癌の代謝改善にかんする研究

特にグルクロン酸代謝をめぐって

札幌医科大学内科学教室（指導 和田武雄教授）

石 井 禎 郎

STUDIES ON IMPROVEMENT OF METABOLIC CHANGES IN MALIGNANCIES. ESPECIALLY IN REGARD OF GLUCURONIC ACID METABOLISM

Yoshirô ISHII

Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Takeo Wada)

概要 目的と特徴： 本研究は癌における諸種代謝異常の正常化を目的とする総合研究のうち、癌悪液質毒の解毒・中和を目的として行なわれたものである。**結果：** 従来、担癌の悪液質は、トキソホルモン (Txh) 様毒性物質によつて催起され、人癌尿中からも、かゝる作用物質は抽出されるといわれる。しかしその組成には、glucuronideとしての含量が比較的多い。一方、癌患者の血中・尿中glucuronic acid (GA) 濃度測定の結果は、明らかに担癌でのGA需要増加を推測せしめる。こゝにおいて、さしあたり、体外より、大量に（動物実験の結果より換算）これを投与して、血中・尿中消長を観察し、担癌にみられる対照との差異が、連用中に、次第に正常化される事実を認めた。この場合の血中NPN、尿素およびアンモニア濃度と、 β -glucuronidase活性面への影響をみるとそれぞれの正常化を認める。最後に、癌尿エキスのTxh作用も、この間に、徐々に失活し、動物にあらかじめ、GAを投与しておく、癌尿エキスのTxh作用を防止し得ることを明らかにした。結論的には癌における代謝改善の一助として、大量GA投与が意義を有することを認めた。

結 言

悪性腫瘍における代謝異常は、anaerobic glycolysisの亢進や、いわゆるnitrogen trapなる特徴を示すとしても、これは、あくまでも対照との間に量的差あるいは速度差の範囲を出ず、本質的な差異ではないとされている。したがつて、悪性腫瘍の化学療法にさいして、各種抗腫瘍剤の有効量を与えようとする場合には、正常細胞の障害を免れ得ず、副作用的全身反応の随伴が必発する。

一方、担癌生体の代謝異常の原因の一つには、いわゆる癌毒性物質の存在と、その影響が考えられ、これは中原¹⁾らのtoxohormon (Txh)、あるいは、それと類縁の癌毒素^{2,3)}の追求によつて明

らかにされている。

こゝにおいて、癌の一般治療には、その悪液質の改善に目を向けると共に、癌毒素の解毒、あるいは、それと関連する代謝変化上の悪循環を阻止する試みが必要と考えられる。

中川⁴⁾のTxh作用を有する尿エキスを分析すると、hexosamineやglucuronic acid (GA) 含量が比較的多く、また、胃癌胃液のchromatographyによるTxh作用含有画分についても、蛋白成分に比較して糖質成分が多いと同時に、GAの増量が指摘されている。これらのことから、担癌生体内には、aglucuronとして多くの毒性物質が含まれることが推測され、GA-conjugatesとして

処理される可能性が推測される。

癌について、動物実験上、体外からGAを与えた場合の影響ならびに意義について新保⁵⁾は、吉田肉腫、Ehrlich腹水癌あるいはDAB肝癌において著明な発育ならびに発癌抑制効果を認め、いわゆる“tumor-host relationship”における生体側への好影響、特に、その抱合解毒、防衛力増強、あるいは代謝改善面への間接作用によるものと推論した。

こゝにおいて、臨床的に癌におけるGA代謝、特に、その負荷実験上の需給関係、および、これらを与えたさいの尿エキスのTxh作用面に見られる影響等を検討すべく、本研究を進めた。

実験方法

I. 対象

胃癌29例を主とする癌33例と健康成人15例を選び、一部の実験においては、癌の経過・臨床症状の総合判断により、比較的初期ならびに中期癌と末期癌の2群に分けた。

II. 血中GAならびに尿中glucuronide (GLN)の測定

前者については、静脈血1mlにaq.dest. 5.0mlを加えて溶血、0.3N Ba(OH)₂ 2mlおよび5% ZnSO₄ 2mlを加えて除蛋白し、その濾液についてGA濃度を測定した。

後者については、石館⁶⁾らのanion exchange resin chromatographyによる分画分離法を踏襲し、遊離GA、および、N-GLN (F+N-G) 画分とO-GLN (O-G) 画分を分離測定した。測定は経口投与実験では、石館・南原⁷⁾のnaphthoresorcinol picrate (NRP) 法を用いたが、その後、GA測定の基本的吟味の結果、Dische⁸⁾のcarbazole法の方が、O-G回収率が高いことが明らかにされたので、非経口投与実験については、すべてこれを用いた。

III. その他二、三血中成分の測定

血清NPNはmikrokjehldal法により、同尿素はdiacethylmoxime法、また、血中ammoniaは

Seligson-Hirahara⁹⁾法により測定した。血清 β -glucuronidase (β -G) 活性はp-nitrophenyl β -d-glucuronideを基質とする塚元法¹⁰⁾によつた。

