The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	サルファ剤の血中濃度持続性に及ぼす物理化学的性質の影響
Author(s)	山崎, 勝
Citation	大阪大学, 1968, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29746
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	山　崎　　勝（やまざきまさる）
学位の種類	薬　学　博　士
学位記番号	第　1523　号
学位授与の日付	昭和43年7月9日
学位授与の要件	薬学研究科応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**サルファ剤の血中濃度持続性に及ぼす物理化学的性質の影響**
論文審査委員	(主査) 教授 青木　大 (副査) 教授 青沼　繁　教授 岩田平太郎　教授 桝井雅一郎

論文内容の要旨

薬物の生体内活性を論ずる際，薬物の吸収，代謝，排泄などの段階について基本的な知識を持つことが要求される。このようなところから，まず医薬品の体内における通過経路の反応速度論（Kinetics）的な取り扱いがなされるようになった。次いで各段階における詳細な検討，たとえば生体膜透過であるとか，血漿タンパク質との結合とかが研究の対象として選ばれ，いわゆる生物薬剤学（Biopharmacy or Biopharmaceutics）と呼ばれる分野が開けてきた。投与された薬物の吸収，分布，代謝，排泄の過程を反応速度論的に把握し，それがいかなる物理化学的因子によって支配されるかを知ることは，医薬品の製剤化に際し基本的な前提となる。

筆者は薬物として一般に使用されている14種のサルファ剤を選び，それらについて種々の物理化学定数を測定し，さらにサルファ剤を実際にウサギおよびラットに投与し，体内における代謝，排泄の過程を反応速度論的に究明し，薬物の物理化学的性質との関連性を明らかにしようと試みた。

〔サルファ剤の物理化学的性質〕

サルファ剤の物理化学的性質として，解離定数，溶解度，分配係数，セロファン膜透過速度について測定を行なった。

サルファ剤の sulfonamide 基の pK_a 値は4.62—10.45とかなり広い範囲にまたがっているが，一般に6—7付近のものが多かった。

サルファ剤の水，chloroform，および pH 7.4 リン酸緩衝液に対する溶解度を測定した。一般に持続性サルファ剤と称されるものは chloroform に対する溶解度が高いように見受けられる。

薬物の分配係数が薬物の吸収，排泄の重要な因子であることは広く認められている。筆者は油層には chloroform，水層には pH 5.4—8.8 の緩衝液を用いてサルファ剤の分配係数を測定した。一般に非解離型の薬物のみが油層へ移行すると考えられるので，分配係数は薬物のイオン化率の高い状態で

は小さくなる。pK_a 値の大きい sulfamine は pH 5.4—8.8 の範囲で大部分が非解離型として存在するため，分配係数はほとんど変化はないが，pK_a 値の小さい xyloylsulfamine, sulfisoxaxole は pH が上昇するとイオン化率が増すため分配係数は減少している。また持続性サルファ剤は分配係数が大きい傾向があった。

分子量の大きいサルファ剤はセロファン膜透過速度が遅いことが認められた。

〔サルファ剤の血球および血漿に対する結合〕

サルファ剤の血球に対する結合は Freundlich の式にあてはまる結合であることが明らかとなった。持続性サルファ剤と他のサルファ剤の pH 7.4 における結合率には有意な差は認められなかった。

血漿タンパク質に対する結合は Scatchard の式を満足するところから，サルファ剤と結合するタンパク質の部位は1種類であり，またいずれのサルファ剤においても albumin タンパク質1分子あたりの最大結合数は1.9であることが明らかとなった。pH による影響については，pH がpK_a 付近になると結合率が増加していることから，負イオン型のサルファ剤が非解離型より強く結合していると考えられる。

pH 7.4 における血漿タンパク質に対する結合率を比較すると，一般に持続性サルファ剤と称せられるものは高いといえる。しかし xyloylsulfamine, sulfisoxazole のように持続性サルファ剤と同等，あるいはそれ以上の結合率を示すものと存在する。

