

生体内 Glucuron 酸代謝に関する研究

第 一 篇

定量法の検討並びに臨床実験的研究

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂教授）

（分担指導：九州大学山岡教授）

正 覚 正 利

〔昭和33年11月28日受稿〕

緒 言

Glucuron 酸が生体内包含機転に関与する事は周知の事実であるが、生体内 glucuron 酸（以下G酸と略す）に最初に関心を持った人は W. Schmid で、次で 1878年 M. Jaffé の報告があり、翌 1879年 O. Schmiedberg 及び H. Meyer は、camphor を投与した犬の尿から lactone として G酸を分離する事に成功し、C. Tollens 及び F. Stern は尿中では、G酸は遊離の状態で存在するのではなく、抱合 glucuron 酸の型であり、健康人1日の総排泄量は平均350~370 mg である事を見出した。然るに現在迄適切な G酸定量法がないため、G酸そのものの生体内代謝に関しては、未だ多分に研究の余地を残している。依つて定量法を検討し、諸種疾患の際の G酸の代謝に関して臨床実験的検討を加えた。

実験の部

従来G酸定量法としては、次の方法が知られている。

1) 旋光度測定法

2) 還元法

銅塩を還元させて定量するのであるが、これは反応が必ずしも定量的に進行するとは限らない。

3) 炭酸ガス分離法

試料を大量要するし、微量定量法による時は成績が芳しくなく、臨床的应用価値は低い。

4) Furfurol 蒸溜法

G酸を無機物と煮沸すると分解して f rfurol を発生するので、之に基いて定量するのであるが、pentose, 糖類が共存するとそれらの影響を受けるので、之に鉛塩及び ammonium 水を加えて沈澱物を作り、この沈澱物に就いて定量するが、発生する furfurol 量は、

化学式で算出されるものより遙かに少量で、誤差範囲が大きい。

5) Alkali に依る滴定法

G酸の cardoxyl 基が遊離している時、alkali 標準液で滴定する方法で、本法による測定値は理論値より低く、組織液、尿等に応用する時は、ether で複合 G酸を抽出して定量する 事が必要で、物質によつては、G酸と分離する事が不可能である。

6) 次亜沃素酸化法

本法はG酸が沃素の alkali 性溶液によつて酸化され、糖二塩基性酸となる事を利用したもので、溶液が酸性となつた時に過剰の沃素を thio 硫酸塩で滴定するのであるが、glycerin, amino 酸、乳酸等の物質が共存すると影響されるので臨床的に応用するのは不適当である。

7) 呈色反応の利用

Naphthoresorcinol, orcinol, carbazole, naphthol 等を用いて行われる、就中Naphthoresorcinol は多くの人に依り応用せられたが、何れも未だ正確な方法と云い得ず、操作が複雑で臨床的应用に不適当であつた。但し最近同じく naphthoresorcinol を用いた W. H. Fishman 氏法が、比較的臨床的应用価値が高いとの観点から汎く用いられている。

而して、原法では Schwarzlaboratories の naphthoresorcinol を用いての呈色反応を行つているが、これは本邦では入手困難で、且つ甚だ高価であるので、国産 naphthoresorcinolcarbon 酸 barium を代りに用い、原法と比較検討を加えることとした。

1. 試 薬

10% Sodium tungstate 溶液

3% N 硫酸溶液

0.2% Naphthoresorcinolcarbon 酸 barium 溶液

Toluene

95% Alcohol

濃塩酸

(註) 0.2% Naphthoresorcinolcarbon 酸 barium
溶液の調製法

国酸 naphthoresorcinolcarbon 酸 barium は、このままでは完全溶液を作り得ないので以下の方法に従つて塩酸処理して、barium 塩として溶解させる事が出来る。

即ち naphthoresorcinolcarbon 酸 barium 0.02g を正確に秤量し、時計皿上で濃塩酸 0.3cc を加えて、充分混和し、練り合わせて完全な泥状となし、小火焰上で徐々に加熱し乍ら蒸溜水 9.7cc を加えると、微黄色水様透明の 0.2% naphthoresorcinolcarbon 酸 barium 塩溶液 10cc が得られる。

2. 操 作

2. 1 標準曲線の作製

中外製薬提供の glucuronolactone 末を用い、5, 10, 20, 30, 40, 50 γ /3cc の G 酸含有標準液を作り、以下の試験に用いる。

容量 30cc の共栓煮沸試験管に、上記標準液を夫々 3 cc ずつとり、盲検として蒸溜水 3 cc を同様試験管にとる。これら試験管に夫々 0.2% naphthoresorcinolcarbon 酸 barium 塩溶液 2 cc 濃塩酸 2 cc を加えて密栓して充分混和し、次で 98°C の加熱水槽に栓をとばさない様に入れ、90 分間加熱する。G 酸はその抱合を解いて青紫色の美麗な沈澱となる。定時後試験管を水槽より取り出し、+5°C の冷却水槽中に 15 分以上漬けて反応を停止させる。充分冷却させた後、試験管内容を振盪混和し、95% alcohol を夫々 5 cc ずつ加えて振盪すると、加熱中生じた青紫色の沈澱物は溶解する。

次に暗室に於いて、これら試験管に toluene 8 cc ずつを加えて、1 分間強振盪して固有色調を toluene 層に移行させる。

試験管内容はこの操作により白濁するが、5 分以上静置すると、toluene 層は水層と完全に分離されて、澄明な紫色調を呈する。Toluene 層が完全に澄明になれば、島津製 Q.B.-50 型 Beckman 式光電分光光度計の液槽に移し、盲検は蒸溜水に上記操作を加えて抽出した toluene を用いる。Filter 565m μ で透過率を測定し、G 酸濃度 (γ) に対応する透過率を対数グラフ上にとると、直線をなした標準曲線が得られる。但しこの標準曲線は、naphthoresorcinolcarbon 酸 barium 塩溶液並濃塩酸新調の都度に改めて作製しな

