

流血中結核菌の培養方法は、佐伯の方法にならない、培地は変法 Kirchner 液を使用し、深部培養を行ない、4 週後コロニー数を算定した。

#### 〔成績〕

各群に於ける体重曲線を見ると B 群が最も体重減少著明で、「コ」使用期間が長い程動物の運動性、食慾等全身状態も悪くなるようである。菌血症の消長は「コ」使用群の方が一見菌証明率が悪い様であるが、各群に於ても個々の兔が全く同一の傾向を示すものでもなく、比較的長く菌血症を見るものと、接種当初のみ認め以後全く証明出来ぬもの、又散発的に遅れて可成りの菌数を認めるものもある。

LURIE は副腎ステロイド使用により静脈内接種された結核菌は対照より早く流血中より消失すると言うが、4 時間迄 30 分置きに採血培養せる我々の成績に於ては、対照との間に著明なる差は認められなかつた。

病理学的検索に於て、剖検時特異なる所見としては、肺に於て対照 C 群は結節形成著明なる為全肺にわたり殆んど健全なる部分を見ない程であるが、「コ」使用群に於ては粟粒大の結節散在するに過ぎず、「コ」長期使用程結節は肉眼的にも貧弱である。又臓器重量を比較すると、この間の特長がよくわかり対照群の肺は非常に重い。

肺に於ける組織学的所見は、対照 C 群にては大小様々の病巣が互に癒合し一大結節を形成する傾向強く、他群に比し中央の乾酪化も強く、類上皮細胞、ラ氏巨細胞も増殖著明で、全般に乾酪化の強い増殖型結核性肉芽形成が多数認められた。尙石灰沈着も乾酪巢内に所々ある。この群の菌は乾酪巢内にもみ少数認められるが、かかる菌を有する病巣の数は後述する A 群より多い。

A 群では粟粒大の病巣が散在性やや密に認められるが、乾酪化の傾向は著しく弱く、類上皮細胞、ラ氏巨細胞も対照に比し極めて少ない。

この群の菌は矢張り乾酪巢内のみ認められるが、その部分の菌数は対照に比し著しく多い。しかし菌を持つた病巣の数はあまり多くない。

B 群では A より尙小さい病巣が散在性に少数あるも、類上皮細胞は極めて少なく、ラ氏巨細胞は全く認められなかつた。乾酪化も A 群同様少く、尙この群に特異な所見として、結節性の病巣形成が極めて少いのに対し、肺胞隔壁は瀰慢性に肥厚し、細胞増殖が認められ、胞隔炎様の病巣形成が認められた。石灰沈着は A, B とも殆んど認められなかつた。B 群に於ける菌は乾酪巢に於ては A 群より更に多く無数に認められたが、その周囲の広汎な胞隔炎様病巣内にも多数の菌が散在していた。

次に臓器の結核菌定量培養についてこれを見ると、肺に於て B 群が矢張り最も菌数多く、A は対照とほぼ同値

を示すが、菌の分布が対照ではほぼ均一なるに反し、A 群では可成りの菌集団の部分があるのに、かかる乾酪巢の数が少い為全体としては対照とほぼ同値をとつたのであろう。尙 B 群の肝、脾の菌数が非常に多い。

#### 〔考案並びに総括〕

実験的結核症に対し副腎ステロイドは悪化作用があるとされているが、我々の成績にても「コ」使用期間が長い程臓器内結核菌の増殖は強く、肉芽形成にあずかる細胞反応も強く抑制された。興味ある点は「コ」を 10 日間しか使用しないのに結節形成が明かに抑制された点である。一方菌血症の面については、2, 3 の発表を見るが、青木は 4 週後著明なる菌血症の誘発を認め、又 LURIE は副腎ステロイド使用により喰細胞の機能亢進の為菌接種直後に於ては対照より早く流血中より菌は消失すると言うが、我々の実験に於ては両者の差は認められなかつた。ただ「コ」群に於てそれ以後の菌証明率は対照よりやや悪く、しかし遅れて散発的に相当数の菌数を認めるものがあつた事は組織学的所見と合せ考えた場合、菌血症誘発の機転に 1 つの示唆を与える。しかし「コ」群末期に於て青木の言う如き著明なる菌血症の誘発が見られなかつた事は、実験方法に於て接種菌量が我々の場合より非常に少く、この事のみにも氏の実験の場合臓器内結核菌の増殖速度は我々の大量菌接種の場合より急速であつたろうと思われ、更に「コ」の影響、又我々より長く観察し得た為、可成りの菌血症を認め得たのかも知れぬ。菌血症に対する副腎ステロイドの影響は更に研究をまたねば断言し得ぬ多くの点があると思う。

## (8) 各種サルファ剤の抗結核作用について

杉浦宏政・福原徳光・松宮恒夫  
小林和夫・北本治

東京大学伝研付属病院

サルファ剤の抗結核作用は Sulfisoxazol, Sulfisomidine に於て既に認められており、特に INH との併用による抗結核剤としての役割は高く評価され臨床的にも用いられておる。最近各種のサルファ剤の誘導体が出現しその優秀性が唱えられておるが、われわれはこれら新サルファ剤中、次にあげる薬剤について基礎的実験を行ない、その抗結核作用について検討した。

使用薬剤は、Sulfisoxazol, Sulfisomidine, Sulfame-thizol, Sulfisomezole, Sulfaphenazol, Sulfamethoxy-pyridazine, Sulfadimethoxin である。

#### 〔実験方法ならびに実験成績〕

##### 1) 抗菌力についての実験

10% 血清加 YOUMANS 培地 (pH 6.8) を使用, これに所定濃度に稀釈した各サルファ剤溶液を加えた。使用菌株は H<sub>2</sub> 株, Frankfurt 株, H<sub>37</sub>Rv 株及び単個菌分離培養により得た低3重耐性株 O<sub>1</sub> 株 (SM 1mcg, PAS 1mcg, INH 1mcg) の4種で, DUBOS 培地均等菌液を用い, 菌量 0.01 mg を接種した。接種後3週間の判定成績をみると, 菌株により多少の変動がみられるが各薬剤共抗結核作用が認められ, その抗菌力は 12.5~100mcg の間で発育阻止を示し, Sulfadimethoxin, Sulfamethizol, Sulfisomezol, Sulfaphenazol がすぐれ, 次いで Sulfisoxazol, Sulfamethoxypridazine であり, Sulfisomidine が稍劣っていた。

菌株による差異は著明でなく, 特に耐性株の場合にも差異がみられなかつた。

(2) INH と各種サルファ剤の併用による抗菌作用についての実験

抗菌力についての実験と同様 10% 血清加 YOUMANS 培地 (pH 6.8) を使用, これに所定濃度の INH 稀釈溶液を加え, 更に INH の5倍, 10倍, 20倍濃度のサルファ剤稀釈溶液を加えた。使用菌株は H<sub>2</sub> 株で 0.01 mg 接種後3週間で判定した。その結果, INH のみを加えた場合は 0.125 mcg で不完全発育阻止 0.25 mcg で完全発育阻止がみられるが, サルファ剤を更に加えた場合は 0.062 mcg にて発育阻止がみられ, 明かにサルファ剤を加えた場合に発育阻止濃度が低くなっており, 各サルファ剤共 INH 協力作用が認められた。

(3) INH 耐性上昇に及ぼす影響についての実験

DUBOS Tween-Albumin 培地を使用, これに INH 0.5 mcg/cc 及び INH 0.5 mcg/cc に更にサルファ剤を INH の5倍, 10倍, 20倍, 40倍濃度になる様に加えたものをそれぞれ作製, これに H<sub>2</sub> 株を大量接種 (0.2 mg) 2週間隔にて継代後, 更に INH 含有 3% 小川培地に移植 INH 耐性菌の出現状況を観察した。

