

大野武男, 上田美奈子* スルホンアミド剤の家兎血中濃度および
アセチル化に及ぼすグルクロン酸の影響について
(岐阜薬科大学薬品分析化学教室)

Takeo Ohno and (Mrs) Minako Ueda: The effect of glucuronic acid on
the blood sulfonamide concentration and its acetylation

We examined the effect of glucuronic acid on the blood sulfonamide concentration and its acetylation in rabbits and obtained the following conclusions.

1. Glucuronic acid makes the blood sulfanilamide concentration increase rapidly and remarkably and keeps higher concentration than sulfanilamide itself and makes the acetylation of sulfanilamide decrease.

2. While glucuronic acid increases at first the blood sulfapyridine concentration markedly, it afterwards decreases the latter rapidly. On the other hand, it makes the acetylation of sulfapyridine decrease, preventing urolithiasis from forming.

3. Glucuronic acid has little effect on the 6-sulfanilamide-2,4-dimethylpyridine concentration and its acetylation in blood.

緒 言

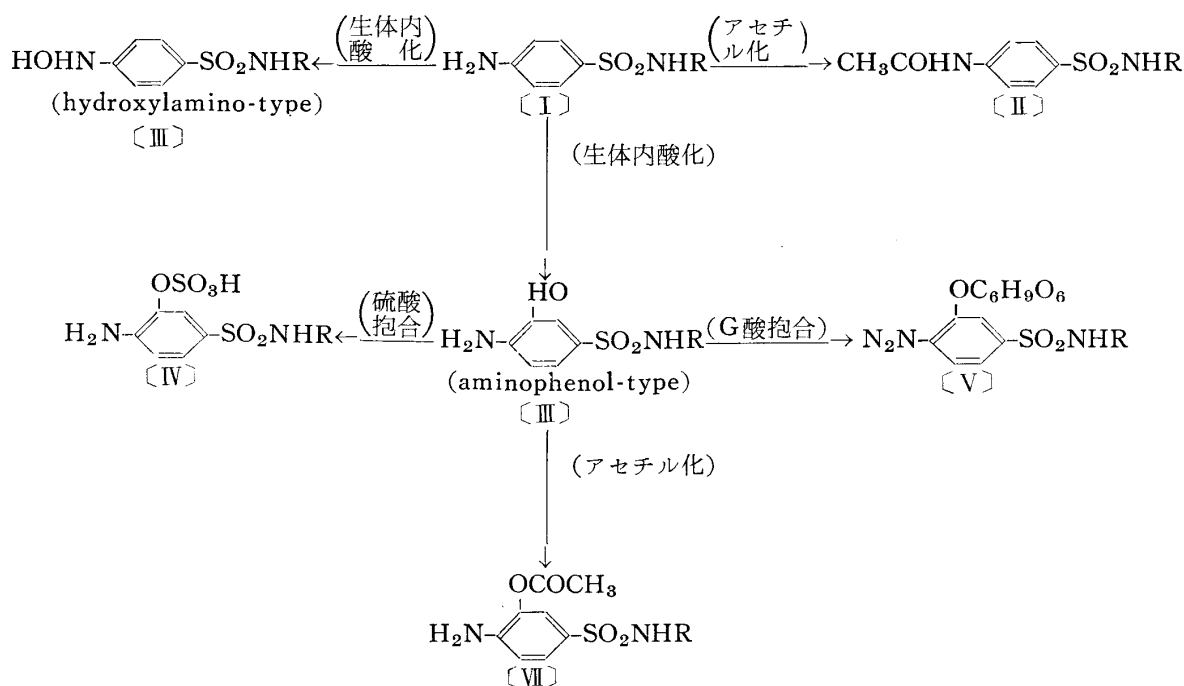
プロントジールの発見以来スルホンアミド剤の改良, 特に有効血中濃度の持続, 副作用の低減等を主眼として
不断の研究が続けられて来た. そして今日では既にその研究目的は或程度達せられたかの観がある. しかしなお
スルホンアミド剤の副作用のうち注目すべきものは尿路結石と白血球の減少である. 尿路結石の原因は体内にお
いてスルホンアミド剤がアセチル化を受け, 抗菌作用のほとんどない又極めて難溶性のアセチル化物を生ずるた
めであるとされている. 勿論これらの副作用についても早考慮を要せざる二, 三の薬物も出現しているし, 又他
の薬物を同時に投与して副作用を軽減する一, 二の処置はとられている. 例えばアセチル化物を溶解し易くす
るために重炭酸ナトリウムを併用するとか, 肝臓保護の目的をもって多量の水分の補給あるいは等張ブドウ糖液の
経皮投与などが行われているが, 未だ充分に目的を達していない. そこでわれわれはスルホンアミド剤に他の薬
物を併用することによりアセチル化ならびに白血球減少などの副作用を防止すること, 又有効血中濃度をより高
く持続せしめることを目的として本研究を行った.

