

グリチルリチンと尿路性器腫瘍

(I) 血清酵素活性におよぼす影響について

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

石	部	知	行
松	木		暁
溝	口		勝
仁	平	寛	巳

GLYCYRRHIZIN AND UROGENITAL TUMOR

I. THE EFFECTS ON THE SERUM ENZYME ACTIVITIES

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima, Japan
(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)

Tomoyuki ISHIBE, Satoru MATSUKI, Masaru MIZOGUCHI
and Hiromi NIHIRA

The effects of "StrongNeo-Minophagen C", a preparation of glycyrrhizin, on the serum enzyme activities were studied on 14 patients with urogenital tumor.

1. Small dose administration of the drug resulted in an increase of LDH activity in most of the cases.
2. Large dose administration of the drug brought the changes in LDH isozymes pattern such as decreased LDH-M and increased LDH-H.
3. Alkaline phosphatase activity increased regardless the dosage of the drug.
4. Leucine-aminopeptidase, total acid phosphatase, glutamic-oxalacetic transaminase and glutamic-pyruvic transaminase did not show noticeable changes due to this drug.

近年悪性腫瘍の治療は長足の進歩をとげたが、なお抗腫瘍剤ないし放射線療法により治療する場合は副作用のことを念頭におく必要があるとともにこれらの治療に先立つて全身状態の改善が要求されてきた。この目的のために Vit. B₁₂, 強力ミノフェーゲン C (SNMC) など多数の薬剤が用いられ、それぞれの効果が報告されている。SNMC の薬理については corticoid 代謝ないし網内系レベルで検討されているが、その本態はなお明らかではない。

今回われわれは SNMC を少数例ではあるが尿路性器の末期癌患者に対して使用し、血中酵素活性の変動を追求したのでその成績を報告す

る。

実 験 法

広島大学医学部附属病院泌尿器科で経験した尿路性器腫瘍入院患者 14 例を (1) SNMC 80cc 毎日静注 6 例 (以下 A 群), (2) SNMC 40cc 毎日静注 3 例 (以下 B 群), (3) 対照 5 例 (以下 C 群) の 3 群に分け、血中酵素活性の測定には早朝空腹時採血の後ただちに遠沈、血清を分離、-10°C のフリーザーにおき 24 時間内に LDH (Jatron-Wroblewski Unit/ml), LDH isozymes (Wieme 法), ALP (石津, King-Armstrong Unit/ml), LAP (石津, Goldberg-Ruttenberg Unit/ml), TAP (石津, King-Armstrong Unit/ml), GOT (C. F. Boehringer-Karmen Unit/ml), GPT (C. F.

Boehringer-Karmen Unit/ml) を検討した。

患者の選択には一定の基準はなく無選択的に末期癌をとり上げた。なお癌に対する治療としては去勢ならびに Honvan 療法を行なった 前立腺癌の1例とマイトマイシン C(MMC), Thio-TEPA の投与を行なった

膀胱癌の1例で、このほかは 2・5-di-O-acetyl-D-glucosaccharo-(1→4), (6→3)-dilactone (SLA) の局注、ないし合併した尿路感染症に対する抗生物質の投与のみである。なお SNMC は単独で静注した。

