

荒 木 林 三

神戸市長田保健所

伊 藤 文 雄・青 木 隆 一

大阪大学医学部第三内科学教室

著者は *E. coli* の標準株 (No. 7) を用いて Kanamycin (KM) の殺菌作用を検し、これに対する各種イオンの影響を追及し、阻害効果を示す一部イオン、特にコバルトイオンの阻害機序について実験を行なつたので報告する。

実験材料及び方法

大腸菌は標準株 (No. 7) を用い、この菌浮游液を pH 7.8 にてそれぞれ終末が所定の濃度になるよう調整した薬剤と一定時間 37°C にて接触せしめ、これを遠心沈澱することによつて 3 回洗菌し、その一定量を普通寒天培地および Desoxycholate 培地 (DX 培地) に混合培養し、発育した集落はエルマの電気菌数計算器によつて計測した。

なお以下の実験はすべて pH 7.8 にて行なつた。また金属イオンの影響をみるに当つては予備実験において菌の発育に対しなるべく影響のない濃度を検し、これによつて実験を行なつた。

実験成績

1) 生理的食塩水を基礎液とした場合は普通寒天培地、DX 培地いずれにおいても 24 時間 KM 10 mcg/ml を作用せしめれば菌の発育は完全に阻止された。KM 100 mcg/ml にては普通寒天培地では 3 時間後、DX 培地にては 5 時間後において菌の発育は阻止された。

2) 燐酸塩、カリウム塩、マグネシウム塩を一定濃度普通寒天培地、DX 培地に添加し時間的に観察するに何れの場合においても大腸菌に対する KM の殺菌作用は減弱された。

3) コバルト、ニッケル、鉄の各種金属イオンをそれぞれ一定濃度普通寒天培地、DX 培地に添加し時間的に大腸菌に対する KM の殺菌作用を検するに大腸菌に対する KM の殺菌作用を減弱せしめ阻害的に働くことを見出した。なお Cu^{++} イオンはそのものの単独にて殺菌的に働くのでその影響を検し得なかつた。

次に金属イオンの阻害機序の一端を明かにせんとして最もその作用の著明であつた Co^{++} につき詳細な検討を行ない、次の結果を得た。

1) KM と Co^{++} との混合液は赤紫色の発色をみとめこの着色せるものを Beckman Spectrophotometer にて可視部の吸光度を KM 終末 M/200 1 ml, CoCl_2 溶液終末 M/200 1 ml, トリス緩衝液 M/10 pH 8.0 2 ml の条件で検した結果、KM と Co^{++} との混合液は波長 540

m μ 附近において最大の吸光度を示すのを認めた。またペロナール緩衝液では同様の条件で波長 550 m μ 附近で最大の吸光度を示した。

2) Co^{++} は KM と Chelate Compound を形成する。このさい pH と各種緩衝液との関係を検するに何れの緩衝液の場合においても発色はアルカリ側において強く、ペロナール緩衝液では pH 9.0 以上にてほぼ最大の吸光度をみとめ、トリス緩衝液では測定した範囲では pH 9.0 で最高であつたがその吸光度はペロナールの場合に比し低かつた。条件は前回と同様である。

3) KM と Co^{++} との混合のさいの発色度に及ぼす両者の混合比率の影響を KM 終末 M/50 CoCl_2 溶液終末 M/50, トリス緩衝液 M/10 pH 8.0 の条件で Job の Continuous Variation Method により法のごとく行ない、Beckman Spectrophotometer にて波長 540 m μ 附近にて検するに KM と Co^{++} との混合のさいの発色は KM, 1 : Co^{++} , 2 の割合のさいに最大であつた。

4) 次に KM と Co^{++} と混合のさいの発色の時間的關係を検するに KM 終末 M/200 1 ml, CoCl_2 溶液終末 M/200 1 ml, トリス緩衝液 M/10 pH 8.0 2 ml の条件で Beckman Spectrophotometer にて波長 540 m μ 附近で測定したが、1 分以内にある程度の発色を呈しその後 14 分位まで徐々に吸光度の上昇をつづけるがその後は大体一定した。

総括および考按

以上の如く、KM は一定濃度で一定時間大腸菌に作用せしめれば殺菌の効果を示し、これに対し燐酸、カリウム、マグネシウム、コバルト、ニッケル、鉄等の各イオンは阻止的に働くことが認められた。このうち燐酸、カルシウム、マグネシウム等のイオンが KM の殺菌作用に拮抗的に働くことはすでに梅沢氏等が報告しているがこの他上記のいくつかの金属イオンも KM の殺菌作用に拮抗的に作用することが見出された。

この拮抗機序を解明するため KM と金属イオンとの関係について検討した結果、KM は各種金属イオンと Chelate Compound をつくり得ることが認められた。さらに Co^{++} について詳細な検討を行ない、その Chelate Compound の形成は特にアルカリ側において強く、 Co^{++} : KM = 2 : 1 の比におこり得ることを見出した。

以上の実験成績から、KM の殺菌作用には各種イオンが影響し得るがこの作用の一部は KM の金属イオンとの Chelating activity に原因しているものと考えられる。

(77) マウスに於ける Sulfamethoxy-pyridazine (Lederkyn), Sul-

faphenazole (Orisul), MS-53 (Sinomin) 及び Sulfisomidine (Domian) の臓器内分布に就いて

近 藤 有 好

新潟大学医学部桂内科 (主任 桂重鴻教授)

最近登場した long-acting 或は Super-Sulfa 剤と称される新しい Sulfa 剤の中, Sulfamethoxypyridazine 即ち Lederkyn MS-53 (Sinomin), Sulfaphenazole (Orisul) と従来の Sulfa 剤 Sulfisomidine (Domian) とに就きマウスの臓器濃度と抗菌力を比較した。

上記 Sulfa 剤の抗菌力をミュラーヒントン培地を使用して調べた。Lederkyn, Sinomin, Orisul, Domian であり, 最小発育阻止濃度を示したが, 新しい Sulfa 剤が特に抗菌力が勝れていると言う成績は得られなかった。

At random に 10 名の赤痢患者から検出した赤痢菌に就いて, その感受性をみると最小発育阻止濃度は, いずれも大差なく, Domian に耐性があるものは, 新しい Sulfa 剤にも耐性が認められた。

次に体重 1g 当り 1mg の上記各 Sulfa 剤を 1 回経口投与し, 1, 3, 5, 9, 12, 24 の各時間に出血致死させ, 各臓器を取り出し, 血液を充分水洗除去して後, homogenate を作り, その濾液に就いて臓器濃度を津田氏法に依り測定した。尚いづれの値も 3~4 匹のマウスの平均値である。全血中の濃度は, 新しい Sulfa 剤では, Domian より高く且つ長時間持続し, 特に Sinomin は, 1 時間目に 75 mg/dl の値を示したが 5 時間目以後は比較的急に下り, Lederkyn は濃度も高く, 持続も比較的長い事が認められた。Orisul の濃度は前 2 者の約半分であるが, 9 時間目迄は殆んど同じ濃度を保持し, これに反し Domian は 9 時間目に既に新しい Sulfa 剤の半分以上の濃度に下っている。

