

グルクロン酸に関する研究

第二編 結核化学療法剤内服時のグルクロン酸代謝

昭和34年6月29日受付

信州大学医学部松岡内科学教室(指導:松岡松三教授)

島村 富郎

Studies on Glucuronic Acid

Part II: Glucuronic Acid Metabolism in the Case of Peroral Administration of Antitubercular Chemotherapeutics

By

TOMIO SHIMAMURA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
SHINSHU University.

(Director: Prof. Dr. M. MATSUOKA)

1. 緒言

1878年 M. Jaffe によつて生体内グルクロン酸(以下グ酸と略す)に関する最初の報告がなされてより80年, この間 Schmiedeberg & Mayer (1879), Fisher & Piloty (1891), Embden (1902), Tollens (1910) はじめ多くの研究者によつてその生体内代謝の本態は逐次解明されてきたが, 最近では石館教授による工業的産産技術の確立(1950), あるいは Fishman らによる新定量法の提唱(1951)などによつてその生化学的ないし臨床的研究はいつそう広汎かつ活潑なものとなりつつある。

著者^①はさきに生体試料でのグ酸定量法について検討を加え第一編として報告したが, 今回はその結果にもとづき石館・南原氏^②のナフトレゾルシンピクラーテ法により, また一部は Sodium borohydride 還元による分別定量法によつて, 健康者の全血および尿におけるグ酸量の日差, 時差変動ならびにグ酸剤負荷時の変動を観察し, 次いで肺結核患者における化学療法剤内服との関係をしらべ, またバスおよびグ酸剤を併用せる場合のグ酸の排泄を分別定量して投与グ酸の抱合機転への関与の有無を検討したので報告する。

2. 実験

A) 健康者のグ酸量の変動

実験方法

健康者について, 血液は早朝空腹時肘静脈より採血した全血を Folin-Wu 氏法で除蛋白せる10倍稀釈血液について, 尿は午前8時より翌朝同時刻までの24時間蓄尿せる一日全尿(トルオール添加により防腐)についてそれぞれの総グ酸量を石館・南原氏のナフトレゾルシンピクラーテ法により測定した。なお24時間中

の時差変動測定には血液では一定時間ごとに採血, 尿では排尿の都度全尿を採取し, 上記定量法により測定した。

実験成績

(1) 健康者のグ酸量

18才ないし52才の健康なる男女22名について測定した全血中総グ酸量は表1のごとく 6.3~8.3mg/dl で平均(7.20±0.29) mg/dl ($\alpha=0.05$)であり, また同じく27名について測定した1日尿中総グ酸量は表1のごとく 272~504mg/日で平均(353.3±25.0) mg/dl ($\alpha=0.05$)であつた。

血液, 尿共に個体差に基因すると思われるかなりのバラツキがみられるが, 性別, 年齢との関係および血中尿中グ酸量相互間の相関々係はみとめられなかつた。

(2) 日差および時差変動

健康者4名について測定した5日間の日差変動および2名について測定した24時間中の時差変動は表2, 3および図1のごとく, 日差は血中では 0.6~0.7mg/dl 以内, 尿では 52~120mg/日 以内であり, 時差は血中では 0.7~0.8mg/dl 以内, 尿では 8~22mg/時 以内であつた。尿では摂食後2~3時間目に排泄増加し, 夜間睡眠中には減少するごとき傾向がうかがえる。

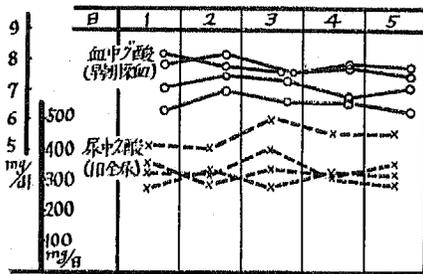
(3) グ酸剤一回負荷時の変動

32才の健康なる男子一名についてグルクロノラクトン(以下, グ・ラと略す)5gを経口投与, グ酸ソーダ(以下, グ・ソと略す)5gを経口投与および1,000mgを静脈内注射により負荷し, 以後24時間中の血中および尿中グ酸量の推移を観察した。

成績は表4および図2に示すごとくで, グ・ラ 5g

(グ酸にして5.5g) 経口投与では血中グ酸は負荷後3時間目までは漸次上昇を示し、以後はやや下降するが24時間後もおお負荷前値より高い。尿中では負荷後2~3時間目までの排泄が大で2時間目198mg(非負荷時は32mg), 24時間目602mg(非負荷時355mg)を示し、負荷グ酸の3.0%が最初の2時間で、また4.7%が24時間でそれぞれ排泄されていた。

図 1 健康者における日差変動(4例)



健康者における時差変動(2例)

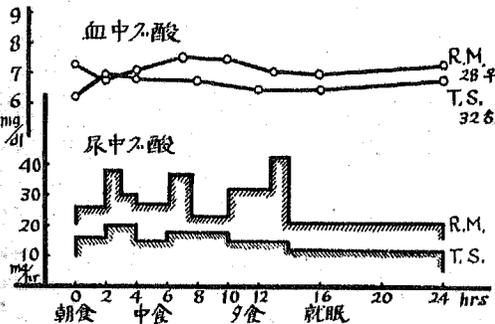


表 1 健康者におけるグ酸量

| 症 例 | 年 令 | 性 | 全血中 総グ酸 dl/mg | 尿量cc | 尿 中 総グ酸 mg/日 |
|--------------------------|-----|---|---------------------|------|--------------------|
| 1 K. I. | 18 | ♀ | 8.2 | 800 | 272 |
| 2 T. G. | 29 | ♂ | 7.9 | 800 | 294 |
| 3 H. K. | 19 | ♂ | 7.1 | 1000 | 295 |
| 4 M. S. | 35 | ♀ | 7.0 | 1100 | 332 |
| 5 N. T. | 22 | ♀ | 6.8 | 1200 | 374 |
| 6 G. K. | 31 | ♂ | 6.6 | 950 | 418 |
| 7 H. T. | 29 | ♂ | 6.3 | 1300 | 423 |
| 8 T. T. | 40 | ♀ | 8.3 | 850 | 284 |
| 9 M. K. | 44 | ♀ | 7.6 | 1000 | 332 |
| 10 K. M. | 37 | ♂ | 7.9 | 1050 | 368 |
| 11 Y. N. | 52 | ♂ | 7.8 | 1200 | 425 |
| 12 T. S. | 32 | ♂ | 8.2 | 1200 | 410 |
| 13 R. M. | 28 | ♀ | 7.5 | 1000 | 338 |
| 14 Y. M. | 22 | ♂ | 7.1 | 700 | 316 |
| 15 A. K. | 24 | ♀ | 7.3 | 600 | 295 |
| 16 C. W. | 20 | ♀ | 6.8 | 900 | 504 |
| 17 S. H. | 36 | ♂ | 7.1 | 1050 | 408 |
| 18 Y. Y. | 36 | ♂ | 6.3 | 850 | 320 |
| 19 F. K. | 21 | ♂ | 7.0 | 1050 | 282 |
| 20 R. M. | 48 | ♂ | 6.6 | 1100 | 458 |
| 21 R. S. | 19 | ♀ | 6.6 | 1000 | 320 |
| 22 N. Y. | 22 | ♂ | 6.3 | 900 | 310 |
| 23 T. S. | 39 | ♀ | / | 1100 | 462 |
| 24 E. Y. | 26 | ♂ | / | 800 | 362 |
| 25 C. T. | 33 | ♀ | / | 700 | 323 |
| 26 Y. S. | 40 | ♂ | / | 1050 | 287 |
| 27 K. S. | 35 | ♂ | / | 1000 | 328 |
| 平均値 ($\alpha=0.05$) | | | 7.20 ±0.29 | | 353.3 ± 25.0 |

表 2 グ酸量の日差変動(健康者)

| | 血 中 グ 酸 mg/dl | | | | | | 尿 中 グ 酸 mg/日 | | | | | |
|-------------|---------------|------|------|------|------|------------|--------------|-------|-------|-------|-------|------------|
| | 第一日 | 第二日 | 第三日 | 第四日 | 第五日 | 各最大 日間差 | 第一日 | 第二日 | 第三日 | 第四日 | 第五日 | 各最大 日間差 |
| K. H. (28♂) | 8.2 | 7.8 | 7.6 | 7.9 | 7.8 | 0.6 | 426 | 410 | 506 | 462 | 460 | 96 |
| M. H. (36♀) | 7.9 | 8.2 | 7.6 | 7.8 | 7.5 | 0.7 | 282 | 340 | 344 | 320 | 362 | 80 |
| T. S. (32♂) | 7.1 | 7.5 | 7.3 | 6.8 | 7.1 | 0.7 | 370 | 293 | 410 | 312 | 290 | 120 |
| M. K. (28♀) | 6.3 | 7.0 | 6.6 | 6.6 | 6.3 | 0.7 | 330 | 320 | 280 | 332 | 325 | 52 |
| 平 均 | 3.38 | 7.63 | 7.28 | 7.28 | 7.18 | 0.45 | 352.0 | 340.8 | 385.0 | 356.5 | 359.3 | 44.2 |