酵素活性の変動については正常値のおよそ 1/2 以上

Table 1 SNMC 投与による酵素活性の変化

No	氏名	年齢	性別	病名	SNMC 投与量	月日	LDH	LDH Isozymes			A l P	L A P	T A P	P A P	G O T	G P T	備 考
								M	III	H							
1	M. T.	46	♂	膀胱癌	80cc	5-30	170	0	23.1	76.9	6	365	3.5	3	40	46	MMC 毎日 2mg 静注
						6-10	300	0	23.2	76.8	12	265	2.5	2	50	36	
						6-20	420	0	24.2	75.8	6	365	2	2	—	—	
						6-30	360	0	23.3	76.7	12	265	2	4.5	46	40	
2	A. E.	49	♂	膀胱癌	80cc	7-10	360	6.9	22.4	70.7	9	290	6	3	26	18	SLNA 30mg 局注 3 回
						7-20	340	2.4	24.1	73.5	12	160	3.5	3	—	—	
						7-30	510	4.8	21.4	73.8	12	470	4	3.5	—	—	
						8-10	510	0	15.0	85.0	12	520	3.5	3	57	50	
3	K. G.	63	♂	膀胱癌	80cc	8-10	250	13.6	9.1	77.3	18	575	3	1	61	42	抗生物質 (シグママイ シン ビクシリン)
						8-20	—	—	—	—	—	—	—	—	105	56	
						8-30	—	—	—	—	—	—	—	—	80	52	
						9-10	170	0	19.2	80.8	6	730	3.5	3	48	22	
4	S. K.	65	♂	前立腺癌	80cc	6-20	360	10.3	17.2	72.5	9	210	3	2.5	—	—	去勢 (25/6) ホンバン 500mg 毎日静注 (1/7 より)
						6-30	380	0	19.0	81.0	9	160	3.5	2.5	—	—	
						7-10	420	0	14.3	85.7	12	210	3	2.5	—	—	
						7-20	320	0	8.3	91.7	12	210	6	2.5	—	—	
5	H. N.	21	♂	特発性腎出血	80cc	4-10	170	0	17.7	82.3	7.5	705	3.5	2.5	11	11	止血剤 アドナ・マネ トール トロスチン トラジロール トランサミン
						4-20	440	0	31.3	68.7	21	200	3	1.5	7	10	
						4-30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
						5-10	250	0	27.3	72.7	16	520	4.5	3.5	13	9	
6	S. O.	65	♀	腎梗塞	80cc	8-10	530	7.0	15.2	77.8	12	625	2.5	2	38	19	腎摘除術 (2/8) (ビクシリン) アドナ マネトール
						8-20	—	—	—	—	—	—	—	—	21	13	
						8-30	—	—	—	—	—	—	—	—	39	38	
						9-10	550	7.3	22.0	70.7	12	675	3.5	2	40	22	
7	Y. S.	74	♂	膀胱癌	40cc	5-30	320	0	27.8	72.2	6	110	3	2.5	10	3	SLNA 30mg 局注 2 回
						6-10	300	0	27.3	72.7	12	160	3	2.5	—	—	
						6-20	440	0	15.8	84.2	12	110	2	2	30	13	
						6-30	600	0	14.8	85.2	18	110	1.5	1.5	18	15	
8	H. K.	93	♂	膀胱癌	40cc	5-30	250	0	25.0	75.0	6	85	3	1.5	6	4	SLNA 30mg 局注 4 回
						6-10	380	0	12.5	87.5	12	365	4	2	—	—	
						6-20	270	0	10.7	89.3	15	290	6	3.5	19	12	
						6-30	440	0	13.3	86.7	12	210	7	4	18	12	
9	K. H.	63	♂	膀胱癌	40cc	5-30	230	0	25.0	75.0	9	210	1.5	1	—	—	SLNA 100mg 局注 4 回
						6-10	550	0	20.9	79.1	6	265	2.5	2	—	—	
						6-20	440	0	16.7	83.3	9	315	2.5	2	—	—	
						6-30	530	4.3	35.7	60.0	6	315	2	2	—	—	

No	氏名	年齢	性別	病名	S投 N M C 量	月 日	LDH	LDH Isozymes			A l P	L A P	T A P	P A P	G O T	G P T	備 考
								M	III	H							
10	S. Z.	41	♂	膀胱癌	0	6-30	690	0	15.4	84.6	15	160	6.5	5.5	—	—	
						7-10	340	6.8	23.8	69.4	15	160	4	3.5	—	—	
						7-20	360	4.3	22.9	72.8	9	110	4	2.5	—	—	
						7-30	600	2.6	28.8	78.6	18	675	4	2	—	—	
11	H. K.	52	♂	前立腺癌	0	7-30	470	0	40.0	60.0	10.5	515	3	2.5	10	4	臨床的に肝転移証明 (8/1) 肝底護剤 抗生物質
						8-10	2560	0	8.6	91.4	39	365	10	4.5	9	8	
						8-20	3740	2.4	8.0	89.6	57	210	5	4.5	55	20	
						8-30	2600	2.2	8.4	89.4	63	185	10.5	4.5	220	190	
12	M. K.	35	♂	腎癌	0	8-10	530	4.0	17.3	78.7	24	470	4	3	55	36	
						8-20	—	—	—	—	—	—	—	—	45	38	
						8-30	—	—	—	—	—	—	—	—	34	24	
						9-10	600	7.0	23.0	70.0	18	575	4	3	46	86	
13	G. T.	60	♂	前立腺癌	0	8-10	490	10.9	20.1	69.0	15	210	7	3	—	—	去勢 (14/8) ホンバン 500mg 毎日投与 (20/8より)
						8-20	340	6.1	22.4	71.5	15	575	6	4	—	—	
						8-30	270	4.3	21.7	74.0	15	420	7	5.5	—	—	
						9-10	320	5.1	21.1	73.8	9	530	7.5	6.5	—	—	
14	T. F.	73	♂	膀胱癌	0	6-20	440	0	12.7	87.3	18	265	7	2	—	—	
						6-30	230	0	30.0	70.0	9	575	4	4	—	—	
						7-10	210	0	21.7	78.3	12	200	5	3	—	—	
						7-20	250	0	24.4	75.6	9	300	3	1.5	—	—	