脳組織中の濃度は, Domian では 12 時間後に証明されなかったが, 新しい Sulfa 剤では証明され, 然かも 5 時間目には 2~10 倍の濃度を示した。

肺組織中濃度も新しい Sulfa 剤の方が高く, 持続時間も長く, 特に Lederkyn に著明であつた。

肝組織中濃度は Lederkyn が 5 時間目に最高の 62 mg/dl を示し以後徐々に下り Sinomin は 1 時間目が最高で, 5 時間目以後は急に下っている。Orisul は他の組織と同様 9 時間目迄殆んど同じ濃度が続き, それ以後は Sinomin より高く保たれ, 又 Domian は, 濃度も低く, 持続時間も短くなっている。

脾臓に就いても同様で, Domian は 9 時間目に既に認

められない。

腎組織中濃度は Domian では Peak が 3 時間目にあり, それ以後急に減少しておるが, これは Domian が初めの 5 時間位の間に大量排泄されてしまう為と思われる。これに反し, Orisul では 12 時間後迄殆んど同じ濃度が続き排泄の遅い事を示し, Lederkyn 及び Sinomin は高い値が比較的長く続き, 即ち排泄が大量で長く, 然かも他の組織濃度の高い事はこれら Sulfa 剤の吸収が良好である事を思わせる。

大腸組織内濃度も新しい Sulfa 剤が高く, 且つ長く続いている。小腸も同様である。

以上の成績から, 抗菌力の点では新しい Sulfa 剤と Domian の間に大差はないが, 臓器濃度では, 新しい Sulfa 剤の方が高濃度を比較的長く保持する事が認められた。次に個々の Sulfa 剤に就いて述べると, Lederkyn は血中及び臓器濃度いずれも Peak が 3~5 時間目にあり, 12 時間位迄比較的高濃度に保たれている。Sinomin は 5 時間目迄は Lederkyn に比適する濃度を保持するが, 9 時間目頃から減少の度が増し, Orisul は前 2 者に較べると濃度は半分位であるが, 12 時間位迄は, 殆んど同じ濃度であり, 9 時間目以後は Sinomin と同程度か, 或はそれを上廻っている。

(78) 遷延性サルファ剤に関する実験的研究

高橋久雄・伊藤文雄・青木隆一

西 啓三・林 昭・牧野光太郎

阪 大 堂 野 前 内 科

最近サルファ剤が再び注目され, 特に long acting sulfa drug と称せられる一連のサルファ剤が従来の投与法を改めつつあるが, われわれも sulfa dimethoxine を中心として sulfa methoxypyridazine, sulfisomezole, sulfaphenazole, sulfamethizole 等の血中持続, 尿中排泄状態を検討, これらの遷延性の程度を比較し得た。また, 遷延性の誘因を解明するため, 尿クリアランス値, 人血清蛋白との結合率をそれぞれ比較検討したのでその成績の一部を報告する。

Sulfa dimethoxine は本邦合成の供試品 SM-012 (中外製薬), Abcid (第一製薬) を使用し, 血中濃度, 尿中排泄はすべて健常人にて行なつた。定量は MARSHALL-BRATTON の変法により定量した。最終 N/10 塩酸性で 30 分間加水分解したものから遊離型を差引いたものを結合型とした。

実験成績

血中持続, 尿中排泄の状態は, これら遷延性サルファ剤のうち sulfadimethoxine で行なつた成績を報告する。

Sulfadimethoxine 2 g も同後の血中（血清）濃度は4時間後遊離型で11.0 mg/dl, 8時間後14.5 mg/dl で peak に達し, 12時間後では14.0 mg/dl と余り低下せず, 24時間後でも11.2 mg/dl という高い血中濃度を示し, 48時間後5.4 mg/dl, 72時間3.1 mg/dl, 92時間後でも1.5 mg/dl と明らかに認め得た。また, 結合型と考えられるものは比較的少ない結果を得た。20 mg/kg の sulfadimethoxine を屯用させた場合も8時間後に平均11.8 mg/dl と peak を示し, 24時間後でも平均7.3 mg/dl という高い血中（血漿）濃度を示した。

尿中排泄状態を検討したが, 2 g 屯用後4時間までは殆んど排泄を認めず, 12時間でも230 mg（約10%）, 24時間で全量の約40%, 48時間で約70%, 96時間で約85%の総排泄量を示し, 結合型は他剤に比し比較的少なかった。

赤血球との結合状態を比較検討するため, 全血, 血清濃度を同時に定量した結果, ヘマトクリット値から考えて殆んど赤血球との結合は考えられない。

次に, これら薬剤には連用時 Kumulation が報告されているので, sulfadimethoxine 2 g 屯用後, 24時間毎に1 g 宛屯用した4例では平均10 mg/dl 以上の血中（血清）濃度を持続していることを確認したが, 著明な Kumulation は認められなかった。

以上, sulfadimethoxin の著明な遷延性が認められたので, この遷延性の1因を明らかにするため, 尿クリアランス値, 人血清蛋白との結合率を従来のサルファ剤 sulfisoxazole, sulfisomidine と比較検討した。逆透析法では sulfadimethoxin 35% が最高, sulfisomezole 25% が最低と著明な差を認めなかったが, 限外濾過法では有意な差を認めた。

尿クリアランスは正常人に各種サルファ剤 2 g 屯用後, 遷延性の著明な sulfadimethoxine, sulfamethoxy-pyridazine は36時間後, 他のサルファ剤は8時間後にそれぞれ簡易測定法によつて測定したが, sulfadimethoxin, sulfamethoxypyridazine は大体2 cc/min その他のサルファ剤（sulfisomidine, sulfphenazol, sulfisoxazole）は数倍の20 cc/min 前後の値を認め, この両者の間には著明な差異を認め得た。こはらの事実は尿中排泄の遅延, 血中の長時間持続の1因を想定させられる。

結 論

サルファ剤 sulfadimethoxine を中心として sulfamethoxypyridazine, sulfaphenazole, sulfisomezole 等の遷延性サルファ剤の血中濃度, 尿中排泄の状態を定量的に観察し, 在来のサルファ剤と比較検討し, 遷延性の程度を実証した。

遷延性の最も強い sulfadimethoxin, sulfamethoxy-pyridazine の2者は極めて低い尿クリアランスを認め, 他の薬剤は数倍の尿クリアランスを得た。

