

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 29, No. 8, pp. 943—952, 1977 (昭52, 8月)

婦人科悪性腫瘍の酵素学的特性の検討

東京医科大学産科婦人科学教室

秋谷 清 梅林 栄一 原 捷平
小林 一彦 平岩 幹夫 藤原 幸郎

A Study on Enzymological Characteristics of Gynecological Malignant Tumor

Kiyoshi AKIYA, Eiichi UMEBAYASHI, Shohei HARA, Kazuhiko KOBAYASHI,
Mikio HIRAIWA and Yukio FUJIWARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Medical College, Tokyo

概要 最近各種酵素は測定法殊に Isozyme 分離法がめざましい進歩をとげ、そのため従来の腫瘍酵素学は再検討しなければならない時期に直面している。そこで我々は婦人科悪性腫瘍について新たに酵素学的特性を検討した。研究対象は子宮頸癌 100例、体癌30例、卵巣悪性腫瘍50例で Lactic dehydrogenase (LDH), Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH), Aldolase (ALD), Alkaline phosphatase (ALP), Hexokinase (HK), その他酵素活性及び Isozyme を検討し以下の知見を得た。1) 腫瘍組織に於る酵素活性は子宮癌、卵巣癌とも良性組織に比べ LDH, G6PDH, β -Glucuronidase (β -G), ALP, HK, 等3～5倍の高値を示す。2) 血清では組織と異なり両者の差は認め難い場合が多いが LDH, β -G, ALP, 耐熱性 ALP (HSAP) 等では明かな活性上昇が認められた。3) Isozyme では癌組織では G6PDH は G6PDH_{1,2} の減少, G6PDH₄ の増加, ALD では ALD_{1,2} の増加, ALD_{3,4} の減少がみられた。LDH では M型 Subunit は癌では50%以上で良性に比べ明かに高値を示す、血清では癌患者では LDH Isozyme の M/H は 0.4%以上 (良性0.23%) ALP の総活性値(TAP) と HSAP の比は癌患者0.17 (良性0.04) と高値を示した。

以上、酵素研究の新らしい分野である Isozyme 測定法を中心に婦人科領域の悪性腫瘍患者の検討を行った結果、子宮、卵巣の悪性腫瘍では良性腫瘍と異なる特性が共通して認められた。殊に LDH, HSAP, HK, 等の検討は今後診断面での応用価値が充分あると考える。

Synopsis With the remarkable progress made recently in the methods of measuring various kinds of enzymes, especially that for isozyme isolation, we are now faced with a need for restudy of tumor enzymology. For this reason, we made a study from a new angle on the enzymological characteristics of malignant tumors. Method: Studies were made on 70 cases of uterine cervical cancer, 10 cases of uterine body cancer, and 30 cases of malignant tumor of the ovary. Subjects of these studies were lactic dehydrogenase (LDH), Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH), aldolase (ALD), alkaline phosphatase (ALP), hexokinase (HK), enzymatic activity and isozyme.

Results:

- (1) The enzymatic activity in the tumor tissue of the uterine cancer and ovarian cancer showed values 3 to 5 times higher than those of benign tissue in terms of LDH, G6PDH, β -Glucuronidase (β -G), ALP and HK.
- (2) As regards the serum, unlike the tumor tissue, no significant difference was noted between either malignant or benign cases, but activity increase was distinctly observed in LDH, β -G, ALP, Heat-stable ALP (HSAP) of the patients.
- (3) As regards isozyme in the cancer tissue, decrease in G6PDH_{1,2} and ALD_{3,4} and increase in G6PDH₄ and ALD_{1,2} were observed. As regards LDH, M type subunit in cancer was distinctly higher than that of benign cases. In terms of the serum, M/H of LDH isozyme of the cancer patients was higher than 0.4% (lower than 0.23% for the benign case).

緒 言

悪性腫瘍の複雑な代謝機構に於る各種酵素系の役割は諸家により報告されてきたが、最近、解糖系酵素を中心にその測定法、殊にアイソザイムの分離法がめざましい進歩をとげその為従来の腫瘍酵素学は再検討しなければならない時期に直面している。

すでに我々は子宮癌を中心に、主として、解糖系酵素について報告してきたが、今回は更に卵巣癌その他の産婦人科悪性腫瘍も加え酵素の種類を拡げてそれぞの酵素学的特性を検討したので報告する。

研究方法

研究対象：子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌並びにその他の卵巣悪性腫瘍患者の血清、癌組織について検討し、正常並びに良性腫瘍患者を対照とした。

測定方法：酵素活性の測定法は表1、表2の如くである。Lactic dehydrogenase (LDH) は Hill 法、Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) は Glock-Mclean 法、Hexokinase (HK) は Salas 法、Alkaline phosphatase (ALP) は Hycle 法を用いた。Malic dehydrogenase (MDH)、Esterase (EST)、 β -Glucuronidase (β -G)、Aldolase (ALD) 測定法は夫々表1、2の如くである。

表1 酵素活性測定法(a)