注 A l P : alkaline phosphatase, L A P : leucine aminopeptidase, T A P : total acid phosphatase, P A P : prostatic acid phosphatase, G O T : glutamic-oxalacetic transaminase, G P T : glutamic-pyruvic transaminase.

Table 2 SNMA 投与による酵素活性の増減

		A (6 例中)	B (3 例中)	C (5 例中)
LDH	150 Wu 以上増加	1	3	1
	±150 Wu 未 満	5	0	2
	150 Wu 以上減少	0	0	2
LDH-M	2.5% 以上増加	0	1	2
	±2.5% 未 満	3	2	2
	2.5% 以上減少	3	0	1
LDH-III	5% 以上増加	3	1	3
	±5% 未 満	1	0	1
	5% 以上減少	2	2	1
LDH-H	10% 以上増加	2	2	1
	±10% 未 満	4	0	3
	10% 以上減少	0	1	1
A l P	5 KAu 以上増加	2	2	1
	±5 KAu 未 満	3	1	1
	5 KAu 以上減少	1	0	3
		A (6 例中)	B (3 例中)	C (5 例中)
LAP	150 GRu 以上増加	2	1	2
	±150 GRu 未 満	3	2	2
	150 GRu 以上減少	1	0	1
TAP	2 KAu 以上増加	1	1	1
	±2 KAu 未 満	5	2	3
	2 KAu 以上減少	0	0	1
PAP	1.5 KAu 以上増加	2	1	2
	±1.5 KAu 未 満	4	2	2
	1.5 KAu 以上減少	0	0	1
GOT	16 Ku 以上増加	1(5例)	0(2例)	1(2例)
	±16 Ku 未 満	4	2	1
	16 Ku 以上減少	0	0	0
GPT	13 Ku 以上増加	1	0	2
	±13 Ku 未 満	3	2	0
	13 Ku 以上減少	1	0	0