小川培地の INH 稀釈系列は, 0, 0.5 mcg/cc, 1mcg/cc, 5 mcg/cc, 10 mcg/cc であり, 菌量は 10<sup>-4</sup>mg を移植, 成績はコロニー数で検討した。

4代継代後の成績について比較してみると INH 0.5 mcg にのみ接触した場合に 5mcg, 10mcg といった耐性にもかなりコロニーが出現してある。INH に Sulfamethoxypridazine, Sulfamethizol, Sulfisomezol, Sulfisoxazol, Sulfisomidine を加えたものに接触した場合は, サルファ剤の濃度が INH の5倍, 10倍のものでは, 可成りの耐性菌出現をやはりみるが, サルファ剤の濃度が高い場合程明かに耐性菌の出現が少くなっている成績を示してある。

各薬剤共 INH 耐性上昇を阻止する作用がみられた

Sulfadimethoxin, Sulfaphenazol については追加実中である。

#### [総括]

最近多くの新しいサルファ剤の誘導体が出現し, 作用, 溶解度, 血中濃度, 病巣内移行, 体内アセチル体生成などの点で従来のものより優れた特性を有するされておる。われわれはこれら長時間作用性サルファと呼ばれるものについて, その抗結核作用を基礎的実により検討してみた。その結果, 抗菌力は従来のもの劣らず, むしろまさっており, INH との併用による力作用がみられ, INH 耐性上昇阻止作用が認められ, 臨床的にも有効且つ有利である事が想定されるが, 核の治療効果判定は長期間を要するものであり, 副作用の問題もあるので, これらの汎用については今後の臨成績にまちたい。

### (9) 病原大腸菌に対する抗生物質の影響 第4報

交叉耐性について

木村三生夫・池田 宏  
慶大小児科

病原性大腸菌の各種抗生物質に対する感受性については既に報告して来たところであるが, 従来 SM 以外に著しい耐性菌を認めていなかったのに対し, 昨年度分菌 208 株に於ては 45 株が耐性となり, この耐性株の部分 38 株は SM, CM, TC の3者耐性株であり, 残の僅か7株が SM, CM, TC のいずれかの薬剤に耐性あつた。即ち, 従来認められなかつた CM, TC 耐性が, 赤痢菌に於けると同様に増加の傾向にあることがめられた。

ここに於て試験管内で耐性を獲得せしめた菌株の, 抗生物質に対する交叉耐性の成立を調査し, 耐性獲得の機序を研究すべく次の如き実験を行なつた。

病原大腸菌 O26, O55, O111 の各標準株各1株宛各抗種生物質を含む培地 (Szybalski, 又は肉水ブイオン) に継代接種し, 耐性を獲得せしめた。

原株の感受性は SM 6.2~12.5 mcg/cc, KM 6.2 12.5 mcg/cc, NM 3.1~12.5 mcg/cc, CM 1.5~6.2 mcg/cc, TC 2.5~5 mcg/cc, Colistin 31.2 u/cc であつた

SM については 2~3 代で何れも 1,000 mcg/cc 以上の耐性株が得られたが, その他の薬剤に於ては 14~代の継代によつて各々に対する高度耐性株を作ること出来た。

これら耐性獲得株について平板劃線培養法によつて種抗生物質に対する感受性を測定した。

SM に耐性とした場合は他の抗生物質に対する耐性の上昇は認められなかつた。

KM耐性とした場合 (>100 mcg/cc) は NM, SM に対する耐性の上昇があり, NM に対しては >100 mcg/cc, SM にも 100~200 mcg/cc となつた。

NM, >100 mcg/cc の耐性を獲得した場合は, 1 株が, KM >100 mcg/cc, SM 200 mcg/cc と上昇し, 他の1株も軽度の耐性上昇が認められた。

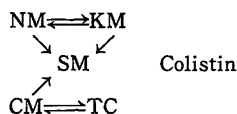
Colistin に於ては 500~1,000 u/cc と耐性獲得せしめた場合でも他の抗生物質に対する耐性の上昇は認められなかつた。

CM に耐性とした場合は, CM >100 mcg/cc とした場合, TC に対しても >100 mcg/cc の耐性を示し, SM に対しても 100~500 mcg/cc の耐性を獲得した。

TC 耐性とした場合は (TC 100 mcg/cc 1 株, >100 mcg/cc 2 株), CM に対して 50 mcg/cc~>100 mcg/cc の耐性の上昇を認めたが, SM その他に対しては耐性の増加は認められなかつた。

従来, 大腸菌の交叉耐性については色々の報告があり NM 耐性とした場合, SM にも耐性の上昇があるが, SM 耐性としても NM には感受性であると云われ, 又 KM 耐性とした時は, SM にも耐性となるがその逆は成立しない。又, KM, NM の間には交叉耐性が存在すると云われているが, 我々のこの成績もこれらに一致し, KM 又は NM に耐性とする時には何れも SM に同時に耐性となり, 且, NM, KM 間には交叉耐性のあることが証明された。

CM, TC 間の交叉耐性の報告も認められる所であるが, CM, TC, SM 3 者間の我々の成績では, CM に耐性とする SM, TC 同時に耐性の上昇があり, TC に耐性にする CM に対してのみ耐性の上昇があるが SM に対しては上昇は明らかで



これらの関係は右図の如くであり, これらの関係,

特に SM, CM, TC 3 者の交叉耐性の存在は最近分離された3者耐性菌の増加の機序の1つの説明として興味あることであろう。この面については更に細かく検討を加える予定である。

## (10) 抗生剤と $\gamma$ -Globulin の併用効果 第 IV 報

上田 泰・長谷川 勢・矢崎博通  
中村喜典・松本文夫・中村 昇

慈恵医大上田内科

抗生剤と  $\gamma$ -Globulin (以下,  $\gamma$ -G と略記) との特異なる併用効果に関して, われわれは数回にわたり報告を行なつて来たが, 今回もひきつづき実験を重ね次の如き結果を得た。

前回に於てわれわれは黄色ブドウ球菌 209 P 株と Penicillin (以下, Pc) 高耐性病原性ブ菌をブイオン培養し, 別にこれらを  $\gamma$ -G 1,000 mcg/cc を加えたブイオンに培養して菌接種直後及び 1, 2, 3, 6, 8, 12, 18, 24, 48 時間後におけるそれぞれの菌数を算定し比較した。その結果, 菌の増殖の状態をグラフに示すと, 209 P 株のブイオン単独培養に比して  $\gamma$ -G 1,000 mcg/cc を加えたブイオン培養では菌の増殖が少く, グラフの座標を移動させ両者の起点を一致せしめるとこの傾向は更に明瞭である。一方 Pc の高耐性病原性ブ菌の場合に於てはこの傾向は更に著しく,  $\gamma$ -G 1,000 mcg/cc 加ブイオン培養における菌の増殖の程度はブイオン単独培養の際の半数以下である。次に同じく 209 P 株の  $\gamma$ -G 100 mcg/cc 加ブイオン培養における菌発育の状況はブイオン単独の際よりは矢張り増殖の程度は少いが, 前述の  $\gamma$ -G 1,000 mcg/cc を加えた際における如き著明な差は認められない。即ち,  $\gamma$ -G を加える量が多ければ菌の増殖の阻止される程度も大きく, 量が少なればその程度も小さいことが知られる。