IV. 尿エキスの抽出、ならびに、そのTxh作用の吟味

中川らの安息香酸吸着法を改良した福田¹¹⁾の方法により、尿エキスを精製した。そのTxh作用は、食餌その他の飼育条件を一定にした雄dd系マウスに対する肝catalase活性低下作用をみたが、尿エキスは2.0mgをaq.dest. 0.5mlに溶解、腹腔内に注射し、24時間目の同活性低下度を小菅¹²⁾の方法で測定し、そのつど、対照と比較する方法をとつた。なお、この場合の尿エキス中のtyrosin (Folin & Ciocaltau法)、hexose (orcinol-H₂SO₄法) およびGA (carbazole法) 量を測定した。

V. GA負荷実験

1) 経口負荷法： 早朝空腹時にlactone型GA 5gを服用せしめ、その前と後1, 2, 3, および6時間目の血中GA濃度を測定し、同時に、この実験前後各6時間の尿中GLN量を測定した。次いで、1週間GA投与を続けて、8日目に同様5g負荷実験を施した。

2) 非経口負荷法： この場合は新保⁵⁾の動物実験の結果と、これまで教室で種々検討した静注量吟味の結果を参考として、5% sod. glucuronate (GA-Na) 500mlを正確に1時間にわたり点滴静注し、注射前、直後および1時間後について、前述同様血中GAおよび尿中GLNを測定した。

これらのGA負荷前後においてGA以外の二、三の血中成分の消長を検討し、尿エキスのTxh作用の変動を吟味した。

実験成績

I. 血中GA濃度ならびに尿中GLN排泄量

Table 1に示すごとく、血中GA濃度は、対照では平均 6.4 ± 1.1 mg/dlであるが、癌をその初期・中期・末期癌とに区分測定すると、前者では 6.7 ± 1.8 、後者では 6.8 ± 1.3 と、癌の方がや

Table 1. Glucuronic acid (GA) level in blood and glucuronide (GLN) content in urine patient with carcinoma and of normal control.

	No.	GA in blood (mg/dl)	GLN in urine (mg/day)		
			Total-GLN	F+N-G	O-G
Control	10	6.4 ± 1.1	170.4 ± 76.3	65.4 ± 18.5	105.0 ± 41.6
Incipient and moderately advanced Ca.	9	6.7 ± 1.8	253.9 ± 111.8*	117.0 ± 97.7*	136.9 ± 74.2
Advanced Ca.	7	6.8 ± 1.3	458.6 ± 266.9*	286.3 ± 216.6*	172.3 ± 89.0

* Statistically significant differences from normal values are indicated: $P < 0.01$

、高値を示すと共に、その進行度に平行するかの
ごとくであるが、むしろ有意な差異ではない。

一方、尿中GLN量については、対照の総GLN平均 170.4 ± 76.3mg/dayにたいして、初期ならびに中期癌の総GLNは 253.9 ± 111.8、末期癌は 458.6 ± 266.9と著明に排泄増加を示す。これをF+N-G、および、O-G分画別にみると、両分画共に、癌の進行度に平行して増量するが、特に、F+N-G分画の増加が著明である。これらの増加は対照との間に、総GLN ($P < 0.01$), F+N-G ($P < 0.01$) およびO-G分画 ($P < 0.01$), いずれも有意な差を認める。

II. GA経口負荷実験

1) GA経口負荷時の血中GA濃度

Table 2に示すごとく、GA 5 g経口負荷を施すと、対照では1時間後に平均 8.3 ± 0.8mg/dlと著明にGA濃度上昇が見られ、その後、次第に低下して6時間目には 5.1 ± 0.5と前値に復する。さらに、GAを1週間与えた後に負荷試験

を施すと、前値において 6.1 ± 1.3と、初回のそれよりも高値を示す。GA負荷1時間値は 9.4 ± 1.6と高く、その後の低下傾向も、初回負荷時に比較して、やゝ緩徐ではあるが6時間目には 5.5 ± 1.1と旧値に復する。

癌について、GA 5 g負荷後の血中濃度をみると、対照と異なり、変動はかなり不定である。個々の例についての時間的消長差が大きく、特定の上昇peakを示さない。これに1週間GAを連用せしめると、血中濃度のばらつきが少なくなる。GA負荷試験後の消長は低値ながら6時間にわたりなお上昇態度を示し続ける。

2) GA経口負荷時の尿中GLN量

Table 3に示すごとく、GA経口負荷後の尿中総GLNは、平均 112.2 ± 21.5mg/dlと約 2.4倍に増加し、分画別にこれをみると、F+N-Gは 3.8倍、O-Gは 1.6倍と前者の排泄濃度の方が高い。1週間連用後については、やゝ総GLN増加を示しはするが、有意な増量とは認められない。これに、GA負荷試験を施すと、総GLNの

Table 2. Changes of GA level in blood after oral administration of glucuronolactone (5g).