われわれは先づ生体内において解毒作用に関与し, かつ肝臓機能の増強作用をもつグルクロン酸に着目した.
スルホンアミド剤の生体内解毒の一方法は先に述べたアセチル化であるがその一部は恐らく生体内において酸化
を受けて aminophenol あるいは hydroxylamino 化合物となりグルクロン酸あるいは硫酸と抱合すると考え
られている. 1941年 Martin, Rennebaum, Thompson¹⁾ の3氏はラッテにスルファミンと同時にグルクロン
酸を投与するときは対照に較べてスルファミンのアセチル化が阻止されることを観察し, 又1951年Rohr,
Kraus, Freeman²⁾ 等はクエン酸ナトリウム, 酒石酸ナトリウム等のアルカリ性物質をスルファメラジン, ス
ルファダイアジンと共に投与するときはグルクロン酸抱合が増加しアセチル化が減少することを報告している.

*旧姓児玉

1) Martin, Rennebaum, Thompson: J. Biol. Chem. **139**, 871 (1941).

2) Rohr, Kraus, Freeman: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **77**, 60 (1951).



さらに Scudi³⁾ はスルファピリジンを投与した犬の尿中からグルクロン酸抱合物を分離し、元素分析によってこれがヒドロキシスルファピリジンのグルクロン酸抱合物であることを報告した。

これらの実験からスルホンアミド剤の生体内におけるアセチル化とグルクロン酸抱合ないしエーテル硫酸抱合の間には一種の拮抗関係の存在することが推測される。われわれはこの推測にもとづいてグルクロン酸併用によりスルホンアミド剤のアセチル化がどの程度に低下するか又この際スルホンアミド剤の血中濃度は如何なる影響を受けるか等の諸点について実験を行い、さらにスルホンアミド剤の生体内変化に対する一考察を行ったので茲に報告する。

実験に用いたスルホンアミド剤はスルファミン、スルファピリジンおよび6-スルファニルアミド-2,4-ジメチルピリミジン(スルフイツミジン)の3種である。多種のスルホンアミド剤中この3種を選んだ理由はスルファミンは体内におけるアセチル化率は比較的低い、吸収排泄共にかなり迅速で血中濃度も従って急速に減退するためと基本的物質として他のスルホンアミド剤におよぼすグルクロン酸の影響を推測する何等かの手掛りになると考えたからである。次にスルファピリジンは効力の点では極めて優秀であるにも拘らず体内におけるアセチル化率がスルホンアミド剤中最も高く、尿路結石形成による腎臓出血、腎臓疼痛、尿排泄困難、全身浮腫などの副作用のため治療界から影をひそめた薬物である。従ってグルクロン酸の影響をかなり明瞭に知ることができるのではないかと考えたからである。又スルフイツミジンはほとんど理想に近いスルホンアミド剤で吸収は迅速、排泄は緩慢で血中濃度を高く長時間保ちうる上アセチル化されることも少いため対照としての意味をも含めて選らんだのである。

実験方法および実験結果

上記3種のスルホンアミド剤をアラビヤゴムで乳剤として家兎に胃カテーテルを用いて経口投与した。投与量は体重1kg に対しスルホンアミド剤を0.5g とし、投与後直ちにグルクロン酸200mg を皮下に注射し、一定

3) Scudi: Science, 91, 486 (1940).

