

コンドロイチン硫酸の医学的研究 (第3報)

岡山大学温泉研究所 内科

大島良雄 外園正純

1. 緒 言

1933年 Crandall¹⁾等が偏頭痛にコンドロイチン硫酸内服を応用して良効を収めて以後本邦に於て木田²⁾, 猪, 著者³⁾等により神経痛, 慢性リウマチ, 夜尿症, メニエル氏病, 等にも適用せられ, 有効であることが明にせられるに至つた. 正宗⁴⁾, Marlet⁵⁾等によると α -ヘパリンは体内で解重合を受けるとムコイチン多硫酸エステル形で50%以上が尿中に証明せられるに至るが, β -ヘパリンはコンドロイチン硫酸の一種であつて, コンドロイチン硫酸の中には血液凝固阻止作用の著しいものがあるという. 著者の使用したコンドロイチン硫酸ナトリウム乃至カルシウムは血液凝固阻止作用を証明しなかつたが, 川村⁶⁾はコナトリウムの血液凝固抑制を認めている. 最近 Beiglböck⁷⁾はヘパリンが硫酸エステルに乏しい結合組織(癭痕組織)の膨化能を亢進せしめるという解釈の下に之を癭痕強直, 慢性関節炎, 関節水腫, 等に応用し良効を認めているが, Engelberg⁸⁾等は動脈硬化症, 狭心症等にも有効であるという. Gofman⁹⁾ Grubm等 は同じくヘパリンが家兎の食餌性 Atheroskleroze を予防し, 血中 Lipoprotein を larger atherogenic classer より smaller non atherogenic classer に移動せしめるという.

之等の報告に基き著者等はコンドロイチン硫酸ナトリウムの1%乃至5%溶液(生理的食塩水に溶解)を臨床的に使用すると共に一二の実験を行つたのでその結果を以下に報告

する.

2. 臨牀的効果

諸種疼痛性疾患計37例に主として局所の皮下乃至筋肉内に注射した成績は第1表の如くである. 1%液は皮下, 筋肉内, 5%液は静脈内に注射した.

即ち注射により主症状の消退もしくは殆ど消失したものをg, 軽快をm, 不変をoとして現はすと, 畸形性脊椎症3例を含む腰痛11例中g4例, m6例, 不明1例, 肩関節周囲炎による肩痛2例中m2例, 高血圧その他による肩こり12例中g5例, m4例, o3例, 慢性頭痛3例中g3例, 胸痛, 背痛, 全身筋痛, 足痛, 顔面痛等計5例中m2例, o及不明計3例, 慢性リウマチによる多発性関節強直1例にはm, 急性リウマチの多発性関節腫脹1例には無効という成績が得られた. 注射回数 は1-8回である. 結局37例中g12例(32.5%), m16例(43%), 合せて有効28例(76%), 無効不明合せて9例(24%)となつた.

3. 血圧に及ぼす効果

粗製コ製剤セレブリン末一日3gを一週間投与した前後に於ては前報³⁾の如く患者の安静時血圧に有意の差を認めなかつたが, 蕁の後肢血管還流試験に際しては軽度の血管拡張作用を認め, 血清コリンエステラーゼ活性値を試験管内でも, 内服によつても減弱せしめる成績が得られているので1%注射液乃至5%注射液2ccを静脈内に一回注射した前後の血