(79) 新持続性サルファ剤 Sulfisomezole に関する基礎的研究

鈴木成美・楠原 豊

京都府立医大微生物

中沢昭三・岸 紀江・山本泰子・草壁康子

京都薬大微生物

(1) 諸種サルファ剤との *in vitro* 抗菌力の比較
約15種のG(-), G(+)菌について6種のサルファ剤を比較した所, Sulfisomezole, Sulfisoxazole の両者は全く同一抗菌力を示し, 次で Sulfimethoxypyridazine, Sulfisomidine, Sulfidiazine, Irgafen の順であつた。

(2) 耐 性 化

(a) 葡萄球菌の場合

Sulfisoxazole が最も耐性の昇り方が遅い。その他のサルファ剤は大体同一傾向を示した。

(b) 赤痢菌の場合

Sulfisomezole の耐性化が最も困難であつた。

(3) 交叉耐性（ブドウ球菌及び赤痢菌の場合）

サルファ剤間には完全な交叉耐性が認められた。サルファ剤と抗生物質の間には全く交叉は認められなかった。

〔追 加〕 西村治雄（塩野義研究所）

(77) 私等がラットで行なつた成績によると, Sulfisoxazole のように持続性のない薬剤は血中の最高 peak と共に各臓器の peak も最高に達するが, Sinomin や Kynex は肺の peak が血中のそれより後になつて来, 脳中にも検出される。この点, 持続性薬剤と肺とは何か関係があるのではなからうかと考える。なお, 排泄の遅い Kynex は腎の最高 peak が血中や他の臓器のそれより後になっている。

(79) 私等は半合成培地（カゼイン加水物含有）でぶどう球菌の薬剤, 特に Sinomin の抵抗性獲得を *in vitro* で行なっているが, 20代に至つても急激な上昇を示さず, なかなか耐性にならなかった。おそらく培地が異なると思うが。

(80) Sulfa 剤のグルクロン酸抱合体

川住昭夫・谷奥喜平・小沢利治

信州大学医学部皮膚泌尿器科教室

吾々はこれ迄 Sulfa 剤の作用機序究明の1環としてそのアセチル化及びグルクロン酸抱合について検討したの

で、その2, 3の結果について述べる。

Sulfa 剤が生体内に吸収された場合、その解毒機転としてこれ等はアセチル化され、またグルクロン酸に抱合されて尿中に排泄されるのであるが、一方このためSulfa 剤本来の目的たる抗菌力の低下及び溶解度の低下による結石形成等の副作用が問題となつて来る。

治験剤としての D. D. S. 及びその誘導体である処のブロミン、ダイアゾン、サルヘトロン、プロマセチン、プロエチルに於いてブロミン、ダイアゾン、サルヘトロンにあつては生体内にて D. D. S. に分解して作用し他は分解せざる事が認められている。

しかしてこれ等を家兎及び健常人に服用せしめ投与剤の尿中排泄と尿中グルクロン酸排泄量の変動を検討すると、次の如くなる。即ち、実験法としては、D. D. S. 及びその誘導体を経口投与し投与後 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24時間にわたり追時的に採尿し投与剤及びグルクロン酸を定量し、併せて各尿に就いてペーパークロマトグラフィーを応用し両者の関係を追求した。

- | | | | |
|-----|---------|----------|---------------|
| (1) | 家兎 | D. D. S. | 200 mg/3.5 kg |
| (2) | " | " | 200 mg/2.5 kg |
| (3) | " | " | 300 mg/2.0 kg |
| (4) | 28才, 男子 | " | 200 mg |
| (5) | 31才 | " | 250 mg |
| (6) | 47才 | " | 200 mg |

以上の如く、家兎、健常人ともに D. D. S. 尿中排泄量に平行せるグルクロン酸排泄の増加が認められる。

これに対し Proethyl を投与せる場合に於いては

- | | | | |
|-----|---------|----------|---------------|
| (1) | 家兎 | Proethyl | 350 mg/2.0 kg |
| (2) | 67才, 男子 | | 3.0 g 投与 |

以上の如く、尿中グルクロン酸の多少の増加は認められるが、前者 D. D. S. の如くその排泄量との平行関係は認められない。

これ等の事実は D. D. S. の方が Proethyl よりも大なる比率を以つてグルクロン酸と抱合せる事を示すものであると考える。

次に Proethyl を家兎に投与せる場合の各臓器内濃度を定量すると、この投与前グルクロン酸を投与した場合は、前者に比し、濃度の低下もあるが、アセチル化率の低下せる興味ある事実が認められた。

次に最近とみにその注目を浴びている高級 Sulfa 剤の出現であるが、これには Sulfamethoxypyridazine あり Sulfaisomezol, Sulfadimethoxine がある。

しかして、これ等はそのいずれもが従来の Sulfa 剤に比し少量の投与により高い血中濃度に達し、しかも長時間血中濃度を維持する処の排泄の緩慢性が認められる。即ち、投与法も Sulfamethoxypyridazine, Sulfa-

dimethoxine に於いては、初回 1.0 g, 維持量 0.5 g/d の少量でその使用目的を果している。

これ等の中、特に興味あるは Sulfadimethoxine であり尿中排泄のアセチル化率の 20~30% の低率を示す事である。

吾々は前述の実験と同様家兎に Sulfadimethoxine を投与し、その尿中排泄とグルクロン酸排泄を調べたが、グルクロン酸は Sulfadimethoxine の排泄量に平行して増加し平均 1 日排泄量の約 2 倍に達している。

これは人体の場合でもほぼ同様の結果が認められた。即ち人体に於いては本剤投与前に時間的に採尿しそのグルクロン酸を定量し、服用後のそれと比較した結果、Sulfadimethoxine の排泄量と平行せる増加を認め 1 日量平常時の約 2 倍のグルクロン酸の排泄増加を認めた。

この事実は本剤の尿中アセチル化率の低値と相まつてグルクロン酸と大なる比率で抱合している事を考えしめるものである。

この場合、グルクロン酸抱合をせる本剤の抗菌力の如何に就いては尚今後ペーパークロマトグラフィー及びワールブルグ検圧計等により検討する予定である。

(81) Sulfa 剤軟膏療法の基礎的検討

谷 奥 喜 平・徳 田 安 章

信州大学医学部皮泌尿教室

われわれは数年来抗生物質軟膏療法の基礎的研究を行ない、その詳細は 1 昨年の本学会東日本支部総会において特別講演として報告し、日本皮膚科学会雑誌 69 巻 2 号に掲載されているが、今回はその継続研究として Sulfa 剤軟膏をとりあげた次第である。

Sulfa 剤軟膏療法においても抗生物質軟膏療法の夫れと同じく 1) *in vitro* の抗菌力、2) 原因菌の感受性、3) 軟膏貼布局所の S 剤皮内濃度、4) 遊離度 (release rate)、5) 軟膏中の S 剤の力価の持続性、6) 肉芽形成に対する影響、7) 感作の頻度、等の諸項目に就いて検討を加えるべきものとする。今回そのうち、Sulfa-isomizine Na 塩, Free Base の 1), 2), 3) 項につき若干の検討を施したので報告する。