グ・ソ5g(グ酸にして4.5g) 経口投与では血中尿中ともに特に非負荷時との間に差異はみられず、経口投与されたグ・ソが血中および尿中のいずれにも出現

しているとは考えがたい成績であった。

グ・ソ1000mg(グ酸にして900mg) 静注負荷時は血中グ酸は負荷1時間後最大であったが3時間後は負

表 3 グ酸量の時差変動 (健康者)

| 血中グ酸 mg/dl | 時刻 | 0 | 2 | 4 | 7 | 8 | 10 | 12 | 13 | 16 | 24 | 最大差 |
|---------------|------------|-----|-----|-----|-----|---|-----|----|-----|-----|-----|-----|
| | T.S. (32♂) | | 6.3 | 7.0 | 6.8 | / | 6.8 | / | 6.5 | / | 6.5 | 6.8 |
| R.M. (28♀) | | 7.3 | 6.8 | 7.1 | 7.6 | / | 7.5 | / | 7.1 | 7.0 | 7.3 | 0.8 |

| 尿 中 グ 酸 | 時刻 | 0 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 10 | 13 | 14 | 24 | |
|------------------|---------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| | T.S. (32♂) | 尿量 (cc) | 320 | 100 | | 200 | | 120 | | 300 | | 160 |
| | グ酸量 (mg) | 32 | 40 | | 30 | | 72 | | 60 | | 120 | / |
| | グ酸濃度 (mg/時) | 16 | 20 | | 15 | | 18 | | 15 | | 12 | 8 |
| R.M. (28♀) | 尿量 (cc) | 85 | 160 | 300 | 165 | 130 | 180 | 200 | 60 | 300 | | / |
| | グ酸量 (mg) | 50 | 38 | 30 | 53 | 56 | 55 | 106 | 43 | 207 | | / |
| | グ酸濃度 (mg/時) | 25 | 38 | 30 | 27 | 38 | 22 | 35 | 43 | 21 | | 22 |

表 4 グ酸負荷試験 T.S. 32♂

| (時刻) | | 前 ↓ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 12 | 24 |
|--------------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| グ・ラクトン 5g 内服 | 血中グ酸 mg/dl | 6.6 | 7.2 | 9.7 | 8.8 | 8.2 | 8.4 | 7.8 | 8.1 | 7.3 |
| | 尿中グ酸 mg/時 | 22 | 96 | 102 | 60 | | 32 | | 15 | 12 |
| グ・ソード 5g 内服 | 血中グ酸 mg/dl | 7.4 | 7.8 | 7.3 | 7.1 | 7.2 | 7.6 | 7.7 | 8.1 | 7.5 |
| | 尿中グ酸 mg/時 | 15 | 21 | 20 | 15 | | 21 | | 25 | 15 |
| グ・ソード 1g 静注 | 血中グ酸 mg/dl | 5.8 | 9.8 | 8.6 | 6.2 | 6.3 | 5.8 | 6.2 | 5.7 | 6.2 |
| | 尿中グ酸 mg/時 | 25 | 250 | 250 | 115 | | 49 | | 15 | 10 |

荷前値に復し、以後は増減なく、また尿中では負荷後2時間までに500mgが、6時間までに762mgが排泄された。非負荷時は2時間までが32mg、6時間までが102mgであるから負荷グ酸量の52%および73%がそれぞれ2時間後および6時間後までに排泄されたことになる。

以上各負荷時の尿中排泄を累積曲線で示すと図3のごとくかなり判然とした差異がみられる。

また軽症肺結核患者についてグ・ラ2g内服14例、グ・ソ2g内服8例およびグ・ソ1,000mg皮下注8例(いずれも1回投与時)のグ酸量測定の結果(血中は投与後24時間目の値、尿中は投与後24時間の排泄量)は表6および図6,7に示すごとく、血中では平均(7.66±0.56), (6.96±0.65) および (6.95±0.39) mg/dl, 尿中では平均(480.5±101.9), (347.8±58.7) および (791.1±79.1) mg/日であつて、これらと非投与時の平均値である(7.05±0.43) mg/dlお

よび(324.4±30.2) mg/日との差を推計学的に検定すると、グ・ラ投与群では血中尿中グ酸量が5%の危険率で、またグ・ソ皮下注射群では尿中グ酸量のみが1%の危険率でいずれも有意の増加を示した。

(4) グ酸剤連日負荷時の変動

20~38才の健康なる男女にグ・ラ1日2g(グ酸に換算しては22g)連日内服時、グ・ソ1日2g(グ酸にしては1.8g)連日内服時およびグ・ソ1日1,000mg(グ酸にしては900mg)連日皮下注射時の血中ならびに尿中グ酸量を逐日測定し、連用10日目にはそれぞれグ酸剤をさらに500mgだけ増量して投与した。この際連用各日における血中グ酸は負荷後24時間目に採血したもの、又尿中グ酸は各日における24時間の全排尿を著尿したものについてそれぞれ測定した。なお実験期間中はグ酸量ないしグ酸測定法に影響をおよぼすと考えられるような薬物の投与を極力避け、かつ摂食物も毎日一定組成のものを与えるようにし、就中糖

図 2

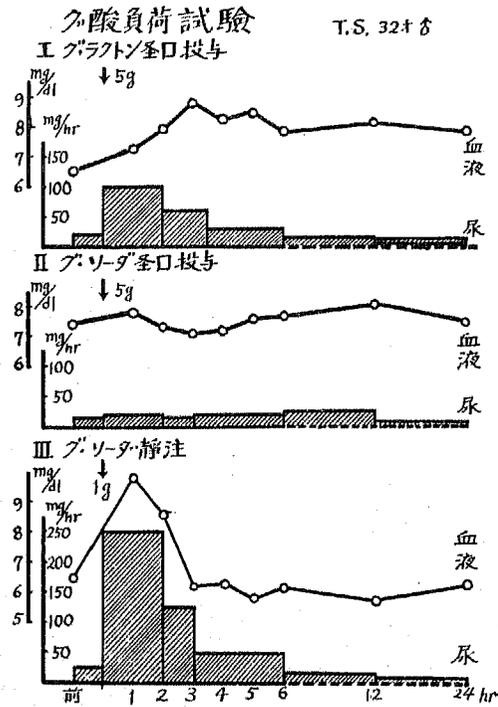


図 3

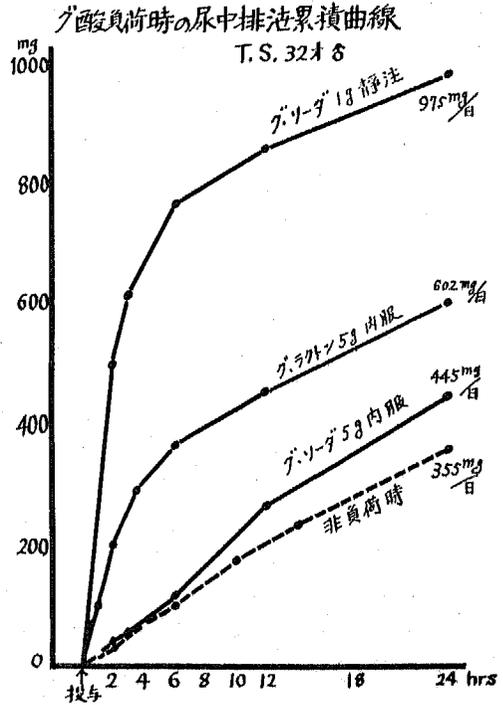


表 5 ク酸連日負荷時の変動 mg/dl 及 mg/日

Ⅰ グ・ラクトン経口投与 (1日2g…ク酸にして2.2g) 2.5g ↓

| 症例 | 日 | 前 | 2 | 4 | 6 | 8 | 9 | 10 |
|-----|----|------|------|------|------|------|------|------|
| 1 | 血液 | 7.8 | 9.4 | 9.0 | 9.8 | 7.8 | | 9.2 |
| | 尿管 | 282 | 422 | 545 | 656 | 660 | 696 | 756 |
| 2 | 血液 | 7.8 | 8.0 | 7.5 | 7.7 | 8.0 | | 7.6 |
| | 尿管 | 358 | 558 | 456 | 684 | 692 | 718 | 842 |
| 3 | 血液 | 7.6 | 8.4 | 8.5 | 7.5 | 8.5 | | 8.6 |
| | 尿管 | 306 | 520 | 456 | 658 | 668 | 677 | 836 |
| 4 | 血液 | 6.6 | 9.8 | 8.2 | 8.8 | 8.2 | | 9.0 |
| | 尿管 | 280 | 547 | 504 | 672 | 712 | 724 | 878 |
| 5 | 血液 | 6.5 | 8.7 | 8.6 | 8.6 | 8.9 | | 9.4 |
| | 尿管 | 382 | 564 | 565 | 688 | 714 | 693 | 854 |
| 6 | 血液 | 6.0 | 7.1 | 6.5 | 6.2 | 7.2 | | 7.2 |
| | 尿管 | 354 | 463 | 550 | 622 | 706 | 668 | 825 |
| 平均 | 血液 | 7.05 | 8.56 | 8.05 | 8.10 | 8.18 | | 8.46 |
| | 尿管 | 325 | 507 | 500 | 663 | 690 | 693 | 833 |
| 排泄% | | | 8.5 | 7.9 | 15.4 | 16.6 | 16.8 | 17.8 |

Ⅱ グ・ソーダ経口投与 (1日2g…ク酸にして1.8g) 2.5g ↓

| 症例 | 日 | 前 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 |
|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | 血液 | 7.2 | 6.8 | 7.6 | 7.3 | 7.1 | 7.7 |
| | 尿管 | 252 | 280 | 311 | 422 | 358 | 416 |
| 2 | 血液 | 6.8 | 7.8 | 8.2 | 8.0 | 7.8 | 7.3 |
| | 尿管 | 268 | 332 | 248 | 197 | 332 | 306 |

