

尿中グルコ糖酸の臨床的意義

特に Xylitol 静注後の尿中グルコ糖酸の変動とそれに
伴う尿中 β -Glucuronidase 活性の変動について

関東労災病院 泌尿器科
近 藤 賢
内 藤 政 男
杉 浦 啓 之

SOME CONSIDERATIONS ON URINARY GLUCARIC ACID
ESPECIALLY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN GLUCARIC ACID AND
 β -GLUCURONIDASE ACTIVITY IN URINE AFTER INTRAVENOUS
ADMINISTRATION OF XYLITOL

Masaru KONDO, Masao NAITO and Keiji SUGIURA

From the Department of Urology, Kanto-Rohsai Hospital, Kawasaki, Kanagawa, Japan
(Chief: Dr. Masaru Kondo, M. D.)

Since these 3 or 4 years the interrelationship between glucaric acid and β -glucuronidase in urine has been stressed in Japan; and considerably many investigators have regarded the urinary glucaric acid as an index of inhibitory agents to β -glucuronidase in urine, the conversion rate of glucosaccharo 1·4, 3·6 dilactone into glucaric acid as an index to distinguish bladder cancer from others, and the programmed increase of urinary glucaric acid as an excellent therapeutic method of bladder cancer. To confirm these findings and hypothesis, a series of clinical studies were carried out and the following results were obtained.

1. The decreased excretion of glucaric acid in urine and the decreased conversion rate of glucosaccharo 1·4, 3·6 dilactone into glucaric acid in urine were considered as the characteristics of bladder cancer, but were found, also, in traumatic paraplegics. So it was difficult to say these findings were specific in carcinoma of the bladder.

2. Suppression of urinary glucaric acid after glucosaccharo 1·4, 3·6 dilactone or glucuronolactone administration was observed in some of traumatic paraplegics. It was difficult to explain these findings by the present metabolic map.

3. Marked decrease of glucaric acid in urine ensued after intravenous administration of xylitol 50 g (10% 500 ml) in almost all of the cases.

4. Urinary β -glucuronidase activities were decreased in about half of cases administered glucosaccharo 1·4, 3·6 dilactone and xylitol.

5. Xylitol administration resulted in the decrease of urinary β -glucuronidase accompanied with the decrease of urinary glucaric acid. If the above-mentioned hypothesis that glucaric acid was an index of β -glucuronidase inhibition were valid, it would be impossible to explain these findings. So it was rather rational to consider that glucaric acid and β -glucuronidase in urine were independent each other. Namely, the close interrelationship between glucaric acid and β -glucuronidase had to be considered as a fallacy.

I 結 言

人尿中には酸で加温するとその作用が強くなる β -Glucuronidase 阻害物質が存在していることを Abul-Fadl 1957¹⁾が指摘した。そして Marsh 1963²⁾はその物質がグルコ糖酸 Glucaric acid であること、その本体は Levvy 1952³⁾が β -Glucuronidase の特異的阻害物質と指摘した Glucosaccharo 1.4 lactone であることを確かめた。そうして非解糖系糖代謝の新しい経路としてグルコ糖酸系 Glucaric acid pathway を提唱した。

また発癌性芳香族アミンによる膀胱癌の発生機序については、尿中 β -Glucuronidase を重視する Boyland 説⁴⁾が広く支持されている。この説によれば、尿中 β -Glucuronidase 活性を抑制すると発癌物質に曝露されても膀胱癌の発生を阻止しうる筈である。

Boyland は自己の推論を確かめる目的で、Levvy により指摘されている β -Glucuronidase の特異的阻害物質である Glucosaccharo 1.4 lactone のアンモニウム塩をイヌの発癌実験⁵⁾、また術後の膀胱癌患者⁶⁾に経口投与している。しかし膀胱癌の発生防止、あるいは再発防止という期待した成績がえられなかった。その理由として Glucosaccharo 1.4 lactone アンモニウム塩の経口投与で尿中 β -Glucuronidase 活性を充分に抑制できなかったことをあげている。したがって尿中 β -Glucuronidase 活性を充分に阻止する効果をもつ薬剤の開発が期待されることになる。

石館⁷⁾は Marsh のグルコ糖酸系に関する知見を重視し、グルコ糖酸の微量定量法を確立^{8,9)}するとともに、グルコ糖酸系における Glucosaccharo 1.4 lactone の前駆物質である不安定な Glucosaccharo 1.4, 3.6 dilactone の合成、製剤化にも成功した。米瀬¹¹⁾、高安ら^{12,13)}はこの新薬を臨床的に経口投与し、尿中グルコ糖酸が著明な増加を示し、尿中 β -Glucuronidase 活性が低下することを確かめた。

Levvy, Boyland, Marsh, 石館および米瀬、高安らの知見から、発癌物質に曝露されながらも膀胱癌の発生を防止しうる予防的薬物療法が

Glucosaccharo 1.4, 3.6 dilactone により初めて確立されるのではないかという期待をもった。そこで「職業性膀胱癌研究」の一環として、尿中グルコ糖酸に関する検索を試みることにした。

