膀胱腫瘍と β -Glucuronidase

千 田 八 朗
瀬 川 昭 夫
三 矢 英 輔
名古屋大学医学部泌尿器科教室
(主任: 清水圭三教授)

“STUDY OF β -GLUCURONIDASE ACTIVITY IN BLADDER TUMORS”

Hachiro Senda, Akio Segawa and Hideo Mitsuya

From Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

(Director: Prof. K. Shimizu)

β -glucuronidase activities of serum, urine and exudate from the bladder, which were collected from the patients with genitourinary diseases, especially bladder tumors, were studied.

The results were as follows:

- 1) β -glucuronidase activity in urine indicated a high level in the morning and low in the afternoon.
- 2) There were not so remarkable changes between urine volume and β -glucuronidase activity in one day.
- 3) An adequate incubation time for determination of β -glucuronidase activity was 24 hours. No bacterial affects on β -glucuronidase could be found.
- 4) In normal, they have shown almost the same levels of β -glucuronidase activity in separate urine from the kidneys and bladder. The other hand, the patients with bladder tumors, especially cancers, their β -glucuronidase activity showed abnormal high levels in bladder urine and exudate from the bladder after urinary diversion. But after extirpation of bladder tumors, it indicated a normal β -glucuronidase activity in bladder urine.
- 5) A normal level of β -glucuronidase activity in urine collected from the kidneys and bladder was below 1.30 $\mu\text{g/ml/hr}$.
- 6) A high urinary β -glucuronidase activity of bladder tumors was inhibited by treatments with SLA and other various anti-cancer drugs.
- 7) We found two obvious peaks, during study of β -glucuronidase isozymes pattern. We consider that there are two isozymes in β -glucuronidase.

I 緒 言

β -Glucuronidase (以下GCDと略記する)は、 β -Glucosiduronic acid または β -Galactosiduronic acid の各種エステルを加水分解する酵素であり、1946年 Fishman¹⁾ らの Phenolphthalein glucuronide を用いる定量法が報告されて以来、本酵素の基礎的実験は、一大飛躍をとげ、臨床面では本酵素が人の癌組織に増加している事と、体液の活性値が、癌症例において増量するという事実から、之を診断的手段として利用する研究も進められてきた。

一方、所謂「Boyland の仮説」²⁾³⁾⁴⁾が発表されてからは、膀胱腫瘍における発癌物質と本酵素との関連につい

ての研究が進められ、この問題についても、すでに多数の研究が報告されている。

著者等は正常人、及び膀胱腫瘍患者の尿中と血中の β -Glucuronidase 活性値、及びその時差、日差について測定し、更に膀胱腫瘍に対する各種治療の影響、並びに術後の膀胱浸出液における GCD 活性値の推移を検討し、その GCD アイソザイムの存在を想定させる所見を得たので、これ等の成績を中心に報告する。

II 文献的考察

本酵素は、抱合型グルクロン酸の加水分解に対し、触媒として働く酵素であり、この抱合型グルクロン酸、即ち Glucuronide を加水分解する物質の存在は、すでに

1905年, Neuberg と Neimann 等により植物中に見出だされて以来, 多数の研究者によつて報告されている。

その後, 1934年, 正宗により, 動物組織中に, GCD の存在が確認され, 1936年には大島, 正宗によつて, その分布, 精製方法, 反応機序等の研究が行なわれ, 更に進んで, この酵素の分離に成功した。その後, 本酵素に関する研究が盛んになつてきたが, その存在意義に関しては, 未だ充分に解明されなかつた。

1948年, Fishman⁵⁾ 等は, 人の癌組織中の GCD 活性値の増加を報告し, 体液の活性値が癌の場合, 増量する事実より, 診断的手段としての研究を試みている。

1955年より Boyland²⁾³⁾⁴⁾ 等は, 尿中に Glucuronide の型で排泄されたものが, GCD で分離され, 発癌性物質を生じ, 膀胱腫瘍を発生せしめると仮定し, 諸種の阻害剤を用いて, 膀胱腫瘍の治療, 或は, 予防法としての研究を進め, その後, この問題については, 多数の報告がみられる。

本邦においても, 1956年, 鯨島⁶⁾ が前立腺癌及び膀胱癌患者の血清 GCD の増加について報告, 1958年, 東⁷⁾ は, 尿路疾患々者の尿中 GCD について報告し, 前立腺癌, 膀胱癌患者の尿中本酵素の増加を述べ, 膀胱腫瘍では, 悪性のもの程, 尿中 GCD 活性値が高く, 良性腫瘍では正常値に近い低値を示す事を報告している。

1959年, 園田⁸⁾ は, 尿路疾患々者の尿, 血液並びに組織中の活性値を測定し, 腫瘍組織中の GCD 活性値が, 正常組織中より高値を示すと述べ, 又, 尿中活性値は, 一般に腫瘍患者では高値を示し, 血清中活性値も, その傾向がみられ, 腫瘍の鑑別に利用出来るであろうと記載している。

一方, 今村⁹⁾, 或は三矢¹⁰⁾ は血清中並びに尿中 GCD 活性値を比較検討し, 血清中よりも, 尿中 GCD 活性値の方が変動が大きく, 悪性度とよく比例すること等から, 尿中 GCD 活性値の方が有意義と述べている。

その他, 泌尿器科疾患と本酵素との関連については, 尿中 GCD の測定が, 急性, 慢性腎盂腎炎の診断に有用と推賞されているが, Kallet¹¹⁾ 等は, 尿中 GCD, クレアチニン比を検討し, 種々の腎, 膀胱疾患にその上昇を認め, 腎盂腎炎に対する本酵素の特異性欠除を指摘し, 炎症や腫瘍等による組織損傷が GCD の尿中放出増加の共通因子と考えた。

Robert¹²⁾ 等も同じく腎盂腎炎と GCD の関係を追求め, 腎盂像正常で無菌尿を示す者でも, 尿中 GCD の上昇を認め, 又, 腎盂像が異常を示し, 且, 細菌尿の明ら

かな症例の中にも, GCD 正常群を認め, 之が単なる誤った陰性成績とは解されぬと述べ, Sapira¹³⁾ 等も尿細菌培養陽性の既往をもつ者に尿中 GCD が, 特に高値を示した成績が得られぬ事から, 尿中 GCD の測定が尿路感染症のスクリーニングに有効とは考えられないと述べている。

他方, 1950年代になつて, 膀胱癌発生予防への試みとして, Glucuronide として抱合されている Carcinogen の解離を行う主役とみられる GCD の活性を阻止する物質の探究が始められた。

Levy¹⁴⁾ は D-Glucosaccharo-(1→4)-lactone が GCD の活性を特異的に抑える物質の1つである事を認めた。しかし, 経口投与の場合代謝され, 尿中に, その儘の型で排泄されるものは, 極く僅かである事が明らかとなり, 実験的にも, その効果は不十分と云われている。

