口腔癌および口腔領域各種疾患における血清乳酸脱水素酵素活性値についての検討

九州歯科大学口腔外科学2講座 (指導: 池尻茂教授)

梶 山 稔・古 賀 久 保
渥 美 剛 重・宮 原 弘 次
銅 城 将 紘

(1968年8月15日 受理)

CORRELATION OF SERUM LACTIC DEHYDROGENASE ACTIVITY WITH THE CLINICAL STATUS OF PATIENTS WITH ORAL CANCER AND ORAL DISEASES.

By

Minoru KAJIYAMA, Hisayasu KOGA, Takeshige ATSUMI, Hiroji MIYAHARA
and Masahiro DOJYO

From the Second Department of Oral Surgery (Director: Prof. Shigeru IKEJIRI)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

This report dealt with correlation of the serum lactic dehydrogenase activity with the clinical status of relatively small group of patients with oral cancer, various oral diseases and apparently healthy subjects.

- 1) Serum was collected and assayed for LDH activity by colorimetric methods described by Cabaud and Wróblewski.
- 2) The normal adults range of LDH activity lie between 310 and 390 LDH units per milliliter.
- 3) Serum LDH activity was elevated in 58 per cent (18 of 31) patients with oral cancer, but elevated in 3.0 per cent (1 of 34) patients with non-cancerous oral diseases.
- 4) The serum LDH activity is not certain indicator of the presence or absence of neoplastic process, although alteration in serum LDH activity may be helpful in the diagnosis and prognosis of oral cancer.

はじめに

1943年, Warburg and Christian¹⁾が Jensen Sarcoma 移植Ratの血清中における aldolase activity の増加と腫瘍との関係を報告して以来, 多くの研究者達が担癌生体における血清酵素学的な研究に着手し, 諸酵素に関する病態追求が盛んに試みられてきた。すでに数種のものについては診断的意義もみとめられている^{2,3)}。

これらの嫌氣的解糖系酵素の中で, しばしば報告されている Lactic Dehydrogenase (以下 LDHと略す) は, 1954年Hill and Levi⁴⁾が癌患者血清中で高率にみとめられたという報告を行なったのが最初で, その後動物癌,

および人癌において種々検討され重要視されているものの一つである。従来の報告は主として肝癌, 肺癌, 胃癌, 悪性貧血, 白血病, 心筋梗塞等についてのものであり, 顎口腔領域における悪性腫瘍についての総括的な報告は見当たらず, わずか一部の報告者によって2, 3記載されているに過ぎない^{5,6,7)}。そこで, われわれは口腔癌および顎口腔領域各種疾患患者における血清 LDH 活性を測定し, その臨床的意義について検討すると共に, 諸家の成績と比較検討を行なった。

検査対象ならびに測定方法

教室を訪れた外来および入院患者を対象として測定し

た。口腔癌および良性腫瘍はいずれも病理組織学的に検査証明されたもので、不確実なものはさけた。その内訳は口腔癌31例（上顎癌14例、下顎癌3例、舌癌7例、口底癌4例、口唇、頬部、頸部の癌各1例）、歯根嚢胞7例、濾胞性歯嚢胞1例、エナメル上皮腫4例、混合腫瘍2例、歯牙腫1例、下顎骨外骨症1例、下顎骨化骨性骨炎1例、キョットネル氏病1例、口内炎4例、唾石症3例、慢性上顎洞炎9例の合計65例であった。なお、上記症例についてはいずれも初診時、あるいは治療開始前にそれぞれ採血測定したもので、治療中、治療後の症例はすべて除外した。