II 尿中グルコ糖酸

尿中グルコ糖酸の定量は石館ら^{8,9)}の微量定量法により行なった。その手順を10段階に分けて要点を記してみる。

測定方法：

(1) 検体尿は24時間尿中より、その尿量に応じて採取する。通常は 600~700ml ごとに 1 ml の割合である。Glucosaccharo 1.4, 3.6 dilactone (SLD と略記する) 1g/日服用時には 1,000ml ごとに 1 ml の割合、SLD 2g/日服用時には 1,500ml ごとに 1 ml の割合である。

(2) 0.1M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 2 ml を加える。

(3) 2.6 Dichlorophenol-indophenol sodium salt を 1~2 滴加えて青染させ、15分間放置する。

(4) 硼酸ソーダ末を約 50 g 加え 30分放置する。この時青色は消失する。

(5) アセトン 1 ml を加え 10分放置する。ここでふたたび青染する。

(6) Column chromatography

(i) Dowex 1 x-8 borate の column に検体を加える (15~60分)。

(ii) 0.05M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ +0.02M Na_2SO_4 混合の第 1液 150ml で流す (70~80分)。

(iii) 0.05M $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ +0.2M Na_2SO_4 混合の第 2液 20ml で流す (20~30分)。そのうちの 5 ml を次の段階で使用する。

(7) 1 M KH_2PO_4 1 ml を加え、一度ふって直ちに 0.01M HIO_4 0.1ml 1 ml を加え、よくふって 15分放置する。

(8) 1%塩酸フェニル・ヒドラジン 1 ml を加え 10分放置する。

(9) conc. HCl 4 ml と 5%フェリシアン化カリ 1 ml を加える。

(10) 比色定量 波長 520m μ

実測値：

正常男子の24時間尿中グルコ糖酸量は石館^{7,9)}によれば 10~19mg/日ないし 14~24mg/日である。また米瀬¹¹⁾、高安ら^{12,13)}は膀胱癌患者の尿中グルコ糖酸は低下しており、これは膀胱癌患者の特徴であると報告している。

われわれは男子脊損 62症例の尿中グルコ糖酸を測定した (Table 1)。グルコ糖酸 10mg/日以下という低下例

Table 1 男子脊損患者の24時間尿中グルコ糖酸量

グルコ糖酸 mg/日	症例数	百分率
～10	39	62%
11～20	13	
21～30	5	
31～40	2	8%
41～50	1	
100～	2	
合計	62	

が62例中39例62%に認められた。また11～30mg/日という正常例は62例中18例29%にすぎなかった。したがって尿中グルコ糖酸の低下は膀胱癌患者のみに認められる特徴的所見と考えること^{11,19)}は間違いない。

また脊損62症例中5例では31mg/日以上の高値を示した。しかもそのうちの2例は100mg/日以上であった。このような高値をとる理由はグルクロノラクトン服用、鎮痛剤の連用等であろうと考えられる。

III SLA-GLA Conversion Rate

Glucosaccharo 1,4, 3,6 dilactone (SLD と略記) を投与すると尿中の Glucaric acid (GLA と略記) が増加する。尿中 GLA の実際の増加量と投与した SLD の全量が GLA に転換した場合の計算量との比から Conversion rate 転換率が算出できる。すなわち

$$\text{Conversion rate} = \frac{b-a}{c} \times 100\%$$

- a : 投与前24時間尿中 GLA (mg/日)
- b : 投与後24時間尿中 GLA (mg/日)
- c : 投与全量が GLA になった場合の計算量 (mg)

米瀬¹¹⁾、高安ら¹⁹⁾は膀胱癌患者の SLD-GLA 転換率が正常にくらべ低値であることを報告した。また更にその診断的意義も考慮しているようである。

われわれは不安定な SLD を安定化させた製剤である 2,5-di-O-acetyl-d-glucosaccharo 1,4, 3,6 dilactone (SLA と略記)¹⁴⁾の錠剤を用いて、男子脊損61症例について SLA-GLA 転換率を求めてみた。

算出式は SLD 1,000 mg = SLA 1,500 mg = GLA 1,200mg という関係があり、SLA 3,000mg 投与を行なったので次のごとくである。

$$\text{SLA-GLA Conversion Rate} = \frac{b-a}{2,400} \times 100\%$$

(a, bは前出の算出式と同じ)

尿中 GLA の測定を実際に行なってきた唯一の施設

である東京生化学研究所では SLD (末) -GLA 転換率の正常値は 40～60%、SLA (錠) -GLA 転換率正常値は30～40%としているので、これを基準にしてわれわれの成績を整理した (Table 2)。脊損61症例中52例85%でその転換率は30%以下という低値を示した。したがって米瀬、高安らの認めた膀胱癌患者における転換率低値^{11,19)}は診断的意味をもった膀胱癌特有の所見と考えるべきではないといえよう。

Table 2 SLA-GLA Conversion Rate

転換率 %	症例数	百分率
～10	22	85%
11～20	17	
21～30	13	
31～40	4	6%
41～50	0	
51～60	1	
逆転	4	
合計	61	