次に Pc に耐性を獲得せしめた 209 P 株, Chloramphenicol (以下, CM) に耐性を獲得せしめた 209 P 株について同様にブイオン単独培養と  $\gamma$ -G 100 mcg/cc 加ブイオン培養との菌増殖の程度を同じく各時間毎における菌数を算定することによつて比較した。又 209 P 感受性株と Pc 耐性 209 P 株及び 209 P 感受性株と CM 耐性 209 P 株をそれぞれ 1 ユーゼツブブイオンに混合培養して前述と同様  $\gamma$ -G 100 mcg/cc を加えたブイオン培養との菌増殖の差を検討した。まず Pc 耐性 209 P 株に於ては前述の病原性ブ菌と全く同じ傾向を示し, CM 耐性 209 P 株に於ても同様の結果が得られ, 薬剤耐性株は感性株よりも  $\gamma$ -G によつて更に一層の増殖阻止作用を受ける如くである。但し Pc と CM の薬剤の種類の違いによる有意の差は明らかでない。209 P 感性株と 209 P-Pc 耐性株各 1 ユーゼツブの混合ブイオン培養の際においても  $\gamma$ -G を加えると菌の増殖程度は低く, 試みにこれを 209 P 感性株のみの  $\gamma$ -G 加ブイオン培養の場合と比較してみると耐性株混合培養の方が  $\gamma$ -G を加えると菌の増殖は少く, 両者の差は特異な  $\gamma$ -G の菌増殖阻止作用を実証するものと考えられる。又 209 P 感性株と 209 P-CM 耐性株の混合培養に於ても効果は同様で, 209 P 感性株のみの  $\gamma$ -G 加ブイオン培養より菌の増殖は少い。われわれは  $\gamma$ -G の特異な効果の成因の 1

つが菌増殖の過程に於て耐性株の発育を選択的に抑制し菌株を常に薬剤感受性に近い状態におく傾向があるためと考える。

次に体重 15~18 g のマウスを選び、本学細菌学教室より分与をうけた病原性耐性ブドウ球菌真中株を 18 時間ブイオン培養した菌液の 3 回洗滌菌浮遊液を基準として稀釈系列をつくり、それらによつて LD<sub>50</sub> を決定しその値 103.5 の大約 100 倍の菌量を有する菌浮遊液を調製し、その 0.1 cc づつをマウスの尾静脈より 1 回注射し、1 群 10 匹づつ 3 群にわけて、第 1 群には注射翌日より Tetracycline (以下、Tc) 1.0 mg づつを毎日、7 日間皮下注射し、第 2 群には同じく注射翌日より Tc 1.0 mg 及び  $\gamma$ -G 10 mg づつを毎日、7 日間皮下注射し、第 3 群は対照として未治療のまま経過を観察し 1 週間の死亡数、生存数をもつて各群の効果の判定規準とした。なお死亡例を剖検しその血液、腎、脾、肝及び肺を培養して前述の真中株を検出し同菌による感染の存在を明瞭にした。治療群のうち Tc 単独治療群に於ては 7 日間に 2 例が死亡したが、Tc と  $\gamma$ -G 併用治療群に於ては全く死亡をみず全例が生存し、これに較べ未治療の対照群では 10 匹中 9 匹が死亡した。前回われわれは Pc 及び CM と  $\gamma$ -G との併用効果をマウスを用いた同様の実験により検討したので、これら種々の組合せによる治療効果は、未治療群が 90% の死亡率を示すのに対して Pc 1,000 単位づつ 7 日間投与の単独治療群も同じ 90% の死亡率を示し、これに比して Pc 1,000 単位と  $\gamma$ -G 10 mg 併用治療群では死亡率 50% で生死相半ばし、 $\gamma$ -G 10 mg 7 日間単独治療群でもこれと同じ成績が得られている。更に CM 1.0 mg 7 日間単独治療群では 30% の死亡率、70% の生存率を認め、この成績はこころみに  $\gamma$ -G 10 mg を感染前日に 1 回皮下注射しておき感染後 CM 1.0 mg づつ 7 日間単独投与した群におけるものと同様であつた。Tc 1.0 mg 単独治療群は前述の如く 20% の死亡率、80% の生存率を認めているが、これらに比し CM 1.0 mg と  $\gamma$ -G 10 mg 併用治療群では実に 1 例の死亡も見ず全例が生存をつづけ、Tc と  $\gamma$ -G 併用治療群でも同様の成績がみられ、 $\gamma$ -G の卓抜せる併用効果が認められる。

### (11) Sulfisomezole と Sulfadimethoxine との比較、特に *in vivo* に於ける抗感染力と尿中の活性物質について

西村 治雄・岡本 三郎  
塩野義製薬研究所

持続性ス剤として最近出現して来た Madribon (sulfadimethoxine) を Sinomin (sulfisomezole) と *in vivo* に於ける抗感染力を比較したところ、マウスの実験的肺炎双球菌感染症に対しては Madribon の方が優るが、肺炎桿菌感染症に対しては Sinomin の方が優秀な成果を得た。このことは、New Jersey の Nutley screening center が検討してくれた成績と一致することで、Sinomin はグラム陰性桿菌に Madribon より優る抗感染力を有する。一方、両ス剤を人間に経口投与後の 17 時間及び 26 時間後の尿中メタボライトと活性ス剤について、KOECHLIN 等の化学的定量法と私等の生物学的定量法との両手技によつて検討したところ、化学的定量によつて総排泄量は Madribon より Sinomin の方が遙かに大で 4~5 倍の排泄量を示したが、所謂、従来の free (私等はこれを direct free と呼称) の排泄率は Madribon の場合は総排泄量の比率に近い値を示した。これを KOECHLIN 等の glucuronide 定量法を行ない排泄物質の比を求めたところ、60~70% が glucuronide 体であつた。この事は KOECHLIN 等が指摘しておる如く、direct free 値の大部分が Madribon の場合 glucuronide 体であると言う報告に一致する。一方、Sinomin は大部分のものが N<sub>4</sub>-acetyl 体となり、glucuronide 体はわずかに 10~15% であつた。そこで、生物学定量による活性ス剤と direct free との比を求めたところ、Sinomin は direct free 値に対して 31~33% の活性物質が算出されたが、Madribon は 14~17% しか証明されなかつた。この事は、従来の尿中に於ける free 値として算出したス剤の定量値は Madribon の場合 80~90% は活性のない物質 (例えば glucuronide 体) が存在すると言うことになる。しかし、この活性物質は化学定量値から得た総量をそれぞれ 100 として比率を求めると、両ス剤共に活性物質は 10% 余を示した。即ち、排泄される intact のものは共に同一比率であると言える。

### (12) 寒天平板拡散法によるサルファ剤の活性濃度測定法、ならびに 2, 3 サルファ剤についての測定成績

金 沢 裕・倉 又 利 夫  
新潟鉄道病院

サルファ剤の体液中濃度は、従来化学的比色定量が行なわれているが、これらの測定法による遊離型濃度は必ずしも、活性濃度をあらわすとは限らないことが指摘されている。抗生物質と同様に生物学的にサルファ剤の活

性濃度を測定する試みは、既に西村氏等により報告されている。私共は西村氏等の合成培地の代りに、市販の培地を用い、薄層カッパ法に色表還元法を併用して測定精度を上げ、サルファ剤の微量測定法を考案し、体液中濃度測定を行なった。

### 測定方法

1) 使用菌株: *E. coli* K<sub>12</sub> (Sulfisoxazole, Sulfisomezole, Sulfamethoxyypyridazine, Sulfamethizole) *Staph.* 209 P (Sulfadimethoxine, Sulfaphenazole) 培養後 4~5 日放置したコロニーが感度がよい。

2) 培地: 牛心浸出液 300, カザミノ酸 16.5, ブドウ糖 2.0, 可溶性澱粉 1.5, 精製寒天粉末 15, 水を加えて 1,000, pH 7.4

