

## グルクロン酸代謝に関する研究 (7)

オーミン (1-Bromo-Naphthol-2) 及びバス  
(p-Amino-Salicylic Acid) 服用患者における  
グルクロン酸代謝

昭和32年3月29日受付

信州大学医学部松岡内科 (主任: 松岡教授)  
長野逓信病院内科 (院長: 小野勤博士)  
井内 正彦

### 緒言

グルクロン酸は1902年 Embden<sup>①</sup>がフェノールとの抱合を証明した実験以来、種々の物質を抱合する事が知られて居り、又これらの抱合される物質は必ず、アルコール性OH、若しくはCOOHを具備していなければならない事が明らかにされている。又これらの基を持たない化合物は酸化、還元及び水解等によつてこれらの型に変化されてからグルクロン酸と結合すると考えられている。

グルクロン酸は抱合される物質によつてグルコシド結合及びエステル結合する事が知られている。しかしそれらの物質授与後の体内抱合型グルクロン酸の変動について直接臨床的に調べた報告は少ない。著者は第3報においてバス内服患者における体内総グルクロン酸の変動について報告したが今回OH基を有するオーミン及びCOOH基を持つバスの経口授与後における抱合型グルクロン酸の血漿濃度及び尿中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

被検者は長野逓信病院に入院した結核患者及び十二指腸虫症患者である。バス内服患者は1日にPAS-Ca 8gを4回、又十二指腸虫症患者はオーミンを1日3~4gを朝及び夜2回に分服していた。

採血は早朝空腹時に行い、尿は朝八時から翌朝八時迄蓄尿したものについて測定した。

### 実験方法

血漿抱合型グルクロン酸の測定はFishman<sup>②</sup>のナフトレゾルミンによる発色法を用い、又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を用い、光電比色計により比色測定した。

### 実験成績

- 1) 血漿抱合型グルクロン酸濃度  
(イ) 十二指腸虫症患者11例におけるオーミン内服

前、内服後2時間及び9時間における血漿抱合型グルクロン酸濃度は第1表に示した如く0.2~1.3mg/dl, 0.8~2.1mg/dl及び0.2~0.7mg/dlであり、その平均値は0.65, 1.39及び0.40mg/dlである。この値から要因分析を行つて見ると1%の危険率で有意の変動を示す。すなわち血漿抱合型グルクロン酸濃度は内服後2時間においては増加しているが9時間目においては減少し、内服前の平均値より低い値を示す。又オーミン内服前の血漿抱合型グルクロン酸濃度は健康人20例における平均値 $1.15 \geq m \geq 0.65$ mg/dl ( $\alpha=0.01$ )、(第6報において報告)と比較検討して見ると5%の危険率で有意の減少を示す。これは十二指腸虫症患者に認められた貧血の為と考えられる。

Table 1 Glucuronide of plasma in the patients taking 1-Bromo-Naphthol-2. (Unit mg./100ml.)

Name	Before	After the administration	
		2 hours	9 hours
T. K.	1.1	1.7	0.2
T. S.	0.4	0.9	0.3
K. K.	0.7	1.5	0.4
Y. I.	1.3	1.7	0.7
Y. T.	0.3	1.6	
K. N.	0.7	2.1	
S. T.	0.3	1.0	
T. S.	0.7	0.8	
T. K.	0.2	0.4	
Y. N.	0.4	1.5	
A. H.	1.0	1.1	
Average	0.65	1.39	0.40

Factor	SS	DF	MS
Time	6.33	3-1 = 2	3.165**
Error	0.34	26-3 = 23	0.015
Total	6.67	26-1 = 25	

(ロ) 結核患者9例のバス内服后時間における血漿抱合型グルクロン酸濃度は第2表に示した如く, 0.3~1.4mg/dlで, その平均値は0.83mg/dlである。これを健康人20例の平均値  $1.15 \geq m \geq 0.65$ mg/dl ( $\alpha=0.01$ ) (第6報において報告) と比較検定して見ると両者の間に有意の差は認められない。又バス内服后9時間においても同様の値であつた。

Table 2 Glucuronide of plasma in the patients taking PAS. (Unit mg./100ml.)

Name	Glucuronide content
K. T.	1.1
Y. S.	0.9
R. M.	0.4
R. T.	0.3
T. S.	0.7
A. K.	0.9
K. T.	1.0
K. K.	1.4
T. K.	0.8
Average	0.83

## 2) 尿中グルクロン酸排泄量

(イ) 十二指腸虫症患者15例におけるオーミン内服前及び内服后3日目の1日の尿中の総グルクロン酸, 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表に示した如く内服前280~490mg, 200~400mg及び30~100mg, 内服后3日目においては680~2300mg, 520~1700mg及び0~600mgであり, その平均値は内服前375, 315, 60mg, 内服后3日目においては1468, 1253及び215mgである。これらの値を比較検定して見ると内服3日后日目においては何れも内服前の値よりも1%の危険率で有意の増加を示している。即ちオーミン内服后においてはエステル型グルクロン酸及びグルコシド型グルクロン酸何れも増加しているが主としてグルコシド型グルクロン酸が増加する。

(ロ) 結核患者10例におけるバス内服時の1日の尿中の総グルクロン酸, 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4表に示した如く750~1210mg, 380~750mg及び290~600mgであり, その平均値は911, 487及び414mgである。これらの値を健康人20例における平均値  $413.3 \geq m \geq 336.7$

Table 3 Glucuronic acid in the urine of the patients taking 1-Bromo-Naphthol-2. (Unit mg.)