	No.	Initial administration					After administration for 1 week				
		Before	After GA administr.				Before	After GA administr.			
		mg/dl	1	2	3	6 (hr.)		1	2	3	6 (hr.)
Control	8	5.1 ± 0.7	8.3 ± 0.8	6.5 ± 0.8	5.9 ± 0.4	5.1 ± 0.5	6.1 ± 1.3	9.4 ± 1.6	8.9 ± 1.0	7.2 ± 1.2	5.5 ± 1.1
Carcinoma	5	5.5 ± 3.8	6.2 ± 3.1	5.2 ± 2.5	6.6 ± 2.4	6.2 ± 2.9	4.3 ± 1.0	4.4 ± 0.9	4.7 ± 1.9	5.0 ± 0.7	5.5 ± 1.3

Table 3. Changes of GLN concentration in urine after oral administration of glucuronolactone (5g).

	No.	GLN	Initial administr.			After administration for 1 week		
			Before (6hr.)	After GA administr. (6hr.)		Before (6hr.)	After GA administr. (6hr.)	
Control	8	Total-G	45.9 ± 13.2	112.2 ± 21.5	2.4*	53.5 ± 37.7	152.9 ± 74.9	3.0*
		F+N-G	18.3 ± 7.6	68.9 ± 12.6	3.8*	26.9 ± 16.2	85.4 ± 19.9	3.1*
		O-G	27.6 ± 9.7	43.3 ± 19.0	1.6*	36.6 ± 23.8	67.5 ± 31.6	1.8*
Carcinoma	5	Total-G	39.3 ± 25.8	175.5 ± 115.3	4.5*	37.5 ± 15.8	150.5 ± 111.0	4.0*
		F+N-G	21.0 ± 9.6	137.7 ± 14.2	6.7*	16.5 ± 9.9	98.8 ± 33.1	5.7*
		O-G	18.3 ± 7.5	37.8 ± 11.2	2.1*	21.0 ± 9.8	53.7 ± 26.7	2.6*

* Ratio between GLN after GA administr. : GLN before GA administration.

排泄は 152.9 ± 31.6 と約 3 倍の増量で、初回負荷時と大差を示さないが、分画別に吟味するときは、F+N-G は減少傾向を示すが、O-G 画分が、むしろ初回よりも排泄増加を示して注目される。

癌においては、GA 負荷後の尿中総 GLN の消長は 175.5 ± 115.3 と約 4.5 倍に増加し、対照のそれに比較して、著明な排泄増加が見られる。画分別には F+N-G および O-G 画分共に前値にたいして、それぞれ 6.9 倍および 2.1 倍と増量するが、特に F+N-G の増加が著しい。GA 連用後には、総 GLN 排泄量は 37.5 ± 15.8 と初回のそれと変わらないが、分画別にみると、O-G 画分において軽度増量を認める。こゝで、GA 負荷を施すと、総 GLN の増加率は 4 倍程度で、連用前よりむしろ低く、対照での排泄態度に近づく。分画別にみても F+N-G の排泄増加率が当初より低下し、O-G 画分の排泄率が高まり、対照の傾向に一致する。

Ⅲ. GA 非経口負荷実験

1) GA-Na 静脈注射時の血中 GA 濃度

Table 4 に示すごとく、血中 GA 濃度は 5% GA-Na 500ml を 1 時間内に静注すると、その直後において前値平均 6.4 ± 1.1mg/dl から 82.0 ± 5.5 に上昇し、さらに、1 時間後には 43.4 ± 8.7 と低下する。1 週間静注連用後の空腹時血中濃度は 8.6 ± 1.3 と初回よりもやや増加するが、これに GA 負荷を施しても、血中濃度の消長は初回投与時と大体同様の経過に終始する。

一方、癌における空腹時血中 GA 濃度は、これまで同様、対照よりもわずかに高値を示す。GA-Na 負荷直後の血中濃度は平均 58.5 ± 10.0 と著明に増加するが、対照よりも明らかに上昇率が低い。さらに、1 時間後の血中 GA 濃度においても 37.7 ± 10.6 と対照より低値を示す。1 週間連続注射後の空腹時血中濃度は 8.5 ± 1.6 を示し、対照同様、GA 連用前よりも増加するが、これに GA 負荷を施すと、初回負荷時よりも 1 時間値は、軽度増加するが、静注直後においては 57.4 ± 0.5 と対照での上昇よりも低値を示す。

Table 4. Changes of GA level in blood after intravenous administration of sodium glucuronate (5% Sol., 500 ml) for one hour.