(金沢 J. Antibiotics 10(3): 85, 1957)

(感性ディスク培地として日産より市販)

3) 手技: 薄層カッパ (宮村) の応用

a) 接種菌量: 1 白金耳を 2 ml の生食水に均等に浮遊し, 0.1~0.05% の割合に培地に加える。

b) 平板作製: 5 ml 宛をシャーレに分注し水平に固める。

c) 血漿は 10~20 倍, 尿は 5~50 倍に pH 7.0~7.4 の Buffer で稀釈する。

4) 培養: カッパに被検体及び標準を入れ, 6 時間前後冷室に放置後, 37°C に 12~16 時間培養

5) 測定: カッパを除いて 0.3% Triphenyltetrazolium chloride (T. T. C.) 1 ml を平板上に流し, 10 分以後に余分の液を捨て呈色した阻止円を計測する。

(3 ml の基層 (Base Layer) に 3 ml の種層 (Seed Layer) を重層すると阻止円境界は一層鮮明となるが, T. T. C. 染色を行なえば何れでも測定に充分な鮮明度が得られる。)

6) 力価 (濃度) 測定: 本法では Sulfisoxazole, Sulfisomezole, Sulfamethoxyypyridazine, Sulfamethizole では 0.125 mg/dl~8 mg/dl, Sulfadimethoxine, Sulfaphenazole では 0.25 mg/dl~8 mg/dl の範囲で阻止円直径と対数濃度との間に直線関係が成立し, 普通のカッパ法に準じて力価計算の出来ることが判明した。

7) 実験誤差 Sulfisomezole を用い 2 mg/dl, 0.5 mg/dl を S<sub>H</sub>, S<sub>L</sub> (標準), 1 mg/dl, 0.25 mg/dl を U<sub>H</sub>, U<sub>L</sub> とし, U (被検) の力価を 8 枚の平板から求めた場合の成績から

危険率: 1% 分散不偏推定量:  $u^2$

平均値信頼限界:  $\bar{m} \pm \sqrt{F/N}$

$$\frac{\sigma^2}{u^2} = F \frac{n_1 - \infty}{n_2 - 1} (0.01)$$

$$\frac{\sigma}{m - uv\sqrt{F/N}} > \text{最大実験誤差} > \frac{\sigma}{m + uv\sqrt{F/N}}$$

となり, 最大実験誤差は 1 枚の平板を用いた場合は 143~71%, 5 枚の平板を用いた場合は 119~87% であり, 普通カッパ法に劣らぬ精度が得られた。

### 実験成績

血漿及び尿中濃度測定: 次に Sulfamethoxyypyridazine, Sulfisoxazole, Sulfisomezole, Sulfadimethoxine を投与した場合の血中遊離型濃度, 尿中遊離型濃度及び血清非蛋白結合濃度を BRATTON-MARSHALL の比色法により測定し, 同時に行なつた本生物学的測定法のそれと比較した。生物学的測定による血漿中濃度は, 比色法による遊離型濃度に比しやや低く, 非蛋白結合型濃度よりも上まわり, 生物学的測定による尿中濃度は, 遊離型濃度よりも低く, 各薬剤毎に一定の傾向がみられた。即ち, 活性濃度/遊離型濃度は平均して血漿では Sulfamethoxyypyridazine 73%, Sulfadimethoxine 28%, Sulfisomezole 48%, Sulfisoxazole 71%, 尿では Sulfamethoxyypyridazine 41%, Sulfadimethoxine 6.4%, Sulfisomezole 26%, Sulfisoxazole 74% の成績を得た。

本法による蛋白結合率測定法: なお本生物学的測定法により次の様にして, 血漿蛋白結合率を測定し得ることを知つた。

C: 薬剤濃度

P: 蛋白結合率 (濃度による差は比較的少いので一応同一とみなして計算する。)

D: 20 倍稀釈した血漿にサルファ剤を加えた力価と, サルファ剤を加えた血漿を 20 倍に稀釈した力価との差

$$\frac{C}{20} \left( 1 - \frac{P}{20} \right) - \frac{C(1-P)}{20} = D$$

$$P = \frac{20}{C} D \times 1.05\%$$

本法 (生) とセロファンバッグ透析法 (透) により蛋白結合率を測定したところ, それぞれ Sulfisomezole: 15 mg/dl では 40% (生), 46% (透), Sulfisoxazole: 15 mg/dl では 57% (生), 61% (透), 5 mg/dl では 63% (生), 82% (透), Sulfamethoxyypyridazine: 15 mg/dl では 54% (生), 70% (透), 5 mg/dl では 50% (生), 83% (透) であつた。

### 結 語

本生物学的測定法は操作も一般的であり, サルファ剤の生体内活性力価の測定に役立つ, サルファ剤の活性効果を上げる指針を得る一助になる可能性が考えられた。

終りに御教示の上菌株を分与いただいた塩野義研究所西村博士, 御指導をいただいた新潟大学 宮村博士に感謝の意を表します。

### (13) 4 種遷延性サルファ剤の血中濃度と組織障害に関する研究

石山俊次・武田盛雄・千葉勝二郎

関東通信病院外科

最近長時間持続性サルファ剤が注目される様になり従来のサルファ剤に較べ消化管よりすみやかに吸収され、尿中溶解度も高く又尿中への排泄もきわめて緩慢であり、血中でのアセチル化も少く組織及び体液への滲透性も高く又有効血中濃度の持続時間が長く、1日1回の投与で充分な効果が得られると云われている。

我々もこれらサルファ剤中 Abcid, MS-53, Lederkyn, Ya-246 の4種類について1日1g 投与と1日1g 2日連続投与の際の血中濃度を BRATTON-MARSHAL 氏法により調べた。

#### 1日1g 投与の場合

Lederkyn ; 1g 投与後4~8時間で最高血中濃度に達しその際全血で7mg/dl, 血漿で11mg/dl になり24時間後では全血で5mg/dl, 血漿で8mg/dl の値を示す。

MS-53 ; 1g 投与後4時間で最高血中濃度に達し全血で2.2mg/dl, 血漿で2.5mg/dl になり24時間後で全血1mg/dl, 血漿で同じく1mg/dl の値を示す。

Ya-246 ; 1g 投与後4~8時間で最高血中濃度に達し全血で4mg/dl, 血漿で7mg/dl となり24時間で全血1.5mg/dl, 血漿で4.5mg/dl となる。

Abcid ; 1g 投与後8時間で最高血中濃度に達し全血で1.3mg/dl, 血漿で2.8mg/dl に達し24時間も全血で1mg/dl, 血漿で2mg/dl の値を示す。

以上の所見では、サルファ剤の種類により最高血中濃度の表われ方及び持続時間にかなりの差を認める様である。

#### 1日1g 2日連続投与の場合

Lederkyn ; 初回投与後2時間で最高血中濃度に達し全血で7mg/dl, 血漿で8mg/dl となり2回目投与後同じく2時間で最高血中濃度となり全血で7mg/dl, 血漿で13mg/dl となり、その後全血で5mg/dl, 血漿で7mg/dl の濃度で72時間まで持続する。

MS-53 ; 初回投与後6時間で最高血中濃度に達し全血で4.5mg/dl, 血漿で6.5mg/dl となり2回目投与後2~6時間で最高血中濃度に達し全血で5mg/dl, 血漿7mg/dl となりその後漸次減少し72時間では殆んど0に近い。

Ya-246 ; 初回投与後6~8時間にて最高血中濃度に達し全血で8mg/dl, 血漿で11mg/dl となり2回目投与後8時間で最高血中濃度となり全血で16mg/dl, 血漿

