

るのではないかと思う。

以上で週期的増減に関する考察は終るが、次に一定面積中の細胞数に関して述べ様と思う。第四図は一定面積中に於ける蛙の腹皮の重層扁平上皮の胚芽層に於ける細胞の数のグラフであるが、それに依ると例外的に細胞数の多いものや、少ないものはあるが大部分の蛙では、一定面積中に1200~1300個までの細胞をもっていることがわかる。そしてこれを中心として漸増又は漸減する分布曲線を示している。即ち蛙の大小にかゝらず単位面積中の細胞数はそれ程大きい個体差を示さないということが出来ると思う。しかし一定面積中に見られる有糸核分裂の数は第一表又は第一図を見ても明かなように非常に個体差の大きいものである。しかも一定面積中の細胞総数とその場合に見られる有糸核分裂の数とは必ずしも比例しないから、前述した如く有糸核分裂数の時間的増減を見るには、今回私が行つたように一定面積中の細胞総数に対する有糸核分裂数の比率を求めるような面倒なことをしなくても一定面積中の有糸核分裂の総数を検べるだけで充分であつたのである。

#### 総合的結語

以上述べたことを総括すれば次の如くである。

トノサマガエルの腹皮の上皮の剝離標本を作つて、一定面積中の胚芽層の細胞総数とその中に散見する有糸核分裂数を観察して、有糸核分裂数の週期的増減を

調べた結果、有糸核分裂数は或る週期を以て減するようではあるがその週期は文献に挙げられたものと必ずしも一致しないことを認めた。更に同じ時刻のものを見てもその数値には個体差が多く、このことが増減の週期の一致しない一因をなしていると考えられる。そしてこのように個体差が非常に大きいのは細胞の増殖が有糸核分裂によるものゝ外に無糸核分裂によるものが多いことに起因しているのではないかと考えている。

尚単位面積中の胚芽層の細胞総数の個体差は少いから有糸核分裂の時間的増減を知る為には今回私が行つた様に百分比を求める必要は少いと思う。

稿を終るに当り御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました恩師尾持教授に深き感謝の意をさしげます。

#### 文 献

- ①尾持昌次、小島徹、井上智弘；我等の分離上皮永久標本作製法 信州医学雑誌1巻1号 1952、②尾持昌次、高木定夫；核分裂数ノ週期的増減ニ関スル実験的研究 大阪医学会雑誌36巻5号 1937、③尾持昌次、谷奥博；核分裂数ノ週期的増減ニ関スル実験的研究 大阪医学会雑誌37巻11号 1938、④尾持昌次；核分裂数の週期的増減について 解剖学雑誌25巻4号 1950、⑤木田義雄；核分裂ノ週期的増減ニ就テ 大阪医学会雑誌35巻9号 1936。

## グルクロン酸代謝に関する研究 (3)

### PAS服用患者におけるグルクロン酸代謝

昭和30年3月16日 受付

信州大学医学部第二内科学教室 (主任 大島良雄教授)

長野通信病院内科 (院長 小野 勤博士)

井 内 正 彦

## Studies on the Metabolism of Glucuronic Acid (3)

### Metabolism of Glucuronic Acid in Patients with Tuberculosis Using PAS Perorally

Masahiko IUTI

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Y. Oshima)

Influence of PAS on the metabolism of glucuronic acid was studied with Fishman's method in patients with tuberculosis and following results were obtained.

1) Elimination of glucuronic acid in the urine and glucuronic acid content in the blood were normal in the patients to whom PAS was not administered.

2) Elimination of glucuronic acid in the urine of patients taking PAS was significantly increased.

3) Glucuronic acid content in the blood of patients using PAS was decreased, especially in the patients with side reactions.

4) Following the administration of glucuronic acid parenterally or perorally to the patients who were suffering from side effects the fall in the glucuronic acid content in the blood was recovered in a week and the side reactions disappeared.

