

# グルクロン酸代謝に関する研究 (1)

ヒロポン中毒におけるグルクロン酸代謝

昭和30年2月17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

### (1) Metabolism of Glucuronic Acid in Philopon (Phenyl-isopropyl-methylamine) Addiction

Masahiko IUTI

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

Influence of Philopon on the metabolism of glucuronic acid was studied with Fishman's method in patients with chronic Philopon addiction, healthy men and rabbits, and following results were obtained:

- 1) Elimination of glucuronic acid in the urine of patients was proved to increase, but it decreased gradually after the disuse of the Philopon and returned to the normal level in five days.
- 2) Glucuronic acid content in the blood of the patients decreased in the first few days following the admission to the hospital and then increased.
- 3) After the injection of Philopon glucuronic acid content in the blood of healthy men and rabbits decreased temporarily and then increased gradually.

#### 緒 言

グルクロン酸が種々の物質を抱合する事により無毒化する事実は Embden の肝遊流実験に於て Phenol との抱合を証明した実験以来多くの知見が得られ、近時ますます臨床的にも重要性が認められて来ている。然し種々の中毒に関して臨牀的に生体のグルクロン酸の動行を検索した研究は少い。私は慢性ヒロポン中毒患者を扱う機会を得たのでグルクロン酸の血中濃度及び尿中排泄量を測定し正常人と比較検討を行い、又正常人及び動物に於けるヒロポン注射後の血液乃至尿中グルクロン酸の変化について研究した。

#### 検査対象

患者は沼津脳病院に収容せられた慢性ヒロポン中毒患者で全例男子、年齢は19才から35才、収容前は1日平均10乃至20本を最短2ヶ月最長12ヶ月間静脈注射を行つて居り、入院後は隔離以外特別の治療を行っていない。健康対照例は沼津脳病院及び長野通信病院の勤務者である。

#### 検査方法

血液及び尿中グルクロン酸の測定は Fishman<sup>①</sup> のナフトレゾルシンによる発色法を用い、光電比色計により測定を行つた。(Filter 570m $\mu$ )

採血は早朝空腹時に行い、尿は朝8時から翌朝8時

迄蓄尿したものにつき検査を行つた。

#### 検査成績

1) 尿中排泄量 健康人についてのグルクロン酸尿中排泄量は Mangham, Evelyn, Brown,<sup>②</sup>等の100例の観察によると375~486mgであり、高林<sup>③</sup>によると475~161.5mg平均272.1mgである。私が10人について調べた成績では第1表の上左に示した如く320~430mg、平均365mg、その信頼限界は99%の信頼度で406.2mgと327.8mgの間にある。

ヒロポン中毒患者の尿中グルクロン酸排泄量は第1表上右に示した如くである。即ちヒロポン最終注射日より第2日目では平均値526.5mgで正常人平均値に比し1%の危険率で有意の増量を認める。この尿中排泄量増加の傾向は第4日目に於ても認められるが、第5日目以後は減少し正常人平均値との間に有意の差を認めない。阪大佐野氏等<sup>④</sup>は慢性ヒロポン中毒患者で尿中ヒロポンの証明せられるのは15mg 静脈注射後60乃至90時間であると云い、私がベークロマトグラフ法<sup>⑤</sup>で調べた成績では4日目迄証明する事が出来た。以上の事から尿中グルクロン酸排泄量の増加はグルクロン酸抱合によるヒロポン解毒のあらわれであろうと考えられる。これらの患者の中第2、第5、第8日目に尿中グルクロン酸排泄量を測定した3例につき時間

と個体との要因分析を行つて見ると第1表下に示した如く5%の危険率で時間の因子が有意である事即ち入院後日を追つて排泄量が減少する事が判る。

Chart 1. Daily elimination of glucuronic acid in the urine (unit: mg)

Control healthy persons		Patients	Days after disuse of the drug			
			2	4	5	8
1	350	1	480		400	320
2	400	2	500		340	350
3	430	3	550		400	400
4	420	4			380	
5	370	5	500	500		
6	320	6		550		
7	350	7		380		
8	320	8	700			
9	340	9	520			
10	370	10	480			
		11	500			
406.2 ≥ m ≥ 327.8 (α=0.01)		Average	526.5	476.7	380.0	345.5

