

各種産婦人科疾患 42 例に使用した。投与方法は 1 日 1.0 g を原則とした。

i) 尿路感染症

ブドウ球菌性 5 例, 大腸菌性 4 例等 12 例に TC-gl. を使用した。投与量は 2.0~5.0 g である。成績は 11 例有効, 1 例無効で, 有効例中 8 例は 1.0 g, 3 例は 2.0 g 服用後に菌消失を認めた。排尿痛, 頻尿, 残尿感等の膀胱症状も 2~3 日で消失しているが, 1 例は 5.0 g の服用にも拘らず菌消失は認められず, 検出 *Escherichia* は初回培養時 TC に対し 12.5 mcg/cc の耐性株であった。

OCT-gl. はブドウ球菌性 6 例, 大腸菌性 4 例等 11 例の尿路感染症に使用した。投与量は 1.0~3.0 g で結果は全例有効で, 1.0~2.0 g の服用で尿中菌の消失を認めた。一般に TC-gl. と同じく膀胱症状の消失は菌消失後に起つている。以上, 尿路感染症より分離した各種細菌 23 株の TC および OTC に対する感受性分布を寒天稀釈法で検査すると, ブドウ球菌 0.3~100 mcg/cc, *Escherichia* 1.56~12.5 mcg/cc, 糞便性レンサ球菌 0.3 mcg/cc であり, このうちブドウ球菌は TC-gl. 5 例中 2 例は 3 mcg/cc の TC 耐性, OCT-gl. 6 例中 2 例が 3 mcg/cc 以上の OTC 耐性であるが, 臨床上孰れも有効で菌消失を認めており, この点は glucosamine 製剤の血中濃度, 尿中濃度の高いためと考えられる。

ii) 骨盤内感染症

TC-gl. を付属器炎等 4 例に使用し (2.0~4.0 g) 孰れも顕著な効果を認めた。

OTC-gl. を子宮内膜炎 2 例, 付属器炎 4 例等, 計 8 例の骨盤内感染症に 2.0~4.5 g 使用した。うち有効 7 例, 無効 1 例で, 発熱その他の症状は平均 2~3 日で消失ないし軽快している。

iii) その他の感染症

TC-gl. を乳腺炎 2 例, 外陰炎, 会陰膿瘍各 1 例に, OCT-gl. を乳腺炎 3 例に使用し孰れも有効で, 就中乳腺炎では切開に至ることなく治癒した例もあつた。

以上, TC-gl. 20 例, OCT-gl. 22 例の使用成績を比較すると TC-gl. の有効率 95.0% に対し, OCT-gl. の有効率も同じく 95.5% で殆んど両者に差を認めていない。

服用による *Candida* の発生を 4.0 g 以上使用した 4 例につき, 口腔, 膣, 直腸の 3 部位につき, 逐日 Sabouraud ブドウ糖寒天培地を使用して検索したが, うち 1 例に 6.0 g 服用後に直腸より *Candida albicans* を証明した。

副作用は TC-gl. では 20 例中 2 例 (10%), OCT-gl. では 22 例中 1 例 (4.6%) に下痢を認めたが, 服用

終了後は間もなく回復した。

結 語

1) TC および OTC に glucosamine を添加した製剤の血中濃度は TC 塩酸塩よりも高く, 且つ有効濃度の持続も長い傾向を認めた。

2) Glucosamine 製剤は臍帯血中および乳汁中にもよく移行しているが, 絨毛組織中には 2 時間では殆んど移行を認めていない。

3) 各種の産婦人科疾患 42 例に使用した成績では孰れも顕著な効果を認めたが, 就中尿路感染症では 1.0~2.0 g の服用で菌消失を認めた。服用による副作用も少数ながら認めた。

(42) Glucosamine 配合 Tetracycline 系製剤の臨床的検討

藤井吉助・張 南薫・西平守正

昭和医大産婦人科教室

中沢 進・小川義市・岩田正昭・村山義治

昭和医大小児科学教室

Glucosamine 配合 Tetracycline 系製剤について次の事を検討した。

Glucosamine は, 2-Amino-d-glucose で Simple amino-sugar で水に易溶性であり, 人体に於ても生理的に見出される物質である。本剤は塩酸塩として添加配合されている。

1) Tetracycline Glucosamine (以下, TC.G.) Tetracycline HCl (以下, TC.HCl) 500 mg 内服後の血中濃度も Cross over test 4 例平均で比較すると, 両者とも Peak は 3~5 時間で, 濃度は TC.G. 2.75 mcg/cc に対し, TC.HCl 2.16 mcg/cc で TC.G が高い。TC.G 250 mg 投与後の血中濃度は最高 3 時間目の 1.023 mcg/cc で 7 時間目 0.55 mcg/cc である。

2) OTC.G. OTC. HCl 500 mg 内服後の血中濃度を Cross over test 5 例平均で比較すると, Peak は 3 時間目の OTC.G 1.84 mcg/cc で, OTC.HCl 1.51 mcg/cc で OTC.G が高い。OTC.G 250 mg 内服後の血中濃度は Peak, 3 時間目の 0.88 mcg/cc で, 7 時間目 0.64 mcg/cc である。

3) TC.G. TC.HCl 250 mg 内服後の母乳移行をみると, 3 例平均 Cross over test で, 両者とも出現は血中出現より遅れ, 7 時間まで続き, TC.G は TC.HCl の約 2 倍量の移行を示した。

4) TC.G 250 mg 毎 4 時間投与中の血中濃度を 4 時間毎に 28 時間まで追求すると, 血中濃度に少々蓄積の傾向が認められた。

5) 家兎に 100 mg/kg の TC.G. TC.HCl 注腸後の血中濃度は両者とも約 4.0 mcg/cc 程度で、大差はない。

6) TC.G 又は OTC.G 250 mg 内服後の臍帯血への移行状態を見ると、9 例中 4 例に移行が認められ、時間は内服後 2 時間以後であり、量は 0.6 mcg/cc 程度で概ね母体の 1/2 であった。

7) TC.G を産婦人科領域感染症、骨盤腹膜炎、不全流産、膀胱炎、術後術創感染、腎盂炎、妊娠 10 カ月兼咽喉炎、妊娠悪阻兼気管支肺炎、計 7 種類、13 例に使用し、著効 3 例、有効 7 例、疑問 2 例、無効 1 例で、副作用は嘔気 2 名であった。

8) 小児領域に於ては TC.G を急性咽喉炎、化膿性扁桃腺炎、気管支炎、膿痂疹、急性淋巴腺炎、腎盂炎、百日咳、細菌性赤痢、計 8 種の疾患 23 例に使用し、著効 8 例、疑問 5 例で副作用は食欲減退 3 例、悪気 1 例、嘔吐 1 例であった。