第 1 表

	症 例	年	主 症 状	病 名	量	回数	効 果
1	池○フ○	57	腰 痛	畸形性脊椎症	1% 5cc	1	g
2	田○重○	57	〃	〃	〃 〃	2	m
3	福○国○	63	〃	〃	〃 〃	1	m
4	浅○時○	68	〃	〃	〃 〃	2	m
5	牧○千○	64	〃	高 血 圧	〃 〃	1	m
6	高○芳○	50	〃	胆 嚢 症	〃 〃	1	m
7	田○武○	47	〃	胃 潰 瘍	〃 2cc	5	g
8	竹○和○	71	〃	〃	〃 5cc	3	g
9	福○富○	53	〃	〃	〃 〃	1	?
10	深○静○	28	〃	股關節強直	〃 〃	2	m
11	川○増○	50	肩 痛	肩關節周囲炎	〃 2	2	m
12	田○ミ○	58	〃	〃	〃 5	2	m
13	真○妙○	51	肩 コ リ	高 血 圧	〃 〃	3	g
14	岩○池○	60	〃	〃	〃 〃	2	m
15	増○賢○	46	〃	慢性脾臓炎	〃 〃	〃	m
16	山○ソ○	52	〃	〃	5 2	1	o
17	徳○萬○	40	〃, 頭痛	潜 伏 梅 毒	〃 〃	1	o
18	富○健○	53	〃	高 血 圧	〃 〃	6	m
19	大○条○	37	〃	〃	1 〃	1	m
20	船○治○	38	〃	肺 結 核	〃 〃	1	o
21	矢○磯○	60	〃	胆 嚢 症	〃 4	4	g
22	長○〇〇(礼)	22	〃	肺 浸 潤	〃 2	2	g
23	奥○喜○	75	〃	〃	〃 〃	2	g
24	山○健○	48	〃	胃 潰 瘍	〃 5	1	g
25	浜○一○	38	背 痛	肺 結 核	1 2	1	o
26	福○フ○	39	頭 痛	〃	〃 2	3	g
27	松○重○	20	〃	〃	〃 4	2	g
28	下○久○	33	〃	〃	〃 4	1	g
29	政○好○	56	腰 痛	蛔 虫 症	1 2	1	g
30	牧○松○	60	胸 痛	肺 結 核	5 2	2	m
31	筏○富○	25	顔 面 痛	三叉神経痛	5 2	1	?
32	竹○学○	28	全身筋痛	(病巣感染)	1 4	2	m
33	竹○昭○	18	腹 痛	腹 膜 癒 着	5 2	2	o
34	大○澄○	16	〃	〃	〃 〃	〃	m
35	宮○良○	58	足 痛	糖 尿 病	〃 〃	〃	o
36	北○藤○	72	關節強直	慢性リウマチ	1 2	8	m
37	磯○清○	25	節關節腫脹	急性リウマチ	5 2	5	o

圧を同量の生理的食塩水注射の場合と比較した。

患者は岡大三朝分院内科の入院又は外来患

者で、30分以上静臥せしめた後リパロツチ型水銀血圧計で血圧を測定、注射液の内容を患者に告げることなく静注、後10-15分、30分、

60分, 120分に亘り測定を繰返した. 外来患者の場合血圧に著しい変化のない場合には30分以内に検査を打切つた. 最小血圧は第5点

を記載した.