ければならない。

2. 2 血中 G 酸濃度定量法

採血は早朝空腹時に、肘静脈より行う。

先ず予め、容量 50cc の三角 flask に蒸溜水 14cc をとり、被検血液 2 cc を充分攪拌し乍ら pipette で加える。この際血液に凝固防止剤を適量加えておく。次で完全溶血を待ち、10% sodium tungstate 溶液 2 cc を加え、次に %N 硫酸溶液を加えて充分振盪混和し、除蛋白の後 10~15 分間静置する。静置後東洋濾紙 No. 6 で濾過する。この濾液は 10 倍稀釈液である。この濾液 3 cc を共栓煮沸試験管にとり、上記操作に従つて、比色計で透過率を読み、標準曲線から血中 G 酸濃度を計算式に従つて算出する。

2. 3 尿中 G 酸濃度定量法

尿蛋白の定性試験を厳重に行い、蛋白を証明する時は、20% sulfosalicyl 酸液を尿 1 cc 当り 1 滴の割合に加えて除蛋白し、濾液を用いて測定する。即ち尿は蒸溜水で 50 倍稀釈して用いるが、高濃度の時は 100 倍稀釈して用いる。

以下上記操作に従つて定量する。

2. 4 成績の計算

標準曲線中に、未知の透過率を置換する事に依つて得られる G 酸量を、 $\gamma \cdot G \cdot A$ とすると、血中濃度並びに尿中濃度は次式で求められる。

$$\text{血中濃度 mg/dl} = \frac{\gamma \cdot G \cdot A \times 10 \times 100}{3 \times 1000}$$

$$\text{尿中濃度 mg/cc} = \frac{\gamma \cdot G \cdot A \times 50}{3 \times 1000}$$

100 倍稀釈の時は 50 の代りに 100 を乗ずる。

3. 定 量

3. 1 健康成人の血中並びに尿中 G 酸濃度測定

岡山大学第一内科医局員、看護婦、本学学生、看護学生を被検者として、血中濃度は早朝空腹時に採血して、尿中総排泄量は 24 時間蓄尿に就いて定量した。

各種薬剤に依る影響は実施前に予防した。

年令は 19 才より 32 才迄、平均年令 26 才で 33 例に就いて定量した。

3. 2 健康成人に於ける葡萄糖負荷時の血中並びに尿中 G 酸濃度の測定

健康成人男女 14 名に 20% 高張糖液 50cc を静脈内注射し、血中 G 酸濃度測定は負荷後 30 分毎に採血し、亦尿中 G 酸排泄量は負荷後 1 時間毎に採尿して測定した。

3. 3 健康成人に於ける G 酸負荷時の血中並びに尿中 G 酸濃度の測定

葡萄糖の代りに市販の G 酸 natrium を用いた。

3. 4 肝臓疾患に於ける血中並びに尿中G酸濃度の測定

当教室の入院患者及び外来の通院患者に就いて測定した。急性肝炎13例、慢性肝炎22例、肝硬変症10例、肝炎並びに胆嚢症27例、急性黄色肝萎縮症1例に就いて定量し、肝機能検査としては、高田反応、Gros氏反応、thymol turbidity test、膠質赤反応、cephalin-cholesterol flocculation test 排泄機能試験として、bromsulphalein 試験、azorubin S 排泄試験を行い、慢性肝炎、肝硬変症に就いては以上の他に肝生検を実施し、急性黄色肝萎縮症は肝死検により確めた。

3. 5 非肝疾患例に於ける血中並びに尿中G酸濃度の測定

当教室の入院患者及び外来の通院患者に就いて測定した。

即ち肺結核30例、遷延性敗血症9例、胃及び肺癌3例、常習性便秘症4例、其の他脊髓梅毒、Basedow氏病、血小板減少性紫斑病、胃・十二指腸潰瘍、脊髓炎、胆嚢症等に就いて測定した。

実験成績並びに考按

1. Naphthoresorcinolcarbon 酸 barium を以つてするG酸定量法に関する検討

1. 1 試薬の有効期間

0.2% naphthoresorcinolcarbon 酸 barium 塩溶液調製後使用可能な期間を検討した。

即ち試薬を実験の都度新調する事なく、初日に調製した試薬をそのまま引き続き用いて、1日1回連続3日間実験した。標準液はG酸含有 20 γ /3cc, 30 γ /3cc, 50 γ /cc を用い、第1表の如き透過率を得た。

第1表 経過日数と透過率

日数 標準液	第1日	第2日	第3日
20 γ	89.5%	82.0%	84.5%
30 γ	84.5%	78.5%	75.0%
50 γ	77.0%	79.5%	71.5%

第2日以後の透過率は第1日と一致せず、その誤差は大きく標準曲線は直線とならない。従つてこれは測定の都度新調しなければならない。

1. 2 濃塩酸の添加量

濃塩酸の添加量を 1 cc とする時は加水分解不十分で呈色が悪く、亦 3 cc 以上では過量となつて G 酸は破壊されて、測定不能となる。従つてこれは、原法通り 2 cc が良い。この際使用する濃塩酸は十分に精製された 1 級品でないと、反応させた場合に美麗な青紫色沈澱とならずに、赤味がかつた沈澱物を生じ、吸光

