

氏 名 (本 籍) ^あら ^い 荒 井 ^た ^か ^し 他 嘉 司

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 3 9 8 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 1 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 專 門 課 程 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
(博 士 課 程) 外 科 学 專 攻

学 位 論 文 題 目 肺 癌 患 者 血 清 中 の 乳 酸 脱 水 素 酵 素 (LDH)
isozyme に 関 する 臨 床 的 研 究 ， 特 に 肺 癌 診 断
法 と し て の 価 値 に つ い て

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 鈴 木 千 賀 志 教 授 立 木 蔚

教 授 菊 地 吾 郎

論文内容要旨

研究目的

肺癌は早期に広汎な転移を起すので、早期に発見して手術する以外の確な対策はなく、既に種々な早期診断法が提案されているが未だ決定的なものはない。血清乳酸脱水素酵素(S-LDH)活性値の測定を癌の診断に応用しようという試みが可成り古くからなされてきたが、早期癌ではその活性値の上昇度が低く、かつ悪性腫瘍以外の疾患でも上昇するので癌診断法としての価値はあまり高く評価されていなかつたが、最近Markerらにより「isozyme」の概念が導入されて以来各種の疾患々々血清のLDH isozyme pattern が検討され、心筋梗塞、肝障害等ではその診断的価値が認められているが、癌患者のS-LDH isozyme に関する報告は未だ少なく、癌に特異的な isozyme pattern は見出されていない。著者は、肺癌患者の血清中に特異的なLDH isozyme pattern を見出して肺癌の診断に資せうと考え、肺癌、2, 3の他臓器癌および肺結核を中心とする非癌疾患々々のS-LDH isozyme を測定してその診断的価値について検討した。なお健康者の値を正常値とした。更にS-LDHの変動の由来を知るために癌組織とその原発臓器のLDH isozyme pattern とを比較してみた。

研究対象および方法

健康者21名と次の各種疾患々々についてS-LDH総活性値およびその isozyme pattern を測定した。(1)肺疾患群：原発性肺癌36例(未治療34および切除後の2例)、肺結核20例およびその他の非癌肺疾患12例。(2)縦隔腫瘍群：悪性胸腺腫3、悪性奇形腫1および神経節細胞腫1例。(3)胃疾患群：胃癌10例、胃癌瘍および胃ポリープ各3例。(4)その他の悪性腫瘍：乳癌肺転移、骨髄性白血病および多発性骨髄腫各1例。なおS-LDH総活性値はWróblewskiらの方法、LDH isozymeはVan der Helmらの寒天電気泳動法によつて測定した。

検査成績

(1)S-LDH総活性値は健康者では 252 ± 74 単位($\bar{x} \pm 2S.D.$)であつた。これを正常値とした。肺癌、胃癌、悪性縦隔腫瘍およびその他の悪性腫瘍患者では平均値が著明に上昇し、夫々50%、73%、50%および100%が高値を示したが、非癌疾患では大多数の症例が正常値を示した。(2)S-LDH isozyme：5個の isozyme分画を陽極側からLDH1, 2, 3, 4および5と命名すると、健康者の各分画活性値の百分率はLDH2>1>3>4>5であつたが、非癌疾患ではすべての分画の百分率が正常であつたのに対して肺癌、胃癌および悪性縦隔腫瘍で

はLDH 1および2が低下し、LDH 3および4が増加を示した。然しこれら各分画の百分率に総活性値を乗じた活性値で各分画の変動をみると、悪性腫瘍ではすべての分画で活性値が上昇を示し、特にLDH 3の増加率が著しかった。そこでLDH 3活性値の正常値を健康者の $X \pm 2 S.D.$ ($P < 0.05$)として診断的価値をみると、肺癌では59%が陽性であつたのに対して非癌肺疾患では87%が正常値を示した。肺癌の病期(ドイツ・レントゲン学会分類法)との関係をみると、第1~3期が31%、第4期が83%の陽性率を示したが、前者の上昇度は軽度であつたので正常値を更に拡げて $P < 0.01$ で検討すると、根治手術が可能な第1~3期では93%が陰性、手術が不可能な第4期では83%が陽性という結果を得た。またLDH 3活性値は切除療法、化学療法あるいは放射線療法による病勢と平行して増減を示した。(3)組織のLDH isozyme:各種臓器のpatternは、最大ピークを陽極側分画、陰極側分画および中間の分画にもつ3群に大別された。正常肺組織ではLDH 3に最大ピークを示すのに対して肺癌組織はLDH 4に最大ピークを示し、また後者は前者に比べて百分率でLDH 1~3が減少し、LDH 4と5が増加していた。胃癌および結腸癌においても同様な傾向が認められた。

