

原 著

グルクロン酸代謝に関する研究(6)

健康人及び貧血患者における血中及び尿中抱合型グルクロン酸量

昭和32年3月22日 受付

信州大学医学部松岡内科(主任:松岡教授)

長野通信病院内科(院長:小野勤博士)

井 内 正 彦

緒 言

1955年 Fishman が抱合型グルクロン酸の定量法を報告して以来、二、三抱合型グルクロン酸についての報告が見られるようになった。しかし人体における血液、血球及び血漿抱合型グルクロン酸量の関係についての報告は殆どなく、又貧血患者における抱合型グルクロン酸量についての報告はない。著者は健康人及び貧血患者における全血、血球及び血漿抱合型グルクロン酸量及び尿中抱合型グルクロン酸排泄量を測定したのでその結果について報告する。

検 査 対 象

長野通信病院における勤務者及び入院患者について早朝空腹時に採血し、尿は朝八時から翌朝八時迄蓄尿したもののについて測定した。

実 験 方 法

血液及び尿中抱合型グルクロン酸の測定は Fishman のナフトレゾルシン(ナフトレゾルシンはナフトレゾルシンカルボン酸バリウムを使用し、塩酸を加えバリウムをはずして用いた。)による発色法を用い、尿中グルコシド型グルクロン酸及びエステル型グルクロン酸の測定は Dische のカルバゾールによる発色法により、光電比色計を用い、Filter はナフトレゾルシン法では570m μ 、カルバゾール法では530m μ を用いて比色測定した。

血液 100cc 中の血漿抱合型グルクロン酸量は全血抱合型グルクロン酸量及び血球抱合型グルクロン酸量の差から間接的に求め、別に血漿 100cc 中の抱

合型グルクロン酸量を直接測定した。

血球抱合型グルクロン酸量は血液を生理的食塩水にて3回洗滌したのち、全血と等量の血球浮遊液を作り、全血の場合と同様な方法にて測定した。

Table 1 Glucuronide of total blood, blood cells and plasma in normal adults. (Unit mg./100ml.)

| Name | Age | Sex | Red cell | Hb | Glucuronide in 100ml. of total blood | | | Plasma 100ml. |
|---------|-----|-----|-------------------------|-----------|--------------------------------------|-------------|--------|---------------|
| | | | count ($\times 10^4$) | count (%) | Total blood | Blood cells | Plasma | |
| K. N. | 30 | ♂ | 430 | 95 | 2.5 | 2.2 | 0.3 | 0.4 |
| K. N. | 24 | ♂ | 400 | 80 | 2.7 | 2.4 | 0.3 | 0.7 |
| H. O. | 40 | ♂ | 410 | 90 | 2.5 | 2.1 | 0.4 | 0.7 |
| T. S. | 31 | ♂ | 400 | 85 | 2.7 | 2.3 | 0.4 | 0.8 |
| Y. M. | 32 | ♂ | 430 | 90 | 3.0 | 2.5 | 0.5 | 0.9 |
| T. S. | 38 | ♂ | 420 | 80 | 2.7 | 2.3 | 0.4 | 0.8 |
| S. Y. | 26 | ♂ | 440 | 95 | 3.0 | 2.3 | 0.7 | 1.2 |
| H. O. | 41 | ♂ | 440 | 90 | 3.3 | 2.6 | 0.7 | 1.0 |
| K. O. | 36 | ♂ | 450 | 90 | 2.8 | 2.2 | 0.6 | 1.0 |
| J. K. | 35 | ♂ | 420 | 95 | 3.0 | 2.6 | 0.4 | 0.7 |
| K. K. | 17 | ♀ | 440 | 95 | 2.8 | 2.3 | 0.5 | 1.2 |
| H. O. | 18 | ♀ | 480 | 100 | 3.4 | 2.9 | 0.5 | 1.1 |
| K. M. | 18 | ♀ | 420 | 85 | 2.7 | 2.1 | 0.6 | 1.3 |
| Y. Y. | 17 | ♀ | 400 | 85 | 2.1 | 1.7 | 0.4 | 1.0 |
| K. O. | 19 | ♀ | 410 | 90 | 2.1 | 1.9 | 0.2 | 0.3 |
| M. S. | 23 | ♀ | 430 | 90 | 2.7 | 2.4 | 0.3 | 0.5 |
| S. Y. | 17 | ♀ | 470 | 100 | 2.8 | 2.5 | 0.3 | 0.5 |
| Y. K. | 18 | ♀ | 430 | 90 | 2.6 | 1.9 | 3.7 | 1.0 |
| R. N. | 28 | ♀ | 460 | 95 | 2.8 | 1.9 | 0.9 | 1.6 |
| U. T. | 19 | ♀ | 410 | 80 | 2.7 | 2.0 | 0.7 | 1.3 |
| Average | | | | | 2.75 | 2.26 | 0.49 | 0.90 |

