染色と HE 染色標本は必ずしも連続しておらず、多少のずれを生じている。しかし、蛍光標本のみでも、正常組織と腫瘍組織の判別は可能であった。

概括的には、フィブリン沈着は主として、腫瘍組織内の間質および、周辺間質組織に著明で腫瘍組織自体、および、筋層には認められなかった。

フィブリン沈着様式は、症例により異なった様相を認めた。即ち、症例 1, 2 では、フィブリン沈着が全体に高度で特に、腫瘍の浸潤深部で腫瘍に接した周辺間質組織の一部に著明であった。一方、症例 3, 4 では、全体的にフィブリン沈着は弱く、疎で腫瘍の浸潤深部においても、特に高度のフィブリン沈着を認めなかった。

Fig. 12 Case 2: HE stain. grade 3 transitional cell carcinoma (upper). Fibrin deposition was observed around the tumor (lower).

組織学的所見との関連性を検討すると、まず悪性度別では、症例 1, 2 の grade 3 の方が、症例 3, 4 の grade 2 より、高度のフィブリン沈着をきたす傾向を認める。浸潤様式との関連性を検討すると、症例 2 では腫瘍の部位により異なる浸潤様式が認められ、腫瘍が膨脹型に浸潤している部分では、フィブリン沈着は腫瘍周辺部をとり囲むように強く認められるのに対し、正常組織中へ細かく浸潤している部位では、フィブリン沈着は網目状でかつ弱いように思われる。浸潤度との関連性については膀胱全摘症例を用いているため全て high stage 症例であり比較できなかった。

考 察

担癌患者における凝固線溶系の異常は広く知られており、一般に、過凝固、低線溶の状態にあるといわれ¹¹⁾、その発生機序は、癌組織中の血液凝固物質が血中に遊離するため、あるいは腫瘍局所のフィブリノーゲン消

Fig. 13 Case 2: HE stain. grade 3 transitional cell carcinoma infiltrates with complicated pattern (upper). Fibrin deposition was observed also complicated pattern (lower).

Fig. 14 Case 3: HE stain. A papillary part of grade 2 transitional cell carcinoma (upper). Fibrin deposition was observed in the connective tissue (lower).

Fig. 15 Case 4. HE stain. A papillary part of grade 2 transitional cell carcinoma (upper). Aibrin deposition was observed in the connective tissue (lower).

費の影響などが推測されている^{12)~15)}。しかし、担癌体の凝固線溶能の動態は決して単純ではなく、癌の種類、増殖形態、あるいは進展、生育の度合により、極めて多彩な変化を呈することが明らかにされており、未だに明確な解明がなされていないのが現状である。

一方では、癌診断に対して、この凝固線溶異常を利用する試みがあり、担癌患者の血中 FDP およびフィブリノーゲンが臨床経過の指標の一つとして有用であるとされている^{16)~22)}。しかし、今回の結果からは、膀胱腫瘍患者群で s-FDP および血中フィブリノーゲンが高値を示すことは、諸報告と一致するものの、その陽性率は低く、非特異的でもあり、臨床応用には難点があると思われる。

この点、尿路系腫瘍においては、尿中に腫瘍の曝露があることから、s-FDP 以上に u-FDP が注目され、臨床応用にも期待された。即ち、Wajzman (1975) が膀胱腫瘍患者の 72% に u-FDP が陽性であると報告して以来、同様の報告が相次ぎ、新しい腫瘍マーカーとし

て期待をもたれている^{22)~28)}。今回の検討でも明らかのごとく、腫瘍局所の凝固線溶異常が直接尿中に反映されるわけで、全身反応としての血中の凝固線溶異常が尿中に反映されるのではないだけに、より鋭敏な腫瘍マーカーとなる可能性を有している。しかし、他方で、尿路感染症や血尿においても、u-FDP が出現することが指摘されており²⁹⁾、今回の検討でも、高度の血・膿尿を除外した、比較的良好な尿沈渣所見の場合でのみ腫瘍マーカーとしての価値を有することが明らかとなった。しかし、尿所見に乏しい場合は膀胱腫瘍の診断が遅れることは臨床的にしばしば経験するところであり、むしろ、本物質は尿所見に乏しくとも診断可能な腫瘍マーカーとしての利点を有していると考えられる。即ち、尿細胞診には熟練を要し、尿細胞診の自動化として期待される FCM (flow cytometry) が一般化されていない現状において³⁰⁾、u-FDP は多数の検体処理が必要なスクリーニングに、また、TUR 後の経過追跡に、簡便かつ有用な腫瘍マーカーであると考えられる。