〔サルファ剤の血中濃度半減期に及ぼす物理化学的性質の影響〕

ウサギおよびラットに投与したサルファ剤の運命について反応速度論的に考察した。ウサギにおける各サルファ剤の血中濃度半減期はラットに比較して 1/2—1/4 であった。さらに詳しく検討し，両者についてサルファ剤のアセチル化速度定数と腎排泄速度定数を算出した。アセチル化速度定数に関しては両者の間にはまったく相関性は認められない。これは草食動物と雑食動物とでは代制機構が異なるせいではないかと思われる。腎排泄速度定数を比較すると両者の間には明らかに相関性が認められるが，ウサギはラットの2—5倍となっている。これはウサギの pH 尿のがラットの尿の pH よりアルカリ性のため非解離型の存在率が減少し，尿細管よりの再吸収がされにくくなるため排泄速度が速くなると解釈できる。

ウサギにおける腎排泄速度は血漿タンパク質に対する結合率と相関性は認められなかったが，ウサギの尿の pH における chloroform に対する分配係数とは明確な相関性が認められ，例外的存在である sulfapyridine を除くと相関係数は0.83という値が得られた。

ラットにおける腎排泄速度定数は血漿タンパク質に対する結合率の低いサルファ剤ほど大きい傾向が認められるが，例外も多く，相関係数はわずか0.52である。ラットの尿の pH における chloroform に対する分配係数と比較すると高度の相関性が認められる。sulfamine を除くと相関係数は0.87であった。

これらの事実よりサルファ剤の腎排泄速度に影響を及ぼす大きな因子は尿の pH における見かけの分配係数であることが明らかとなった。すなわち一般に持続性サルファ剤といわれているものは chloroform に対する分配係数が大きく，そのためリポイド層よりなる尿細管壁からの再吸収がされ

やすくなり，持続効果が生ずると考えられる。

生体膜のような複雑な構造を薬物が pK_a や分配係数に応じて透過できる単純なリポイド障壁として考えるのはあまりにも簡略化しすぎているようであるが，この pH 分配説（pH-partition hypothesis）を支持する文献は近年かなりの数になりつつある。これらの文献の大部分は消化管よりの薬物の吸収に関するものであるが，筆者の実験により pH 分配説は腎臓よりの排泄にも適用できることが明らかとなった。

もし尿細管がリポイド障壁であるという概念が正しければ，尿をアルカリ性にするとサルファ剤は非解離型の存在率が減少するため再吸収されにくくなるはずである。逆に尿を酸性にすると再吸収されやすくなり，排泄速度は遅くなるであろう。実際にラットに炭酸水素ナトリウム，または塩化アンモニウムを投与して実験してみると，予想されたとおりのデータが得られた。

論文の審査結果の要旨

本論文は持続性サルファ剤がいかなる機構によって，その持続性を発現するかを究明する目的をもって，一般に使用されている14種のサルファ剤をえらびそれについて解離定数，溶解度，分配係数，血球及び血漿に対する結合率などを測定し血中濃度持続性との関連について検討を行なっている。

山崎はサルファ剤とウサギ及びラットに投与し，血中濃度半減期を測定すると同時に排泄尿中におけるサルファ剤のアセチル化率も測定し反応速度論的にアセチル化速度定数，腎排泄速度定数を測定した。そしてこのアセチル化速度定数に関しては両者の間に全く相関性は認められなかったが，腎排泄速度定数を比較すると両者の間に明らかに相関性が認められ，ウサギはラットの2～5倍となっていることを知った。これはウサギの尿の pH がラットの尿の pH よりアルカリ性のため非解離型の存在率が減少し，尿細管からの再吸収がされにくくなるため排泄速度が速くなると解釈できる。また，ウサギにおける腎排泄速度は血漿タンパク質に対する結合率と相関性は認められなかったが，ウサギの尿の pH におけるクロロホルムに対する分配係数と明確な相関性が認められ，ラットの腎排泄速度定数は血漿タンパク質に対する結合率と対比して，その相関性はわずか0.52であったがクロロホルムに対する分配係数と比較すると高度の相関性が認められた。かくして山崎はこれらの事実よりサルファ剤の腎排泄に影響を及ぼす支配的因子は尿の pH における見かけの分配係数であることを明らかにした。以上の如く本論文は薬物の体内活性の反応速度論的解析の結果と薬物の物理化学的性質の関連性を検討して，その結果をもって合理的な薬効を持った新化合物の設計を行えることを示唆するものといえるので，ここに薬学博士の学位を与える価値あるものと認める。