度に変化を来し、標準曲線は直線とならない。

1. 3 Naphthoresorcinolcarbon 酸 barium 塩溶液の添加量

種々の濃度の naphthoresorcinolcarbon 酸 barium 塩溶液の標準曲線に及ぼす影響をみると、0.1%、0.2%では直線となり、0.3%からは曲線となるので、原法通り0.2%が最も適当と考えられる。

1. 4 加熱時間

原法では 60 分煮沸を行つているが、本法では、naphthoresorcinolcarbon 酸の炭酸が除去されるのに多少時間を要するので、水槽中の温度が 98°C となつてから、90~120 分間加熱するのが良い。

1. 5 冷却時間

原法では +5°C 10 分間となつているが、10 分以上 2 時間迄では変化がない。

1. 6 抽出操作

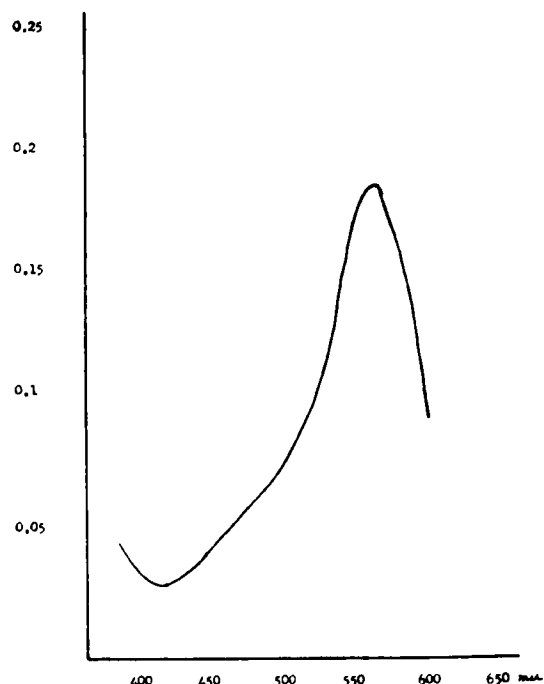
Alcohol に溶解した色素を、toluene 層に抽出するには原法では暗室で 45 分間行ふが、抽出操作を厳密に行えば、約 5 分間の暗所静置で完全透明度が得られる。又漏斗に綿花を軽くつめて濾過してもよい。

1. 7 Toluene 層の吸光曲線

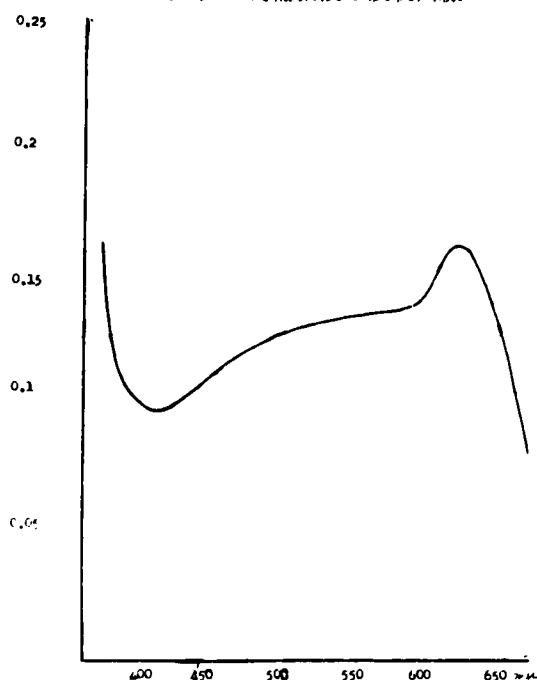
本法に依る toluene 層の吸光曲線を、島津製 Q.B.-50 型 Beckman 光電分光光度計で測定描写すると第 1 図 A の通りで、その吸収極大は 565 m μ にある。

所が葡萄糖溶液に本法を行つて得た toluene 層の吸光曲線は第 1 図 B の通りで、緩徐な曲線を描きその吸

第1図 (A) 抽出トルオール層の吸光曲線



第1図(B) 葡萄糖液の吸収曲線



収極大は 620 μ である。

依つて G 酸の定量は 565 μ に於いて行ふのが妥当と思われる。

又各 G 酸含有標準液に対応する透過率は、第 2 表の通りで、予期される吸光度の 5% 以内の値が得られる。

第2表 各濃度に於ける透過率(%)

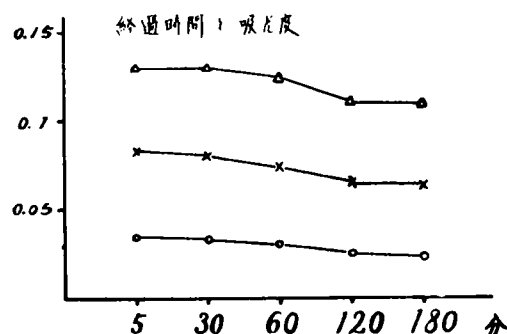
	5 γ	10 γ	20 γ	30 γ	40 γ	50 γ
No. 1	97	94	88	84	80.5	76
No. 2	94	91	86.5	81	77.0	72
No. 3	96.5	93.5	89.0	84.5	79.0	74.0
No. 4	98.0	94.5	87.0	83.0	78.0	74.5
No. 5	96.0	92.0	87.5	83.0	78.0	74.0
平均	96.3	93.0	87.6	83.1	78.5	74.0

第3表 経過時間と吸光度

	5 分	30 分	60	120	180
10 γ /cc	0.035	0.032	0.03	0.025	0.02
30 γ /cc	0.085	0.081	0.075	0.065	0.062
50 γ /cc	0.13	0.13	0.125	0.11	0.1