Total blood $2.95 \geq m \geq 2.55$ ($\alpha = 0.01$)Blood cells $2.45 \geq m \geq 2.07$ ($\alpha = 0.01$)Plasma $0.61 \geq m \geq 0.37$ ($\alpha = 0.01$)Plasma 100ml $1.15 \geq m \geq 0.65$ ($\alpha = 0.01$)

Table 2 Glucuronide of blood following the peroral administration of 1-Bromo Naphthol-2 (Unit mg./in 100ml. of total blood)

| Name | | Before | After the administration | |
|---------|---------------|--------|--------------------------|---------|
| | | | 2 hours | 9 hours |
| T. K. | Total blood | 1.8 | 2.0 | 1.2 |
| | Blood cells | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| | Plasma | 0.7 | 0.9 | 0.1 |
| | Plasma 100ml. | 1.1 | 1.7 | 0.2 |
| T. S. | Total blood | 2.1 | 2.4 | 2.0 |
| | Blood cells | 1.9 | 1.9 | 1.9 |
| | Plasma | 0.2 | 0.5 | 0.1 |
| | Plasma 100ml. | 0.4 | 0.9 | 0.3 |
| K. K. | Total blood | 1.5 | 1.9 | 1.4 |
| | Blood cells | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| | Plasma | 0.3 | 0.7 | 0.2 |
| | Plasma 100ml. | 0.7 | 1.5 | 0.4 |
| Y. I. | Total blood | 2.3 | 2.5 | 1.8 |
| | Blood cells | 1.4 | 1.4 | 1.4 |
| | Plasma | 0.9 | 1.1 | 0.4 |
| | Plasma 100ml. | 1.3 | 1.7 | 0.7 |
| Average | Total blood | 1.9 | 2.2 | 1.6 |
| | Blood cells | 1.4 | 1.4 | 1.4 |
| | Plasma | 0.5 | 0.8 | 0.2 |
| | Plasma 100ml. | 0.9 | 1.5 | 0.4 |

| Factor | SS | DF | MS |
|------------|--------|-------------|----------|
| Time | 0.7145 | 3 - 1 = 3 | 0.3573** |
| Individual | 0.9087 | 4 - 1 = 3 | 0.3029** |
| Error | 0.1188 | 2 × 3 = 6 | 0.0198 |
| Total | 1.7420 | 12 - 1 = 11 | |

実験成績

1) 健康人における全血, 血球及び血漿抱合型グルクロン酸量

赤血球数 400万 以上の健康人 20 例の血液 100cc 中の全血, 血球及び血漿抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量は第 1 表に示した如く, それぞれ 2.1~3.4mg, 1.7~2.9mg, 0.2~0.9mg 及び 0.3~1.6mg で, 男女の間に有意の差を示さない。その平均値はそれぞれ 2.75mg, 2.26mg, 0.49mg 及び 0.90mg である。又これらの値の信頼限界を 99% の信頼度で求めて見ると, それぞれ $2.95 \geq m \geq 2.55$ mg, $2.45 \geq m \geq 2.07$ mg, $0.61 \geq m \geq 0.37$ mg 及び $1.15 \geq m \geq 0.65$ mg である。又赤血球 100 万に対する血球抱合型グルクロン酸量の平均値は 0.526mg である。

Table 3 Glucuronic acid in the urine of normal adults. (Unit mg.)

