

Sulfamethoxy-pyridazine (Lederkyn), MS-53 (Sinomin),
Sulfaphenazole (Orisul, Merian) 及び Sulfisomidine (Domian)

の試験管内抗菌力並びにマウスに於ける臓器内分布に就いて

近藤 有 好

新潟大学医学部桂内科教室 (主任: 桂重鴻教授)

(昭和 35 年 2 月 10 日 受付)

緒 論

1935 年 DOMAGK¹⁾ の Prontosil の紹介に依つてその端緒をみた化学療法は日々に進歩発展し, Penicillin をはじめとする各種抗生物質, 特に Broad spectrum antibiotics が続々と発見され著しい効果を發揮している。その為, かつては化学療法の王座を占めていた Sulfa 剤 (以下, S 剤と略す) も影がうすれつつあるが, それでも尙, S 剤は治療薬品として重要な位置を占め, 特に臨床医家にとっては欠く事の出来ないものである。昨今, 抗生剤の繁用に伴い副作用, 耐性菌, 菌交代症等の問題が生じ, 再び S 剤に関心が持たれる様になつた。一方, 抗生剤全盛時代にも S 剤の研究は着々と進められ, 1956 年 FRISK, BOGER, NICHOLS²⁾ 等は遂に従来の S 剤より血中濃度持続時間の長い S 剤の発見に成功した。S 剤が始めて発見されて以来数千種の S 剤が合成され, 幾多の優秀なる S 剤が登場して来たが, 従来の S 剤はいずれも比較的 blood concentration 持続時間が短く, 有効 blood concentration を保つには 4 或いは 6 時間毎に服薬しなければならず, 使用に当つて若干の不便を感じる事がままあつた。従つて吸収が良く, 有効 blood concentration 持続時間が長く, 而かも抗菌力に勝れ毒性の少ない S 剤の出現が待望されていた。これに應えるべく最近登場した新しい S 剤がいわゆる Long acting sulfa drug と称される 1 群の S 剤である。即ち Sulfamethoxy-pyridazine (Lederkyn)^{2,3,4,5,6)}, Sulfaphenazole (Orisul, Merian)⁷⁾, MS-53 (Sinomin)⁸⁾ 等々でその構造式は第 1 表の様である。

著者は, これら新しい S 剤の中, 上記の 3 剤を選び, 抗菌力及びマウスの臓器内濃度に就いて Sulfisomidine (Domian) と比較し, 若干の知見を得たので報告する。

実験方法

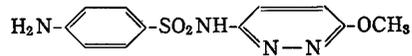
(1) 抗菌力: 一般菌及び分離赤痢菌を対象とし, S 剤感性試験に安定した成績が得られると称されている MÜLLER-HINTON 培地「ニッサン」を使用し, 平板稀釈法に依り 37°C 24 時間培養後判定した。

(2) 臓器内濃度 S 剤の測定法⁹⁾には数多くの方法があるが代表的なものは直接呈色法と Diazo 連結呈色法

第 1 表

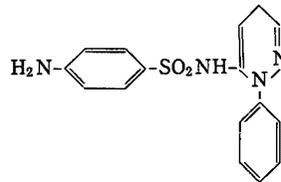
Lederkyn (Sulfamethoxy-pyridazine)

3-sulfanilamido-6-methoxy-pyridazine



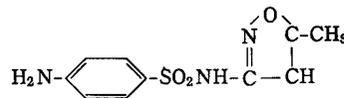
Orisul, Merian (Sulfaphenazole)

3-(p-aminobenzolsulfonamido)-2-phenylpyrazole



Sinomin (MS-53, Sulfisomezole)