次に抽出させた toluene 層を日光光線にさらすと、第 3 表及び第 2 図に示す通り時間の経過と共に吸光度はおちてくる。従つて暗室から試験管をとり出し、可及的速かに実験すれば誤差を少なくする事が出来ると思われる。

第2図 経過時間と吸光度



1. 8 添加実験

本法に依る誤差範囲を添加実験で検討すると、第 4 表の通り、その回収率は平均 96.6% で、誤差範囲は 5% 以内である。

第4表 グルクロン酸添加試験

添加前 グ酸量 mg/dl	グ 酸 添加量 mg/dl	合 計 実測値	計 算 値	回収率
4.4	5	9.2	9.4	97%
5.6	5	9.4	10.6	90%
6.2	5	10.8	11.2	96%
7.0	5	11.6	12.0	97%
8.8	5	14.1	13.8	102%
9.8	5	14.6	14.8	98%

2. 健康成人の血中 G 酸濃度並びに尿中排泄量に就いて

測定成績は第 3 図に示す通りで、血中濃度は、男子平均 7.1mg/dl, 女子平均 6.8mg/dl, 尿中総排泄量は、男子平均 363.7mg, 女子平均 327.1mg であった。

3. 血中 G 酸濃度の一日に於ける変動

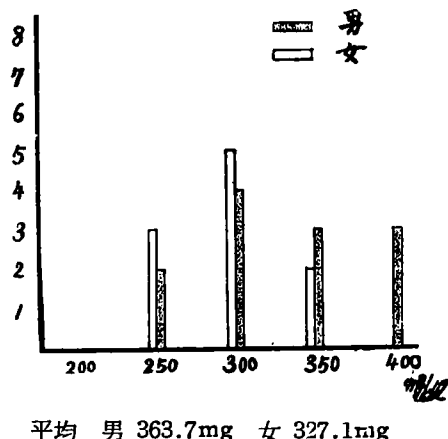
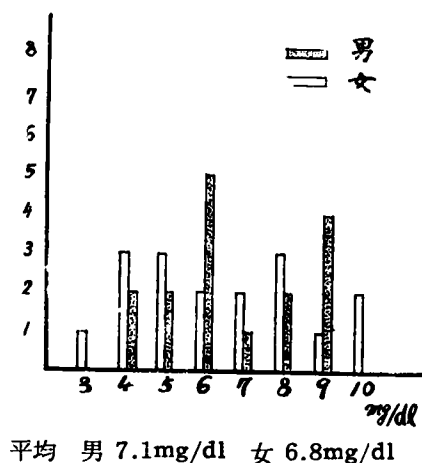
健康成人男子 6 例に就いて、午前 8 時から午後 4 時迄 2 時間毎に採血して、1 日に於ける経時的変動を観察した。その成績は第 4 図に示す通りで著明な変動はなく、多少養餌性の影響を認めたに過ぎない。

即ち血中 G 酸は常に平衡を保つ様調節を受けているものと考えられる。従つて第 5 図に示す通り、G 酸曹達 500mg を静脈注射して負荷すると、負荷後 30—60 分で最高濃度を示し、120 分以後では負荷前に迄低下する。

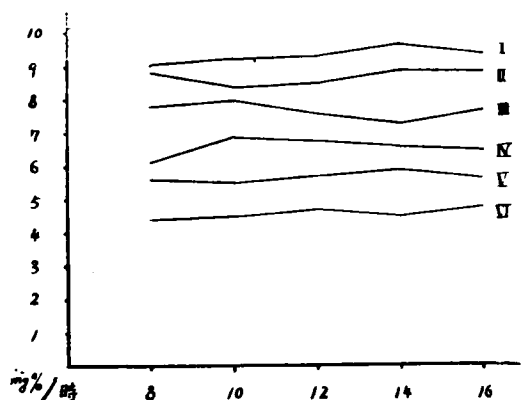
4. 尿中 G 酸排泄量の 1 日に於ける変動

血中 G 酸濃度測定の場合に準じて、尿中 G 酸排泄量を午前 6 時から午後 8 時迄の間、2 時間毎に採尿して測定した成績は第 6 図に示す通りで、1 般に早朝第