Lactic dehydrogenase (LDH)
Hill 法
基質: Pyrvate
Hill 変法単位 U/wet tissue g
Malic dehydrogenase (MDH)
Mehler-Kornberg 法
基質: Oxaloacetate
Wroblemski 単位 U/wet tissue g
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH)
Glock-Mclean 法
基質: Glucose-6-phosphate
IU/N-mg (ml)
Hexokinase (HK)
Salas 法
基質: Glucose
U/protein (U/ml)

表2 酵素活性測定法(b)

Esterase (EST)
Naehles-Seligman 法
基質: β -Naphthyl acetate
IU/wet tissue mg
β -Glucuronidase (β -G)
Fishman 法
基質: phenolphthalein-monoglucuronidase
Fishman 単位 U/wet tissue g
Aldolase (ALD)
Warburg-Christian 法変法
基質: Fructose-1,6-diphosphate
mU/protein mg
Alkaline phosphatase (ALP)
Hycel 法
基質: Thymolphthalein monophosphate
Hycel IU/wet tissue g

表3 アイソザイムの分離法(a)

LDH
支持体: セルロースアセテート膜
小川式微量分析泳動装置
泳動時間 70分
染色: Rabbo の処方に準じた斎藤の方法
MDH
支持体: ポリアクリルアミド
Disc 電気泳動装置
泳動時間 4時間
染色: Sess-Scerapells-Piars 法
ALP
支持体: 寒天ゲル
小川式微量分析泳動装置
泳動時間 1時間
染色: Haije 原法

尚、その他 Acid phosphatase (ACP)、Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)、Glutamic pyruvic transaminase (GPT) 等も測定した。

アイソザイムの分離法は表3、表4の如くで、LDH は、組織はセルロースアセテート膜、血清は寒天を支持体として、小川式微量分析泳動装置を用いた。MDH、G6PDH、ALD 等はポリアクリルアミドを支持体として、ディスク電気泳動装置を用い、ALP は寒天及びポリアクリルアミド、HK はセルロースアセテート膜を支持体として、夫々の泳動装置で行つた。

表4 アイソザイムの分離法(b)

G6PDH
支持体: ポリアクリルアミド
Disc 電気泳動装置
泳動時間 5時間
染色: 村上の方法
ALD
支持体: ポリアクリルアミド
Disc 電気泳動装置
泳動時間 3時間30分
染色法: Penhout の方法
HK
支持体: セルローズアセテート膜
小川式微量分析泳動装置
泳動時間 70分
染色: Sato (1969) の方法

研究成績

図1は子宮、卵巣の正常組織、良性腫瘍組織、癌組織に於る各種酵素活性を図示したもので、子宮、卵巣の癌組織は、良性ないし正常組織に比べ、LDH, G6PDH, β -G, HSAP 等は、約4～5倍の高値を示した。GOT, GPT, ACP, LAP 等は両者の差はほとんど認められない。

図2は、血清に於る各酵素活性を示したもので、組織活性と異なり、両者の差を認めにくい場合が多いが癌患者ではそのうち LDH は増加傾

向、 β -G は増加、ALP は増加傾向特に HSAP は約5～6倍の高値を示した。GOT, GPT, ACP, LAP 等は変らず、G6PDH, ALD, MDH, EST 等は測定値が極めて低値のため、その差は明らかではない。

次にアイソザイムについて検討すると、図3は G6PDH 組織アイソザイムパターンを示す。本酵素アイソザイムは G6PDH 1から4に分れ、癌組織では非癌に比べ G6PDH 1・2分画の減少、4分画の増加傾向が認められた。

図4は Aldolase アイソザイムで、本酵素は、FDP, FIP 共に ALD 1から4に分かれ、癌組織では FDP, FIP 共に ALD 1・2の増加、3・4の減少傾向が認められた。

図5は組織 LDH アイソザイムで、図6は血清である。本酵素アイソザイムは LDH 1から5まで分かれるが、我々はパターンの性格をより明確にするため、H型、M型サブユニットの比を算出して検討した。

