

氏 名	木 村 慎 一 郎 き むら しん いち ろう
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	論 医 博 第 410 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 43 年 1 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	唾 液 腺 からの スル ファ ミ ン 剤 の 排 泄 機 構 にお ける 血 漿 ・ 唾 液 蛋 白 質 と スル ファ ミ ン 剤 と の 結 合 能 の 意 義 につ いて
論 文 調 査 委 員	(主 査) 教 授 井 上 章 教 授 島 本 暉 朗 教 授 荒 木 辰 之 助

論 文 内 容 の 要 旨

唾液腺からのスルファミン剤（以下ス剤と略す）の排泄には、ス剤の種々の物理的、化学的および物理化学的要因が関係していることが明らかにされている。しかし、これらの諸要因だけでは、唾液中への各ス剤の排泄比の差異を説明することはできない。著者は、ス剤（sulfanilamide, sulfapyridine, sulfisoxazole, sulfadimethoxine, sulfacetamide および sulfisomezole）と血漿蛋白質との結合性および結合の可逆性を限外濾過法によって測定し、つぎのような結論を得た。

1. 血漿蛋白質（ヒト血漿・ヒト乾燥血漿）に対する結合率は、排泄比の小さい sulfadimethoxine や sulfisoxazole では大きく、排泄比の大きい sulfapyridine や sulfanilamide では小さい。そして排泄比の大きさが中等度である sulfacetamide や sulfisomezole では、結合率も上記2群の中間値を示す。
2. ヒト唾液蛋白質に対するス剤の結合率には、ヒト血漿蛋白質のばあいにおけるような関係はみとめられない。
3. 血漿蛋白質に対する各ス剤の結合率は蛋白質濃度に並行して増減する。
4. ス剤の血漿中濃度によって、結合率が影響をうけるス剤と影響されないものがある。前者には排泄比の小さいス剤が属す。だから、血漿中濃度が増加すると遊離ス剤の濃度もこれに比例して増加し、唾液中への排泄比が増大する。後者には排泄比の大きいス剤が属する。したがって、血漿中濃度が増加しても結合率が大きくなるので、遊離ス剤量が少なくなり、排泄量も少なくなる。排泄比が中等度のものでは、影響がないか、あってもわずかである。
5. また、acetyl 化率の大きいス剤（sulfanilamide, sulfapyridine および sulfacetamide）は同時に結合率も小さいので、唾液によく溶解し遊離ス剤量も多く唾液中によく排泄される。これに対して、acetyl 化率の小さいス剤（sulfisomezole および sulfadimethoxine）では結合率は大きい。
6. しかし、各ス剤の排泄比の差異は結合率の大きさだけでは説明できない。これにさらに結合の可逆

性が関係している。すなわち可逆度の大きさによっても排泄比が左右される。

7. したがって、結合率と結合の可逆度とを分子量と対比させて、各ス剤の排泄比との関係を検討すると、

- a) 結合率がス剤の血漿中濃度とは無関係に大きく、結合の可逆度も排泄比も大きいス剤 (sulfisomezole および sulfapyridine)
- b) 結合率も可逆度も大きい、結合率がス剤の血漿中濃度に逆比的に増減するので、排泄比が小さいス剤 (sulfisoxazole)
- c) 分子量も結合率も大きく、かつ可逆度も小さいので、排泄比が小さいス剤 (sulfadimethoxine)
- d) 可逆度は小さいが、分子量や結合率が小さく結合率がス剤の血漿中濃度と無関係であるので、排泄比が大きいス剤 (sulfanilamide) および
- e) 分子量や結合率が比較的小さく、可逆度も比較的大きいので排泄比も大きいス剤 (sulfacetamide) に分けることができる。

以上の実験結果から、唾液腺からのス剤の排泄は、ス剤の血中濃度、溶解性、acetyl 化率、分子量および血液の pH などの物理化学的因子のほかに、ス剤と蛋白質との結合度および結合の可逆度によっても左右されることおよび唾液腺からのス剤の排泄機構における蛋白質とス剤との結合能の意義を解明することができた。

論文審査の結果の要旨

じゅうらい化学物質の唾液腺からの排泄機序に関する研究は、その化学構造、分子量、アセチル化の難易等の要因が主に関係していることを明らかにしているが、それだけでは薬物の排泄の難易を説明するのにじゅうぶんではなかった。

著者は、じゅうらいの研究から明らかにされている排泄比（その物質の血中濃度と唾液中への排泄量の比）の大小種々の代表的な「ス剤」をえらび、それらのヒト血漿蛋白、乾燥血漿蛋白およびヒト唾液の蛋白との結合度を種々の条件下で限外濾過法により測定して次の結論を得ている。

すなわち、血漿蛋白との結合率が高いほど、また可逆的に解離しにくくて限外濾過されにくいほど排泄比は小となる。同時にス剤に関しては、分子量の大なものほど、またアセチル化され難いものほど結合率が高くなる。したがってじゅうらい分子の大きさおよびアセチル化の難易により説明されたことにも、この血漿蛋白との結合および解離の大小による要因が含まれており、少なくともス剤に関してはこの要因で唾液腺からの排泄のみならず、尿への排泄の難易をも説明し得ることを明らかにしている。

本論文はその論旨に若干ふじゅうぶんの点がなくはないが、唾液腺からの薬物の排泄機序に関してじゅうらい欠けていた点を補う知見を提供するもので、医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。