

# コンドロイチン硫酸の医学的研究 (第1報)

岡山大学温泉研究所内科

大 島 良 雄

## 1. 緒 言

コンドロイチン硫酸(以下コ. と略記)は糖蛋白体の重要な成分であつて、軟骨、腱、骨端、結合組織の膠原質等に比較的多量に含まれており、グルクロン酸とコンドロサミンとからなつているという。<sup>1) 2)</sup>

1936年 Crandall<sup>3)</sup> はコ. が偏頭痛に卓効を有することを報告した。名古屋大学理学部江上教授はコ. と構造的に近縁なムコイチンポリ硫酸であるヘパリンの血液凝固阻止作用から類推して、コ. が血中蛋白質成分のコロイド性調節に関係して、血流を改善しうるものではないかと想像し、更にコ. のエステル状硫酸基の硫黄供給源としての意義と、コ. 又はコンドロシンとして吸収されたグルクロン酸が体内で遊離して、解毒作用を発揮する可能性をも考慮に入れて、魚類軟骨から50-60%のコ. を含む含コ. 糖蛋白体(セレブリン)を分離、更に硫黄含量5%前後の精製品を提供せられたので、著者は之等の粗製並に精製コ. につきその医学的作用を検索しつつある。ここに記述するのは昭和25年10月日本内科学会中四国地方会並に昭和26年4月日本内科学会総会に於て発表した報告の内容である。

## 2. 臨 牀 的 効 果

Crandall は胃潰瘍のムチン療法に際し、患者に合併している偏頭痛が軽快する事実を示唆をうけて、粗製コ. (純度50-60%) の経口的投与を試み、偏頭痛に著効を認め、その説

明にコ. の疼痛閾値上昇を推定している。

さてリウマチ患者には硫黄代謝に異常があることが知られており、<sup>4)</sup> 硫黄泉の内、外用はかくの如き異常硫黄代謝を改善すると共に、慢性関節炎、関節周囲炎、慢性腱鞘炎、骨折後遺症、挫傷、打撲傷、筋肉リウマチ、神経痛等に著効を呈することが認められている。一方 Dziewiatkowski<sup>5)</sup> は無機硫酸塩の、Layton<sup>6)</sup> は有機物の硫酸塩の、硫酸基が関節軟骨その他結合組織中のコ. となつて固定されることを放射性硫黄を用いて証明し、Day<sup>7)</sup> はコ. がヒアルロゲンゼの作用を抑制することを認めたことは、コ. が慢性リウマチ性疾患に対しても何等かの作用を及ぼす可能性を示唆する。

そこで著者は、コ. を偏頭痛に限らず、広く慢性頭痛、神経痛、筋肉痛、慢性関節疾患、その他の疼痛性疾患に使用してみることにした。他方著者とは全く独立に木田教授<sup>8)</sup> は小児の夜尿症に、東二院の猪博士等<sup>9)</sup> はリウマチ、神経痛、メニエール氏病等に、名大岸本博士等<sup>10)</sup> は癲癇にコ. を応用し良効をみたという。

著者の実験例は岡大三朝分院内科の入院並に外来患者で、その中昭和26年4月までに効果の判明した50例を第1表にまとめた。

## 投与方法及判定

東大理学部柳田、山田、植田、佐々氏等によるとセレブリンの体重1kgあたり20gの経口的投与は長期に互り白ネズミに何等の有害

作用をも呈しないという。

Crandallに従い粗製コ。一回1-3g 頓服。又は一日3-5gを3-6日連用, 単味経口投与し, 効果を左右しようと考えられるが如き他の治療法の併用を避けた。此の場合使用した粗製コ製剤セレブリンは50-60%のコを含有する糖蛋白質で, コはナトリウム塩の形になつており, 容易に水に溶解する吸湿性の

粉末である。

判定は薬品投与後主症状が消退又は殆ど消退したものをg, 軽快をf, 無効又は疑問をOと記載することにした。実験は昭和25年2月に開始したばかりであるから永続効果の如何に就ては未だ結論が出ないが, 病気の性質が再発乃至再燃は少くない様に思われる。

第1表 セレブリンの鎮痛作用 (°は催眠効果を訴えた例)