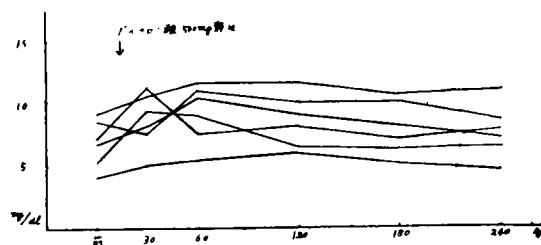
第3図 正常成人男女の血中並尿中グルクロン酸量
血中濃度 尿中濃度



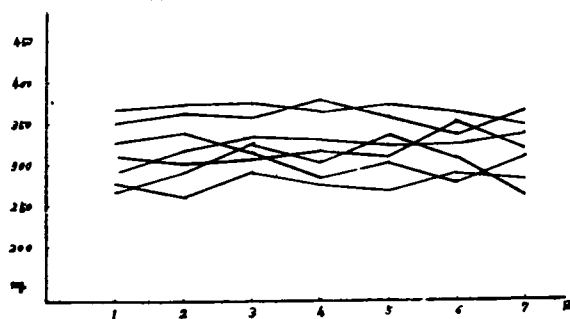
第4図 血中グルクロン酸量の1日に於ける時間的変動



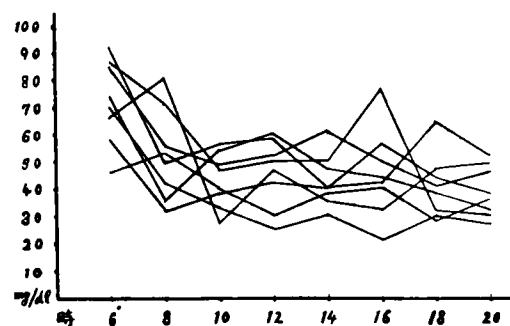
第5図 グルグロン酸静脈内注射による血中濃度の変動



第6図 尿中グルクロン酸量の1日に於ける時間的変動



第7図 一定期間中の尿中グルクロン酸排泄量の変動



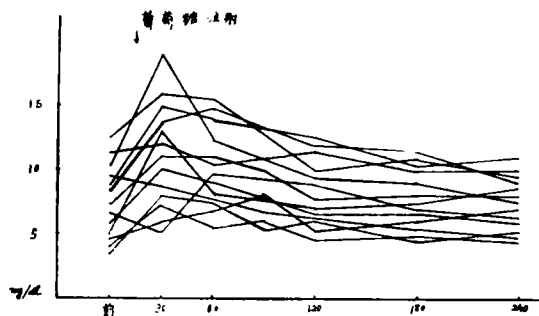
1回尿のG酸排泄量は1日の中で最高濃度を示し、以後は大体平衡を保つ様であるが、血中G酸濃度のそれ程には安定でなく多少の変動が認められる。従つて尿中G酸総排泄量を測定する時は、1日の蓄尿に就いて測定するのが妥当である。

然し乍ら1週間連続して1日のG酸総排泄量を測定

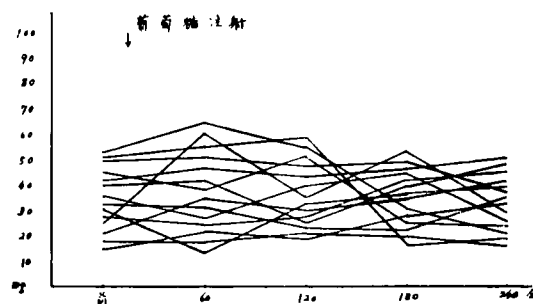
してみると第7図の通りで、毎日のG酸排泄量には余り大した変動を認めず、大体平衡を保つ様である。即ち健康な生体で生成されるG酸量は、個人の生活条件が変わらない限り殆ど一定と思考される。

5. 葡萄糖負荷時の血中並びに尿中G酸濃度の変動
成績は第8図及び第9図に示す通りで、血中G酸濃

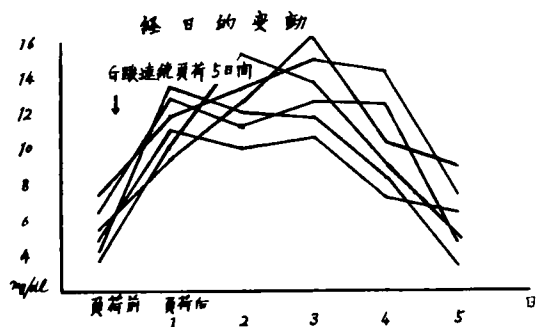
第8図 葡萄糖負荷時の血中グルクロン酸量の変動



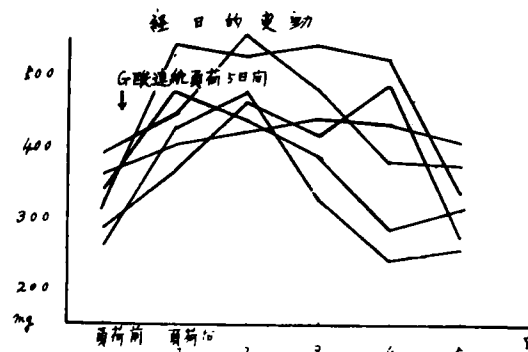
第9図 葡萄糖負荷時の尿中グルクロン酸量の変動



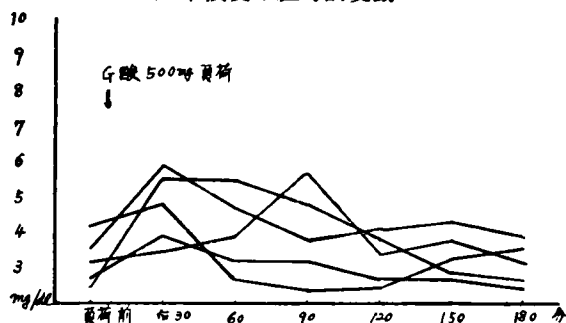
第10図 G酸の連続負荷による血中濃度の経日的変動



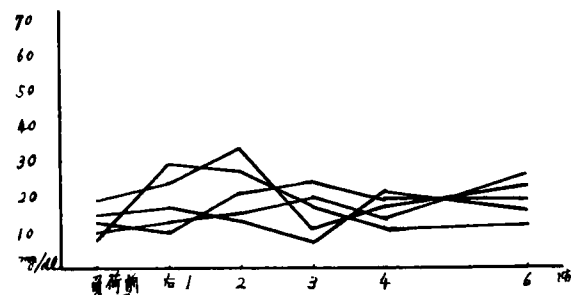
第11図 G酸の連続負荷による尿中濃度の経日的変動



第12図 肝硬変症例に於けるG酸負荷例血中濃度の経時的変動



第13図 肝硬変症例に於けるG酸負荷例尿中濃度の経時的変動



度は負荷後30分で殆どの例が最高濃度を示し、以後負荷前の濃度に戻り、尿中G酸排泄量では著明な特異性は認められなかった。

Naphthoresorcinol は葡萄糖にも呈色するので、1時に大量の葡萄糖を血中に負荷した場合に、測定誤差範囲を越えて定量される結果図の如き傾向を示すのであつて、直接抱合に参与して尿中に排泄されるものでないと思考される。