(43) TC 及び Oleandomycin の各種製剤の比較検討

谷奥喜平・徳田安章・松山隆三

信州大学皮泌尿科

耐性菌にたいする対策として、従来の製剤を改良して血中濃度、臓器内濃度を上昇せしめる製剤を普及するという方法が注目を集めている。

我々は今回、TC 及び TC 磷酸塩複合体 (TC-P)、TC と磷酸塩の混合物 (TC+P)、TC とグルコサミンの混合物 (TC+G) の各々の血中濃度を Cross over study により比較検討した。一般に TC-P は早期にピークに達するが持続性は短かいのに対し、TC+P はピークが高いが、その至達時間が長い。TC+G は両者のほぼ中間的な型をとる様である。

この傾向は家兎の血中及び皮膚内濃度に就いても言える。

更に TC+P と TC+G の長期投与時の血中の Na, K, Mg, Ca を測定し、TC+P に Na の蓄積の傾向のあることを確認した。

我々は更に各種製剤を深在性膿皮症に用い、ともに著効を得た。

以上の詳細は「皮膚科の臨床」1, 3 号に掲載予定である。

次にトリアセチルオレアンドマイシンに就いて種々の検索を行なった。詳細は「皮膚科の臨床」1, 4 号に掲載する。

(44) オレアンドマイシンの血中濃度並に臨床効果について

加藤康道・芝木秀俊・島倉 洋・谷本普一

北大医学部鳥居内科 (主任 鳥居敏雄教授)

エリスロマイシン系新抗生物質オレアンドマイシンについて、2, 3 の実験を行ない、内科的疾患について臨床効果を検討したので発表する。測定はすべて溶連菌を用いる重層法で行なった。

1) 経口投与の場合の血中濃度と尿中排泄

経口投与では 2 例についてオレアンドマイシン 250 mg 及び 500 mg を各々単独に投与し、血中濃度及び尿中排泄量を 6 時間まで測定し平均値をとった。250 mg 投与の場合では 3 時間 0.2 mcg/cc, 4 時間 0.75 mcg/cc, 5 時間 0.74 mcg/cc, 6 時間 0.35 mcg/cc で、投与後 2 時間までは証明されなかつたが、3 時間でピークに達し、その後 6 時間まで 0.5~0.2 mcg/cc の濃度を持続する。尿中には 6 時間までに投与量の 6%, 即ち 13~16 mg 程度が排泄される。500 mg 投与の場合には 1 時間 0.35 mcg/cc, 2 時間 2.3 mcg/cc, 3 時間 3.1 mcg/cc, 4 時間 2.5 mcg/cc, 6 時間 1.9 mcg/cc でピークは 3 時間で現われ、以後 6 時間まで 1.5 mcg/cc 以上の高濃度を持続している。尿中には投与量の 12%, 即ち 50~70 mg 程度が排泄されている。250 mg に比し 500 mg 投与の際はピークが 2 倍以上高く、早目に現われるようである。又血中濃度の上昇がペニシリンなどに較べ稍々遅れ、且つ長時間持続するのに比し、尿中出現も遅れる傾向にあるが、長時間の測定を行わないので確言出来ない。

2) 静脈内投与の血中濃度と胆汁内及び尿中排泄

500 mg 静注後の血中濃度は、15 分 12.0 mcg/cc, 30 分 9.0 mcg/cc, 60 分 3.4 mcg/cc, 90 分 2.7 mcg/cc, 2 時間 2.0 mcg/cc, 4 時間 1.6 mcg/cc, 6 時間 0.6 mcg/cc と、投与後 1 時間まで急速に低下するが、その後は低下は緩かになり、6 時間後にも尚 0.6 mcg/cc を証明することが出来た。胆汁内には 15 分 9.6 mcg/cc, 30 分 7.4 mcg/cc, 45 分 2.6 mcg/cc, 60 分 2.0 mcg/cc, 90 分 0.4 mcg/cc, 2 時間 2.6 mcg/cc と、血中濃度に略略比例して排泄されている。2 時間までの排泄総量は 20 mg, 即ち 4% であった。尿中には 6 時間までに 10 mg, 即ち 2% が排泄されている。これはペニシリン、ストレプトマイシン等に較べると極めて小さい値である。

3) 連続経口投与時の血中濃度

第 1 日目 2g, 第 2 日目以降 1 日 1g 宛投与して第 4 日目の朝 6 時に 250 mg 服用させ、その後 1 時間毎に血

中濃度を測定すると、最初は 1.5 mcg/cc 前後の値を示すが、5 時間 6 時間目には 15 mcg/cc の高値を示し、その後再び 1 mcg/cc 程度に低下する。これは小腸に於ける吸収の遅延と関係があると思われる。

4) 犬に於ける吸収排泄について

2 匹の成犬に 20 mg/kg のオレアンドマイシンを静脈内注射し、その平均値をとつた。最初の 15 分で血中濃度は平均 30.2 mcg/cc と上昇し、その後急速に低下するが、1 時間以後は稍々緩やかなカーブを描いて下降し、3 時間後にも平均 3 mcg/cc が証明された。胆汁内排泄はこれと趣を異にし 3 時間まで 15 分毎に測定すると、120 mcg/cc, 440 mcg/cc, 440 mcg/cc, 540 mcg/cc, 720 mcg/cc, 840 mcg/cc, 720 mcg/cc, 600 mcg/cc, 500 mcg/cc, 360 mcg/cc で、血中濃度とは比例関係はなく 2 時間半でピークが現われ、それを中心として緩やかなカーブを描いている。しかし血中濃度が低下してもかなりの濃度に胆汁中に排泄されている。3 時間までに於ける胆汁内総排泄量は 5% で、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン等に較べ著明の高値を示した。尿中へは相当量排泄されるが、ペニシリン等に較べれば可成り少く、3 時間までの総排泄量は 12% である。

オレアンドマイシンの腎クリアランス値は 1 時間から 3 時間までの平均は 1.48 cc/min./kg であり、ペニシリンよりも遙かに少く、ストレプトマイシンよりもやや少いが、テトラサイクリンよりも大きい値を示した。

尚臓器内濃度については静注後 3 時間で肺に平均 5.4 mcg/cc と高濃度に証明された。

5) 臨床効果

肺壊疽の 8 例、急性胆嚢胆道炎、急性扁桃腺炎、気管枝拡張症混合感染、腸チフス、急性肺炎の各 1 例にオレアンドマイシン及びシグマイシンを使用した。投与方法は肺壊疽の 2 例を除いて全例に 1 日 250 mg 4 回内服を 2 g から 32 g 使用した。肺壊疽の 2 例では 1 日 500 mg 4 回投与を 7~10 日使用後、250 mg 投与を行なつた。肺壊疽の平均投与量は 18 g、平均投与日数は 16 日である。成績は肺壊疽 8 例中治癒 4 例、軽快 3 例、無効 1 例であつた。治癒 4 例はブドー球菌、グラム陽性双球菌に起因するものであつたが、この中の 3 例は明らかにペニシリン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、サルファ剤に、更にその 1 例ではエリスロマイシンに耐性を示していた。軽快 3 例の起因菌も略同様であるが、何れも自覚症及び喀痰量、菌に著明な改善を認めたが、中 1 例は食道癌に続発したものである。1 例は 8 g 内服後オレアンドマイシンが品切れとなり中止したものである。無効の 1 例は過去に相当量