5-methyl-3-sulfanilamido-isoxazole



とである。就中, 後者が鋭敏であるので津田試薬による津田氏法¹⁰⁾に依つて測定した。

1) 血中遊離濃度測定法: マウスの股動脈を切断し採血した全血を定量試料とし, 15% 三塩化錯酸水が 20% 含有になる様に蒸留水と 15% 三塩化錯酸水にて 10~80 倍に稀釈し, 同時に除蛋白を行った。この稀釈液を乾燥濾紙で濾過し, 濾液 3 cc を試験管にとり, これに 2 N HCl 1 cc 加え, 次に 0.2% NaNO₂ 3 滴 (0.15 cc) を加え 3 分放置後 25% 尿素液 0.3 cc を追加しよく混和, 15 分後 0.2% 津田試薬 0.2 cc 加え, 10 分~1 時間の間に Filter 550 mμ にて光電比色計で比色定量した。尚, 15% 三塩化錯酸水を 20% に含有した S 剤既知濃度の水溶液に上述の操作を同様に進行し標準曲線を作製し, これより濃度を求めた。吸光度測定の際には必ず S 剤の含有しないマウスの全血に同様の操作を行つたものを盲検とした。

2) 組織中遊離濃度測定法: マウス (14~20 g) の体重 1 g 当り 1 mg の各 S 剤をアラビヤゴムで乳剤とし,

注射器にて強制的に胃内に注入，1, 3, 5, 9, 12 及び 24 時間後股動脈から瀉血致死せしめ，可及的速やかに各臓器を摘出し，濾紙にて附着せる血液を充分に吸い取り，大腸及び小腸は水洗し各臓器の重量を湿潤量にて測り，蒸留水を加え 8 cc とし homogenate を作製，これに 15% 三塩化錯酸水 2 cc 加え充分混和し濾紙で濾過する。濾液 3 cc をとりこれに 2NHCl 1 cc 加え，以下血中遊離濃度測定と同様な方法で行つた。S 剤を投与しない健康なマウスの各臓器を同様に操作し盲検とした。尚，各測定値は 3~4 匹のマウスの平均値である。

実験成績

I. 抗菌力

最小発育阻止濃度は第 2 表及び第 3 表に示す通りであり，一般菌に就いては各 S 剤間に若干の相異が見られる様であるが，殆んど試験管内抗菌力は同程度と言える。分離赤痢菌及び EWING の標準株に就いても各 S 剤間に抗菌力の差異が殆んどなく，Sulfisomidine に感受性の菌は他の S 剤にも感受性であり，逆に耐性あるものは他の S 剤でも耐性が認められる。然かも EWING の標準株では，その最小発育阻止濃度が 6.25 mcg/cc 以下であるのに，分離赤痢菌では 25 mcg/cc 以上である。

II. 臓器内濃度

1. 血中濃度 (第 4, 5, 6, 7 表)

Sulfamethoxy-pyridazine : 3 時間目に 57.9 mg/dl の peak を示し，それ以後は徐々に減少，9 時間目には MS-53 を凌駕する。

MS-53 : 血中濃度は急速に増加し，peak は 1 時間目にあり他の 3 剤より高く 75.4 mg/dl の高濃度を示す。その減少は 5 時間目以後に比較的急速である。

第 2 表 Bacteriostatic effect *in vitro* (mcg/cc)

Species of Bacteria	Bacteriostatic Concentration			
	Sulfa-methoxy-pyrida-zine	MS-53	Sulfa-phenaz-ole	Sulfiso-midine
<i>B. subtilis</i> MD-15	25	6.25	3.12	25
<i>Staphyl. aureus</i> 209 P	12.5	50	0.78	0.39
<i>S. paratyphi</i> A	50	100	100	25
" B	>100	>100	>100	>100
<i>S. typhi</i>	3.21	12.5	12.5	1.56
<i>Kleb. pneum.</i>	>100	>100	100	50
<i>Pseud. aerugi</i>	>100	>100	>100	50
<i>E. coli</i> O-55	0.78	1.56	0.39	0.19
<i>Sh. flex.</i> 2a (Ewing)	6.25	1.56	6.25	1.56
" 3a (")	6.25	3.12	6.25	3.12
" var. Y	0.76	0.38	0.38	0.19

第 3 表 (mcg/cc)