非癌、癌組織を検討すると癌組織では明らかに陰極よりのパターンを示し、両者の差が明らかに認められる。

血清アイソザイムでは、子宮頸癌、卵巣癌、外

図1 組織に於る各種酵素活性

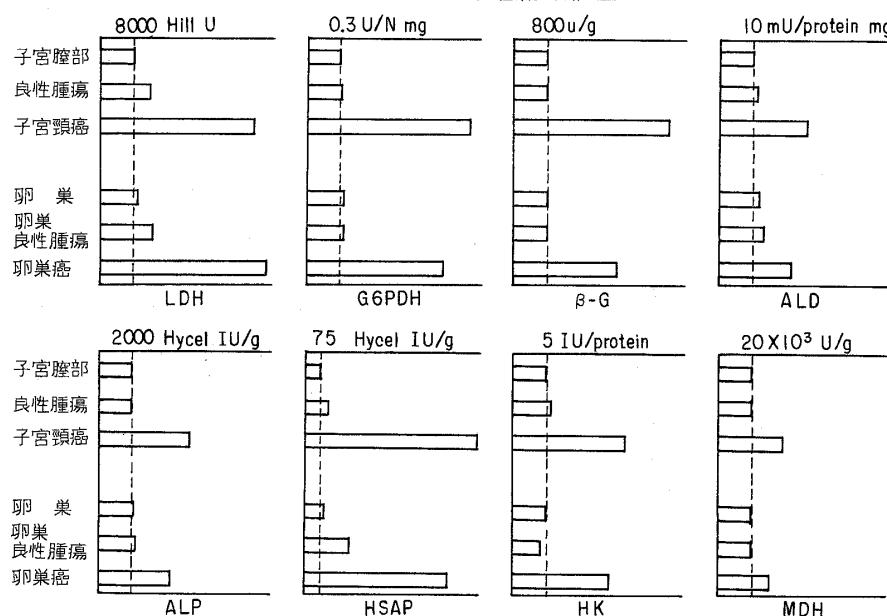


図2 血清に於る各種酵素活性

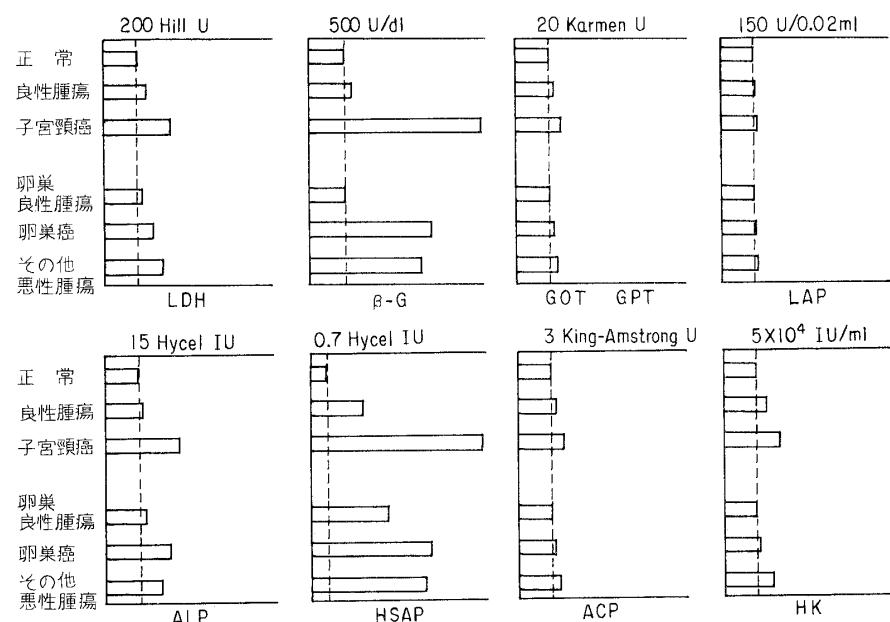


図3 Glucose-6-phosphate dehydrogenase アイソザイム

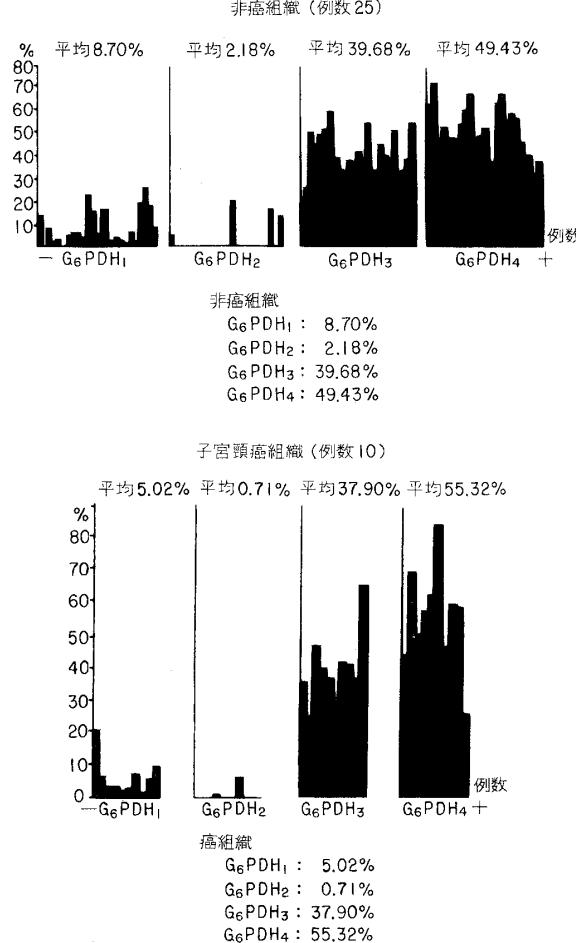
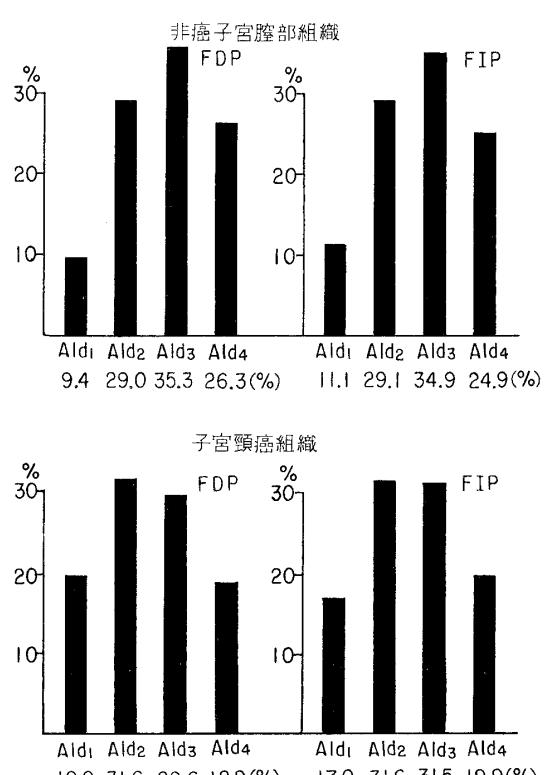