脊損61症例中4例においては SLA 投与後に尿中 GLA が増加せず、逆に減少するという、今までに指摘されたことのない成績を得た。この場合第1にSLAの内服をしなかったことと、採尿上の欠陥が考えうる。しかし今回の成績はすべて入院患者について行ない、しかも施行前に患者自身にも、また看護婦にも検査の意義内容を徹底させてあるので、この可能性は一応否定できると思う。そうすると第2に考えることは現在正しいとされている糖代謝経路の訂正である。現在までのところ Fig. 1 のごとく Glucaric acid pathway の Glucosaccharo 1,4, 3,6 dilactone からの代謝は一方的に Glucaric acid にすすみ、Glucuronolactone の方には進まぬものとされている^{2,19)}。しかし、もしも Glucuronolactone を経て Uronic acid pathway にも進むことがあると考えることが許されるならば、この逆転症例の説明ができることになる。

IV GL-GLA Conversion Rate

Glucaric acid pathway における Glucosaccharo 1,4, 3,6 dilactone の前駆物質である Glucuronolactone を投与し、尿中 GLA への転換率を脊損21症例について求めてみた。

Glucuronolactone (GL と略記) を1,000mg 投与して、その全量が GLA に転換した場合には GLA 1,200 mg となる。したがって GL 1000mg 投与時の転換

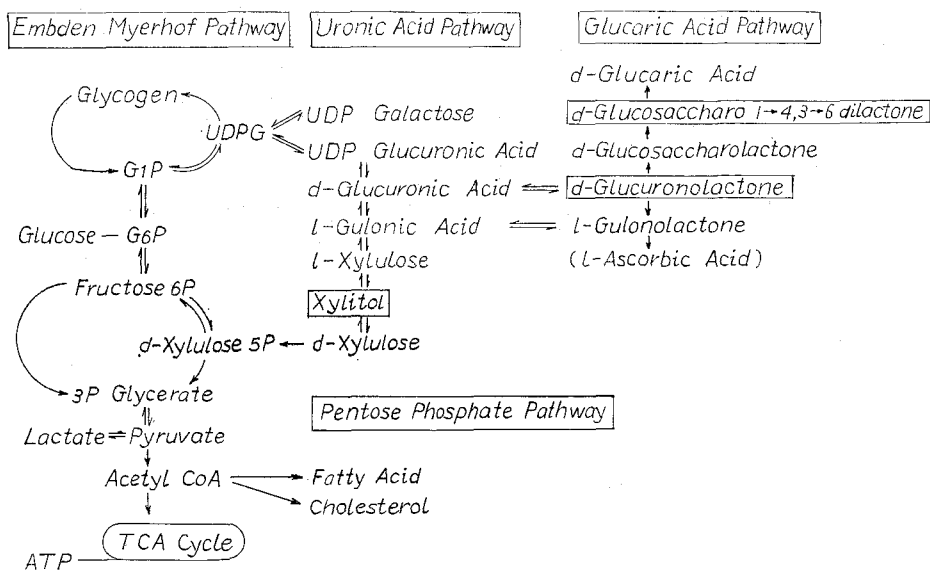


Fig. 1 Pathways of Carbohydrate Metabolism.

率は次のごとくである。

$$\text{GL-GLA Conversion Rate} = \frac{b-a}{1200} \times 100\%$$

(a, bは前出の算出式と同じ)

この転換率の正常値は10~20%¹⁰⁾というので、脊損21症例の成績をGL-GLA転換率により分類し、かつSLA-GLA転換率と対比させてみた(Table 3)。

GL-GLA転換率が10~20%の正常群9例のうちSLA-GLA転換率が30%以上と正常値を示したのは2例にすぎなかった。ところがGL-GLA転換率が10%以下の低値群11例のうちSLA-GLA転換率が30%以上と正常値を示したのは5例もあった。

GL-GLA転換率は肝のグルクロノラクトン脱水素酵素の能力を間接的に調べる方法であるから、一種の肝機能検査であるが、これとSLA-GLA転換率との間に有意の関係は認められなかった。

GL-GLA転換率を検した21症例中1例において、GL投与後に尿中GLAが減少した。この場合投与されたGLはGlucaric acid pathwayよりも、Uronic acid pathwayにもつばら進んだのであろうと考えられる(Fig. 1)。

V Xylitol 静注と尿中GLA

Glucaric acid pathwayの中間代謝物であるSLAやGLを投与した場合、尿中GLAの増減から代謝の進行方向を推測することはある程度許されよう。すでに述べたごとくSLAやGLを投与した場合に、

Table 3 Conversion Rate

CASE No.	SLA 錠 3 g	GL 1 g
1	34%	15%
2	31%	15%
3	29%	16%
4	29%	13%
5	26%	14%
6	24%	12%
7	21%	11%
8	18%	12%
9	18%	10%
10	32%	9%
11	31%	7%
12	30%	9%
13	30%	2%
14	31%	4%
15	26%	0.7%
16	25%	6%
17	22%	6%
18	20%	6%
19	18%	2%
20	18%	0.4%
21	16%	—