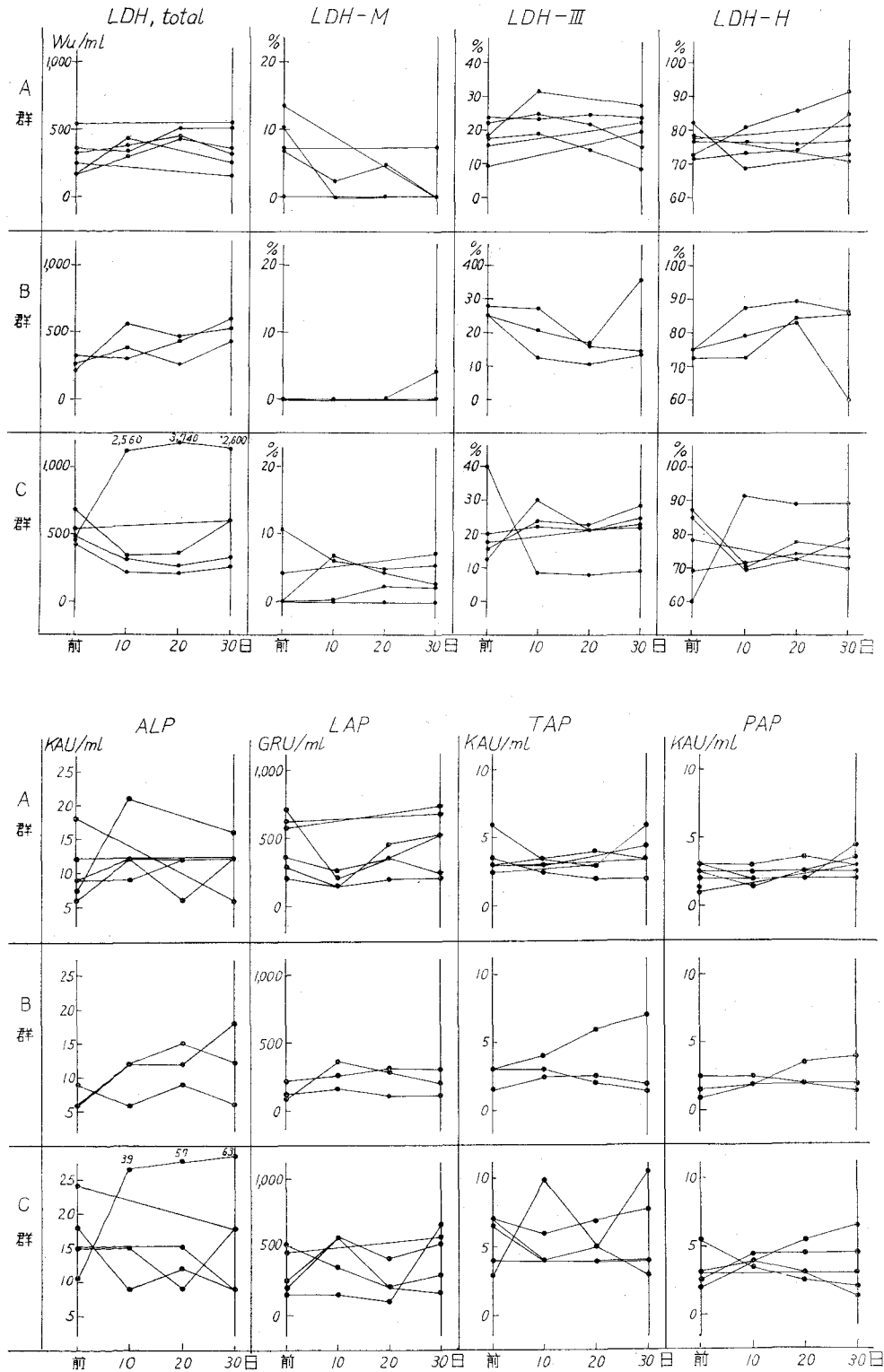


Fig. 3 SNMC 投与による酵素活性の変化

増加したものを増加，減少したものを減少とし，正常値の1/2としてはそれぞれ LDH 150 Wu, LDH-M 2.5 %, LDH-III 5%, LDH-H 10%, A α P 5 KAu, LAP 125 GRu, TAP 2.5 KAu, GOT 16 Ku, GPT 13 Ku とした。

成 績

LDH

A群では増加したものの1例でそのほとんどは不変であり，B群ではいずれも 150Wu 以上の増加を示した。これに対しC群では不変および減少したものが2例ずつであった。

LDH-isozymes

M型についてみるとA群では増加したものはなく全例不変ないし減少したのに対し，B群では全例，C群では4例に増加ないし不変を示した。第III分画はC群でその増加するものが多かったが，AおよびB群は特定の変化を示さなかった。H型についてはA群では全例増加ないし不変であったのに対し，BおよびC群では一定の変化を示さなかった。

A α P

A群，B群では増加ないし不変なもののおおの5例，3例と多く，逆にC群では減少を示すものが3例と多かった。

LAP

A, B, C の3群に特有な変化はなく共通して増加するものが多かった。

TAP

LAP と同様3群に特有な変化はなく，共通して増加するものが多かった。

GOT, GPT

特有な変化はなくその多くは増加したが，A群で1例に減少をみた。

考 按

癌の治療としては手術的療法とともに抗癌剤，放射線療法が広く用いられているが，治療効果の向上とともに随伴する副作用の防止に種々の努力がなされてきた。この目的のために SNMC も広く用いられているが，SNMC 自体の抗腫瘍作用は期待すべくもない。しかし最近では笹野，熊谷などにより副腎皮質を刺激する作用をもち，副腎皮質ホルモンを分泌することが明らかにされ，松永，林などが抗癌剤に併用して効果をあげている。SNMC 単独投与の悪

性腫瘍患者に対する効果についての文献は見当たらない。腫瘍患者ではその経過にしたがって血中酵素活性が変動し，このうち小山は LDH, A α P, GPT, AcP などは癌治療効果の判定に役立つとしているが，血中酵素活性の変動はその経過をみる上で興味あるものと思われる。

腫瘍を有する患者にみられる血中 LDH の上昇はその大部分が腫瘍に由来し，その進行に伴って増加することはよく知られ，また腫瘍が悪性になると嫌気性解糖が強く行なわれる結果 LDH isozymes 上M型および第III分画の増加が起こることも知られている。われわれの成績をみると LDH 活性の変動は SNMC 大量投与のA群および対照のC群の大半はほとんど不変であったのに対し，SNMC 少量投与のB群では一般に増加傾向を示すものごとくであったが，C群の1例でみられたような急激な増加を示した症例がなかったことは，SNMC の大量投与は LDH 活性からみる限り少量投与にまさっているといえる成績である。