	姓	性	年	病 名	主 症 状	投 与 法	効果
1	山下	男	59	右肩関節周囲炎	右肩痛. 上膊神経痛	1日3g×3日間	f
2	引田	女	51	左 〃	左 肩 痛	3 × 3	O
3	本田	男	57	右 〃	右 肩. 腕 痛	3 × 3	f
4	但馬	女	48	左 〃	左 肩 痛	3 × 3	f
5	平井	女	34	慢性関節リウマチ	両膝. 足関節痛	3 × 3	f
6	山根	女	50	〃	両 膝. 腕	5 × 5	f
7	難波	男	54	〃	多発性関節炎	5 × 4	O
8	大島	女	69	慢性畸形性関節症	両 膝 痛	頓 2 × 3	g
9	池原	女	54	右上膊神経痛	右 上 膊 痛	3 × 3	f
10	吉田	男	46	右坐骨神経痛		3 × 4	g
11	三好	女		肋間神経痛		5 × 5	f
12	秋本	女	62	左三叉神経痛		5 × 5	O
13	大島	女	31	〃		頓 2 × 2	O
14	名越	女	74	老人性オステオポローゼ	両 背 痛	3 × 3	f
15	松原	女	22	背椎過敏症	背 痛	5 × 3	O
16	三浦	女	24	腰筋痛		5 × 3	f
17	神田	女	38	腰背痛		5 × 5	O
18	宮城	男	42	筋痛	臀 部 痛	3 × 4	g
19	福本	女	40	筋痛	全 身 痛	5 × 7	O
20	川崎	女	19	潜伏梅毒	腰 痛	5 × 5	f
21	三谷	女	17		肩 凝	3 × 4	O
22	野広	男	21	左陳旧性肋膜炎	左 背 痛	3 × 3	g
23	吉田	男	31	筋痛	両 胸 痛	3 × 3	g
24	藤原	男	33	右肋間神経痛	右 胸 痛	3 × 3	f
25	林	女	39	左肺浸潤	左 胸 痛	3 × 3	g
26	松原	女	52	更年期障碍	偏 頭 痛	3 × 3	O
27	大島	女	30	偏頭痛		頓 2	g°
28	倉本	女	51	更年期障碍	偏 頭 痛	3 × 3	g
29	北浦	女	42	偏頭痛		頓 1 × 10	g°
30	谷口	男	40	慢性頭痛		3 × 3	f
31	足羽	女	38	〃		3 × 3	O

32	岡本	男	36	慢 性 頭 痛			3 × 3	g
33	松浦	男	56	〃			5 × 6	f
34	大森	女	19	〃			3 × 3	g
35	野見	男	49	肺 浸 潤	慢 性 頭 痛		3 × 3	g
36	乾	男	35	神 經 衰 弱	頭 痛, 不 眠		3 × 3	f°
37	北浦	男	55	蜘 蛛 膜 下 出 血	頭 痛, 不 眠		3 × 3	f°
38	浜頭	男	48	進 行 性 麻 痺	頭 痛		3 × 3	O
39	石賀	女	57	高 血 圧	頭 痛		3 × 7	O
40	高見	男	56	〃	頭 痛		5 × 3	f
41	石井	女	24		頭 痛		3 × 5	O
42	谷口	男	40		眩 暈 頭 痛		5 × 6	f°
43	竹中	女	47	高 血 圧	耳 鳴		5 × 5	O
44	中江	女	57	畸 形 性 脊 椎 症	腰 痛		5 × 3	f
45	山下	男	24	リチャード氏病	腰 痛		5 × 5	f
46	山根	女	27	頸 部 リンパ 腺 炎	左 頸 痛		5 × 3	O
47	入江	女	41		頭 痛, 肩 凝		5 × 3	f
48	三島	男	73	十 二 腸 潰 瘍	腰 痛		5 × 3	O
49	横川	女	65	畸 形 性 關 節 症	両 膝 痛		5 × 4	f
50	田中	男	45	(十二指腸潰瘍)腰痛 右 膝 關 節 痛	右 膝 痛		5 × 7	f

投 与 成 績

偏頭痛, その他の頭痛17例中 g 6例, f 6例  
で, 有効例は合せて12例 (71%).

関節炎乃至関節周囲炎等10例中 g 1例, f 7  
例, 計 8例有効 (80%).

神経痛 6例中有効 4例 (67%).