代謝はGLAの方向に進むとは限らない。ごく一部の症例ではあるがUronic acid pathwayの方向に進むと考えられる場合がある。そこでUronic acid path-

way の中間代謝物の1つである Xylitol を静注し、尿中 GLA が如何なる変動を示すかを検討してみた。

Xylitol 静注により血沈、貧血の改善がえられるという知見¹⁰⁾があるので、脊損患者の中から血沈の促進している9症例をえらび、Xylitol 50g/日(10% 500ml 静注)を日曜祭日を除き連日20回行なった。

この9症例に Xylitol 投与直前、投与中および直後をあわせて55回尿中 GLA の定量を行なった(Table 4)。その間の尿中 GLA の消長の特徴は著明な減少傾向を示すということである。尿中 GLA が増加したのはこの検索終了後もなく死亡した症例3のみである。残る8例中の7例では GLA の尿中排泄が認められぬというほどの減少が認められた。

Table 4 Xylitol 静注と尿中 Glucaric Acid

症例	尿中 Glucaric Acid mg/日										
	前	Xylitol 静注開始後の日数									
		1	2	7	8	9	14	15	16	24	32
1	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0
2	12	14	4	2	6	14	7	16	0	0	0
3	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	95 +
4	7	9	4	5	—	—	—	—	—	—	0
5	47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7
6	3	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0
7	6	3	0	0	6	6	15	0	0	0	0
8	15	1	9	—	18	—	20	11	—	—	0
9	11	2	10	7	—	—	9	3	—	—	0

尿中に GLA がほとんど排泄されぬという成績は、第1に尿中 Xylitol の存在が尿中 GLA の測定をマスクする可能性を考えさせる。そこで尿中 Xylitol 量とその静注によりどの程度増加したかを検討した。

Xylitol 静注開始前日の尿中 Xylitol 量(大津・木下法)¹⁰⁾は 145~1,760mg/日であった。静注開始後の尿中 Xylitol 量をすべて静注した Xylitol が排泄されたものと考えて大略の排泄率を算出してみた。その結果 Table 5 のごとく静注 Xylitol の0~40%が尿中に認められている。

尿中 GLA の増加した症例3においては、この排泄率は0~3%であり、他の GLA の減少した症例では5~40%の排泄率であることを考えると、尿中 Xylitol が尿中 GLA 測定を阻害している可能性は否定しえない。この点については基礎的な測定方法自体の検討にまつ以外はない。

第2にもし Xylitol 静注により尿中 GLA が本当に減少したとするならば、それは糖質代謝に関する現

Table 5 尿中 Xylitol および尿中排泄率

症例	尿中 Xylitol mg/日前	尿中 Xylitol 量 mg/50,000mg×100(%)							
		Xylitol 静注開始後の日数							
		1	2	7	9	14	15	16	24
1	145	22	29	24	23	19	25	20	20
2	576	15	11	9	11	15	12	13	9
3	422	2	1	2	2	0	3	2	2
4	182	5	11	1	9	7	11	11	16
5	1,760	12	22	40	2	20	24	13	23
6	441	9	21	12	10	12	19	16	21
7	378	34	25	19	8	7	20	20	17
8	224	19	25	32	26	8	7	16	12
9	960	24	14	15	22	7	5	10	8

在の知見から説明がつく(Fig. 1)。すなわち Xylitol は Pentose phosphate pathway の d-Xylulose 5P に向かう場合と Embden Myerhof pathway の UDPG に向かう場合と Glucaric acid pathway に向かう場合とが考えられる。Xylitol 静注により恐らく Uronic acid pathway は d-Xylulose 5P か UDPG に向けて活躍にうごくのであろう。その結果 Glucuronic acid から Glucuronolactone にむかう代謝が減少し、更にまた Glucuronolactone から Glucuronic acid にむかう反応を誘う可能性が考えられる。かくて Xylitol 静注により尿中 GLA 排泄量が減少してくるのであろう。もちろん Xylitol 静注により Glucaric acid pathway への代謝が促進される場合も考えうる。事実 Table 4 の症例3のごとく Xylitol 静注により尿中 GLA の増加がみられる場合もある。しかし症例3は間もなく死亡した症例であるので Xylitol から Glucaric acid pathway に進行する代謝が望ましいものであるか否かは問題であらう。

VI 尿中 GLA と尿中β-Glucuronidase

尿中 GLA は β-Glucuronidase の阻害物質である Glucosaccharo 1-4 lactone の尿中量の指標と考えられている。したがって尿中 GLA の増加は尿中 β-Glucuronidase 阻害物質の増加を意味し、尿中 β-Glucuronidase 活性の低下を伴うものと考えられている。このような一般の考えが臨床的に適切なものか否かの検討を試みた。

尿中β-Glucuronidase 活性が 100μg/dl/hr 以上の変動を示し、あるいはいずれかが 200μg/dl/hr 以上の場合に活性の増減を判定した。100μg/dl/hr 以内の変動あるいは前後とも 200μg/dl/hr 以下の場合には