1. *In vitro* の抗菌力及び原因菌の S 剤感受性 :

被検菌は *Staphylococcus aureus* (209 P, 寺島), *Staphylococcus albus*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *B. subtilis* (PC1 219) で、夫々に対する activity を合成培地に寒天を加えた培地を用いてプレート希釈法によつて最少阻止濃度 (M. I. C.) を測定した。*Staphylococcus aureus* では、5~10 mg% で発育阻止が認められるが、一方表在性膿皮症から得た *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* の感受性分布は 100 mg% ではじめて発育阻止の

認められたものが 50% を占めて居り、到底経口投与では望み得ない濃度である。即ち、S 剤軟膏療法において有効必要濃度は 100 mg%/g ということになるのである。

2. 軟膏基剤の S 剤皮内濃度に対する影響：

経皮透過の問題は治療上の重要問題であるばかりでなく皮膚生理の重要課題でもある。

経皮透過において軟膏基剤が大きな役割を演じていることは BOURGET (1893) 以来 MONCORPS, BORELLI, ROTHMAN, MACKEE, SCHELMIRE, 小堀等, 谷奥等のひとしく指摘するところである。我々は 5% Sulfaisomizine 軟膏を使用した Sulfisomizine Na 塩においては正常家兎背面皮膚への透過性は吸水軟膏 > Jellen 50 W = Vaseline > 親水 Vaseline > 親水軟膏 > Carbowax の順になつて居り、吸水軟膏は 3 時間にピークがあり 62 mg%/g に達するが以後比較的急激に減少する。Jellen 50 W, Vaseline においてはピークが 4 時間にあり、濃度は 45~50 mg%/g で吸水軟膏より可成り低いがその後の減少は極めて緩徐である。

Sulfisomizine Free Base の夫れの順序も Na 塩の場合と同様であるが、全体的に可成り低値である。

3. 配伍剤の水溶度と透過性：

実験した全基剤において水溶性である Na 塩が非水溶性の Free Base より高い透過性を示している。その程度は乳剤性基剤とくに吸水軟膏において最も著明であつた。

4. 正常皮膚と炎症皮膚

一皮に正常皮膚より炎症皮膚の方が薬剤透過性の大なることは諸家のひとしく認めるところであるが、Sulfaisomizine, において全例において炎症皮膚が 2 倍~5 倍の良透過性を認めた。とくに吸水軟膏, Jellen 50 W. 親水軟膏は Na 塩において著明な透過亢進が認められている。Vaseline. 親水 Vaseline は Free Base において炎症皮膚の良透過性が認められている。

結局治療に必要な条件である 100 mg%/g に達するのは吸水軟膏, Jellen 50 W に Na 塩を配合したもの及び Vaseline に Free Base を配合したもののみであつた。

(82) Sulfa 剤の血中及び皮膚濃度に関する研究

三浦祐品・小野塚佐・芝木秀臣

北海道大学医学部皮膚科教室

(主任教授 三浦祐品)

最近紹介された次の 4 種の Sulfa 剤について実験を行なつた。

1. Sulfamethoxypyridazine (Lederkyn)
2. Sulfaphenazole (Orisol)

3. Sulfadimethoxine (Madribon)

4. Sulfisomezole (Sinomin)

実験方法

人体では血中濃度、家兎では血中濃度及び正常皮膚並びにクロトン油皮膚炎部に於ける皮膚濃度を BRATTON-MARSHALL 法に準じて測定した。

実験成績

Sulfamethoxypyridazine を家兎 5 羽に 0.1 g/kg づつ経口投与すると、4 時間後には血中濃度が最も高く平均 5.95 mg% で、皮膚濃度はこれよりやや低いが、12 時間値では炎症皮膚が平均 3.00 mg% で、血中濃度を凌駕していた。成人 3 例に 1 g を経口投与した際の血中濃度は 4 時間後に最も高く、Free, Total 夫々 5.1 及び 5.4 mg% であつたが、24 時間後にも 2.4 及び 2.7 mg% で、比較的高値を示した。

Sulfaphenazole を同様家兎 2 羽に投与した成績は、4 時間後に平均 7.8 (正常) 及び 7.9 mg% (炎症) と血中濃度より高い皮膚濃度を示したが、12 時間後には逆に血中濃度が最も高く、平均 4.6 mg% であつた。成人 3 例に 1 g 宛経口投与すると、血中濃度は 4 時間後に最も高く Free, Total 夫々 6.1 及び 6.3 mg% であつたが、24 時間後には 1.1 及び 1.6 mg% で、比較的低値を示した。

Sulfadimethoxine では、家兎に於ける血中及び皮膚濃度は 4 時間及び 12 時間値に大差がなく、炎症部皮膚にやや高かつた。成人 5 例に 1 g 経口投与すると、6 時間後に最も高く、Free, Total 夫々 4.1 及び 5.1 mg% であり、24 時間後にも 2.8 及び 3.7 mg% で高い濃度を示していた。

Sulfisomezole は、家兎に於ける血中及び皮膚濃度は比較的 low、むしろ 12 時間値の方にやや高い値を示し何れも炎症皮膚濃度の方が高かつた。成人 5 例に 1 g を経口投与した際には、血中濃度は 4 時間後に最も高く、Free, Total 夫々 5.3 及び 5.6 mg% であつたが、24 時間後には 1.1 及び 1.3 mg% で比較的低値を示した。

以上の成績を総括すると、先ず人体に於ける血中濃度は、4 時間値では Sulfaphenazole が最も高い濃度を示したが、時間と共に急速に低下する傾向を示し、Sulfisomezole もややこれに似た成績が得られた。これに対し Sulfadimethoxine は、血中濃度の上昇がややおそく、6 時間後に最高値を示したが、その後の低下も緩慢で比較的高濃度を持続し、Sulfamethoxypyridazine もこれに似ていた。即ち、Sulfaphenazole は吸収が極めて速かで 2 時間後には既にかかなり高濃度を示すが、排泄も比較的速であり、逆に Sulfadimethoxine は吸収はおそいが、長時間血中濃度を持続する傾向が強い様である。

次に家兎に於ける血中濃度は人体とはほぼ同様の傾向を示したが、皮膚濃度は Sulfadimethoxine 及び Sulfisomezole では4時間値よりも12時間値の方が高く、かつ炎症部皮膚に於いては常に血中濃度よりも高い値を示していた。

臨床成績

諸種皮膚膿皮症に使用した。いずれも経口的に、1日量を朝夕2回分服させた。

Sulfamethoxypyridazine では28例中20例(71.4%), Sulfaphenazole では28例中21例(75%), Sulfadimethoxine では27例中20例(74.1%), Sulfisomezole では11例中7例(63.6%)に夫々効果を認めた。投与方法による効果の相違については、Sulfamethoxypyridazine 初日1g、次で0.5g投与継続群と、初日から0.5g投与群の間に大差がなく、前者にやや効果の発現が早い程度であるが、Sulfaphenazole 初日2g、次で1g持続群と、初日1g、次で0.5g持続群では明らかに前者の方に有効例が多く、かつ治癒日数も短かった。Sulfadimethoxine では初日2g、次で1g持続群並びに初日から1gを投与した群よりも、始め1日2gを2日以上投与して次で1gを継続した群に著効、有効例が多い様である。Sulfisomezole については目下検討中である。