のすべての種類の抗生剤を使用し、その耐性が高度のものであつた。この肺壊疽例中、軽快 1 例、治癒 1 例にはシグマイシンを使用した。その他ではペニシリン耐性のグラム陽性球菌、陰性桿菌による気管枝拡張症混合感染はシグマイシン 12 g で治癒し、グラム陰性双球菌による急性胆嚢胆道炎は 11 g で軽快し、急性扁桃腺炎は 2 g で治癒、急性肺炎は 14 g で治癒した。腸チフスの 1 例は 6 g 使用でも無効であつた。全例を通じて副作用は認められなかつた。

結 論

1) オレアンドマイシンは吸収が可成りよく、血中濃度は高く且つ長時間持続する。特に胆汁内排泄は著明の高値を示した。尿中排泄はあまり多くない。

2) 臨床効果はペニシリン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン耐性を示すブドー球菌、グラム陽性球菌による肺壊疽、肺炎、胆道胆嚢炎、扁桃腺炎、気管枝拡張症混合感染に有効であり、腸チフスには無効であつた。

(45) Oleandomycin 点眼水について

大石 正夫・真柄 史郎

新潟大眼科教室 (主任 三國政吉教授)

眼のいろいろの細菌感染症の起炎菌として主なもの 8 菌種、35 株に対して Oleandomycin (OM) の感受性を検査した成績は、次の通りである。即ち、緑膿菌を除いて、KOCH-WEEKS 菌、MORAX-AXENFELD 菌、肺炎球菌、デフテリー菌、淋菌、連鎖球菌、葡萄球菌に対しては、それぞれ好感受性が認められ、抗菌範囲は非常に広いことが分る。従がつて本剤をいろいろの眼疾患に局所使用した報告も、既に 2, 3 見受けられるが、それらはいずれも軟膏としてのものである。

然るに本剤は水によく溶けるので、溶液としても用いることが出来るわけであるが、まだこれに就ての研究は見られないようなので、これに対する基礎的実験を述べたあと、今日までに試みた多少の臨床実験成績も併せてここに報告したいと思う。

抗生物質を眼局所に用いる場合の条件としては、(1) 抗菌力のすぐれていることは勿論であるが、(2) 安定度や、(3) pH 及び溶解度、(4) 基剤及び補助剤による影響、(5) 眼局所障碍等が関係するものである。そうして、(6) 軟膏と溶液を比較すると、軟膏は安定性が高くて結膜囊内滞留時間が長い点で確かにすぐれるが、使用に不便で点眼時多少とも不快感を伴う点は欠点とされるころである。これに反して溶液では、点眼に便利で患者が自分で容易に行われるし、結膜囊内滞留時間が短かければ、頻回に点眼すればよい。

これらの点を考慮して、点眼水として普通に用いられる溶媒に就て実験した成績は次の如くである。比較した溶媒は、蒸留水、0.85% 生理的食塩水、硼酸、硼砂混合液の3種で、pH はそれぞれ 5.6, 5.8, 7.2 である。

刺激性の点では、pH が涙液のそれに近いほど刺激性はなくて、硼酸、硼砂液では全く認められなかつた。これに対して安定度は、pH の低くなるにつれて上昇する傾向であるが、一方本剤の抗菌力は pH の高い方に強いと云われるし、点眼水は普通 5 cc 瓶に入れて用いられるので、安定度は高いにこしたことはないが、それ程長くもたなくてもよいと思われるので、硼酸、硼砂溶液を用いて臨床実験することにした。

こうして 0.5% OM 点眼液を作製し、1日3~4回点眼により経過を観察した。

I. 細菌感染症に対する効果

1) 急性結膜炎

細菌性のものでも多いのは、KOCH-WEEKS 菌によるものと肺炎球菌によるものであるが、抗生物質の出現以来前者は殆んど消滅してしまい、現在は殆んど肺炎球菌によるもののみである。

肺炎球菌性結膜炎9例については、0.5% OM 点眼水1日3回点眼により、菌は2~4日で陰性となり、眼脂結膜充血等の臨床症状は4~5日で消失しているので、本結膜炎に対して著効があるといえる。このうちの1例は春期カタルを合併したもので、眼脂分泌、充血等は約1週間で減少したが、春期カタル症状は不変であつた。

2) 慢性涙囊炎

1例で涙囊及び結膜嚢内分泌物中に、多数の肺炎球菌が証明されたものであるが、本点眼水の1日4回点眼により、涙囊及び結膜嚢内分泌物中の肺炎球菌は4日で陰性となり、6日目で貯溜液も水様透明となり、著明の効果が認められた。

3) 亜急性結膜炎

本症例は4例で起炎菌は MORAX-AXENFELD (M-A) 菌性であり、1日3回点眼により菌は2~4日で消失し、結膜症状も4~6日間で消失した。

4) 眼角眼瞼結膜炎

4症例で1日3回点眼により経過を観察したところ、2~4日で M-A 菌は陰性となり症状も4~5日で治癒しておる。

以上より、本剤は、肺炎球菌性の急性結膜炎、慢性涙囊炎、M-A 菌性の眼角眼瞼結膜炎及び亜急性結膜炎に対して、卓効を認めたと云える。

これ等の成績は、先に真柄の発表した軟膏の成績と何らことなるところはない。

II. 流行性角結膜炎に対する効果

実験症例は7例ではあり、結膜症状の経過、角膜における点状角膜炎の発生状態から見て、本剤が流行性角結膜炎に対し効果のないことは、軟膏の場合と同様である。

尚、以上の実験中、点眼による刺激、アレルギーその他の副作用は1例も見ることが出来なかつた。

トラコーマに対する効果については、只今実験中であるから、別の機会にゆずりたいが、多分軟膏同様の効果はあげられることと思う。

以上、OM は点眼水として用いても、極めて優秀な効果の期待される抗生物質と考えられる。

(46) トリアセチルオレアンドマイシンによる耳鼻科的応用

三辺 武右衛門・古屋 慶隆

松浦 禎・奥田 儀一郎

関東通信病院耳鼻科

徐 慶一郎

関東通信病院臨床検査科

私達はトリアセチルオレアンドマイシン経口投与後の血中濃度及び耳鼻咽喉科領域疾患に於ける臨床成績を得たので、その大要を報告する。

I. 実験方法

健康成年男女5人について食後30分トリアセチルオレアンドマイシン250mgを内服せしめ、内服後30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間の血中濃度を測定した。