変動なしと判定した。

SLA 3g 1日投与を61症例に, INAH 900mg/日 6日投与を15症例に, Xylitol 50g/日 20日投与を9症例に行なって, 上記の規準にもとづいて尿中 β -Glucuronidase 活性の増減を判定してみた。活性減少はSLA 群61例中30例49%, INAH 群15例中8例53%, Xylitol 群9例中5例55%にみとめられた(Table 6)。すなわち尿中 β -Glucuronidase 活性の減少低下はSLA 投与によって認められるのみでなく, INAH あるいは Xylitol 投与によっても SLA 投与時とほとんど同程度に認められる。

尿中 GLA は SLA 群61例中57例93%で増加しているが, INAH 群15例中14例93%で減少しており, Xylitol 群9例中8例88%で減少している (Table 6)。

Table 6 尿中 β -Glucuronidase および Glucaric Acid の増減

	SLA 3 g 投与		INAH 900mg /日 6日		Xylitol 50g /日 20日	
	β -Glase μ g/dl/hr	GLA mg/日	β -Glase μ g/dl/hr	GLA mg/日	β -Glase μ g/dl/hr	GLA mg/日
減	30 49%	4	8 53%	14	5 55%	8
同	29		2		2	
増	2	57 93%	5	1 6%	2	1 11%
計	61	61	15	15	9	9

尿中 β -Glucuronidase 活性低下と尿中 GLA との関係は SLA 群と INAH・Xylitol 群とは全く逆である。INAH 群と Xylitol 群では β -Glucuronidase 活性低下が尿中 GLA 減少と同時に起きていることが多い。また SLA 群でも尿中 GLA が増加しているのに尿中 β -Glucuronidase 活性が低下しない症例が61例中に20例以上ある。

SLA 投与と Xylitol 投与時における尿中の β -Glucuronidase 活性と GLA との関係の具体例を挙げてみたい。症例は54才男子の膀胱癌患者である。SLA 投与時の β -Glucuronidase 活性を細い実線, GLA を細い破線, Xylitol 投与時の β -Glucuronidase を太い実線, GLA を太い破線で示すと Fig. 2 のごとくである。すなわち SLA 錠で3g 経口投与すると尿中 β -Glucuronidase は 2,129 μ g/dl/hr から 500 μ g/dl/hr に減少し, 尿中 GLA は 7 mg/日から 394mg/日に増加している。ところが Xylitol 50g 静注によっては尿中 GLA は 12mg/日から 15 mg/日と僅少の増加を示しているにすぎないのに, 尿中 β -Glucuronidase

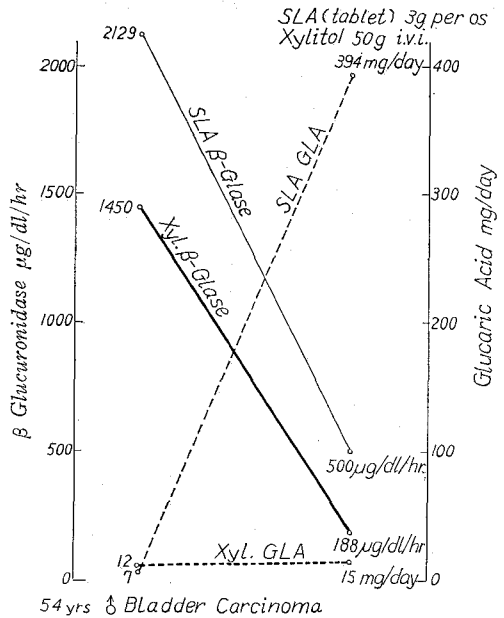


Fig. 2

は 1,450 μ g/dl/hr から 188 μ g/dl/hr という劇的な低下を示している。

このような臨床成績を検討すると尿中 β -Glucuronidase 活性と尿中 GLA 量との関係は密接なものであるというよりは, むしろほとんど無関係に変動する要因であると考えの方が適当と思われる。

Ⅶ 考 察

尿中 GLA に関する4つの問題点について考察を試みた。

1) 尿中 GLA は尿中 β -Glucuronidase 阻害物質の臨床的指標であるか。

人尿中には種々の β -Glucuronidase 阻害物質があり, 透析性のものと非透析性のものがある。Glucosaccharo 1.4 lactone は前者の代表的なものであり, その特異的抑制作用は *in vitro* に確認されている³⁾。したがって尿中 Glucosaccharo 1.4 lactone を定量すれば尿中の透析性阻害物質がわかることになる。ところが Glucosaccharo 1.4 lactone はグルコ糖酸系の中間代謝物の一つであり, 生体内での代謝は GLA の方向にのみすすむが (Fig.1), *in vitro* においては Fig. 3 のごとき可逆反応をする³⁾。すなわちアルカリ性ではラクトン環がひらいて GLA となり, 酸性ではラクトン環を形成し