		Bacteriostatic Concentration			
		Sulfa-methoxy-pyrida-zine	MS-53	Sulfa-phenaz-ole	Sulfiso-midine
1.	<i>Sh. flex.</i> 3a	50	25	25	50
2.	" 3a	25	25	25	50
3.	" 3a	100	100	100	100
4.	" 3a	100	100	100	100
5.	" 3a	>100	>100	>100	>100
6.	" 2a	>100	>100	>100	>100
7.	" 2a	>100	>100	>100	>100
8.	" var. Y	>100	>100	>100	>100
9.	" var. Y	>100	>100	>100	>100
10.	<i>Sh. sonnei</i>	>100	>100	>100	>100

Sulfaphenazole : Peak は 1 時間目，濃度は前 2 者の 1/2 以下であるが，9 時間目迄殆んど同濃度で持続し，9 時間目以後は MS-53 に匹敵する。

Sulfisomidine : Peak は 3 時間目で濃度は前者と略々同じであるが，5 時間目以後急速に減少する。濃度順は，5 時間目迄は MS-53 > Sulfamethoxy-pyridazine > Sulfaphenazole = Sulfisomidine，それ以後は Sulfamethoxy-pyridazine > SM-53 = Sulfaphenazole > Sulfisomidine である。

2. 脳組織中濃度 (第 4, 5, 6, 7 表)

新しい S 剤は Sulfisomidine よりいづれも著明に高濃

第 4 表 臓器内濃度 (mg/dl) 遊離型

時間	Sulfamethoxy-pyridazine (Lederkyn)							
	血中	脳	肺	肝	脾	腎	大腸	小腸
1	51.1	22.9	49.3	52.5	49.4	53.0	26.3	21.0
3	57.9	26.6	52.1	58.6	40.1	55.5	26.9	21.4
5	50.1	32.2	62.3	62.4	49.7	67.0	32.6	19.2
9	36.9	20.2	53.5	36.9	34.1	53.7	29.2	12.7
12	26.4	15.1	29.0	25.6	27.6	29.4	16.5	8.6
24	4.9	0.8	5.2	3.7	2.2	4.5	2.1	1.2

第 5 表 臓器内濃度 (mg/dl) 遊離型

時間	MS-53 (Sinomin)							
	血中	脳	肺	肝	脾	腎	大腸	小腸
1	75.4	16.6	53.9	47.5	40.0	54.1	29.3	27.3
3	61.2	25.5	48.2	40.5	35.7	52.5	28.5	19.4
5	63.8	24.4	50.9	39.1	51.5	52.6	26.3	22.8
9	23.2	10.2	19.4	11.6	15.2	28.7	11.3	7.7
12	16.1	7.2	14.6	9.8	10.2	17.8	7.5	5.8
24	6.5	1.6	4.9	1.8	0.8	5.6	2.9	1.6

第6表 臓器内濃度 (mg/dl) 遊離型

Sulfaphenazole (Orisul, Merian)								
時 間	血中	脳	肺	肝	脾	腎	大腸	小腸
1	27.9	6.5	27.3	23.1	19.3	28.2	16.5	14.0
3	25.4	10.0	28.5	24.4	22.7	28.8	15.4	13.0
5	22.3	9.5	26.6	18.3	19.8	29.9	19.3	9.4
9	21.5	9.1	21.3	17.2	18.1	25.6	13.0	7.8
12	14.2	6.2	16.6	12.7	14.8	25.4	10.9	6.7
24	3.0	0	1.5	2.1	0	3.1	1.5	1.2

第7表 臓器内濃度 (mg/dl) 遊離型

Sulfisomidine (Domian)								
時 間	血中	脳	肺	肝	脾	腎	大腸	小腸
1	27.3	2.9	26.0	22.9	25.9	35.3	14.1	18.0
3	28.5	6.3	27.5	30.2	27.5	51.2	22.4	22.5
5	18.0	3.1	19.1	14.7	16.3	25.8	15.4	8.8
9	5.5	0.6	1.8	1.8	0	2.3	2.6	1.1
12	4.3	0	0	1.6	0	1.3	1.0	0.4
24	2.2	0	0	0.7	0	0.5	0.3	0.2