Boyland¹⁵⁾ 等は, 犬に 2-Naphthylamine 単独投与群と 2-Naphthylamine と Gluco-(1→4)-Saccharolactone の併用投与群に分けて実験し, 更に臨床実験¹⁶⁾ で, 膀胱癌患者の再発予防を Glucaro-(1→4)-lactone 投与群と対照群で検討し, 腫瘍の発生をやや遅延せしめ得たが, 有意の差は認められなかつたと述べている。

従つて, 生体内で, より強力な GCD の抑制物質の出現が望まれ, Glucaro-(1→4)-(6→3)-dilactone (SLA), 及び, その diacetyl 型の開発が, 東京生化学研究所で完成され, 著者等も臨床的に使用する機会を得た。

一方, 酵素化学的研究として, 乳酸脱水素酵素(LDH)のアイソザイムによる質的分析は, 既に多くの研究者によつて報告されているが, GCD のアイソザイムの研究は, 比較的少く, 1950年頃より Mill¹⁷⁾, Fishman¹⁸⁾ 等により isodynamic な GCD の存在が認められたにすぎない。

その後, 酵素, 特にアイソザイムの分離, 同定, 精製法が著しく進歩し, GCDアイソザイムの存在も, 最近, 漸く明らかにされつつある。

1960年, Moore¹⁹⁾ は, ラット肝の可溶性蛋白をDEAE-Cellulose-Column-Chromatography で分画, 他の多くの酵素と共に, アイソザイム活性パターンを検討し, GCD にもアイソザイムを想定させる活性パターンを見出したが, GCD やアルカリフォスファターゼのように確然とは分離出来ず, CM-Cellulose の再クロマトにより, 漸くその分離にある程度成功し, アイソザイムバ

ターンを推定しているにすぎない。

更に青木²⁰⁾、螺良²¹⁾、山村²²⁾、等はラット Walker 癌肉腫、及び人肺肝癌患者の血清、及び肝、肺臓器について GCD アイソザイムの分離、精製を試みている。

しかしながら、尿中及び膀胱癌患者等の膀胱浸出液よりの GCD アイソザイムの活性パターンについては、未だ報告されていない。

III 検体及び測定方法

A) 検体 (被検材料)

検体は、名古屋大学医学部附属病院泌尿器科外来及び入院患者より得たものである。

被験尿は防腐剤として、トリオール10ccを予め蓄尿器に入れたものに24時間尿をとり、その一部を使用した。

膀胱浸出液は、膀胱腫瘍患者で膀胱曠置後、ネラトン氏カテーテルを用いて採取し測定した。

B) 測定方法

GCDの測定法は、次の三種類に大別する事が出来る。

i) 還元力測定法

ii) ナフトレゾルシンノール反応測定法

iii) Aglucuron 測定法

第一及び第二の方法は繁雑であり、且、誤差を生ずる恐れのある因子を取り除くのに操作を要する為、著者等は Phenolphthalein を用いた Talalay, Fishman & Huggins²³⁾等の Aglucuron 測定法、即ち第三の方法に準じて測定した。

(1)基質: 0.01M Phenolphthalein-mono- β -Glucuronide(PMG). (2)酸性緩衝液 (反応液): 0.1M醋酸ソーダ緩衝液 (pH 4.5). (3)アルカリ性緩衝液 (呈色液): 0.5M Glycine-NaOH 緩衝液 (pH10.5).

a) 尿中 GCD 活性値測定法

フタ付試験管3本をとり、2本に被験尿 0.1ml, 基質液を 0.1ml, 醋酸緩衝液 0.8ml, 総量 1.0ml にしてよく混和する。他の1本は盲験として基質液の代りに蒸留水 0.1ml を用いた。以上3本の試験管を密封し37°Cの恒温槽に入れて、24時間 incubation した後、これを取り出して直ちに 0.5MGlycine-NaOH 緩衝液 4.5ml を加えて酵素反応を停止させると同時に発色させ、蒸留水 1.0ml を加え、全量を 6.0ml とし、光電光度計を用いて波長 550m μ にて比色した。更に標準曲線より遊離した Phenolphthalein の μ g数を求め、尿 1.0ml, 作用時間1時間当りの遊離した Phenolphthalein の量 (μ g/ml/hr) を算定してこれを単位とした。

b) 血清 GCD 活性値の測定法

フタ付試験管3本をとり、2本に被験血清 0.1ml, 基質液0.01Mの PMG 液 0.1ml, 0.1M醋酸緩衝液 0.8 mlを入れ、他の1本には盲験として、基質の代りに蒸留水を 0.1ml を用いた。試験管にフタをして37°Cの恒温槽に入れ、24時間 incubation した後、5%トリクロール醋酸 1.0ml を加えて除蛋白し 0.5Mアルカリ緩衝液 4.0mlを加え、波長 550m μ にて比色し、血清 1.0ml, 作用時間1時間当りのPhenolphthaleinの量 (μ g/ml/hr) を算定、これを単位とした。

c) 膀胱浸出液中の GCD 活性値測定法

被験材料は尿路変更術後、一時曠置した膀胱浸出液を用い、毎日一定時間にネラトン氏カテーテルにより採取した。採取後は1000回転にて3分間遠心して、その上清を用いた。以下、血清 GCD 測定法に準じて行ない、単位時間、検体 1.0ml 当りの μ g 数で表わした。

d) 膀胱浸出液中の GCD アイソザイムの測定法

尿路変更術後に得られた膀胱浸出液について、ポリアクリルアミドゲルを用いるDisc電気泳動を行なった。装置及び実験手技は、第1表並びに第1~2図に示した²⁴⁾。即ち、泳動法は Clarke²⁵⁾の方法に従い、溶媒としてトリス・グリシン緩衝液を用いた。溶媒には Bromophenol Blueを追跡試薬として混入し泳動先端を確認した(第2図)。

第1表 ポリアクリル・アミドゲルの調整

a 液	
acrylamide monomer	30gr
N,N'-methylene bisacrylamide	1gr
水	123ml
b 液	
N ₄ -Tetramethylethylenediamine (TEMED)	
1%溶液 (v/v)	
c 液	
ammonium persulfate	0.14溶液 (w/v)
d 液	
トリス・グリシン緩衝液	
グリシン	29gr
トリス	6gr
水	980ml

a 液 2 容, b 液 1 容, c 液 4 容, d 液 1 容の割合に混合し室温放置す。

泳動は50mA, 400Vで行い、追跡試薬が泳動チューブの先端より約1cm位迄、泳動されるのに約1時間を経た。

泳動後は、第3~5図に示す様に、ゲルチューブより

第1図 電気泳動配線図 (Davis, B.J. の原図より)²⁴⁾

第2図 電気泳動槽 (Davis, B.J. の原図より)²⁴⁾

第3図 ポリアクリルアミドゲルカラムの泳動チューブよりのとり出し (その1) (Davis, B.J. の原図より)²⁴⁾

第4図 ポリアクリルアミドゲルカラムの泳動チューブよりのとり出し (その2) (Davis, B.J. の原図より)²⁴⁾

第5図 ポリアクリルアミドゲルカラムの泳動チューブよりのとり出し (その3) (Davis, B.J. の原図より)²⁴⁾

ゲルを取り出し、これを1 cm毎に切断して、各分画のGCD 活性値を上記の PMG 法にて比色測定した。

IV 基礎実験成績

1) 尿中、血清中 GCD 活性値の時差について

3 時間毎に採尿、同時に採血して24時間の血清中、及び尿中の GCD 活性値を尿道下裂、膀胱乳頭腫、膀胱癌術前、術後の症例について測定し、その変動を検討した。

第6図に示す如く、尿中 GCD 値は午前が高く、午後には低くなる傾向を認めた。血清中 GCD 活性値は一定のパターンは認められず、1 相性、2 相性、3 相性を示す

