

氏 名	久 島 諦 史 郎 く し ま て い し ろ う
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 47 号
学位授与の日付	昭 和 42 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	スルファジメトキシンの体内変化に関する研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 宇 野 豊 三 教 授 掛 見 喜 一 郎 教 授 山 科 郁 男

論 文 内 容 の 要 旨

I 代謝物の単離，確認

サルファ剤の体内変化に関しては多くの報告があるが持続性サルファ剤の体内変化の系統的な研究は少ない。著者は持続性サルファ剤の一つであるスルファジメトキシンについて系統的に体内変化を究明し，その様相を明らかにしようとした。

スルファジメトキシンの体内変化については B.A. Koechlin らが尿中代謝物について研究を行なってきたが，以来血中濃度および尿中排せつ物に関して多数の報告が行なわれているが，何れも体内変化物を純粋に単離し，あるいは明確に分離定量を行なったものではない。

ペーパークロマトグラフィーと泅紙電気泳動法を応用することによって，スルファジメトキシンを投与した人およびうさぎ尿中から著者は sulfadimethoxine-N¹-glucuronide, N⁴-acetylsulfadimethoxine, および未変化のスルファジメトキシンの 3 種を得，かつ sulfadimethoxine-N¹-glucuronide についてはそのメチルアセチル誘導体を合成することによってその構造を決定した。

著者の人尿中の体内変化物に関する上述の研究発表と相前後して R.T. Williams らも人およびうさぎの尿中から上記の代謝物の存在することを認めると共に sulfadimethoxine-N⁴-glucuronide の存在についても報告した。

そこで N⁴-glucuronide の存在についても検討を行なったがペーパークロマトグラフィーによっては著者の方法では定性的にその存在の明確な結論を得るに至らなかった。

II 尿中排せつ量

次にスルファジメトキシンを投与した場合の尿中排せつ物をペーパークロマトグラフィーによって分離し，一斉分離定量を行ない，投与後 168 時間にわたって人およびうさぎの尿中濃度変化ならびに排せつ量を測定した。尿中排せつ率は人の場合投与量の 83% が排せつされ，その中 77% は N¹-glucuronide として，17% は N⁴-acetylsulfadimethoxine として，また 5% は未変化のまま排せつされることがわかった。

また N⁴-glucuronide 画分として0.9%の値が得られた。

一方うさぎの場合は投与量の82%が尿中に認められ、その55%は N⁴-acetylsulfadimethoxine として、23%は未変化のスルファジメトキシンとして、13%は N⁴-glucuronide として、9%は N¹-glucuronide として排せつされることが判明し、著者もまた N⁴-glucuronide の存在を認めた。

代謝物の分離定量の結果人においては代謝生成物の主なものは N¹-glucuronide であり、うさぎにおいては N⁴-acetyl 体が主な代謝物であった。

III 動力学的考察

上に測定したスルファジメトキシンの人尿中における各体内変化物の一定時間内の排せつ量を基礎として速度論的考察を行なった。

すなわち各体内変化物の生成速度および排せつ速度について微分方程式をたてて、この系が薬物投与後8時間で血液内と血液以外の体液の間に薬物濃度に関して平衡関係に達するものと仮定して速度定数を計算し、アナログコンピューターに組込んで式を解いた。

この結果、計算により求められた理論値と実験による測定値は極めてよい一致を見た。

また体内に残存する未変化のスルファジメトキシン、N⁴-acetylsulfadimethoxine の量的変化も求めることができた。これによって体内に残存するスルファジメトキシンの量が投与量の半量に達するのは投与後約25時間であり、従来の文献値41時間を訂正した。

IV 代謝物の抗菌力

Sulfadimethoxine-N¹-glucuronide はスルファジメトキシンの主な体内変化物であり、その抗菌力を知ることはこの薬物の有効性を論ずる上に極めて重要なことである。著者は sulfadimethoxine-N¹-glucuronide については遂にその純品を得るに至らなかったで、そのアミド体である sulfadimethoxine-N¹-glucuronamide を純粋に合成し、その抗菌力を調査したが *Escherichia coli* および *Staphylococcus aureus* 209-P に対して調査の範囲で抗菌力を認めることができなかった。

V うさぎ臓器中の変化

次にうさぎ肝臓および腎臓のスライスならびに血液をおのおの別々に Krebs-Ringer 溶液およびスルファジメトキシンと共に 37° に4時間加温振とうしたものについてペーパークロマトグラフィーにより生成物を検討し、肝臓スライスのみが N⁴-acetylsulfadimethoxine および N¹-glucuronide を生ずることを認め、これらの代謝物の生成は肝臓において行なわれることを知った。しかしこの検討において N⁴-glucuronide の生成は遂に認めることができなかった。

さらにスルファジメトキシンおよび比較のためにスルファチアゾールをおのおの別個に Krebs-Ringer 溶液中のうさぎ肝臓スライスに添加し、37° に加温振とうし、一定時間ごとにペーパークロマトグラフィーによる分離定量を行ない両化合物の代謝速度を比較した結果 N⁴-アセチル体の生成および未変化化合物の減少の速度において両化合物は略々同程度であることを認めた。

持続性サルファ剤であるスルファジメトキシンの人体代謝物の特長としては N¹-glucuronide が他のサルファ剤に比して圧倒的に多いことである。また速度論的考察から半減期は25時間でスルファジメトキシンの効力持続性を証明した。

論文審査の結果の要旨

サルファ剤の代謝に関する研究は現在迄数多く行なわれているが、持続性サルファ剤に関する系統的研究は少ない。著者はスルファジメトキシンをとりあげ人体並びに家兎体内における変化を追求し、未変化の物質の他に新物質を含み3種の代謝物を見出し、これらを合成品と比較することによりその構造を明らかにした。代謝物を時間的に定量した結果各代謝物について、家兎に於ては通常のサルファ剤を人体に投与した場合と類似の割合で代謝を受けるに反して、スルファジメトキシンを人体に投与した場合には代謝物の量に特異性のあることを見出した。特に N^1 グルクロナイドは77%の多きに達し未変化並びにアセチル体は著しく少ない。このことは他のサルファ剤に見られない事実である。また著者は代謝物の動力学的研究を行ないスルファジメトキシンの体内に於ける代謝の様相を定量的に検討すると共に、体内で半量に達するのは投与後25時間であることを明らかにし従来の説を訂正した。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。