

膀胱腫瘍の再発に対する β -glucuronidase 阻害剤 (SLA) の効果

京都大学医学部泌尿器科学教室

宮 川 美 栄 子
原 田 卓
吉 田 修
加 藤 篤 二

PREVENTIVE EFFECT OF BETA-GLUCURONIDASE INHIBITOR (SLA) ON RECURRENCE OF THE BLADDER TUMOR

Mieko MIYAKAWA, Takashi HARADA, Osamu YOSHIDA
and Tokuji KATŌ

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Chairman: Prof. T. Katō, M.D.)*

Thirty-one patients with pedunculated, non-infiltrative tumor of the bladder was continuously administered SLA, beta-glucuronidase inhibitor, after surgery. The recurrence rate of the SLA-treatment group was 12.9 % within six months, 38.1 % within one year, 50.0 % within two year, and 81.8 % within three year. This result was compared with the recurrence rate of the non-prevention group in the preceding paper.

Within the first two years, the recurrence rate was always lower in the SLA-group though not so significantly by statistical analysis.

Some cases obviously showed the preventive effect of SLA against recurrence of tumor of the bladder.

One patient complained of anorexia and nausea due to SLA, which was discontinued after two months administration.

緒 言

膀胱腫瘍がしばしば再発をくりかえすことは、多くの臨床統計の示すところであるが¹⁻¹²⁾、さらに再発をくりかえすことにより、15~20%の症例では腫瘍の悪性度が進むことが報告されており^{13,14)}、膀胱腫瘍の治療を困難なものとしている。また、この再発が異所性であることは、膀胱発癌の研究の立場よりみても、興味ぶかい現象である。

したがって、基礎的にも、臨床的にも多くの

関心がよせられ、現在までに再発を防止するための方法が、いろいろと検討されている。たとえば、手術的に膀胱部分切除をできるだけ広範におこなうとか⁸⁾、粘膜剥離術をおこなうとか^{15,16)}、内腸骨動脈の結紮をおこなうとか¹⁷⁾、抗腫瘍剤を膀胱腔内に注入する^{10,11,12,18,19,20)}などである。

しかし、これらの方法はいずれも、結果に対する治療であって、原因に対する処置とはいえない。

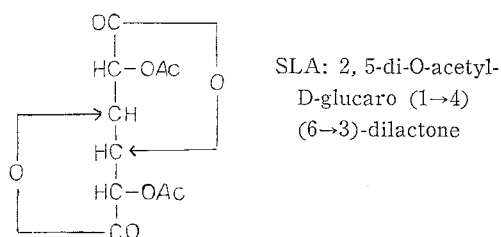
ここに、尿中 β -glucuronidase の活性を抑える目的で、その阻害剤を投与し、再発を防止しようという方法が、注目を集めているのは^{21, 22, 23)}，“再発の原因に対する処置”の1つのところみであるからだと思われる。

今回われわれは、生化学研究所および中外製薬研究所によつて開発された、尿中 β -glucuronidase 活性阻害剤 (SLA) を膀胱腫瘍患者に投与し、その再発防止の効果につき検討したので、その結果を報告する。

使用薬剤

SLA は、臨床的に効率のよい β -glucuronidase 阻害剤を求めて各種の化合物を検討した結果見いだされたグルコ糖酸の誘導体で、経口投与によって、投与量の50～80%が脱アセチル化され、糖酸として尿中に排泄され、尿中 β -glucuronidase の活性をじゅうぶん抑制する²⁴⁾。

その構造は、つぎのごとくである。



本剤1錠中には、SLA 375 mg を含有する。

使用対象および使用方法

京大泌尿器科における1966年より1969年に至る間の膀胱腫瘍患者のうち、有茎性、非浸潤性腫瘍と診断された症例で、術後ただちに、または最低3回～最高21回におよぶ処置後の症例に、SLA を使用した。SLA は1日4錠 (1.5 g) を4回分服で経口投与し、投与観察期間は、最短2ヵ月から最長2年11ヵ月まで、いろいろである。なお、観察期間1ヵ月以内のものは省略した。投与症例のうち、定期的に膀胱鏡検査をおこない、再発の有無を厳密に follow-up しえた31例について、薬剤投与後の再発率を検討した。また、組織学的に移行上皮癌のもののみを対象とした。これら31例の平均年齢は59才で、最高令者75才、最若年者36才であった。男女比は3.4:1である。