第6図 尿中血清中GCD活性値の時差について

ものがあり、尿中活性値とは無関係であつた。又、尿中活性値が高くとも、血清中において必ずしも高値を示すとは限らなかつた。逆に尿中活性値よりも低値を示すものもあつた。

2) 尿量とGCD活性値及びその日差について

第2表 尿量と尿中GCD活性値について

日	山 ○ ♂65 前立腺肥大症			永 ○ ♂19 尿管結石			島 ○ ♂63 膀胱癌		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
尿 量 cc	1350	1780	1400	1500	1800	1750	2300	2000	1600
pH	5.6	5.5	5.6	6.0	6.2	6.0	6.8	6.5	6.5
比 重	1018	1018	1019	1016	1017	1016	1015	1016	1015
尿中活性値 μg/ml/hr	1.32	1.33	1.32	0.65	0.62	0.65	1.90	2.00	2.05

第3表 尿中(血清中)GCD活性値の日差について

	疾患名	性	日 年令	1	2	3	4	5
1. 平○	尿道下裂	♂	9才	0.42 (1.41)	0.62 (1.29)	1.01 (2.35)	0.58 (1.57)	0.33 (1.98)
2. 北○	膀胱腫瘍術後	♀	55	1.42 (2.21)	1.58 (3.18)	1.71 (1.32)	1.81 (3.02)	1.56 (2.22)
3. 島○	膀胱癌	♂	65	4.10 (5.32)	3.31 (6.28)	5.46 (6.27)	5.05 (—)	4.54 (5.01)
4. 奥○	膀胱癌	♂	73	6.00 (3.21)	6.37 (4.88)	4.20 (5.01)	6.20 (3.02)	5.78 (3.81)
5. 土○	膀胱乳頭腫	♂	66	2.02 (2.72)	1.98 (3.08)	1.80 (1.21)	2.22 (1.90)	2.08 (3.11)

註：() 内は血清中 GCD 活性値を示す。

ある一定時間尿に含まれる尿中 GCD 活性値は、前項のごとく時間によつて相当大きな変動をみるが、単位容量に含まれる GCD 活性値は尿量と殆んど関係なく、比較的一定の濃度で排泄されている事が判明した。即ち、第2～3表に示すごとく、前立腺肥大症、尿路結石症、膀胱癌各1例について24時間尿中の本酵素の連続3回測定を行なつた。その結果、比重、pHに直接関係なく、その変動はごく僅かであり、正常値の範囲を超える程の大きな変動は示さなかつた。

又、尿中GCD 値の変動と共に血清中 GCD 活性値も第3表に示した如く、5症例について連続5日間測定したが、血清中本酵素値は尿中よりも変動がはげしく、その変動差も大きかつた。しかし乍ら、尿中 GCD 値の高値を示す症例では、血中本酵素値も一般に高かつた。術後尿中 GCD 値は急激に下降するが血中 GCD 活性値は明瞭な下降を示さなかつた。

3) 尿中 GCD の反応時間による推移

検鏡及び培養にて、細菌尿が認められる2例について夫々、16時間、20時間、24時間、incubationし、直ちに細菌培養し検索した。

第4表に示すごとく、尿中 GCD 活性値は作用時間に比例して高値を示すが24時間値が最も高値を示した。

第4表 尿中 GCD 活性の反応時間による推移と incubation 後の検体中細菌の検索

	尿中細菌	incubate の時間				24時間 incubate 後の細菌
		16時 間	20時 間	24時 間	28時 間	
急性膀胱炎	E. Coli	1.12	1.18	1.22	1.23	(一)
膀胱癌	Staph. epidermidis Candida E. Coli Krebsilla	3.82	4.42	4.95	4.18	(一)

註：表中の数値は GCD 活性値 ($\mu\text{g/ml/hr}$) を示す。

又、24時間 incubation した検体の細菌培養では、すべて陰性であり、試験管内における尿中細菌の GCD 値におよぼす影響は全く認められなかつた。

4) 分腎尿と膀胱尿の酵素活性値の比較について

膀胱鏡により尿を採取し、次いで膀胱内をよく洗滌、尿管カテーテルを両側尿管内へ注意深く挿入して、血尿を来たす事のないように左右の分腎尿を採取した。之等の膀胱尿及び左右の分腎尿の活性値を正常人5人、膀胱腫瘍患者10人について測定した。

その結果は、第5表及び第7図に示した如く、正常人では左右分腎尿には差が認められず、又、腎尿と膀胱尿にも差が認められなかつた。これに反し、膀胱腫瘍患者では、膀胱尿の活性値は著しく高く、分腎尿とは大差を認めた。しかし乍ら、左右分腎尿は正常人分腎尿とほぼ同様の活性値を示した。

V 臨床実験成績

1) 正常人の血清及び尿中 GCD 活性値について

正常人、男女12例について測定した結果は、第6表及

第5表 分腎尿と膀胱尿の GCD 活性値の比較 (単位 $\mu\text{g/ml/hr}$)

	No.	性	年齢	膀胱尿	左腎尿	右腎尿
正常人	1	♂	63	0.70	0.45	0.45
	2	♀	57	0.16	0.66	0.62
	3	♀	43	1.18	0.95	0.98
	4	♀	23	1.45	1.37	1.38
	5	♂	35	0.18	0.03	0.04
	6	♂	48	0.45	0.30	0.30
膀胱腫瘍患者	1	♂	58	6.60	0.37	0.35
	2	♂	61	8.33	0.96	0.94
	3	♂	48	1.38	1.06	
	4	♀	74	4.60	0.62	0.68
	5	♂	63	2.56	0.18	0.15
	6	♂	55	13.40		1.36
	7	♀	69	9.00		0.50
	8	♂	63	8.4	1.35	
	9	♀	42	3.4	0.30	0.33
	10	♂	58	8.4	0.79	0.81

び第7図に示した。尿中測定値の最低は $0.10\mu\text{g/ml/hr.}$ 、最高値は $1.45\mu\text{g/ml/hr.}$ であり、最高値と最低値の間に平等に分布している。性差は殆んど認められず、平均値は $0.725\mu\text{g/ml/hr.}$ であつた。年齢別では各年齢層とも大きな差はなかつた。 $1.0\mu\text{g/ml/hr.}$ を超えるものは12例中5例、 $1.10\mu\text{g/ml/hr.}$ を超えるものは3例、 $1.20\mu\text{g/ml/hr.}$ を超えるものは2例、 $1.30\mu\text{g/ml/hr.}$ を超えるものは1例であつた。