| Name | Sex | Total glucuronic acid | Glucoside glucuronide | Ester glucuronide |
|---------|-----|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| K. N. | ♂ | 420 | 390 | 30 |
| Y. U. | ♂ | 380 | 330 | 50 |
| K. I. | ♂ | 480 | 470 | 10 |
| M. I. | ♂ | 400 | 310 | 90 |
| K. W. | ♂ | 320 | 300 | 20 |
| K. S. | ♂ | 270 | 270 | 0 |
| Y. M. | ♂ | 380 | 280 | 100 |
| K. N. | ♂ | 310 | 260 | 50 |
| K. T. | ♂ | 390 | 320 | 70 |
| K. U. | ♂ | 360 | 250 | 110 |
| T. S. | ♂ | 380 | 330 | 50 |
| T. E. | ♂ | 460 | 400 | 60 |
| K. O. | ♂ | 350 | 280 | 70 |
| H. O. | ♂ | 300 | 250 | 50 |
| T. O. | ♂ | 400 | 310 | 90 |
| M. Y. | ♂ | 390 | 360 | 30 |
| R. Y. | ♂ | 400 | 290 | 110 |
| G. K. | ♂ | 260 | 200 | 60 |
| T. O. | ♂ | 450 | 430 | 20 |
| T. N. | ♂ | 400 | 340 | 60 |
| Average | | 375.0 | 318.5 | 56.5 |

| | | |
|-----------------------|---------------------------|----------------|
| Total glucuronic acid | $413.3 \geq m \geq 336.7$ | ($a = 0.01$) |
| Glucoside glucuronide | $357.5 \geq m \geq 279.6$ | ($a = 0.01$) |
| Ester glucuronide | $77.7 \geq m \geq 35.3$ | ($a = 0.01$) |

2) 薬物投与による血中抱合型グルクロン酸量の変動

十二指腸虫症の患者 4 例のオーミン (1-ブロム 2-ナフトール) 1.5 乃至 2.0g 経口投与後における血液 100cc 中の全血, 血球, 血漿グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量の変動は第 2 表に示した如く, その平均値は投与前 1.9mg, 1.4mg, 0.5mg, 0.9mg, 投与後 2 時間では 2.2mg, 1.4mg, 0.8mg, 1.5mg, 投与後 9 時間では, 1.6mg, 1.4mg, 0.2mg, 0.4mg である。これらの値を検定して見ると血液 100cc 中の全血, 血漿抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量は 1% の危険率で有意の変動を示すが血球抱合型グルクロン酸量には変動が認められない。すなわち血液 100cc 中の全血, 血漿抱合型グル

クロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量はオーミン経口投与后 2 時間で最高値に達し、次で下降する。又同時に測定した赤血球数及び血色素指数には有意の変動が認められなかつた。従つてオーミン経口投与後の血中抱合型グルクロン酸量の変動は血漿抱合型グルクロン酸量の変動に由来するものと考えられる。

3) 健康人の尿中グルクロン酸排泄量

赤血球数 400 万以上の健康人 20 例における 1 日尿中総グルクロン酸、グルコシド型グルクロン酸及びエステル型グルクロン酸排泄量は第 3 表に示した如く 260~480mg, 200~470mg 及び 0~110mg で、その平均値は 375.0mg, 318.5mg 及び 56.5mg である。これらの値の信頼限界を 99% の信頼度で求めて見るとそれぞれ $413.3 \geq m \geq 336.7$ mg, $357.5 \geq m \geq 279.6$ mg 及び $77.7 \geq m \geq 35.3$ mg である。すなわち健康人の尿中には遊離型グルクロン酸は存在せずすべて抱合型グルクロン酸である。

4) 貧血患者における血液、血球及び血漿抱合型グルクロン酸量

赤血球数 400 万以下の貧血患者 18 例の血液 100cc 中の全血、血球及び血漿抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量は第 4 表に示した如くで、その平均値はそれぞれ 1.86mg, 1.53mg, 0.33mg 及び 0.55mg である。これらの値を健康人における平均値と比較すると血液 100cc 中の全血及び血球抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量は 1% の危険率で有意の減少を、血液 100cc 中の血漿抱合型グルクロン酸量は 5% の危険率で有意の減少を示す。