対 照 症 例

当科における過去15年間の有茎性、非浸潤性膀胱腫

瘍と診断され、術後再発に関して全く無処置のもので、再発について厳密に追跡調査をおこないえた132例を使用した²⁵⁾。

再発率の計算方法

再発率は、各期間以内に再発したものがどのくらいあるかを意味し、おのおの期間における再発数を累積して期間内再発数とし、また各期間内症例数は、その期間以内に再発をみた症例数と、その期間まで観察し再発をみとめなかった症例の合計を意味する。

使用成績

SLA を使用し、その経過を追跡しえた膀胱腫瘍31例についての成績の概要は、Table 1 に示すとおりである。

観察期間別に再発率をまとめると、Table 2 と下図のごとくで、6ヵ月以内の再発率は、12.9% (4/31)、1年以内は38.1% (8/21)、2年以内が50.0% (9/18)、3年以内が81.8% (9/11) である。

対照例についてみると、Table 3 と下図のごとく、6ヵ月以内の再発率が27.3% (36/132)、1年以内が43.5% (47/108)、2年以内が57.3% (55/96)、3年以内が77.9% (60/77) となった。

SLA 投与例の再発率は、2年以内までいずれも対照例より低い値を示しているが、推計学的な有意差は認められない。

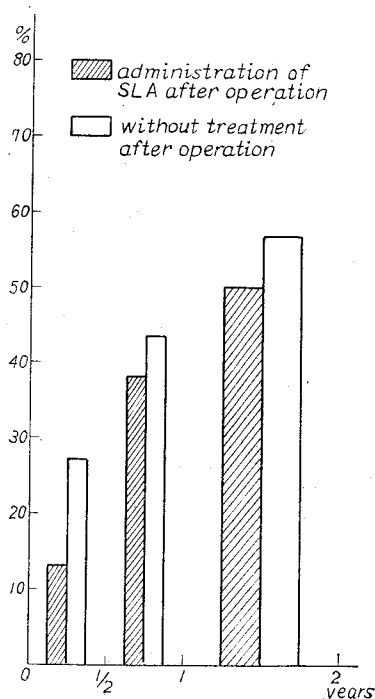


Table 1 Cases of the bladder tumor used SLA after operation.

Case No.	Age	Sex	Multiplicity of tumors at the first treatment	Recurrences and observation time after administration of SLA		Side effect	Treatments before administration of SLA
				Observation or recurrence time	Recurrences		
1	56	M	S	1 Y 3m	(-)	(-)	F. 3 times during 9 m.
2	67	F	M	3m	(-)	(-)	F.
3	44	M	S	3m	(-)	(-)	F.
4	70	M	M	3m	(+)	(-)	Segmental resection
5	71	M	S	5m	(-)	(-)	F.
6	67	M	M	4m	(-)	(-)	F.
7	65	M	M	2m	(-)	(-)	F.
8	60	M	M	2m	(-)	(-)	F.
9	75	M	S	3m	(-)	(-)	F. 5 times during 11 m.
10	50	M	M	5m	(-)	(-)	F.
11	42	F	S	11m	(-)	(-)	F.
12	36	M	S	1 Y	(-)	(-)	F. 3 times during 2 m.
13	50	M	M	9m	(+)	(-)	F.
14	64	F	M	9m	(+)	(-)	F. 21 times during 5 years.
15	66	M	S	2 Y 11m	(-)	(-)	F.
16	57	M	S	1 Y 3m	(-)	(-)	F.
17	52	M	S	2 Y 3m	(-)	(-)	F.
18	60	M	S	1 Y 6m	(-)	(-)	F.
19	52	M	S	2m	(-)	(-)	F.
20	63	M	S	1 Y	(-)	(-)	F.
21	61	M	S	6m	(-)	(-)	F.
22	52	M	M	6m	(-)	(-)	F.
23	53	M	S	1 Y 4m	(-)	(-)	F.
24	71	M	M	11m	(+)	(-)	F.
25	64	M	S	1 Y 3m	(-)	(-)	F. 15 times during 4 years
26	65	F	S	6m	(+)	(-)	F. 6 times during 1 year
27	49	M	M	3m	(+)	(-)	F.
28	74	F	M	3m	(+)	(-)	F.
29	65	F	M	3m	(+)	(-)	F.
30	62	F	M	2m	(-)	(+)	F.
31	46	M	S	1 Y	(+)	(-)	Segmental resection

F: fulguration

Table 2 Recurrences of the bladder cancer after administration of SLA.