以上、これら Sulfa 剤は比較的少量の投与によつてかなり長時間有効血中並びに皮膚濃度を持続するが、臨床的には、薬剤によつてそれぞれ適当な投与方法を考慮すれば優れた治療効果が得られると考える。

(83) 長期間持続性サルファ剤の実験的研究

塩田憲三・大貝嘉弘・山本嘉幸・稲葉俊雄

大阪市立大学医学部第一内科

最近サルファ剤の研究が生まれ少量投与にて長期間有効血中濃度を持続するサルファ剤が合成される様になった。我々はその中、Sulfamethoxypyridazine (Lederkyn), Sulfaphenylpyrazole (Orisul), Sulfamethylisoxazole (Sinomin), Sulfadimethoxydiazine (Madribon) の提供をうけたので、それぞれの血中濃度、尿排泄及びその試験管内抗菌力について比較検討した。

1. 血中濃度及び尿排泄について

各薬剤1gを健康人に経口投与し、経時的にその血清中濃度及び尿排泄量を BRATTON-MARSHALL 法によつて測定した。標準曲線は夫々の薬剤を用い重量濃度で作製した。

a. Lederkyn では、5名の健康人の血中濃度の平均値の曲線は4時間で最高に達し、free 98.6 mg/dl, total

11.0 mg/dl となり、24時間後も free 7.9 mg/dl, total 9.2 mg/dl とかなりの高濃度を維持した。その結合型は最高 15.2% であつた。尿排泄量は平均して12時間で free は服用量の 16.8%, total は 48.0%, 24時間で free は 25.4%, total は 67.6%, 48時間で free 36.3%, total 89.1% でその結合型は 64.9% であつた。

b. Sinomin では、5名の健康人の血中濃度の平均値の曲線は4時間で最高に達し、free 7.4 mg/dl, total 8.2 mg/dl, 12時間で free 4.4 mg/dl, total 5.3 mg/dl, 24時間で free 2.8 mg/dl, total 3.5 mg/dl, 24時間では free 2.8 mg/dl, total 3.5 mg/dl となつてゐる。その結合型は最高 20.0% であつた。尿排泄量は平均して12時間で free 19.5%, total 48.8%, 24時間で free 31.6%, total 75.2%, 48時間で free 40.1%, total 95.5% であり、その結合型は 55.9% であつた。

c. Orisul では、5名の健康人の血中濃度の平均値の曲線は4時間で最高に達し、free 8.9 mg/dl, total 9.7 mg/dl, 12時間で free 3.9 mg/dl, total 4.7 mg/dl, 48時間では free 3.2 mg/dl, total 4.4 mg/dl となつてゐる。その結合型は最高 27.3% であつた。尿排泄量は平均して、12時間で free 36.9%, total 48.5%, 24時間で free 53.2%, total 74.8%, 48時間で free 63.6%, total 92.5% となり、その結合型は 31.2% であつた。

d. Madribon では、1名の健康人の血中濃度は6時間で最高に達し、free 14.9 mg/dl, total 17.7 mg/dl となり、24時間でも free 9.8 mg/dl, total 10.8 mg/dl とかなりの高濃度を維持した。その結合型は最高 16.3% であつた。尿排泄量は12時間で free 4.1%, total 17.6%, 24時間で free 8.0%, total 53.6%, 48時間で free 19.2%, total 79.2% でその結合型は 75.8% であつた。

2. 抗菌力について

Escherichia coli, *Shigella flexneri* B_{2a}, *Bacillus subtilis* PC1 219, *Staphylococcus aureus* 209 P, *Streptococcus pyogenes* について各サルファ剤の抗菌力を調べた。

a. Agar-streak method

MÜLLER-HINTON 培地を使用して Streak-method を用いて調べた。各薬剤は 2.0 mg/dl より培地に倍数稀釈し、1菌株につき2枚づつ培養、24, 48時間後に判定した。その結果、209 P では対称に比して Madribon と Sinomin が 0.5 mg/dl で不完全阻止を示し、2 mg/dl では全薬剤共完全阻止を示した。PC1 では、Lederkyn が 1 mg/dl で完全阻止を示し、Orisul は 2 mg/dl で完全阻止を示し、他の薬剤では 2 mg/dl でも不完全阻止を示したに過ぎなかつた。*Streptococcus pyogenes* では全薬剤共 2 mg/dl で不完全阻止を示した。B_{2a} では全薬剤共 2

mg/dl で完全阻止を示した。E. coli では Orisul と Lederkyn が 2mg/dl で完全阻止を示し、Madribon と Sinomin は 2mg/dl で不完全阻止を示した。

b. Dilution method

次に同じ菌を用いて、Heart infusion 液体培地を用いて、各薬剤及び Thiazin を 20 mg/dl より倍数希釈し、1 菌株につき 2 本ずつ培養、24, 48 時間に判定した。E. coli では Orisul は 20 mg/dl で完全阻止を示し、他の薬剤は 20 mg/dl で不完全阻止を示したに過ぎなかった。B_{2a} では、Sinomin が 0.625 mg/dl で完全阻止を示し、Orisul と Lederkyn は 1.25 mg/dl, Madribon と Thiazin では 2.5 mg/dl で完全阻止を示した。Streptococcus pyogenes では、Lederkyn と Sinomin は 5 mg/dl で完全阻止を示し、他の薬剤は 20 mg/dl で完全阻止を示した。209 P では Orisul のみ 20 mg/dl でわずかに不完全阻止を示したに過ぎなかった。PC1 では Orisul が 1.25 mg/dl で完全阻止を示し、Madribon と Sinomin は 2.5 mg/dl で完全阻止、Lederkyn と Thiazin は 5 mg/dl で完全阻止を示した。

c. 次に最近教室で分離した赤痢菌より 6 株をとりあげ、Disk 法で各種抗生剤に対する感受性をしらべると共に、Heart-infusion 液体培地を用いて各種サルファ剤に対する感受性を調べた。Disk 法では Sulfaisoxazole に B_{3a}, D₁ の 2 株のみ感受性を有し、他の B_{6b}, B_{2a}, B_{4a}, D₁ では耐性を示した。Dilution method では Disk 法で感受性のあつた B_{3a} と感受性のなかつた B_{4a} とが各薬剤 0.625 mg/dl で完全阻止を示した。又 Disk 法で 50 mcg まで感受性を有した D₁ では、Sinomin は 2.5 mg/dl で 24 時間のみ阻止、Madribon, Lederkyn, Thiazin では 5 mg/dl で 24 時間のみ阻止、Orisul では 20 mg/dl で 24 時間のみ阻止したが各薬剤共 48 時間では 20 mg/dl でも阻止し得なかつた。他の B_{3a}, B_{2a}, D₁ では、20 mg/dl でも完全耐性を示した。