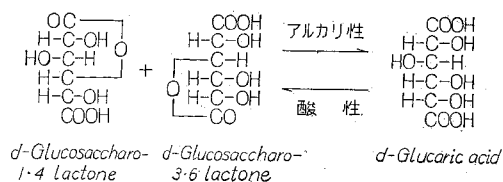


Fig. 3 In vitro の可逆反応

て GLA が Glucosaccharo 1・4 あるいは 3・6 lactone となる。したがってこの 3 者が尿中でどのような割合に存在しているかを確認することは不可能であり、アルカリ性にしてすべてのラクトン環をひらいて GLA として化学的定量を行なっている。それ故尿中 GLA 増加には尿中に β -Glucuronidase 阻害物質である Glucosaccharo 1・4 lactone が増加している場合とその増加を伴ぬ場合がある筈である。この推論が正しいならば、尿中 GLA 増加に伴う Glucosaccharo 1・4 lactone の増加が、どの程度の頻度におこるかを明らかにしない限り、尿中 GLA の臨床的意義はほとんどないといえよう。

2) 尿中 GLA が増加して尿中 β -Glucuronidase 活性が低下する臨床症例が数多くある^{11,13)}、これは尿中 GLA を尿中 β -Glucuronidase 阻害物質の指標と考えてよい根拠であるという主張がある。この主張は果して適切なものであろうか。

第 1 に検討すべき点は尿中 β -Glucuronidase の測定法である¹⁷⁾。この酵素の至適 pH は 4.5 と強い酸性であるため、測定では Acetate buffer を用いて反応系の pH を 4.5 にし、18~24 時間反応させる。かかる測定操作中に Fig.3 のごとく尿中 GLA はラクトン環を形成し、実際には尿中に存在しなかった Glucosaccharo 1・4 lactone を反応系内に増加させる可能性が考えられる。特に尿中 GLA 濃度の高い場合には、酵素活性に大きな影響をおよぼす可能性が考えられる。したがって尿中 GLA が増加して尿中 β -Glucuronidase 活性が低下したという症例の中には、測定操作中に実際の尿中には全くなかった β -Glucuronidase 阻害物質がたくさん形成されたために、その酵素活性が低く測定されたにすぎないという症例も相当数含まれているはずである。

63才前立腺癌患者で尿中 β -Glucuronidase 活性が 900 $\mu\text{g}/\text{dl}/\text{hr}$ 近い高値を示していた症例に SLA 6g/日を連日 3 分服させた。尿中 β -Glucuronidase は Fig. 4 のごとく直ちに正常範囲内に低下した。投与 7 日目の 11 月 8 日の尿の総活性は 300 $\mu\text{g}/\text{dl}/\text{hr}$ という正常値であった。

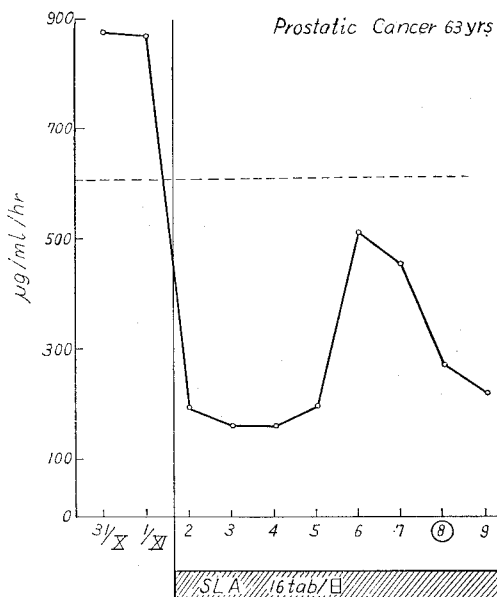


Fig. 4 SLA 投与と尿中 β -Glucuronidase 総活性

この尿の Column chromatography を行なった。すなわち Sephadex A 50 (内径 1cm, 高 10cm) の Column を 0.05M, 0.1M, 0.15M, 1.0M の食塩水で流し、取れた 4 分割についてそれぞれ β -Glucuronidase の測定を行なった。その結果は Fig. 5 の曲線 I のごとく、癌患者にみられる全般的に高値で、しかも第 2 分割が高値であるという特徴的な型を示した。対照例として尿中 β -Glucuronidase 総活性が正常で、SLA を内服していない非癌患者の尿について同様の Column chromatography を行なってみた。それは Fig. 5 の曲線 II のごとく全般的に低値で、しかも第 2 分割も低値である。尿中総活性値が同じであっても、Chromatography を行なうと両者の差は余りにも明瞭である。したがって Column chromatography を行なうと透折性阻害物質が除去されること、一般に行なわれている尿中総活性測定ではこれら除去された阻