	No.	Initial administr.			After GA administr. for 1 week		
		Before	immed. after GA inj.	1hr. after GA inj.	Before	immed. after GA inj.	1hr. after GA inj.
Control	5	6.4 ± 1.1	82.0 ± 5.5	43.4 ± 8.7	8.6 ± 1.3	81.7 ± 9.9	46.5 ± 7.6
Carcinoma	7	6.8 ± 1.3	58.5 ± 10.0	37.7 ± 10.6	8.5 ± 1.6	57.4 ± 10.5	40.0 ± 10.1

2) GA-Na静脈注射時の尿中GLN濃度

Table 5に示すごとく、対照の尿中総GLN濃度は平均11.5mg/dl (8.0~10.3) であるが、静注直後の総GLN濃度は2686.9 (1782.5~3410.0) と著増し、さらに、1時間後にはいっそう増加する。1週間連続静注後のGA-Na負荷前尿中GLNは38.0 (10.4~54.0) で初めのそれよりも増加している。これにGA-Naを負荷すると、静注直後には、初回負荷時よりも明らかに高濃度であるが、さらに、1時間後の排泄濃度は著明に低下し、急速な排泄が営まれるものごとくである。

F+N-G, および、O-G分画別にこれを見ると、初回および1週間連用後共に、GA負荷後には、F+N-Gの排泄が多いが、O-G分画についても排泄増加が認められる。

一方、癌の尿中総GLN濃度は平均30.0mg/dl (10.0~51.3) と対照より高値を示すが、これにGA-Naを負荷すると、静注直後には平均2194.8 mg/dl (1459.5~3537.0) と著明に増加するが、対照ほどには増量しない。さらに、1時間後については平均2853.5 mg/dl (1464.3~3669.6) で静注直後よりも高値を示すが、なお対照よりも低値に止まる。

しかし、1週間連続後の負荷前値は平均124.8 mg/dl (22.0~370.5) で対照よりも著明に高く、これにGA-Na負荷を行なうと静注直後には、平均2632.8 mg/dl (1300.7~3910.7), さらに、1時間後には平均3398.2mg/dl (1647.0~47461) と、明らかに初回時よりも排泄増加を示し、対照の排泄態度に近づく。

これをF+N-GおよびO-G分画別にみると、対照同様、GA負荷後にはF+N-G分画が著明に増量するが、O-G分画にも増加が認められる。初回GA負荷時とGA連用後負荷時の対比では、特に、対照よりも、癌ではO-G画分の増加が著明な印象をうける。

念のため、これを尿量によつて絶対量に換算するとTable 6のごとく、癌ではGA連続投与前後を通じGA負荷試験にさいしては、対照よりもGLN排泄が少ない結果を示す。

さらに、日を追つて4日目までの尿中GLN排泄をみると、Table 7のごとく、対照では少なくとも3日目には旧値に復するが、癌については4日目以後においても、なお、前値の1.6倍前後の高濃度を示し、GLNの排泄遅延を推測せしめる。

VI. GA-Na静脈注射時における血中諸成分の

Table 5. Changes of GLN concentration in urine after intravenous administration of sodium glucuronate (5% Sol., 500 ml) for one hour.

No.	GLN	Initial administration			After GA adminstr. for 1 week		
		Before	immed. aft. GA inj.	1 hr. aft. GA inj.	Before	immed. aft. GA inj.	1 hr. aft. GA inj.
Control	Total-G	11.5 ^{mg/dl} 8.0~10.3	2,686.9 1,782.5~3,410.0	3,552.2 3,141.9~4,085.8	38.0 10.4~54.0	2,917.8 1,940.6~3,366.6	3,339.4 2,796.2~3,820.4
	F+N-G	5.1 3.9~6.2	2,286.2 1,317.5~2,994.6	2,782.3 2,441.3~3,366.6	29.4 6.4~39.8	2,318.2 1,432.2~2,703.2	2,694.5 2,287.8~3,157.0
	O-G	6.4 3.9~10.4	400.7 217.0~542.0	769.9 799.8~861.0	8.6 4.0~14.2	599.6 465.0~787.4	634.9 458.8~942.4
Carcinoma	Total-G	30.0 10.0~51.3	2,194.8 1,459.5~3,537.0	2,853.5 1,464.3~3,669.6	124.8 22.0~370.5	2,632.8 1,300.7~3,910.7	3,398.2 1,647.0~4,746.1
	F+N-G	13.5 2.0~19.3	1,672.7 1,007.5~3,240.0	2,193.2 1,348.5~3,171.3	99.1 11.0~333.0	2,063.6 1,090.0~3,182.2	2,563.1 1,350.0~3,253.5
	O-G	16.5 8.0~32.0	522.1 297.0~793.5	660.3 291.0~1,193.5	25.7 9.8~51.2	569.2 217.0~886.6	835. 297.0~1,728.8

Table 6. Changes of GLN content in urine after intravenous administration of sodium glucuronate (5% Sol., 500 ml) for one hour.