以上、我々は 4 種の所謂 long-acting-sulfa 剤についてその吸収、排泄並びに、*in vitro* での抗菌性を比較した結果を報告した。

〔追加〕 高級 Sulfa 剤の比較検討

谷奥喜平 中平正美・川住昭夫・徳田安章

(信州大学医学部皮膚泌尿科)

吾々は高級 Sulfa 剤、Sulfaisomezole, Sulfaisoxazole, Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxine についてその抗菌力を調べたが、各剤ともほぼ同程度の抗菌力を有する事が認められた。

次に 2.0 g 投与による各剤の Cross over の結果、各剤とも服用後 6 時間前後にて最高血中濃度に達し、特に Sulfadimethoxine が最も高い濃度を示し、また Sulfa-

methoxypyridazine と共にその排泄の緩慢なる事が認められた。またその吸収排泄、血中分布及び皮膚への浸透性よりしてもこれ等高級 Sulfa 剤が従来のものに比し小量の投与にてその使用目的に適う事を認めた。

〔追加〕 長時間持続サルファ剤の血中濃度

藤本安男・鈴谷多美子・西川浩・岡本緩子

(関西医科大学第 1 内科)

新しい長時間持続性サルファ剤である Sulfisomezole, Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxine を健康成人に投与し、津田氏法によつて血中濃度を測定した。

Sulfisomezole は 2 g を 1 回投与すると 4 時間目に最高濃度になり 14 mg/dl (遊離型) であり、24 時間で 3 mg/dl (遊離型) を持続する (20 例平均)。

Sulfamethoxypyridazine (10 例) 及び Sulfadimethoxine (5 例) は第 1 日に 1 回 1 g、第 2 日以後は 1 日 1 回 0.5 g を投与した。第 1 日は 3~6 時間目に最高濃度 9 mg/dl (遊離型) 前後に達し、24 時間目にも尚 5~6 mg/dl (遊離型) を持続し、以後 48 時間目、72 時間目で 5~10 mg/dl (遊離型) を持続している。

以上の成績より、Sulfisomezole は 1 日 1 回 2~3 g 投与でよく、Sulfamethoxypyridazine 及び Sulfadimethoxine は第 1 日 1 回 1~1.5 g、第 2 日以後は 1 日 1 回 0.5~1.0 g で充分であろうと考えられる。

(84) 新サルファ剤 Sinomin (Sulfisomezole, Shionogi) に関する研究

その 3、経皮投与に於ける血中濃度と実験的感染症に於ける Erythromycin との併用効果

西村治雄・岡本三郎・島岡 登

塩野義研究所

我々の研究所で合成された、新サルファ剤 Sinomin は化学構造類似の Sulfisoxazole (以下、サルファジンと略す) と、経口投与後の血中濃度が明らかに異なり、或る程度の long acting を有するサルファ剤である事を我々は既に昨年本学会東日本支部会にて報告した。

そこで今回は、この新サルファ剤 Sinomin が経皮投与に於て如何なる血中濃度を示すか犬及び人について、皮下、静脈注射による検討を行なつた血中濃度の成績を報告し、次に一般にサルファ剤は抗生物質と併用効果がある事は既に認められているので、我々はこの新サルファ剤 Sinomin と EM (Erythromycin の略) との併用効果を *in vivo* の実験として、マウスの肺炎双球菌及び肺炎桿菌感染症について両者の経口投与によりその併用効果を検討したので報告する。

先ず Sinomin の経皮投与による血中濃度の成績について述べる。始めに犬を用いて行なつた皮下及び静脈注射の血中濃度の実験であるが、実験方法は体重 5~12 kg の成犬 3~5 疋を交叉試験によつて Sinomin と他のサルファ剤との比較検討を行なつた。尚交叉試験の間隔は凡て 1 週間とした。使用したサルファ剤はサルファジンは当社のサルファジン 20% 注射薬を用い、Sinomin, Sulfamelazine, Sulfathiazole は当研究所にて作つた夫々 20% 注射薬を用いた。次にサルファ剤の投与量は皮下及び静脈共に凡て 100 mg/kg の割合で注射し、注射後各時間毎に犬の前肢部静脈よりチトラート加血液として 2 ml 宛採血し常法により直ちに Plasma を分離し定量試料とした。尚各犬のサルファ剤注射前の血液を同様に採血し Blank の試料とした。サルファ剤の血中濃度測定は既に報告した如く津田氏法により定量しこの実験では単に遊離値のみを測定した。

次に実験成績について述べる。先ず皮下注射であるが、5 頭の犬について行なつた各サルファ剤の各時間後に於ける血中濃度の測定値の吸収カーブを示した。このカーブが示す様に Sinomin は他の供試サルファ剤と比較し高濃度に血中に入り、その持続性も大で明らかに皮下注射でも long action を有するサルファ剤である事が認められた。尚この皮下注射の実験にて注射局所反応の激しかつた GA を除いて Sinomin も他の Sulfamerazine, Sulfathiazole と同様局所反応は認めなかつた。

次に静脈注射の場合であるが、実験方法は皮下注射の時と同様であるが、唯この場合は Sinomin とサルファジンのみにについて 3 頭の犬に 100 mg/kg 静証し、その血中濃度を交叉試験により比較し、次にその両者の平均値の吸収カーブを示した。これにより、明らかな如く Sinomin は最高 Peak はサルファジンより少々低い、サルファジンの様な急激な下降を示さず静注の場合も明らかに Sinomin は long action を有する事が認められた。

次に人に於ける実験は実験方法は、健康男子平均体重 52 kg の 4 名について 2 名は Sinomin 他の 2 名はサルファジンを夫々 20% 注射薬 10 cc、即ち各 2 g 宛静注し、その血中濃度を測定し、夫々の平均値の吸収カーブを示した。それによれば、人の場合も犬の静注の場合と同様の傾向を示し、人に 2 g 静注を行なえば Sinomin はサルファジンに較べ明らかに Prolong action がある事が認められた。

以上、Sinomin の経皮投与の血中濃度について述べたが、次に Sinomin と EM の *in vivo* の併用実験について述べる。即ち、Sinomin と EM をマウスを用いた実験的肺炎桿菌、肺炎双球菌の感染防禦力を各経口投与