Ⅲ グ・ソーダ皮下注射 (1日1,000mg…ク酸にして900mg) 1,500mg ↓

| 症例 | 日 | 前 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 |
|------|----|-----|------|------|------|------|------|
| 1 | 血液 | 6.4 | 7.8 | 6.6 | 6.8 | 6.2 | 6.5 |
| | 尿管 | 366 | 1100 | 1208 | 1024 | 996 | 1208 |
| 2 | 血液 | 5.8 | 6.8 | 7.5 | 7.5 | 6.8 | 6.0 |
| | 尿管 | 285 | 960 | 1035 | 1035 | 1035 | 1301 |
| 平均尿管 | | 325 | 1030 | 1030 | 1030 | 1015 | 1255 |
| 排泄% | | | 78.2 | 78.2 | 78.2 | 76.7 | 68.7 |

類摂取には特に注意ををらつた。

測定成績は表 5 および図 4, 5 に示すごとく、グ・ラ 2g 連用の 6 例では血中ク酸は負荷前値平均 7.05 mg/dl が、連用 2 日後には平均 8.56 mg/dl と上昇し、

表 6

結核化学療法時のグ酸量 (軽症肺結核患者)

| 薬 剤 | 投与量 (g) | 血 中 グ 酸 量 (mg/dl) | | | 尿 中 グ 酸 量 (mg/日) | | |
|--------------|----------|-------------------|-----------|----------------------------|------------------|-------------|----------------------------|
| | | 例数 | 測 定 値 | 平 均 値 ($\alpha=0.05$) | 例数 | 測 定 値 | 平 均 値 ($\alpha=0.05$) |
| 非 投 与 | | 12 | 6.0 ~ 8.5 | 7.05 ± 0.43 | 14 | 173 ~ 558 | 324.4 ± 30.2 |
| グ・ラクトン | 2.0 内服 | 14 | 6.3 ~ 9.5 | 7.66 ± 0.56 | 14 | 242 ~ 822 | 480.5 ± 101.9 |
| グ酸ソーダ | 2.0 内服 | 8 | 6.1 ~ 8.4 | 6.96 ± 0.65 | 8 | 261 ~ 475 | 347.8 ± 58.7 |
| グ酸ソーダ | 1.0 皮下注射 | 8 | 6.3 ~ 7.9 | 6.95 ± 0.39 | 8 | 705 ~ 948 | 791.1 ± 79.1 |
| I N A H | 0.3 内服 | 8 | 6.5 ~ 7.8 | 7.00 ± 0.45 | 8 | 285 ~ 490 | 406.0 ± 65.4 |
| I N A G・ソーダ | 0.8 " | 10 | 5.4 ~ 7.9 | 6.93 ± 0.56 | 12 | 232 ~ 690 | 391.8 ± 27.1 |
| I N A G・ラクトン | 0.65 " | 5 | 6.8 ~ 7.6 | 7.20 ± 0.38 | 5 | 322 ~ 432 | 377.2 ± 59.1 |
| I H M S | 0.6 " | 5 | 6.6 ~ 7.6 | 7.12 ± 0.52 | 5 | 342 ~ 422 | 386.0 ± 34.8 |
| I P C | 0.55 " | 5 | 6.5 ~ 7.7 | 7.14 ± 0.64 | 5 | 366 ~ 424 | 396.3 ± 29.5 |
| P A S | 10.0 " | 11 | 4.4 ~ 8.5 | 5.87 ± 0.43 | 12 | 773 ~ 1,490 | 1055.3 ± 157.2 |

図 4

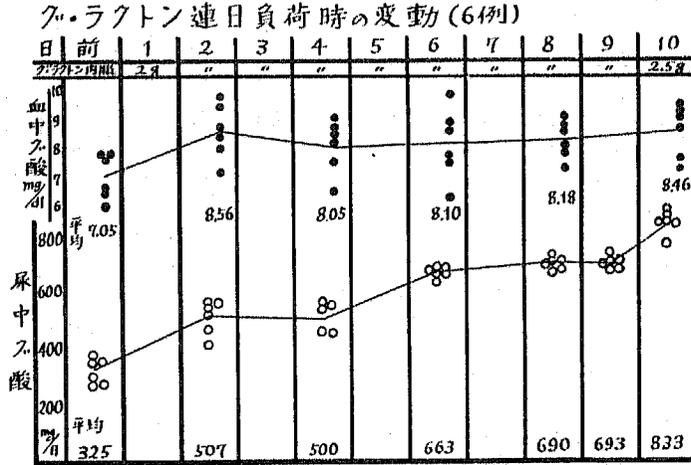


図 5

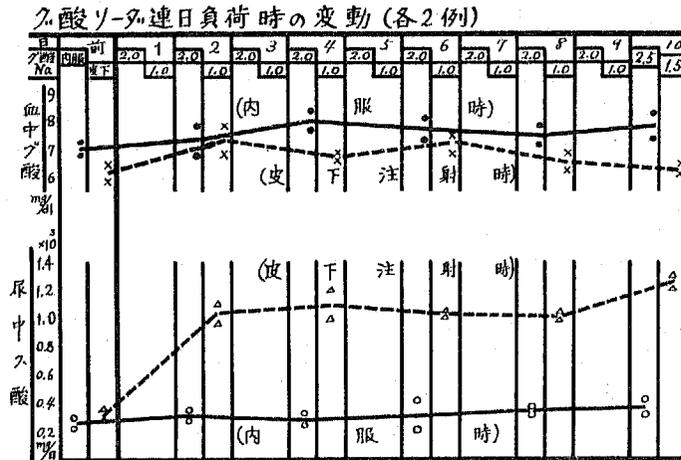


図 6

結核化学療法時の血中尿酸量(mg/dl)

| 健康者 | 結核患者 | | | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 非投与 | 2g 内服 | 2g 皮下注射 |
| 例 | 22 | 12 | 14 | 8 | 8 | 8 | 10 | 5 | 5 | 5 | 5 | 11 |
| mg/dl | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | |
| 平均値 | 7.20 | 7.05 | 7.66 | 6.96 | 6.95 | 7.00 | 6.93 | 7.20 | 7.12 | 7.14 | 5.87 | |
| ± | ±0.29 | ±0.43 | ±0.56 | ±0.65 | ±0.49 | ±0.45 | ±0.46 | ±0.38 | ±0.52 | ±0.61 | ±0.43 | |

図 7

結核化学療法時の尿中尿酸量(mg/日)

| 健康者 | 結核患者 | | | | | | | | | | | |
|------|-------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 非投与 | 2g 内服 | 2g 皮下注射 |
| 例 | 27 | 14 | 14 | 8 | 8 | 8 | 12 | 5 | 5 | 5 | 12 | |
| mg/日 | | | | | | | | | | | | |
| 1500 | | | | | | | | | | | | |
| 1000 | | | | | | | | | | | | |
| 500 | | | | | | | | | | | | |
| 平均値 | 353.3 | 324.4 | 480.5 | 347.8 | 791.1 | 406.0 | 391.8 | 371.2 | 386.0 | 396.3 | 1055.3 | |
| ± | ±25.0 | ±30.2 | ±101.9 | ±58.7 | ±79.1 | ±65.4 | ±27.1 | ±59.1 | ±34.6 | ±24.5 | ±172.2 | |

以後連用中もほぼその水準（平均8.29mg/dl）を維持し、10日目に投与量を2.5gに増加しても血中尿酸量は平均8.46mg/dlで特に上昇の傾向はみとめられなかった。連用各日の平均値は負荷前値に対して有意の増加を示すが、連用各日の平均値の間には推計学的に有意の差はみとめられなかった。負荷前の各例測定値のバラツキは個体差にもとづくものと考えられ、この差は連用時においても縮小しなかった。連用名日における24時間の尿中尿酸排泄量をみると、表5のごとく負荷前平均325mg/日が、2日目507mg/日、4日目500mg/日、6日目663mg/日と逐日増加を示すが、6日目以後においては、8日目690mg/日、9日目693mg/日と連用中もほぼその水準（平均682mg/日）を維持するものようである。しかし10日目に投与量を0.5g増加させると排泄量も平均833mg/日と増加した。

ここで投与グ・ラの排泄率 $[(y-x)/Z] \%$ （ただし x =非投与時の尿酸排泄量、 y =投与時尿酸排泄量、 z =投与グ・ラ量……ただし尿酸量に換算）を連用各日の平均値について計算すると、表5のごとく第2、第4日は8%前後であつたものが第6日以降は15~17%前後を示し、10日目に投与量を増加しても、17.8%で排泄率に大きな変化はみとめられず、6日目以降は尿中尿酸排泄量の個体差もまたかなり縮小し、各例測

定値は接近してくるようである。

血中および尿中の以上の成績よりみて、グ・ラ1日2g連用時には連用6日前後で体内尿酸代謝はなんらかの平衡状態に近づくものと推定される。

グ・ソ2g連日内服の2例、1,000mg連日皮下注射の2例では各日の血中尿酸量はともに連用前値と変化なく、尿中尿酸排泄量も内服時はほとんど不変であるが、注射時は毎日1,000mg前後のほぼ一定した排泄を示し、10日目における500mgの負荷増加に対して排泄は約250mg増加をみた。注射時におけるグ・ソの排泄率は投与量如何にかかわらず70~80%を終始した。