で21mg/dl となりその後漸次減少するが全血で7mg/dl, 血漿で15mg/dl の濃度で72時間まで持続する。

Abcid ; 初回投与後6時間で最高血中濃度となり全血で2.5mg/dl, 血漿で4mg/dl となり2回目投与後6~8時間で最高血中濃度に達し全血で3.8mg/dl, 血漿で7.5mg/dl となり24時間この血中濃度を持続し、72時間で全血で2.5mg/dl, 血漿で4mg/dl の濃度を示す。

以上共通点として各種サルファ剤は血球との結合少なく全血に較べ血漿中濃度が高く2日目の血中濃度は蓄積作用のためか1日目のそれより高い値を示し、特に Lederkyn, Ya-246, Abcid でその傾向が著しい様である。

#### 臨床例

##### (1) 32才 女子, 胆管炎

胆嚢剔除術を行ない外胆汁瘻を生じその後、外胆汁瘻胃吻合術を行なった。その後6ヵ月で40.7°C に発熱黄疸と腹部痙痛があり化学療法及び硫酸マグネシウムの投与を行なったが同様な症状がつづきその都度 Achromycin 或いは Chloramphenicol を服用し軽快したが微熱は完全に消失しない。その後4ヵ月して再度38~39°C の発熱黄疸と腹部痛があり Chloramphenicol の服用をしたが改善の様子なきため MS-53 1日4g 服用するや翌日より下熱疼痛消失黄疸も軽減、肝臓機能も好転、MS-53 総量36g 服用し全治した。

##### (2) 27才 男子

巨大S状結腸症のため Sigmoidectomy を施行後感染防止の目的で Streptomycin 0.5g 1日2回 Achromycin 500mg 1日2回併用を行なったが術後第4病日より体温上昇の傾向をしめし軽い気管支炎症状を呈するため第5病日より MS-53 錠内服に切替え 24時間内に下熱し著しい効果を認む。

##### (3) 25才 女子

子宮周囲炎で開腹し排液法を行ない術後約1ヵ月に亘り Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Kanamycin 併用したが尙微熱がつづくため MS-53 1日3g Predonin 10mg 併用療法を行ない下熱した。

##### (4) 53才 女子

胆嚢摘出術後約2ヵ月後上腹部疼痛、黄疸、発熱あり Achromycin, Chloramphenicol 及び開腹術により排液法を施行するも無効のため MS-53 1日4g 投与に変えたが効果なし。

#### サルファ剤の組織障害に及ぼす実験

##### (1) 1回動注5日後

HE 染色で血管周囲の出血性変化及び円形細胞滲潤を認める。VG 染色でも同様の所見あり。

##### (2) 1回動注7日後

HE 染色で血管内皮の血管腔への肥厚を認める。VG

染色でも同様。

(3) 3 回動注 24 時間後

血管内皮肥厚と血管周囲の円形細胞滲潤浮腫、筋肉の退行変性を認める。特に VG では明確に認められる。

(4) 3 回動注 3 日後

24 時間後の所見より著しくなっており血管周囲細胞滲潤及び筋肉破壊像を認む。特に VG にて著明。

(5) 筋肉注射後 7 日目

筋繊維の染色不規則よりして筋肉の退行変性を思わせ炎症性の細胞滲潤を認める。

以上、長時間持続性サルファ剤の血中濃度、治療成績及び動注、筋注による組織障害について大略を述べた。

## (14) 2, 3 の Long acting sulfa 剤 について

野村 清通

慶大医学部三方内科

我々は最近登場した新サルファ剤がある Sulfamethoxy-pyridazine (以下, S.M.P. と略す) と Sulfadimethoxine (以下, S.D. と略す) につき連続投与時の血中濃度の推移及びこれらの臨床効果を検討したので茲に報告し、併せて Sulfisomezole 静注時の血中濃度についても簡単に報告する。使用した薬剤 S.M.P. は 1 種類(A 社製), S.D. は B 社製, C 社製の 2 種類である。

### (1) 血中濃度について

健康者 3 名に Cross over で上述の薬剤を何れも初回 1g 以後 1 日 1 回 0.5g 計 5 日間服用せしめて、初回投与後 3 時間、6 時間、24 時間、48 時間、96 時間及び第 5 回の薬剤投与後 3 時間、6 時間計 7 回に亘り、その血清内濃度を測定し比較検討した。測定法は津田氏変法により血清中の濃度を総量 (T) 及び遊離型 (F) の両者について測定を行なつた。3 名の平均値によれば、S.M.P. の血中濃度は初回 1g 投与により 3 時間目には T. 11.3 mg/dl, F. 11.0 mg/dl と Peak を示し 24 時間目でも尚 T. 7.7 mg/dl, F. 6.4 mg/dl と高い濃度を認めている。又、次第に蓄積され第 5 回目の 0.5g 投与後 6 時間にては T. 15.2 mg/dl, F. 13.9 mg/dl と高値を示し、維持量 0.5g の 1 日 1 回の少量投与でも有効血中濃度以上の値が持続する様である。S.D. については、B 社製では初回 1g 6 時間目 T. 12.0 mg/dl, F. 11.1 mg/dl, 24 時間値 T. 7.6 mg/dl, F. 7.3 mg/dl であり第 5 回目の 0.5g 投与 6 時間の T. 12.5 mg/dl, F. 11.8 mg/dl は初回 1g 投与時のそれに匹適している。C 社製では一般にやや低値であるが、B 社製のそれと同様の傾向がみられた。以上 3 薬剤の血清内濃度を比較す

ると、我々の実験では何れも略同様の傾向が見られたが、S.M.P. の血中濃度は S.D. に比しやや高値を示す様であり、初回 1g 以後 0.5g 1 日 1 回の少量長間隔投与法でも有効血中濃度がえられ、且つ相当な蓄積作用がある様である。S.D. では C 社製のものが B 社製のものに比し、少々血中濃度が低い様であるが、これは製剤による差異かとも考えられ、尙検討する予定である。

次に当教室では肺結核に対して INH と各種サルファ剤の併用療法を行い検討中であるが、今回は特に S.M.P. 長期併用投与の血中濃度のみにつき少しく報告する。S.M.P. の投与法は概ね 1 日 1 回、初回 0.5g の投与である。先ず投与開始後 6 日間の血中濃度の推移をみると、初回 0.5g 投与後 3 時間平均 T. 2.9 mg/dl, F. 2.3 mg/dl, 6 時間 T. 2.8 mg/dl, F. 2.8 mg/dl と前述の初回 1g のそれに比し甚だ低値で、連続投与 6 日目においても 2 例を除いては殆んど上昇をみない。これは比較的短時間の投与では初回 1g 投与の重要性を物語っているものと思う。しかしながら 1 カ月以上に亘り長期連続投与した場合の 24 時間目の血中濃度を一部の症例で測定してみると、No. 2 の症例では服用開始 1 週間目は T.F. 共に 2.5 mg/dl と低値であつたが、2 カ月目には T. 7.6 mg/dl, F. 7.45 mg/dl と上昇し、その後 1 日 1g を 1 回のみ投与し、再び 0.5g に減量したが、T. 8.3 mg/dl, F. 7.9 mg/dl で 4 カ月目もほぼ同様の値を得ている。症例 No. 7 でも同様の傾向がみられた。No. 3 では 1 日 0.5g を 20 日間投与し続いて 1 日 1g (0.5×2) を約 1 カ月間に亘り投与した。その際服用後 12 時間目には T. 19.9 mg/dl, F. 19.0 mg/dl と著しく高値を示した。そこで以後 0.5g に減量して、約 1 カ月後に濃度を測定したが、T.F. 共に 8.75 mg/dl と低下していた。No. 4 も同様の case である。No. 5, No. 6 の 1 カ月目の血中濃度は T. 最高 7.9 mg~6.7 mg/dl, F. 6.7 mg/dl~5.2 mg/dl の間にあつた。以上のことから長期間に亘り連続投与した場合には 1 日 0.5g の少量投与でも相当高い血中濃度が得られ、1 日 1g の長期連続投与法では 20 mg/dl 内外の高い値が持続し、副作用出現の恐れも考慮しなければならないと思われる。次に健康者 3 名につき新しく作られた Sulfisomezole の注射液について、その 20% 5cc 1g 静注した場合の血中濃度平均値 30 分 T. 8.0 mg/dl, F. 7.5 mg/dl, 60 分 T. 7.4 mg/dl, F. 6.6 mg/dl, 4 時間 T. 5.8 mg/dl, F. 5.3 mg/dl, 24 時間 T. 1.4 mg, F. 1.0 mg であつた。