1). 血清 LDH 活性測定法

LDH は嫌氣的解糖系に属する酵素であり、Pyruvate と Lactate の変換を可逆的に触媒とするもので NAD あるいは NADH_2 を補酵素とする^{8,9)}。したがって各種の測定法が考案され、Wróblewski and LaDue 法¹⁰⁾、Hill and Levi 法⁴⁾、White 法¹¹⁾、Thiers and Vallee 法¹²⁾、Wilkinson および Elliott 法¹³⁾、Blisenherz らによる Hess 氏変法¹⁴⁾、King 法¹⁵⁾、Zimmerman 法¹⁶⁾、などの多くの方法が挙げられる。われわれは一般に使用されている光電比色計により測定出来る Cabaud and Wróblewski 氏法¹⁷⁾により測定した。本法についてはすでに Cabaud¹⁷⁾、青木¹⁸⁾らによって詳細に紹介されているが、次のような試薬と操作によって測定する方法である。

a) 試薬

(1) 基質緩衝液：

Pyruvic acid 200mg を 1ℓ の精製水に溶解し、更に、10g の $\text{K}_2\text{HPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ を加えて溶解する。

(2) Dinitrophenyl hydrazine 溶液：

2,4-dinitro-phenyl hydrazine 200mg を濃塩酸 85ml に溶解し、精製水を加えて 1ℓ とする。

(3) NADH_2 溶液：

NADH_2 を 10mg/ml になるように使用直前に作製する。

(4) 0.4N-NaOH 溶液：

b) 操作方法：

6 倍稀釈血清……………0.1ml

↓

基 質 液……………1.0ml

NADH_2 溶液……………0.1ml

(37°C, 5 分間加温)

↓

37°C, 30 分間反応

↓
Dinitrophenyl hydrazine 溶液……………1.0ml

↓

20 分間室温放置

↓

0.4N-NaOH 溶液……………10.0ml

↓

波長 530m μ で光電比色計にて測定

なお、盲検には精製水を使用し、標準曲線の作成にあたっては基質液を漸減的に、また精製水を漸増的に加えて、上記の方法に従って操作し比色測定して作成した。この標準曲線により被検血清中の LDH 活性値を換算した。なお、本法による正常人の血清 LDH は 50~400 LDH 単位までで、450 単位以上は異常値とされている。

c) 正常値

従来報告されているような各種測定法による正常値については Wilkinson¹⁹⁾ によって集計されているように統一的でない。したがって、各種測定法により正常値が決定されるわけである。また、小児においては成人の約 2 倍量にも達するといわれている^{5,7)}。われわれは諸種の臨床検査ではほぼ正常とみなされる 30~50 才の正常人 12 名（男性 6 名、女性 6 名）について血清 LDH を測定したが、表-I のようにいずれも 310~390 単位内で、性別および年齢差による正常値の変動は殆んどみとめられなかった。したがって、この測定値を一応正常域値として、以後の各種疾患に対する測定値を比較検討することにした。

測定成績について

顎・口腔領域各種疾患患者 65 名、および正常健康人 12 名についての測定成績は表-I に示す通りである。以下、各疾患について記述する。

1) 非悪性疾患

良性歯系腫瘍、嚢胞性疾患、炎症、外骨症、唾液腺腫瘍等の 34 例では、1 例にわずかな上昇がみられた。各種疾患別については次の通りである。

a) エナメル上皮腫、歯牙腫

エナメル上皮腫 4 例、歯牙腫 1 例の計 5 例では全例ともに正常域内であった。また、腫瘍の大きさによる有意な差異はみとめられなかった。

b) 濾胞性歯嚢胞、歯根嚢胞

濾胞性歯嚢胞 1 例、歯根嚢胞 7 例の計 8 例では濾胞性歯嚢胞に軽度の上昇が認められ、上昇率 1/8 例 (12.5%) で、癌腫のそれに比べてはるかに低率であった。

c) 上顎洞炎

慢性上顎洞炎9例についての測定値はいずれも正常域内で上昇はみとめられなかった。このことは上顎癌において $\frac{9}{14}$ (64.2%) の上昇率がみられたことと比べて注目されるべきことであった。今後、更に多くの症例につ

いての検討を必要とするが上顎癌との鑑別診断、あるいは治療効果等について臨床的に何等からの示唆となりうるものと考えられる。(表—I, II)

表—I Serum LDH Activity in Malignant and Non malignant Oral Diseases.