時間後耳静脈より採血を行い津田氏法⁴⁾に従ってスルホンアミド剤の血中濃度の定量を行った。家兎は5匹を1群とし、別にグルクロン酸を投与しない同数の対照群を用いた。^{**}なお比色にはコタキ AKA 5号D 型光電比色計を使用した。

採取した血液は除蛋白を行って2分し、その1部は塩酸で加水分解した後ジアゾ化し津田試薬とカップリングさせて血中の総スルファミン量を測定し、残部は加水分解せずして呈色せしめ遊離スルファミン量の定量を行った。そして幾分の疑問はあるが総濃度と遊離濃度との差をもってアセチル濃度とし、総濃度に対するアセチル化濃度の百分率をアセチル化率とした。

1) スルファミンを投与したとき

Fig. 1に明らかなようにグルクロン酸を併用したとき(曲線IおよびII)はスルファミン単独投与のとき(曲線IIIおよびIV)よりも血中濃度をかなり高く保たしめることができる。なかんづくグルクロン酸を併用したときの遊離濃度(曲線II)がスルファミン単独投与のときの総濃度(曲線III)より大きくなることは特記すべきことである。又グルクロン酸併用によるスルファミンの血中濃度増加率はかなり長時間(約12時間)持続すると考えられる(Table 1)

Table 1 グルクロン酸併用投与による血中濃度の増加率(スルファミン)

投与後時間	スルファミン	
	総濃度	遊離濃度
2 時間	40%	65%
4	24.5	70
6	33	100
8	51	116
12	54	100
24	8	33

Table 2 グルクロン酸併用投与による血中濃度の増加率(スルファピリジン)