度で、その差は他臓器に見られぬ位顕著である。即ち、

Sulfamethoxyypyridazine: Peak は5時間目の 32.2 mg/dl で、同時間の Sulfisomidine の10倍の濃度を示す。濃度の減少は徐々に、12時間目には尚 15.1 mg/dl、24時間後にも認められる。

MS-53: 3時間目に最高の 25.5 mg/dl を示し Sulfisomidine の4倍の濃度に達するが、5時間目以後比較的急速に減少する。

Sulfaphenazole: 前2者の 1/2 以下の濃度であるが、Sulfisomidine の約2倍で、peak は3時間目の 10.0 mg/dl、12時間目迄殆んど減少しないが24時間後には認められない。

Sulfisomidine: 上記3剤より著しく低濃度で、3時間目の peak に於てさえ 6.3 mg/dl で12時間後には既に認められない。濃度順は、Sulfamethoxyypyridazine > MS-53 >> Sulfaphenazole > Sulfisomidine である。

3. 肺組織中濃度 (第4, 5, 6, 7表)

Sulfamethoxyypyridazine: 1時間目は MS-53 より若干低い、それ以後は他の3剤を遙かに凌駕し、5時間目の peak には 62.3 mg/dl、9時間目には 53.5 mg/dl で同時間の MS-53 及び Sulfaphenazole の約2倍、Sulfisomidine の約30倍の高濃度で持続時間も長い。

MS-53: Peak は1時間目の 53.9 mg/dl で前者を凌ぐが、5時間目以後は急速に減少し Sulfaphenazole と同程度となる。

Sulfaphenazole, Sulfisomidine: 3時間目迄略々同濃

度で共に peak は3時間目にあるが、それ以後前者が12時間後迄濃度の低下は徐々に反し、後者は5時間目以後急速に減少し12時間後には認められない。濃度順は Sulfamethoxyypyridazine > MS-53 >> Sulfaphenazole > Sulfisomidine である (⇔…5時間目以後)。

4. 肝組織中濃度 (第4, 5, 6, 7表)

Sulfamethoxyypyridazine: 他の3剤よりいずれの時間に於いても高濃度で、peak は5時間目の 62.4 mg/dl である。

MS-53: 1時間目に既に最高濃度の 47.5 mg/dl を示し、5時間目迄は徐々に減少するが、それ以後は急速に低下し Sulfaphenazole より低くなる。

Sulfaphenazole, Sulfisomidine: 5時間目迄両者殆んど同濃度で、peak はいずれも3時間目にあり各々 24.4 mg/dl、30.2 mg/dl で同時間の前2者より相当低濃度である。Sulfaphenazole が12時間後迄顕著な濃度の低下を見ないのに、Sulfisomidine は5時間目以後急速に減少する事は他の臓器に於けると同様である。濃度順は、5時間目迄は Sulfamethoxyypyridazine >> MS-53 > Sulfaphenazole > Sulfisomidine である。

5. 脾組織中濃度 (第4, 5, 6, 7表)

Sulfamethoxyypyridazine, MS-53: 1時間目は各々 49.4 mg/dl、40.0 mg/dl であるが、3時間目及び5時間目は両者殆んど同濃度で、いずれも peak は5時間目にある。9時間目以後は前者が比較的高濃度を長く維持するに反し、後者は急速に減少する。

Sulfaphenazole, Sulfisomidine: 共に3時間目に peak があり、各々 22.7 mg/dl、27.5 mg/dl で、前者は24時間後、後者は9時間後に既に認められない。濃度順は3時間目迄は Sulfamethoxyypyridazine > MS-53 > Sulfisomidine > Sulfaphenazole、それ以後は Sulfamethoxyypyridazine >> Sulfaphenazole > MS-53 > Sulfisomidine である。

6. 腎組織中濃度 (第4, 5, 6, 7表)