測定方法は枯草菌を用いる重層法により、標準には力価1g中845mgのトリアセチルオレアンドマイシン末を使用した。

II. 血中濃度

血中濃度は投与後2時間値が最高を示したも4例、1時間値が最高を示したも1例、8時間値測定可能のもの2例で、5症例の平均血中濃度は1時間値0.8mcg/cc、2時間値1.3mcg/cc、3時間値1.0mcg/cc、4時間値0.7mcg/cc、6時間値0.4mcg/cc、8時間値0.2mcg/ccであつた。

III. 治療成績

耳鼻咽喉科領域疾患52例に使用。

急性化膿性中耳炎26例に於ける使用法及び使用量 大人(11人)では1回250mgを1日4~6回、平均投与日数4.5日、平均総投与量4,478mgであつた。

小児(11人)では1回250mg又は100mgを1日2~4回投与し平均使用日数4.1日、平均投与総量は2,938mgであつた。

有効例は22例、無効例4例で無効4例のうち2例

はグラム陰性の桿菌で2例は菌検出出来なかつたものである。

治癒経過は初診時鼓膜切開必要なものはこれを行ない有効例の大多数は2日から4日目で耳漏止まり1週間以内に治癒して居り少数例に耳漏消失まで9日から10日要したものがあつた。

慢性化膿性中耳炎

9例中5例有効で、無効4例中2例はグラム陰性の桿菌で、有効例では平均4日目で耳漏が止つた。

外耳の癰及び膿瘍

5例全例に有効、3~4日目で治癒した。

慢性副鼻腔炎

抗生物質単独使用では現在効果はあまり期待されて居らず、3例とも効果は認められなかつた。

急性蝶形洞炎

感冒後におこることが多く、頭痛が苦しく一般に1週間から10日間の経過をとるものであるが本症例では4日目で軽快治癒した。

急性腺窩性扁桃炎

3例に使用し全例に有効。

破裂軟骨蜂窠織炎及び喉頭蓋蜂窠織炎

本疾患は屢々重篤なる経過をとり観血的治療を必要とし時に気管切開を行なうことがあるが、各例に使用し投与後2日で浮腫発赤消退著効して居る。

頸部膿瘍

1例に使用し有効であつた。

咽喉デフテリー

2例ではあるが21才女及び12才男で臨床症状極く軽いものに1日2,000mg及び1,200mgを1週間デフテリンを行なわず単独療法で4日目にはデ菌消失し後遺症なく治癒した症例を経験した。

軽症デフテリーには本剤単独使用でも治癒し得ると思われるが、後麻痺を考えると軽々しく断定出来ない。

IV. 総括

1) トリアセチルオレアンドマイシン250mg投与後血中濃度は2時間値最高となり8時間後も測定可能であつた。

2) 耳鼻咽喉科疾患52例に使用し41例に著しい臨床効果を認めた。

3) 全例に副作用は認めなかつた。

(47) Triacetyl-oleandomycin, Tetracycline Glucosamine および 2, 3 の新 Sulfa 剤に関する基礎的ならびに臨床的研究

真下 啓明・黒田 善雄・清水喜八郎
原田 敏雄・大河内一雄・畠山 正己
国井 乙彦

東京大学田坂内科

Triacetyl-oleandomycin (TA-OM), Tetracycline Glucosamine(TC-Gl)および新 Sulfa 剤 MS-53, Sulfamethizole (SMZ), Sulfamethoxyypyridazine (SMP) について吸収、排泄その他 2, 3 の基礎的実験を行ない、さらに臨床効果を検討したので報告する。

I. 実験成績

A. Oleandomycin (OM), TA-OM の吸収、排泄：健康人3名に500mg経口投与しCross-overにより比較した。OMの血中濃度Peakは1時間後2.16mcg/ccであり、尿中排泄量は8時間にて62.75mgであつた。TA-OMのPeakは2時間で3.6mcg/ccに達し8時間ではOMとほぼ同濃度であり、尿中排泄量は8時間にて303.8mgであつた。

B.

1) Tetracycline (TC), TC-Gl の吸収、排泄：TC塩酸塩結晶純末500mg, Glucosamine 500mg経口投与後の血中濃度PeakはTCでは4時間後3.38mcg/ccであり、TC-Glは3.9mcg/ccであつた。尿中排泄量は8時間にてTC 14.6mg, TC-Gl 59.3mgであつた。

2) 胆汁内排泄：胆嚢切除犬にTC-Gl 25mg/kgを静注し血中濃度、胆汁内濃度を比較すると、胆汁内濃度は血中濃度に比し著明に高かつた。TCを静注した場合は胆汁内濃度と血中濃度はほぼ同程度であつた。

3) 肝灌流による抗菌力の変化：Tyrode液約300ccにTC, TC-Glをそれぞれ25mg溶解し、モルモット肝にて、門脈-肝静脈灌流を行ない、灌流液中の濃度変化、胆汁内排泄量をみた。TCは20分後72mcg/ccより43mcg/ccに低下し、その後はほとんど低下を認めなかつた。TC-Glは20分後78mcg/ccより68mcg/ccに低下した。胆汁は120分後TCでは47mcg/cc 2.0ccが採取され、TC-Glでは20mcg/cc 0.5ccが採取された。

C.

1) MS-53, SMZ, SMPの吸収、排泄：各1.0gを経口投与し3名のCross-overにより血中濃度、尿中排泄量を比較した。血中濃度はMS-53のPeakは4時間後5.3mg/dlに達し、その後の低下は緩やかで8時間後なお4.88mg/dlを示した。SMZのPeakは1時間5.56mg/dlであり、2時間以後急速に低下し8時間は0.37mg/dlであつた。SMPは1時間後6.65mg/dlで

あり、その後さらに上昇し Peak は 6 時間で 10.98 mg/dl に達し 8 時間にてなお 9.74 mg/dl であった。尿中排泄量は MS-53 は 8 時間で 170.8 mg, SMZ は 844.49 mg, SMP は 80.42 mg であった。尿中各 Sulfa 剤のアセチル化率は MS-53 約 49%, SMZ 24%, SMP 42% であった。

2) 血清蛋白結合率: セロファンバッグ透析法による人血清蛋白結合率は MS-53 45.0%, SMZ 72.5%, SMP 77.5% であった。

3) 赤血球吸着率: 赤血球吸着率は SM-53 は 0.8~1.0, SMZ 2.3~2.9, SMP 2.2~2.9 であった。

II. 臨床効果

1) TA-OM: 1 日量 2.0~1.5 g で猩紅熱, 異型猩紅熱の各 1 例では下熱, 菌消失等著効を示し, 肝膿瘍の 1 例では投与中十二指腸液中菌が *Staphylokokk.* より GEI Stäb. に代り下熱せず無効であった。腎盂炎, 腎盂腎炎の各 1 例では何れも尿より *Staph. alb.* を証明し, 前者では下熱, 菌消失し著効をみたが, 後者は下熱せるも菌消失を認めなかつた。なおこの例では副作用として軽度の悪心を認めた。