Case 1-3

Factor	SS	DF	MS	level of significance
Time	288.89	3-1=2	144.45*	0.05
Individual	44.23	3-1=2	22.42	
Error	45.11	2×2=4	11.28	
Total	378.23	9-1=8		

2) 血液中グルクロン酸濃度 正常人についてはRatsch<sup>②</sup>は100例の平均は7.5mg/dl, Fishman<sup>①</sup>は100例の平均は6.1mg/dlと報告している。私の調べた健康人5例の成績では第2表の如く日による変動を含めて5.0mg/dlと8.0mg/dlとの間にある。この成績から時間と個体について要因分析を行つて見ると時間についても個体についても有意の動揺を見出し得ない。そこで平均値の信頼限界を99%の信頼度で求めて見ると正常人の血中濃度は7.45mg/dlと6.43mg/dlの間にある。

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

Case No.	Daily changes			
	1	2	3	4
1	7.0	7.0	6.5	6.5
2	5.0	7.5	5.8	8.0
3	7.8	6.4	8.0	7.5
4	6.4	6.0	8.0	6.0
5	8.8	6.0	6.7	7.6

7.45 ≥ m ≥ 6.43 (α=0.01)

慢性ヒロポン中毒患者8名について最終ヒロポン注射後第2日目, 第4日目, 第7日目に採取した血液のグルクロン酸濃度は第3表の如くである。この成績から個体と時間について要因分析を行つて見ると第3表下段の如くなり, 個体については有意の差なく時間に

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

Case No.	Days after the disuse of the drug		
	2	4	7
1	5.1	6.0	7.5
2	7.5	7.5	8.0
3	5.5	6.0	7.0
4	6.0	6.0	9.0
5	8.0	6.5	8.5
6	7.5	5.8	6.8
7	8.0	5.7	7.4
8	7.5	6.0	7.1
Average	6.86	6.12	7.86

Factor	SS	DF	MS	level of significance
Time	9.46	3-1=2	4.73**	0.01
Individual	6.77	8-1=7	0.96	
Error	9.99	2×7=14	0.71	
Total	26.22	24-1=23		

について1%の危険率で有意の差を認める事が出来る。第2日目, 第4日目, 第7日目の血中濃度平均値はそれぞれ6.88mg/dl, 6.12mg/dl, 7.86mg/dlでありこれを正常人平均値と比較すると第2日目では有意の差なく, 第4日目では1%の危険率で有意の減少を, 第7日目では同じく1%の危険率で有意の増加を見る。即ち患者の血中グルクロン酸濃度は最終ヒロポン注射後一時減少し次で増量すると云う事が出来る。如何なる機転によりかかる変動を生ずるかについては目下のところ不明なるもこれについては今後ヒロポンのみならず種々の薬物中毒について比較検討して見たいと思つている。尚ヒロポン中毒患者で尿中排泄量と血中濃度を同時に測定し得たものにつき両者の相関々係を調べたが明かなる相関々係を見出し得なかつた。

人体実験

被検者は沼津脳病院及び長野通信病院に勤務する健康な医師及び看護婦である。早朝空腹時体重10kg毎にのヒロポンの静脈注射を行い血液及び尿中抱合グルクロン酸の変化につき調べた。対照として健康人5人づつ10人について20%葡萄糖液及び生理的食塩水20cc静脈注射を行うも血液グルクロン酸濃度(注射後2時間まで)及び尿中排泄量(注射後4時間まで)は有意の

変化を示さなかつた。(表 4. b. c.)