No.	GLN	Initial administration			After GA administration for 1 week		
		Before	immed. aft. GA inj.	1 hr. aft. GA inj.	Before	immed. aft. GA inj.	1 hr. aft. GA inj.
Control	Total-G	32.0 ± 7.4	9115.8 ± 1382.0	6666.7 ± 626.3	77.9 ± 4.0	9514.2 ± 1570.0	6929.5 ± 761.6
	F+N-G	14.1 ± 1.4	7729.8 ± 1829.0	5189.8 ± 465.7	52.4 ± 3.1	7515.6 ± 86.1	5533.9 ± 402.7
	O-G	17.9 ± 7.1	1386.0 ± 373.8	1476.9 ± 626.3	25.5 ± 9.3	1998.6 ± 318.0	1395.6 ± 493.8
Carcinoma	Total-G	73.5 ± 25.5	4778.3 ± 1290.0	3061.8 ± 543.6	537.3 ± 138.2	6072.0 ± 2127.0	3160.1 ± 453.1
	F+N-G	45.7 ± 23.3	3504.5 ± 1136.0	2301.7 ± 368.2	486.9 ± 387.9	4852.6 ± 1400.0	2919.5 ± 421.0
	O-G	27.8 ± 6.7	1273.8 ± 397.2	760.1 ± 250.3	50.4 ± 10.4	1219.4 ± 523.7	640.6 ± 179.4

Table 7. Changes of daily GLN content in urine after sodium glucuronate injection (5% Sol., 500 ml).

GLN	Before GA administr. (a)	After GA administr.					
		2nd day (b)	b/a	3rd day (c)	c/a	4th day (d)	d/a
Total-G	200.5 ^{mg}	316.4	1.6	241.5	1.2	、	、
F+N-G	92.5	156.8	1.7	114.0	1.2	、	、
O-G	108.0	159.6	1.5	127.5	1.1	、	、
Total-G	1161.0	2005.0	1.7	1932.9	1.6	1893.6	1.6
F+N-G	975.0	1800.0	1.8	1624.0	1.6	1538.0	1.6
O-G	186.0	205.0	1.1	308.0	1.6	355.6	1.9

変化

1) GA-Na 静脈注射時の血清 NPN について
Table 8 に示すごとく、健康対照においても、
GA-Na 負荷後には、一時的に軽度の NPN 低下

を示し、この傾向は GA 連用前後を通じて変らない。しかし、この低下は、いずれも推計学的には有意でない。

一方、癌の NPN は、当初平均 33.7 ± 7.7 mg/dl

Table 8. Changes of NPN and of urea concentration in sera after intravenous administration of sodium glucuronate (5% Sol., 500 ml) for one hour

		No.	Initial administr.		After GA administr. for 1 week	
			Before	1 hr. aft. GA inj.	Before	1 hr. aft. GA inj.
NPN (mg/dl)	Control	3	32.7 ± 0.6	28.5 ± 6.8	30.2 ± 6.0	24.4 ± 3.0
	Carcinoma	5	33.7 ± 7.7	29.4 ± 7.0 *	29.2 ± 4.3	26.4 ± 4.2
Urea (mg/dl)	Control	5	17.6 ± 2.5	14.4 ± 2.9 **	16.6 ± 4.4	14.9 ± 1.8
	Carcinoma	7	22.2 ± 4.2	19.1 ± 2.6 ***	19.8 ± 4.0	18.2 ± 3.6

Statistically significant differences from values before GA administration are indicated: *P<0.05

**P<0.02

***P<0.01

を示すが、GA-Na静注後には 29.4 ± 7.0 と低下し、この差は有意 ($P < 0.05$) と判定される。GA連用後には 29.2 ± 4.3 と、空腹時において明らかな低下を示す。この段階でGA負荷を行なうと、さらに、低下するが、有意差とは認められない。

つまりGA-Na静注によりNPN値の低下をきたすが、その低下作用は癌において、より著明といえる。

2) GA-Na静脈注射時の血清ureaについて

Table 8に示すごとく、対照の血清urea値は平均 17.6 ± 2.5 mg/dlを示すが、GA負荷後には 14.4 ± 2.9 と有意に低下し、1週間GA連用後には、空腹時に 16.6 ± 4.4 mg/dlと、初回のそれよりもわずかに低下する。こゝでGA負荷を行なうと、1時間後には、さらに、 14.9 ± 1.8 と低下するが有意ではない。

これを癌についてみると、空腹時には 22.2 ± 4.2 と対照より高値を示し、GA負荷後には 19.1 ± 2.6 と有意な低下を示す。1週間GA連用後の前値は 19.8 ± 4.0 と初回のそれよりも低く、この間の差は有意である。こゝでGA負荷を行なうと、さらに 18.2 ± 3.6 と低下するが、前値との間の差

は有意とはいえない。

つまり対象・癌共に、GA-Na静注により血清urea値の低下を認める。

3) GA-Na静脈注射時の血中ammonia値について

Table 9に示すごとく、対照の空腹時血中ammonia値は、GA負荷によつてもほとんど低下しない。しかし、1週間GA連用後には、前値とGA-Na静注後1時間値との間に有意の低下をきたす。

癌における血中ammoniaは一般に、対照より高値を示す場合が多いが、これにGAを静注すると、明らかに低下し、その差は有意 ($P < 0.01$) である。GA 1週間連用後についても、同様に有意の低下を示す。

特に、 100γ /dl以上の高値を示す場合と、それ未満の場合別に区分観察すると、前者においては、初回GA負荷と1週間GA連用後のGA負荷と共に、それぞれの前値に比較して有意の低下をきたすが、後者はGA連用1週間後のGA負荷試験においてのみ有意に低下する ($P < 0.02$)。

念のため5%glucose 500mlを静注したさいの血中ammonia値を調べたが、むしろ軽度な増量

Table 9. Changes of ammonia concentration in blood after intravenous administration of sodium glucuronate (5% Sol., 500 ml) and/or of glucose (5% Sol., 500 ml) for one hour.