又、正常人の血清中 GCD 活性値は $0.18\sim 0.84\mu\text{g/ml/hr.}$ の間にあり、その平均値は $0.52\mu\text{g/ml/hr.}$ であつた。これを男女別でみると、男子の平均値は $0.48\mu\text{g/ml/hr.}$

第7図 正常人膀胱腫瘍患者における24時間尿、分腎尿並びに膀胱浸出液における GCD 活性値

第6表 正常人血清, 尿中 GCD 活性値

症例	性	年齢	尿量	比重*	pH	GCD値(尿) μg/ml/hr	GCD 値 (血清) μg/ml/hr
1	♂	12	1910 ^{cc}	16	5.6	0.333	0.84
2	♂	27	1270	17	6.4	0.10	0.41
3	♂	30	1410	21	8.0	0.583	0.21
4	♂	32	1333	17	5.8	1.45	0.57
5	♂	45	880	20	7.4	1.23	0.66
6	♂	51	1920	10	6.2	1.10	0.34
7	♂	64	2070	12	7.0	0.81	0.32
8	♀	14	1305	12	6.0	0.42	0.35
9	♀	25	1130	16	5.6	0.62	0.32
10	♀	37	1300	20	5.8	1.01	0.18
11	♀	48	1675	18	6.2	0.42	0.57
12	♀	53	800	18	7.4	1.15	0.52

(註) : 比重 1.0—と省略, 最後の 2 桁のみ表示.

で, 女子は $0.52\mu\text{g/ml/hr}$. で, 両者間に特別な差は認められなかった. 又, 年齢的にも無関係であった.

2) 膀胱腫瘍患者の尿中, 血清中 GCD 活性値について

膀胱腫瘍患者38名について, その尿中及び血清中GCD活性値を測定した(第7表及び第7図).

その結果, 膀胱腫瘍患者では, 最高 $13.40\mu\text{g/ml/hr}$. で, 最低は $1.01\mu\text{g/ml/hr}$ であり, 更に $1.30\mu\text{g/ml/hr}$ 以下のものは4例のみであった. この4例をのぞけば大部分が $1.38\mu\text{g/ml/hr}$. 以上の値を示している. 即ち, 90%以上は $1.30\mu\text{g/ml/hr}$ 以上で, 正常上限値 $1.30\mu\text{g/ml/hr}$ より高値を示した. 後述する様に膀胱浸出液の測定値からも膀胱腫瘍では, 尿中 GCD 活性値が増加すると思われる.

又, 反復して再発する 膀胱乳頭腫患者 でも 2.24 及び $2.94\mu\text{g/ml/hr}$ と明らかに高値を示した. 一方, 血清中 GCD 活性値は, $0.46\sim 5.12\mu\text{g/ml/hr}$ を示し, その平均値は $2.05\mu\text{g/ml/hr}$ であった.

3) 膀胱腫瘍患者の SLA 服用による尿中 GCD 活性値の推移について

著者等は, 東京生化学研究所製のD-Glucaro-(1→4)一(6→3)-dilactone (SLA)を膀胱腫瘍患者, 及びその既往歴のある患者36名に1日 $1.0\sim 1.5\text{gr}$ を連日投与した. 第8表の如く, 膀胱腫瘍患者の尿中 GCD 活性値はよく抑制された. 第8図は高値を示した12例の変動を示した. この中には2~3ヵ月毎に再発をくり返し, 経尿道的に腫瘍切除を行なっていた膀胱乳頭腫患者3例が

第7表 膀胱腫瘍患者(術前)尿中及び血清中 GCD 活性値

No.	性	年齢	GCD 値*		尿量 (cc)
			尿	血清	
1	♂	60	8.33	1.72	1100
2	♂	67	1.66	—	860
3	♂	64	4.60	2.45	1020
4	♂	67	2.59	—	1310
5	♀	57	6.60	3.74	960
6	♀	66	1.09	1.82	2000
7	♂	51	8.80	—	770
8	♀	47	9.00	5.10	1050
9	♂	55	8.40	—	1750
10	♂	49	5.40	3.50	1400
11	♀	58	2.64	1.77	1030
12	♂	74	7.47	3.84	960
13	♂	55	13.40	5.12	2100
14	♂	73	1.73	0.49	1250
15	♂	65	1.89	1.02	680
16	♀	75	2.61	0.88	700
17	♂	59	4.71	1.39	890
18	♀	62	2.03	0.78	950
19	♂	53	6.95	2.47	1200
20	♀	65	1.62	0.61	960
21	♀	41	4.23	—	700
22	♂	67	1.38	—	1030
23	♀	55	4.77	0.93	900
24	♂	49	1.51	1.23	2050
25	♂	47	1.01	—	1400
26	♂	61	4.05	1.52	1100
27	♂	69	1.08	—	700
28	♀	55	5.25	3.94	1070
29	♂	67	1.77	0.77	1310
30	♂	74	3.22	2.03	1450
31	♀	58	3.00	—	880
32	♂	42	4.80	—	1650
33	♂	49	5.08	3.29	1150
34	♀	49	3.22	—	840
35	♂	77	1.40	0.46	670
36	♀	63	2.77	—	900
37	♂	59	2.32	1.66	750
38	♂	66	1.15	0.92	2200

* (単位) $\mu\text{g/ml/hr}$

含まれているが, 内服開始後5~9ヵ月間未だ再発を認めていない.

4) 膀胱浸出液の GCD 活性値について

第8表 膀胱腫瘍患者における D-glucaro- (1→4) — (6→3) dilactone
(SLA) 投与時の尿中 GCD 活性値の変化

(単位 $\mu\text{g/ml/hr}$)