2) TC-GI: 十二指腸液より *E. coli* を分離せる胆嚢炎例に 1 日 2.0 g 8.5 日間投与し, 菌消失, 右季肋部疼痛消失, 下熱を認めたが, 投与中再び熱上昇を来たし薬剤をかえた。

3) TM-GI: 十二指腸液より GEI Stäb. を証明した胆嚢炎に 1 日 1.5~1.0 g 計 8.5 g 投与により右季肋部疼痛消失し経過良好であった。急性腸炎例に 1.5 g 3 日間投与し下熱, 下痢回復し有効であった。

4) MS-53: 十二指腸液より GEI Stäb. を証明した胆嚢炎に 1 日 4.0 g 5 日間投与にて右季肋部疼痛, 圧痛消失し経過良好であった。尿より G (+) Kokken, G (-) Stäb. を証明した腎盂腎炎に 1 日 3.0 g 5 日間投与せしむ, 菌消失せず無効であった。

III. 考 按

TA-OM の血中濃度は OM に比し明らかに高く, 尿中排泄量も多い。この理由は未だ明らかでないが, 腸管内において不活性化されにくいこと, 漸次脱アセチル化されることが, 吸収に有利にはたらくこと等が考えられる。

TC-GI は肝灌流による力価の低下が TC に比し軽度であり, しかもこの際の胆汁内排泄量は極めて微量であり無視しうるので, Glucosamine は肝による TC の不活性化を抑制するものと考えられる。この肝による不活性化抑制により血中濃度が高まり, また胆汁内濃度が上昇するものと思われる。しかしこれらの点についてはなお検討を要する点が多い。

MS-53, SMP の血中濃度推移, 尿中排泄量の少いことはこれらの血清蛋白結合率, 赤血球吸着率の高いことにより説明されるが, SMZ の吸収, 排泄については説明困難であり, 他の因子によるものと考えねばならない。

IV. 結 論

1) OM, TA-OM の吸収, 排泄を 3 名の Cross-over により比較した結果, TA-OM の血中濃度は Peak は多少おくれるが明らかに高く, 尿中排泄量も多かつた。

2) TC, TC-GI の吸収, 排泄を TC 塩酸塩結晶純末により比較した結果, TC-GI の Peak は稍高く尿中排泄量も多かつた。胆嚢切除犬静注後の胆汁内排泄濃度は TC-GI では血中に比し著しく高く, モルモット肝灌流による TC-GI の抗菌力低下は TC に比し著しく軽度であった。

3) MS-53, SMZ, SMP の吸収, 排泄を 3 名の Cross over にて比較した結果, MS-53 の Peak はやや遅いが, その後の低下は緩かであり尿中排泄量は少い。SMZ の Peak は早く, その後の低下も急速であり, 尿中排泄量は極めて多かつた。SMP は短時間で高濃度に達ししかも Peak は遅いが極めて高く, その後の低下も緩かである。尿中排泄量はずっとも少かつた。血清蛋白結合率, 赤血球吸着率は MS-53 が 3 者中もつとも軽度であり, SMZ, SMP は相当高度であった。

4) TA-OM, TC-GI, TM-GI, MS-53 を諸種疾患に用い, はば予期する治療効果を認めた。副作用は TA-OM の 1 例に軽度の悪心を認めたのみである。

(48) 新サルファ剤, MS-53 (5-methyl-3-sulfanilamido isoxazole) の化学療法剤としての実験的評価

西村治雄・中島 清・岡本三郎・島岡 登
塩野義製薬研究所

私等の研究所で合成された新サルファ剤 MS-53 の抗菌像並びに抗菌力は化学構造類似の Sulfisoxazole と殆んど同一で, PABA との拮抗比にも両者に差異が認められなかつた。ただ, 人型結核菌 H₃₇Rv に対して MS-53 の方が幾分活性が大であった。

一方, *in vivo* の実験的マウス肺炎双球菌並びに肺炎桿菌感染症に対する抗感染力は Sulfisoxazole より優り, ED₅₀ (Median effective dose) の比が肺炎双球菌感染症の時は 2.4, 肺炎桿菌感染症の時は 2.6 を示し, 2 倍以上 MS-53 の方が強力であった。更に, マウスの実験的結核症に対しても MS-53 は Sulfisoxazole より単独投与でやや優れた延命効果を示したが, isoniazid との併用効果の面では現在の成果では両剤の差異は得られ

なかつた。しかし、MS-53 も Sulfisoxazole と同様に isoniazid と併用効果を有することを認めた。

マウス並びにラットによる経口投与後の血中濃度並びに組織内分布は、MS-53 は Sulfisoxazole より遙かに長期間高い血中濃度を示すと同時に組織内分布も Sulfisoxazole より長時間に亘つて高濃度に証明され、殊に Sulfisoxazole に於ては脳内には検出されなかつたのに反し、MS-53 は他の組織と同様に長時間に亘つて比較的高濃度で脳組織内に存在していた。

一方、2g 並びに 4g 経口投与に於ける健康人による血中濃度の Cross test を行なつたところ、Sulfisoxazole は 4 時間を最高 peak として急速に下降を示しているのに反し、MS-53 は最高 peak は Sulfisoxazole と同様 4 時間であるが Sulfisoxazole の如く下降を示さず、10 時間に至つても 2g 投与時は平均 7.4 mg per 100 ml, 4g 投与時は平均 10 mg per 100 ml 以上と云う高い血漿濃度を示した。ただ、最高 peak 値は Sulfisoxazole よりやや低位であつた。しかし、アセチル化率は Sulfisoxazole より遙かに低位である。

以上の成果から、新ス剤 MS-53 は Sulfisoxazole と異なり或程度の long acting を有するス剤であることを認めた。尚、マウスによる急性毒性試験の成績は Sulfisoxazole よりやや毒性が大であつたが、他の現在使用されているス剤よりは遙かに低位であつた。

(49) 新しいサルファ剤 MS-53 の体内濃度およびその臨牀成績

酒井 克治・栩野 義博

大阪市立大学白羽外科

Sulfa 剤は多数の有効な抗生物質の出現によつて一世の医家から注目を失いつつあつたが、最近 Penicillin shock の問題、その使用の容易なことから再び取上げられ、一方 Sulfa 剤自体も大いに改善され、出来るだけ少量で、出来るだけ長い血中濃度の持続を示し、しかも副作用の少ないものが出来るようになり、欧米において、2, 3 その目的にかなつたものがみられるようになった。さて最近、塩野義製薬から国産で sulfisoxazol (GA) と構造上類似した 5-methy-3-sulfanilamid-isoxazol, 仮称 MS-53 が発表された。このものは抗菌作用では GA にまさるとも劣らぬもので、しかも血中濃度の持続がすぐれていると報告されている。私たちはこの MS-53 の試供を受け、血中濃度、脊髄液中濃度及び臨牀効果について実験を行ない、以下のごとき成績をえたので発表する。

