

泌 尿 器 科 紀 要

第 12 巻 第 1 号

昭和 41 年 1 月

随 想

膀胱癌とトリプトファン代謝

東京医科歯科大学助教授 小 池 六 郎

最近一般の人々においても癌に対する認識がたかまっているが、癌の発生病理に関しては刺戟説・ウィールス説等色々あって未だ解明されていない。所が膀胱癌についていえばその発生病理の明らかにされたものがある。即ちある種の染料工場に働く労働者にみられる職業性膀胱癌がそれで、之に関しては古くから知られており、原因に 2-naphthylamine, benzidine, 4-aminodiphenil 等の芳香族アミンが挙げられている。ただし之等自身に発癌性があるのではなくて、之等が体内に吸収された後 orthohydroxy 化合物又は N-hydroxy 化合物となって尿中に排泄され、之が発癌の原因になっている事が Clayson, Miller 等により見出された。

膀胱癌は之等の発癌物質にさらされた事が無くとも発生するわけで、かかる自然発生の膀胱癌について Boyland は、生体内のトリプトファン代謝においてトリプトファンが生化学的にニコチン酸に変化する過程で生ずる 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxy-2-aminoacetophenone, 3-hydroxy anthranilic acid が ortho-aminophenol である事から之等が発癌の原因になっているのではないかと類推した。この事実を実験的に証明するには之等物質をワックスに混じてペレットをつくり、之をマウスの膀胱内に挿入して3～12カ月後の膀胱癌発生率をしらべるという方法で、之等の物質に発癌性がある事を確かめた。

次の段階では、之等の発癌物質が自然発生膀胱癌患者の尿中に異常大量に排泄されている事を証明する必要があるわけであるが、自然の状態では極く微量にしか尿中に排泄されていないわけで、生化学的の定性及び定量が非常に難しい。患者がトリプトファンを大量に内服すればその代謝物も大量に排泄されるわけで、この方法で Price 等は自然発生膀胱癌患者の尿中に、約50%において3-hydroxykynurenine が排泄されている事を認め、Abul-Fadi & Khalafallan はエジプト地方に多いビルハルツ住血吸虫感染による膀胱癌患者の尿中に3-hydroxy anthranilic acid の排泄量が多い事を見出している。

膀胱癌患者の中に異所性再発を繰返す症例があるが、筆者はこういう患者に着目し、こういう患者では尿中に3-hydroxykynurenine 又は3-hydroxy anthranilic acid を大量に排泄しているに違いないと予想した。先づかかる患者にトリプトファンを服用させてみると確かに上記発癌物質の一方又は両方を大量に排泄しており、又上記以外の膀胱癌患者(この中には将来異所性再発を起す症例を含んでいるわけであるが)では上記発癌物質を多量に出している例と出していない2種類ある事が分った。以上のデータだけからみると膀胱癌患者尿中の上記2発癌物質を調べる事により、異所性再発を予見する事が出来るような気がしたのであるが、次第に症例をふやして非腫瘍性患者を調べてみると上記2発癌物質を排泄する患者が意外に多い事が分った。以上の結果から次のような結論が出る。

(1) 異所性再発を繰返す膀胱癌症例に於ては、トリプトファン代謝における異常代謝物である3-hydroxykynurenine, 3-hydroxy anthranilic acid が発生原因の一部をなす

(2) 膀胱癌患者の他の大部分は未知のトリプトファン代謝物又はトリプトファン代謝と全然関係ない他の原因でおこる。

他の原因に関しては次のような事実がある。Quagliariello らによるとトリプトファン代謝の種々の段階はビタミンB群に左右され、ビタミンB₆欠乏の場合は3-hydroxy-kynurenine 及び xanthurenic acid の排泄量が増加し、大量にビタミンB₆を投与すると減少するとしている。

トリプトファン代謝物はその程度に硫酸抱合体になり、又はグルクロン酸抱合体になるか分っていない。硫酸抱合体のものは sulphatase によって水解されないで発癌の原因にはならないが、グルクロン酸抱合体のものは尿中の β -glucuronidase の作用を受けて遊離型となり、之が発癌の原因になる事が考えられる。Kerr らはこの尿中の β -glucuronidase の活性が膀胱癌患者に高く、手術を受けると低下するが、再発するような場合には再び高まると報告している。

紙巻煙草と肺癌の関係は大いに問題になっているが、紙巻煙草と膀胱癌の関係も肺癌ほどではないにしても関係があるのではないかと注目されている。今の所煙草のタール中には芳香族アミン類は発見されていないので、何かが促進因子になっているのではないかと考えられるわけで、若し発癌因子があればトリプトファン異常代謝物の作用と重なって発癌を促進する事が考えられる。

以上述べた如くトリプトファン異常代謝物が一部の自然発生膀胱癌の原因になっている事は確かであると思われ、之に他の原因が重なって膀胱癌を発生すると考えられる。之からはこの未知の原因とトリプトファン異常代謝物の関係をしらべれば、膀胱癌の発生病理が明らかになるのではないかと考える次第である。

トリプトファン代謝経路