第2表は血圧正常な入院患者10例に就ての成績であるが, 表に明な如く最大血圧, 最小

第2表 1%コンドロイチン硫酸ナトリウム 2cc静注の血圧に及ぼす影響 正常血圧患者

		コ ン ド ロ 群					対 照 群				
最 大 血 圧	1. ♂	110	96	102	106	100	104	96	94	100	102
	2. ♂	110	114	106	112	106	124	116	108	112	118
	3. ♂	103	100	96	100	88	98	90	96	94	90
	4. ♂	107	94	94	92	93	96	96	96	94	94
	5. ♂	110	112	110	114	106	116	106	118	110	108
	6. ♀	110	104	102	108	103	110	104	105	108	106
	7. ♀	110	106	108	107	110	108	110	108	108	103
	8. ♀	102	104	100	102	102	100	102	98	100	98
	9. ♀	106	98	102	104	104	105	104	102	100	100
	10. ♀	110	110	108	106	112	108	110	108	110	114
	平均	103	104	103	105	103	107	103	103	104	104
最 小 血 圧	1.	70	68	68	68	68	70	66	52	68	68
	2.	50	56	54	58	50	60	56	54	56	56
	3.	50	48	44	48	52	44	44	44	42	46
	4.	56	48	48	52	54	52	50	52	52	54
	5.	80	80	80	78	76	80	74	86	78	70
	6.	58	52	52	56	52	58	56	58	58	57
	7.	54	58	56	58	58	58	50	56	56	58
	8.	48	52	46	50	52	52	48	46	52	48
	9.	64	58	56	58	64	62	48	55	68	60
	10.	50	50	54	56	58	52	50	52	48	54
	平均	58	57	56	58	58	59	54	56	57	57
脈 圧	1.	40	28	34	33	32	34	30	42	32	42
	2.	60	58	52	54	56	64	60	54	56	62
	3.	53	52	52	52	36	54	46	52	52	44
	4.	51	46	46	40	44	44	46	44	42	50
	5.	30	32	30	36	30	36	32	32	32	38
	6.	52	52	50	52	51	52	48	47	50	49
	7.	56	48	52	49	52	60	60	52	52	50
	8.	42	40	46	46	40	43	56	47	47	40
	9.	54	52	54	52	50	48	54	52	48	50
	10.	60	60	54	50	54	56	60	56	62	60
	平均	50	47	47	47	45	49	49	48	47	49
	前	10分	30分	60分	120分	前	10分	30分	60分	120分	

血圧。脈圧の凡てに亘り、注射の前後で有意の差を認めない。

第3表は最大血圧 140mm 水銀柱を越す高血圧患者に就ての成績であるが、此の場合には外来患者が多かつた為に対照である食塩水注射群が必ずしもコンドロイチン硫酸注射群と同一人ではない。従つて注射前に於ける平均血圧が同一でないが、注射前後における血圧の差は殊に最大血圧に於て平均値でコ群の方が対照群より大きいが、此の差は推計学的に有意ではない。

第3表 1%コンドロイチン硫酸ナトリウム5cc皮下注又は5%2cc
静注の血圧に及ぼす影響 高血圧患者 mmHg

コ ン ド ロ 群		対 照 0.9% NaCl	
前	後 15分	前	後 15分
1%5cc	163 - 90 (73)	133 - 86 (52)	200 - 110 (90)
	168 - 76 (92)	142 - 98 (44)	232 - 140 (92)
	166 - 86 (80)	138 - 80 (58)	170 - 104 (66)
	172 - 110 (62)	164 - 98 (66)	150 - 80 (70)
	200 - 106 (94)	178 - 78 (100)	214 - 114 (100)
	158 - 84 (74)	152 - 78 (74)	146 - 90 (56)
5%2cc	194 - 101 (93)	128 - 78 (50)	172 - 50 (122)
	186 - 81 (105)	162 - 82 (80)	184 - 105 (84)
	160 - 110 (50)	158 - 106 (52)	238 - 100 (138)
	144 - 110 (34)	152 - 98 (54)	
	210 - 110 (100)	190 - 96 (94)	
	196 - 90 (106)	170 - 86 (74)	
平均	176 - 96 (80)	156 - 89 (67)	平均 189 - 99 (90)
			179 - 94 (85)

第4表 ミオサルバルサンと同時注射

		2.5	5.0	7.5	10.0	20	40mg
コ ン ド ロ 群	1日	0/5	1/5	2/5	4/5	5/5	5/5
	2日	0/5	2/5	2/5	4/5	5/5	5/5
	3日	0/5	2/5	2/5	4/5	5/5	5/5
	死亡	0	40%	40%	80%	100%	100%
対 照 群	1	0/5	1/5	2/5	5/5	5/5	5/5
	2	0/5	1/5	2/5	5/5	5/5	5/5
	3	0/5	1/5	2/5	5/5	5/5	5/5
	死亡	0	20	40	100	100	100%