また、尿細胞診との併用により、正診率を高め得る利点も指摘でき、棚橋は尿所見異常があっても u-FDP は有用であるとしており、本研究とは異なった見解を述べているが、同時に尿細胞診との併用を勧めている²⁸⁾。

以上のごとく、u-FDP は臨床的にも有用であるが、膀胱腫瘍局所のフィブリン動態の異常を直接尿中に反映している点に、さらに関心がもたれる。O'Meara が癌周辺部のフィブリン沈着を報告して以来¹⁾、組織中フィブリン量の測定や、組織化学的手法によって検討が重ねられており、癌周辺部におけるフィブリンの動態が明らかとなってきた^{15)31)~34)}。今回の結果も、他種類の癌における諸家の報告と一致するものであり、膀胱腫瘍患者における u-FDP の大部分は、膀胱腫瘍周辺部のフィブリン沈着から生じたものと断じてよいと思われる。これは、Wajzman の推測を裏づける結果となっている¹⁰⁾。血中フィブリンノーゲンと s-FDP の異常も、その相当部分が腫瘍局所のフィブリン動態の異常に起因するものと推測できるが、さらに全身的な反応が関与している可能性が高い。

この癌周辺部のフィブリン沈着の意義に関しては、癌の栄養源として、あるいは癌組織の構築の補助としての意味で、癌生育を助長するものと考えられる説がある。それに対し田中らは、腫瘍が進展する先進部に強く認められるとし、癌進展に対する生体の防御反応とみている³⁵⁾。今回の膀胱腫瘍による検討では、フィブリン沈着様式には症例によって、かなりの差が認められ、同一症例でも部分的に異なる様相を呈し、組織学的に悪性度の高いものの、深部に浸潤している部分へのフィブリン沈着が著明となる傾向を伺わせた。癌の発育浸潤と生体側の相互反応によって、フィブリン沈着が発現するものであれば、その関係は極めて動的なもので、病理組織学的な悪性度や浸潤度などの比較的静的な観点からは捉えがたいものではないかと想像されるため、以上の所見がもつ癌生育における意味を検討したい。棚橋も同様の蛍光抗体法により膀胱腫瘍周辺部のフィブリン沈着を検討しているが、悪性度の差などによる相違は認めていない²⁸⁾。しかし、さらに症例を重ねることによって、フィブリン沈着状態からみた膀胱腫瘍の悪性度、浸潤様式を見出し、再発の予測など、臨床的に有用な検査法となり得る可能性があるものと考えられる。また、腫瘍のフィブリン沈着の動的な関係を解明するために、線溶促進剤と抗線溶剤の投与下での検討を続報で行う。

結 語

1. 膀胱腫瘍患者44例の血中フィブリンノーゲン、血中 FDP および尿中 FDP を測定し、膀胱腫瘍患者における凝固線溶異常を検討した。その結果、膀胱腫瘍患者においては、血中フィブリンノーゲンと血中 FDP が高値となる傾向を認め、尿中 FDP は、感染および出血による影響を除外した場合に、高い陽性率を認めた。尿中 FDP は、膀胱腫瘍マーカーとして、特に早期発見やスクリーニングに有用であると考えられた。

2. 尿中 FDP 値は、血中フィブリンノーゲン値および血中 FDP 値のいずれとも相関関係がなく、尿中 FDP は腫瘍局所由来のものと考えられた。

3. FITC 標識抗ヒトフィブリンノーゲン血清を用いて、4 例の摘出膀胱腫瘍を蛍光抗体法で検討した。その結果、腫瘍細胞にはフィブリンを認めないのに対し、腫瘍周辺部の間質組織に強いフィブリン沈着を認めた。

4. 腫瘍の病理組織学的所見とフィブリン沈着様式の比較検討を行い、high grade の腫瘍の深部浸潤部位に高度フィブリン沈着をきたす傾向を認めたが、さらに検討を要するものと考えられた。