Diagnosis	Serum LDH Activity units						Cases	% POS.	% NEG.
	50	100	200	300	400	500			
Neoplastic Diseases							31	58	42
Non-neoplastic Tumors							9	1	99
Radicular tooth cyst							7	0	100
Chronic Inflammation							2	0	100
Stomatitis							4	0	100
Maxillary Sinuitis							9	0	100
Salivolithiasis							3	0	100
Apparently Healthy							12	0	100

表—II The relationship between serum LDH activity in patients with maxillary cancer and maxillary sinuitis.

	maxillary cancer	maxillary sinuitis
cases (%POS)	9/14 (64.2%)	0/9 (0.0%)

d) 唾石症, キュットネル氏病

唾石症3例, キュットネル氏病1例の計4例ではいずれも上昇はみとめられなかった。

e) その他の疾患

口内炎4例, 唾液腺混合腫瘍2例, 下顎骨外骨症1例, 下顎骨慢性化骨性骨炎1例についての測定値はいずれも正常域内で上昇をみとめなかった。

2) 悪性腫瘍疾患 (特に口腔癌について)

口腔癌31例中18例 (58%) において血清 LDH 活性の上昇がみとめられた。次に, 発現部位, 病理組織所見, 臨床的な進展度等についてそれぞれ検討をおこなった。

(表—III, IV, V)

表—III Serum LDH activity with patients with oral cancer

	upper jaw	lower jaw	tongue	floor mouth	other
cases (%POS)	9/14 (64.2)	1/3 (33.3)	3/7 (42.8)	2/4 (50.0)	3/3 (100.0)

表—IV The relationship between serum LDH activity and pathohistological findings in patients with oral cancer

pathohistological findings	cases (%POS)
squamous cell carcinoma	11/20 (55.0)
basal cell carcinoma	0/1 (00.0)
adenocarcinoma	1/2 (50.0)
simple carcinoma	6/8 (75.0)

表一V Correlation of serum LDH activity with the clinical status (TNM) of patients with oral cancer

clinical status (TNM)	stage I	stage II	stage III	stage IV
cases(%POS)	2/4 (50.0)	8/16 (50.0)	6/9 (66.6)	2/2 (100.0)

発現部位については上顎癌14例中9例(64.2%)に血清LDH活性の上昇がみとめられ、下顎癌3例中1例、舌癌7例中3例、口底癌4例中2例、その他の部位(口唇、頬粘膜、頸部の癌腫各1例)ではすべて上昇がみとめられた。

口腔癌の組織型と血清LDH活性値との関係については、扁平上皮癌型が20例中11例(55%)に、単純癌型では8例中6例、腺癌型では2例中1例にそれぞれ上昇がみとめられた。しかし、基底細胞癌型1例では上昇をみとめなかった。このように組織型と血清LDH活性上昇率との相関関係については単純癌型が最も高い上昇率を示した。

次に、臨床的進展度とLDH上昇率との関係についてはTNM分類^{20,21)}にしたがって各stageに分け、血清LDH活性値をそれぞれ比較検討を行なった。stage Iでは、4例中2例に上昇がみとめられ、stage IIでは、16例中8例、stage IIIでは9例中6例、stage IVでは2例中2例に、それぞれ血清LDH活性の上昇がみとめられた。すなわち、LDH活性上昇率をstage別にみればstage IV>III>II~Iの順でstage I~IIの間に有意な差異はみとめられなかった。

総括ならびに考察

従来の報告が量的変化に過ぎないとはいえ、LDH, aldolase, phosphohexoisomerase等が実験動物および人癌において比較的強い変化を示すといわれ²²⁾、その中でもLDHが最も特異性が高いとされている²³⁾。LDHについては、1954年、Hill and Levi⁴⁾によって癌患者の血清中に高率に上昇していたという報告に端を発し、今日まで、最も広く研究されている解糖系酵素の一つである。さらに、最近ではIsozyme pattern^{24~31)}による質的な分析へと応用が広められている。担癌生体におけるLDHについては、その後、動物実験^{32~44)}あるいは悪性腫瘍患者において種々と検討が重ねられてきた。すなわち、Hsieh (1955)³⁴⁾はマウス移植癌で、LDH上昇と腫瘍増殖との間に相関関係を、Friend (1956)³⁵⁾はマウス白血病で、移植後、経日的に増加することをそれぞれ報告している。また、Hsieh (1956, 1959)^{36,40)}、Bodansky (