### (2) 臨床効果について

当教室関係の医務室、診療所において、主として扁桃炎、咽喉炎等の中等症以下の感染症外来患者 348 例に

S. M. P., S. D. を投与しその一部はすでに報告した。効果判定の基準としては服用後2日以内に症状軽快せるものを著効、5日以内に軽快したものを有効、それ以上投与を必要とした場合ないし他薬剤併用による場合効果不明、軽快せざるものを無効とした。先づ S. M. P. の臨床効果について述べると計 206 例の内有効以上 170 例 (82%)、副作用についてみると僅か 6 例で発疹 2 例、食欲不振 2 例、嘔気 1 例、眼瞼浮腫 1 例で何れも軽度であった。次に S. D. についてみると B 社製では 45 例中有効以上 38 例で有効率 84% で副作用は軽度の食欲不振、頭痛、各 1 例であったが、何れも薬剤中止により速かに回復した。C 社製では 97 例の各種感染症に使用して有効以上 96 例 (71%) の有効率で副作用も僅か 1 例であった。以上の如く臨床効果は 3 剤ともほぼ同様の有効率を示し、従来の Sulfa 剤に匹敵する成績が得られた。副作用は極めて少なく、殊に数カ月に亘る長期連続投与例でもほとんど副作用がみられなかつた点は特記すべきである。

### (15) 長時間作用性サルファ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・陣立恒夫・山田栄八郎  
東大田坂内科

近時長時間作用性サルファ剤の登場によりサルファ剤に対する再認識がなされつつあるが、これら各長時間作用性サルファ剤間の優劣、あるいは従来のサルファ剤との優劣に関しては論議の多いところである。しかしこれら各サルファ剤の試験管内抗菌力にはいずれも大差を認められないので、生体内抗菌力の差の有無が問題となる。これらの問題に関連し、Sulfadimethoxine (SDM), Sulfamethoxypyridazine (SMP), Sulfaisomezole (SIZ), Sulfaphenazole (SPZ), Sulfamethizole (SMZ), Sulfisoxazole (SI), Sulfathiazole (ST) の各サルファ剤について赤血球吸着性、血漿蛋白結合性を検討し、これにより各サルファ剤の血液内分布、血液内有効濃度について吟味し、さらに経口投与後の吸収排泄を炎症巣への移行を追究した。また SDM, SMP, SIZ, SPZ について若干の臨床的検討を行なつたので、あわせて報告する。

#### 1. 測定方法

サルファ剤の化学測定法としては津田試薬による BRATTON-MARSHALL 法を使用し、生物学的測定はミューラー・ヒントン培地を使用し *E. coli* O-55 株によるカップ法を用いた。

## 2. 成績

### (1) 赤血球吸着性

各サルファ剤のヒト赤血球生理食塩水浮遊液における吸着率は、薬剤が赤血球測と、生食側とに均等に存在する場合を 1 とすると、SMP, SMZ は 2 以上の高度の吸着性を示し、SPZ, ST は中等度、他は 1 前後で軽度であった。

### (2) 血清蛋白結合性

各サルファ剤の血清蛋白結合率をセロファンバッグ透析法、LAVIETES の限外濾過法、寒天拡散法により測定した。限外濾過法による結合率は SDM, SPZ は 90% 以上、SMP, ST, SI, SMZ は 85% 以上であり、SIZ のみ 64% で最も低かつた。透析法、寒天拡散法はともに限外濾過法よりやや低い結合率を示した。

### (3) 全血濃度、血漿濃度の比較

血液に各サルファ剤を同一 Mol 濃度添加し、その全血濃度と血漿濃度を化学的に測定比較すると、いずれも血漿濃度は全血濃度の 1.5~1.8 倍であつた。

SMP, SDM, SPZ の 1.0g 経口投与後の血中濃度を全血と血漿について化学的に測定比較すると、いずれも血漿濃度は全血濃度の 2 倍以上であつた。

### (4) 血漿中サルファ剤の化学的測定値と生物学的測定値の比較

血漿に各サルファ剤を同一 Mol 濃度添加し、血漿とその限外濾液について化学的ならびに生物学的測定を行ない、測定値を比較した。血漿の化学的測定により、血漿中サルファ剤はいずれも対照にはほぼ等しい測定値が得られた。濾液は SIZ のみが 36% であり、他はいずれも 15% 以下であつた。

生物学的測定法では濾液は各サルファ剤とも化学的測定値とはほぼ等しく、血漿は化学的測定値に比し著しく低く、濾液の測定値よりやや高かつた。

### (5) SIZ, SDM の炎症巣移行の比較

発泡膏により兔耳内面に水泡を作り、SIZ, SDM 各 0.2g/kg を静注し、水泡内液への移行を比較した。SIZ は血漿濃度の低下が速かつたが、静注後 3 時間で水泡内濃度は血漿中濃度を上廻つたが、8 時間後には両者ともきわめて低値を示した。これに反し、SDM の血漿濃度低下はゆるやかであり、24 時間後なお相当濃度を認めえた。水泡内濃度は血漿濃度を上廻ることはなかつたが、5 時間以後は僅かに低いのであつた。

### (6) 吸収、排泄

SIZ, SMP, SMZ および SDM, SMP, SPZ について夫夫 3 名の Cross over により 1.0g 経口投与後の血漿濃度、尿中排泄量を経時的に測定した。

SMZ の血漿濃度ピークは 1 時間であり、その後急速



に低下している。SMP, SDM のピークは 5~6 時間であるが、吸収はきわめて良好で血漿濃度は 10 mg/dl 以上に達し、しかも濃度維持時間がきわめて長く 8 日後なお血中に証明されている。SPZ, SIZ は血漿最高濃度、濃度維持時間等両者の中間的性質を示している。

尿中排泄量は SMZ が 2 時間尿に最大排泄量を示し、8 時間迄に投与量の 85% を尿中に排泄している。一方 SMP, SDM, SIZ, SPZ は排泄速度がおそく少量づつ長時間排泄され、8 時間後排泄量はそれぞれ 6.5%, 4.5%, 18%, 33% であった。

#### (7) アセチル化率

血漿各サルファ剤のアセチル化率はいずれも著しい差は認められない。

尿中各サルファ剤のアセチル化率は SDM が特に低く、他はほぼ同じであった。

#### (8) 臨床成績

投与量は

SDM	初回量	1.0 g	以後	24 時間毎	0.5 g
SMP	"	1.0 g	"	"	0.5 g
SIZ	"	2.0 g	以後	12 時間毎	1.0~2.0 g
SPZ	"	1.0 g	"	"	0.5~1.0 g