実験 I MS-53 及び GA 1, 2, 3, 4g 1 回投与後の血

中濃度の比較

【方法】 実験はすべて健康成人を 5 人 1 group として行なつた。薬剤は早朝空腹時に錠剤の型で 1, 2, 3, 4 g の各量を各 group に経口的に投与した。投与後、2, 4, 8, 12, 24 時間後の血液を肘静脈より採血し、凝固せしめたのち、血清を遠沈分離し、BRATTON-MARSHALL 法により血清中 Sulfamin の定量を行なつた。

【結果】 各群の平均値について比較すると、1g 投与群は Peak は 2 時間目にあつて、MS-53 群は total が 6 mg/dl, free が 6 mg/dl, GA 投与群は 8 mg total 8 mg/dl, free 8 mg/dl で、12 時間目は MS-53 群 total 4 mg/dl, free 3.5 mg/dl, GA 投与群 total 5 mg/dl, free 3 mg/dl, 24 時間目は MS-53 投与群 total 2.2 mg/dl, free 2 mg/dl, GA 投与群 total 3.5 mg/dl, free 2.8 mg/dl であつた。2g 投与では、Peak は共に 4 時間目にあつて、MS-53 投与群は total 13 mg/dl, free 10.5 mg/dl, GA 投与群は total 12.5 mg/dl, free 11.8 mg/dl, 12 時間目は MS-53 投与群は total 7 mg/dl, free 5 mg/dl, GA 投与群は total 5.5 mg/dl, free 4 mg/dl, 24 時間目は MS-53 投与群は total 4.8 mg/dl, free 3 mg/dl, GA 投与群は total 2.5 mg/dl, free は 1.5 mg/dl であつた。3g 投与群では Peak は 4 時間目にあり MS-53 投与群は total 19 mg/dl, free 16 mg/dl, GA 投与群は total 18 mg/dl, free 17 mg/dl で、12 時間目は MS-53 投与群 total 14 mg/dl, free 9.5 mg/dl, GA 投与群は total 8 mg/dl, free 5.5 mg/dl, 24 時間目は MS-53 投与群は total 8 mg/dl, free 5 mg/dl, GA 投与群は total 4 mg/dl, free 2.5 mg/dl であつた。4g 投与群では Peak は 2 時間目にあつて、MS-53 投与群は total 25.5 mg/dl, free 22 mg/dl, GA 投与群は total 25 mg/dl, free 24 mg/dl, 12 時間目、MS-53 投与群は total 14 mg/dl, free 12.5 mg/dl, GA 投与群は total 8.6 mg/dl, free 6.5 mg/dl, 24 時間目 MS-53 投与群 total 9.5 mg/dl, free 7 mg/dl, GA 投与群は total 5.5 mg/dl, free 4 mg/dl で、いずれの投与群においてもすべて、GA は MS-53 よりも多少最高血中濃度が高いようであるが、時間の経過とともに速かに血中濃度は低下し、MS-53 の方が GA よりも明かに血中濃度持続性を持つていたことを知つた。又最高血中濃度を 100% とすると、12 時間目は free について MS-53 群は約 60%, GA 群は約 30%, 24 時間目には MS-53 群は約 30%, GA 群は約 15% で、明な差を認め、又一般に MS-53 投与群では投与群の多いほど血中持続が長く GA 投与群には投与量によるこのような差は少い。

私たちは上記の症例について 24 時間尿中の MS-53 及び GA の排泄量をも合せて測定したところ、尿中排

泄量は MS-53 の方が GA に比し明かに少い。また大概尿中排泄の少い症例では、MS-53 でも GA でもともに血中濃度の持続が長く、Sulfamin の尿中排泄と血中持続との間には相互関係のあることを知った。

実験 II MS-53 及び GA 3g 1 回投与後脊髄液中移行について。

〔方法〕 腰麻酔を要する成人の患者に術前種々の時間に MS-53 及び GA 3g を錠剤の型で投与し、第 IV 腰椎間より脊髄液を採取し、血液についての定量法に準じて MS-53 と GA を定量し、両者の脊髄液中濃度を比較してみた。

〔結果〕 その濃度を比較すると、MS-53 は投与後 12 時間目に、GA は 6 時間目に最高の濃度を示し、しかも MS-53 の量は total 4 mg/dl, free 3 mg/dl で GA は total 2 mg/dl, free 0.6 mg/dl で MS-53 の量は GA の量の 4~5 倍にあたる高い濃度であり、この成績は MS-53 の特徴であると同時に臨牀的にも大きい意義をもつものと考えられる。

実験 III MS-53 の臨牀効果

〔方法〕 実験 I の血中濃度から考えて私たちは 1 回 2g, 1 日 2 回投与によつて充分臨牀効果が得られるものと考え、外科的疾患患者を中心として種々の疾患に、朝食、夕食後に 2g 錠剤の型で MS-53 を投与し、臨牀効果を追求した。症例は腎盂炎、膀胱炎、術後感染、術後肺炎、副睾丸炎、腹部刺創、肺炎、フルンケル、頭部外傷、瘰癧、扁桃腺炎、気管枝炎などの 24 例で、術後合併症がほとんどを占めている。臨牀効果は、その臨牀症状から大別して、著効、有効、無効とし判然としたものは疑問とした。

〔結果〕 MS-53 は 1 日 12 時間おき、2g 投与で GA の 1 日 6g 4 回 6 時間おき投与に匹敵するか、あるいはそれ以上の効果をえた。すなわち、24 症例中著効、有効は 19 例、無効、疑問は 5 例であつた。また全例において副作用をあらわしたものは 1 例もみられなかつた。

〔総括〕 新しく発表された MS-53 は私たちの実験の成績から同じ isoxazol 基を持ちながら GA に比較して明に長時間高い血中濃度を示し、GA に見られぬすぐれた長所を持つている。さらに特異なことは実験 II で確認したように GA には見られないような高濃度の MS-53 を脊髄液中から測定し、しかもその Prolongation は長く、GA と MS-53 との血清中濃度の差よりさらに著明な相違を見出すことが出来た。このことは脳脊髄系の感染、あるいは頭部外傷後の感染予防に大きな臨牀的意義をもつものと考えられる。また私どもの臨牀成績から 1 日 2g 2 回投与時の血清中濃度と相俟つて、このような少量でも充分臨牀効果がえられることが明らかとな