No.	性	年齢	投与前			投与後 (3ヵ月毎に測定)									
1	♂	59	5.30	5.19	7.28	0.55	0.75	0.63	0.75					0.80	
2	♂	65	4.10	3.31	5.46	0.56	1.10	0.72	0.90	0.835	0.55	1.10			
3	♂	73	6.00	6.37	4.20	0.36	0.55	0.315	0.83	0.80	0.380				
4	♂	65	5.55	5.42		1.00	1.06	1.30	0.96	1.05	1.11				
5	♂	74	5.00	4.53	3.64	1.12	0.88	1.32	1.20	0.80	0.70				
6	♀	38	7.00	8.73	6.64	0.85	1.25	0.88		(死亡)					
7	♂	49	5.75	7.82		1.32	0.78	1.03	0.82	0.66					
8	♂	55	6.91	4.86		0.90	1.30								
9	♀	47	3.75	5.00		1.05	1.15	1.08							
10	♂	50	7.80	5.90		1.48	1.05	0.32							
11	♀	66	4.00	3.02		0.78	0.90	0.60	0.92						
12	♀	57	6.60	8.33		1.25	1.02	1.11	0.90	0.98	0.88				
13	♂	67	2.22	3.01		1.29	1.71	1.25							
14	♂	64	5.60	4.00	4.64	1.36	0.90	1.02	1.11	1.06	0.98	0.93	1.03	0.89	
15	♂	67	2.88	3.53		1.25	1.53	0.88	0.95						
16	♂	60	2.93	3.03		0.98	0.81	0.92	0.90						
17	♂	53	5.42	5.55		0.36	0.315	0.55	1.10	0.80	0.84				
18	♀	65	5.00	3.75		1.05	1.08	0.98		(死亡)					
19	♀	41	5.90	4.00		0.60	0.90	0.78	1.25						
20	♂	67	5.75	6.64		0.78	0.90	0.60							
21	♀	55	3.64	4.53		0.70	0.80	1.26	1.32	0.88	1.14	0.79	0.95		
22	♂	49	7.82	5.70		0.55	0.36	0.56	0.91						
23	♂	47	6.00	5.19	4.20	1.11	1.05	1.00	1.60	0.90	1.30	0.94			
24	♂	61	5.52	6.91		0.92	1.29	1.08							
25	♂	65	5.40	3.31		0.94	0.70	1.01	0.56						
26	♀	55	4.40	2.52		1.25	1.31	1.18	1.25						
27	♂	67	1.81	1.58	1.71	0.68	0.20	0.16							
28	♂	74	2.01	2.34		0.53	0.40	0.31	0.92						
29	♀	58	2.20	2.52		1.18	0.88	0.53							
30	♂	42	5.00	3.64	4.53	0.70	0.88	0.80	1.32	1.20	0.98	0.79	1.01		
31	♂	49	3.75	3.02	4.00	0.60	0.78	0.90	0.81						
32	♀	49	4.20	5.30		0.75	0.65	0.55	0.56						
33	♂	77	4.80	5.00		1.08	1.05	0.79							
34	♀	63	3.06	4.01		1.02	1.25	1.05	0.92						
35	♂	59	3.42	2.22		0.66	0.85	0.70							
36	♂	66	2.02	1.98	1.80	0.28	0.46	0.72	0.54	0.66	0.72				

各種尿路変更術後、臍置膀胱より得られた膀胱浸出液について、その GCD 活性値を測定した。症例は第9表に示した如く、悪性腫瘍による尿路変更術は11例、結石による尿路変更術1例である。

術式は、回腸導管形成術5例、両側尿管皮膚瘻術4例、片側尿管皮膚瘻術2例、腎瘻術1例である。

検体は術後毎日、一定時刻に導尿法に準じて採取し、1000回転3分間遠心し、その上清を用いた。

その結果、第9表、第9～13図及び第17～19図に示した如く、症例5の尿石症患者を除き極めて高値を示した。術後の尿中 GCD 活性値の数倍から数十倍を示している。特に症例9の移行上皮癌の患者では、連続3回の

第9表 膀胱浸出液の GCD 活性値 ($\mu\text{g/ml/hr}$)

症例	性 名	病 名	術 前	膀 胱	尿	手 術 法	術 後	膀 胱	浸出液
1	八 木	膀 胱 癌	1.68	1.50	1.60	回腸導管, 膀胱全摘	—	—	—
2	相 崎	〃	3.90	4.60	3.70	〃	36.80	—	—
3	杉 村	〃	1.88	1.90	1.93	〃	25.44	—	—
4	野々口	〃	—	—	—	両側尿管皮膚瘻術	92.50	98.00	82.00
5	坂 口	右腎摘後 左尿管結石	(左カテ ーテル 尿) 1.02	1.80	1.26	左腎瘻術	8.78	9.02	7.60
6	斉 藤	膀胱腫瘍	—	—	—	両側尿管皮膚瘻術	67.50	80.30	76.60
7	島 岡	膀 胱 癌	4.60	5.19	4.20	回腸導管, 膀胱全摘	77.40	52.80	48.60
8	林 田	悪性膀胱腫瘍	7.85	9.00	8.20	両側尿管皮膚瘻術	33.50	14.00	21.05
9	安 井	膀胱癌(移行上皮癌)	14.80	15.60	15.00	回腸導管, 膀胱全摘	102.50	67.30	96.00
10	瀬 戸	膀胱腫瘍	8.05	7.56	7.75	右尿管S字状腸吻合 右尿管皮膚瘻術	55.00	50.00	60.40
11	須 崎	子宮癌転移膀胱癌	—	—	—	両側尿管皮膚瘻術	81.30	64.50	69.50
12	鈴 木	膀胱癌(再発)	—	—	—	右腎無機能 左尿管皮膚瘻術	48.80	36.40	52.20

第8図 膀胱腫瘍患者, 尿中GCD高値を示した12例における変動

測定が102.50, 96.00, 67.30 $\mu\text{g/ml/hr}$ と高値を示した。それに反し, 正常膀胱の尿石症患者では浸出液が少く濃縮された様な状態を呈していたにもかかわらず, GCD 活性値は 10.00 $\mu\text{g/ml/hr}$ 以下であった。

5) 各種抗癌剤の膀胱内注入による膀胱浸出液の GCD 活性値の推移について

第9表及び第9～13図に示した症例8～12について前述した如く, 術後膀胱浸出液の GCD 値を3日間測定したが, その後同様に3日間ずつ各種抗癌剤を1日1回一

第9図 症例8 林田

註:

- SLA : SLA 内服
- Toyo : トヨマイシン 膀胱内注入
- Myto : マイトマイシン //
- Bleo : プレオマイシン //
- SLNA : SLNA //
- Tespa : テスパミン //
- Cont : 対照(蒸留水) //
- BL. U : 膀胱尿 GCD
- Blood : 血清中 GCD
- Exsudate : 膀胱内渗出液 GCD
- RU : 腎尿 GCD

定時刻に一定量を膀胱注入して24時間後採取して測定した。

使用薬剤は, a) クロモマイシンA₃ (トヨマイシン) 1.5gr を 5 ml の注射用蒸留水にて溶解したものを1回

第10図 症例9 安井

第13図 症例12 鈴木

第11図 症例10 瀬戸

第 14 図

第12図 症例11 須崎

第 15 図

第 16 図

第17図 症例1 八木

第18図 症例2 相崎

量として、連続3日間膀胱内に注入した。b) マイトマイシンCに塩化ナトリウムを添加した(マイトマイシンS) 6mgを5mlに溶解して同様に注入した。c) 1962年に発見された(プレオマイシン)²⁶⁾ 45mgを5mlに溶解、同様3日間注入、測定した。d) 試験管内におけるGCDの特異的阻害剤として、従来からD-Glucosaccharo-(1→4)-lactoneが知られているが²⁷⁾、臨床的に応用する場合、その化合物の吸収代謝上問題があり、適用し

第19図 症例3 杉村

ても充分体内のGCDを抑制出来ないという難点があった^{28),29)}。その後、各種の化合物を検討した結果、発見された2-5-Di-O-acetyl-D-Glucaro-(1→4)-(6→3)-dilactone (SLA)に塩化ナトリウムを添加して易溶性としたSodium D-Glucaro-(1→4)-lactone (SLNA) 2.0grを5mlに溶解し、これを1回量として同様に使用した。e) サイオテパ(テスパミン) 15mgを5mlに溶解して同様に連続3日間測定を行なつた。尚、対照として注射用蒸留水5mlを使用した。