	No.	Initial administr. of GA		After GA administr. for 1 week	
		Before	1 hr. aft. GA inj.	Before	1 hr. aft. GA inj.
Control	7	87 ± 16 ^{7/dl}	81 ± 9	94 ± 8	66 ± 19 [*]
Carcinoma	25	107 ± 37	86 ± 34 ^{**}	98 ± 41	78 ± 27 ^{**}
Carcinoma	$\geq 100\gamma$ /dl	130 ± 21	100 ± 28 ^{**}	125 ± 32	90 ± 19 ^{**}
	< 100 "	74 ± 17	69 ± 18	72 ± 23	64 ± 24 [*]
	No.	Initial administr. of glucose		After glucose administr. for 1 week	
		Before	1 hr. aft. Glucose inj.	Before	1 hr. aft. Glucose inj.
Carcinoma	3	95 ± 2	109 ± 6	79 ± 1	90 ± 10

Statistically significant differences from values before GA administration are indicated: * $P < 0.02$

** $P < 0.01$

を示した。

かゝる高 ammonia 血症にたいするGAの低下作用には、その直接結合を推測されるところから、肝疾患時にみられる高 ammonia 血の程度別に、*in vitro*にGAを加え、37°C 1時間incubateしてこれを測定した。すなわち Table 10のごとく、高ammonia血の2例は、共にその低下を示したが、比較的その程度の低い例では変化がなく、臨床結果と同様に血中 ammonia の高い場合ほど低下が著明であることが判明した。

V. GA-Na静脈注射時における血清 β -glucuronidase (β -G) 活性

Table 11にみるごとく、健康対照においても癌においても、明らかにGA投与後の β -Gは、有意な低下を示す。後者におけるGA使用後の β -G活性低下率は79.7%で対照よりも著しい。むろんGA 1週間連用後の早朝血中活性においても軽度には低下するが、この状態にGA静注を施すと、1時間後には、より著明に活性低下をきたす。これを β -Gの高活性群(1500 unit/dl以上)と低活性群(1500 unit/dl以下)に分けて比較すると、わずかに、高活性群での低下の方が著明である。試みに、glucose投与を行なつたが、このときも、軽度には活性低下がみられた。

Table 10. Changes of ammonia concentration in blood after addition of sodium glucuronate (in vitro examination).

Blood (2ml) ※ + Saline (0.1ml)	Blood (2ml) ※ + 10% GA-Na (0.1ml)
360 γ /dl	335
380	277
135	140

* incubated at 37°C for 1 hr.

VI. 癌患者尿エキスのTxh作用に及ぼすGA投与の影響

1) 癌尿エキスのTxh作用とGA投与の影響

Fig. 1 に示すごとく、マウスを5群に分けて以下の実験を試みた。

(a) 対照群について： 第1群40匹の肝catalase(以下cat.と略す)活性は本飼育条件下においては22.06~32.94, 平均28.42と比較的変動が少なく、実験に適するものと認められる。

こゝにおいて、健康対照尿エキスを(NUEx) 2mg注射の影響をみると、17.83~31.30, 平均24.14と、無処置対照よりも僅かに低下を示すに過ぎない。

(b) 癌尿エキスを(CaUEx) 注射群について：

Table 11. Changes of serum β -glucuronidase activity after intravenous administration of sodium glucuronate and/or of glucose for one hour.

	No.	Initial administr. of GA		After GA administr. for 1 week (unit/dl)	
		Before	1hr. aft. GA inj.	Before	1hr. aft. GA inj.
Control	5	1,274 $\pm$ 373 ^{Unit/dl}	1,078 $\pm$ 382 *	、	、
Carcinoma	5	1,606 $\pm$ 305	1,234 $\pm$ 276 ***	1,488 $\pm$ 326	1,314 $\pm$ 284 **
Carcinoma	≥ 1500 unit/dl	1,854 $\pm$ 229	1,492 $\pm$ 431 ***	、	、
	< 1500 "	1,138 $\pm$ 226	836 $\pm$ 196 **	、	、
		Initial administr. of glucose		After glucose administr. for 1 week	
Carcinoma	6	1,497 $\pm$ 398	1,320 $\pm$ 412 *	、	、

Statistically significant differences from values before GA and/or glucose administration are indicated: *P<0.05

**P<0.02

***P<0.01

Fig. 1. Effect of GA administration upon mouse liver catalase-activity inhibiting action of urinary extracts from patients with carcinoma.