1956)²⁴⁾、Hill (1957)³⁷⁾、Manso (1958)³⁸⁾らも同様な実験成績を報告している。これらの実験は移植癌、あるいは、自然発生癌についてのものであり、発癌過程における研究としては浅野²²⁾らにより、組織培養法を利用した研究としてはMoore³⁴⁾、浅野²²⁾らによる研究が報告されている。これら諸家の研究はLDH活性の上昇と腫瘍増殖との間における相関関係をいずれも肯定している。このように動物癌の増殖と相関関係を有するLDHについては、人の悪性腫瘍や白血病⁴⁵⁾、あるいは、心筋梗塞¹¹⁾、肝疾患⁴⁶⁾、悪性貧血⁴⁷⁾等についても、それぞれ検討が行なわれてきた。1954年、Hill and Levi⁴⁾は癌患者の血清LDH活性が96%に増加していたということを報告した。その後、Lühns and Negelein⁴⁸⁾が追試を行なったところ40%で、悪性貧血2例に上昇を認めた以外、他の疾患では正常値であったと報告し、Hill⁴⁾らの上昇率が高いのは進行癌について検査したのではないかと述べている。この様に報告者によって、その成績にかなりの差異がみとめられるため、諸外国ならびに本邦における報告文献の集計を行なってみた。これまでの報告成績の集計についてはErickson⁴⁹⁾、螺良、青木⁵⁰⁾らによって報告されているが、われわれは、再度、集計し、比較検討を行なってみた。その結果は表一VIに示す通りである。表一VIに示したように、各報告者により、各種疾患で上昇率に多少の差異が認められるのは、症例の選択、および数にかなりの差異があるためと思われる。このことは松尾・服部²³⁾らによって指摘されているように、測定法が統一されていないということが最も大きな原因ではなかろうかと考えられる。次に、担癌生体における血清LDH活性の上昇機序について、心筋梗塞では、組織崩壊による酵素の血中逸脱が重要な因子と考えられている。また、Hess (1958)⁵¹⁾は赤血球崩壊に由来するといひ、Wróblewski⁵²⁾は悪性腫瘍細胞の崩壊を挙げている。このように種々と論議され、まだ解明されていない。一般に、癌患者における血清酵素変動の諸因子として、Wróblewski⁵²⁾、青木・螺良⁵⁰⁾らは

- 1) 癌組織における過剰生産。
- 2) 癌組織の正常組織への浸潤による正常組織からの酵素の遊出。
- 3) 癌組織の細胞膜透過性の変化。
- 4) 担癌状態発生による他の組織の酵素産生の異常と膜透過性の変化。
- 5) 癌組織の器械的閉塞による酵素の逆流。
- 6) inhibitor または、activator の増減による血清酵素活性の変化。

口腔癌および口腔領域各種疾患における血清乳酸脱水素酵素活性値についての検討

表—VI Results of Serum Lactic Dehydrogenase Determination in Various Diseases.