図4 Aldolase アイソザイム



1977年8月

秋 谷 他

947

図5 正常子宮腔部及び子宮頸癌の組織 LDH アイソザイム百分比

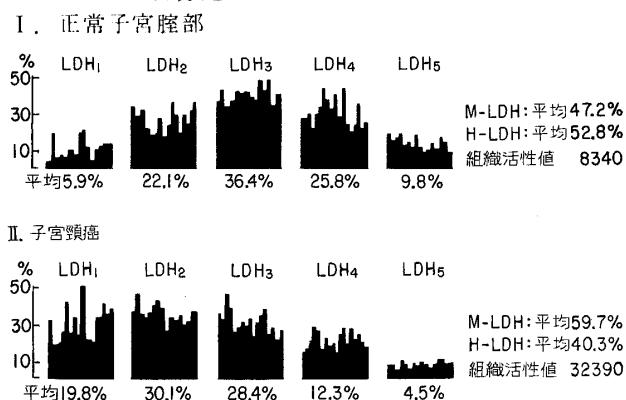
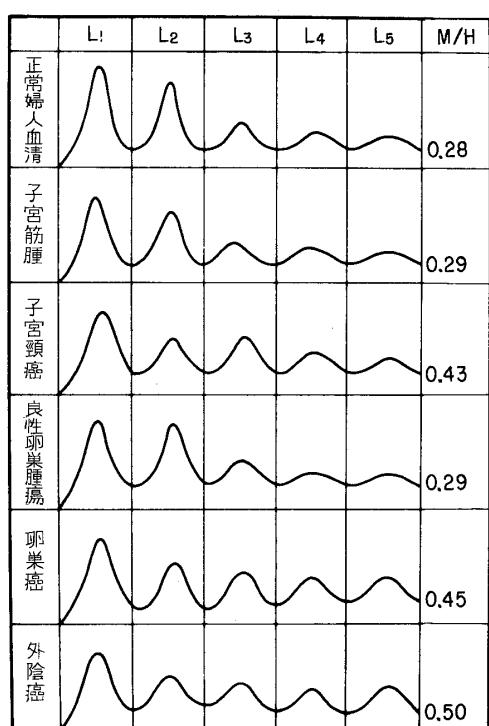


図6 血清 LHD パターンと M/H 比



陰癌等は M/H 比がそれぞれ 0.43, 0.45, 0.50 と正常又は良性腫瘍に比べ高値を示した。

図7, 図8は血清 Alkaline phosphatase アイソザイムパターンで、図7は正常、良性子宮疾患で妊娠並に子宮頸癌患者のアイソザイムパターンを比較したもので、図8は同様に卵巣癌患者について検討したものである。正常婦人の本アイソザイムのピークは原点より約15mmの位置にあるが、子宮並に卵巣の悪性腫瘍、殊に卵巣癌ではほとんどの例がそれより陽極側に移動する。