とし、すべて経口投与を行なった。

SDM は咽頭炎 2 例、扁桃炎 8 例、気管支炎 12 例、肺炎 1 例、大腸炎 1 例、腎盂炎 1 例、膀胱炎 3 例、尿道炎症 1 例、癩 6 例、計 45 例に使用し、著効 10 例、有効 21 例であり、扁桃炎、大腸炎の各 1 例、気管支炎の 2 例は無効であった。SMP は扁桃炎 4 例、気管支炎 2 例、肺炎 2 例、腎盂炎 1 例、膀胱炎 3 例、計 13 例に使用し著効 1 例、有効 12 例、無効 0 であった。

SIZ は咽頭炎 1 例、扁桃炎 7 例、気管支炎 3 例、胆嚢炎 1 例、大腸炎 1 例、膀胱炎 2 例、計 15 例に使用し、著効 7 例、有効 8 例、無効 0 であった。SPZ は咽頭炎、扁桃炎、気管支炎、大腸炎各 2 例、膀胱炎 5 例、癩 4 例、計 17 例に用い、著効 4 例、有効 7 例、咽頭炎、気管支炎、膀胱炎の各 1 例、癩 3 例は無効であった。

なお平均投与日数ならびに投与量は SDM 5.3 日 3.1g, SMP 7 日 4.0g, SIZ 5 日 14g, SPZ 4.5 日 8.5g であった。

副作用は各剤とも 1 例も認めなかった。

#### 3. 考按ならびに結論

薬剤の血中濃度維持、体内活性濃度等に関連する因子として各サルファ剤の赤血球吸着、血清蛋白結合等を検討した結果、SMP, SMZ は赤血球吸着性が高いが他は比較的軽度であった。一方、血清蛋白結合性は SIZ のみ 64% で他はいずれも 85% 以上でありきわめて高度である。血液中サルファ剤の分布を全血、血漿のサルファ

剤測定によりみると、何れも血漿中濃度は全血の 1.5 倍以上であり、赤血球吸着性とは関連を認められなかった。これはおそらく高度の血漿蛋白結合性が影響しているものと考えられる。

このことは臨床的にサルファ剤の血中濃度を測定する場合注意を要することで全血濃度と血漿濃度は明らかに区別すべきである。

血漿中サルファ剤を血漿およびその限外濾液については化学的定量法と生物学的定量法で比較した結果、濾液については両者はほぼ一致し、SIZ のみが対照の 36% で他はいずれも 15% 以下という低値を示した。すなわち、限外濾液中のサルファ剤は血漿蛋白と結合していない遊離状態のものであり、SIZ 以外はほとんど大部分が蛋白と結合しており、遊離の部分は僅か 10~15% であることが判つた。したがって、いわゆる有効濃度がきわめて低いものであると言える。

赤血球、血清蛋白はその薬剤吸着性あるいは結合性によりいわゆる Deport として薬剤排泄速度に関連するものと考えられるが、サルファ剤に関しては SMZ にみられるごとく、これらの関係は明らかでなく、むしろ腎における特異的排泄能を考えるべきであろう。

SDM の尿中アセチル化率の低いのはグルクロン酸結合の大なるためと思われる。

臨床的には比較的軽度な感染症に主として外来的に使用し、おおむね予期した効果が得られ、副作用は各剤とも認められなかった。

## (16) 最近の持続性高級サルファ剤 4 剤の比較検討

川住昭夫・谷奥喜平・中平正美  
徳田安章・林田仁・中野英郁  
信州大学医学部皮膚泌尿器科教室

吾々は最近の 4 種の持続性高級サルファ剤、即ち Sulfa methoxy pyridazine, Sulfa dimethoxine, Sulfa isomezole 及び Sulfa phenazole に就いて、その臨床成績と共に 2, 3 の実験を行ない比較検討を加えたので、ここに報告する。

#### I. 血中濃度

各剤 2.0g を経口的に投与した場合の血中濃度を遂時的に測定した (cross over test, 3 例平均, 定量法: 津田氏法)。最高血中濃度到達時間、即ち吸収速度に就いては S-phenazole, S-isomezole の 2 時間なるに對し、S-methoxy pyridazine, S-dimethoxine は稍遅れ 6~8 時間である。又これ等の血中濃度の消長をみると、S-phenazole, S-isomezole が 24 時間にて夫々の最高血

中濃度の約 1/3 を示すのに反し、S-methoxypridazine, S-dimethoxine は非常に緩慢なる下降をたどり、尙 2/3 の高濃度を保持している。この血中濃度の有効成分と考えられる血漿中遊離型は、最高濃度に於いて 4 剤共ほぼ 15 mg % 前後を示している。又血中に於けるアセチル化率に就いては、S-phenazole が最高で 12% を示すが、S-dimethoxine の如きは 4.4% の低率を示すに過ぎない。

次に各剤の血中に於ける分布は、各剤共高率を以つて血漿中に存在する事が認められる。

## II. 尿中排泄

これ等の尿中排泄は、S-isomezole に於いて最も速く 24 時間に於ける回収率は 89% であり、S-phenazole もこれに次いで速く回収率 85% であるが、S-dimethoxine, S-methoxypridazine は緩徐であり回収率も前者 26% 後者 25% の低率である。然し尿中に排泄された各剤のアセチル化率は S-isomezole 48%, S-methoxypridazine 64% の高率が示されるのに反し、S-dimethoxine は 24%, S-phenazole は 12% なる低率である。然しこれ等の数値は、いわゆる津田氏法によるものであり、この遊離型とする中にグルクロン酸抱合の型をとるもの含まれている事は勿論である。

吾々はこの観点に立つて、健常人 3 例に就き正常生活時及びサルファ剤服用時の尿中総グルクロン酸排泄量の変動を調べた。即ち、正常生活時の尿中総グルクロン酸排泄量は 3 例平均 469 mg/24 h であつたが、S-dimethoxine 2.0 g 内服時には著しい増加を示して正常時の約 2 倍の 822 mg/24 h を認めた。又これは S-phenazole 2.0 g 内服の場合も同様であり 953 mg/24 h の排泄増加が認められた。これに反して、S-methoxypridazine 2.0 g 内服時は 519 mg/24 h を示すに過ぎない。即ち、S-phenazole 或いは S-dimethoxine は、高率にグルクロン酸と結合して尿中に排泄される事が認められる。而してこのグルクロン酸抱合型の生体内に於ける抗菌作用に就いては未だ不明であるが、少くともその溶解度の点よりして尿路に於ける副作用防止に関しては有意のものと考えられる。

## III. 臓器内濃度

該 4 剤を成熟家兎に 2.0 g/3 kg 投与せしめた場合の臓器内濃度に関しては、血清中濃度は前述の人体に於ける場合と同様の時間的濃度曲線を示し、皮膚、脳、肺に於いても血清に於けると類似の消長を示すが、特に皮膚に高濃度の見られる事は該剤の皮膚疾患に対する応用を示唆するものであろう。

一方、肝に於いて S-methoxypridazine が特に他より高濃度を示したが、これは本剤の肝に対する親和性、

蓄積が考えられる。又腎に於いては S-phenazole が他に比し著しい高濃度を示す事が認められた。

## IV. 抗菌力及び菌に対する感受性試験

抗菌力試験に就いては、鳥居教授の組成による液体培地を使用した。この結果、これ等 4 剤の抗菌力はほぼ同程度である事が認められた。

又、皮膚より分離せるコアグラセ陽性菌 44 株に就いての感受性を検索したが 4 剤共ほぼ同様なも S-dimethoxine, 及び S-phenazole に於いて比較的高濃度に稍多数の感受性菌株が認められた。

## V. 臨床成績

当教室外来及び入院患者の尿路感染症に対する使用効果は、各剤共ほぼ同程度であり、そのいずれに於いても、いわゆる持続性サルファ剤に就いて強調される少量投与法によつては治療日数が遷延し、結果的には大量投与の場合と総量に於いて大差無きが如くである。