SOURCE OF DATA	MALIGNANT TUMORS	GRANULOCYTIC LEUKEMIA	ACUTE LEUKEMIA	LYMPHO-CYTIC LEUKEMIA	LYMPHOMA	ANEMIA	LIVER DISEASES	RENAL DISEASES	MYOCARDIAL INFARCTION	OTHER DISEASES
Hill & Levi ⁴⁾	1954 49/51 (96.0)									0/69
Hess & Gehn ¹⁴⁾	1955 0/3 (0.0)	2/3		2/3		18/18	7/26			1/23
Biernan et al. ⁵⁵⁾	1955 121/132 (92.3)		50/50							
Hsieh & Blumenhals ¹³⁴⁾	1955 12/53 (22.0)	4/4		0/1	3/6		5/11	5/25	40/40	
Zimmerman & Weinstein ¹⁶⁾	1956 15/30 (50.0)	4/4		1/3	3/8	15/20	15/41	7/10	5/5	3/48
Lührs & Negelein ⁴⁸⁾	1956 51/107 (40.1)									
White ¹¹⁾	1956 30/75 (40.0)						3/3	3/3	22/22	
Hill, J. H. ⁷⁾	1956 11/87 (12.7)			1/6	0/3					25/309
Biernan et al. ⁵⁾	1957 110/156 (70.5)	36/36		47/54	34/50					6/190
West & Zimmerman ⁵⁴⁾	1958 76/173 (44.0)									
Matsuo & Hattori ²³⁾	1958 67/91 (69.1)									
Erickson et al. ⁴⁹⁾	1961 8/13 (61.5)	1/1	4/5	1/3	9/13					
Gold et al. ⁵⁶⁾	1961 28/34 (82.0)									
Asano et al. ²²⁾	1962 46/66 (69.7)									
West et al. ⁴⁵⁾	1962 67/126 (53.0)	12/12	5/5	1/29	22/38					
Honna et al. ⁵³⁾	1962 6/9 (66.7)									
Schwartz et al. ⁶⁾	1962 18/88 (21.0)									
Wada et al. ⁵⁰⁾	1963 81/88 (93.0)									
Suzuki et al. ⁵⁰⁾	1963 54/80 (67.0)									
Present report	1968 18/31 (58.0)									1/34

等を挙げている。いずれにせよ、悪性腫瘍患者の血清解糖系酵素に関する研究というものは、共通の特異性を把握するという目的で行なわれているが、血清 LDH は上述したように特定疾患に特異的に上昇するものでなく、量的変化による診断法としては価値が少ないとも言われている。しかし、症状の増悪又は改善、治療効果、予後の判定等にあたって、臨床的に有意な基準となりうるという点では論をまたない。

さて、口腔癌における LDH 上昇率を検討するために、口腔癌、および顎口腔領域における各種疾患について測定し、先人同様に悪性腫瘍、非悪性腫瘍疾患についての比較検討を行なったところ、口腔癌患者においては31例中18例(58.0%)に上昇がみられ、諸家の成績とほぼ同様な成績が得られた。また、他の各種疾患では34例中わずか1例(3.0%)に上昇がみられたに過ぎなかった。注目すべきことは上顎癌で64.3%の上昇率がみられ

表—Ⅶ Changes in serum LDH activity in patients with malignant diseases and non-malignant diseases.

	malignant diseases	non-malignant diseases
cases (%POS)	18/31 (58.0%)	1/34 (3.0%)

たのに反して、慢性上顎洞炎では、全例に上昇がみとめられなかったことで、今後、多くの症例について検討を行なわねばならないが、鑑別診断、あるいは、治療効果について、酵素化学的な判定を示唆するものではなからうかと考えられる。次に、口腔癌の発現部位別に上昇率の比較検討を行なったところ、ほぼ同様な上昇率を示し、部位的に差異はみとめられなかった。また、組織型との関係については、単純癌、腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌の順であった。次に、口腔癌の進展度を TNM 分類により LDH 上昇率との関連性を検討した。すなわち、Stage I, II では、ほぼ同様な上昇率で、有意な差異はみられなかったが、Stage III, IV でかなりの上昇傾向がみられた。腫瘍の進展度と LDH 上昇率との相関関係について青木らは腫瘍の種類、大きさ、時期、転移の有無等によってかなり上昇率に差異がみとめられるようであると報告し、本間⁵³⁾は原発性肺癌38例で、未分化癌90%、腺癌80%、扁平上皮癌29%と分化程度との関連性を述べ、また、松尾・服部²³⁾らも胃癌で組織型と解糖系酵素活性との比較成績で、髓様癌の場合、酵素活性値は上昇するが、硬性癌では正常値を示し、潰瘍の有無とは無関係であったという興味ある報告を行なっている。腫瘍の