図7 血清 Alkaline Phosphatase アイソザイムパターン

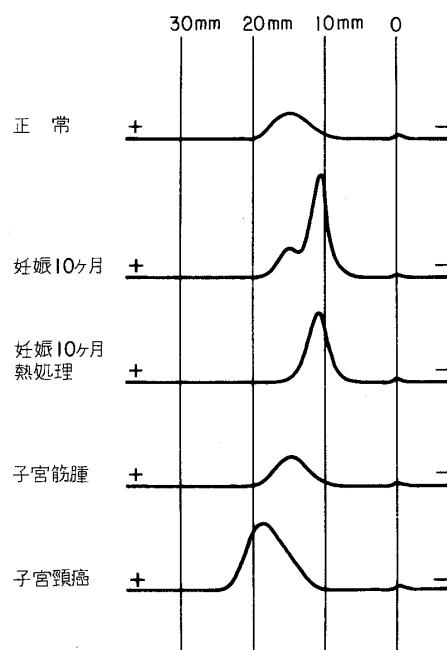


図8 血清 Alkaline Phosphatase アイソザイムパターン

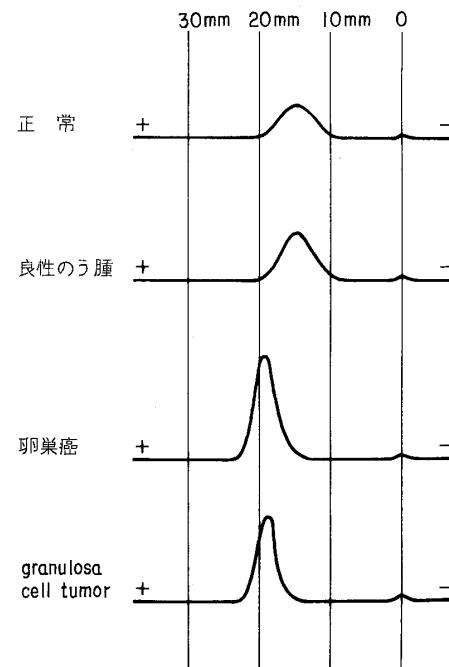


図9は子宮頸部、体部、卵巣に於る良性、悪性腫瘍組織に於る Hexokinase アイソザイムで、図10、図11、図12は各部位別組織に於るパターンを、同一症例について検討したものである。これ

図9 産婦人科腫瘍における Hexokinase アイソザイム

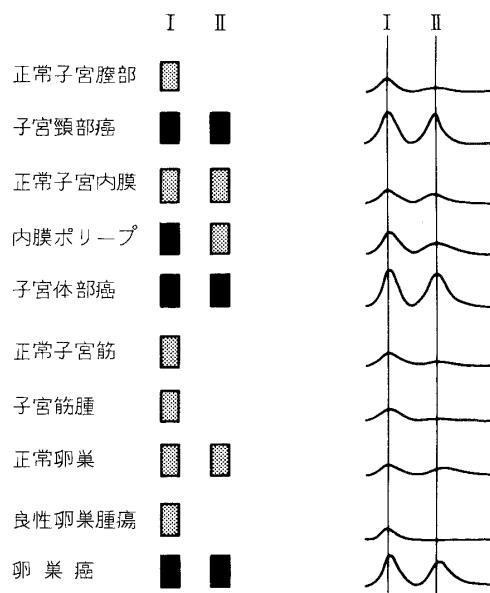
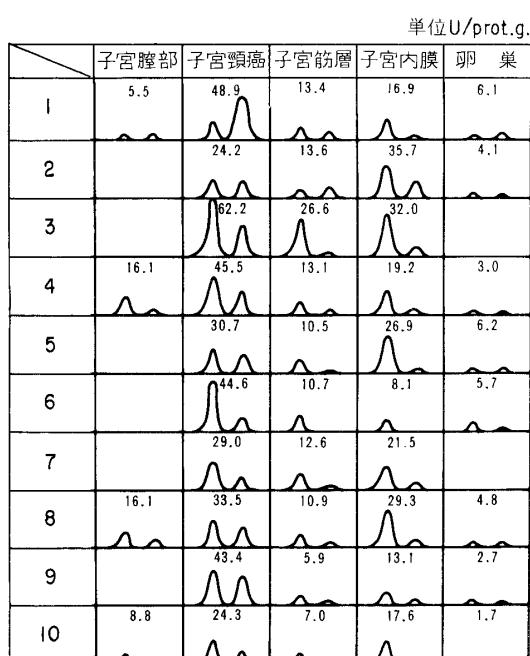