Observation period	Incidence of recurrences	
	No	%
~6m	4/31	12.9
~1 Y	8/21	38.1
~2 Y	9/18	50.0
~3 Y	9/11	81.8

Table 3 Recurrences of the bladder cancer without treatment after the first operation.

Observation period	Incidence of recurrences	
	No.	%
~6m	36/132	27.3
~1 Y	47/108	43.5
~2 Y	55/96	57.3
~3 Y	60/77	77.9

Table 4 Recurrences of the bladder cancer during each observation period.

Observation period	Cases used SLA after the first treatment		Cases without treatment after operation	
	Incidence of recurrences		Incidence of recurrences	
	No.	%	No.	%
～6m	4/31	12.9	36/132	27.3
6m～1y	4/17	23.5	11/72	15.3
1～2y	1/10	10.0	8/49	16.3
2～3y	0/2	0.0	5/22	22.7

Table 4 は、おのおのの期間内における再発率を示しているが、各期間の再発率の間には有意差なく、SLA 使用例と対照例の間にも、有意差はない。

副作用は、31症例中1例が、食思不振、悪心を訴えたため、2カ月で投与を中止した。

使用症例

31症例 (Table 2) のうちの代表的なものについて、その経過を簡単にしるす。

症例 18 60才、男、会社員。

主訴：肉眼的血尿。

経過：1964年、他院で膀胱部分切除術をうけた。1965年、再発のため当科へ入院、電気焼灼術をおこなった。1966年3月、5月、8月とおのおの血尿のため来院、再発を認め、そのたびに電気焼灼をおこなった。1967年7月、8月、9月と連続電気焼灼、1967年12月に再度の血尿で来院、腫瘍の再発あり電気焼灼をするとともに、SLA 1日4錠投与を開始した。以後3カ月ごとに膀胱鏡検査をおこないこの間総計1年6カ月投与、再発を認めない。

症例 20 63才、男、農業。

主訴：肉眼的血尿。

経過：1967年8月、強度の肉眼的血尿のため来院、ただちに電気焼灼術をおこない、SLA の投与を開始した。1967年10月、12月、1968年1月、3月、7月、8月と膀胱鏡検査をおこない、再発を認めず。

症例22 52才、男、事務。

主訴：肉眼的血尿。

経過：1963年12月、膀胱腫瘍のため入院、膀胱高位切開で腫瘍の摘出術をおこなった。その後は順調に経過していたが、1966年に再発。経尿道的に電気焼灼術をおこなった。以後、1968年7月、8月、9月と再発。9月の電気焼灼術より SLA の投与を開始。1969年2月および3月の検査時、再発をみとめず。

症例 23 53才、男、無職。

主訴：肉眼的血尿。

経過：1968年7月、血尿のため来院、膀胱三角部の有茎性乳頭状腫瘍に対し電気焼灼術をおこない、術後より SLA 投与を開始した。1968年9月、10月、1969年1月、3月、9月の検査時、いずれも再発を認めず。

症例 24 71才、男、事務。

主訴：肉眼的血尿。

経過：1967年1月、強度の肉眼的血尿のため来院。膀胱鏡検査にて、膀胱三角部に3個の有茎性乳頭状腫瘍を認め、電気焼灼術をおこなうとともに、SLA の投与を開始した。しかし、1967年12月再発し、膀胱頸部に3個の腫瘍を認めた。1968年12月には左尿管口部に近く2個の腫瘍を認めた。おのおの電気焼灼術をおこなった。この間 SLA は連続投与している。1969年1月、3月、5月の検査時には再発を認めず。しかし1969年8月、胃癌のため死亡した。