その結果は第9～13図に示した如く、5症例共、ほぼ同様の推移をたどっており、トヨマイシン、マイトマイシンにてある程度低下するが、プレオマイシンにて急下降し、SLNAにて最低値を示したが、テスパミンにて再び上昇している。最後に対照の蒸留水注入により、処置前の膀胱浸出液GCD活性値近くまで再上昇した。

いづれにしても、この5症例共、腎尿、血清中GCD活性値が術前後共大した変動は示さなかつたにもかかわらず、膀胱尿及び膀胱浸出液のGCD活性値は興味ある推移をたどっている。

6) 膀胱浸出液のGCDアイソザイムの検索について
第9表に示した症例5～12について尿路変更術後得られた膀胱浸出液について、ポリアクリルアミドゲルを用いて電気泳動を行なつた^{24),25)}。GCDによる波長550mμの吸光度を縦軸に、泳動距離を横軸にプロットした結果は第14～16図に示した。

この結果、明らかに少なくとも2つの主要ピークが鑑別され、従つて少なくとも2つのアイソザイムが存在する事を示すものであろう。

仮に、この2つの主要ピークをI型及びII型のアイソザイムとすれば、第14図の症例5の尿石症患者の膀胱浸出液と比較して、この症例では、I及びII型とも同程度に出現しているが、症例6～12の膀胱腫瘍患者では第II型の活性が著しく高い事が注目された。

7) 回腸導管形成術後、導管より採取された腎尿中

GCD 活性値について

第9表の症例1, 2, 3について回腸導管形成術後の腎尿, その後膀胱全摘出術後の回腸導管よりの腎尿中 GCD 活性値の推移を検討した. 結果は第17~19図に示した如く, 3例共術後膀胱尿で得た高い尿中 GCD 活性値は回腸導管形成術後の導管より得られた腎尿では著明に低下した. 更にその後膀胱全摘出術後, 尿中 GCD 活性値は稍々上昇したが, 暫くして正常値に回復した.

8) 膀胱乳頭腫への SLNA 経尿道的局所注射による尿中 GCD 活性値の推移について

著者等は4例の膀胱乳頭腫の患者について経尿道的に SLNA を病変部に局注し, 腫瘍の縮小, 再発に一致して尿中 GCD 活性値の低下及び上昇を認めた (第20, 21図).

第20図 北川 55才 ♀ 膀胱乳頭腫

第21図 蜷川 63才 ♂ 膀胱乳頭腫

IV 総括並びに考按

1) 尿中, 血清中 GCD 活性値の時差

以上の実験結果より, 尿中 GCD 活性値は午前中に高く, 午後には低下する傾向を認め, 之等は Boyland, 東の

報告と同様であつた. しかし乍ら, この変動は時間により相当大きく変動, 且, 流動的で, 画一的な所見は認められなかつた. 故に, ある時間の尿の一部を検体とする事, 或いは24時間以上蓄尿して測定する事は, 他の尿中酵素活性値測定と同様無意味であらう. 即ち, 24時間尿を採取して, その一部を検体として使用すべきである.

血清中 GCD 活性値には, 一定のパターンは認められず, 1相性, 2相性, 3相性を示すものがあり, 尿中活性値とは無関係であつた. 又, 尿中活性値が高くとも, 血清中活性値は必ずしも高値を示さなかつたし, 逆に尿中活性値よりも低値を示す事さえあつた.

それ故, 泌尿器科疾患, 特に膀胱腫瘍に関する限り, 三矢¹⁰⁾の述べている様に, 血清中よりもむしろ尿中本酵素活性値のもつ意義が重要であると考えらる.

2) 尿量と GCD 活性値及びその日差

著者等の測定成績より明らかな如く, 単位容量 (24時間尿) の中に含まれる GCD 活性値は尿量とは殆んど関係ないが, その変動はごく僅かであり, 正常範囲を超える程の大きな変動は示さなかつた. 故に極端な多尿, 或いは乏尿でない限り, 殆んど変動はみられないであらう.

3) 左右腎尿と膀胱尿の GCD 活性値の比較

正常人では, 分腎尿に差はなく, 又, 腎尿と膀胱尿との間にも差は認められなかつた. 之に反し, 膀胱腫瘍患者では膀胱尿の活性値が高値を示したにもかかわらず, 左右分腎尿は, 略々正常値を示した.

膀胱尿と分腎尿との GCD 値の比較は, 米瀬³⁰⁾が報告しており, 膀胱尿の高値を示すのは, 腫瘍と尿の接触による酵素活性の移行が尿中活性値を上昇せしめる主因であると述べている.

著者等も, 尿中 GCD 活性値が高い為に腫瘍が出来るのではなく, 膀胱腫瘍があるから尿中 GCD 活性値が高くなると考える.

4) 正常人血清及び尿中 GCD 活性値

正常人男女12人について測定した尿中活性値は0.10~1.45 μ g/ml/hr の間に平等に分布しており, 平均値は0.725 μ g/ml/hr であつた. 又, 性別, 年齢別には大差を認めなかつた. 更に, 正常値上限は1.30 μ g/ml/hr と決定した. 即ち, 全症例の90%以上が1.30 μ g/ml/hr 以下であつた. 之について園田は1.10, 米瀬は1.20 μ g/ml/hr を正常値上限としている⁹⁾⁸⁾³⁰⁾³¹⁾.

一方, 血清中 GCD 活性値は0.18~0.84 μ g/ml/hr で, 男子平均0.48, 女子平均0.52 μ g/ml/hr で両者に著明な

差はなく、又、年齢別でも殆んど無関係であつた。一方、血清 GCD 活性値の正常値上限について、米瀬³⁰⁾は $0.50 \mu\text{g/ml/hr}$ としているが、著者等は12例中10例が $0.60 \mu\text{g/ml/hr}$ 以下であつた事よりこの数値を上限とした。

5) 膀胱腫瘍患者の尿中、血清中 GCD 活性値

膀胱腫瘍患者の尿中 GCD 活性値は最高 $13.40 \mu\text{g/ml/hr}$ で、最低は $1.01 \mu\text{g/ml/hr}$ であつた。更に全例の約90%以上が $1.40 \mu\text{g/ml/hr}$ 以上を示し、膀胱腫瘍では、尿中 GCD 活性値が増加していた。

血清中 GCD 活性値は $0.46 \sim 5.12 \mu\text{g/ml/hr}$ を示した。正常値と比較してやはり、或程度の増量が認められた。

6) 膀胱腫瘍患者の SLA 服用による変動

膀胱癌による死亡率の増加、特に男子における増加が1960年頃より Case³²⁾、Dorn³³⁾、によつて報告され注目をあびている。従来、膀胱癌は農村よりも都会生活者に多い事が Clemmesen³⁴⁾ 等により指摘されており、生化学者や、或は泌尿器科医の興味が化学物質と膀胱癌との関連性に向けられた。