実験 A) の小括

- 1) 健康者の血中ならびに尿中尿酸量はかなりの個体差がみられるが、日差および時差変動は僅少範囲にとどまつた。
- 2) 健康者にグルクロノラクトンを内服させると24時間後も血中濃度は負荷前値より高く、尿中への尿酸排泄は増加し負荷後2時間で負荷量の3%が、24時間で4.7%が排泄された。グルクロン酸ソーダ静注時は24時間の血中濃度は前値と変わらないが、尿中排泄は著しく増加し負荷後2時間で負荷量の52%が、6時間で73%が排泄された。
- 3) 健康者にグルクロノラクトンを連日内服させる

と血中尿中ともにグ酸量は増加し、6日前後にして体内グ酸の出納はほぼ平衡状態に達した。グルクロン酸ソーダでは内服時、皮下注射時ともにかかる平衡化の傾向はみとめられなかつた。

B) 肺結核患者における化学療法剤内服時のグ酸量

実験方法

実験には昭和31年10月より同33年2月までの間に国立上田療養所に入所した軽症肺結核患者の中から44名を無作為的にえらび、結核化学療法剤としては、バスはカルシウム塩10gを1日3回に分服させ、INAH誘導体はすべてINAHに換算して1日0.3gに相当する量を1日1回服用させ、血中グ酸はいずれも3日間連用後24時間目に採血したもの。尿中グ酸は連用3日目の24時間の排泄全尿を蓄尿したものについてA)と同様定量法により総グ酸を測定した。

投与したINAH誘導体およびその投与量は Isonicotinyl hydrazide (INAH, ナイブレン, 0.3g), Sodium glucuronate isonicotinyl hydrazone (IN-AG-Na, ヒドロソサン, 0.8g), Glucuronolactone isonicotinyl hydrozone (INAH-ラクトン, ヒドロソサン-L, 0.65g), Isonicotinyl hydrazide methane sulfonate (IHMS, ネオイスコチン, 0.6g) および Isonicotinyl hydrazino-pyruvic acid Ca 塩 (IPC, ビボナイブレン, 0.55g) である。

実験成績

軽症肺結核患者の血中ならびに尿中グ酸量は表6および図6, 7に示すごとく、薬物非投与の場合は血中で6.0~8.5, 平均(7.05±0.43) mg/dl, 尿中では173~558, 平均(324.4±30.2) mg/日であり, INAH, INAG-Na, INAG-ラクトン, IHMS および IPC 投与の場合は血中では6.5~7.8, (7.00±0.45) mg/dl, 5.4~7.9, (6.93±0.56) mg/dl, 6.8~7.6, (7.20±0.38) mg/dl, 6.6~7.6, (7.12±0.52) mg/dl および 6.5~7.7, (7.14±0.64) mg/dl であり, 尿中では285~490 (406.0±65.4) mg/日, 232~690, (391.8±27.1) mg/日 322~432, (377.2±59.1) mg/日, 342~422, (386.0±34.8) mg/日 および 366~424, (396.3±29.5) mg/日 であつた。

バス投与時には血中で4.4~8.5, (5.87±0.43) mg/dl, 尿中では773~1490, (1055.3±157.2) mg/日 であつた。

平均値を検定すると血中尿中とも非投与時は健康者との間に有意の差をみとめず、投与時と非投与時とを比較すると血中ではバス服用時減少、尿中ではバス服用時増加がそれぞれ5%の危険率で有意であつた。

INAH および各誘導体服用時は血中尿中ともに非投与時に比して有意差を見出し得なかつた。特にヒドロソサンおよびヒドロソサン-Lはグ酸を含有するが血中尿中グ酸量の変動は見出し得なかつた。

C) バス内服時における各型グ酸量

実験方法

Sodium borohydride (NaBH₄) の還元作用を利用した分別定量法^③により尿中の総グ酸、総抱合グ酸およびエーテル型抱合Oグルクロナイド(O.Gと略す)を測定した。すなわちpH6.3およびpH8~10において(ペロナル緩衝液使用)、0.5モルのNaBH₄で還元した後ナフトレゾルシンピクラー特により発色させて総抱合型およびO.Gを測定し、総グ酸は従来の方法により測定し、また総グ酸と総抱合グ酸との差を遊離型グ酸(FGと略す)、総抱合グ酸とO.Gとの差をエーテル型抱合グルクロナイド(EGと略す)とした。

分別定量法では血液における添加実験の回収率が不良であつたので、血中グ酸の定量は従来の方法で総グ酸のみを測定した。測定値は各型グ酸ともすべてグルクロン酸(C₆H₁₀O₇)量(mg)としてあらわした。

予備実験: 健康者にグ酸剤1回負荷後24時間の尿中排泄グ酸量を分別定量し、同じく健康者にバス1回および2回負荷後24時間の血中総グ酸および尿中各型グ酸を測定した。

本実験: 軽症肺結核患者4名を選びバス連日負荷時の血中ならびに尿中総グ酸量を、1) グ・ラ1日2gを3週間連日毎朝1回服用させ、その途中第10日目以後はバス1日10g(カルシウム塩3回分服)を併用した場合、2) これとは逆にバス1日10gを3週間連用し、第12日目以後はグ・ラ1日2gを併用した場合、3) 第1日にグ・ソ1,000mgを皮下注射しその後バス10gを単独連用し、10日目にバス内服にグ・ソ皮下注射を併用した場合、について逐日測定した。以上の三つの実験の間にはそれぞれ10日間の休薬期間をおき、採血、採尿、食事などに関してはすべてA)のグ酸剤連用時の測定と同一条件とした。

実験成績

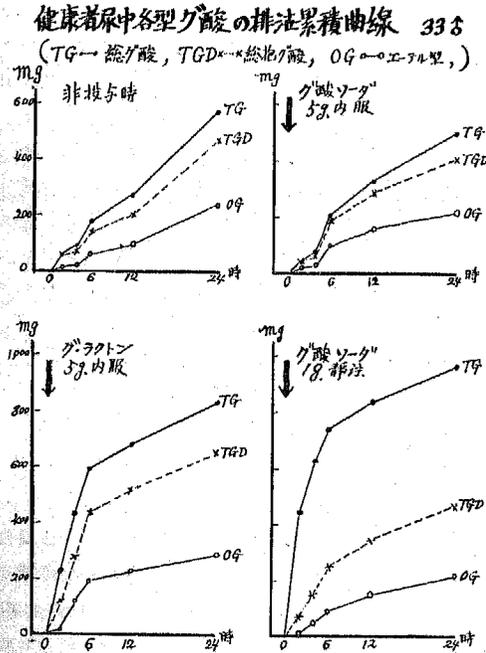
(1) 健康者尿中各型グ酸排泄量

33才の健康なる男子1名について薬物非投与時、グ・ラ5g内服時、グ・ソ5g内服時およびグ・ソ1,000mg静注時における各剤1回負荷後24時間の尿中に排泄される各型グ酸量は表7に示すごとくで、尿中排泄累積曲線は図8のごとくである。非投与時の尿中総グ酸は570mg/日であるが、このうち総抱合グ酸は466mg/日でその大部分を占め、また抱合グ酸のうちOGは241mg/日、EGは225mg/日で両型はほぼ同量ず

表 7 健康者尿中各型グ酸(mg) T.S. 33 ♂

| 薬剤 | 各グ酸 | 時間 | 0~2 | 2~4 | 4~6 | 6~12 | 12~24 | 0~24 |
|---------|-------|----|-----|-----|-----|------|-------|------|
| 非投与 | 総グ酸 | | 62 | 32 | 82 | 95 | 299 | 570 |
| | 総抱合型 | | 57 | 15 | 70 | 61 | 263 | 466 |
| | エーテル型 | | 15 | 7 | 38 | 38 | 143 | 241 |
| | エステル型 | | 42 | 8 | 32 | 23 | 120 | 225 |
| グ5g内服 | 総グ酸 | | 230 | 202 | 160 | 90 | 151 | 833 |
| | 総抱合型 | | 116 | 161 | 161 | 78 | 136 | 652 |
| | エーテル型 | | 22 | 97 | 68 | 42 | 57 | 286 |
| | エステル型 | | 94 | 64 | 93 | 36 | 79 | 366 |
| グ5g内服ソダ | 総グ酸 | | 41 | 33 | 132 | 127 | 169 | 502 |
| | 総抱合型 | | 45 | 13 | 132 | 99 | 124 | 413 |
| | エーテル型 | | 22 | 12 | 67 | 56 | 64 | 221 |
| | エステル型 | | 23 | 1 | 65 | 43 | 60 | 192 |
| グ1g静注 | 総グ酸 | | 452 | 173 | 111 | 104 | 128 | 968 |
| | 総抱合型 | | 70 | 78 | 99 | 103 | 116 | 466 |
| | エーテル型 | | 11 | 41 | 47 | 52 | 73 | 224 |
| | エステル型 | | 59 | 37 | 52 | 51 | 43 | 242 |
| | 遊離型 | | 382 | 95 | 12 | 1 | 12 | 502 |

図 8



つを占めていた。FGに相当する部分は計算上 104mg/日で総グ酸の約18%に当るが、この中にはFGのほかにN-グルクロナイドやグルコースなどの含まれる可能性があることは考慮されねばならない。また図8に示すごとくこれら各型グ酸は大体一日中 constantの濃度で排泄されていた。