症例 25 64才、男、無職。

主訴：肉眼的血尿。

経過：1965年2月、前壁に3個の有茎性膀胱腫瘍を認め、電気焼灼術をおこなった。以後1968年12月までの間に再発のため14回の焼灼術をおこなった。1968年12月の術後より SLA の投与を開始、1970年3月現在まで、再発を認めない。

症例 26 65才、女、無職。

主訴：肉眼的血尿。

経過：1966年5月、某病院で膀胱腫瘍と診断され、膀胱部分切除術をうけた。1967年7月まで2～4カ月に1度のわりで再発をくりかえし、そのたびに電気焼灼をおこなった。1967年7月、処置後より SLA の投与を開始したところ、約6カ月間再発をみなかったが、1968年1月よりふたたび再発をくりかえすようになり、1968年11月までの間に6回の電気焼灼を受けた。しかし11月を最後に1970年6月現在まで再発を認めない。

考按とまとめ

非浸潤性 (Stage O, A, B₁) の膀胱腫瘍に、

経尿道的電気焼灼術，膀胱高位切開による腫瘍切除術，膀胱部分切除術をおこなった場合，予後が良好であることは，多くの報告の一致するところである^{1,2,7,8,9)}。

ところが，このような有茎性，非浸潤性の腫瘍には常に再発という問題がつきまとう¹⁻¹²⁾。この再発をじゅうぶんに control できるならば，膀胱腫瘍の治癒率はさらに上昇するはずである。

なぜ再発が多いのかという問題に対して，Melicow (1952) は²⁶⁾，つぎの3つの可能性を考えている。すなわち 1) 不適当な処置による腫瘍細胞の残存，2) 手術操作にもとづく腫瘍細胞の散布，3) ある未知の発癌物質がたえず膀胱粘膜に作用しつづけているための新しい腫瘍の発生，このなかでも発癌物質の持続的作用という要因がおそらく最も重要なものであらうとのべている。

従来より再発防止のために，いろいろのことが試みられてきていることは，さきにのべたとおりであるが，それらはいずれも，Melicow のいう 1) と 2) に対するもの，つまり，すでに存在する結果に対するものである。

再発の原因となるものが，尿中にあると考えることは，異所性再発の多い点からも，まず妥当なところであろう。吉田ら (1970) は²⁷⁾，このような考えにもとづき，トリプトファン代謝異常と再発との関係について検討し，38例の非浸潤性膀胱腫瘍患者のうち，トリプトファン代謝異常がある18例が全例とも，5年以内に異所性再発をきたしたのに対し，代謝異常のない20例中8例は，5年以内の再発なく，12例に再発をみたと報告し，トリプトファン代謝異常を，V.B。の長期投与などによって正常化したならば，再発を遅延させることが可能かもしれないとのべている。

職業性膀胱癌の原因物質として知られている β -naphthylamine に関する一連の研究で，膀胱発癌に 関与しているのは β -naphthylamine 自体ではなく，その代謝物の中の 2-amino-1-naphthol あるいは 2-naphthylhydroxylamine であると考えられている。これらの orthoami-

nophenol または N-hydroxyamine は sulphuric ester または glucuronides として尿中に排泄され，このうちの glucuronides が尿中 β -glucuronidase によって hydrolyse され，おのおの free の carcinogen になるといわれている。

これらの実験結果から，Boyland は，体内にはいった β -naphthylamine は肝で 2-amino-1-naphthol または 2-naphthylhydroxylamine に酸化され，ただちに肝で glucuronic acid と抱合し，尿中に glucuronides として排泄される。glucuronides は尿中に存在する β -glucuronidase によって hydrolyse され，proximate carcinogen を生ずる。したがってもし，尿中 β -glucuronidase を inhibit すれば，発癌をおさえることが可能であらうという1つの仮説を立てた²⁸⁻³¹⁾。この Boyland の仮説が提唱されて以来，芳香族アミンの中間代謝産物とともに， β -glucuronidase と発癌との関係が注目されることになった。