発育と LDH 上昇率との関係については、Hiseh^{36,40)}, Wróblewski⁵²⁾, Hill³⁷⁾, 浅野⁴²⁾ らによる動物癌、人癌における研究がみられるが、いずれも相関関係を肯定している。量的変化に過ぎないとは言え、補助的な診断、予後の判定、化学療法による効果判定基準として検討を行なってしかるべきと考えると同時に、癌を全身的な疾患と解し、Tumor host relationship, tumor host drugs relationship の観点から今後充分検討すべき問題と考えられる。

お わ り に

われわれは口腔癌患者および口腔領域各種疾患患者65名について血清 LDH 活性を測定し、口腔癌患者におけるその臨床的意義について検討した。その結果、血清 LDH の量的変動のみにより診断を決定することはなお不充分であるが、今後、Isozyme による量的分析を併せ試みることにより補助的な診断になりうるるとともに、手術前後、あるいは化学療法実施時における病態生理を検討する資料になりうるものであると考えられる。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を頂いた恩師池尻茂教授に感謝致します。

文 献

1. Warburg, O. and Christian, W. ; Gärungsfermente im Blutserum von Tumor-Ratten. : Biochem. Ztschr, **314**, 399—408, (1943).
2. Gutman, A. B. and Gutman, E. B. ; An acid phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. : J. Clin. Invest., **17**, 473—478, (1938).
3. Woodard, H. Q. ; Role of the chemical laboratory in diagnosis of neoplastic diseases of bone. : Arch. Surg., **47**, 368—383, (1943).
4. Hill, B. R. and Levi, C. ; Elevation of a serum component in neoplastic disease. : Cancer Res., **14**, 513—515, (1954).
5. Bierman, H. R., Hill, B. R., Reinhardt, L. and Emory, E. ; Correlation of serum lactic dehydrogenase activity with the clinical status of patients with cancer, lymphomas, and leukemias. : Cancer Res., **17**, 660—667, (1957).
6. Schwartz, M., Walsh, W. S. West, M. Zimmerman, H. J. ; Serum enzymes in disease. X. Glycolytic and oxidative enzymes and transaminases in patients with carcinoma of the head, neck, and esophagus. : Cancer, **15**, 927—930,