図10 子宮頸癌に於ける H.K. アイソザイムパターン



らの検討から子宮頸癌、子宮体部癌、卵巣癌とともに、I, II 分画殊に II 分画の増大が特徴的であると考えられる。

表5、表6は各種アイソザイムの特徴をまとめたもので表5は子宮頸癌表6は卵巣癌である。

両者共に類似した傾向を示すがそのうち LDH, G6PDH は子宮頸癌より卵巣癌により明かな変化

図11 卵巣腫瘍に於ける H.K. アイソザイムパターン

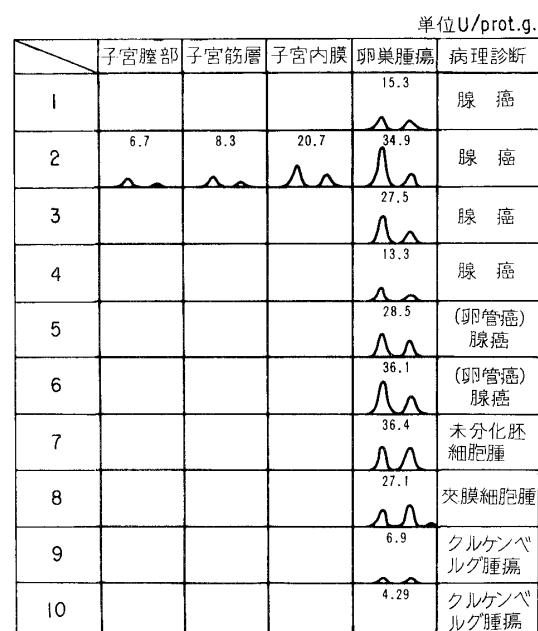


図12 子宮体癌に於ける H.K. アイソザイムパターン

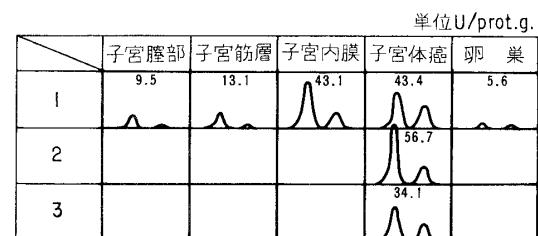


表5 総括I 子宮頸癌に於ける各種アイソザイムの特長

LDH	血清, 組織	LDH ₁₋₅ M-LDH 比より増加
MDH	組織	MDH ₁₋₄ MDH ₄ の増加
G6PDH	組織	G6PDH ₁₋₄ G6PDH ₂ 低下 G6PDH ₄ 増加
ALP	血清, 組織	ALP ₄ 陽極寄り
HK	血清, 組織	HK ₁₋₂ HK _{1, 2} 増加
ALD	組織	FDP, FIP, ALD ₁₋₄ Ald ₁ 増加 Ald ₄ 低下

が認められた。

表7は子宮頸癌、表8は卵巣悪性腫瘍患者血清に於ける各種酵素活性及びアイソザイムを進行度組

表6 総括II 卵巣癌に於る各種アイソザイムの特長

LDH	血清, 細胞	LDH ₁₋₅ M-LDH 比より増加
MDH	細胞	MDH ₁₋₄ MDH ₄ の増加
G6PDH	細胞	G6PDH ₁₋₄ G6PDH ₂ より低下
ALP	血清, 細胞	ALP ₄ 陽極寄り
HK	細胞	HK ₁₋₂ HK _{1, 2} 増加 特に HK ₂ の増加
ALD	細胞	FDP, FIP, ALD ₁₋₄ ALD ₁ 増加

組織分化度別に検討したもので子宮頸癌では進行度に伴い活性増加、アイソザイムの変化がみられ組織分類、分化については LDH, β -G, HSAP 等に特徴が認められた。卵巣腫瘍は大きさに伴いこれらの変化が著明になり、特に腺癌が他悪性腫瘍に比べ変化が明瞭である。

表7 総括III 子宮頸癌患者血清に於る各種酵素活性とアイソザイム

各種酵素 活性アイソザイム	検討項目	進行度	組織分類	分化度 低 → 高
		I, II → III, IV	扁平上皮癌 腺癌	
LDH 活性		↑ < ↑ ↑	=	=
LDH アイソザイム (H/M)		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	↑↑ > ↑
β -G 活性		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	↑↑ > ↑
HK 活性		↑ < ↑ ↑	=	=
ALP 活性		↑ < ↑ ↑	=	=
ALP アイソザイム		↑ < ↑ ↑	=	=
HSAP 活性		↑ < ↑ ↑	↑ < ↑ ↑	↑↑ < ↑
GOT, GPT, LAP 活性		↑ < ↑ ↑	=	=

表8 総括IV 卵巣悪性腫瘍患者血清に於る各種酵素活性とアイソザイム

各種酵素 活性アイソザイム	検討項目	大きさ	組織分類	分化度 低 → 高
		手拳大 → 以上	腺癌 その他	
LDH 活性		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	=
LDH アイソザイム (H/M)		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	↑↑ > ↑
β -G 活性		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	=
HK 活性		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	=
ALP 活性		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	=
ALP アイソザイム		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	=
HSAP 活性		↑ < ↑ ↑	↑↑ > ↑	↑↑ > ↑
GOT, GPT, LAP 活性		↑ < ↑ ↑	=	=

考 案

癌と酵素活性の変化については、診断的立場から、種々検討されてきた。しかし癌分野に於る酵素化学の対象は極めて広範であり、なお未解決な問題が多く、特にアイソザイムに関しては研究の緒についた段階と言わざるを得ない。

悪性腫瘍に於るアイソザイムのうち最も早くから研究されたのは LDH アイソザイムであるが¹⁶⁾、子宮頸癌組織の LDH アイソザイムに関する報告は、本邦に於ては、井笠⁵⁾・坂田¹⁰⁾等によつてなされている。本研究では子宮頸癌組織 100例について検索したが、その成績は前記の如くであり、組織活性値は正常に比し約 4 倍の高値を示し、そのアイソザイムパターンは LDH₂ を頂点とし、次いで LDH₃, LDH₁, LDH₄, LDH₅ の順序となり、非癌に比して明らかに LDH₁, LDH₂ の増加と LDH₃ の減少が、著明な陰極偏在のパターンを呈し、M-LDH 百分比も 59.7% と嫌氣的解糖優位を示唆する高値を示した。この結果は Goldmann

や Kaplan の報告と、ほぼ同様で、癌に特有なアイソザイムの存在は認められなかつたが、その特異的なM型サブユニット増加を示す所のアイソザイムパターンの存在は認めることができた。