Chart 4 a. Glucuronic acid content in the blood of healthy persons following the injection of Philopon (unit:mg/100ml)

Case No.	after the injection of Philopon					
	before	15min	30	45	60	90
1	7.6	5.8	6.0	7.1	8.0	7.6
2	6.7	5.2	6.0	6.2	6.9	6.7
3	6.2	5.2	5.6	5.9	6.7	6.3
4	7.6		6.0		7.8	7.6
5	6.9		5.5		6.8	
Average	7.0	5.4	5.8	6.4	7.2	7.1

Factor	SS	DF	MS	level of significance
Time	1261.	6-1=5	252.2**	0.01
Error	151	25-6=19	7.9	
Total	1412	25-1=24		

Chart 4 b. Glucuronic acid content in the blood of healthy persons following the intravenous injection of 20% glucose solution (unit: mg/100ml)

Case No.	after the injection of glucose solution				
	before	30min.	60	90	120
1	6.7	6.7	6.6	6.7	6.7
2	7.0	7.0	7.0	7.1	7.0
3	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
4	6.3	6.2	6.3	6.3	6.2
5	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2

Chart 4 c. Glucuronic acid content in the blood of healthy persons following the injection of normal saline solution (unit: mg/100ml)

Case No.	after the injection of normal saline solution				
	before	30min.	60	90	120
1	5.9	5.9	5.9	6.0	6.0
2	7.1	7.1	7.1	7.1	7.1
3	6.9	6.9	6.8	6.9	6.9
4	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

健康人 5 人についてヒロポン静脈注射後の血液中グルクロン酸の変化は第 4 表 a の如くであり、之について要因分析を行つて見ると、1%の危険率で時間による変動が有意である。注射前、注射後15分、30分、45分、60分、90分の血液中グルクロン酸濃度は平均

7.0mg/dl, 5.4mg/dl, 5.8mg/dl, 6.4mg/dl, 7.2mg/dl, 7.1mg/dl である。即ち注射後15分にて血液中グルクロン酸濃度は最低の値を示した後、増量し1時間にして注射前の濃度よりやや高く1時間半にして注射前の濃度にもどる。尿中グルクロン酸排泄量の変化は第 5 表の如くである。即ち1時間から2時間の間に最も多く排泄される傾向にある。又此の中2例に於てヒロポン静脈注射後3時間迄尿中にヒロポンをベーパークロマトグラフ法で証明する事が出来た。即ちこの尿中グルクロン酸排泄増加はヒロポンのグルクロン酸抱合に関係あるものと考えられる。

Chart 5. Elimination of glucuronic acid in the urine of normal adults following the intravenous injection of Philopon (unit: mg)

Case No.	hours of the injection			
	before	1	2	3
1	15.6	16.0	24.5	17.0
2	13.2	14.1	13.8	11.6
3	11.0	13.2	13.0	10.5
4	13.2	16.1	19.5	15.0
Average	13.25	14.90	17.50	13.50

#### 動物実験

体重 2.0 乃至 2.5kg の家兎について早朝 6 匹に各ヒロポン 1.5mg 静脈注射を行つた。静脈注射後の血液中グルクロン酸の変化は第 6 表の如くである。この成績について要因分析を行つて見ると 5% の危険率で時間による変動が有意である。注射前、注射後30分、1時

Chart 6. Glucuronic acid content in the blood of rabbits after the injection of Philopon (unit: mg/100ml)

Case No.	before	30min.	60	120
1	8.0	6.5	7.1	7.5
2	8.5	7.9	8.2	7.5
3	8.0	7.0	7.1	6.8
4	10.2	8.0	9.3	10.0
5	9.0	6.5	6.6	8.5
6	8.2	7.0	7.0	7.0
Average	8.8	7.1	7.6	7.7

Factor	SS	DF	MS	level of significance
Time	649.7	4-1=3	216.6*	0.05
Individual	1256.4	6-1=5	251.3**	0.01
Error	672.3	5×3=15	44.8	
Total	2778.4	24-1=23		

間、1時間の平均値は8.5mg/dl, 7.1mg/bl 7.6mg/dl, 7.7mg/dlである。即ち注射後30分にして最低値を示し、后増量するも注射後2時間では注射前の濃度にもどらない。尙家兎3匹に各6.0mg皮下注射を行い血液中グルクロン酸濃度を調べたが例数少い為か有意の変動を示さなかつた。