投与後時間	スルファピリジン	
	総濃度	遊離濃度
2 時間	45%	99%
4	-10	10
6	-13	-4
8	-30	-17
12	-22	-27

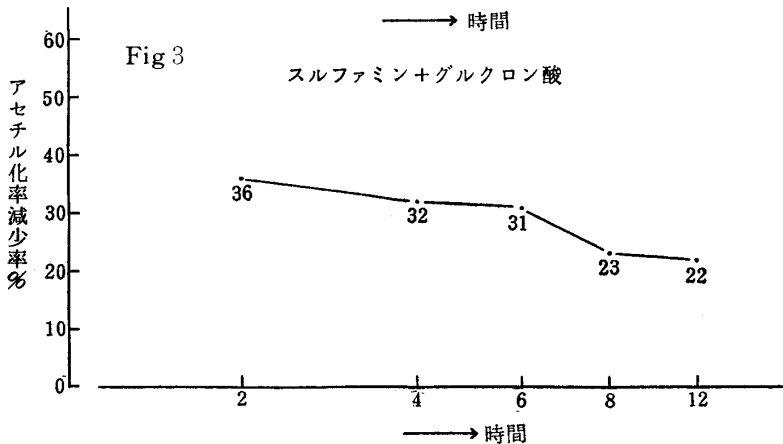
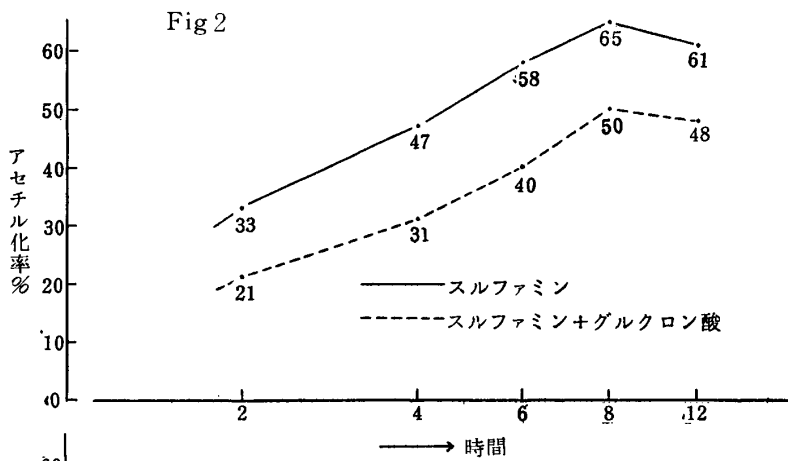
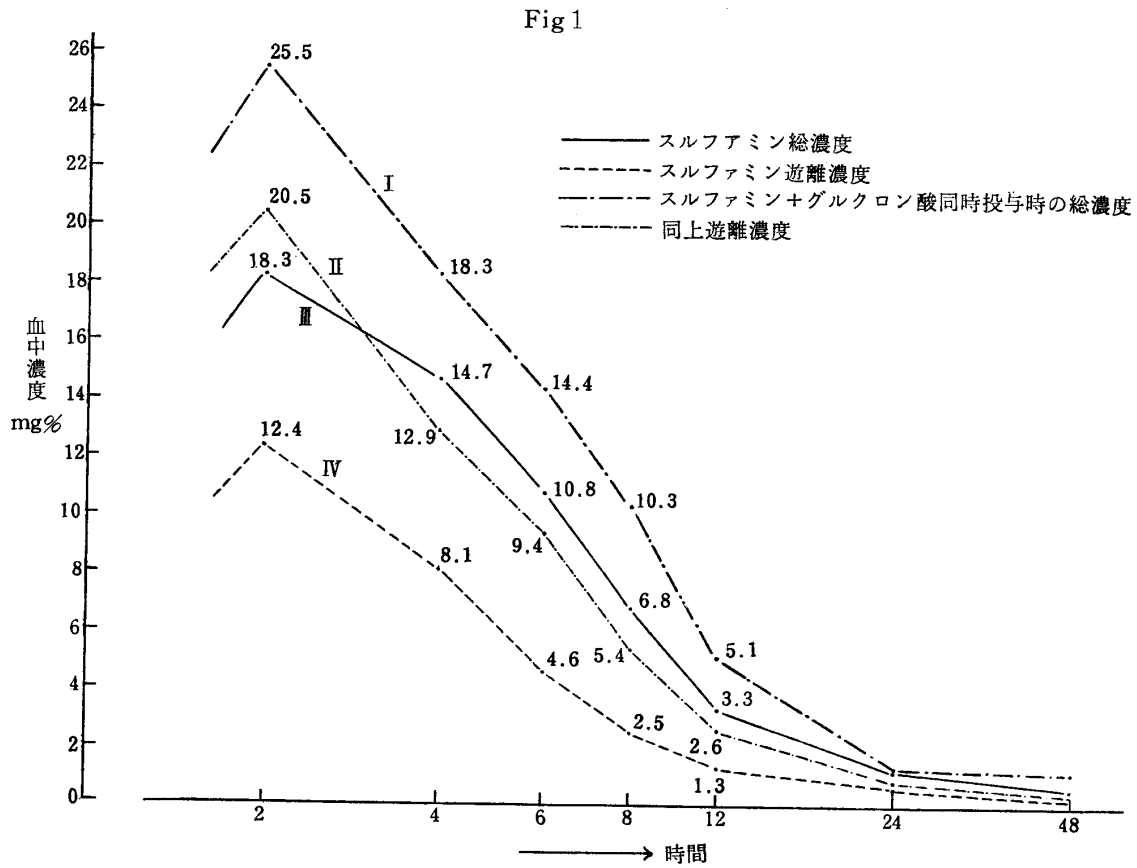
Table 3 スルホンアミド剤単独使用の時に較べグルクロン酸併用による血中スルホンアミド剤の遊離濃度およびアセチル化濃度の消長(表中+は増加, -は減少)

投与後の時間	スルファミン		スルファピリジン	
	遊離濃度	アセチル化濃度	遊離濃度	アセチル化濃度
2	+8.1mg%	-0.9mg%	+5.5mg%	-0.5mg%
4	+4.8	-1.2	+0.4	-1.7
6	+4.8	-1.2	-0.1	-0.8
8	+2.9	+0.6	-0.2	-0.7
12	+1.3	+0.5	-0.3	-0.1