つた。また私たちの臨牀例は術後抗生物質あるいはサルファ剤を使用中に症状をあらわし、その後 MS-53 を使用したものが多し。いま直ちに結論は言えないが、他の薬剤に耐性を獲得したのものにも大いに有効ではないかと考えている。さらに全例とも副作用をあらわしたものはなく、とくに 1 日 6g の大量を投与した症例とても胃障害などの副作用は全く認めなかつた。また GA が強い苦みをもつており、臨牀使用には著しい障害をうけた。しかし MS-53 は GA に類似でありながら苦味はほとんどなく、しかも GA より血中濃度の高いことを考え合せると臨牀的に見て種々の点で GA にまさる Sulfa 剤と考えられる。

〔結論〕 1) MS-53 は 1, 2, 3, 4g の各 1 回投与後 GA のそれに比較して長い血中濃度の持続することを認めた。

2) MS-53 は 3g 1 回投与後脊髄液中に 24 時間後にも明かに検出可能なほど長く持続し、GA の 5 倍の高濃度のピークを示した。

3) MS-53 は 1 日 2g 2 回投与で充分な臨牀効果が得られ、しかも副作用は全く見られなかつた。

(50) 新邦製サルファ剤、MS-53 (仮称) に関する臨牀的研究

中沢 進・大石 久・小川義市

岩田正昭・村山義治

昭和医大小児科

張 南薫・西平 守正

昭和医大産婦人科

新 Sulfa 剤 MS-53 は Sulfisoxazole の新誘導体で、その特徴は毒性が少く Sulfisoxazole に比して高い血中濃度を長時間維持する点である。従つて本剤の投与によつて従来の Sulfa 剤より長い間隔をおいての投与による治療が可能になるわけであり、Sulfa 剤による長間隔投与法が可能になる。

私達は本剤の有する以上の特徴を検討する目的から治療には小児急性感染症及び婦人膀胱炎を対照とし基礎的実験を行なつたので報告する。

先づ幼弱及び成熟家兎に 100 mg/kg 及び 200 mg/kg を経口投与し 1, 3, 6 時間目に耳静脈より採血定量した。幼弱成熟共にピークは 3 時間目にあり、それぞれ 100 mg/kg 投与では幼弱 1.70 mg/dl, 成熟では 8.75 mg/dl, 200 mg/kg 投与では幼弱 3.85 mg/dl 成熟では 9.35 mg/dl であつた。

猶、同じ 100 mg/kg, 200 mg/kg を投与しても、血漿中濃度は各時間共に成熟家兎の方が幼弱家兎に比して

最高 5.14 倍, 最低でも 3.86 倍と云う高濃度を示した。以上の様な成熟が幼弱より高濃度を示す事は各種抗生剤においても認められて居る事である。

投与後に於ける血漿中濃度の消長を示すと, 7 才より 10 才迄の小児に 1 回 1g 及び 2g を投与して 2, 4, 8 時間の各時間に採血定量した濃度で, ピークは 4 時間目にあり 1g では 10.55 mg/dl, 2g では 10.75 mg/dl であり, 8 時間目に於いても 1g では 6.4 mg/dl, 2g では 9.9 mg/dl と云う高濃度を有した。

成人では 1 回 3g を投与し 2, 4, 6, 8, 10 時間の各時間に採血し定量した 6 時間目に 13.75 mg/dl のピークを有し, 10 時間後に於いても 8.25 mg/dl の高濃度を示す。

以上の血漿中濃度の定量には津田氏定量法を使用し測定した。

次に普通寒天平板法により, 赤痢菌, 緑膿菌, 大腸菌計 25 株について抗菌価を検討した所, いずれも 5 mg 以下で発育を阻止する。

次に治療成績では, Sulfa 剤が有効と思われる小児急性感染症 12 種類 50 例, 婦人膀胱炎 15 例に就いての治療効果を述べる。小児急性感染症では, 小児に対する投与法は 100 mg/kg の MS-53 を 1 日量として 1 日 2~3 回に分けて投与する方法で, 大半 1 日 2 回に分けて投与した。

先づ急性上気道炎では, 以上の投与法により, 2~5 日間の治療で大半有効である事を確めた。

化膿性扁桃炎ではその効果は疑問であつたが, これら効果疑問の患児の咽頭粘液培養によつて, Sulfa 剤に抵抗性を有する白色ブドウ球菌を多数認める。

急性気管支炎では 5 日間の使用により, 全例有効であつた。

感冒性下痢症, 急性大腸炎では 4~6 日間の投与により明らかな治療効果があつた。膿痂疹, 淋巴腺炎, 猩紅熱では解熱する迄に 4~5 日間を要し, 淋巴腺炎では, 淋巴腺の腫張が 1/2 大に縮小する迄に 6~7 日間を要した。学童期の大腸菌性膀胱炎には 8~10 日間の使用によつて根治迄導く事が出来た。以上の 1 日量の最高は 1 才未満では 1g, 1 才より 3 才迄では 1.5g, 4 才より 6 才迄では 2.0g, 7 才以上では 3g であつた。

次に, 婦人の膀胱炎 15 例に対しては 1 日量 5g とし 1 日 2 回に分けて投与した。使用総量は 10~50g, 使用日数は 4~10 日迄の者が大半である。この内原因菌としては, 大腸菌属の物が大半であつたが, 大腸菌に腸球菌, ブドウ球菌, プロテウス菌等の混合感染をみた例もあつた。

来院せず効果判定の困難な者及び他薬剤と併用せる者

が 5 例あつたが, 著効 3 例, 有効 7 例であつた。猶効果判定上著効とは 3 日以内に主症状消滅せる例であり, 有効とは消退迄に 3 日以上かつたが本剤のみで治療せる例を云う。

以上, 血漿中濃度の消長, 抗菌性試験, 治療成績からみて MS-53 による長間隔治療法, 即ち 1 日量 100 mg/kg 程度を毎 10~12 時間間隔で投与する方法の継続によつて Sulfa 剤適応性急性感染症の大半が治療可能である事を確め得た。次に投与時に於ける副作用としては, 1 才未満の小児に 1 日量 100 mg/kg を投与する事は量が多くなる為に服用困難な例を認めた外, 幼児, 学童, 成人, 女子にては特記すべき副作用は何等認めなかつた。

〔追加〕 池羽新一・川中子春江・小野井達也・磯晴男(順大婦科)