緒 言

PASを内服している結核患者の尿中に還元性物質が排泄され、ニーランデル反応陽性の場合がある事は、はやくから認められておりその本態については葡萄糖である、又はグルクロン酸である等種々論議されている。しかしながら結核患者に関して生体のグルクロン酸の動行を直接臨床的に検索した研究は少い。私は結核患者の尿中グルクロン酸排泄量及び血液中グルクロン酸濃度を測定し、正常人と比較検討を行ったので、その結果について報告する。

検査対象

被検者の大部分は長野通信病院及び沼津脳病院における入院患者であり、一部は同病院の外來患者である。PAS服用患者は1日に8g乃至10gのPAS-Naを服用していた。又健康対照例は同病院の勤務者である。

採血は空腹時に行い、尿は朝八時から翌朝八時迄蓄尿したものについて検査を行った。

検査方法

血液及び尿中グルクロン酸の測定はFishmanのナフトレゾルシンによる発色法を用い、光電比色計により比色測定を行った。(Filterは570m $\mu$ )

検査成績

1) 尿中グルクロン酸排泄量

健康人における1日の尿中グルクロン酸排泄量は第

Chart 1 Daily eliminaton of glucuronic acid in the urine of patients with tuberculosis. (unit:mg)

Patients not taking PAS.		Patients taking PAS.	
Case No.		Case No.	
1	350	1	840
2	380	2	1500
3	310	3	440
4	330	4	650
5	300	5	760
Average	334	6	600
		7	550
		8	950
		9	660
		10	580
		Average	753
		Case No.1, 2, 5, 8, Nylander R (+) in the urine.	

1報において報告した如く、406.2mg $\geq$ m $\geq$ 327.8mg ( $\alpha=0.01$ )である。PASを服用していない結核患者5例の1日の尿中グルクロン酸排泄量は第1表の左に示した如くであり、その平均値は334mgで健康人平均値との間に有意の差を示さない。PASを服用している結核患者10例における1日の尿中グルクロン酸排泄量は第1表の右に示した如くであり、その平均値は753mgで、健康人の平均値と比較して見ると1%の危険率で有意の増量を示している。この中1日の排泄量760mg以上の4例は尿ニーランデル反応陽性であつた。しかし空腹時血糖値は正常、又尿中糖陰性であつた。又PAS内服を中止した2例は1週間后グルクロン酸排泄量が減少し、正常値に復するとニーランデル反応は陰性となつた。以上の事から之等の患者における陽性ニーランデル反応はグルクロン酸によるものと思われる。種々のグルクロン酸濃度における尿ニーランデル反応を調べて見ると尿1ccの中0.7mg以上のものは常に陽性であつた。

2) 血中グルクロン酸濃度

健康人55例の血液中グルクロン酸濃度は第2表に示した如くであり、その平均値の信頼限界を99%の信頼

Chart 2 Glucuronic acid content of blood in normal adults. (unit mg/100ml)

Case No.		Case No.		Case No.	
1	7.7	21	6.7	41	6.3
2	5.0	22	6.5	42	7.2
3	7.8	23	8.0	43	6.7
4	6.4	24	7.5	44	6.7
5	8.0	25	6.0	45	6.9
6	6.7	26	7.6	46	7.3
7	8.5	27	8.0	47	7.4
8	6.3	28	8.0	48	6.0
9	7.5	29	6.0	49	6.3
10	8.0	30	7.6	50	6.5
11	7.0	31	6.7	51	9.1
12	7.5	32	6.2	52	7.3
13	6.4	33	5.9	53	7.0
14	6.0	34	7.1	54	9.8
15	6.0	35	6.9	55	6.0
16	7.2	36	6.7		
17	6.5	37	7.5		
18	5.8	38	6.7		
19	8.0	39	7.0		
20	8.0	40	7.5		

7.42 $\geq$ m $\geq$ 6.65 ( $\alpha=0.01$ )

度で求めて見ると 7.42mg/dl と 6.65mg/dl の間にある。PAS を服用しない結核患者の15例の血液中グルクロン酸濃度は第3表の左に示した如くであり、その平均