考 按

癌に特異的なS-LDH isozyme patternは未だ見出されてないが、著者は肺癌および2, 3の悪性腫瘍患者の血清中でLDH 3活性値が比較的高い増加率を示すことを認めた。但しこの増加は早期肺癌では顕著でなかつたので本診断法は肺癌早期診断法としての価値は高くはなかつたが、高度上昇群は既に肺外転移を起しており根治手術が不能な例が多かつたので、根治手術の可能性を予知するには可成り有用であつた。各種臓器のisozyme patternに関しては諸家の報告と概ね一致した成績を得たが、癌組織に関してはStarkweatherらのLDH 3が増加するという報告に反して陰極側分画が増加したKaplanらの報告と一致していたが、癌組織中に多く含まれている陰極側分画は通常嫌氣的解糖作用が旺盛な筋に多く而も過剰なピルビン酸でも阻害されず嫌氣的解糖に好都合な性質を有するというKaplanらの見解と考え合わせて興味深い。癌組織のpatternが癌患者血清にそのまま反映されていなかつたことは、S-LDHの増加が単に癌組織からの放出のみによるものではなく、隣接正常組織からの放出、癌による全身代謝の変調およびinhibitorやactivatorの増減による血清酵素活性の変化等多数の因子によつて修飾されるためと考えられる。

結 論

肺癌におけるS-LDH isozymeによる診断法の価値を検討するため、肺癌を主とする2, 3の他臓器癌および非癌疾患々者のS-LDH isozymeを測定して次の成績を得た。(1)S-LDH総活性値は非癌疾患々者では大多数が正常値を示し、癌患者では高値を示すものが多かつた。(2)癌患者においてS-LDH isozymeのうちLDH 3活性値がかなり特異的な上昇を示し、肺癌ではLDH 3活性値は病期の進行度と平行して増加を示した。従つてS-LDH isozymeの測定は早期診断法としての価値は高くはなかつたが、根治手術の可能性を予知する上においては有用であつた。(3)各種臓器の正常組織はそれぞれ特異的なLDH isozyme patternを示し、正常肺組織がLDH 3にピークを示すのに対して肺癌組織はLDH 4にピークを示し、後者では百分率で陽極側分画が減少して陰極側分画が増加を示した。

審 査 結 果 の 要 旨

肺癌の早期診断法として既に種々の診断法が提案されているが、未だ決定的なものはない。

著者は、次の如く血清乳酸脱水素酵素(S-LDH)総活性値およびその isozyme を測定して肺癌の診断に応用しようと試みた。

S-LDH 総活性値が肺癌および他臓器癌患者において高率に上昇することは、既に多くの研究者によつて認められているが、著者はこれは担癌患者のみに特異的なものではなく、他の非癌疾患においても認められるものであり、S-LDH 総活性値測定は肺癌診断法として決定的なものではないことを明らかにした。

最近臨床医学に isozyme の概念が導入され、S-LDH に関連しても多くの研究者によつて isozyme の測定研究が進められ、肝障害や心筋梗塞など、2,3 の疾患においては既に特異的な S-LDH isozyme pattern が見出され、その測定はこれら疾患の診断法として応用されているが、癌患者の血清 LDH isozyme に関する研究は未だ少なく、特異的な S-LDH isozyme pattern は未だ見出されていない。著者は肺癌および 2,3 の他臓器疾患患者および対照として健康者、肺結核を中心とする 2,3 の非癌疾患々々について Van der Helm 氏の寒天電気泳動法によつて S-LDH isozyme を測定して、肺癌に特異的な S-LDH isozyme pattern, および癌患者に共通した特異的な S-LDH isozyme pattern を見出して、これを肺癌の補助的診断法にしようと試みた結果、肺癌、胃癌および悪性縦隔腫瘍においてはいずれも LDH₃ 活性値の上昇が最も著明にみられ、かつ非癌肺疾患では 87% が正常値を示したのに対して肺癌では約 60% が高値を示したが、病期とは関係がみられず、肺癌の早期診断法としての価値は少なかつたが、肺外転移の有無の予知法、すなわち根治手術の可能性を予知する上において頗る有用であることを明らかにした。

更に癌患者における血清中の本酵素の変動の由来を知るために癌組織の LDH isozyme を測定して原発臓器と血清のそれとを比較検討した結果、癌組織の LDH isozyme pattern の特徴として陰極側分面にピークをもつものが多く、従つて癌患者血清の LDH isozyme の変動が癌組織の pattern をそのまま反映しているものではないことを認め、癌患者血清中の本酵素の変動が単に癌組織からの遊出だけでは説明がつかないことを指摘している。

今日癌患者血清中の LDH isozyme に関する成績は、研究者により必ずしも一致せず、未だ特異的な pattern が明らかにされていないので、この点に関してはまだ多くの問題が残されているが、著者は肺癌および 2,3 他臓器癌患者における S-LDH isozyme の変動は LDH₃ 活性値の上昇が最も特徴的であることを認め、これの測定が肺癌の補助的診断法としてある程度有用であることを明らかにした。

よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。