#### 考 按

Nasariganz<sup>④</sup>はグルクロン酸の抱合部位は主として肝であると云い、又慢性ヒロボン中毒患者に肝障害を認める事は教室の原,<sup>⑩</sup>荻原,<sup>⑪</sup>が報告している。又私は慢性ヒロボン中毒患者について入院直後は殆ど全例に軽度乃至中等度の肝機能障害の存在することを認めた。又入院後6日乃至10日目に於ては肝機能障害は相当改善されていた。又ペーパークロマトグラフ法により患者尿中に最終ヒロボン注射後第4日目迄ヒロボンを証明する事が出来た。以上の事から尿中抱合グルクロン酸の増加及び血液中グルクロン酸濃度が最終ヒロボン注射後一時減少次で増加する事はヒロボンのグルクロン酸抱合及び肝機能障害と関係あるものと考えられる。

健康人にヒロボン注射後15分にて血液中グルクロン酸濃度は最低値を示すも、1時間にて注射前の値より高くなり、又尿中グルクロン酸排泄量は注射後1時間から2時間迄の間に排泄されるのがもつとも多い。又ヒロボン注射後3時間迄尿中にペーパークロマトグラフ法でヒロボンを証明する事が出来た。以上の事から健康人に於けるヒロボン静脈注射後の血液中グルクロン酸濃度及び尿中排泄量の変化はヒロボンのグルクロン酸抱合と関係あるものと考えられる。

#### 小 括

ヒロボンのグルクロン酸代謝に及ぼす影響について

臨床並びに実験的研究を行い次の結果を得た。

- 1) 慢性ヒロボン中毒患者の尿中グルクロン酸排泄量は増加して居るが、最終ヒロボン注射後漸次減少し、5日にして正常値にもどる。
- 2) 患者の血液中グルクロン酸濃度はヒロボン注射廃止後一時減少し次で増量する。
- 3) 健康人及び家兎の血液中グルクロン酸濃度はヒロボン注射後一過性に減少し、次で増量する。
- 4) 健康人にヒロボンを静脈注射後尿中グルクロン酸排泄量は増加し、注射後1時間から2時間迄の間にもつとも多く排泄せられる。

稿を終るに臨み大島教授の御校閲、佐竹助教の御指導並びに沼津脳病院大河原博士の御援助を深謝する。尙本研究を行うに当り多大の便宜を与えられた長野通信病院小野院長に感謝の意を表する。

#### 文 献

- ①Fishman W. H. et al; J. Clin. Invest., 30: 685, 1951.
- ②Ratish, Bullova; Arch. Biochem., 2: 381, 1943.
- ③Mangham, Evelyn, Brown; J. Biol. Chem., 126: 527, 1938.
- ④Narariganz; Z. Ges. Exp. Med, 80, 1932.
- ⑤緒方, 大野; 薬誌 59: 315, 1939.
- ⑥山田; 臨床と研究, 7: 45, 1944.
- ⑦田村; 医学, 3: 40, 1952.
- ⑧赤塚, 山田; 薬局, 7: 682, 1954.
- ⑨梶田, 佐野; 日本医事新報, 1572: 2406, 1954.
- ⑩原; 信州医学雑誌, 3: 36, 1954.
- ⑪荻原; 信州医学雑誌, 3: 53, 1954.
- ⑫井上; 日本消化器病学雑誌, 8: 23, 1954.
- ⑬高林; 日本消化器病学雑誌, 3: 23, 1954.
- ⑭井上, 安藤; 日本消化器病学雑誌, 8: 19, 1954.
- ⑮井上, 明石; 日本消化器病学雑誌, 8: 23, 1954.

## グルクロン酸代謝に関する研究 (2)

オートン中毒におけるグルクロン酸代謝

昭和30年2月17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

(2) Metabolism of Glucuronic Acid in Ohton (3-Tertiary-amino-1:1 (2-thienyl)-1-enhydro Chloride) Addiction

Masahiko IUTI

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

Influence of Ohton on metabolism of glucuronic acid was studied with Fishman's