Chart 3 Glucuronic acid content in the blood of the patients with tuberculosis. (unit: mg/100ml)

Patients not taking PAS		Patients taking PAS	
Case No.		Case No.	
1	7.6	1	6.5
2	5.6	2	3.5
3	7.5	3	5.6
4	6.2	4	6.2
5	6.1	5	6.7
6	5.9	6	7.7
7	9.1	7	6.5
8	8.4	8	6.6
9	5.5	9	5.3
10	10.0	10	6.6
11	5.5	11	4.9
12	6.4	12	5.0
13	10.0	13	5.9
14	5.4	14	4.3
15	7.9	15	6.1
Average	7.14	16	5.9
		17	5.8
		18	5.3
		19	6.1
		20	7.2
		21	7.1
		22	5.0
		Average	5.90

値は 7.14mg/dl で正常人平均値との間に有意の差を示さない。

PAS を服用している結核患者22例の血液中グルクロン酸濃度は第3表の右に示した如くであり、その平均値は 5.90mg/dl で正常人の平均値に比し1%の危険率で有意の減少を示す。この中PASの副作用の認められた7例及び副作用の認められない7例の血液中グルクロン酸濃度は第4表に示した如くである。その平均値は各 5.54mg/dl と 6.56mg/dl である。この両者の標本値を比較検定して見ると第4表の中段に示した如く5%の危険率で副作用の認められた患者の血液中グルクロン酸濃度が低いと云う事が出来る。

FASの副作用が認められた患者にグルクロン酸 400mg の皮下注射、又は 1g の内服を連日行つて

見ると、2日乃至4日の間に副作用が消失したものは7人中5人あつた。400mgのグルクロン酸を連日注射して副作用の消失した4例の、注射を始めてから7日目における血液中グルクロン酸濃度は第4表の右に示した如くであり、その平均値は 6.55mg/dl である。この成績とPASの副作用の認められない患者の血液中グルクロン酸濃度を比較検定して見ると両者の間に有意の差を示さない。この4例におけるグルクロン酸の注射前及び注射後の成績から要因分析を行つて見ると第4表の下段の如くなる。即ち5%の危険率で時間による変動が有意である。以上の成績からPASの副作用の認められる患者にグルクロン酸の注射を行うと、血液中グルクロン酸濃度は増量しの副作用の認められない患者の血液中グルクロン酸濃度との間に有意の差を認めなくなることがわかる。

考案

PAS を内服している結核患者の尿中に排泄される還元性物質の本態について G Robel<sup>⑤</sup> はランゲルハンス島の障得による糖尿であると報告し、館石,<sup>③⑦</sup> 楠,<sup>⑥⑩</sup> 山崎,<sup>⑨</sup> 小川,<sup>⑫</sup> は大部分は腎性の糖尿であり無害であると報告している。しかし有馬,<sup>①</sup> 寺田,<sup>⑧</sup> 吉原,<sup>④</sup> 高橋,<sup>⑪</sup> 鏡山<sup>⑬</sup> は大部分は抱合グルクロン酸によるものである事を報告している。私がニールンデル反応陽性の4例を調べた成績においては空腹時血糖値は正常、尿中糖陰性、PASの服用中止后グルクロン酸排泄量が減少し正常値にもどるとニールンデル反応は陰性になる事より、之等の患者における陽性ニール

Chart 4 Glucuronic acid content in the blood of the patients with tuberculosis taking PAS. (unit:mg/100ml)

Patients without side reactions	Patients with side reactions		On the seventh day after the daily injection of glucuronic acid. (400mg per day.)
	Case No.	Case No. Side reactions,	
1	7.7	1 Gastrointestinal disorder	6.2
2	6.6	2 "	6.9 7.3
3	6.6	3 "	5.3 6.4
4	6.1	4 Fruption	4.9 6.6
5	5.9	5 Gastrointestinal disorder	4.3 6.7
6	6.5	6 Eruption, Fever	5.0
7	6.5	7 Gastrointestinal disorder	6.2
Average	6.56	Average	5.54 6.55