胃癌3例, 肺癌および腎癌各1例, 計5例の尿より抽出したCaUEXそれぞれ2mgを注射したさいの肝cat. 活性は10.28~18.22, 平均14.47と, 対照に比較して明らかに低下し, NUEX群との間には, 推計吟味上有意差を認める ($X^2=29.06$, $P<0.01$).

2) GA大量連用後の癌尿エキスを注射群について
上記同一対象に, GA投与を施した1週間後の

尿エキスについて, 同様の観察を試みると, 肝cat. 値は12.77~37.01, 平均21.51を示し, 明らかにCaUEXの肝cat. 活性阻害作用が抑制される ($X^2=14.9$, $P<0.01$).

3) あらかじめGA投与を施したマウスにたいするCaUEX注射群について

GA50mg, 4日間腹腔内注射を施したマウスに, (b)項同様に, CaUEXを注射して肝cat. 活性を測定すると, 14.43~28.22, 平均22.76を示す. 無処置マウスにCaUEXを注射した群との間には, 有意の差がみられ, 肝cat. 阻害作用が抑制されるものととくである.

4) 癌尿エキスの二, 三化学組成について

Table 12に示すごとく, Txh作用を示す癌尿エキに含まれるGA量は, Txh作用を欠く健康対照尿エキスのそれよりも, 明らかに増量する ($P<0.01$). しかし, tyrosinおよびhexose量には有意の差異を認めない.

かゝる癌患者に, 以上のごとく, GA投与を施して尿エキスをとると, 化学組成上には, 期待したほどの差異を示さない.

総括ならびに考案

癌におけるGA代謝は, その血中・尿中濃度の消長, 特に, 癌の進行度との関係からみて, 正常よりも亢進しているものと考えられる. 換言すれば, GA需要が増加していることが推測される.

これを体外より大量に与えたGAの消長面から推測すると, 癌患者では血中・尿中いずれの濃度も上昇率が低く, 尿中排出が遅延する. したがって, 与えられたGAは体内のいずれかに停滞利用されるものと考えざるを得ない.

Table 12. Several chemical constituents in urine extract (VEx.).

		Hxu (mg/100mg)	Tyr (mg/100mg)	Hxs (mg/100mg)	Txh-effect
normal UEx.		1.27 (0.76~2.25)	4.45 (4.40~4.50)	13.4 (13.1~13.7)	—
Ca.UEx.	Before GA administr.	1.94 (1.48~2.45)	5.25 (5.20~5.30)	11.5 (11.3~11.7)	卅
	During GA administr.	1.76 (1.53~1.90)	4.85 (4.75~4.95)	11.4 (10.8~11.9)	+
	1week aft. GA administr.	1.20 (0.85~1.56)	4.60 (4.25~4.95)	10.1 (8.7~11.4)	卅

癌患者の血中・尿中GA消長を観察した研究は意外に少なく、Cornillot¹³⁾、松岡¹⁴⁾、Fishman¹⁵⁾らの報告が代表的なものである。その血中濃度について、松岡¹⁴⁾らは増加することを述べ、尿中GLNについては、Cornillot¹⁵⁾が癌全般での増量を認め、特に、消化器癌での排泄増多を発表している。

今回は多数例のうちから症例を吟味して詳細に観察したが、大体、これらの成績に一致する結果を得た。特に、胃癌を主な対象とした点から考察すると、大内¹⁶⁾が胃癌胃液中のamine増量と、そのTxh的作用を報告し、また、Stevenson¹⁷⁾らがGLN合成は腎および胃腸管において、活発に営まれることを説いていることも見逃すことができない。いずれにしても癌における代謝異常には、当然いろいろなaglucuronの発生が考えられ、これがGA需要増加を招き、また、尿中GLN増加を来すことが推測される。

このことは、体外からGAを与えたさいに、経口、非経口の如何を問わず癌においては血中濃度が低く、これを連用するさいに、正常のそれに近づくことによつても裏づけられるし、尿中GLNの排泄態度にみられる変化からも首肯される。むしろ体外から大量にGAを与えることの意義を明らかにしようとするれば、同時に、それが内因性GA代謝過程に如何なる影響を与えるかについても考慮せねばなるまい。

Fishman¹⁵⁾は癌と対照のGA投与時の血中濃度差に触れているが、これらの点について深く追求されたものはない。今回の研究は臨床実験であり、それらの詳細を究明することは不可能であるが、それと関連して尿中GLNの分画観察と二、三の血中因子への影響面を合わせ調査した。すなわち、体外よりGA投与を行なうと尿中F+N-G画分、O-G画分いずれもが増多を示す。前者の中には、当然、遊離GAも多く含まれようが、後述のごとく、N-G形成を裏づける現象からみると、一応はこれがGA代謝改善面に直接・間接的に利用されることを考えさせる。この点を、

癌において増量する二、三の代謝所産および β -glucuronidase活性の上昇にたいする影響面から観察すると、血中NPN, urea, ammonia, および β -glucuronidase活性のすべてが低下して、明らかに正常値へと近づく事実を認めた。