結局正常血圧者に於ても高血圧患者に於てもコンドロイチン硫酸ナトリウム溶液の一回注射は血圧に認むべき影響を来さなかつたことになる。

4. サルバルサンに対する解毒効果

グルクロン酸が諸種の毒物に対し解毒的に働くことは周知の事実であるが、コンドロイチン硫酸はコンドロサミンと同じ分子数のグルクロン酸とからなつているから、コンドロイチン硫酸のミオサルバルサンに対する解毒作用を検討した。

実験動物には体重15g前後のマウスを使用し、ミオサルバルサンを0.1cc中に2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 20mg, 乃至40mg含有する溶液を作り一群5匹のマウスの背部皮下に注射し、同時に1%コンドロイチン硫酸ナトリウム液0.2ccを注射した場合と、同量の0.9%食塩水使用の場合とを比較した。(第4表)

次に1週間毎日1%溶液0.1ccを

皮下に注射した後, ミオサルバルサン10mgを0.1cc中に溶かして皮下に投与した場合を, 同じく1週間毎日0.1ccの0.9%食塩水注射後ミオサルバルサン10mgを投与した場合と比較した.

ミオサルバルサン注射後3日迄の死亡率を比較すると, コンドロイチン硫酸を同時に投与した場合も, 予め一週間注射後にミオサルバルサンを投与した場合も対照群とコンドロ

第5表 1週間注射後ミオサルバルサン注射

	コンドロ群	対照群
1日	6/8	6/6
2日	8/8	6/6
死亡	100%	100%

投与群との間に有意の差を認めることができなかった。(第4表, 第5表)

5. 総括

- 1) コンドロイチン硫酸ナトリウムの注射液を各種疼痛性疾患計37例に使用し, その中28例に効果を認めた.
- 2) 1%コ. 2-5cc皮下もしくは5%コ. 2cc静脈内注射の前後に於て, 正常血圧者に於ても高血圧患者に於ても, 認むべき血圧の低下を証明できなかった.
- 3) 1%コ. 注射はマウスに於てミオサルバルサンによる致死率に関し対照との間に有意の差を示さなかった.

本論文の要旨は第50回日本内科学会総会に於て発表した.

文 献

- 1) Crandall, I. A. Jr., and Roberts, G. M.: Illin. Med. Journ., June 1933; Crandall, I. A. Jr., Roberts, G. M. & Snorf, I. D.: Amer. Journ. Digest. Dis. & Nutrition. **3**, 239, 1936.
- 2) 小林修嘉: 日本医科大学雑誌: **8** (1) 41, 昭26.
- 3) 大島良雄: 岡山大学温泉研究所報告 (6) 51, 昭27; (7) 20, 昭27.
- 4) 正宗一: 生体の科擧 **3** (6) 234, 昭27.
- 5) Marbet, R. und Winterstein, A.: Experimentia **8** (1), 41, 1952.
- 6) 川村正夫: 北海道医学誌 **18**, 2224, 昭15.
- 7) Beiglböck, W., Sickel, K. und Clotten, R.: Münch. med. Wachr. (9), 410, 1952.
- 8) Engelberg, H.: Americ. Journ. Med. Science **224** (5) 487, 1952; Ibid. **225** (1) 14, 1953.
- 9) Gofman, D. M., Gofman, J. W., Jones, H. B., Yankley, A. & Simarton, Y.: Circulation **4**, 666, 1951; ibid **2**. 161, 1950.

MEDICAL STUDIES ON CHONDROITIN SULFATE
(III)

Yoshio OSHIMA and Masazumi SOTOZONO

(DIVISION OF INTERNAL MEDICINE, BALNEOLOGICAL
LABORATORY, OKAYAMA UNIVERSITY)

2—5cc. of 1% sodium chondroitin-sulfate solution subcutaneously or 2cc. of 5% solution intravenously was administered to 37 cases of painful disorders such as headache, backache or arthralgia. A marked improvement was obtained in 12 cases and a moderate result was seen in 16 cases. No definite change was proved concerning blood pressure in the patients and detoxicating effect in animal experiment.