腰痛その他の筋肉痛等17例中 g 4例, f 6例,  
計有効10例 (59%).

総計50例中有効 34例 (68%) である。コ。  
投与後に症状の特別な増悪を訴えた例はなか  
つた。尙有効34例中 5例に於て催眠効果が認  
められた。

3 血圧に及ぼす効果

江上教授はコ。が血流に及ぼす改善作用を  
期待したことをさきに述べたが, 著者は前項  
におけるコ使用患者に就て使用前及び3-6日  
服用後における安静時血圧を比較してみた。  
その結果は第2表に示す如くで, 最大血圧,  
最小血圧, 脈圧凡てに就て一定した効果を認

めなかつた。(血圧測定はリパロツチ型血圧  
計による。)

第2表 セレブリン服用が血圧に及ぼす作用

患者名	使用 前	使用 後
石 賀	188 — 70	195 — 90
高 見	210 — 105	220 — 114
竹 中	208 — 102	207 — 112
谷 口	134 — 64	130 — 68
神 田	140 — 80	170 — 90
吉 田	100 — 38	108 — 60
松 原	102 — 50	122 — 42
三 浦	104 — 48	100 — 48
但 馬	138 — 80	120 — 60
難 波	100 — 50	88 — 48
福 本	130 — 80	140 — 84
川 崎	130 — 64	142 — 70
足 羽	108 — 68	108 — 66
石 井	115 — 65	110 — 62
中 江	140 — 86	132 — 76
山 根	112 — 66	110 — 65
山 下	146 — 48	130 — 70
入 江	116 — 68	110 — 60
三 島	154 — 92	138 — 78
吉 川	174 — 83	140 — 92
平 均	137 — 70	136 — 73

4. 血液凝固時間に及ぼす影響

コと類似の構造を有するムコイチンポリ硫酸に属するヘパリンは著明な血液凝固阻止作用を有し、その作用は硫酸基が増すほど著しいという。江上教授はコが試験管内で血液凝固に影響を来さない述べている。

精製コ(カルシウム塩)をリンゲル氏液に1%の割合に溶解せしめ、煮沸滅菌後、家兎体重1kgにつき2ccを耳静脈内に注射、注射前、直後及び1時間後に反対側の耳静脈より採血して、ザーリ、フオエオ法により血液凝固時間を測定した。その成績は第3表に示す如くである。即ち5例につき、凝固開始時間並に完了時間をみるに、注射直後に於ては4例に於て凝固開始時間がやや遅延したが、1時間後に於ては全例共凝固時間の短縮が証明された。

第3表 精製セレブリン注射后血液凝固時間(分)

凝固開始時間						
	1	2	3	4	5	平均
前	1.0	2.0	1.3	3.8	0.8	1.8
直後	2.0	2.3	1.5	2.5	0.9	1.8
1時	1.5	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9

凝固完了時間						
	1	2	3	4	5	平均
前	2.5	4.8	5.0	4.8	2.5	3.9
後	3.5	4.3	5.0	4.3	3.3	4.0
1時	2.5	2.5	2.5	3.7	1.7	2.3

即ちコ(カルシウム塩)の静注は家兎の血液凝固時間を短縮する傾向がある。

5. 血清の粘度に及ぼす影響

試験管内に於て人血清に種々の割合に1%精製セレブリン生理的食塩水溶液を加え、ヘスの粘度計で混合物の粘度を測定し、血清のみの値と比較した。1%コ、食塩水の粘度はほぼ人血清の粘度に均しいが、人血清に混和

することにより粘度に有意の變化を証明できなかった。

6. 萎後肢血管還流に及ぼす作用

Läwen-Trendelenburg 法で基の後肢血管をリンゲル液で還流し、ゴム管内に1%コ(カルシウム塩)0.9%食塩水溶液1ccを徐々に注入、その前後における還流液量(滴数及び容量)を各5分以上比較測定した。成績は第4表に示した如くで、コ注入後軽度の血管拡張傾向をみとめた。

