

【172】

氏名	吉田洋
	よしだ よう
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第187号
学位授与の日付	昭和40年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	スルファミン剤の唾液中への排泄機序に関する一考察
論文調査委員	(主査) 教授 荒木辰之助 教授 山田 肇 教授 井上 章

論文内容の要旨

唾液腺はその導管部細胞の微細構造ならびに機能が腎臓の尿細管とよく類似しており、広義の排泄門戸として、投与された薬物、化学物質が唾液中に出てくることはすでによく知られているところである。しかしながら、投与した薬物の排泄の難易をその薬物の化学構造や性状の差異から検討して、排泄機構を考察した報告は見当らない。著者はこの点を解明するためにスルファミン剤（以下ス剤）をヒトに投与し、その血中濃度および耳下腺反射唾液中の排泄濃度を定量し、排泄率、排泄開始時間および排泄閾などを、ス剤の排泄能を決定する基準として、第1編では、Rontirin, sulfamethyloxypyrimidine, 5 - methyl - 3 - sulfisoxazole, sulfaphenazole および homosulfanilamide の排泄の難易と化学構造との関係を、同門の研究者の成績と比較検討した。そしてス剤を排泄しやすい群、しにくい群、およびその中間の群に分類すると、p-aminobenzolsulfonamide に結合する側鎖核または基が acetyl 基, pyridine 核, pyridazine 核のものは排泄しやすい, guanidine 基, thiadiazole 核, phenazole 核のものは排泄しにくい。しかし、isoxazole 核, pyrimidine 核, thiazole 核をもつス剤では側鎖の核結合位置によって、またこれにさらに結合する置換基の種類・数・結合位置により排泄の難易に差異がみられる。したがって化学構造だけで画一的に排泄の難易を論ずることは不可能である。そこで第2編でス剤の分子量と排泄率との相関性の有無を究明し、線形回帰法によって両者の標準回帰直線・曲線を設定して、負の相関を有することを証明した。しかし、分子量が大きいかかわりなく排泄率の大きいス剤がみとめられる。この例外に属するス剤は一般に肝臓で acetyl 化されやすいものであり、acetyl 化されたス剤は酸性尿中ではその溶解性が減ずるが、反射唾液中ではアルカリ性であるために、acetyl 基は acetate となりよく溶解する。その結果排泄率が大きくなると考えられる。ところで腎臓においては、acetate が存在すると尿管輸送阻害剤 Probenecid の阻害作用が消失するばかりでなく、かえって排泄が増大することが知られている。第3編では、比較的 acetyl 化しやすい持続性ス剤 sulfisomezole の排泄率が Probenecid 投与によりさらに増大することを見とめ、acetyl 化の少ない sulfamethomidine, sulfamonomethoxine,

sulfaphenazol では阻害効果があるかあるいは無効果であることを明らかにした。この事実はス剤の acetyl 化→ acetate 形成→唾液に対する溶解度の増大→排泄率の増大と規を一にする。第4編では分子量と排泄閾との間に正の相関があることを明かにし、また、唾液腺の組織呼吸に対するス剤の阻害作用に関する同門の藤田の成績に考察を加えて、ス剤の排泄機構に関与する要因について論述した。すなわち、阻害の効果とその濃度、分子量と排泄率および排泄閾との間に相関がみとめられ、高濃度で阻害し、低濃度で阻害しないス剤は排泄閾が小さいので、血中濃度が低くても排泄されてくる。しかし、血中濃度が増大してくると阻害作用があらわれ、passive transport となり、分子量の大きさに逆比例して排泄率が增加する。逆に低濃度で阻害作用を有し、高濃度で阻害しないス剤は、排泄閾が高く、血中濃度が低いときは passive transport により排泄されるはずであるが閾に達しないので排泄しない。たとえ血中濃度が閾以上になっても、分子量が大きいために排泄量は少ない。以上の結果から、唾液腺からのス剤の排泄を左右する要因は 1) ス剤の分子量 2) acetyl 化および反射唾液に対する溶解度の強弱 3) 腺の組織呼吸に対する阻害作用の有無 4) ス剤の血中濃度と排泄閾などであると結論できる。

#### 論文審査の結果の要旨

唾液中には、投与された薬物、化学物質がでてくることが知られているが、その排泄機序についてはまだ明らかでない。著者はスルファミン剤（以下ス剤）をヒトに投与し、血中濃度および耳下腺反射唾液中の排泄濃度を定量することにより、ス剤を排泄しやすい群、排泄しがたい群およびその中間の群に分類することをこころみたが、化学構造だけでは排泄の難易をろんずることは不可能であるため、ス剤の分子量と排泄率との相関性を究明し、負の相関を有することを証明した。この例外にぞくするス剤の存在が認められたが、これは一般に肝臓で acetyl 化されやすいものであることを知った、また、acetyl 化されやすい持続性ス剤の排泄率が Probenecid 投与により、さらに増大することを認め、acetyl 化の少ないス剤では阻害効果があるかあるいは無効果であることを明らかにした。

さらにス剤の分子量と排泄いきとの間に正の相関があることをみだし、また唾液腺の組織呼吸に対するス剤の阻害作用について考察を加へ、ス剤の排泄機序に関与する要因を解析した。このように本研究は学術的に有益なものであり、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。