腎を通つて、尿中に排泄された物質は極く微量でありながら、或る種の物質は膀胱粘膜を経て逆吸収される事が知られているが人や犬等の様に、かなり長期間、特に夜間膀胱内に尿が貯留する場合、尿中代謝物が肝で受けた非活性化過程に逆行する変化をうける事が考えられる³¹⁾。かくて尿中に排泄された 2-amino-1-Naphthyl-Glucosiduronic Acid 或は Glucuronide として抱合されている Carcinogen は、尿中に存在する GCD により水解されて 2-amino-1-Naphthol ないし、Free Carcinogen に変化する³⁵⁾³⁶⁾。人尿中に GCD 活性の存在する事は、その測定法¹⁾の確立と共に、多くの研究者により報告されている。又、膀胱腫瘍患者の尿中 GCD 高値についても多数の報告がある²⁾⁷⁾⁸⁾³⁰⁾。それ故、Glucuronide 抱合型の Carcinogen の解離を行う主役とみられる GCD の活性抑制剤が研究される様になつてきた。中でも岡田等²⁹⁾³⁷⁾により開発されたより強力な GCD 抑制剤である Glucaro-(1→4)-(6→3)-dilactone 及びその diacetyl 型が臨床的に応用される様になつた。

著者等も、抗膀胱腫瘍剤として、以前から知られている Glucaro-(1→4)-lactone、更に in vivo にて強力な効果を示すと云われる Glucaro-(1→4)-(6→3)-dilactone を膀胱腫瘍患者、及びその既往歴のある患者に服用させ、その結果、尿中 GCD 活性値はよく抑制され、膀胱腫瘍の発育阻止、或は再発防止に一見極めて有

効かに考えられたが、未だ例数が少く観察期間が短いので、更に長期にわたつて経過観察を行う予定である。

又、膀胱腫瘍に伴う膀胱炎症状の改善或は軽快する症例も多数あり、岡田等の述べている如く、本剤の腫瘍組織及び膀胱粘膜に対する直接作用によるものと推定される。

7) 膀胱浸出液の GCD 活性値

Boyland²⁾¹⁵⁾³⁵⁾、Talalay²³⁾ 等は、元来、尿中 GCD 活性値が高値を示す者に癌の発生を認めると述べている。即ち、癌発生はこの酵素値が高い事に起因すると考え、体質内にその原因を求め、GCD による Tryptophan の代謝物の Glucuronide の分解によつて生ずる物質が Carcinogen ではないかと考えた。一方、東⁷⁾、米瀬³⁰⁾等は癌を除去すれば、その尿中 GCD 活性値が低下する事から、膀胱腫瘍がある為に尿中 GCD 活性値が高くなると説明し、Boyland 等が低下しないと述べているのと全く逆の説を記述している。

しかし乍ら、著者等の実験結果から、尿路結石を有するのみで、膀胱腫瘍を認めなかつた患者の膀胱浸出液は $10.00 \mu\text{g/ml/hr}$ 前後にすぎないのに反し、膀胱腫瘍患者の膀胱浸出液は、最高 $102.50 \mu\text{g/ml/hr}$ と膀胱尿における活性値の数十倍の値を示した。

この浸出液についての報告は見当たらないが、著者等の実験成績より、尿中 GCD 活性値は膀胱腫瘍より分泌、又は浸出されるものと考えられ、職業性膀胱癌を除き、日常、我々の経験する膀胱腫瘍の殆んどの症例では、Boyland²⁾¹⁵⁾³⁵⁾ 等の主張する尿中本酵素値が高いから腫瘍が出来るのではなく、むしろ東⁷⁾、米瀬³⁰⁾³⁸⁾等の説明と同様、膀胱腫瘍が発生している為に高値を示すのであらうと考えられた。

8) 各種抗癌剤の膀胱内注入による膀胱浸出液の GCD 活性値の推移

尿路変更術後、得られた膀胱浸出液について各種抗癌剤の及ぼす影響を検討する為、5例について各種抗癌剤を膀胱内注入し、GCD 活性値の変動を観察した。

その結果、5症例ともトヨマイシン、マイトマイシンは膀胱浸出液中 GCD 活性値をある程度低下せしめるが、プレオマイシンでは急激に下降、SLNA では全例最低値を示し、術後の尿中 GCD 値迄低下を認めた。しかし乍ら、テスパミン、及び対照では再び上昇し術後未処置時に採取した浸出液の活性値迄回復した。この事は抗癌物質の膀胱癌に対するスクリーニングに利用出来る事を暗示するものかもしれない。

何れにしても、以上の成績より尿路変更術後、膀胱浸出液中の GCD 活性値は余り変動なく、一日一定量浸出されると考えられ、又、膀胱腫瘍患者の尿中 GCD 値が高値を示すのも膀胱腫瘍浸出液中に GCD が多量に含まれる為によるものと推測される。この5症例共、腎尿及び血清中 GCD 活性値は術前、術後共著明な変動を認めなかつたにもかかわらず、膀胱尿及び膀胱浸出液の GCD 活性値は興味ある推移を示した。

この点について、GCD 活性値の増減と腫瘍の発育との関係が今後、益々明確になれば全摘出術不能の膀胱腫瘍例に対し、尿路変更術のみ施行し、各種有効抗癌剤を曠置膀胱内注入のみにより、或る程度腫瘍の発育阻止、更には縮少をも期待出来るものと考ええる。

9) 膀胱浸出液の GCD アイソザイムの検討

Gel Electrophoresis に関しては種々の方法が報告されている³⁹⁾。著者等は尿路変更術後に得られた膀胱浸出液8例についてポリアクリルアミドゲルを用いる Disc 電気泳動を行い、少くとも2つのアイソザイムの存在を示す2相性のパターンを得た。

又、非膀胱腫瘍例と膀胱腫瘍群の活性パターンでは、明らかに異なる2相性のパターンを観察した。この相違が悪性腫瘍に特異的であるか否かについては、更に検討を必要とするであろう。しかし乍ら、鑑別診断上、極めて興味ある成績と考えている。

この膀胱浸出液の GCD アイソザイムについては未だ報告はないが、山村等²⁰⁾²¹⁾²²⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾の報告した肺、肝癌の血清 GCD アイソザイムのパターンとはⅠ型、Ⅱ型の高低比等、少々異つていた。

10) 回腸導管より得た腎尿中 GCD 活性値

膀胱腫瘍患者の曠置膀胱からは、極めて高い GCD 活性をもつた浸出液が得られる事は既述した。又、この GCD 活性は腫瘍に由来するものであろう事を更に検討する為、3症例で回腸導管より流出する腎尿中の GCD 活性値を測定し、3例共0.40~0.80 μ g/ml/hr で正常範囲内の値を示した。この結果も又既述の事実を或程度、立証するものであろう。