Sulfamethoxyypyridazine, MS-53: 1及び3時間目は略々同濃度であるが、前者はその後増加し5時間目には 67.0 mg/dl の peak を、9時間目にも尚 53.7 mg/dl の高濃度を示す。後者の peak は1時間目で、以後5時間目迄殆んど同濃度で持続するが、その後は比較的急速に減少する。

Sulfisomidine 1及び3時間目は他臓器に於けるよりも特に濃度が高く、3時間目の peak には 51.2 mg/dl と前2者に匹敵する濃度を示すが、それ以後は急減する。

Sulfaphenazole: Peak は5時間目の 29.9 mg/dl で、

第9表 各S剤臓器内濃度の血中濃度に対する比
(24時間平均値)

	血中	脳	肺	肝	脾	腎	大腸	小腸
Sulfamethoxy- pyridazine	1	0.5	1.1	1.0	0.8	1.1	0.6	0.3
MS-53	1	0.3	0.8	0.6	0.6	0.9	0.5	0.3
Sulfaphenazole	1	0.3	1.0	0.8	0.7	1.2	0.7	0.5
Sulfisomidine	1	0.1	0.6	0.6	0.5	1.1	0.5	0.4

2) 血中濃度を1とした場合の諸臓器内濃度の比(第9表)

上記の比を24時間の平均値で示すと、

Sulfamethoxypyridazine: 腎、肺及び肝が血中濃度と等しいか又はそれ以上で、小腸以外のその他の臓器も他の3剤に比し臓器内濃度の比が高く、本剤の臓器への移行が良好である事を示す。

MS-53: 血中濃度に対する臓器内濃度の比は総て1以下で、本剤の臓器への移行は前者程良好ではない様に思われる。

Sulfaphenazole: 腎及び肺が1又はそれ以上で、血中濃度に比し、臓器への移行は比較的良好と思われる。

Sulfisomidine: 腎のみが1以上で、臓器への移行は他の3者より劣る。

各S剤に就き、この比を臓器別にみると、その総の一番著明な臓器は脳組織である。即ち、Sulfisomidineが0.1であるのに、Sulfamethoxypyridazineは0.5、MS-53及びSulfaphenazoleは0.3で、いずれも前者より大で、特にSulfamethoxypyridazineは全血中濃度の1/2に及ぶ濃度を示し、他の3剤及びSulfathiazole、Dimethylpyrimidineの0.3、0.2を上廻っている。Sulfamethoxypyridazineの脳脊髄液中の濃度は血中濃度の50%と言われ、MS-53のそれはSulfisoxazoleの2~4倍^{12,14)}と報告されている事と併せ考えると、新しいS剤の脳組織への移行が良好な事はその特長の1つと思われる。

(3) 臓器別各S剤の比較

各S剤を通じ最も高濃度に証明されるのは腎であり、この事はS剤のみでなく抗生物質にもみられる²¹⁾。これは腎が排泄器管である事から首肯される。Sulfisomidineが3時間目には、他臓器に較べ非常に高濃度を示し、その後急速に減少するが、これは本剤の排泄の速やかな事を示している。次に高濃度を示すのは、肺、肝であり、濃度順も概ね、Sulfamethoxypyridazine、MS-53、Sulfaphenazole、Sulfisomidineの順で、血中濃度の高いS剤は臓器濃度も高い。

(4) 諸臓器間の濃度差(第10表)

最低濃度の臓器の値を1とし、これに対する各臓器の濃度比を3時間目の値で求めてみると、

Sulfamethoxypyridazine	1.2~2.7
MS-53	1.3~3.2
Sulfaphenazole	1.3~2.9
Sulfisomidine	3.6~8.1

で、新しいS剤はいずれも各臓器の濃度差が小さく、各臓器に平均して分布している事が判る。これに反し、Sulfisomidineでは濃度差は前3者に比し大で、S剤の種類に依り臓器の親和性を異にするものではないかと思わせる。

第10表 各S剤臓器内濃度比
(最低濃度の臓器の値を1とし3時間目の値で比較)