又アセチル化率はグルクロン酸投与により15%内外の大きな低下を観察した。(Fig. 2)投与後8時間後といえども尚グルクロン酸のアセチル化に及ぼす影響がみられる。アセチル化率の減少率は血中濃度が最高値をとる投与2時間後において最も高い値を与え時間の経過と共に低下する(Fig. 3)

4) 津田: 薬学, 2, 33 (1948). 薬学研究, 20, 71 (1948).

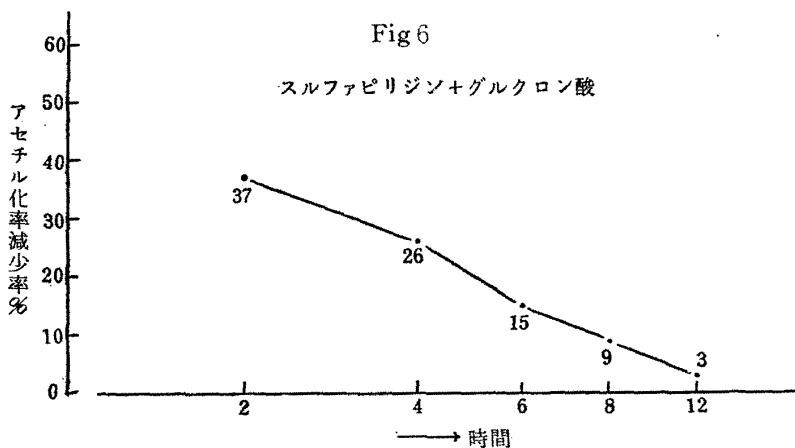
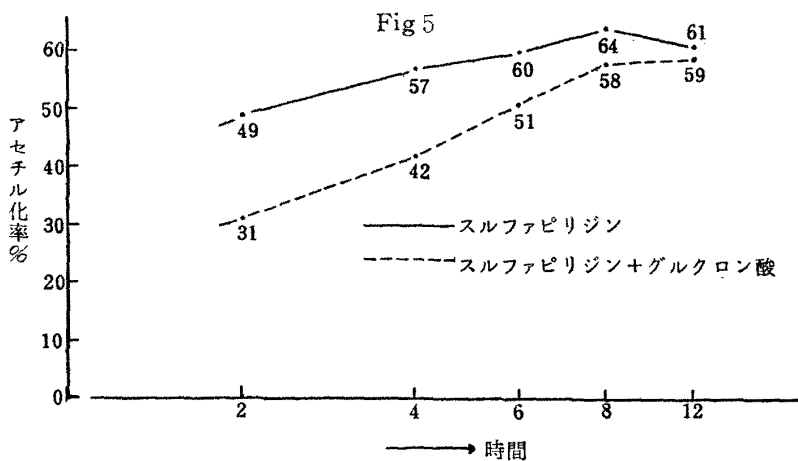
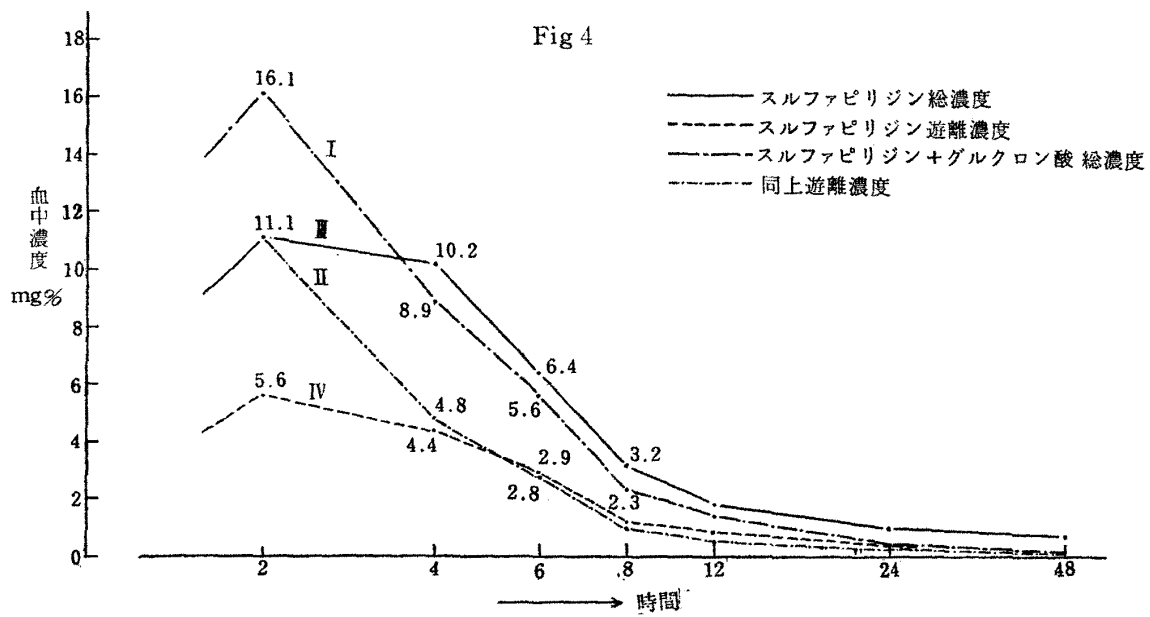
** 図示した値はいずれも1群(5匹)の平均値である。