によりその併用効果を実験した。

実験方法は、ddS 系の体重 12~15 g のマウスを 10 疋 1 群とし肺炎双球菌の場合の菌接種量は 1,000 MLD (10⁻⁶ mg/マウス) を、肺炎桿菌の場合は 100 MLD を腹腔内に注射し、治療は菌接種後 3 H, 24 H, 48 H, 72 H, 96 H, の 5 回に亘り Sinomin, EM 各乳剤として所要濃度を経口投与し、10 日間の観察にて効果の判定を行なつた。又この動物実験は 2 回同一実験を行ない得られた平均生存率から併用効果の判定を行ない、ED 50 の算定は凡て対数目盛の確率紙を用いて求めた。

次に Sinomin, EM の組合せは予備実験で 50 % 又はそれ以下の生存率を示す濃度を以て組合せを行なつた。即ち、肺炎双球菌では Sinomin は 250, 500, 750 mcg/g, EM は 25, 50, 75 mcg/g の各組合せを、又肺炎桿菌では EM は無効なのでその組合せは Sinomin は 500, 750, 1,000 mcg/g, とし、EM は 100, 150, 200 mcg/g とした。

実験結果は肺炎双球菌の場合をみせれば、左の縦の数字は Sinomin の濃度を上段の横の数字は EM の濃度を示した。これに明らかな如く、EM, Sinomin 各濃度の組合せに於ける ED 50 値が単独投与の場合より併用した時の方が量に比例して小となつてきて明らかに併用効果のある事が認められる。即ち、Sinomin 単独では ED 50 が 920 mcg/g なのに対し、併用の場合は EM 25 mcg では 860 mcg/g となり 50 mcg の時は更に少量の 590 mcg/g, 75 mcg の時は 130 mcg/g という単独より 7 倍も強力になる。

一方之を EM の方より見ると、EM 単独の ED 50 が 72 mcg/g なのに対し Sinomin 250 mcg 併用の時は ED 50 が 62 mcg/g で 500 mcg の時は ED 50 が 42 mcg/g と次第に少量になり 750 mcg の時は 31 mcg/g となり単独の ED 50 より 2, 3 倍も強力となつている。

一方 EM には無効な肺炎桿菌感染症の時は、EM を加える事により Sinomin の ED 50 が次第に小となり之も明らかに併用効果のある事が認められた。即ち Sinomin 単独の ED 50 が 1,050 mcg/g なのに対し EM を 100, 150, 及び 200 mcg/g 加える事により Sinomin の ED 50 が 770 mcg/g, 150 mcg では 540 mcg/g, 200 mcg では 460 mcg/g と夫々次第に小となつてきて EM 200 mcg を併用すると Sinomin 単独の 2 倍以上も強力になつている事が認められた。

以上我々は犬及び人を用いて、皮下又は静注による血中濃度を検討した所、明らかに Sinomin はサルファジン及び他の供試サルファ剤より long acting を有する事が認められた。又 Sinomin と EM との併用効果をマウスの実験的肺炎双球菌及び肺炎桿菌感染防禦試験に

て実験した所感染実験共に併用効果が認められた。

〔誌上発表〕

(85) Sinomin の臨床経験

島崎日出基・買手哲美・北山重弘・小田道子
佐藤 幹 弥・佐藤忠男・広瀬憲治・工藤 守
鈴木邦治

北大鳥居内科（主任教授 鳥居敏雄）

新サルファ剤 Sinomin (5-Methyl-3-sulfanilamido-isoxazole) の吸収、排泄及び臨床実験を行なった。

5 人の人に於て、Sulfisoxazole と cross over 法で血中濃度を測定した。Sinomin 1g 投与後の血中濃度は 4～6 時間で最高値となり、以後徐々に下降するが、Sulfisoxazole に比し長時間の有効血中濃度を示し、約 12 時間継続する。尿中への排泄も緩徐であり、8 時間尿も尚増加の傾向を示している。

臨床例は 57 例であり、何れも最初 2～1g、以後 12 時間毎に 1g を投与した。急性肺炎 2 例、急性胆嚢症 9 例、急性上気道炎 11 例、急性扁桃腺炎 19 例、気管枝炎 4 例、腸炎 4 例、膀胱炎 2 例、急性頸部リンパ腺炎 2 例、気管枝喘息混合感染、肺癌混合感染、肺壞疽、腎部膿各 1 例、合計 57 例に於て、著効 39 例 (70%)、軽快 11 例、無効 7 例の結果を得た。即ち有効率は 50 例で、有効率は 88% である。使用日数は最低 1 日から最高 26 日までで、その間何らの副作用を認めなかつた。

以上要約すれば、Sinomin 1 日 1g 宛 2 回の投与により有効な臨床成績を得た。副作用は認められず、特に呼吸器系感染症及び胆管系感染症に有効率が高かつた。

(86) 長期間持続性サルファ剤の臨床経験

塩田憲三・須賀嘉幸・大貝嘉弘
稲葉俊雄・前田泰生・有光克典
松本要三

大阪市立大学医学部小田内科教室

緒 言

Penicillin の発見以来抗生物質の研究は目覚しく、次々と新しいものが提供されて感染症の治療に賞用されているが、最近これら抗生物質に対する耐性菌の出現、或は副作用の点等から再びサルファ剤が注目を浴び、少量で長期間有効血中濃度を維持する新製剤が続々生れつつある。

我々は、この種のサルファ剤として、

Lederkyn=3-Sulfanilamido-6-methoxypyridazine,

Orisul=3(*p*-aminobenzolsulfonamido)-2-phenyl-pyrazol,
Sinomin=5-methyl-3-sulfanilamido-isoxazole
Madribon=2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine

の 4 種の提供を受け臨床経験を重ねつつあるので、ここにその効果を報告する。

全使用例は 111 例で、Lederkyn 55 例、Orisul 34 例、Sinomin 8 例、Madribon 14 例である。

その疾患名は、扁桃腺炎 55 例、上気道炎 19 例、肺炎 6 例、肺混合感染 4 例、肺膿瘍 4 例、塵肺 1 例、術後膿胸 2 例、慢性胆嚢炎 4 例、急性大腸炎 7 例、赤痢 1 例、急性腎盂膀胱炎 1 例、尿道炎 1 例、泉熱 1 例、化膿性脳膜炎 1 例、化膿性乳腺炎 1 例、術後耳介軟骨周囲炎 2 例、不明熱 1 例である。

成 績

1. Lederkyn について

最初に提供を受けた Lederkyn については、我々は従来のサルファ剤に準ずる 1 日量 3～4g から、1 日量 0.5g に到る種々な投与量を用いた。

急性扁桃腺炎について、大量使用群と少量使用群とを比較した。大量使用群とは 1 日量 3g を分 3 投与で計 11 例、少量使用群とは第 1 日 1g 1 回、第 2 日以後 0.5g 1 回投与したもので計 13 例である。症状として、発熱、咽頭発赤、咽頭痛、扁桃腫大、咳嗽、喀痰、頭痛の 7 つをあげた。この 7 症状の消退について比較すると、総合判定で大量群では 11 例中 8 例に有効であり、少量群では 13 例中 11 例に有効で、両者の間に差がなかつた。又投薬後各症状の改善に要した日数も両者の間に大差がなかつた。