Name	Before			3rd day after daily administration		
	Total glucuronic acid	Glucoside glucuronide	Ester glucuronide	Total glucuronic acid	Glucoside glucuronide	Ester glucuronide
K. N.	320	290	30	1290	990	300
H. K.	310	250	60	1800	1750	50
S. Y.	420	370	50	1140	1100	40
K. M.	290	200	90	1350	1300	50
K. M.	430	400	30	800	800	0
T. Y.	370	320	50	1430	1200	230
R. K.	380	330	50	1180	1080	100
U. S.	330	280	50	1200	1050	150
Y. T.	460	430	30	1710	1310	400
K. K.	360	290	70	1460	1230	230
T. K.	280	200	80	680	520	160
M. S.	340	260	80	1760	1400	360
K. H.	420	370	50	2100	1850	250
Y. N.	430	330	100	1820	1510	310
T. S.	490	400	90	2300	1700	600
Average	375	315	60	1468	1253	215

Total glucuronic acid  $Ts=9.24 > t_{28} (\alpha=0.01)$

Glucoside glucuronide  $Ts=9.88 > t_{28} (\alpha=0.01)$

Ester glucuronide  $Ts=3.69 > t_{28} (\alpha=0.01)$

( $\alpha=0.01$ ),  $357.5 \geq m \geq 279.6$  ( $\alpha=0.01$ ) 及び  $77.7 \geq m \geq 35.3\text{mg}$  ( $\alpha=0.01$ ): 第6報において報告)と比較検定して見ると何れも1%の危険率で有意の増量を示す。又これらの患者の中5例におけるパス内服前及び内服後4日目の1日の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5表に示した如くであり, その平均値は内服前402, 310及び92mg, 又内服後4日目においては860, 446及び414mg, である。これらの値を検定して見ると内服後4日目においては何れも内服前よりも1%の危険率で有意の増量を示す。即ちパス内服後エステル型グルクロン酸及びグルコシド型グルクロン酸何れも尿中に増加するが主としてグルコシド型グルクロン酸

が増加する。

考 按

オーミンを内服した患者の尿中にはグルコシド型グルクロン酸が多く排泄される。これは主としてグルコシド結合した為と考えられる。パス内服患者の尿中にはエステル型グルクロン酸が多く排泄される。これはパスがグルクロン酸と結合する場合主としてエステル結合するものと考えられる。以上の事からOH基を有する物質はグルクロン酸と結合する場合, 主としてグルコシド結合をし, 又COOH基を持った物質はグルクロン酸と結合する場合主としてエステル結合するものと考えられる。

パス内服患者のグルクロン酸排泄量がオーミン内服患者のそれよりも少ないのはパスは大分が尿中に部そのまゝのパス<sup>③④⑤</sup>及びアセチル化されたパス<sup>⑥</sup>として排泄され, 一部がグルクロン酸と結合する為と考えられる。又パス内服患者の血漿抱合型グルクロン酸濃度は健康人との間に有意の差を示さない。これはパス内服者の多くに認められた貧血の為及びパスの一部分のみがグルクロン酸と結合する為と考えられる。

小 括

オーミン及びパス内服患者の血漿抱合型グルクロン酸濃度及び尿中グルクロン酸排泄量を測定して次の結果を得た。

1) オーミン内服後2時間においては血漿抱合型グルクロン酸濃度は増加しているが9時間後においては内服前の値より減少している。パス内服患者の血漿抱合型グルクロン酸濃度は健康人との間に有意の差を示さない。

2) オーミン内服患者の尿中にはグルコシド型グルクロン酸が多く排泄される。

Table 4 Glucuronic acid in the urine of the patients taking PAS. (Unit mg.)

Name	Total glucuronic acid	Glucoside glucuronide	Ester glucuronide
Y. S.	850	460	390
T. S.	1260	750	510
Y. K.	750	410	340
R. T.	790	400	390
R. M.	820	380	440
T. S.	1020	420	600
T. K.	800	390	410
K. K.	1210	690	520
K. T.	850	500	350
A. K.	760	470	290
Average	911	487	424

Total glucuronic acid  $T_s=13.68 > t_{95}$  ( $\alpha=0.01$ )

Glucoside glucuronide  $T_s=3.80 > t_{95}$  ( $\alpha=0.01$ )

Ester glucuronide  $T_s=15.20 > t_{95}$  ( $\alpha=0.01$ )

Table 5 Glucuronic acid in the urine of the patients taking PAS.