グ・ソ5g内服時は総グ酸は 502mg/日、総抱合グ酸は 413mg/日、OGは 221mg/日、EGは 192mg/日、FGは 89mg/日 で特に非投与時との間に差異をみとめなかつた。

グ・ラ5g内服時は実験 A) (3) で述べたごとく投与後3時間までに尿中総グ酸の排泄がやや増加するが、これを分別定量すると総グ酸は 833mg/日、総抱合グ酸は 652mg/日、OGは 286mg/日、EGは 366mg/日、FGは 181mg/日 で非投与時と比較するとOGはほとんど不変で、総グ酸の増加はFGおよび抱合グ酸就中EGの増加によるものと考えられる。また図8の排泄曲線に示すごとく最初の4時間までにEGは著明に増加し、FGも若干増加した。

グ・ソ1,000mg静注時は実験 A) (3) でのべたごとく投与後6時間までの尿中総グ酸が激増するが、これを分別定量すると総グ酸は 968mg/日、総抱合グ酸は 466mg/日、OGは 224mg/日、EGは 242mg/日、FGは 502mg/日 で非投与時と比較すると総グ酸およびFGはそれぞれ 400mg/日の増加を示すのに反して、他の抱合グ酸はほとんど不変であつた。すなわち尿中に増加したのはほとんど全部FGのみであり、24時間では投与時・ソ量の約50%がFGの型で尿中に排泄されていることになる。またこのFGの24時間排泄量の98%までが6時間以内に排泄されていた。

(2) パス単独投与時の変動

健康なる成人男女各1例についてパス・カルシウム 3g 1回投与時および6時間おきにパス 3g 2回投与時の血中総グ酸の変動と1回投与時尿中各型グ酸分別定量の成績は表8、図9に示すごとく、1回投与時には投与後1~2時間は血中総グ酸がやや上昇する傾向があるが、以後は次第に下降して3時間目には投与前値に復し、その後も下降して6時間目に最低値を示して後、再び上昇し12~24時間目には投与前値に復した。次に投与後6時間目に再投与を行つてみると、初回投与後12時間までは血中総グ酸が次第に下降するが、以後は再び上昇を示す。しかし24時間目もなお投与前値より低い。1回投与後24時間中の尿中排泄をみると、総グ酸は 902mg/日、796mg/日 と非投与時に比し増加している。しかしOG、FGには変化なく、EGのみは 544mg/日、431mg/日 と著明に増加し総グ酸

表 8 パス単独投与時のグ酸変動
血中グ酸量(mg/dl)

| | | パス3g内服 | | | | | | | | | | |
|----|---------------|------------|---------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 時間 | 前 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 12 | 24 | | | |
| | | パス1 回投与 | T.S. (33♂) | 7.0 | 7.2 | 7.3 | 6.9 | 6.7 | 6.9 | 6.3 | 6.8 | 7.3 |
| | H.M. (37♀) | 6.2 | 6.8 | 6.3 | 5.9 | 5.7 | 5.6 | 5.4 | 5.8 | 6.0 | | |
| | | パス3g | | | | | パス3g | | | | | |
| 時間 | 前 | 1 | 3 | 6 | 7 | 9 | 12 | 24 | | | | |
| | | パス2 回投与 | T.S. (33♂) | 6.8 | 7.3 | 7.3 | 6.9 | / | 6.9 | 6.6 | 5.8 | 6.2 |
| | H.M. (37♀) | 7.0 | 7.0 | 7.1 | 6.5 | / | 6.8 | 6.5 | 6.1 | 6.6 | | |

尿中グ酸排泄量 (mg)

| | | パス3g内服 | | | | | | |
|-----------------|-------|--------|-----|-----|------|-------|------|--|
| 例 | 各グ酸種 | 時間 | | | | | | |
| | | 0~2 | 2~4 | 4~9 | 9~13 | 13~24 | 0~24 | |
| T. S. 33♂ | 総グ酸 | 186 | 272 | 188 | 132 | 124 | 902 | |
| | 総抱合型 | 176 | 258 | 162 | 88 | 84 | 768 | |
| | エーテル型 | 42 | 33 | 75 | 20 | 54 | 224 | |
| | エステル型 | 134 | 225 | 87 | 68 | 30 | 544 | |
| | 遊離型 | 10 | 14 | 26 | 44 | 40 | 134 | |
| H. M. 37♀ | 総グ酸 | 154 | 238 | 194 | 104 | 106 | 796 | |
| | 総抱合型 | 136 | 214 | 158 | 52 | 79 | 639 | |
| | エーテル型 | 38 | 35 | 76 | 26 | 33 | 208 | |
| | エステル型 | 98 | 179 | 82 | 26 | 46 | 431 | |
| | 遊離型 | 18 | 24 | 36 | 52 | 27 | 157 | |

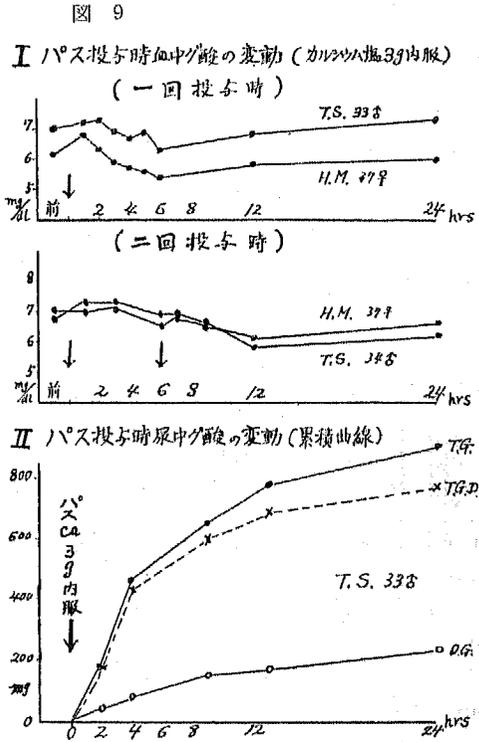
表 9 P A S 連用時のグ酸変動 その1

○印は分別定量実施日

| | | パス 1日 10g | | | | | | | | | | |
|------|-------------|-----------------|-----|-------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | グルクロノラクトン 毎日 2g | | | | | | | | | | |
| 血中グ酸 | 例 | 日 | 前 | 2 | 6 | 9 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 |
| | | | | mg/dl | 1 E.S.(29♂) | 7.8 | 8.2 | 8.2 | 8.1 | 7.3 | 6.9 | 7.1 |
| | 2 S.I.(50♂) | 7.3 | 8.8 | 9.2 | 8.7 | 8.2 | 7.2 | 6.9 | 7.4 | 8.4 | 7.9 | |
| | 3 S.K.(25♀) | 6.7 | 7.5 | 8.0 | 8.3 | 7.6 | 6.6 | 6.3 | 7.2 | 6.9 | 8.2 | |
| | 4 T.I.(21♀) | 7.1 | 7.6 | 8.2 | 8.5 | 8.0 | 6.9 | 6.6 | 7.0 | 8.0 | 8.2 | |
| | 平均値 | 7.2 | 8.0 | 8.4 | 8.4 | 7.8 | 6.9 | 6.7 | 7.3 | 7.9 | 8.2 | |
| 尿中グ酸 | 例 | 日 | ○前 | 2 | ○6 | 9 | 10 | 12 | 14 | 16 | ○18 | 20 |
| | | | | mg/日 | 1 E.S. | 442 | 618 | 757 | 724 | 1414 | 1566 | 1486 |
| | 2 S.I. | 286 | 456 | 816 | 880 | 1163 | 1392 | 1462 | 1556 | 1600 | 1500 | |
| | 3 S.K. | 312 | 564 | 742 | 756 | 1275 | 1500 | 1641 | 1446 | 1562 | 1440 | |
| | 4 T.I. | 368 | 458 | 693 | 776 | 1380 | 1486 | 1467 | 1504 | 1504 | 1606 | |
| | 平均値 | 352 | 524 | 752 | 784 | 1308 | 1486 | 1514 | 1460 | 1538 | 1544 | |

の60%, 54%を占めていた。なおこのEGの24時間排泄量の65%は投与後4時間までに排泄されていた。

既に実験 B) で述べたごとく (表 6 および図 6, 7), 軽症肺結核12例にパス 1日 10g を 3回に分割投与した際の連用 3日目はグ酸量の血中減少, 尿中増加が有意



である点より見て, 以上の成績は個体差にもとづくものとは考え難い。

(3) パス連日投与時の変動(特に併用グ酸による変動について)

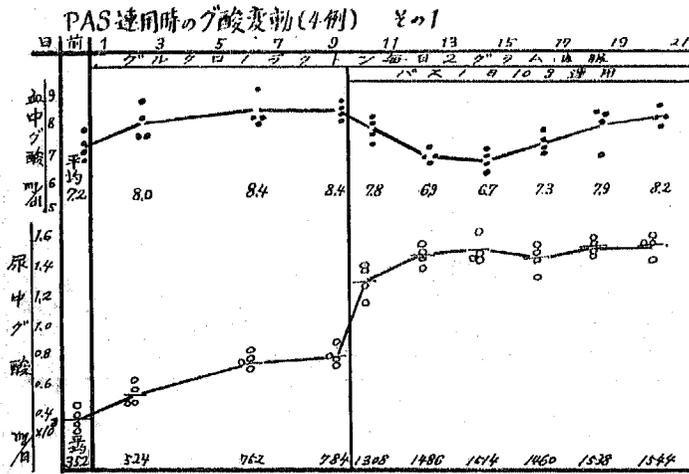
軽症肺結核患者4例についてパス連日投与時の変動をみるために3回の実験をおこなった。