6. G酸負荷時の血中並びに尿中G酸濃度の変動

先づ、G酸曹 500mg を静脈内注射により負荷した場合の成績は、第5図に示す通りで、血中G酸濃度に

就いては負荷後30分乃至60分で最高濃度を示し、漸次下降して120分以後に負荷前の濃度に戻る。尿中G酸排泄量は負荷後60分で最大量を示し以後漸次下降して負荷前の濃度に戻る。尿中G酸は抱合G酸の型で存在するのが原則であるが、この場合は血中G酸の急激な増加のため、腎に於ける排泄閾値を越えて遊離G酸の型で排泄されるものが多いために、かかる傾向を示すものと考えられる。この事は glucuron 酸 clearance から、亦後述する肝疾患時の同様の負荷試験からも明らかである。

次に連続5日間G酸曹を 500mg 静脈内注射によ

り負荷し、同時に経口的にG酸曹達1日1gづつ連続負荷して、血中並びに尿中G酸濃度を測定して得た成績は第10図及び第11図に示す通りである。

負荷終了後2乃至3日間血中G酸濃度及び尿中G酸排脾量は正常値を遙かに越え、負荷後3～4日以後漸次下降して5～7日で負荷前の値に戻る。即ちG酸は或程度の蓄積作用があり、生体内でこの注入されたG

酸は或程度抱合に関与していると思われる。

7. 肝疾患に於ける血中並びに尿中G酸濃度

肝疾患の際に抱合解毒機転が障碍されて、G酸の尿中排泄量が減少すると云う事は既に沢田・滝口氏等により報告せられている処であり、尿中G酸排泄量の定量が肝機能検査法として意義があるとされている。著者の得た成績は第5表に示す通りである。

第5表 肝疾患群の血中G酸濃度並びに尿中G酸排泄量

疾 患 名	例 数	肝機能異常例数		血中G酸濃度		尿 中 G 酸 量	
		蛋白質代謝機能	異物排泄機能	測定値 (mg%)	平均値 (mg%)	測定値 (mg)	平均値 (mg)
急性肝炎	13	8	9	2.8~10.8	7.6	86~104	99
慢性肝炎	22	17	19	1.8~5.6	3.6	728~212	103.3
肝硬変症	10	9	10	1.8~5.0	3.2	58~150	91.5
肝炎並びに胆嚢症	27	7	7	3.6~9.6	6.2	87~496	218.6
急性黄色肝萎縮症	1	1	1	2.1	2.1	59.8	59.8

即ち尿中G酸排泄量は一般に著明に減少し、甚しき急性黄色肝萎縮症の如くわずかに59.8mgを示すに過ぎない。而してその排泄量は概ね肝機能の障碍程度と平衡する様で、機能障碍の甚しいもの程G酸の尿中排泄量は少い。

血中G酸濃度も殆んど全例に減少をみるが、急性期例の一部では反つて、血中G酸濃度の上昇乃至は上昇の傾向を示したものがあるが、これは急性肝炎の初期に於いては、血中にG酸が動員されて一過性に血中濃度の上昇をみたものと解される。

尿中G酸排泄量の少い肝硬変症例に就いて、G酸曹達の負荷試験を行うと第12図及び第13図の通りである。

即ち早朝空腹時にG酸曹達500mgを20%高強糖液20ccと共に静脈内注射して、経時的に血中G酸濃度並びに尿中G酸排泄量を測定してみると、血中G酸濃度では5例中4例に於いて、負荷後30分で最高濃度を示し、1時間以後は負荷前の値に戻り、尿中G酸排泄量は、5例中3例に於いて負荷後1～2時間で最大量

を排泄し、他の2例では3時間であるが以後負荷前の値に戻る。即ち多くの例では大概1～2時間で負荷量の大半が尿中に排泄されてしまう。従つて既述の如くG酸はかかる場合、比較的大量を連続投与して相当量蓄積されなければ、治療の目的を達する事が出来ない様に思われる。然し乍ら現今の定量法では、抱合型、遊離型を分別して定量する事が不可能のため、尿中に排泄されたG酸が抱合型のものか遊離型のものか、判定し難く、従つて上記の成績を以つて直に断定を下す事は出来難く、尙今後の検討を要する問題と考えられる。

8. 非肝疾患に於ける血中並びに尿中G酸量

成績は第6表及び第7表に示す通りである。

8. 1 肺結核

30例中PAS服用者17例、非服用者13例であつて、肝機能障碍を認めたものは前者で3例、後者で1例であり、Nylander反応陽性者は前者に2例、後者では全例陰性であつた。

血中並びに尿中G酸量は、前者に於いてその増加を

第6表 肺結核患者の血中並びに尿中G酸濃度

バ ス 服 用 別	例 数	肝 機 能	例 数	尿ニールンデル反応陽性	血中G酸濃度	尿中G酸総排泄量
					平均値 (mg%)	平均値 (mg%)
非 服 用 例	13	異 常	1	0	6.6	282.4
		正 常	12	0	7.6	326.0
服 用 例	17	異 常	3	0	8.5	396.0
		正 常	14	2	9.1	702.0