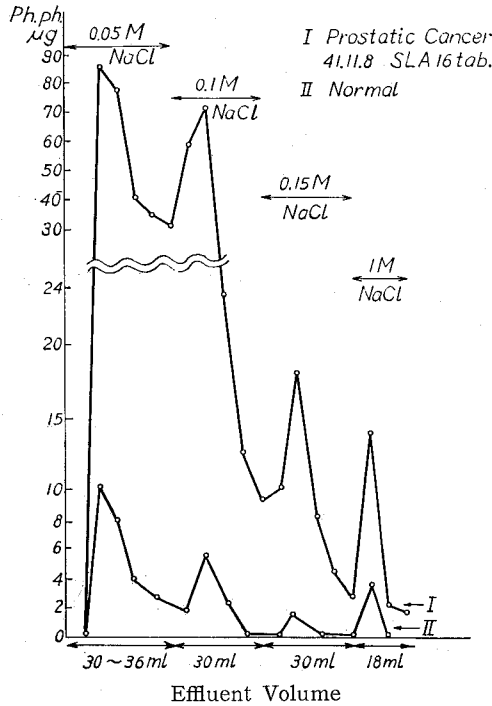


Fig. 5 尿中 β -Glucuronidase の Isozyme

害物質および GLA が多量の場合には総活性が低値となることかわかる。尿中に Glucosaccharo 1.4 lactone がどの程度存在するか不明であり、尿中に GLA さえ多量にあれば測定操作中にそれが形成されて酵素活性を阻害することは明らかなのであるから、GLA の増加している SLA 内服時等の尿について β -Glucuronidase を測定する時には、その測定に先立って何らかの透析操作を加え、GLA を除去すべきであろう。

要するに尿中 GLA が増加している尿の β -Glucuronidase 活性が低いということは測定法による「みかけ」の低値にすぎないことが多いといえよう。したがって尿中 GLA が増加して尿中 β -Glucuronidase が低下するから、尿中 GLA は尿中の β -Glucuronidase 阻害物質の指標とみなしうるとい主張は適切でないといえよう。

3) 尿中 β -Glucuronidase 活性を低下させようと臨床的に努力する理由は次の2つの期待であろう。すなわち第1の理由は Boyland の仮説にもとづいており、その活性を低下させれば膀胱癌の発生を阻止しうるとい期待

であり、第2は膀胱癌患者の尿中 β -Glucuronidase 活性が高値を示すので、それを低下させれば癌治療の効果を得るのではなからうかという期待であると思われる。

Boyland の尿中 β -Glucuronidase 重視説は実験動物における発癌実験にもとづくもので、その場合には適切であるかもしれない。しかし職業性膀胱癌のように発癌物質に曝露されてから15~20年の潜伏期をもち、その間曝露の継続する必要がないという人間の場合¹⁸⁾、この仮説はどれだけの意義をもつか疑問である。また Boyland 自身も発癌機序として尿中 β -Glucuronidase のみを重視しているわけではなく、むしろ発癌物質の生体内の代謝、それにもとづく発癌性の獲得に主力をそそいでいるようにさえ思える⁴⁾。尿中 β -Glucuronidase 重視説のみを Boyland の仮説と考えることは Boyland の真意に背くことかもしれない。もしこの見解が大きく誤っていないならばただ尿中 β -Glucuronidase の低下のみを求める根拠はほとんどなくなろう。もし本当に尿中 β -Glucuronidase が発癌に主役を演ずるとすれば尿中の β -Glucuronidase を作用させぬために、その酵素の特徴より考えて、尿をアルカリ性に保てばよいはずであり、それ以上の処置を必要としないはずである。また膀胱癌患者の尿中 β -Glucuronidase が高いのは腫瘍性のものであって、腎性ないし全身性のものではない。これは膀胱癌患者に単側尿管皮膚瘻設置術を行なうことにより、明確にとらえることができた。膀胱癌患者の高い尿中 β -Glucuronidase 活性を低下させるということが、癌の性格を根本的に変えた当然の結果としておきてくる場合には、その治療処置は恐らく望ましいのであり、その活性測定は治療効果の判定の一助となる。しかしすでに述べたごとく測定操作中に生ずる「みかけ」の低値を治療効果の指標のごとく考えることは、臨床的に無意味というよりは、錯誤といえることができよう。

SLD あるいは SLA が生化学的に非常に興味ある物質であることは誰も否定はしない。それ故に、その物質が疾病治療に何か応用できないかと探求することは当然のことである。しかしすでに考察してきたような臨床的に適切とは

考え難い先入観にもとづいて臨床成績を処理することは厳に慎むべきであろう。

4) 膀胱癌と Xylitol

膀胱癌患者の、また脊損患者についても、その尿中 β -Glucuronidase 活性が Xylitol 静注で尿中 GLA 増加を伴わずに低下したことは注目すべきことである。その作用機序は不明であるが、膀胱癌自体における β -Glucuronidase 活性増大という形でとらえられている代謝機構の異常に Xylitol が何らかの形で関与したのではないかと考えられる。急速な増殖をしている組織には β -Glucuronidase 活性増加が認められることからして、癌組織の β -Glucuronidase 活性が低下することは望ましいともいえよう。しかし β -Glucuronidase の生理的、病理的意義がほとんど不明な現況において、組織におけるその活性低下が何を意味し、治療上どんな意義をもつかに過大な期待をもつことは避けるべきであろう。ただ Xylitol は癌の組織異常代謝に何らかの形で関与し、多分に治療効果的なものを期待させるということは許されよう。これを端緒として精細な研究が今後活発に行なわれることを期待したい。