(Unit mg.)

Name	Before			4th day after daily administration		
	Total glucuronic acid	Glucoside glucuronide	Ester glucuronide	Total glucuronic acid	Glucoside glucuronide	Ester glucuronide
R. M.	390	310	80	820	380	440
T. S.	380	300	80	1020	420	600
T. K.	410	300	110	850	500	350
Y. S.	470	350	120	850	460	390
A. K.	360	290	70	760	470	290
Average	402	310	92	860	446	414

Total glucuronic acid  $T_s=9.66 > t_{95}$  ( $\alpha=0.01$ )

Glucoside glucuronide  $T_s=5.83 > t_{95}$  ( $\alpha=0.01$ )

Ester glucuronide  $T_s=6.08 > t_{95}$  ( $\alpha=0.01$ )

パス内服患者の尿中には主としてエステル型グルクロン酸が増加する。

稿を終るに臨み松岡教授、佐竹助教授の御校閲並びに長野通信病院草刈部長の御援助を深謝する。

#### 文 献

- ①Embden: Hofmeister Beitrage, 2, 1902.  
 ②Fishman, W. H. et al.: J. Biol. Chem., 215: 527, 1955.  
 ③Lehman: C. A. 41: 1334, 1947. ④Alin, K. and H. Dift: Nord. Med. Ark. 33: 151, 1947.  
 ⑤小沢: 第6回日本薬学会口演, 1953. ⑥Venkatalaman, A.: J. Biol. Chem. 173: 641, 1948

## Studies on the Metabolism of Glucuronic Acid (7)

Metabolism of glucuronic acid in patients taking 1-Bromo-Naphthol-2 and PAS

Masahiko Iuchi

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

- 1) Glucuronide of plasma increased on the second hour after the oral administration of 1-Bromo-Naphthol-2.
- 2) Glucuronide of plasma in the patients taking PAS proved normal.
- 3) Glucoside glucuronide in the urine increased after the oral administration of 1-Bromo-Naphthol-2.
- 4) Ester glucuronide in the urine increased after the oral administration of PAS.

## 手術侵襲と血液異常凝固並びにその防禦機転について

### 第1編 手術侵襲の血液凝固性に及ぼす影響

昭和32年4月18日受付

信州大学医学部 丸田外科教室  
中 村 康 雄

#### 緒 言

手術侵襲により発生する血液異常凝固には、血栓々塞症と出血性傾向とがあつて、これらは時として手術死亡の原因となる事がある。このうち術後血栓々塞症は手術の進歩<sup>①②③④</sup>、大量補液<sup>⑤⑥</sup>、抗生剤の使用<sup>⑦~⑩</sup>等により欧米でも本邦でも最近次第に増加の傾向にある<sup>⑪⑫⑬⑭</sup>。余は手術侵襲と血液異常凝固との因果関係を追求すると共に、術後の血液異常凝固に対する生体の防禦機転を明らかにせんとして本実験を企図した。

本編に於ては主として手術侵襲により血液凝固性が如何に変動するか、又 Virchow<sup>⑮</sup>以来血栓々塞症発生の有効な因子として考えられている血液凝固性がどの様に变化した場合に血栓々塞症が発生するかを追求した。

#### 実 験 方 法

手術に際して行われる麻酔<sup>⑯⑰</sup>、大量輸血<sup>⑱</sup>、高張液輸液<sup>⑲</sup>、抗生物質の投与<sup>⑳㉑</sup>、ACTH、Cortisone 等のホルモン剤使用<sup>㉒㉓</sup>等が血液凝固機転に著しい影響を及ぼすので、これ等の影響を除外す

る為に、0.5% 塩酸プロカイン(アドレナリンを添加しない)の局所麻酔のみにより手術を施行し、輸血、輸液を行わなかつた各種甲状腺疾患を実験材料として、入院時、手術前日、手術直前、術中、手術直後、術後7日迄毎日、及び術後10日に血液凝固時間、Heparin 加血液凝固時間、Heparin Sensitivity 及び血漿凝固時間等を追求し併せて流血中好酸球数の変動を観察して血液凝固時間と副腎皮質機能との関係を追求した。

血液凝固時間測定法には、Lee-White の方法<sup>㉔</sup>、Lee-White の変法<sup>㉕</sup>、De Takats の方法<sup>㉖</sup>、Jaques の方法<sup>㉗</sup>、Shea の方法<sup>㉘</sup>等があるが、これらの方法を参考としてその長所を採用して血液凝固時間、Heparin 加血液凝固時間及び Heparin Sensitivity を次の如き方法で同時に測定した。即ち口径10mm、長さ100mm の清浄な乾燥試験管4本を用い、第3及び第4試験管には Heparin 1r 及び 2r を溶解した生理的食塩水を夫々0.1cc 宛注入しておき、各試験管は37°Cの恒温の有蓋法瓶に入れて直立しておく、次に正中静脈より1/1針を用いて採血を行う。この際、注射器及び針は生理的食塩水にてうるおした後に空気及び食塩