第7表 非肝疾患群の血中G酸濃度並びに尿中G酸排泄量

疾 患 名	例 数	肝機能異常例		血中G酸濃度		尿 中 G 酸 量	
		蛋白質代謝機能	排泄機能	測定値 (mg%)	平均値 (mg%)	測定値 (mg)	平均値 (mg)
遷延性敗血症	9	0	0	6.1~10.1	8.4	398~688	503
胃及び肺癌	3	0	1	8.6~11.2	9.8	502~526	513
常習性便秘	4	0	0	8.8~12.2	10.8	322.6~551	475
胃・十二指腸潰瘍	13	1	0	4.2~9.8	6.7	267~520	351
其の他	24	2	0	5.6~12.0	7.7	206~284	330

認めたが、後者に於いては増加を認めず、前者に於いて肝機能障害を認めた3例では、他の例に比較してG酸量の増加は軽微である。そのためPASとG酸の抱合が考えられ、従つてPAS糖尿との関係も考慮されるが、これに就いては次篇で検討したい。

8.2 遷延性敗血症

本例9例中7例にG酸量の増加をみた。

本例に於いては、全例肝機能障害及び腎機能障害は認め得なかつたにもかかわらず、G酸量は血中及び尿中濃度共に増加しているのを認めた。本例の如く長期有熱患者に於いては、中間代謝産物の増加があり、それ等諸物質をG酸は抱合解毒し、G酸排泄量の増加が考えられるが、江上・八木及び Wolf, Dowine 等は血清免疫学的な面に於けるG酸の重要性を説き、Goebel, W.F. は免疫に関与する糖蛋白体にも、G酸を証明しており、武田はG酸が薬剤、有毒物質のみならず virus をも抱合する作用があるらしいと論説を紹介している。従つて発熱の原因となるものをも抱合して、尿中排泄量の増加を認めるのであらうと考えられる。

8.3 胃及び肺癌

癌患者では3例共血中並びに腎中G酸量の増加が認められた。癌組織には β -glucuronidase が増加し、従つて血清中の同酵素の量が増加する事は既に W. H. Fishman, Crépy, O. 等が報告し、森山等も報告している所である。この β -glucuronidase は各種臓器組織内の所謂糖蛋白体としてG酸を含有している物質に作用して、加水分解に依りG酸を生成すると云われている。その他組織破壊による産物の増加等種々は機転でG酸量の増加をみるものと考えられる。

8.4 常習性便秘症

所謂常習性便秘症4例に就いて観察すると、2例に血中G酸並びに腎中G酸量の著明な増加を認めた。これ等症例は何れも腸の器質的变化、及び他臓器に於ける器質的疾患を認めず、弛緩性便秘症に属するものであつた。測定は最後の便通より7~10日間便秘して、

腹部膨満感、食欲不振、頭重感、倦怠感等の自覚症状を訴えた時に行つた。更に排泄量の増加を認めた2例に就いては、塩類下剤を投与し、便通をあらしめて測定した所、G酸量の減少を認めた。即ち便秘が長びくと、上部腸内容の醗酵腐敗により、phenol, indol, 各種 amine 類が増加しこれら有毒物質が一部吸収されてG酸抱合を受け、血中濃度の上昇となり、腎より排泄されて尿中G酸排泄量の増加をみるものと考えられる。

8.5 其の他疾患

その他 Basedow 氏病、脊髓梅毒、血小板減少性紫斑病、胃・十二指腸潰瘍、脊髓炎、胆嚢症等では殆んど全例が正常値内にあり、著明な有意の傾向を認める事は出来なかつた。

結 論

生体内抱合解毒の一つとしてG酸が重要な役割を演ずる事は、既に知られている所であるが、定量法に臨床的応用価値のあるものが少ないきらいがあるので、先ずその定量法を検討した後、健康成人並びに各種疾患患者の血中並びに尿中G酸量を測定し、以下の成績を得た。

1) Fishman氏定量法を検討し、naphthoresorcinol に代え、naphthoresorcinolcarbon 酸 barium を用いて、その精度、特異性並びに再現性に於いて原法と比較検討し、十分臨床的応用に価値のあることを確認した。

2) 健康成人の血中G酸濃度は男子 7.1mg/dl, 女子, 6.8mg/dl, 尿中総排泄量は男子 363.7mg, 女子 327mg で、血中濃度は1日に於ける変動が少なく、尿中排泄量は一般に早朝第1回尿に於いて大量で、尿中総排泄量の測定は、24時間尿に就いて行うのが妥当である。

3) 葡萄糖の静脈内注射による負荷の際、G酸の尿中排泄量に特異性が認められず、葡萄糖は直接G酸抱合に関与しないものと考えられる。

4) G酸負荷によりG酸は血中に或程度蓄積され、一部抱合に利用されるものと解される。

5) 肝疾患に於いては肝機能障碍の程度に平衡して、尿中総排泄量は著明に減少し、血中G酸量も減少を示すが、急性肝炎の初期では尿中総排泄量の減少に反して血中濃度の上昇を示すものがあつた。