膀胱発癌には，非常に多くの要素が複雑に 関与しているであらうということは，当然考えられることであり，すべてではないにしても，Boyland の仮説によって説明できるような症例が含まれているかもしれない。その場合には，尿中 β -glucuronidase の活性を抑えることによって，再発を抑えることができるであらうという考えのもとに開発された β -glucuronidase 阻害剤である SLA を，非浸潤性膀胱腫瘍の術後に使用することも，原因に対する再発防止法の1つとして，つけ加えられるであらう。

われわれの症例の中にも，たしかに再発が抑制されている症例があったこと，少数症例のため推計学的有意差は証明されなかったが，SLA 投与例の再発率は，対照例の再発率より低い傾向にあることなどより，再発防止の目的に，SLA を使用するのも一方法と考える。

結 語

1) 術後， β -glucuronidase 活性阻害剤である SLA を使用した有茎性，非浸潤性膀胱腫瘍患者31例について，再発率を検討した結果6ヵ月以内の再発率は12.9%，1年以内が38.1%，2

年以内で50.0%，3年以内では81.8%となった。

2) 術後再発予防という点では未処置の対照群132例の再発率は，6カ月以内が27.3%，1年以内が43.5%，2年以内が57.3%，3年以内は77.9%であった。

3) SLA 投与例で，2年以内の再発率は，対照例と比べいづれも低くなっているが，推計学的には有意差としてみとめられなかった。

4) SLA 投与によって，膀胱腫瘍再発に対し，抑制効果の認められた症例もあった。

5) 副作用は31例中1例に認められた。

稿を終るにあたり，ご協力いただいた東京生化学研究所および中外製薬に感謝いたします。

文 献

- 1) 吉田 修：膀胱癌に関する研究，第Ⅱ編：膀胱癌患者244例の臨床的観察。泌尿紀要，12：1261～1280，1966。
- 2) 市川篤二：膀胱腫瘍の遠隔成績調査。日泌尿会誌，49：602～610，1958。
- 3) 楠 隆光：第46回日泌尿会総会，宿題報告，結果からみた泌尿器外科の批判，日泌尿会誌，49：591～601，1958。
- 4) 武田正雄：膀胱の部分切除に関する研究。日泌尿会誌，48：325～342，1957。
- 5) Kretschmer, H. L.: Cancer of the bladder J. Urol., 31: 423-472, 1934.
- 6) Royce, R. K. and Spjut, H. J.: Transitional cell carcinoma of the bladder grade I (so-called papilloma), J. Urol., 82:486-489, 1959.
- 7) Marshall, V. F. and Whitmore, W. F.: The surgical treatment of cancer of the urinary bladder. Cancer, 9: 609-619, 1956.
- 8) 鈴木麒一・杉田篤生・三浦忠雄・加藤正和・小野寺豊・矢吹日出雄・加藤輝彦：膀胱癌に対する膀胱部分切除術施行症例の臨床像ならびに遠隔成績。日泌尿会誌，57：380～387，1966。
- 9) 志田圭三・島崎 淳・高橋博明・栗原寛・佐藤 仁・田谷元佑・黒沢功：膀胱癌の治療と予後（附）マイトマイシンCの腔内注入療法の成績。癌の臨床，16：737～744，1970。
- 10) 尾関全彦・田崎 寛・松永重昂・矢島暎夫・河村信夫・木村茂三・東福寺英之・大越正秋：膀胱腫瘍の再発に対する制癌剤予防注入法の効果。臨泌，23：475～482，1969。
- 11) 西浦常雄・熊本悦明・西村洋司・田原遠雄・水谷栄之・河田幸道・島野栄一郎・宮村隆三・高崎悦司：膀胱癌再発に対するMitomycin C膀胱内注入の効果（予報）。医学のあゆみ，65：637～643，1968。
- 12) 蔡衍欽・早川常彦：マイトマイシンCの膀胱腫瘍における膀胱内注入療法について（第1報）。診療と新薬，5：1933～1935，1968。
- 13) Cox, C. E., Cass, A. S. and Boyce, W. H.: Bladder cancer: a 26-year review. J. Urol., 101: 550-558, 1969.
- 14) Nichols, J. A. and Marshall, V. F.: The treatment of histologically benign papilloma of the urinary bladder by local excision and fulguration. Cancer, 9: 566-567, 1956.
- 15) Harada, N. Yano, H. Ohkawa, T. Misse, T. Kurita, T. and Nagahara, A.: New surgical treatment of bladder tumours: mucosal denudation of the bladder. Brit. J. Urol., 37: 545-547, 1965.
- 16) Harada, N. and Kusunoki, T.: Result of the mucosal denudation for bladder tumors: An interim report. J. Urol., 99: 725-727, 1968.
- 17) 北村俊一：膀胱腫瘍の再発防止に対する内腸骨動脈結紮術の効果。日泌尿会誌，59：66～74，1968。
- 18) Drew, J. E. and Marshall, V. F.: The effects of topical thio-tepa on the recurrence rate of superficial bladder cancers. J. Urol., 99: 740-743, 1968.
- 19) Veenema, R. J., Dean, A. L. Jr., Uson, A. C., Roberts, M. and Longo, F.: Thio-tepa bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. J. Urol., 101: 711-715, 1969.
- 20) Wescott, J. W.: The prophylactic use of thio-tepa in transitional cell carcinoma of the bladder. J. Urol., 96: 913-918, 1966.
- 21) 白石恒雄：膀胱癌患者における β -glucuronidase およびその inhibitor 投与の影響につ