2) スルファピリジンを投与したとき

血中濃度の消長はスルファミンと大体同様であるが、グルクロン酸併用による血中濃度増加率は投与後2時間において最高に達し、4時間後以後においては、グルクロン酸の影響はみられなかった (Table 2 及び Fig. 4)

又グルクロン酸併用によるアセチル化率の減少は投与後2, 3時間において20%内外を示し (Fig. 5) 実験に供した3種のスルホンアミド剤の中最もアセチル化され易い本剤に対し最も有効であった。しかし Fig. 6 に示すようにアセチル化率の減少率は時間の経過と共に低下し、



投与後12時間に至ればグルクロン酸の影響は全く認められなくなる。

3) スルフィンミジン を投与したとき

単独投与のときもグルクロン酸を併用したときも血中濃度はほとんど変わらずアセチル化は僅かに減少するが前二者ほどの影響は認められない (Fig. 7 及び Fig. 8).

考 察

以上の実験の結果グルクロン酸の併用投与によりスルホンアミド剤の解毒機転をアセチル化からグルクロン酸抱合の方向に変えうる事が判った。従って臨床的には或程度尿路結石等の副作用を防止することが可能であると考えられる。又血中濃度特に遊離濃度は投与後短時間内に顕著に増加させることができることを認めた。

なお先に触れたスルホンアミド剤の生体内酸化について hydroxylamino 型化合物の生成説と aminophenol 型化合物の生成説の両説があるが、この中 hydroxylamino 型化合物は強力な抗菌性をもっており、実際に尿