稿を終えるに臨み、ご校閲を賜った恩師栗田孝教授と大阪大学園田孝夫教授、ならびに終始ご指導、ご鞭撻を戴いた秋山隆弘助教授に、深甚なる感謝の意を表します。

本研究の前半部は、第3回尿路悪性腫瘍研究会で、後半部は第68回日本泌尿器科学会総会において発表した。

本研究の一部は、昭和56年度科学研究費補助金一般研究 B 課題番号56480271 によった。

文 献

- 1) O'Meara, R.A.Q.: Fibrin formation and tumor growth. *Thromb. Diath. Haemorrh. (Suppl.)*, 28, 137-142, 1969.
- 2) Sack, G.H. Jr., Levin, J. and Bell, W.R.: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiological and therapeutic features. *Medicine*, 56, 1-37, 1977.
- 3) Hagmer, B.: Experimental tumor metastases and blood coagulability. *Acta Path. Microbiol. Scand. (Suppl.)*, 221, 1-38, 1970.
- 4) 田中健蔵, 児玉好史, 甲賀 新: 癌と凝固・線溶。血液と脈管, 3, 1025-1040, 1972.
- 5) Wood, S. Jr.: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber. *Arch. Pathol.*, 66, 550-568, 1958.
- 6) Hilgard, D. and Thornes, R.D.: An-

