

産婦人科に於ける Sulfadimethoxine の臨牀的応用に就いて

大神義光・木村好秀

東京大学医学部産婦人科学教室

(主任 小林 隆 教授)

(昭和 34 年 6 月 9 日受付)

最近幾つかの長時間持続性 Sulfa 剤が発見され広汎な臨牀的応用を見んとして居る。本剤も其の一つであつて、2,4-Dimethoxy-1,3-diazine-6-sulfanil amide なる構造式を有して居り、外国語文献によれば長時間持続性である事他に、アセチル化率の低い事及び抗菌力の点に於いて優れて居ると云われる。今回本 Sulfa 剤(商品名 Abcid) の試供を受け、血中濃度及び臓器内濃度を中心として、産婦人科領域に於ける応用についての研究を行なつた。以下に其の結果を報告する。

1. 血中濃度

産婦人科入院患者 8 例に就いて種々の形式で本剤の経口投与を行ない、血中濃度を測定した。測定は全血について行ない、遊離型を津田氏法によつて測定した。

a) . 20 mg/kg 単回投与 (Fälle 1~4)

Sulfadimethoxine を粉末で単独投与し、2, 4, 6, 12, 24 及び 48 時間後の血中濃度を測定した。之等の結果から次の事が云える。

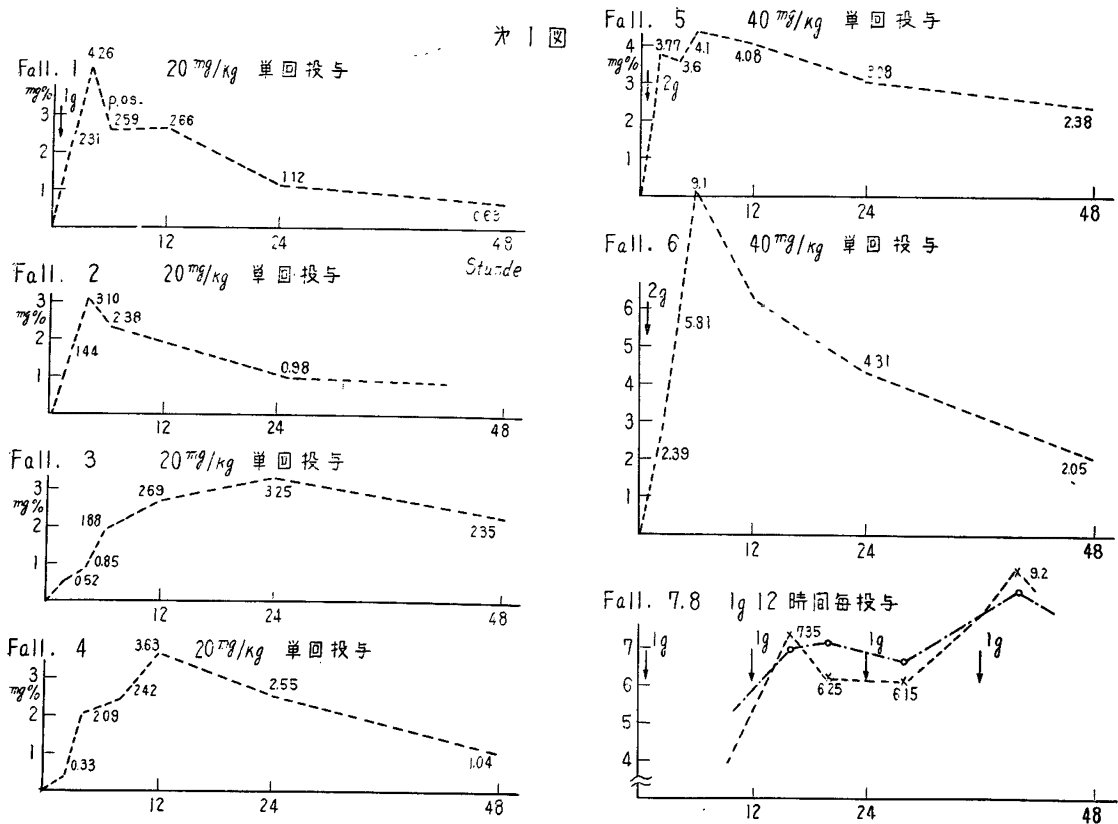
1) 本剤投与時の血中濃度上昇は可成り速で 4 時間後にはピークに達する。

2) Fälle 3 及び 4 に於いては上昇が緩徐であるが、其のかわり血中濃度が持続し、48 時間後に於いても尚 2.35 mg/dl の濃度を示す。之は恐らく腸管からの吸収遅延による所謂 Depot 効果であろうと思われる。