## VI. 総括

以上を総括するに、これ等持続性サルファ剤投与法或いは投与量に関しては、S-isomezole 及び S-phenazole にあつては 1 日 2 回投与で初回 2.0 g 以後 12 時間毎に 1~2 g を、又 S-methoxypridazine 及び S-dimethoxine にあつては、初回 2.0 g 以後維持量として 1~2 g を 1 日 1 回投与せしめる方法が妥当と考えられる。

尙これ等いずれに於いてもその使用中、特記すべき副作用は 1 例も認めなかつたが、長期間体内に滞留する事は、副作用としてのアレルギーを問題視すべきであり、この点よりしても長期間の使用は避くべきであると考えられる。

### 附 静注用サルファ剤

静注用 S-dimethoxine に就いてその血中濃度を調べたが、静注の場合も内服の場合と同様その排泄は緩慢であり、この点より 1 日 1 回 2.0 g の静注にて十分所期の血中濃度を保持し得る処であるが、この注射に於いてはその殆どが悪心、眩暈を訴えた。

静注用 S-isomezole 2.0 g による血中濃度は矢張り内服の場合と同様、前者より排泄が速く、臨床的には初回 2.0 g, 以後 1.0 g 宛 1 日 2~3 回の注射が必要であり、外来患者の如き場合は散剤と併用すべきである。吾々の臨床成績よりしては、その症例僅少の難はあるが、その効果は相当に期待し得るものと考えられる。

## (17) 長時間持続性サルファ剤の臨床成績

中川圭一・常盤 猛・藤田 進  
東大分院内科

われわれは Sulfisomezole, Sulfisomizine の静脈注射時の血漿中濃度, Sulfisomezole, Sulfadimethoxine, Sulfamethoxy pyridazine の経口投与時の血漿中濃度を比較検討し, これら3者の Sulfa 剤を約 200 例の軽症感染症に使用したので, これらの結果について報告する。

1) Sulfisomezole, Sulfisomizine 各 1g の静脈注射時の血中濃度

Sulfisomezole 1g を 6 例に静注し, 血中濃度の消長をみた。Total で 1 時間後に 10.3 mg/dl を示し, 以後漸減して, 24 時間後には 4.1 mg/dl を示した (6 例の平均値)。1g 静注 24 時間後に 1g 追加静注すると 48 時間後に 4.8 mg/dl を示し, 蓄積作用が認められた。

Sulfisomizine 1g を Sulfisomezole 静注と同一の対象 6 例に静注した。1 時間値は Sulfisomezole とほぼ同じ濃度を示したが, 以後の減少は速やかで 24 時間値は 1.8 mg/dl の低値を示した (6 例の平均値)。

これらの結果から, Sulfisomezole は Sulfisomizine に比し, その濃度の持続は明らかにすぐれているが, 注射のみで有効血中濃度を保持させるためには 12 時間毎の 1g 静注が安全であろう。

2) Sulfisomezole 経口投与の場合

上記の実験対象と同じ症例 2 例宛に初日 1.0, 24 時間後 0.5, 初日 2.0, 24 時間後 1g と投与し, その血中濃度の推移をみたところ, 第 1 群はその平均値において 6 時間が最高で 9.2 mg/dl, 2g 投与の第 2 群では 10 時間が最高で 10.5 mg/dl を示し, 24 時間値では第 1 群は 4.4 mg/dl, 第 2 群では 8.8 mg/dl の高値を示した。しかし各群ともに蓄積作用が認められなかつたことから Sulfisomezole の経口投与は, 毎日 2g 1 回投与か, 12 時間に 1g 投与の必要があろう。

3) Sulfadimethoxine

2 例に本剤 1.0 経口投与し, 24 時間後に 0.5 追加投与したところ, その平均値は, 6 時間値が最高で 21.2 mg/dl に及び, 以後排泄遅く 24 時間値で 15.7 mg/dl を示し, 48 時間後にも 16.4 mg/dl を示して蓄積作用が認められた。

4) Sulfamethoxypyridazine

2 例に本剤 1.0 経口投与し, 24 時間後に 0.5 追加投与したところ, 前 2 者に比し吸収速く 3 時間値で平均 16.2 mg/dl の最高値を示し, 10 時間後にいたるもほぼ同様の濃度を持続し, 24 時間値は 12.1 mg/dl であつた。なお 48 時間後に 14.1 mg/dl を示して蓄積作用が認められた。

これら 3 種のサラファ剤を比較してみると, Sulfisomezole は 2g 使用しても, 他の 2 者の 1g 投与時の血中濃度よりも低く, また Sulfadimethoxin より Sulfa-

methoxypyridazine の方が吸収が早く, その Peak に早く達するので単に血中濃度だけから両者を比較すると Sulfamethoxypyridazine が優れている。

4) Sulfisomezole 静注, 経口併用時の血中濃度

本剤 1g 静注し 12 時間後に 1g, 更に 12 時間後に 1g 経口投与し, 静注後 1, 3, 6, 10, 12, 24, 48 時間後の血中濃度を測定した。対象は 1 例のみである。24 時間後の血中濃度は 9.4 mg/dl で, 48 時間値は 4.9 mg/dl であつたことから, 1g 静注に経口投与を併用する際にも 1 日量 2g 以下では不充分といえる。

#### 臨床成績

1) Sulfisomezole

本剤の静注のみで治療した症例は急性咽喉炎 4, 急性扁桃腺炎 4, 腎盂膀胱炎 2, 総計 10 例で 1 例無効の外他は有効であつた。無効例は投与量の不足と思われる。副作用は 1 例に頭重感を訴えたものがあり, 注射時一時的に血管痛を訴えるものがあつたが, これらは注射速度を遅くすることによって避けられた。経口投与例は急性咽喉炎 11, 急性扁桃腺炎 10, 気管支炎 5, 肺炎 1, 急性大腸炎 14, 膀胱炎 4, 計 45 例で, 著効 8, 有効 32 で, 有効率 88.8% を示した。経口投与例は 1 日量 2.0g を 2~3 回に投与したものが大部分で, 注射例はすべて 1 日 1g 投与であつた。経口例の副作用は 2 例に発疹が認められた。

2) Sulfadimethoxine

本剤使用例は急性咽喉炎 17, 急性扁桃腺炎 5, 気管支炎 7, 急性淋巴腺炎 2, 急性大腸炎 25, 胆嚢炎 2, 膀胱炎 5, 計 63 例で, その投与方法は 1 日量 1.0~2.0g で 2 日目より半減したものが少数ある。有効率は 88.8% で, 無効例は長期間投与のものに多く, 副作用は 3 例あつたが, いずれも悪心程度で投薬を中止する程のものではなかつた。

3) Sulfamethoxypyridazine

急性咽喉炎 18, 急性扁桃腺炎 13, 急性気管支炎 9, 急性淋巴腺炎 2, 急性大腸炎 28, 胆嚢炎 2, 膀胱炎 6, 計 78 例に本剤を投与した。投与方法は大部分 1 日量 1.0g で半減することなく継続した。使用日数は 5 日間以内のものが大部分で, 有効率は 85.9% で, 長期投与したものに無効例が多い結果となつた。

上記の臨床成績から Sulfisomezole は他の 2 者の 2 倍の投与量を用いたとはいえ, その治療効果においては 3 者間に大差なく, われわれの対象とした軽症感染症に対してはいずれも優れた治療効果を示したものと見えよう。また, 血中濃度の Peak をあげる目的には Sulfisomezole の静脈注射がよく, 外来治療などでは初回 1g を静注し以後 Sulfisomezole の 2g あるいは Sulfame-