7. 血清コリンエステラーゼに及ぼす影響

前項に於てコが軽度ながら末梢血管を拡張せしめるのではないかと考えられる成績が得られたので、コが血清コリンエステラーゼの作用に及ぼす影響を検索してみた。

コリンエステラーゼ測定方法はHall and Lucas<sup>11)</sup>により、血清は新鮮な人及家兎血清を使用し、試験管内で血清0.5ccにリンゲル氏液0.1ccを加えた場合を対照とし、1%コ、リンゲル氏液0.1ccを加えた場合と比較した。第5表は家兎血清使用例であるが、5例中1例を除き、コ(カルシウム塩)添加は血清コリンエステラーゼの作用を抑制する成績が得られた。

第4表 萎後趾血管還流

	1	2	3	4	5	平均
リンゲル	65.	63.	60.	65.	68.	68.
1%セレブリン	65.	68.	65.	68.	65.	66.9
1cc注後	7.1	7.1	7.2	6.8	7.1	6.9
						cc/分 7.0
64.	65.	70.	70.	72.	70	滴 68.5
6.8	7.4	7.6	7.2	7.0	cc/分 7.2	

第5表 血清コリンエステラーゼ(10分値)

	1	2	3	4	5	平均
リンゲル	1.76	2.86	0.94	1.30	0.84	1.54
加血清	2.72	1.78	0.84	0.84	0.69	1.37
コ・硫加						
血 清						

8. 剔出腸管運動に及ぼす影響

コが血清コリンエステラーゼ作用を抑制

末梢血管拡張的に働くとすれば、腸管の運動や緊張に対して促進的に作用するか否かをマグヌス氏法で検索した。(音田作衛実験)

家兎の小腸片を浸したタイロード氏液の容積に對し、1%、10%、20%、40%の割合になるように1%セレブリン(ナトリウム塩)タイロード氏液を順次注加して腸管運動を観察した。

第1図に明な如くセレブリン溶液を10%の割合に注加すると、腸管の緊張が一過性に亢まると共に振幅が著明に増大し、セの濃度が増すと共に振幅の増大はいよいよ強められる。

即ちコ。ナトリウムを含むセレブリンは小腸運動に對し促進的に作用する。

次に0.01%アドレナリンを以て弛緩麻痺におちいらしめた小腸片にセレブリン溶液を注加すると、漸次運動が恢復、振幅が増大する傾向が認められたが、緊張の恢復は認められなかつた。(第2図)

0.01%アセチルコリンにより強直性痙攣を起さしめた小腸片にセ溶液を作用せしめた場合には運動の週期が對照に比し緩徐となる傾向がみとめられた。(第3図)

### 9. 組織の透過性に及ぼす影響

Day<sup>7)</sup>はコがヒアルロニダーゼに對して抑制的に作用すると報告している。コはヒアルロニダーゼの作用物質であるヒアルロン酸と共に、結合組織の基質をなす粘蛋白体の中の多糖類を作つている重要成分であり、Klingeがリウマチ性疾患に際して認めた結合組織のFibrinoid形成は、Altshuler<sup>12)</sup>等によるとかかる粘多糖類の沈着によるものであらうという。Meyer<sup>13)</sup>によるとコの種類により鞣丸ヒアルロニダーゼ並に肺炎菌のヒアルロニダーゼに對する抵抗が異なるという。

著者はコが組織の透過性に及ぼす影響と、ヒアルロニダーゼの作用に及ぼす影響とを家兎の皮膚について検索した。

### 実 験 方 法

コを0.9%食塩水に1%の割合に溶解せしめ、1%トリパン青0.4%食塩水溶液と等量に混和、混和物の0.1ccを豫め短毛を刈りとつた家兎の背部の皮内に注射、對照として1%コ溶液の代りに0.9%食塩水を使用したものを同じ高さで反對側の背部皮内に注射し、注射後10分、20分及び24時間後に青色斑の長径並に短径をmm単位で測定した。(第6表)