5) 貧血度と血液中抱合型グルクロン酸量

(イ) 血中抱合型グルクロン酸量

健康人 20 例及び貧血患者 18 例における血液 100cc 中の抱合型グルクロン酸量は第 1 図に示した如くである。これを検定して見るとその直線性は否定出来ない。又その相関係数は 0.820 である。すなわち貧血が増悪するにつれて血中抱合型グルクロン酸量は減少する。

Table 4 Glucuronide of total blood, blood cells and plasma in anemic patients. (Unit mg/100ml)

| Name | Age | Sex | Red cell Hb | | Glucuronide content in 100ml of total blood | | | Plasma 100ml | |
|---------|-----|-----|-------------------------|-----------|---|-------------|--------|--------------|------|
| | | | count ($\times 10^4$) | contt (%) | Total blood | Blood cells | Plasma | | |
| K. N | 36 | ♂ | 360 | 70 | 2.1 | 1.9 | 0.2 | 0.4 | |
| H. U | 50 | ♂ | 280 | 60 | 1.7 | 1.6 | 0.1 | 0.2 | |
| K. I | 30 | ♂ | 200 | 40 | 1.8 | 1.5 | 0.3 | 0.4 | |
| K. M | 28 | ♂ | 370 | 55 | 2.1 | 1.7 | 0.4 | 0.5 | |
| K. M | 33 | ♂ | 300 | 50 | 1.6 | 1.3 | 0.3 | 0.5 | |
| S. W | 60 | ♂ | 280 | 60 | 1.4 | 1.3 | 0.1 | 0.2 | |
| T. K | 27 | ♂ | 350 | 70 | 1.9 | 1.8 | 0.1 | 0.2 | |
| T. S | 35 | ♂ | 370 | 80 | 2.1 | 1.7 | 0.4 | 0.7 | |
| M. Y | 25 | ♂ | 300 | 55 | 2.0 | 1.6 | 0.4 | 0.6 | |
| I. K | 25 | ♀ | 210 | 40 | 1.6 | 1.2 | 0.4 | 0.6 | |
| Y. U | 39 | ♀ | 270 | 55 | 2.1 | 1.6 | 0.5 | 0.7 | |
| T. K | 35 | ♀ | 310 | 60 | 2.3 | 1.9 | 0.4 | 0.7 | |
| Y. T | 30 | ♀ | 300 | 60 | 2.2 | 2.0 | 0.2 | 0.3 | |
| T. I | 17 | ♀ | 320 | 70 | 2.3 | 1.4 | 0.9 | 0.3 | |
| K. K | 28 | ♀ | 310 | 60 | 1.7 | 1.4 | 0.3 | 0.7 | |
| T. K | 32 | ♀ | 310 | 60 | 1.8 | 1.3 | 0.5 | 1.1 | |
| M. A | 40 | ♀ | 180 | 35 | 1.1 | 0.9 | 0.2 | 0.3 | |
| T. T | 60 | ♀ | 450 | 45 | 1.7 | 1.4 | 0.3 | 0.5 | |
| Average | | | | | | 1.86 | 1.53 | 0.33 | 0.55 |

Total blood $Ts=7.79 > T_{99}$ (0.01)
 Blood cells $Ts=8.30 > T_{99}$ (0.01)
 Plasma $Ts=2.62 > T_{99}$ (0.05)
 Plasma 100ml $Ts=4.58 > T_{99}$ (0.91)