3) 以上の例から見るに、吸収及び排出の個体差が可成り大きい。

b) . 40 mg/kg 単回投与 (Fälle 5~6)

大 1 図



Fälle 1~4 に比して各時間の測定値共略倍の値を示す。特に 48 時間後の値が 2.38 mg/dl 及び 2.05 mg/dl を示して居るが、斯の如く持続性の強い場合連続投与の際の蓄積作用に留意せねばならない。

c) : 12 時間間隔 1g 投与 (Fälle 7~8)。本剤を 4 回に亘つて投与し、各回投与後 4 時間目の値を測定した。此の結果から見ると、

- 1) 血中濃度が毎回漸増する傾向がある。
- 2) 2 回目投与後 6 mg/dl を越える血中濃度を常時維持する事が出来る。婦人科領域に於ける頻度の高い病原菌、即ち *Esch. coli* の阻止濃度は  $3\sim 7.5 \times 10^{-5}$ , *Staphylo. aur.* の発育阻止濃度は  $7 \times 10^{-6}$ , *Str. haemolyt.* は  $1.5\sim 7 \times 10^{-7}$ , *Pneumococcus* が  $1.5 \times 10^{-5}\sim 7 \times 10^{-6}$  であり、且つ Sulfa 剤の抗菌作用が Bacteriostatic なものである事を考えると本投与法は実地上満足

すべきものであると思われる。

2. 婦人性器内濃度

或一定の臓器の炎症に対しては抗菌剤を使用する場合該臓器との親和性が重要な因子である事は言う迄もない。そこで本剤について、子宮其他婦人性器内に於ける濃度分布を測定した。第 2 図の Fälle 1 及び 2 は 20mg/kg 単回投与後 4 時間目、Fall 3 は 12 時間間隔 2 回投与後 6 時間目、Fall 4 は 40 mg/kg 単回投与後 6 $\frac{1}{2}$  時間目の測定値を示す。何れも婦人科手術患者の剔除臓器について測定したものである。之等の結果から見ると

- a) 本剤と婦人性器の親和性は他の Sulfa 剤と同様に余り高くなく、特に単回投与例 Fälle 1~2 の測定値は血中濃度の約半分である。
- b) 而して Fall 3 の如く血中濃度が長時間高濃度に維持されると、性器各部の濃度もそれに近づく。
- c) 単回投与例に於ける性器各部位の濃度順位は他の Sulfa 剤と同様の傾向を示す。
- d) Fall 3 の如き投与法によつて臓器内濃度を治療濃度に維持する事が出来る。

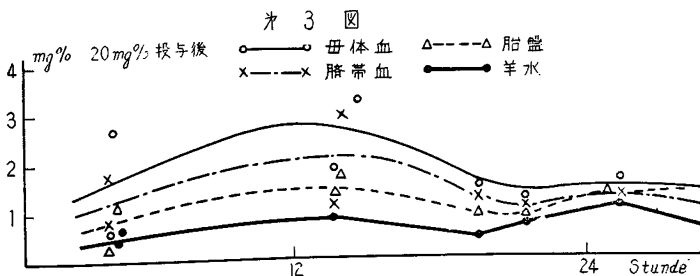
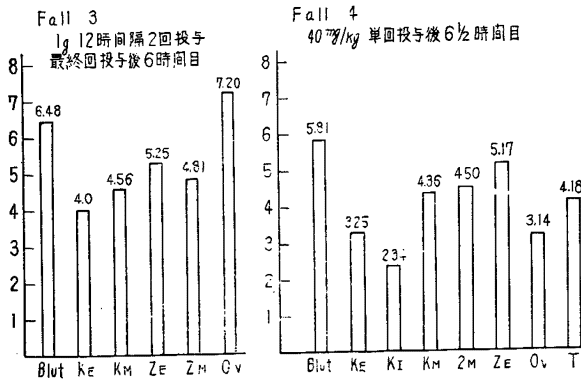
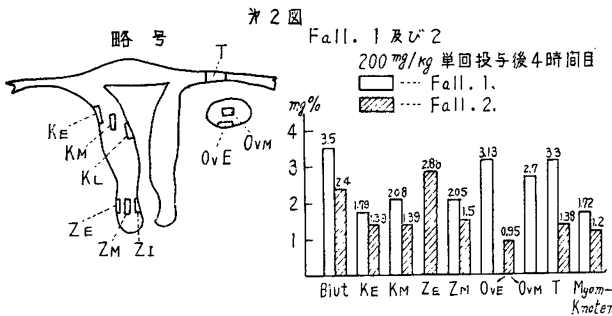
3. 母体血、臍帯血、胎盤、羊水内濃度