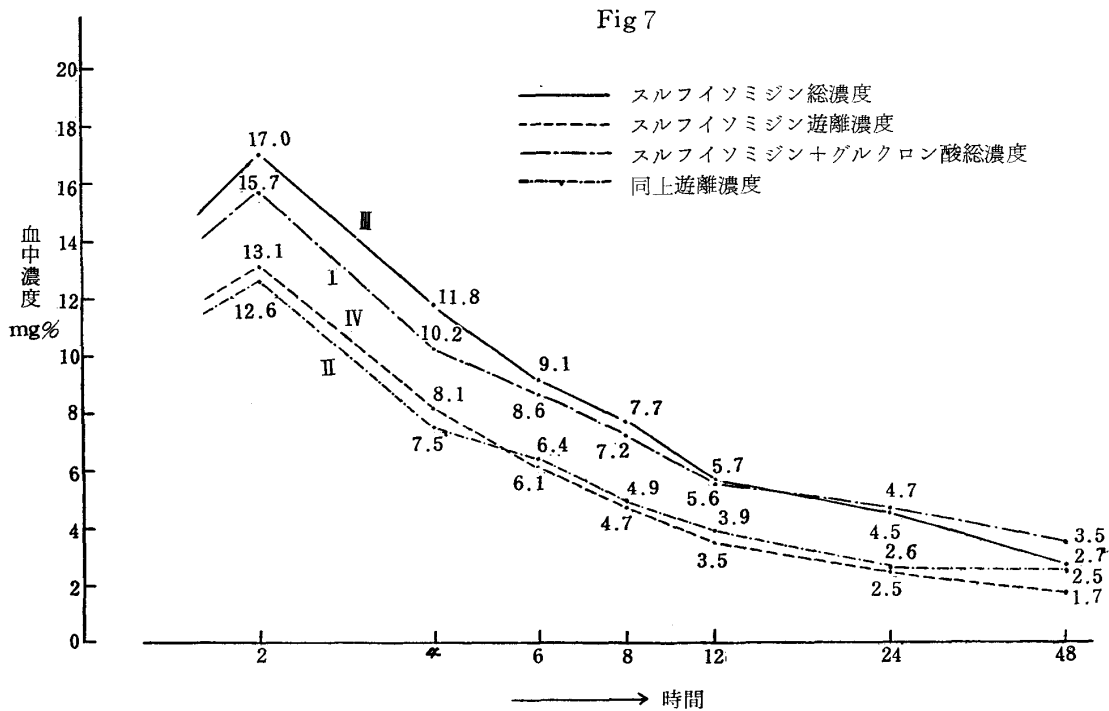
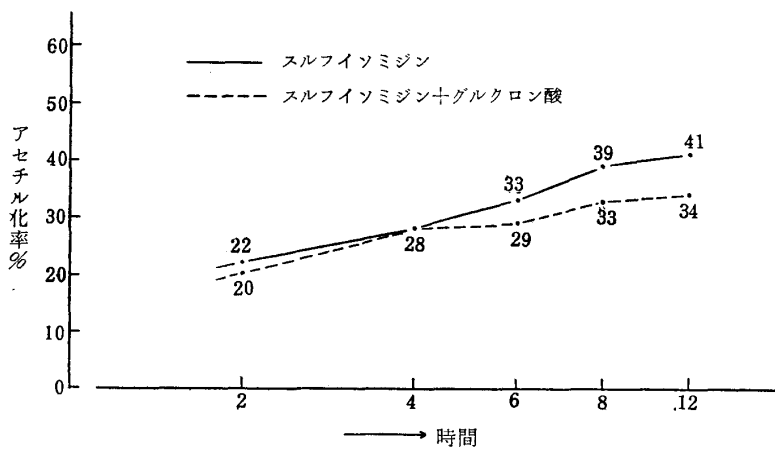


Fig 8



中から単離されているのでスルホンアミドの体内酸化生成物と考えている James 等⁵⁾の一派がある。hydroxylamino 型化合物はグルクロン酸と抱合するかどうかは不詳であるがエーテル硫酸抱合は行われぬ。又アセチル化およびジアゾ化も受けないと考えられる。われわれの実験の結果は Table 3 に示したようにグルクロン酸の併用により明かに遊離濃度の増加を認めたがアセチル化

濃度は逆に減少している。このことはスルファミンにおいて特に著しく、ジアゾ化する物質が増加したことを示している。従ってわれわれはスルホンアミド剤が生体内酸化を受ける際にはジアゾ化の出来ない hydroxylamino 型化合物を生ずるより、むしろジアゾ化の可能な aminophenol 型化合物を生成する方が妥当と思われるので Williams 等⁶⁾の aminophenol 型化合物生成説を支持するものである。

終りに臨み研究の便宜を与えられた宮道悦男学長に深謝の意を表す。

5) James: Biochem. J., 34, 633, 1688 (1940).

6) Ihorpe, Williams, Shellwell: Biochem. J., 35, 52 (1941).