11) SLNA の経尿道的局所注射による効果

膀胱乳頭腫に対して、我々はSLNAの経尿道的局注を行い、その前後の尿中 GCD 活性値、腫瘍の縮少或は増大等については、第20~21図に示した如く、明らかに腫瘍の縮少は認めたが、結局は経尿道的切除を必要とし、最終的に完全消失させる事は困難であつた。

以上の如く、膀胱癌においては、明らかに尿中 GCD

活性値は高値を示し、膀胱腫瘍を除去すれば全例低下を示した。

治療法については、症例を充分に検討し、SLA内服、或は SLNA の局所注射等を他の治療法と組合せて施行すれば、その効果は充分期待出来るであろう。又、縮少した腫瘍では、経尿道的に除去する事が望ましく、更に切除操作も比較的簡単となり、容易に施行しうるであろう。

一方、膀胱腫瘍の手術不能例に対しても、先ず尿と腫瘍の接触を断ち、その後、膀胱内に高度の抗癌剤を注入する事により、ある程度腫瘍の発育阻止、更には腫瘍の縮少等の起こる場合もあり、延命効果も期待出来るかも知れない。

アイソザイムについては、最近、種々の疾患について或種の酵素の活性値、及びそのアイソザイムパターンを測定して、診断並びに経過の観察に応用せんとする試みは極めて盛んに行われている。しかし乍ら、膀胱浸出液の GCD アイソザイムの活性パターンの報告はなく、推測の域ではあるが、非膀胱腫瘍と膀胱腫瘍では、明らかに異なるパターンが出現した事は 将来或は診断、治療効果、更に経過の観察に応用出来るものと考えている。

今後、微量酵素のアイソザイム測定法の発展と共に、より容易に GCD アイソザイムパターンを確認する事が出来るものと考えている。

VII 結 語

泌尿器科領域における、各種疾患々者の血清、尿中及び膀胱浸出液の手術前後の GCD の生化学的検討を行い、次の如き結果を得た。

1) 尿中 GCD 活性値は、午前中に高値を示し、午後は低値を示した。

2) 尿量と GCD 値及びその日差についての変動は殆んどない。

3) 16~20時間の作用時間において GCD 値は作用時間に比例して高値を示すが、24時間が測定単位時間に適している。又、試験管内における尿中細菌は GCD 値に影響を及ぼさなかつた。

4) 腎及び膀胱に疾患がない限り、左右腎尿と膀胱尿は正常値を示し、三者には殆んど差は認められないが、膀胱腫瘍、特に癌においては、その膀胱尿、及び尿路変更術後の膀胱浸出液中の GCD 活性値は高く、異常値を示し、癌除去によって明らかに低下する。

5) 腎及び膀胱尿の GCD 活性値の正常値の上限は1.30 μ g/ml/hrであつた。

6) 膀胱腫瘍患者の尿中本酵素は、SLA服用により、略々正常値迄抑制する事が出来る。

7) 各種抗癌剤を膀胱内注入する事により、ある程度膀胱浸出液中 GCD を抑制する事が出来る。

8) GCD アイソザイムパターンには、二つの主要ピークがあり、少なくとも二つのアイソザイムが推定された。

以上の如き興味ある知見を得た。

本論文の一部は、第 80 回日本泌尿器科学会東海地方会、第 5 回日本癌治療学会総会、第 18 回日本泌尿器科学会中部連合地方会、並びに第 3 回膀胱癌研究会に於て発表した。

文 献

- 1) Fishman, W.H., et al.: *Cancer Research* 7, 808, 1947.
- 2) Boyland, E. et al.: *Brit. J. Cancer* 9, 62, 1955.
- 3) Boyland, E. et al.: *Brit. J. Urol.* 27, 11, 1955.
- 4) Boyland, E. et al.: *Brit. J. Cancer* 11, 120, 1957.
- 5) Fishman, W.H.: *J. Biol. Chem.* 173, 449, 1948.
- 6) 鮫島博: 皮膚と泌尿, 18, 268, 1956.
- 7) 東国夫: 日泌尿会誌, 49, 50, 1958.
- 8) 園田孝夫: 日泌尿会誌, 50, 163, 1959.
- 9) 今村一夫: 日泌尿会誌, 53, 613, 1962.
- 10) 三矢英輔: 日泌尿会誌, 57, 961, 1966.
- 11) Kallet, H.A. et al.: *J. Urol.* 97, 352, 1967.
- 12) Robert, A.P. et al.: *New Eng. J. Med.* 276, 1468, 1967.
- 13) Sapira, J.D. et al.: *Am. J. Med. Sci.* 253, 174, 1967.
- 14) Levvy, G.A.: *Biochem. J.* 52, 464, 1952.
- 15) Boyland, E. et al.: *Invest. Urol.* 2, 439, 1965.
- 16) Boyland, E. et al.: *Brit. J. Urol.* 36, 563, 1964.
- 17) Mill, G.T.: *J. Biochem.* 53, 245, 1958.
- 18) Fishman, W.H.: *J. Biol. Chem.* 159, 7, 1947.
- 19) Moore, B.W.: *J. Biol. Chem.* 235, 1359, 1960.
- 20) 青木隆一: 日本臨床, 22, 817, 1964.
- 21) 螺良英郎, 他: 日本臨床, 24, 377, 1966.
- 22) 山村雄一, 他: 日本臨床, 24, 421, 1966.
- 23) Talalay, P. et al.: *J. Biol. Chem.* 166, 757, 1964.
- 24) Davis, B.J.: *Annals of the New York Academy of Science* 121, 404, 1964.
- 25) Clarke, J.T.: *Annals of the New York Academy of Science* 121, 428, 1964.
- 26) 東京微生物化学研究所: *Brochure of Bleomycin*, 1966.
- 27) Levvy, G.A.: *The Enzyme* (2nd Ed.) 4, 397, 1960.
- 28) Boyland, E. et al.: *Brit. J. Cancer* 11, 578, 1957.
- 29) 岡田正志: 中外医薬, 20, 60, 1967.
- 30) 米瀬泰行: 日泌尿会誌, 54, 211, 1963.
- 31) 高安久雄, 他: 中外医薬, 20, 48, 1967.
- 32) Case, R.A.M.: *The Mortality from Cancer of the urinary Bladder in England and Wales* (Edited by Wallace) London 3, 1959.
- 33) Dorn, H.F.: *Acta Un. Int. Cancer* 18, 553, 1956.
- 34) Clemmesen, J. et al.: *Dan. Med. Bull.* 3, 36, 1956.
- 35) Boyland, E. et al.: *Biochem. J.* 76, 388, 1960.
- 36) Bayland, E.: *The Biochem. of Bladder Cancer* 50, 1963.
- 37) Okada, M. et al.: *Repts. Symp. Glucuronic Acid* 19, 24, 1964.
- 38) 米瀬泰行: 日泌尿会誌, 59, 243, 1968.
- 39) Fredrick, J.F. (Conference Chairman): *Gel Electrophoresis: Annals of the New York Academy of Science* 121, 305—650, 1964.
- 40) 大河内寿一: 代謝, 2, 637, 1965.
- 41) 延永正: 福岡医学, 51, 205, 1960.

(昭和43年12月11日受付)