Lederkyn を使用した全例に対する効果をみると、急性扁桃腺炎 37 例中 29 例、上気道炎 8 例中 7 例、肺結核混合感染 1 例、肺膿瘍 3 例中 1 例、急性大腸炎 2 例中 1 例、泉熱 1 例、化膿性脳膜炎 1 例に有効で、急性気管支肺炎 1 例及び黴毒に伴える不明熱 1 例は無効で、55 例中 41 例に有効であつた。

化膿性脳膜炎の 1 例は、Lederkyn を 12 時間おきに 1g 宛投与したが、投与後 6 日で諸症状の緩解と共に下熱し、Liquor 中の細胞数も著明に減少を示した。

副作用は 55 例中 8 例に見られたが、この中 2 例は元来サルファ剤に過敏症を有するものであつた。副作用の症状としては、めまい 4、ねむけ 2、食思不振 3、浮腫 4、倦怠感 2、頭痛 2 で、なおアレルギー症状と思われるものが 2 例あつた。なおこれらの副作用は、大部分が大量使用群に属するものであり、又いずれも投薬中止により消退した。

2. Orisul について

先に教室の大見は、1g 経口投与で少くとも 12 時間は有効血中濃度を維持すると言う成績を得たので、我々は Orisul の使用に際して前述の Lederkyn の経験をも加味し、第 1 日は 1g づつ 12 時間毎に、翌日からは 0.5g づつ 12 時間毎に投与した。更に重症例には、症状の緩解時で 1g づつ 12 時間毎に、緩解の翌日から 0.5g づつ 12 時間毎に投与した。

急性上気道炎は 17 例で、平均投与日数は約 5 日間で 15 例に有効であった。

慢性扁桃腺炎 1 例無効。

異型性肺炎 1 例、これは高熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難を主訴として来院し、左肺下野に濁音、湿性ラ音証明、レントゲン検査にて瀰漫性湿潤を認め、喀痰中に連鎖球菌及び葡萄球菌を証明したので Orisul を投与し、約 2 週間で自覚症状の軽快、及び他覚的所見の改善をみたものであるが、寒冷凝集反応が陽性成績を示したことから、異型性肺炎と診断した。

肺結核混合感染 1 例、肺膿瘍 1 例ではそれぞれ無効。

肺葉切除後膿胸を併発した 2 例に抗結核剤と共に Orisul を投与し、種々の抗生剤並びにドミアンで無効であったものが Orisul の経口投与で著効を示した。

慢性胆嚢炎 4 例中 3 例有効。

急性大腸炎 2 例有効。

赤痢 1 例、これは 1 日 10 数回の水様下痢、発熱、嘔吐を訴え、急性大腸炎の診断のもとに Orisul を投与して下熱し、下痢も数回に減少したが、糞便中に赤痢菌を検出したので伝染病院へ転移した。

尿中に *E. coli* の検出を見た所の急性腎盂膀胱炎 1 例有効。

その他、急性乳腺炎 1 例、真珠腫剔出後耳介軟骨周囲炎 2 例では無効であった。

34 例中 25 例が有効で、副作用は使用量が比較的少量であった為か、特に認むべきものがなかった。

3. Sinomin について

投与方法は Orisul 同様、第 1 日 1g づつ 12 時間毎、第 2 日以後は 0.5g づつ 12 時間毎である。使用日数は大部分が 3～5 日間であった。呼吸器疾患 7 例中効果の明かなものは急性扁桃腺炎 2 例、急性咽頭炎 2 例、急性気管支炎 1 例で、異型性肺炎 1 例は下熱は見たが、果して Sinomin の効果によるものかどうかは明かない。咳嗽、喀痰、呼吸困難、チアノーゼ、鼓手状指を訴え、肺全野に粟粒大の浸潤を有す塵肺症 1 例では、一時的に喀痰減少を見たに過ぎなかった。急性尿道炎 1 例有効。

4. Madribon について

投与方法は Orisul 及び Sinomin と同様である。急性扁桃腺炎 3 例中 2 例有効。1 例は使用中に拘らず咽頭発赤増強し、扁桃腺に白斑出現を見、関節痛を訴えたので Achromycin V に切換えた。急性咽頭炎 1 例、急性気管支炎 2 例はそれぞれ有効。気管支肺炎 2 例有効、1 例は Madribon 投与に拘らず諸症状の増悪を認め Chloromycetin に切換えた。気管支喘息混合感染 1 例有効、気管支拡張症混合感染 1 例は無効であった。急性大腸炎 3 例では 1 例に有効であった。

以上 14 例中 9 例に有効で、副作用は Sinomin と同様何等認むべきものがなかった。

各種疾患に対するこれら 4 種のサルファ剤の効果を判定すると、扁桃腺炎 55 例中 44 例、上気道炎 19 例中 17 例、肺炎 6 例中 4 例、肺混合感染 4 例中 2 例、肺膿瘍 4 例中 1 例、術後膿胸 2 例、慢性胆嚢炎 4 例中 3 例、急性大腸炎 7 例中 4 例、赤痢 1 例、急性腎盂膀胱炎 1 例、急性尿道炎 1 例、泉熱 1 例、化膿性脳膜炎 1 例にそれぞれ有効で、塵肺症 1 例、化膿性乳腺炎 1 例、術後耳介軟骨周囲炎 2 例、不明熱 1 例は無効、全使用例 111 例中 82 例、即ち 74% に効果を認めた。

以上、今迄の成績を報告したが、重症感染症の場合の有効度、更に大量を使用した場合の副作用の問題、或は起炎菌、耐性菌の問題等についてはなお検討中である。

〔追 加〕 水谷亦男（慶大三方内科）

私共も教室関係の医務室、診療所において急性扁桃炎、大腸炎、膀胱炎等の各種軽症感染症の外来患者にスルファメトキシピリダジン、スルファジメトキシンを使用したので、その成績を追加する。両剤の投与法は大半 1 日 1 回、初回 1g 以後 0.5g で、投与期間は 3～7 日間であった。

先ずピリダジンでは 206 例の症例中著効ないし有効は 170 例 (82%) であり、副作用は 6 例 (2.8%) であった。ジメトキシンでは 97 例の症例中有効以上 69 例 (71.2%) で、副作用は僅か 2 例 (2.1%) であった。

(87) 長間隔用 Sulfa 剤に関する研究

都立荏原病院小児科

中沢 進・岡 秀・亀山 功

昭和医大中央検査所

新井蔵吉

育仁会病院小児科

小川義市

最近の Sulfa 剤療法の傾向は、専ら長間隔用製剤の応用に重点が置かれている様であるが、その目的に従って製作された 2 種類の Sulfa 剤、即ち Sulfadimethoxine 並びに Sulfamethoxyypyridazine を使用しての一連の臨床的研究を行なったので、その概況について報告した。