悪性腫瘍患者血清 LDH 活性値の上昇は、諸家によりその成績は一様ではないが、Erickson¹⁴⁾は 1961年、従来の報告を集計し、698例中 406例、58%に活性の上昇が認められたと報告している。すでに報告した我々の成績(1973)⁶⁾では、74例中、38例、53%に活性の上昇を認め、Erickson の報告とほぼ近似の結果を得ているが、早期癌に於ては低値の場合が多く、進行癌に於ても必ずしも上昇せず、LDH 活性値の変化は診断応用での価値は少ないと考えられ、アイソザイムでの分析により期待がかけられた。

悪性腫瘍に於る血清 LDH アイソザイム⁶⁾については、白血病、肺癌、頭頸部の悪性腫瘍について検討されており、夫々 LDH_{1.2.3.} の増加 LDH₅ の減少が報告されている。我々の成績では、子宮頸癌では LDH_{1.2.3.} の増加が明らかであり、M/H 比の増加が確認され、子宮体癌、卵巣癌ではそれ以上の変化が観察され、活性値より診断的価値が大と考えられる。

Alkaline phosphatase¹³⁾については、従来癌患者血清 ALP の上昇は癌の肝臓又は骨に転移することによつて惹起されると思われていたが、最近骨、肝転移のみられない肺癌患者に、高 ALP 活性が認められ、Fishman¹⁵⁾等は、肺癌患者血清に、新しい ALP アイソザイムを発見し、Regan アイソザイムと命名し、又、吉田等¹³⁾は、癌性胸膜炎患者の血清・腹水中に高活性の耐熱性 ALP を認め、このものは電気泳動で胎盤 ALP とよく似た性質を示すが、L-ロイシンや EDTA 等の阻害剤で胎盤 ALP と明らかに異なる性質を示し、Nagao アイソザイムと命名された。

婦人科悪性腫瘍に於る ALP の研究は、組織化的研究が 2、3 あるにとどまり、血清、組織の活性、特に耐熱性 ALP に関する系統的な研究は、ほとんど見当らない。わずかに鈴木等¹¹⁾は各種臓器の癌患者について、血清中の耐熱性 ALP

を検討しているが、その中で子宮癌、卵巣癌も検討しており、耐熱性 ALP を認めている。

本研究成果は最も新しい測定法であり、感度が優れ、誤差が少なく安定性のある Hycel 法を採用し、患者血清と共に腫瘍組織も併せ検討し、その結果患者血清中、又組織に於る HSAP 活性が正常者に比し明らかに高値を示したことは注目に値する。即ち子宮頸癌患者血清における TAP 値、HSAP 値は進行期に伴つて増加し、Ⅲ期～末期では正常人に比し TAP 値は 2 倍、HSAP 値は約 4～5 倍の高値を示した。一方子宮頸癌組織においては TAP 値は約 2 倍、HSAP 値は約 5～6 倍の高値を示した。

Fishman¹⁵⁾等は癌患者血清中に出現する耐熱性 ALP は癌組織中にも存在し、両者は酵素学的、電気的易動度など同一性質を示すことから、血清中の増加を癌組織に由来するものと考えた。

本研究結果からも、癌組織における HSAP 値の高値は当然患者血清中に反映するものと推察できるが、その機転については、担癌生体の複雑なメカニズムの一環として、なお今後の検討に待ちたいと考える。その他の悪性腫瘍として卵巣癌、外陰癌を検討したが、子宮頸癌のⅡ、Ⅲ期の症例とほぼ同様の高値を示したことから HSAP 値の亢進は臓器に関係なく悪性腫瘍殊に癌疾患に特有の症候と考えられる。

アイソザイムパターンに於ては組織、血清共に正常に比較し、陽極偏位の傾向を示し、電気的易動度では、 α_1 ～ α_2 globulin の位置にパターンのピークが認められる。又、組織 Alkaline phosphatase 活性値は、子宮腔部、子宮内膜、卵巣の各正常組織に比較し、癌組織では 10 倍以上の高値を示し、L-phenylalanine, L-leucin, Urea, EDTA 等の阻害剤に対する特性も、特に未分化型の癌組織に於て阻害されにくく、特に熱に対して安定である。

Hexokinaseについて宮地等は癌患者血清に於る増加と発癌過程でのアイソザイムパターンの変化を検討し、菊池等⁷⁾は子宮頸癌に於るパターンについて報告している。

1977年8月

秋 谷 他

951

本研究結果では非悪性腫瘍患者血清に比べ子宮癌，卵巣癌では約2倍，その他再発，転移例では2.5倍の高値を示した。子宮頸癌組織では正常及び非癌子宮腔部の4倍，子宮体癌では正常の2～4倍，卵巣癌では5.0倍の高値を示した。

癌組織アイソザイムでは正常と同様I帯とII帯に分離されるが特にII帯の活性値の増加が著明でありII/Iは正常の6倍の高値を示した。

AldolaseはWarburg, Christian(1942)によつて担癌動物及び癌患者血清で高値を示すことが報告されたが⁴⁾，子宮頸癌患者血清ではLeeは正常人血清と癌患者では有意差は認められないと発言している。しかし内田(1965)¹²⁾は48例の非癌患者の平均は7.1単位で81%は10単位以下であるに対し子宮頸癌で86例中80例は10単位以上であつたとし増加傾向を認めている。本研究成績では癌組織の活性値平均は非癌の2.3倍の高値を示した。