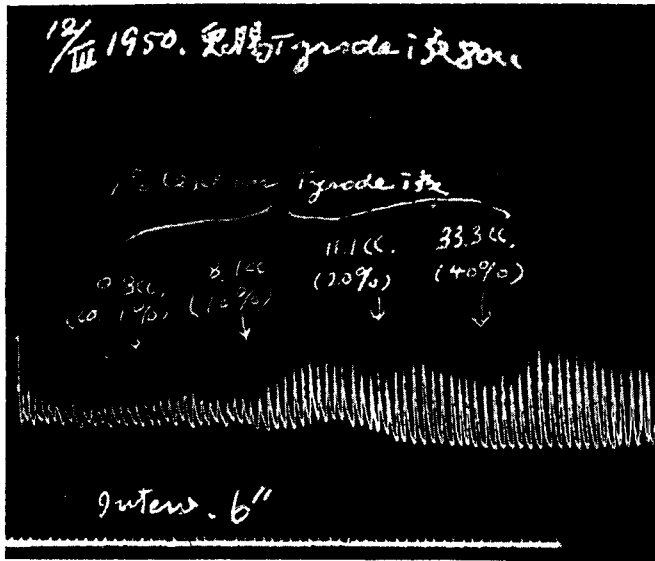
ヒアルロニダーゼは白ネズミの鞣丸を磨碎し、倍量のリンダ氏液で浸出し、遠心した上清を使用、コ。色素混和液と等量に混合、その0.1ccを上記の場合と同様に皮内に注射した。(第7表)。コは2.5%溶液を使用し、對照には0.9%食塩水を使用した。家兎背部の同じ高さで正中線から對称の位置にある皮膚はトリパン青の擴散に對して、左右兩側で有意の差を示さないことは別の機会に証明済である。

色素斑を楕圓とみなすと、その面積は長径と短径との積に正比例するから、兩者の積を以て相對的な面積を現わすこととし、第6、7表にその値を掲げた。

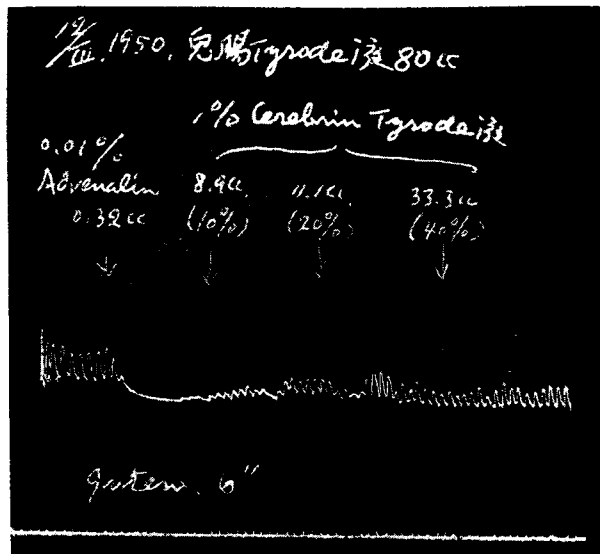
### 実 験 成 績

第6表A及びBにより明な如く、コは0.9%食塩水に對し0.01の危険率で皮膚の色素擴散を促進している。

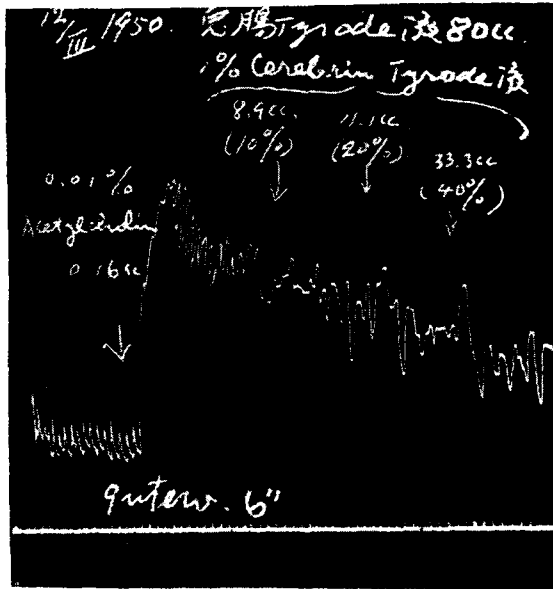
第7表A及びBによるとコ。は注射10分後に於てはヒアルロニダーゼによる色素の擴散を0.9%食塩水に對し抑制しているが、注射後30分になると既に有意の差を示さなくなり、24時間後には逆にコ側の色素擴散は對照0.9



第 1 图



第 2 图



第 3 图

%食塩水側をはるかに凌ぐ状態となつた。(危険率0.01).