- ticoagulants in the treatment of cancer. *Dur. J. Cancer*, 12, 755—762, 1976.
- 7) Hoover, H.C. Jr. and Ketcham, A.S.: Techniques for inhibiting tumor metastasis. *Cancer*, 35, 5—15, 1975.
 - 8) Peterson, H.-I.: Experimental studies on fibrinolysis in growth and spread of tumor. *Acta Chir. Scand.*, 394(Suppl.), 1—42, 1968.
 - 9) 秋山隆弘, 金子茂男, 井口正典, 南 光二, 門脇照雄, 八竹 直, 栗田 孝, 石橋道男, 有馬正明, 宇佐美直之, 佐川史郎, 高羽 津: 腎移植における線溶系の研究—拒絶反応における血中, 尿中 FDP の変動—日泌尿会誌, 68, 599—608, 1977.
 - 10) Wajsman, Z., Merrin, C.E., Chu, T.-M., Moore, R.H. and Murphy, G.P.: Evaluation of biological markers in bladder cancer. *J. Urol.*, 114, 879—883, 1975.
 - 11) Sun, N.C.J., McAfee, W.M., Hum, G.J. and Weiner, J.M.: Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study of one hundred eight patients. part. I. Coagulation studies. *A.J. C.P.*, 71, 10—16, 1979.
 - 12) Gordon, S.G., Franks, J.J. and Lewis, B.: Cancer procoagulant A: A factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb. Res.*, 6, 127—137, 1975.
 - 13) Gordon, S.G. and Lewis, B.J.: Comparison of procoagulant activity in tissue culture medium from normal and transformed fibroblasts. *Cancer Res.*, 38, 2468—2472, 1978.
 - 14) Curatolo, L., Colucci, M., Cambini, A.L., Poggi, A., Morasca, L., Donati, M.B. and Semeraro, N.: Evidence that cells from experimental tumors have coagulation factor X-activating activity. *Br. J. of Cancer*, 40: 228—233, 1979.
 - 15) Poggi, A., Polentarutti, N., Donati, M.B., DeGaetano, G. and Garattini, S.: Blood coagulation changes in mice bearing Lewis lung carcinoma, a metastasizing tumor. *Cancer Res.*, 37, 272—277, 1977.
 - 16) Miller, S.P., Sanchez-Avalos, J., Stefanski, T. and Zukerman, L.: Coagulation disorders in cancer. I. clinical and laboratory studies. *Cancer*, 20, 1452—1465, 1967.
 - 17) Davis, R.B., Theologides, A. and Kennedy, B.J.: Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and non malignant diseases. *Ann. Intern. Med.*, 71, 67—80, 1969.
 - 18) Soong, B.C.F. and Miller, S.P.: Coagulation disorders in cancer. III. Fibrinolysis and inhibitors. *Cancer*, 25, 867—874, 1970.
 - 19) Carlsson, S.: Fibrinogen degradation products in serum from patients with cancer. *Acta Chir. Scand.*, 139, 499—502, 1973.
 - 20) Peck, S.D. and Reiquam, C.W.: Disseminated intravascular coagulation in cancer patients: Supportive evidence. *Cancer*, 31, 1114—1119, 1973.
 - 21) 山本政勝, 日置紘志郎, 篠原良洋, 宍戸晃一, 永松正宇, 畑埜武彦, 中野繁則, 山本 学: 癌患者のフィブリノーゲン代謝について—とくに再発予測上の意義について—. *外科*, 35, 503—510, 1973.
 - 22) 大滝三千雄: 泌尿器悪性腫瘍における血清および尿 FDP の検討. *日泌尿会誌*, 68, 1171—1183, 1977.
 - 23) Martinez, J.A., Pertusa, C., Manganto, E., Zancajo, V.G., Magallon, M., Losada, G. and Ortega, F.: Urinary fibrinogen degradation products (FDP) in bladder cancer. *Eur. Urol.*, 4, 348—350, 1978.
 - 24) Wajsman, Z., Williams, P.D., Greco, J. and Murphy, G.P.: Further study of fibrinogen degradation products in bladder cancer detection. *Urology*, 12, 569—661, 1978.
 - 25) Alsabti, E.A.K.: Prognostic value of urinary fibrinogen degradation products in bladder carcinoma. *Eur. Surg. Res.*, 11, 185—190, 1979.
 - 26) 棚橋豊子: 膀胱腫瘍の早期診断に関する研究. 第1報. 一尿細胞診と尿中 FDP の併用—. *日泌尿会誌*, 70, 553—562, 1979.
 - 27) 上村計夫, 田中淳一郎, 吉武信行, 野田進士, 江藤耕作: 職業性膀胱腫瘍における尿細胞診および尿 FDP の検討. *西日泌尿会誌*, 41, 491—503, 1979.
 - 28) 棚橋豊子: 膀胱腫瘍の早期診断に関する研究. 第2報: 尿細胞診, 尿中 FDP, 組織フィブリン沈着, 組織プラスミノゲンアクチベーター活性の検討(主として再発早期診断に関連して). *日泌尿会誌*, 71, 1947—1054, 1978.
 - 29) Shah, B.C., Ambrus, J.L., Mink, I.B., Albert, D. J., Sampson, D. and Murphy, G.P.: Fibrin degradation products in renal parenchymal disease states and renal transplant patients. *Transplantation*, 14, 705—710, 1972.
 - 30) 秋山隆弘, 永井信夫, 松浦 健, 井口正典, 八竹直, 栗田 孝: 尿路悪性腫瘍における Flow cytometry の応用. 第1報: DNA histogram による膀胱腫瘍の剝離細胞診の試み. *日泌尿会誌*, 72, 178—184, 1981.
 - 31) Marrack, D., Kubala, M., Corry, P., Leavens, M., Howze, J., Dewey, W., Bale, W.F. and Spar, I.L.: Localization of intracranial tumors. Comparative study with 131-I-labeled antibody to human fibrinogen and neohydrin-203 Hg.

- Cancer, 20, 751—755, 1967.
- 32) Hilgard, P. and Hiemeyer, V.: Fibrinolysis. thrombolplastic activity and localization of radioiodinated fibrinogen in experimental tumors. Eur. J. Cancer, 6, 157—158, 1970.
- 33) Ogura, T., Hirano, F., Tsubura, E. and Yamamura, Y.: Autoradiographic study on localization of fibrinogen in rabbit lung cancer. Gann, 62, 367—372, 1971.
- 34) Chew, E.C. and Wallace, A.C.: Demonstration of fibrin in early stages of experimental metastasis. Cancer Res., 31, 1904—1909, 1976.
- 35) 田中健蔵: がんと線溶. 癌と化学療法, 2, 545—557, 1975.
(1984年7月2日受付, 特別掲載)
-