- いて，泌尿紀要，15：143～170，1969.
- 22) 米瀬泰行：膀胱腫瘍への Glucarolactone の臨床的応用，I. Local application について，日泌尿会誌，59：243～261，1968.
 - 23) Boyland, E., Wallace, D. M. and Kinder, C. H. : Attempted prophylaxis of bladder cancer with 1 $\rightarrow$ 4 glucosaccharolactone. Brit. J. Urol., 36：563-569, 1964.
 - 24) 中外製薬株式会社：SLA, SLNA 治療説明書，1967.
 - 25) 宮川美栄子・原田 卓・吉田修・加藤篤二：膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察，泌尿紀要，16：731，1970.
 - 26) Melicow, M. M. : Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy: J. Urol., 68：261-279, 1952.
 - 27) Yoshida, O., Brown, R. R. and Bryan, G. T. : Relationship between tryptophan metabolism and heterotopic recurrences of human urinary bladder tumors. Cancer : 25, 773-780, 1970.
 - 28) Boyland, E. Wallace, D. M. and Williams, D. C. : Urinary enzymes in bladder cancer. Brit. J. Urol., 27：11-14, 1955.
 - 29) Boyland, E., Wallace, D. M. and Williams, D. C. : Enzyme activity in relation to cancer inhibition of urinary β -glucuronidase of patients with cancer of the bladder by oral administration of 1 : 4-saccharolactone and related compounds. Brit. J. Can., 11：578-589, 1957.
 - 30) Boyland, E. : The biochemistry of cancer of the bladder. Brit. Med. Bull., 14：153-158, 1958.
 - 31) Boyland, E. : The biochemistry of bladder cancer, p. 42, Charles C. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1963.

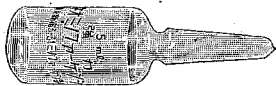
(1970年9月28日受付)

アレルギー疾患に...

副作用のない，抗アレルギー・抗炎症・解毒・肝保護作用をもつ

健保略称
強ミノC

強力ネオミノファーゲンC



包装 2ml/10管・100管，5ml/5管・50管，20ml/5管・30管
健保薬価 2ml/26円，5ml/40円，20ml/141円

●内服療法には

副腎皮質ホルモン療法，とくにその長期療法に併用して，同剤の維持量を小量ならしめ，後療法に用いて再発・再燃を阻止し，同療法の終結を確実ならしめる

グリチロン錠

包装 30錠，100錠，1000錠，5000錠
健保薬価 1錠 3.50円

▶適応症 感冒，気管支炎，喘息，肝炎，肝障害，腎炎，ネフローゼ，血管性紫斑病，白血球減少症，自家中毒，湿疹，皮膚炎，蕁麻疹，小児ストロフルス，神経痛，リウマチ，腰・背痛，妊娠中毒，特発性腎出血，急性出血性膀胱炎，中耳炎，副鼻腔炎，口内炎，フリクテン，結膜炎，角膜炎，薬物副作用，薬物過敏症など