即ちコはそれ自身では組織の透過性をむしろ増強する方向に作用するが、ヒアルロニダーゼの作用に對してはDayの報告したように抑制的に作用するものと思われる。

第6表

A コンドロイチン硫酸カルシウムと皮膚の色素拡散色素斑長径×短径mm<sup>2</sup>

兎	コ.硫(1%) + NaCl			0.9% NaCl		
	10分	20分	24時	10分	20分	24時
1	169	169	644	144	144	529
2	221	255	500	132	132	306
3	120	120	616	100	100	468
4	100	120	550	144	144	414
5	169	196	1505	144	168	810
平均	156	172	763	133	138	505

B 要因分析表

要因	f	S. S	V.	P.
個体 I	4	274394	68623.5	<0.01°
処置 B	1	82637.5	82637.5	<0.01°
時間 T	2	1566451	783226	<0.001°
I × B	4	49235	12309	>0.05
B × T	2	110692	55346	<0.05°
T × I	8	463556	57914.5	<0.01°
T × I × B	8	53950	6744	
T. I. B.	29			

第7表

A Hyaluronidaseとコンドロイチン硫酸(2.5%)色素斑短径×長径mm<sup>2</sup>

兎	ヒ.+コ.硫+0.9%NaCl			ヒ.+0.9%NaCl		
	10分	30分	24時	10分	30分	24時
1	117	140	960	210	252	520
2	65	221	1100	100	130	414
3	80	225	759	144	192	352
4	110	196	792	130	196	456
5	90	130	1250	169	169	1044
6	63	168	880	99	182	500
平均	87.5	180	957	142	187	543

B 分散分析表

要因	f	S. S	V.	P.
個体 I	5	55.5	11.1	<0.05°
時間 T	2	2075	1037.5	<0.01°
処置 B	1	44.4	44.4	< // °
I × T	10	137.5	13.7	< // °
T × B	2	233.6	116.8	< // °
B × I	5	25.5	5.1	>0.05
T × B × I	10	21.4	2.14	
T B I	35			

10. 硫黄代謝に及ぼす影響  
並に利尿に及ぼす影響

リウマチ性關節疾患に於て硫黄代謝に異常があり、硫黄泉の内、外用により改善せられること、無機並に有機の硫酸塩の投与後にその硫酸基が關節、軟骨のコに固定せられることをさきに述べたが、最近Quinn<sup>13)</sup> Grais and Glick<sup>14)</sup> 等はリウマチに於て血漿中にヒアルロニダーゼ抑制物質の増量を証明している。

一方關節腔内液にはヒアルロン酸が多量に含まれておると共に、關節疾患に際してはその硫黄含有量が増加しており、<sup>15)</sup> 粘稠な關節腔内液の排除にヒアルロニダーゼが応用せられるに至つた<sup>16)</sup> 事實は、前項におけるコ組織透過性亢進作用と對照して、コが硫黄代謝に無影響ではあり得ないことを想像せしめる。

ここに於て著者は粗コ製剤セブリン1日5gを経口的に投与した患者8例につき、投与前後各1日間における尿中無機硫酸、総硫酸、エーテル硫酸並に中性硫黄の排泄状態を比較した。