VIII 結 語

1) 尿中グルコ糖酸排泄量の少ないこと、Glucosaccharo 1·4, 3·6 dilactone 服用時の尿中グルコ糖酸の増量率が低いことは膀胱癌患者のみでなく、脊損患者にも認められる。

2) Glucosaccharo 1·4, 3·6 dilactone また Glucuronolactone 投与後尿中グルコ糖酸排泄量の減少がおきることがある。

3) Xylitol 静注により尿中グルコ糖酸の著明な減少がおこる傾向が認められる。

4) SLA 投与後90%以上の症例に尿中 GLA 増加が認められるが、尿中 β -Glucuronidase 活性低下は約50%の症例にしか認められぬ。

5) Xylitol 静注後尿中 GLA 増加はほとんど認められぬが、尿中 β -Glucuronidase 活性低下は半数症例にみとめられる。

6) 尿中 GLA と尿中 β -Glucuronidase 活性とはほとんど無関係に変動する要因と考える方

が適切である。

7) 尿中 GLA 増量時の尿中 β -Glucuronidase 活性低下は測定法にもとづく、「みかけ」の低値にすぎぬことが多い。

8) 尿中 β -Glucuronidase 活性低下を目標とする臨床医の努力およびその根拠について若干の考察を行なった。

9) 癌組織における β -Glucuronidase 活性増大で示される病的代謝が癌の本質的变化であるか否かは別として、Xylitol がそれに関与することは興味あることであり、今後の研究が期待される。

本稿の要旨は1966年11月 第303回日本泌尿器科学会東京地方会において「脊損患者の代謝異常第1報」として、1967年5月 第308回日本泌尿器科学会東京地方会において「同上 第2報」として、また1967年5月 第2回膀胱癌研究会、1967年12月 産業医学会職業性腫瘍委員会および1968年1月 第3回膀胱癌研究会において発表した。

「職業性膀胱癌の研究」はわれわれが当院の薬剤部と協力して行なってきた共同研究であり、労働福祉事業団の特別研究費の援助をうけてきている。

尿中グルコ糖酸の化学的定量法および β -Glucuronidase Isozyme 分離測定に関しては東京生化学研究所の指導協力を得た。グルコ糖酸の測定はすべて佐藤のみ子嬢により行なわれた。尿中 Xylitol の定量はエーザイ株式会社研究所の協力により行なわれた。また採尿保存に関しては当院泌尿器科関係の看護婦の理解と努力により満足すべき状態に行なわれた。これらの方々の指導、協力、努力に深甚の謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) Abul-Fadl, M. A. M., *Biochem. J.*, **65** : 16, 1957.
- 2) Marsh, C. A., *Biochem. J.*, **86** : 77, 1963.
- 3) Levvy, G. A., *Biochem. J.*, **53** : 464, 1952.
- 4) Boyland, E., *The Biochemistry of Bladder Cancer*, p. 41~52, Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, U. S. A.,

- 1963.
- 5) Boyland, E., Kinder, C. E., Manson, D. & Wallace, D. M., *Invest. Urol.*, **2** : 439, 1965.
- 6) Boyland E., Wallace, D. M. & Williams, D. C., *Brit. J. Cancer*, **11** : 578, 1957.
- 7) 石館守三：新薬と臨床，**13**：853, 1964.
- 8) 石館守三・岡田正志・松井道夫：第9回グルクロン酸シンポジウム，1963.
- 9) Ishidate, M., Matsui, M. & Okada, M., *Anal. Biochem.*, **11** : 176, 1965.
- 10) 石館守三：第9回グルクロン酸シンポジウム，1963.
- 11) Yonese, Y., Matsui, M., Abe, F. & Okada, M., 第10回グルクロン酸シンポジウム，1964.
- 12) 高安久雄・新島端夫・大田黒和生・熊本悦明・米瀬泰行・郷路 勉・藤田公生・原 満：日泌尿会誌，**56**：984, 1965.
- 13) 高安久雄・米瀬泰行・郷路 勉・小磯謙吉・藤田公生：日泌尿会誌，**57**：1022, 1966.
- 14) Iida, R., Nagata, S., Kakimoto, M., Aka-ike, H., Watanabe, H. & Shioya, A., *Jap. J. Pharmacol.*, **15** : 88, 1965.
- 15) メタボリックマップ，蛋白質核酸酵素，別冊，共立出版株式会社，1966.
- 16) 大貫 稔(東京医歯大 大淵内科)：Personal communication, 1967.
- 17) 近藤 賢・内藤政男・杉浦啓之：臨泌，1968, 投稿.
- 18) Eckardt, R. E., 職業癌，土屋健三郎訳，日本加除出版株式会社，1962.
- 19) 大津・木下：糖尿病，**8**：2号，1965.
(1968年1月31日 特別掲載受付)