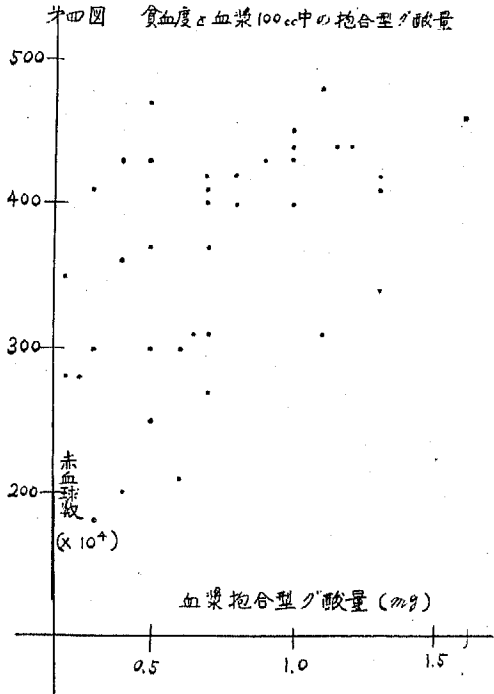
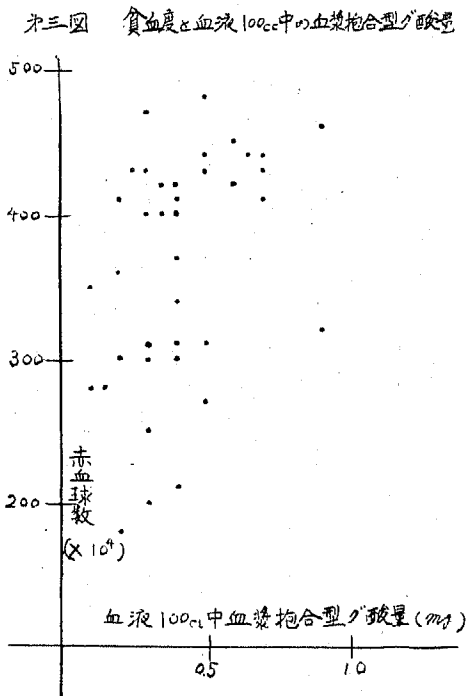
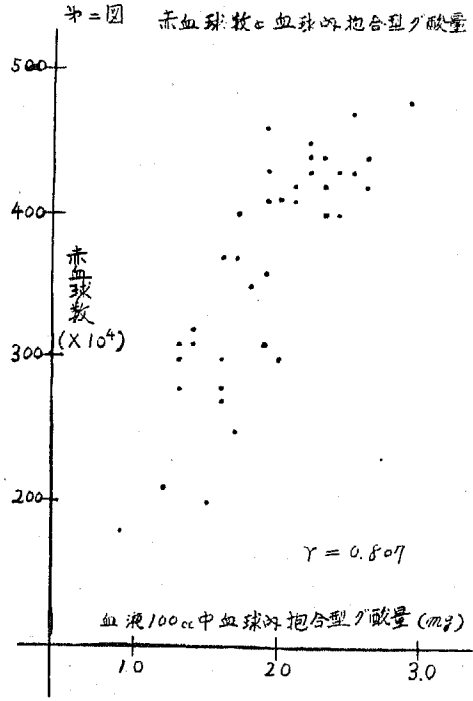
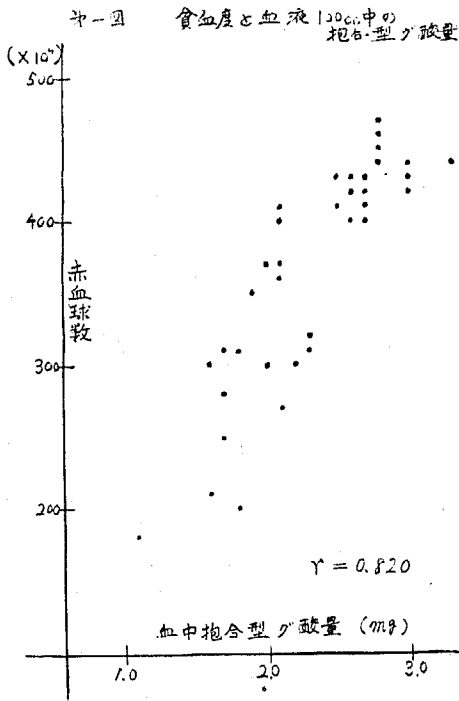
(ロ) 血球抱合型グルクロン酸量

貧血患者 18 例の血球 100 万に対する抱合型グルクロン酸量の平均値は 0.512mg であり、健康人の平均値 0.526mg との間に有意の差を示さない。

健康人 20 例及び貧血患者 18 例の赤血球数及び抱合型グルクロン酸量は第 3 図に示した如くである。これを検定して見ると有意の直線相関が成立し、その相関係数は 0.807 である。すなわち赤血球数と血球抱合型グルクロン酸量の間に関連性が認められる。

(ハ) 血液 100cc 中の血漿抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量

健康人 20 例及び貧血患者 18 例における血液 100cc 中の血漿抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量は第 3 図及び第 4 図に示した如くである。すなわち貧血が増悪するにつれて減少の傾向を示す。