- (1962).
7. **Hill, J. H.** ; Serum lactic dehydrogenase in cancer patients. : J. Nat. Cancer Inst., **18**, 307—313, (1957).
 8. **Meister, A.** ; Reduction of α, γ -diketo and α -keto acids catalyzed by muscle preparations and crystalline lactic dehydrogenase: J. Biol. Chem., **184**, 117—129, (1950).
 9. **Nielands, J. B.** ; Studies on lactic dehydrogenase of heart, I. purity, kinetics, and equilibria. : J. Biol. Chem., **199**, 373—381, (1952).
 10. **Wroblewski, F.** and **LaDue, J. S.** ; Lactic dehydrogenase activity in blood. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **90**, 210—213, (1955).
 11. **White, L. P.** ; Serum enzymes, I. Serum lactic dehydrogenase in myocardial infarction : New Eng. J. Med., **255**, 984—988, (1956).
 12. **Thiers, R. E.** and **Vallee, B. L.** ; Analytical considerations in serum enzyme determinations. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **75**, 214—226, (1958).
 13. **Elliott, B. A.** and **Wilkinson, J. H.** ; Serum α -Hydroxybutyric dehydrogenase in myocardial infarction and in liver disease. : Lancet, **1**, 698—699, (1961).
 14. **Hess, B.** and **Gehm, E.** ; Über Milchsäuredehydrogenase im menschlichen Serum. : Klin. Wschr., **33**, 91—93, (1955).
 15. **King, J.** ; Routine method for estimation of lactic dehydrogenase activity. : J. Med. Lab. Tech., **16**, 265—272, (1959).
 16. **Zimmerman, H. J.** and **Weinstein, H. G.** ; Lactic dehydrogenase activity in human serum. : J. Lab. & Clin. Med., **48**, 607—616, (1956).
 17. **Cabaud, P. G.** and **Wroblewski, F.** ; Colorimetric measurement of lactic dehydrogenase activity of body fluids. : Am. J. Clin. Path., **30**, 234—236, (1958).
 18. 青木隆一 ; LDH : 日本臨床, **25**, 129—136, (1967)
 19. **Wilkinson, J. H.** ; An introduction to diagnostic enzymology : 140, Edward Arnold L. T. D., London, (1962).
 20. 北村 武 ; 口咽喉癌: 癌の臨床, **13**, 309—315, (1967).
 21. 北村 武 ; 上顎癌: 癌の臨床, **13**, 405—407, (1967).
 22. 浅野健夫, 新谷善治, 松浦孝典 ; 担癌生体に関する酵素化学的研究 — Lactic Dehydrogenase に関する実験的臨床的研究 : 日内科誌, **51**, 101—109, (1962).
 23. 松尾裕, 服部信 ; 癌の臨床生化学的研究 : 最新医学, **13**, 2487—2498, (1958).
 24. **Bodansky, O.** and **Scholler, J.** ; Comparison of phosphohexose isomerase and lactic dehydrogenase activities in plasma, liver, and tumor tissue of tumor-bearing rats. : Cancer Res., **16**, 894—899, (1956).
 25. **Kaplan, N. O.** and **Ciotti, M. M.** ; Evolution and differentiation of dehydrogenases. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **94**, 701—722, (1961).
 26. **Kaplan, N. O.** and **Cahn, R. D.** ; Lactic dehydrogenases and muscular dystrophy in the chicken. : Biochem., **48**, 2123—2130, (1962).
 27. **Wieme, R. J.** and **Herpo, J. E.** ; Origin of the lactate dehydrogenase isoenzyme pattern found in the serum of patients having primary muscular dystrophy. : Nature, **4825**, 287—288, (1962).
 28. 植田啓嗣, 伊藤友昭, 中田俊士, 西川光夫, 永原篤 ; II -4 LDH: Isozyme の臨床応用とその問題点 : Proc. Symp. Chem. Physical. and Pathol., **4**, 151—155, (1964).
 29. 浅野健夫, 小野昌利, 石川允, 深津栄一, 鷹野 護 ; 血液疾患における血清乳酸脱水素酵素とそのアイソザイムの臨床的意義について : 臨床血液, **5**, 326—332, (1964).
 30. 植田啓嗣, 伊藤友昭, 中田俊士, 永原篤, 西川光夫 ; LDH アイソザイムの基礎と臨床. : 日本臨床, **23**, 88—96, (1965).
 31. **Starkweather, W. H., Green, R. A., Spencer, H. H.** and **Schoch, H. K.** ; Alterations of serum lactic dehydrogenase isoenzymes during therapy directed at lung cancer. : J. Lab. & Clin. Med., **68**, 314—323, (1966).
 32. **Edward, J. E.** ; Hepatomas in mice induced with carbon tetrachloride. : J. Nat. Cancer Inst., **2**, 197—199, (1941).
 33. **Meister, A.** ; Lactic dehydrogenase activity of certain tumors and normal tissues : J. Nat. Cancer Inst., **10**, 1263—1271, (1950).