MS-53 の 3g 1 回投与における血中濃度は, 健康婦人で約 3~4 時間で最高に達し, 遊離値で 7~12 mg %, 平均 10.5 mg % を示し, 6 時間以後は次第に低下している。同量投与後 12 時間以内に約半量の 52% が尿中に排泄され, 以後 24 時間以内に総量の 68% に及ぶ排泄がみられた。臨床的には急性膀胱炎 23 例, 広範性子宮全剝術後細菌尿患者 1 例, 計 24 例に 1 日量 4g 5 回分服を原則として投与したが, 有効と認めたものは 11 例 (45.8%), 症状は消失しても細菌の消失しないものが 5 例, 無効 8 例 (33.3%) であり, 細菌消失までの投与日数は 1~6 日, 平均 2.4 日, 症状消失までは 1~8 日, 平均 2.8 日を要した。検出した *Escherichia* 17 株中の 2 株は本剤投与中 5 日目に *Pseudomonas aeruginosa* と, 1 株は 11 日目に *Staphylococcus albus* と交代した。

全 24 例中から大腸菌を主として 31 株の各種細菌を検出したが, *Streptococcus faecalis* は殆んど消失せず, *Escherichia*, *Proteus* は約半数が消失し, ブドウ球菌は 3 株とも消失する。試験管内実験では 2.5 mg/cc 以下の感受性を示したものは 4 株あり, そのうち 2 株は *Pseudomonas aeruginosa* で 10 mg/cc 以上の耐性を示した。

〔追加〕 大神義光(東大産婦人科)

MS-53 の婦人内性器濃度分布を測定した。子宮の濃度上昇は血中のそれに比してかなりの遅延がみられる。従がつて, 子宮の炎症に該剤を利用する場合は, 十分に長時間有効血中濃度を維持することが必要である。

〔追加〕 中島 精(慶大産婦人科)

MS-53 を 1 回 4, 3, 2g ずつ服用して血中濃度を測つたところ, 1 回 3g 以上では 8 時間後にだいたい 10 mg/dl を示した。次に, 第 1 回は 4g を服用し, 10 時間後に更に 4, 3, 2g ずつ服用したところ, 高濃度を維持した。これによれば, 第 1 回を服用した後, 8~10 時間

毎に 4~3g を服用すればかなりの有効濃度が維持される。

次に、大腸菌性および葡萄球菌性膀胱炎に 1日 4g づつ与えた成績では、だいたい 2~4 日全量 8~12g で治癒し、1例だけ全量 24g 9 日間を要したものがある。

(51) 皮膚科泌尿器科領域に於ける Methyl-Sulfanilamidoisoxazole 治験

齋田泰彦・川住昭夫・村田 仁
信州大学皮膚泌尿器科

吾々は最近所謂高級サルファ剤としての MS-53 を皮膚泌尿器科疾患に使用する機会を得たので、その臨床成績と併せて血中濃度及び尿中排泄量について、Sulfisoxazole との間に行なった Cross over test の結果及び各臓器に於ける組織内濃度を家兎について測定したので茲に報告する。

1) 血中濃度。MS-53 4g を経口投与し、2, 4, 6, 8 及び 24 時間値を津田氏法により測定し、約 10 日後同一人について Sulfisoxazole 4g を投与し測定した。これは 4例施行しその平均値は、MS-53 4g を 1 回投与した場合の血清中濃度は 4 時間前後に於て最高血中濃度に達し、この場合総量 27.6mg%, 遊離型 22.8mg% であり、24 時間後尙総量 10.2mg%, 遊離型 7.5mg% の高濃度に存在している。これに対し Sulfisoxazole の同量投与に於ては投与後 2 時間前後、即ち MS-53 よりやや早く最高濃度に達するもその血中濃度は総量 21.7mg%, 遊離型 18.1mg% と前者より低く、又 24 時間に於ても僅かに総量 3.9mg%, 遊離型 2.2mg% を示すに過ぎず、MS-53 は Sulfisoxazole よりやや遅れて高濃度に達するがしかし長時間維持されることが認められる。尙最高濃度時のアセチル化は、MS-53 16.6% なるに対し Sulfazine (Sulfisoxazole) は 16.5% とほぼ同率である。

2) 尿中排泄量。Cross over test の結果を見ると、MS-53 に対し Sulfazine はその遊離型に於て 12 時間値では 1.5 倍、24 時間総排泄量中では 1.4 倍量を排泄し、又アセチル化に於ては 24 時間総排泄量中 MS-53 53.59%, Sulfazine 22.55% と MS-53 は約 2 倍量認

められる。然し 24 時間後の尿中への回収率は MS-53 は約 70%, Sulfazine は約 60% である。尿中濃度を時間を追つて観察してみると MS-53 はその排泄が比較的緩慢であり、徐々に増量して長時間一定量を排泄し、総排泄量に於ては 8 時間以後急激な排泄の増加が見られる。Sulfazine では比較的短時間に大量排泄され 8 時間以内に遊離型に於て MS-53 の約 2 倍排泄し、12 時間以後は略 MS-53 と同量の値を示す。

3) 臨床成績。皮膚疾患 4 例、泌尿器疾患 11 例に投与した。投与方法としては原則として初回 2g 以後 2g を 2 回に分服せしめ、第 2 日以後は 4g を 4 回に分服させた。皮膚疾患では、比較的深在性の化膿性疾患に使用し 3~5 日で病巣の改善が認められ、以後は外用療法のみで比較的短時間に治癒に向わしめることが出来た。泌尿器疾患では大腸菌及び葡萄球菌による膀胱炎 3 例では 1 日投与後第 2 日目の鏡検所見で菌陰性、葡萄球菌性膀胱炎 4 例、双球菌性尿道炎 1 例に於ては 2 日投与により鏡検陰性自覚症状の消失を認め、葡萄球菌及び変型菌による膀胱炎の 2 例では治癒までに 5 日を要し、緑膿菌による膀胱炎の 1 例では 3 日間の投与により治癒せしめた。

4) MS-53 と Sulfazine との抗菌力。患者より分離せる Hämolyse 及び Koagulase 陽性の葡萄菌 11 例及び変型菌、緑膿菌、大腸菌の各 1 例について鳥居氏耐性検定用培地を使用し、プレート稀釈法により MS-53 と Sulfazine について感受性を検査した。その結果は両者の間に殆んど差異が認められなかつた。

5) 臓器内濃度。MS-53 の家兎における血中及び臓器内濃度を 2g/3kg の割合で投与し、1, 3, 5, 8, 12 及び 24 時間値を津田氏法により測定し 3 匹平均の値をとつた。この結果、皮膚は高濃度の量を長時間維持し、次いで顎下腺に多く、肺、心筋、脾臓及び筋肉も比較的多く、神経、脳、副腎の 3 者は低濃度を示している。肝臓及び腎臓は特異的な値を示し遊離型が総量に比し著しく低値を示している。この所見から腎臓もアセチル化に一役かっているのではないかと思われる。

以上の結果、血中濃度及び皮膚濃度の特異性から見て皮膚の深在性膿皮症に対しては MS-53 の方が Sulfazine より優り、一方泌尿器疾患に対しては Sulfazine の方が遊離型の排泄が早期に且つ多量に見られることからやや優つていると考える。