蛋白異化作用の増進する癌において、血清NPNおよびureaが増量することは周知のごとくであるが、GA投与後にこれらが明らかに低下すると共に、血中ammoniaも有意な低下を示すことは、石館¹⁷⁾のamine抱合をはじめとするN-GLN形成の事実を裏書きするものといえよう。念のため、試験管内においてGAを添加したさいの血中ammoniaの消長を観察すると、これが高濃度のさいには、減少するから、直結結合の可能性も否定することはできない。しかし、体内におけるその低下率はいつそうと著明であり、GAの生体内における作用機序には、なお、複雑な過程が関与するものと推測される。いずれにしても体外からするGAが、かゝる中毒性物質の解毒に与えることは明らかで、癌の代謝改善に意義をもつことは否めまい。

また、血清 β -glucuronidase活性がGA投与により低下することはFishman¹⁵⁾によつても認められているが、その機序にかんしては明らかでない。今回はglucose負荷によつても多少活性が低下することを認めたが、このことは、肝を介する影響面も無視できないことを思わせる。血清 β -glucuronidase活性の増加は悪性腫瘍組織自体の増殖過程と直接関連するとされており、あるいは、GAが腫瘍の代謝過程に介入するなんらかの結果として、 β -glucuronidase低下をきたすかもしれないが憶測の域を出ない。

以上の知見を通じて、担癌生体にみられるGA需要亢進と、GA負荷の代謝改善的好影響面を推論したが、これを尿中Txh作用物質、いわゆる中川癌尿エキスの生体作用にたいする影響面においてみても、その解毒効果を期待できる結果を得た。

癌尿エキスのGA含量が、比較的健康対照尿エ

キスのそれよりも多いことは、既報¹¹⁾されたところで、いわゆる尿中癌毒性物質の中には、**aglucuron**として含まれるものの存在が多分に推測される。

この点は大量GA投与後の癌尿エキスのマウス肝cat. 活性低下作用の抑制によつて裏づけられ、それが抽出エキス内有効成分の相対的な減少によるものでないことは、二、三化学組成の測定結果からも、また、動物に注射するさいの量的配分によつても確かにされた。

さらに、あらかじめ、マウスに充分量のGA投与を施しておいても、癌尿エキスの肝cat. 活性低下を防止できたが、このことから、体外から投与したGAが、なんらかの体内における代謝過程に好影響を及ぼし、それによつて、癌毒性物質の中和解毒が営まれることが考えられる。また、ジフテリア粗毒素が、GAによりトキシoid化されるさいには、毒素の官能基たるアミノ基のN-GLN形成が考え¹⁹⁾られている点や、種々virusの毒性が、同様GLN形成によつて無毒化されるとの報告²⁰⁾を考え合わせるときには、癌毒性物質についてもGLN形成による直接的の解毒機序が考えられないでもない。いずれにしても、この奏効機序の詳細はなお明らかでない。

結 論

担癌生体にみられる代謝異常改善を目的として研究を進めるにあたり、glucuronic acid代謝における変化を追求すると共に、GA含量の多い癌

尿中Txh様毒性物質の解毒・中和を意図した。

担癌生体においては、明らかに、GA需要の亢進が推測されると共に、これに体外より大量のGA(5% sodium glucuronate, 500ml)を与えるときは、二、三の中間代謝変化の修正をきたし、さらに、癌尿エキスのTxh様毒性作用が抑制されることを明らかにし得た。なお、その機序について二、三の考察を加えた。

(本研究は文部省科学研究費および東京生化学研究会よりの助成金交付をうけて行なわれたものである)。

文 献

- 1) 中原・福田: Jap. Med. J., 1, 271 (1948). —2) 中川・笠井: 日内会誌, 40, 312 (1951). —3) 高橋: 札医誌, 11, 373 (1957). —4) 佐藤: 札医誌, 19, 96 (1961). —5) 新保: 札医誌, 21, 121 (1962). —6) 石館他: 薬学誌, 79, 843 (1959). —7) 石館・南原: Reports on the study of glucuronic acid (Abstract) p. 1 (1956). —8) Dische, Z.: J. Biol. Chem., 167, 189 (1947). —9) Seligson, D. & Hirahara, K.: J. Lab. & Clin. Med., 49, 962 (1957). —10) 塚元: 酵素研究法, 4, 760 (1961). —11) Fukuda, M.: Sapporo Med. J., 14., 250 (1958). —12) 小菅: 医学と生物学, 31, 5 (1954). —13) Cornillot, P.: Clin. Chim. Acta, 7, 42 (1962). —14) 松岡他: 第4回グルクロン酸研究会報告集, p. 58 (1958). —15) Fishman, W.H.: J. Clin. Invest., 30, 685 (1951). —16) 大内他: 第21回日本癌学会 (1962). —17) Stevenson, I.H., et al.: Biochem. J., 82, 330 (1962). —18) 石館: 第5回グルクロン酸研究会報告集, p. 67 (1959). —19) 山県他: 第4回グルクロン酸研究会報告集, p. 85 (1958). —20) 後藤: 第5回グルクロン酸研究会報告集, p. 40 (1959).