$T_s = 2.55 > 2.19 T_{12} (0.05)$

factor	SS	DF	MS	Level of Significance: 0.05
time	392	2-1=1	392*	
error	314	8-2=6	52.3	
total	708	8-1=7		

ンデル反応はグルクロン酸によるものと思われる。

PASは Lehman が1946年臨床的に応用して以来結核の治療上重要な位置を占めている。しかし胃腸障碍、発疹、発熱、黄疸等の副作用が認められ、その副作用の本態については胃腸粘膜の刺激、又はアレルギー性、又は体質的因子によるものである等と云われて来ている。有馬<sup>①</sup>は肝還流実験においてPASの大部分はグルクロン酸により抱合解毒されその抱合部位は肝である事を報告している。私の調べた成績においてPASの副作用の認められる患者の血液中グルクロン酸濃度は副作用の認められない患者の血中濃度より低い。又グルクロン酸を服用する事により、大部分は副作用が消失し、血液中グルクロン酸濃度は増加し副作用の認められない患者の血液中濃度との間に有意の差を認めなくなつた。以上の事からPASの副作用の一部は体内のグルクロン酸の欠乏によるものではないかと考えられる。

#### 小 括

結核患者の血液中グルクロン酸濃度及び尿中グルクロン酸排泄量を Fishman の方法により測定し、次の結果を得た。

1) PASを服用しない結核患者の血液中グルクロン酸濃度及び尿中グルクロン酸排泄量は健康人との間に有意の差を示さない。

2) PASを服用している結核患者の尿中グルクロン

酸排泄量は1%の危険率で健康人よりも増量している。又著者の調査した患者における尿の陽性ニールンデル反応はグルクロン酸によるものであると考えられる。

3) PASを服用している結核患者の血液中グルクロン酸濃度は健康人よりも有意の差を以つて低い。殊にPASの副作用が認められる患者において顕著である。

4) PASの副作用の認められる患者にグルクロン酸を注射すると血液中グルクロン酸濃度は増量し、副作用は消失する。

摺筆するにあたり大島教授の御校閲を深謝する。

#### 文 献

- ①有馬：福岡医学雑誌，42-11：977，1951。 ②Jean Desbordes：Presse med.，63：1303，1951。 ③鎗石：日本医事新報，1482：3161，1952。 ④吉原：臨床内科小児科，8：419，1953。 ⑤G. Robel：Landeskrankenhaus Heiligenhaufen Tbk. Arzt，7-4：224，1953。 ⑥楠：第49回日本内科学会発表，1952。 ⑦鎗石：治療，35-5：532，1953。 ⑧寺田：新潟医学会雑誌，66-3：178，1953。 ⑨山崎：日本内科学会雑誌，5：242，1953。 ⑩楠：日本内科学会雑誌，9：656，1954。 ⑪高橋：結核，29：39，1954。 ⑫小川：結核，29：16，1954。 ⑬鏡山：日本内科学会雑誌，11：948，1955。

## グルクロン酸代謝に関する研究 (4)

### リウマチ患者におけるグルクロン酸代謝

昭和30年4月27日受付

信州大学医学部第二内科学教室 (主任 大島良雄教授)  
長野通信病院内科 (院長 小野勤博士)

井 内 正 彦

## Studies on the Metabolism of Glucuronic Acid (4)

### Metabolism of Glucuronic Acid in Rheumatic Patients

Masahiko IUTI

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University.  
(Director: Prof. Y. Oshima)

1) Glucuronic acid content of blood was studied with Fishman's method in 15 cases of chronic rheumatoid arthritis and 10 cases of rheumatic fever.

It ranged from 5.2 to 8.1 mg/100ml, 6.65 mg/100ml in average and no significant difference was shown between the normal controls (6.65-7.42 mg/100ml) and the rheumatic patients.

Elimination of glucuronic acid in the urine was studied in two cases but proved normal (340 mg and 400 mg per day).