測定方法は藤井暢三氏生化学実験法<sup>17)</sup>に記載せられたベンチデン法によつた。

実験成績

セブリン投与前4日間の觀察により硫黄



分の排泄状態に著しい動揺のない患者につき、毎日5gのセを単味投與し、更に4日間の尿中硫黄分の排泄状態を測定した成績を第8表に掲げた。

即ち各4日間の平均値と比較すると、全例に於て尿量の増加を、8例中6例に於て総硫酸の増加を、8例中5例に於て中性硫黄の減少を認めた。

第8表 セレブリン1日5g投與、前4日間及後4日間の1日平均値  
硫黄分は凡てSO<sub>3</sub>として計算 g

症 例	尿 量	総 硫 酸	エーテル硫酸	総 S	中 性 S	疾患, 性, 年
1 前 後	1150	1.49	0.15	1.93	0.44	相見 女 21年 肺浸潤
	1700	1.65	0.14	1.90	0.25	
2 前 後	1550	1.43	0.25	2.40	0.72	長谷川 女 22年 肺浸潤
	1950	1.47	0.14	2.20	0.59	
3 前 後	1750	1.33	0.12	1.64	0.33	原 男 56年 胸膜炎
	2125	1.80	0.32	2.09	0.29	
4 前 後	1575	0.96	0.10	1.43	0.37	松井 女 34年 肺浸潤
	1850	1.44	0.16	1.59	0.15	
5 前 後	1540	1.21	0.25	1.98	0.77	藤○ 男 24年 肺浸潤
	2025	1.22	0.51	2.52	1.30	
6 前 後	810	1.34	0.14	2.26	0.92	横○ 女 67年 畸形性関節症
	1350	1.20	0.07	1.67	0.47	
7 前 後	1250	1.96	0.21	3.94	1.98	山○ 男 33年 肺結核
	1430	1.87	0.17	3.30	1.43	
8 前 後	1050	0.76	0.03	1.18	0.42	杉○ 男 24年 神経症
	1160	0.84	0.09	1.43	0.59	
平 前 均 後	1334	1.31	0.16	2.09	0.74	
	1699	1.43	0.20	2.09	0.64	

### 11. 総括並に考案

著者は粗製コンドロイチン硫酸製剤セレブリンを50例の諸種疼痛性疾患患者（頭痛，神経痛，關節痛，筋肉痛等）に経口投與し，その凡そ7割に効果を認めた。

Crandallはコによる疼痛閾値の上昇によりその鎮痛効果を説明しようとしている如くであるが，著者はコが偏頭痛に著効を有する所から類推して，何等かの血行改善作用があるのではないかと想像し，まづ上述の患者に就きコ剤服用の前後における血圧を比較してみ

たが，之では特別な變化を認めなかつた。

次にヘパリンとコとの構造上の類似から，コの血液凝固に及ぼす影響を検索したが，ヘパリンの如き血液凝固阻止作用を認めず，コのカルシウム塩を使用した為か逆にその凝固促進をみとめた。又血清の粘度に対しても試験管内実験では特別な作用を証明できなかつた。

そこで今度は蓋の後肢血管の還流実験を行い，之により軽度ではあるが，コが末梢血管を拡張するのではないかと考えられる成績

を得たので、次には試験管内で血清のコリンエステラーゼ活性値に及ぼすコの影響を検索した所、コはコリンエステラーゼの作用を抑制する傾向があることを知った。

以上の成績からみると、コの疼痛緩解には末梢血液循環の改善が關與しているのではないかと考えられる。

次にセレブリンを経口的に投與した患者の中に少数ではあるが、下痢を訴えた症例と便秘が整調された例とがみられたので、マグヌス氏法により、家兎の別出腸管運動に及ぼすコ(ナトリウム塩)の影響を検索した所、豫想の如く運動促進的に作用することを認められた。

精製コは蛋白反応陰性であるが、念の為に1%精製コを以てモルモットを感作し、3週間後静脈内に誘発注射を行つたが、何等のショック症状をも認めなかつた。

さていわゆるCollagen病に於ては結合組織のFibrinoid形成はヒアルロン酸とコとよりなる粘多糖類と關係づけられ、ヒアルロナーゼはヒアルロン酸に作用して、之をdepolymerizeするが<sup>13)</sup> コは逆にヒアルロナーゼの作用を抑制するという報告があることを先に述べた。そこでコ自身が組織の透過性に如何なる影響を有するかを家兎の皮膚に就て検索した所、コは明に皮膚の色素透過性を充めることがわかつた。次に同じく家兎の皮膚についてヒアルロナーゼの作用に及ぼすコ(カルシウム塩)の作用を検索した所、初期に於ては確にコがヒアルロナーゼの作用を抑制することを認めたが、翌日になるとコ自身の組織の透過性促進作用が現われてくることを知つた。之等の実験に使用したヒアルロナーゼは畢丸より抽出した不純物であるか

ら、Meyer<sup>19)</sup>の実験成績よりみて、細菌性のヒアルロナーゼに対するコの態度は著者の実験成績とは異なる場合があるかもしれない。

さてLaytonは有機物の形で投与された硫酸塩が軟骨その他の結合組織中のコの硫酸基となつて固定されることを証明し、一方關節炎患者では硫黄代謝に異常があることが知られているので、コを投與した患者に就き尿中に排泄される硫黄分の代謝を検索した。するとコの経口的投与は利尿作用を有すると共に、総硫酸の増加と中性硫黄の減少傾向とを来すことを認めた。一例の膝關節の畸型性關節症患者に於ては關節水腫の輕快が尿量増加と同時に認められた。即ちコの経口的投与は硫黄代謝改善的に作用すると考えられるが、その利尿作用が如何なる機構に基くかは尙検討が済んでいない。