第1の実験はグ・ラ1日2gを3週間連日毎朝1回服用させ、その途中で第10日目以後はパス1日10g3回分服を併用し血中ならびに尿中グ酸量を測定した。

その成績は表9および図10に示すごとくで、グ・ラ単独連用中の第9日目までの成績は前記の実験A)の成績によく一致して血中グ酸は2日目以後平均8.2mg/dl、また尿中グ酸は6日目以後平均768mg/日とほぼ一定の値を示した。10日目よりパスを併用すると血

中グ酸は逐日低下するが併用3~5日ではグ・ラ投与前値に近づき、以後はふたたび上昇して併用11日目には平均8.2mg/dlとほぼグ・ラ連用時の最高値に復した。尿中では併用開始とともに総グ酸の排泄も増大するが、併用3日目以後は毎日ほぼ1500mg/日前後の一定した排泄を示した。なお実験前日、第6日および第18日の尿中各型グ酸分別定量の成績は表11のごとくで総グ酸は286~442mg/日、693~816mg/日および1486~1600mg/日であり、OGは110~179mg/日、134~173mg/日および268~362mg/日であり、EGは72~138mg/日、386~442mg/日および946~1086mg/日であり、FGは92~149mg/日、173~201mg/日および168~208mg/日であつた。

図 10



第2の実験はパス1日10gを3週間連日1日3回に分服させ、その途中で第12日目以後はグ・ラ1日2g毎朝1回内服を併用して血中ならびに尿中グ酸量を測定した。

成績は表10および図11に示すごとくで、パス単独連用により血中グ酸は2日後明らかに低下し、以後はほぼそのレベル(5.6mg/dl前後)を保つ。一方尿中排泄は第1日目最大で平均1342mg/日を示し以後は漸減して7日目以後は1050mg/日前後とほぼ一定の値を示した。すなわちパス連用7日目まで体内グ酸代謝

表 10 P A S 連用時のグ酸変動 その2

○印は分別定量実施日

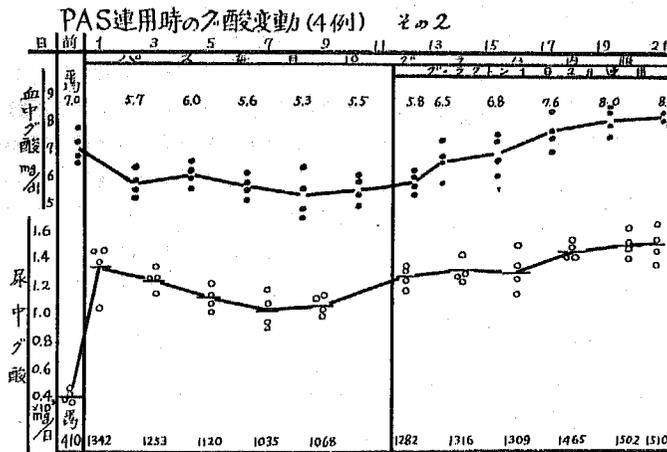
| 血中グ酸 mg/dl | 例 | 日 | 前 | グ・ラクトン1日2g | | | | | | | | | | | |
|---------------|---|-----------|-----|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| | | | | パス 毎日 10g 内服 | | | | | | | | | | | |
| | | | | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 13 | 15 | 17 | 19 | 21 | |
| | 1 | E.S.(29♂) | 7.2 | 5.5 | 6.2 | 5.8 | 5.5 | 5.8 | 6.0 | 6.6 | 7.5 | 8.3 | 8.5 | 8.2 | |
| | 2 | S.I.(50♂) | 6.7 | 5.8 | 5.5 | 5.5 | 4.8 | 5.3 | 5.6 | 6.5 | 6.5 | 7.6 | 8.3 | 8.3 | |
| | 3 | S.K.(25♀) | 7.7 | 6.3 | 6.5 | 6.2 | 6.3 | 6.0 | 6.2 | 7.2 | 7.2 | 7.4 | 7.8 | 8.0 | |
| | 4 | T.I.(21♂) | 6.5 | 5.2 | 5.9 | 5.0 | 4.6 | 4.9 | 5.4 | 5.7 | 6.0 | 6.9 | 7.4 | 7.9 | |
| | | 平均値 | 7.0 | 5.7 | 6.0 | 5.6 | 5.3 | 5.5 | 5.8 | 6.5 | 6.8 | 7.6 | 8.0 | 8.1 | |

| 尿中グ酸 mg/日 | 例 | 日 | 前 | グ・ラクトン1日2g | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|------|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| | | | | パス 毎日 10g 内服 | | | | | | | | | | | |
| | | | | 1 | 3 | 5 | 7 | ○9 | 12 | 14 | 16 | 18 | ○20 | 21 | |
| | 1 | E.S. | 476 | 1452 | 1260 | 1142 | 1086 | 1148 | 1360 | 1432 | 1492 | 1542 | 1410 | 1360 | |
| | 2 | S.I. | 422 | 1446 | 1262 | 1076 | 922 | 985 | 1264 | 1285 | 1150 | 1408 | 1606 | 1662 | |
| | 3 | S.K. | 378 | 1398 | 1342 | 1224 | 1190 | 1156 | 1315 | 1312 | 1342 | 1490 | 1506 | 1540 | |
| | 4 | T.I. | 364 | 1072 | 1148 | 1038 | 942 | 983 | 1189 | 1235 | 1252 | 1420 | 1486 | 1478 | |
| | | 平均値 | 410 | 1342 | 1253 | 1120 | 1035 | 1068 | 1282 | 1316 | 1309 | 1465 | 1502 | 1510 | |

表 11 PAS 連用時のグ酸併用による排泄量の変動 mg/24hrs

| 例 | 薬別 各型グ酸 | A | B | C | D | | | (D-B)-(C-A) | E | F | (F-B)-(E-A) |
|-------|------------|-----|------|------|---------|------|------|-----------------|------|---------|-----------------|
| | | 非投与 | バス単独 | グラ単独 | バス及グラ併用 | | | 併用されたグ・ラのみによる変動 | グソ単独 | バス及グソ併用 | 併用されたグ・ソのみによる変動 |
| | | | | | 1 | 2 | 平均 | | | | |
| NO. 1 | 総グ酸 | 442 | 1148 | 757 | 1486 | 1410 | 1448 | -15 | 968 | 1588 | -86 |
| | 総抱合 | 293 | 986 | 564 | 1318 | 1296 | 1307 | 50 | 346 | 1005 | -34 |
| | エステル | 179 | 415 | 152 | 320 | 384 | 352 | -36 | 225 | 495 | 4 |
| | エステル | 114 | 571 | 412 | 998 | 912 | 955 | 86 | 121 | 510 | -38 |
| | 遊離 | 149 | 162 | 193 | 168 | 114 | 141 | -65 | 622 | 583 | -52 |
| NO. 2 | 総グ酸 | 286 | 985 | 816 | 1600 | 1606 | 1603 | 88 | 738 | 1482 | 45 |
| | 総抱合 | 194 | 866 | 615 | 1392 | 1410 | 1401 | 114 | 180 | 872 | 20 |
| | エステル | 122 | 296 | 173 | 354 | 404 | 379 | 32 | 154 | 324 | -4 |
| | エステル | 72 | 570 | 442 | 1038 | 1006 | 1022 | 82 | 26 | 548 | 24 |
| | 遊離 | 92 | 119 | 201 | 208 | 196 | 202 | -26 | 558 | 610 | 25 |
| NO. 3 | 総グ酸 | 312 | 1156 | 742 | 1562 | 1506 | 1534 | -52 | 774 | 1630 | 12 |
| | 総抱合 | 208 | 992 | 552 | 1354 | 1466 | 1410 | 74 | 214 | 1010 | 12 |
| | エステル | 124 | 340 | 144 | 268 | 384 | 326 | -34 | 174 | 396 | 6 |
| | エステル | 84 | 652 | 408 | 1086 | 1082 | 1084 | 108 | 40 | 614 | 6 |
| | 遊離 | 104 | 164 | 190 | 208 | 40 | 124 | -126 | 560 | 620 | 0 |
| NO. 4 | 総グ酸 | 368 | 983 | 693 | 1504 | 1486 | 1495 | 187 | 810 | 1404 | -21 |
| | 総抱合 | 248 | 844 | 520 | 1308 | 1320 | 1314 | 198 | 284 | 876 | -4 |
| | エステル | 110 | 320 | 134 | 362 | 430 | 396 | 52 | 112 | 340 | 18 |
| | エステル | 138 | 524 | 386 | 946 | 890 | 918 | 146 | 172 | 536 | -22 |
| | 遊離 | 120 | 139 | 173 | 196 | 166 | 181 | -11 | 526 | 528 | -17 |

図 11



用10日目には平均 8.1mg/dl と第1の実験の併用 11 日目の値に近づいた。尿中グ酸も併用後次第に増加し併用10日目前後には第1の実験同様 1500mg/日 前後の値を示した。なお第9日および第20日の尿中各型グ酸分別定量の成績は11表のごとくで、総グ酸は 983~1156mg/日 および 1410~1606mg/日、OG は 296~415mg/日 および 384~430mg/日、EG は 524~650mg/日 および 890~1082mg/日、FG は 119~164mg/日 および 40~196mg/日 であった。