	血中	脳	肺	肝	脾	腎	大腸	小腸
Sulfamethoxy- pyridazine	2.7	1.2	2.4	2.7	1.9	2.6	1.3	1.0
MS-53	3.2	1.3	2.5	2.1	1.8	2.7	1.5	1.0
Sulfaphenazole	2.5	1.0	2.9	2.4	2.3	2.9	1.5	1.3
Sulfisomidine	4.5	1.0	4.4	4.8	4.4	8.1	3.6	3.6

以上、新しいS剤はSulfisomidineに比し、抗菌力は略々等しいが、血中、臓器内濃度いずれも高く、その持続時間の長い事を認め、いわゆるLong acting sulfa drugに属する事が証明された。従つて従来のS剤の如く頻回に内服する必要もなく、投与量も当然少なくてよいと考えられるが、本実験は動物実験であり、その投与量も一般に人体に於ける治療用量を遙かに超えた大量であるので、この結果を直ちに人体に適用は出来ないが、少くとも新しいS剤療法への重要な示唆になると信ずる。

結 論

最近登場した新しいS剤、Sulfamethoxypyridazine、MS-53及びSulfaphenazoleと、従来のS剤、Sulfisomidineとの抗菌力及びマウスの血中、臓器内濃度を比較し、次の結論を得た。

1) これらS剤間の抗菌力の差は余り顕著でなかつた。

2) 新しいS剤はSulfisomidineに比し、血中及び諸臓器内濃度はいずれも高く、持続時間も長く、その傾向はSulfamethoxypyridazine、MS-53、Sulfaphenazoleの順に著明であつた。

3) 新しいS剤は臓器への移行が良好で、特に脳組織に於いて顕著であつたが、特定の臓器へ局在する傾向は認められなかつた。

(本論文の要旨は、第7回日本化学療法学会総会に発表)

した。)

擱筆に当り、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた桂教授に深甚なる謝意を表する。

文 献

- 1) DOMAGK, G.: Klin. Wschr. 16: 1412, 1937.
- 2) R.L.NICHOLS, W.F.JONES, Jr. & M.FINLAND: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 92: 637, 1956.
- 3) J. G. PAREKH, *et al.*: J. Am. Med. Assoc. 168: 1799, 1959.
- 4) W. F. JONES, Jr., M. ZIDI, G. R. CHERRICK & M. FINLAND: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 95: 642, 1957.
- 5) M. FINLAND, W. F. JONES, Jr., M. ZIDI & G. R. CHERRICK: Am. J. Med. Sci. 234: 505, 1957.
- 6) R. R. ROEPKE, T. H. MAREN & E. MAYER. Ann. New York Acad. Sci. 69: 457, 1957.
- 7) L. NEIPP, W. PADOWETZ, W. SACKMANN & J. TRIPOD: Schweiz. Med. Wschr. 88: 835, 1958. *ibid.* 88: 858, 1958.
- 8) 西村治雄, 他: 塩野義研究所年報, 7 (1): 307, 1957.
- 9) 金井泉: 臨床検査法提要.
- 10) 津田恭介: 日本薬学雑誌, 62: 362, 1942.
- 11) 木村光雄, 他: 最新医学, 14 (6): 63, 1959.
- 12) 酒井克治, 他: 最新医学, 14 (3): 204, 1959.
- 13) 藤野恒三郎, 他: 最新医学, 14 (1): 329, 1959.
- 14) 松村忠樹, 他: 最新医学, 14 (2): 73, 1959.
- 15) 真下啓明, 他: 最新医学, 14 (2): 82, 1959.
- 16) 中沢進, 他: 最新医学, 14 (4): 273, 1959.
- 17) 植村一郎, 他: 最新医学, 14 (4): 280, 1959.
- 18) 大久保泥, 他: 最新医学, 14 (3): 199, 1959.
- 19) H. GOLDHAMMER. Dtsch. Med. Wschr. 83: 1488, 1958.
- 20) 山本研二郎, 他: 最新医学, 14 (11): 195, 1959.
- 21) 藤本安男: J. Antibiotics 9 (6): 272, 1956.