## 12. 結 論

著者はコンドロイチン硫酸製剤セレブリン及びその精製品を使用して臨牀並に動物実験を行い、次の如き成績を得た。

I) コは偏頭痛その他の慢性頭痛、慢性關節炎、關節周圍炎、神経痛、筋痛等の疼痛性疾患に対し、総数50例中34例に良効を示した。

II) コの内服は患者の血圧に一定の影響を与えなかつた。

III) コの静注は家兎の血液の凝固時間を短縮する。

IV) コは試験管内に於て血清の粘度を減少せしめる作用を有しない。

V) 精製コは墓の後肢血管還流試験に際し血管拡張的に作用する。

VI) コは試験管内に於て血清コリンエステラーゼの作用を抑制する傾向を示す。

VII) コは別出腸管の運動を促進し、アドレ

ナリンに対し拮抗的に作用する。

V) コは組織の透過性を充める傾向がある。

IX) コは罌丸のヒアルロニダーゼの作用に

對し一過性に抑制的に作用した。

X) コの内服は利尿作用を有し、尿中 総硫酸排泄の増加と中性硫黄排泄の減少とを来す傾向がある。

### 主要文献

- 1) 正宗一：化学の研究，4集1，昭24.
- 2) 左右田，江上，堀米：日本化学会誌，61，48，昭15.
- 3) Crandall, L. A., G. M. Roberts, L. D. Snorf: *Americ. J. Digestive Diseases & Nutrition*, 3, 289, 1936.
- 4) Vogt, H.: *Lehrbuch d. Bäder-u. Klimaheilkunde*, J. Springer, Berlin, 1940, Bd1, S. 525-
- 5) Dziewiatkowski, D. D.: *J. biol. Chem.*, 189 (1) 187, 1951; *J. exper. Med.* 93 (5) 1951.
- 6) Layton, L. L.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 76 (3) 596, 1951.
- 7) Day, T. D.: *Nature* (4227) 785, 1950.
- 8) 小林修嘉：日本醫科大学雑誌，8 (1) 41，昭26.
- 9) 猪初男：水谷当称氏よりの私信による。
- 10) 岸本鎌一： ”
- 11) Hall, G. E. & C. C. Lucas: *J. Pharma. & Exper. Therap.*, 59, 34, 1937.
- 12) Altshuler, C. H.: *Amer. J. Pathol.* 27 (1), 141, 1951.
- 13) Quinn, R.W.: *J. clin. Investig.*, 27 (4) 475, 1948.
- 14) Grais, M. L. & D. Glick,: *J. Infect. Dis.*, 85, 101, 1949.
- 15) Meyer-Bisch u. Heubner: *Biochem. Z.*, 122, 128, 1921.
- 16) Ragan, C & De Lamater, A.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 50, 349, 1942.
- 17) 藤井暢三：生化学実験法，南山堂，昭11.
- 18) Klemperer, P: *Amer. J. Pathol.*, 26 (4) 505, 1950.
- 19) Meyer, K. and M. M. Rapport: *Science* 113 (2943), 596, 1951.

## MEDICAL STUDIES ON CHONDROITIN SULFATE (1)

Yoshio OSHIMA.

(Balneological Laboratory, Okayama University)

Chondroitin sulfate (daily 3g. per os) was administered to fifty cases of painful disorders, such as hemicrania, neuralgia, chronic rheumatoid arthritis, peri-arthritis, etc. And amelioration was observed in 34 cases (68%).

Chondroitin sulfate promotes the blood clotting time by intravenous injection, but has no influence on blood viscosity.

It inhibits the action of cholin esterase slightly in vitro and shows a tendency to increase peripheral circulation by Laewen-Trendelenburg's method.

It showed no definite effect on blood pressure in the above-mentioned patients.

By Magnus method it was shown that chondroitin sulfate accelerates the motility of the isolated rabbit intestine and suppresses the action of adrenalin.

Chondroitin sulfate increases the permeability of tissue, but it shows a slight inhibitory action on testicular hyaluronidase.

Peroral administration of chondroitin sulfate promotes diuresis, increases the elimination of total sulfate and diminishes the neutral sulfur in the urine.

---