34. **Hsieh, K. M., Suntzeff, V. and Cowdry, E. V.** ; Serum lactic dehydrogenase activity as indication of neoplastic growth and regression. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **89**, 627—629, (1955).
35. **Friend, C. and Wroblewski, F.** ; Lactic dehydrogenase activity of serum in mice with transplantable leukemia. : *Science*, **124**, 174, (1956).
36. **Hsieh, K. M., Suntzeff, V. and Cowdry, E. V.** ; Comparative study of serum lactic dehydrogenase activity in mice with transplanted and induced tumors. : *Cancer Res.*, **16**, 237—239, (1956).
37. **Hill, B. R. and Jordan, R. T.** ; Serum lactic dehydrogenase activity in mice with transplantable leukemia. : *Cancer Res.*, **17**, 144—147, (1957).
38. **Manso, C., Sugiura, K. and Wroblewski, F.** ; Glutathione reductase and lactic dehydrogenase activities of tissues of rodents with transplanted tumors. : *Cancer Res.*, **18**, 682—686, (1958).
39. **Moore, A. E. and Wroblewski, F.** ; Lactic dehydrogenase production in tissue culture of normal, transformed, and malignant human cell lines. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **98**, 782—786, (1958).
40. **Hsieh, K. M., Mao, S. S., and Sasananonth, K.** ; Serum lactic dehydrogenase activity after excision of transplanted tumors. : *Cancer Res.*, **19**, 700—704, (1959).
41. **高杉年雄** ; 肝臓疾患の診断 : *日内科誌*, **50**, 527—551, (1961).
42. **浅野健夫, 松浦孝典** ; 担癌生体の血清乳酸脱水素酵素に関する実験的研究 : *総医学*, **19**, 905—909, (1962).
43. **浅野健夫, 松浦孝典, 小野昌利** ; 実験白血病ハツカネズミの血清乳酸脱水素酵素 : *医学と生物学*, **68**, 79—83, (1964).
44. **浅野健夫, 福留正郎, 高安正雄, 和氣由紀子** ; 移植腫瘍による 2, 3 の抗癌剤の制癌効果と効果判定基準としての血清 LDH 活性の意義について : *癌の臨床*, **12**, 559—562, (1966).
45. **West, M., Heller, P., and Zimmerman, H. J.** ; Serum enzymes in disease. III. Lactic dehydrogenase and serum glutamic oxaloacetic transaminase in patients with leukemia and lymphoma. : *Am. J. M. Sci.*, **235**, 689—701, (1958).
46. **Horn, M. D. and Amelung, D.** ; Serum transaminase and lactic dehydrogenase in patients with liver disease. : *German M. Monthly*, **3**, 46—55, (1958).
47. **Zimmerman, H. J., West, M., and Heller, P.** ; Serum enzymes in disease. II. Lactic dehydrogenase and glutamic oxaloacetic transaminase in anemia : *A. M. A. Arch. Int. Med.*, **102**, 115—125, (1959).
48. **Luhrs, W. and Negelein, E.** ; Über das Vorkommen von Milchsäuredehydrogenase im Serum Krebskranker Patienten. : *Klin. Wschr.*, **34**, 148—149, (1961).
49. **Erickson, R. J. and Morales, D. R.** ; Medical progress. Clinical use of lactic dehydrogenase. : *The New England J. of Med.*, **265**, 478—482, (1961).
50. **螺良英郎, 青木隆一** ; 担癌生体よりみた癌患者の酵素化学 : *最新医学*, **19**, 1270—1282, (1964).
51. **Hess, B.** ; DPN-Dependent enzymes in serum. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **75**, 292—303, (1958).
52. **Wroblewski, F.** ; The mechanisms of alteration in lactic dehydrogenase activity of body fluids. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **75**, 322—338, (1958).
53. **本間日臣, 吉場朗, 山崎統四郎, 吉田光孝** ; 肺癌の酵素活性値の変動の評価 : *胸部外科*, **15**, 762—768, (1962).
54. **West, M. and Zimmerman, H. J.** ; Serum enzymes in disease. I. Lactic dehydrogenase and glutamic oxaloacetic transaminase in carcinoma. : *A. M. A. Arch. Int. Med.*, **102**, 103—114, (1958).
55. **Bierman, H. R., Hill, B. R., Emory, E., Reinhardt, L., and Samuels, A.** ; Correlation of serum lactic dehydrogenase activity with the clinical status of patients with neoplastic diseases. : *Proc. Am. A. Cancer Res.*, **2**, 5, (1955).
56. **Gold, J. A.** ; Serum enzymes in Bronchogenic carcinoma and other pulmonary diseases. : *Dis. of Chest.*, **39**, 62—67, (1961).