考 按

血液中抱合型グルクロン酸量については Fishman ①及び井上②は血漿抱合型グルクロン酸濃度として、

又田坂は血中抱合型グルクロン酸濃度として報告している。著者の測定した成績では血液中の抱合型グルクロン酸の大半が赤血球に含まれて居り、血液中抱合型

グルクロン酸量と赤血球数との間に密接な関係が認められる。又オーミン投与の実験成績からすると薬物の投与による血液中抱合型グルクロン酸量の変動は血漿中の抱合型グルクロン酸量の変動によるものである。以上の事から血液中抱合型グルクロン酸は全血よりむしろ血漿について測定するのが適当と考えられる。貧血患者においては血液中抱合型グルクロン酸量は減少している。これは主として赤血球数の減少によるものであると考えられる。

小 括

健康人及び貧血患者における血液 100cc 中の全血、血球及び血漿抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量を測定し、又尿中グルクロン酸排泄量を測定し、次の結果を得た。

1) 健康人20例における血液 100cc 中の全血、血球及び血漿抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量はそれぞれ $2.95 \geq m \geq 2.55\text{mg}$ ($\alpha = 0.01$), $2.45 \geq m \geq 2.07\text{mg}$ ($\alpha = 0.01$), $0.61 \geq m \geq 0.37\text{mg}$ ($\alpha = 0.01$) 及び $1.15 \geq m \geq 0.65\text{mg}$ ($\alpha = 0.01$) である。

2) オーミン (1-ブロム 2 ナフトール) を投与すると血液中抱合型グルクロン酸量は増加し、ついで減少する。これは血漿抱合型グルクロン酸量の変動による。

3) 健康人20例における1日尿中総グルクロン酸、グルコシド型グルクロン酸及びエステル型グルクロン酸排泄量はそれぞれ、 $413.3 \geq m \geq 336.7\text{mg}$ ($\alpha = 0.01$), $357.5 \geq m \geq 279.9\text{mg}$ ($\alpha = 0.01$) 及び $77.7 \geq m \geq 35.3\text{mg}$ ($\alpha = 0.01$) であり、遊離のグルクロン酸は認められない。

4) 貧血患者18例における血液 100cc 中の全血、血球抱合型グルクロン酸量及び血漿 100cc 中の抱合型グルクロン酸量は健康人に比較し1%の危険率で有意の減少を示し、又血液 100cc 中の血漿グルクロン酸量は5%の危険率で有意の減少を示した。

本論文の要旨は第43回日本消化機病学会において発表した。

稿を終るに臨み松岡教授、佐竹助教授の御指導並びに長野通信病院草刈内科部長の御援助に深謝する。

文 献

- ①Fishman, W. H. et al J. Biol., Chem: 215, 527., 1955. ②井上:第24回消化器病学会口演, 1956, 4. ③田坂:第2回グルクロン酸研究会口演, 1956, 5.

Studies on the Metabolism of Glucuronic Acid (6)

Glucuronide in blood and plasma of normal adults and anemic patients, and glucuronic acid in the urine of normal adults

Masahiko Iuchi

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. M. Matsuoka)

Glucuronide in blood and plasma of normal adults and anemic patients, and glucuronic acid in the urine of normal adults were measured by Fishman's method and following results were obtained.

1) Glucuronide of total blood, blood cells and plasma in 100ml. of blood, and of 100ml. of plasma ranged from 2.1 to 3.4 average 2.75mg. (total blood); from 1.7 to 2.6, average 2.26mg. (blood cells); from 0.2 to 0.9, average 0.49mg. (plasma) in 100ml. of blood, and from 0.3 to 1.6, average 0.90mg. in 100ml. of plasma respectively.

2) The alteration of blood glucuronide after the oral administration of 1-Bromo Naphthol-2 was attributed to the change of plasma glucuronide.

3) Total glucuronic acid, glucoside glucuronide and ester glucuronide in the urine ranged from 260 to 480, average 375.0mg.; from 200 to 470, average 318.5mg. and from 0 to 110, average 56.5mg. respectively.

4) In anemic patients, glucuronide of total blood, blood cells and plasma in 100ml. of blood, and of 100ml. of plasma decreased in proportion to the severity of anemia.