LDH isozymes パターンからみても同様に，A群ではM型の減少，H型の増加がみられたことから，短期間の検索ではあるが SNMC の大量投与は単なる副作用の防止だけではなく生体に有利に作用するものと考えられる。

A α P は Gutman, 武内などによると骨疾患ならびに閉塞性黄疸に際し血中で増加するといわれ，Myers などは乳癌の進行に伴って増加するとしたが，われわれは泌尿器腫瘍患者では Amador などに反し高い活性を示すことなく悪性化に伴って減少する傾向を認めた。かかる点より今回の成績をみると，SNMC を用いた場合投与量に関係なく血中 A α P 活性の増加がみられたことは，対照群で減少するものが多かったこととともに SNMC がこの面からも有用な薬剤ではないかと考える。

肝疾患に際し血中 LAP の増加が報告されてきたが，泌尿器腫瘍患者では肝転移例を除けば診断的価値を有するような変動を示さず，またわれわれの前報によれば膀胱癌ではその悪性化に伴ってやや減少する傾向を認め，これが腫瘍細胞の変性によるものではないかと考えた。

SNMC の効果をみると、今回の成績は LAP に対し特定の影響を示さないといえるものであった。

古くより TAP は前立腺癌，特に骨転移を有する場合血中に増加し診断的価値ありとされてきたところで，われわれの成績によっても一般的にいえば前立腺癌，膀胱癌でやや高い活性を示すものが多かったが，その進行との関係は明らかではなかった。今回の SNMC の影響を検討した成績でも特有な変化を認めなかった。

Brindly は腫瘍病変の指標として血清 GOT をあげ，吉葉は LDH-M₄ と GPT の間に逆相関のあることを報告した。われわれの以前の成績でも同様の事実を認めたが，今回の実験では症例はより少なく，一定の変化をみることはできなかった。

以上 SNMC を尿路，性器悪性腫瘍患者14例に使用したが，期間が短かく，その作用機序に関してはなお疑問がある。もし笹野，熊谷などが述べたようにコルチコステロイド作用があるとすれば，Asboe-Hansen, Baserga, Lasnitzki などのコルチコステロイドが上皮性腫瘍の発育を抑制するといった実験とともに興味ある成績で，血清酵素活性の面からみれば生体に対し有利に作用しているものと考えられ今後症例を増して検討したいと考える。

結 語

広島大学医学部附属病院泌尿器科入院患者14例を対象とし，これを3群に分けて血中酵素活性の面より SNMC の影響について検討し次の成績を得た。

1. LDH に対し SNMC の少量投与は活性

を増加させるものが多い。

2. LDH isozymes pattern の変動では SNMC の大量投与はM型の減少，H型の増加を認めた。

3. ALP は投与量と関係なく SNMC 投与により活性の増加がみられた。

4. LAP, TAP, GOT, GPT に対しては明らかな影響を示さなかった。

文 献

- 1) Asboe-Hansen, G. : Hormonal effects on connective tissue. Connective Tissue Transaction, 5th Conference, p. 123, J. Macy Junior Foundation, New York, 1954.
- 2) Baserger, A. & P. Shubik : Cancer Res., **14** : 12, 1954.
- 3) Burgess, E. A. & B. Sylven : Cancer Res., **23** : 714, 1963.
- 4) 林 周一・川俣建二・渡辺 徹 : Minophagen medical review, **12** : 209, 1967.
- 5) Kampschmidt, R. F., H. F. Upchurch & H. L. Johnson : Cancer Res., **26** : 237, 1966.
- 6) 小山善之 : 日癌治, **1** : 31, 1966.
- 7) 能谷 朗 : Minophagen medical review, **12** : 14, 1967.
- 8) Lasnitzki, I. : J. Nat. Cancer Inst., **35** : 1001, 1965.
- 9) 松永藤雄・下山 孝他 : 内科, **17** : 1101, 1966.
- 10) 笹野伸治 : Minophagen medical review, **12** : 1, 1967.
- 11) Usubuchi, I., S. Oboshi et al. : GANN, **49** : 209, 1958.
- 12) 山形敏一 : 日癌治, **1** : 39, 1966.

(1968年3月5日 特別掲載受付)