第3の実験は第1日にグ・ソ 1,000 mg を皮下注射し、その後バス 10g を単独連用し10日目にはバス内服に

はほぼ一定の状態に達したものと考えられる。これにグ・ラを併用すると、血中グ酸は併用4日目で平均 6.8mg/dl とバス投与前値に近づき、以後上昇して併

グ・ソ皮下注射を併用し、第1日および第10日の尿中各型グ酸を分別定量した。

成績は表11のごとくで、総グ酸は 738~968mg/日

および 1404~1630mg/日, OGは 112~225mg/日 および 324~495mg/日, EGは 26~172mg/日 および 510~614mg/日, FGは 526~622mg/日 および 528~620mg/日 であつた。

表11において (D-B) はバス 10g にグ・ラ 2g 併用した時と, バス 10g 単独使用時との各型グ酸排泄量の差をあらわし, (C-A) はグ・ラ 2g 単独使用時と, 非投与時との各型グ酸排泄量の差をあらわす。従つて [(D-B)-(C-A)] はバスに併用された際のグ・ラによつて生じた排泄量変動のグ・ラ単独使用時のグ・ラによつて生じた排泄量変動に対する差異, すなわち純粋に併用時のグ・ラのみによる変動をあらわすことになる。換言すれば [(D-B)-(C-A)] なる値を求めることによつてバス, グ・ラ併用時とバス, グ・ラ各単独使用時との各型グ酸排泄の変動を比較することが出来る。表11に示すごとく各例とも併用グ・ラによつて抱合グ酸就中 EG が 82~146mg/日 と明らかに排泄増加し, FG は (-11)~(-126)mg/日 と減少し, 併用グ・ラが EG 形成を促進せしめることを推定させた。

同様にして [(F-B)-(E-A)] はバス 10g にグ・ソ 1,000mg 皮下注射併用時と, バス, グ・ソ各単独使用時との各型グ酸排泄変動の差異をあらわしている。表11に示すごとく各例とも併用グ・ソによつて各型グ酸排泄の増減に明らかな一定の傾向を見出すことはできなかった。

実験 C) の小括

- 1) 健康者尿中グ酸は大部分抱合型で, エーテル型抱合 O-グルクロナイドとエステル型抱合グルクロナイドの24時間排泄量はほぼ相等しかつた。
- 2) 健康者にグルクロノラクトンを内服させると, 尿中には主としてエステル型抱合グルクロナイドが増加し, グルクロン酸ソーダを注射すると主として遊離型グ酸が増加した。
- 3) 健康者にバスを内服させると血中グ酸は低下し, 尿中には最初の4時間までに主としてエステル型抱合グルクロナイドが増加した。
- 4) 軽症肺結核患者にバスを連日投与すると血中グ酸は低下し, 尿中グ酸排泄は増加するが7日目以後はほぼ一定の状態に達し, ここでグルクロノラクトンを併用すると血中グ酸は4日目で回復し, その後更に血中尿中ともに増日するが併用10日目には体内グ酸の出納はほぼ平衡状態に達した。
- 5) 投与されたグルクロノラクトンの尿中グ酸排泄におよぼす変動を, グルクロノラクトンバス併用時とグルクロノラクトン単独連用時とで比較すると, 併用

時においては明らかに抱合グ酸特にエステル型グルクロナイドが増加し, 遊離型グ酸の減少がみとめられた。グルクロン酸ソーダではこの傾向はみられなかつた。

3. 考 按

従来報告による健康人の血中ならびに尿中グ酸量は, 定量法の相違により若干の差異があるが, 著者がナフトレゾルソビクラート法(石館・南原)により測定した成績は, 全血中グ酸量が 6.3~8.3 (7.20±0.29)mg/dl, 尿中排泄量は 272~504 (353.3±25.0)mg/日 であつて, Ratish & Bullowa^④, Fishman^⑤, 井内^⑥, 今野^⑦, Mangham^⑧, Freeman^⑨のナフトレゾルチノール呈色反応を利用した測定値とはほぼ一致していた。次に日差および時差変動は血中ではいづれも 0.6~0.8mg/dl 以内, 尿中では 52~120mg/日 および 8~22mg/時 以内で, ともに Freeman^⑨, 今野^⑦, 田代^⑩, 高木^⑪の報告の通り僅少範囲内にあつた。尿中排泄では食後に増加し, 睡眠中に減少する傾向がみられるが一般に健康成人におけるグ酸量は各個体についてはほぼ一定であるとみなすことが出来る。

健康者におけるグ酸剤負荷後24時間の変動をみると, グ・ソ内服時には血中尿中ともグ酸量に著変なく, これは田坂・小田^⑫のべているごとくグ・ソの腸管粘膜吸収の困難なるためと考えられる。グ・ソ静注時には血中グ酸は一時急増して短時間で復旧し, 尿中でも初期に大量の遊離型グ酸の排泄をみた。一方グ・ラ内服時には血中グ酸は最初の3時間までは漸次上昇し以後は下降するが, 24時間後もなお投与前値よりは高い値を示し, また尿中には主としてエステル型グルクロナイドが増加排泄された。以上の成績は Freeman^⑨, 井上^⑬, 井内^⑭の報告にほぼ一致している。ラクトン型および酸型グ酸の上述のごとき差異について井上^⑬は肝灌流およびホモジネート添加の実験成績から, ラクトン型は一部は肝臓で酵素的 Degradation を受けて代謝経路に入り, 他は化学的变化を受けて酸型グ酸となり速かに尿中に排泄されるが, グ・ソ静注時は極性による細胞膜通過の困難なるために肝に入ることもなくたやすく尿中に排泄されるためと推論している。

次にグ酸代謝を検討する上での一つの障碍とも考えられる血中尿中グ酸量の個体差の縮少を期待して, グ酸剤連用時の変動をみた。

グ・ラ連用時は血中グ酸は上昇し, 2日目以後は

8.3mg/dl 前後の値では一定したが個体差には変わりなく、一方尿中グ酸も増加したが6日目以後は一定し、個体差もかなり縮少をみた。また投与グ酸の排泄率も6日目以後は15~17%で、投与量を増加しても排泄率は変らなかつた。これに反してグ・ソ連日服用では血中グ酸の変動はなく、尿では静注時のみ毎日投与グ・ソの70~80%が排泄された。グ・ラ1回負荷後約6時間で尿中グ酸濃度が負荷前の値に復している前記の実験成績(図2)よりみて、グ・ラ連用時の尿中グ酸の増加は前日投与されたグ・ラの継続排泄とは考え難い。Freeman^①によれば各グ酸剤の排泄率はグ・ラで11.6~14.4%, グ・ソ内服で0.00~0.28%, グ・ソ静注では87.4%で、著者の成績とは一致している。またFreemanはグ酸剤の投与量如何にかかわらず排泄率は一定と述べ、Hollman^②は投与量が一定量に達すると吸収機能が飽和に達し、排泄率は低下すると述べている。田坂^③らはカテーテル実験によりグ・ラの腸管よりの吸収の良好なことをみとめ、楠^④らはグ酸静注は糸球体濾過を充め、細尿管再吸収を抑制するとし、Freeman^①は犬および人におけるグ酸の腎クリアランスは糸球体濾過値にひとしいと述べている。著者の成績でグ・ラ連用6日目までは投与グ酸排泄率が逐日増加するが、6日以後は投与量如何にかかわらず一定となつたことは、血中グ酸量が2日目以後は投与継続もしくは投与量の増加によつても不変である点と思ひ併せて、グ・ラ連用6日目にして体内グ酸需要は飽和に達し、その後も投与グ・ラは腸管よりよく吸収されるが、吸収と代謝との間に一定比率の平衡が成立し、余剰のグ酸は代謝を受けることなく速かに尿中に排泄されるものと推測される。従つて平均8.3mg/dlなる血中グ酸値は一応グ・ラ連用時の血中飽和濃度と考えられ、各種のaglucuron投与実験をこの状態において行えば、血中濃度を考慮することなしに、比較的個体差の縮少した尿中グ酸排泄量の比較によつて実験目的を達することができるものと考えられる。

次に軽症肺結核患者における化学療法剤内服時のグ酸量の変動をみると、パス服用者に血中の減少、尿中の増加をみとめたほかは、INAH各誘導体服用者では特に非投与時との間に差異をみとめなかつた。INAHの生体内運命についてはアセチル化のほか少量のグルクロナイド形成も知られており^⑤、またヒドロソサン及びヒドロソサン-1はグ酸を含有しているが、実験においては特にグ酸量の変動を見なかつた。一方パス服用時の尿中総グ酸排泄量は、非投与時の3倍に達しこの成績は伊東^⑥、石川^⑦の報告に一致し

た。パスの生体内運命について、中尾^⑧はペーパークロマトグラフィによつてパス服用者の尿中にみとめた9種の物質のうち5種はグルクロナイドで、このうち最も多量に排泄されるのはパスのエステル型、次いでN-アセチル-パスのエステル型であつて、これ以外の3種のエーテル型は最も排泄が少いと述べているが、著者がパス服用者尿中グ酸を分別定量した成績でもエステル型グルクロナイドが著明に増加することを見とめた。パスはその構造上3個のglucuronidogenic radicalsを有し、エーテルおよびエステル型のほかにアミン抱合型のN-グルクロナイドを形成する可能性もあるといわれている。