6) 遷延性敗血症の患者の如く長期有熱患者に於いては、G酸排泄量の増加を認めた。

7) PAS服用者では尿中G酸総排泄量の増加を認め、PASはG酸の抱合を受けるものと考えられる。

8) 常習性便秘症患者の半数にG酸の排泄量増加を認め、それら増加例に就き便通あらしめて後測定すると、排泄量が正常値近くなるのを認めた。

9) その他 Basedow 氏病、脊髓梅毒、血小板減少性紫斑病、胃・十二指腸潰瘍、脊髓炎、胆嚢症等では有意の傾向を認める事は出来なかつた。

文

- 1) W. Schmid, : Ann. 93, 93, 1855,
- 2) M. Jaffé, : Z. physiol. Chem. 2, 47, 1878,
- 3) O. Schmiedberg, and H. Meyer. : Z. physiol. Chem. 3, 422, 1879.
- 4) C. Tollens. & F. Strn. : Z. physiol. Chem. 64, 31, 1910.
- 5) Flückiger. : Z. physiol. Chem. 9, 338, 1889.
- 6) I. Bieberferd. : Biochem. Zs. 65, 479, 1914.
- 7) A. J. Qwick. : J. Biol. Chem. 61, 667, 1924.
- 8) B. A. Nasarjang. : Zs. ges. exp. Med. 80, 11, 1931.
- 9) 正宗 : J. Biochem. 18, 259, 1933.
- 10) C. Tollens. : Z. physiol. Chem. 61, 95, 1909.
- 11) W. Händel. : Z. ges. exp. Med. 42, 172, 1924.
- 12) G. Neuberg. & Nieman. : Z. physiol. Chem. 44, 127, 1904.
- 13) C. Tollens. : M. med. Wschr. 56, 654, 1909.
- 14) B. Tollens. : Berd. Chem. Gesell. 41, 1778, 1908.
- 15) G. B. Maughan., K. A. Evelyn., & J. S. L. Brown. : J. Biol. Chem. 126, 567, 1938.
- 16) H. Mozolowski : J. Biol. Chem. 134, 823, 1940.
- 17) E. M. Kapp. : J. Biol. Chem. 134, 143, 1940.

献

- 18) 緒方, 山内 : 薬学雑誌, 49, 548, (1929).
- 19) W. H. Fishman. et. al. : J. clin. Invest. 30, 685, 1951.
- 20) 正覚 : 第2回日本臨床病理学会, 1955.
- 21) G. H. Laing. & D. Anderson. : Am. chem. Soc. 610, 1950.
- 22) H. D. Ratish. & A. G. M. Bullowa. : Arch. Biochem. 2, 381, 1943.
- 23) 沢田 : 日本消化器病学会雑誌, 32巻, 162, (昭8).
- 24) 滝口 : 日本消化器病学会雑誌, 47巻, 249, (昭24-25).
- 25) 山岡 : 臨床と研究, 21巻, 445, (昭19).
- 26) 今永 : 実験医学, 28巻, 529, (昭16—17).
- 27) 江上, 八木 : 免疫化学, 岩波書店, 1949.
- 28) 正覚 : 中外医薬, 9巻, 594, (昭31).
- 29) Wolf, Marrack, & Dowine. : J. Soc. Chem. 55, 429, 1936.
- 30) W. F. Goebel. : J. exptl. Med. 64, 29, 1936.
- 31) 武田 : 総合医学, 10巻, 1246, (1953).
- 32) W. H. Fishman. : J. Biol. Chem. 7, 169, 1974.
- 33) O. Crépy. : Arch. Soc. Physiol. 1, 427, 1947.
- 34) 森山 : 産科と婦人科, 20巻, 717, (1953).
- 35) 正宗 : 日本生化学会雑誌, 8巻, 11号, 478, (1934).

Studies on the Metabolism of Glucuronic Acid in vivo

Part 1

Studies on the determinative methods of glucuronic acid value and the clinical significance

By

Masatoshi SHOKAKU

The First Department of Internal Medicine,
Okayama University, Medical School

Chief : Prof. K. Kosaka

Director : Prof. K. Yamaoka, Kyushu University

Conclusions

It was well known that glucuronic acid played a important role as a combining antidote in vivo, but few determinative methods of glucuronic acid value are useful for a clinical application. Therefore, the determinative methods of glucuronic acid were first investigated and then glucuronic acid value in blood and urine, in health and disease, were observed. And the results were as follows.

1. The Fishman's determinative method of glucuronic acid value was confirmed to be useful for a clinical application, since it was compared with the original method for the determination of glucuronic acid value on the minuteness, singularity and recovered property by the use of naphthoresorcinolcarbon acid barium.

2. The value of glucuronic acid in blood of healthy adults was 7.1 mg/dl in male and 6.8 mg/dl in female, and it's total excretive dosis in urine was 363.7 mg in male and 327 mg in female. The density of glucuronic acid in blood showed no change for 24 hours, but it's excretion in urine was so high in the morning that the total excretive dosis of glucuronic acid into urine should be measured with 24 hours' urine.

3. As the singularity was not observed on the excretive dosis of glucuronic acid by the intravenous administration of glucose, it was thought that glucose did not directly participate in the combination of glucuronic acid.

4. Glucuronic acid was, in some degrees, accumulated in blood by the administration of glucuronic acid, and it could be partly utilized for the combination.

5. In liver diseases, the total excretive dosis of glucuronic acid into urine showed markedly decreased and the value of glucuronic acid in blood also showed decreased with the degree of liver damage, but at the early stage of acute hepatitis, some cases showed the high value of glucuronic acid in blood, in opposition to the decrease of it's excretion into urine.

6. In the cases with longstanding fever, like the case of subacute bacterial endocarditis, the excretive increasion of glucuronic acid into urine was observed.

7. In the cases with the administration of PAS, the total excretive dosis of glucuronic acid into urine showed the increasion, and it was thought that PAS was participated in the combination of glucuronic acid.

8. In half of the cases with habitual constipation the excretion of glucuronic acid into urine showed the increasion, but it became showing the normal value on the measurement of glucuronic acid after the bowel movement in those cases showed the high excretion of glucuronic acid into urine.

9. In other diseases, Basedow disease, syphilitic, thrombocytopenic purpura, stomach ulcer, duodenal ulcer, myelitis and cholecystopathy etc., no significant tendency was observed on the excretion of glucuronic acid.