サルファ剤の産科的応用としては、非適時破水に際しての羊水感染の予防、子宮内操作後の感染予防、子宮内感染症の治療等が考えられるが、此の場合も関係臓器と薬剤の親和性は重要な問題である。そこで産婦に本サルファ剤を投与し、分娩時の母体血、臍帯血、胎盤、羊水内の濃度を測定して第 3 図の如き結果を得た。之から得られる結論は、

- a) 本サルファ剤の羊水への移行は可成り悪く、常用量の投与では羊水内で有効濃度を得る事は殆んど期待出来ない。之は他の大部分のサルファ剤も同じである。
- b) 上記各部位の濃度順位は母体血>臍帯血=胎盤>羊水の順である。

4. 産褥期発熱の治療実験

従来此の種の治験例は対照例が充分でないうらみがあるので、今回は産褥期発熱例に対して、無処置、毎日 1g 投与、2g 投与の 3 種類に分けて試用した。分娩後 2 日以内に 38°C 前後の発熱を来した産婦を選び、前述の如き 3 群に分けて取扱つた。其の結果を第 1 表に示す。+は 37.8°C 以上の発熱、+は 37.7°C~37°C、-は平熱を示す。3 群の解熱期間の平均値をとれば、無処置群が 3.2 日、1g 投与群が 2.8 日、2g 投与 (分 2) 群が 2.2 日であつて投与群では無処置群に対して、明らかに解熱期間が短縮して居る。尚此の値は Sulfisomidin に比較すると、2g 投与群



第 1 表

Gruppe 1. 無処置群		1 表 (平均 3.2 日)					
Fälle/Krht. Tag.	1	2	3	4	5	6	
A. I.	+	+	+	+	+	+	
E. A.	+	+	-	-	+	-	
S. M.	+	+	+	-	+	-	
S. W.	+	+	-	+	-	-	
K. M.	+	+	+	-	+	-	

Gruppe 2. 1 日 1 回 1g 投与群 (平均 2.8 日)

Fälle/Krht. Tag.	1	2	3	4	5	6
O. S.	+	+	+	-	+	+
M. M.	+	-	-	-	-	-
T. M.	+	+	+	+	+	-
K. I.	+	+	-	-	-	-
H. W.	+	+	+	-	-	-
S. T.	+	+	-	+	-	+

Gruppe 3. 1 日 2g (分 2) 投与群 (平均 2.2 日)

Fälle/Krht. Tag.	1	2	3	4	5	6
N. O.	+	+	+	-	-	-
H. K.	+	-	-	-	-	-
M. A.	+	+	+	+	-	-
T. T.	+	-	-	-	-	-
K. M.	+	+	-	-	-	-

の値は Sulfisomidin 5~6g 投与の場合に相当し、1g 投与群は Sulfisomidin 3~4g 投与の場合と同様の効果を示して居る。

## 結 論

1) 本サルファ剤は従来のものに比し著しく持続性で 2g 1 回投与によつて、48 時間後尚治療上有意義な血中濃度を維持し得る。

2) 1 日 2g の投与によつて婦人科炎症疾患の治療上満足すべき血中濃度及び臓器内濃度が得られる。

3) 産褥期発熱患者の治験に於いては、Sulfisomidin の  $\frac{1}{3}$  の投与量で同等の治効が得られた。