

氏 名	河 野 昌 雄
	こう の まさ お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 2 2 号
学位授与の日付	昭 和 36 年 12 月 19 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	スルフィソキサゾールの体内変化に関する研究
	(主 査)
論文調査委員	教 授 宇 野 豊 三 教 授 掛 見 喜 一 郎 教 授 鈴 木 友 二

論 文 内 容 の 要 旨

サルファ剤の合成および臨床的治療に関する報告は多いが、その体内変化に関するものは少なく系統的な研究はなされていないといつてよい。著者は最も繁用されているサルファ剤であるスルフィソキサゾールについて系統的に体内変化を究明してサルファ剤の体内変化および化学療法剤に対する基礎的な寄与を行なうことを目的として本研究を行ない種々の新知見を得た。これらを要約すれば次のごとくである。

(1) スルフィソキサゾール投与時の尿中排泄物6種を認め、その5種すなわち未変化のスルフィソキサゾールのほかに N^4 -acetylsulfisoxazole, sulfanilamide, sulfisoxazole- N^4 -glucuronide, sulfisoxazole- N^4 -sulfonate を同定確認し得た。他の1種についてはその構造を sulfisoxazole-2'-glucuronide と推定することができた。また、尿中排泄物の単離を行ない、スルフィソキサゾール N^4 -acetylsulfisoxazole, sulfisoxazole-2'-glucuronide を単離した。

(2) スルフィソキサゾールの尿中排泄物の分離定量法を確立して、尿中における各排泄物の量的関係を明らかにした。経口投与後24時間内に投与量のスルフィソキサゾール56.1%, N^4 -acetylsulfisoxazole 18.1%, sulfanilamide 0.4%, sulfisoxazole- N^4 -glucuronide 3.4%, sulfisoxazole- N^4 -sulfonate 1.0%, sulfisoxazole-2'-glucuronide 2.1% が尿中に排泄された、また、スルフィソキサゾールは経口投与後48時間内に総排泄量の38~44%が体内変化を受けて尿中に排泄されることを知った。

(3) スルフィソキサゾールは人工胃液、人工腸液、家兎および牛腸粘膜酵素、腸内細菌により変化を受けなかった。したがって、スルフィソキサゾールは経口投与後、消化器管内では変化せずに吸収されることを知った。

(4) スルフィソキサゾールの人および家兎、血液、家兎肝臓ホモジネート、家兎肝臓灌流、家兎腎臓ホモジネートによる変化を研究した結果、スルフィソキサゾールは血液により N^4 -acetylsulfisoxazole に、肝臓で N^4 -acetylsulfisoxazole, sulfanilamide, sulfisoxazole- N^4 -glucuronide, sulfisoxazole- N^4 -sulfonate に変化することを認めた。腎臓では変化を受けないものと考えられる。しかし、体内変化物の sulfisoxazole

-2'-glucuronide の体内生成部位は明らかにできなかった。

(5) スルフィソキサゾールを投与すると尿中 N- に結合型グルクロン酸が著明に増加し、グルクロノラクトンと併用する場合にはさらに増加することを認めた。これは体内変化物 sulfisoxazole-N⁴-glucuronide によるものと考えられる。また、sulfisoxazole-N⁴-glucuronide の体内生成には酵素的過程のほかに、非酵素的にも生成しうることを明らかにした。

(6) 4, 5) よりスルフィソキサゾールの解毒はほとんど肝臓で行なわれるが N⁴- アセチル化は一部血液により行なわれ、また N⁴-glucuronide の一部は非酵素的に行なわれることを知った。したがって、スルフィソキサゾールは芳香液アミン類と同様な N- アセチル化、N- グルクロン酸および N- 硫酸抱合による解毒のほかに、sulfanilamide への分解および異項環 N- グルクロン酸抱合による解毒を受けることが明らかとなった。サルファ剤において、N- 硫酸抱合、sulfanilamide への分解および異項環 N- グルクロン酸抱合による解毒形式を見いだしたのは著者が最初であり、薬物の解毒の上にも興味ある知見である。

(7) 床中には遊離型、O- 結合型および N- 結合型硫酸の 3 種が存在することを知り、この 3 種の硫酸の尿中分離定量法を確立した。スルフィソキサゾールを投与すると尿中の N- 結合型硫酸の増加することを認めた。

(8) 種々の体内変化物より分離してスルフィソキサゾールのみを測定する血液および尿中濃度測定法を確立した。分離法として液体クロマトグラフィー、定量法として p-dimethylaminobenzaldehyde による比色法を用いた。本法によりスルフィソキサゾール経口投与後の吸収および排泄について測定を行なった。投与後 2～4 時間で最高血液中濃度に達し、2g 投与では 6.5～8.8mg% を示し有効血液中濃度は 2 時間以後 6 時間までは少なくとも維持されることを知った。その排泄量は 48 時間内に投与量の 54～58% であった。また投与後 8 時間内の排泄量は著しく、48 時間内排泄量の約 80% がこの間に排泄されることを認めた。

(9) N⁴- アセチルスルフィソキサゾールは腸内細菌により脱アセチル化されることを知った。この脱アセチル化は pH4～9 の間では pH が高くなるほど促進されることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文はスルフィソキサゾール内服後の体内変化を追求したものであって、著者は尿中に N⁴-acetylsulfisoxazole, sulfanilamide, sulfisoxazole N⁴-glucuronide, sulfisoxazole N⁴-sulfonate を同定確認するとともに、さらに一種のグルクロナイドを単離し、その構造を種々の方法により sulfisoxazole-2'-glucuronide と推定した。ついでこれら物質の分離定量法を確立して、経口投与後 24 時間内の尿中の各量を求めその量的関係を明らかにした。著者はさらにこれら物質の生成部位を明らかにするため、スルフィソキサゾールの人および家兎血液、家兎肝臓ホモシネート、家兎腎臓ホモシネートによる変化を追求し、さらに家兎肝臓灌流実験を行なった結果、スルフィソキサゾールは血液により N⁴-acetylsulfisoxazole に、肝臓で N⁴-acetylsulfisoxazole, sulfanilamide, sulfisoxazole-N⁴-glucuronide, sulfisoxazole-N⁴-sulfonate に変化することを認めたが、sulfisoxazole-2'-glucuronide の生成部位を明らかにすることはできなかった。

著者は各種結合型グルクロン酸および硫酸の量を求めることによりそれらの抱合解毒型式に新知見を加

えた。サルファ剤において N- 硫酸抱合，異項環 N- グルクロン酸抱合による解毒形式は著者によりはじめて発見されたもので薬物の解毒の上にもきわめて興味ある知見といわねばならない。

したがって，本論文は薬物の解毒に関してすぐれた知見を加えたものであって，薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。