以上の結果、著者はaglucuronとしてのパスをもちいて既成グ酸投与の抱合グ酸排泄におよぼす影響を検討するために各型グ酸の分別定量をおこなつた。定量法としてはFishman^⑨等の酸化法と高林^⑩の還元法があるが、ここでは還元法を利用した石館教授等^⑪の法に従つた。

健康者尿中グ酸を分別定量するとその大部分が抱合型で、エステル、エーテル両型はほぼ相なかつており、遊離型は100mg/日前後であつた。上記定量法ではN-グルクロナイドが遊離型の中に算入される可能性があり、また先に著者^①が検討した結果では、ナフトレゾルシンピクラー法でも尿糖による発色は不可避で、これが計算上の遊離型のなかに含まれることも考えられ、健康者尿中における遊離型グ酸については今後なお検討の余地がある。

健康者におけるパス投与時のグ酸変動を見ると、血中では投与後1~2時間が高く、以後下降して6時間値が最低であつた。血中パス濃度についてIsrael^⑫、館石^⑬、安齊^⑭、寺田^⑮はいずれも1時間で最大となり4~6時間で消失すると述べ、著者の測定したグ酸の消長とよく一致している。また尿中には4時間までに大量のエステル型が排泄されており、石川^⑦、井内^⑯の成績と同様であつた。館石^⑬、安齊^⑭、寺田^⑮、杉本^⑰は尿中へのパスの排泄は投与後4時間までは増大し、いわゆる「パス糖尿」の本態はグ酸尿に他ならないとしている。

体外から投与された既成グ酸が抱合グ酸の形成に利用され得るか否かについては、Lipschitz & Bueding^⑱、Storey^⑲、Eisenberg^⑳、高林^⑩は否定的、De Meo & Arnolt^㉑、Bernstein^㉒、Packham et Butler^㉓は肯定的である。小沢^㉔は一定度の肝臓機能健在下において、Aglucuronが異常に増量せる場合にのみ利用されるとし、またDouglas & King^㉕、小泉^㉖、井上^㉗、田坂^③のごとく内因性グ酸抱合機転

の充進による間接的利用を推論する報告も多い。この問題の一端をさぐる目的で著者はバス連用者について、併用されたグ・ラおよびグ・ソによる尿中各型グ酸の変動を測定した。この測定の時期は連用により血中および尿中グ酸量がほぼ一定化した時期をえらび、また個体差を考慮して各例についての変動量を求めた。その結果各例ともグ・ラおよびバス併用時の尿中エステル型グ酸の増加は、各剤単独使用時のエステル型グ酸の増加の和以上となり、併用時のグ・ラのみにより尿中に増加したエステル型グ酸量は、単独使用時のグ・ラのみにより増加したエステル型グ酸量を凌駕した。なおこの際エーテル型グ酸については増加の傾向はみとめられなかつた。またグ・ソの場合には特に一定の傾向を見出し得なかつた。小泉¹⁰⁾は同一例におけるカンファー、グ酸併用時の尿中グ酸を測定し、各単独投与時の和と比較して、カンファーグルクロナイド(エーテル型)の増加を報告しているが、著者の成績は非投与時排泄量を考慮に入れることにより純粋にグ酸投与のみによる変動を比較したものである。

以上の成績より見て経口投与されたグ・ラがグ酸抱合機転を促進せしめることが推論される。たゞそれが投与されたグ・ラを直接利用して行われるのか、あるいは肝臓その他を介して間接的に行われるのかについては今後の検討にまつべき問題であると考えられる。

4. 結 論

血中ならびに尿中グ酸量の変動、特に結核化学療法剂就中バス内服時の変動を検討する目的で、健康者および軽症肺結核患者について各型グ酸を測定し、次の結論を得た。

1) 健康者における血中ならびに尿中グ酸量はかなりの個体差をみとめるが、日差および時差変動は僅少であり、動中では摂食後やや増加し夜間睡眠中はやや減少する傾向を示した。

2) 健康者の尿中グ酸は大部分が抱合型で、エーテル型およびエステル型の両抱合グ酸の排泄量はほぼ相等しい値を示した。

3) 健康者にグルクロノラクトンを内服させると24時間後も血中濃度は負荷前値よりも高く、尿中グ酸排泄量は増加し負荷後2時間で負荷量の3%が、24時間で4.7%が排泄された。尿中増加は主としてエステル型グルクロナイドであつた。

グルクロン酸ソーダを静注した場合は24時間後の血中濃度は前値と変わらないが、尿中排泄量は著しく増加し負荷後2時間で負荷量の52%が、6時間で73%が排

泄された。尿中増加は主として遊離型グ酸であつた。

4) 健康者にグルクロノラクトンを連用すると血中尿中ともにグ酸量は増加し、6日前後で体内グ酸の出納はほぼ平衡状態に達した。グルクロン酸ソーダではかかる傾向はみとめられなかつた。

5) 健康者および軽症肺結核患者にバスを内服させると、血中グ酸は低下し、尿中には4時間までに主としてエステル型グルクロナイドが増加した。

6) 軽症肺結核患者にバスを連用すると血中グ酸は低下し、尿中グ酸排泄は増加するが7日目にはほぼ一定状態に達した。これにグルクロノラクトンを併用すると血中グ酸は4日目で回復し、10日目に体内グ酸の出納はほぼ平衡状態に達した。

7) 投与されたグルクロノラクトンの尿中グ酸排泄におよぼす変動を、グルクロノラクトン、バス併用時とグルクロノラクトン単独連用時とで比較すると、併用時においては明らかに抱合グ酸特にエステル型グルクロナイドが増加し、遊離型グ酸の減少がみとめられた。従つて併用したグルクロノラクトンはエステル型グルクロナイドの形成を促進するものと考えられる。グルクロン酸ソーダではかかる傾向はみられなかつた。

稿を終るにあたり恩師松岡松三教授ならびに佐竹清人助教授の御懇篤なる御指導御校閲および国立上田療養所伊藤富久衛所長の長年にわたる御援助に対して深甚の謝意を表します。

本論文の要旨は昭和33年11月、第23回日本内科学会信越地方会において発表した。

文 献

- ①島村富郎：信州医誌，6(5)；371，1957。 ②石館，南原：薬研，29(7)；722，1957。 ③Ishidate, M., et al: Reports on the Study of Glucuronic Acid (Japan); 15, 1958。 ④Ratish, H. D. and Bullowa, J. G. M.: Arch. Biochem., 2; 381, 1943, ⑤Fishman, W. H., et al: J. Clin. Invest., 30(7); 685, 1951。 ⑥井内正彦：信州医誌，5(3)；151, 1956。 ⑦今野修：信州医誌，8(2)；212, 1959。 ⑧Maugham, G. B., Evelyn, K. A., et al: J. Biol. Chem., 126; 567, 1938。 ⑨Freeman, S., et al: J. Lab. & Clin. Med., 47(4); 583, 1956。 ⑩田代，小川：日血会誌，20(3)；341, 1957。 ⑪高木，高橋：日小会誌，60(8)；562, 1956。 ⑫田坂，小田：グ酸研究会報告集 4；9, 昭33。

- ⑬井上, 明石: 日消誌, 54 (10); 703, 昭33.
 ⑭井内正彦: 日消誌, 55(11); 808, 昭33. ⑮井上, 明石: ノ酸研究会報告集 4; 101, 昭33.
 ⑯Hollman, S.,: Hoppe-Seylevs Ztschr. f. physiol. Chem., 297; 74, 1954. ⑰楠, 他: Acta Medica et Biologica, 4(2); 161, 1956.
 ⑱伊藤, 他: Ann. Rep. Japan Ass. Tuberc., 3; 110, 1958. ⑲伊東三夫: 福岡医誌, 49(9); 2121, 1958.
 ⑳石川, 竹村: 結核(増刊号); 191, 昭31. ㉑中尾, 他: J. Biochem., 44(6); 327, 44(7); 433, 44(8); 477, 1957. ㉒Fishman, W. H., et al: J. Biol. Chem., 215; 527, 1955. ㉓高林弘: 日消誌, 55(2); 92, 昭33. ㉔Israel, H. L., Mick, F., et al.,: Am. Rev. Tbc., 64(4); 453, 1951.
 ㉕館石叔: 治療, 37(3); 330, 昭30. ㉖安齊哲郎: 札幌医誌, 13(3/4); 130, 1958. ㉗寺田一郎: 新潟医誌, 66(3); 178. ㉘井内正彦: 信州医誌, 6(3); 177, 1957. ㉙杉本, 他: 現代医学, 2(3); 215., 1955.
 ㉚Lipschitz, L., Bueding, E.,: J. Biol. Chem. 129; 333, 1939. ㉛Storey, I. D. E.,: Biochem. J. 47; 212, 1950. ㉜Eisenberg, F. G. R., et al.,: J. Biol. Chem. 195; 317, 1952. ㉝高林弘: 日消誌, 55(2); 82, 昭33. ㉞De Meio, R. H., Arnolt, R. I.,: J. Biol. Chem., 156; 577, 1944.
 ㉟Bernstein, S., McGilvery, R. W.: ibid, 198; 195, 1952. ㊱Packham, M. A., Butler, G. C.,: ibid, 194; 349, 1952. ㊲小沢博毅: 日消誌, 51(8); 293, 昭29. ㊳Douglas, J. F., King, C. G.: J. Biol. Chem. 203; 889, 1953. ㊴小泉岳夫: 日消誌, 54(4); 173, 昭32. ㊵井上幹夫: 日内会誌, 44(4); 253, 昭30.