アイソザイムはFDP, FIP共に4本のバンドを有し，癌組織は非癌に比べALD₁がFDPでは2.1倍，FIPでは1.5倍の増加を認め，ALD_{2,3}は変らずALD₄は逆に非癌が高率を示した。

Glucose-6-phosphate dehydrogenaseについては井笠⁵⁾は活性の分布の幅は大きいが，子宮頸癌・体癌とともに高値を示すと報告している。浦崎²⁾は癌患者血清と非癌患者とではその差は明らかでないが癌組織では子宮扁平上皮癌では非癌組織に比べ6倍近い高活性を認め，本研究では非癌子宮腔部に比較して子宮頸癌では約5倍の活性増加を示し，アイソザイムはG6PDH₄を最高として，以下G6PDH₃, G6PDH₁, G6PDH₂の順である。子宮頸癌では各分画比の順位は変わらないが，G6PDH₄の増加，G6PDH_{1,2}の減少が認められた。

β -glucuronidase⁹⁾に関し貴島⁸⁾は非癌並びに健康者と癌患者血清との間に明らかな相違が認められるとしている。子宮頸癌患者血清では田淵，森脇等は他疾患に比し高値を示すとし，これに対し山田，早川等は腔液は明らかな増加を示すが血清 β -G活性は特に高値を示さないと報告している。

本研究成績では非悪性腫瘍患者平均643単位，これに対し子宮頸癌患者では平均1,528単位で明

らかな高値を示した。 β -G組織活性については貴島等の報告があり，いずれも癌組織の活性増加を認めているが，本研究でも2～3倍の高活性を測定している。

以上我々は産婦人科悪性腫瘍患者について各種酵素活性，アイソザイムを検討したが，悪性腫瘍組織については正常，良性腫瘍と悪性腫瘍との差が従来言われてきた解糖系酵素以外にも明らかに認めることができた。一方血清については組織に比べその検討法が技術的に困難な場合が多いが，LDH, HSAP, β -G, HK等は組織同様明らかかな差異を認めることができた。今後は腫瘍の進行度，種類との関係を考慮しつつ，例えば卵巣腫瘍の悪性度の診断等臨床レベルで応用する価値が充分あると考える。

文 献

1. 秋谷 清, 梅林栄一, 小林一彦：産婦人科悪性腫瘍患者に於けるアルカリリフォスファターゼの研究。日癌治, 11: 185, 1976.
2. 秋谷 清, 浦崎彦志, 古谷 達：子宮頸癌治療に伴うグルコース6-磷酸脱水素酵素並びにアイソザイムの動態に関する研究。日癌治, 7: 279, 1972.
3. 藤原幸郎, 秋谷 清, 中村 保：子宮頸癌に於ける乳酸脱水素酵素アイソザイムについて。産と婦, 34: 680, 1967.
4. 藤原幸郎, 秋谷 清, 古谷 達, 梅林栄一：正常子宮腔部並びに子宮頸癌組織におけるアルドラー活性とアイソザイムに関する研究。日産婦誌, 25: 19, 1973.
5. 井笠重彦：子宮頸癌患者におけるグルコース6-磷酸脱水素酵素に関する臨床的研究。日産婦誌, 17: 497, 1965.
6. 小堀彰一, 秋谷 清, 藤原幸郎：血清乳酸脱水素酵素アイソザイム利用による悪性腫瘍並びに再発の診断について。日産婦誌, 25: 495, 1973.
7. 菊池義公：ヒト子宮癌のヘキソキナーゼ，アイソザイムについて。日産婦誌, 23: 1045, 1971.
8. 貴島 享：癌の β -グルクロニダーゼに関する研究。鹿大誌。
9. 佐川 博：子宮頸癌患者の β -Glucuronidaseに関する研究。東医大誌, 32: 584, 1974.
10. 坂田 稔：婦人科領域に於る各種癌組織の乳酸脱水素酵素アイソザイムに関する研究。東医大誌, 28: 551, 1970.

11. 鈴木 宏, 飯野四郎, 織田敏治 : 耐熱性アルカリフオスマターゼ. 内科, 29 : 838, 1972.
12. 内田 正 : 婦人科領域の悪性腫瘍患者に於ける Aldolase 活性. 日産婦誌, 17 : 507, 1965.
13. 吉田光孝 : 癌性胸膜炎患者の血清および胸水中に見出された耐熱性 alkaline phosphatase isozyme. 医学のあゆみ, 74 : 261, 1970.
14. Erickson, R.J. and Morales, D.R. : Clinical use of Lactic dehydrogenase. New Eng. J. Med., 265: 478, 1961.
15. Fishman, W.H., Inglis, N.R. and Green, S. : The Regan isoenzyme, a carcinoplacental Antigen. Cancer Res., 31: 1054, 1971.
16. Wilkinson, J.H. : Isoenzymes, 43. E&F.N. Spon Ltd. London, 1965.

(No. 4133 昭 52・2・15受付)