

例も10日以内に自覚的諸症状の改善が認められている。腹水の消褪日数は1例14日、他の1例20日、胸水の消褪は7例中2例2週前後、3例3週前後、他の2例48日前後である。又腹膜炎後の胸腔ブロックの発生、腹膜炎後の腹膜癒着等の症状は認められず、肋膜炎においては2例に肋膜癒着、肝臓形成等のレ線所見を認めるも、他の5例は後遺症を残さず治癒としており、副腎「ス」による滲出機転の抑制並びにフィブリンの析出阻止という効果が期待され得るものと考えられた。無効と思われた2症例は何れも発病3週以上経過せるもので、いわゆる急性炎症性時期における使用の適応を失したものと思われる。副作用として腹膜炎の1例に心悸亢進を投与1週後に認めた他に副作用は認めなかつた。副腎機能検査では併用前に明かな機能不全を認めたもの1例、併用後では併用前に比し好酸球減少率の低下せるもの6例、うち4例はACTH試験による17KSの増加率も低下し機能不全の徴が認められた。海猿結核症に対し抗結核剤(SM及びKM 10 mg)とPSL (0.25 mg)の単独及び併用療法を施行したが、脳下垂体組織像においては、感染群は健康海猿に比し好酸性細胞の減少及び好塩基性細胞と嫌色素細胞の増加が認められ、又副腎の組織像も一般臓器の病変著明なるもの程変化がつよく、うつ血、細胞変性があり、又束状層網状層における脂肪顆粒の減少が著明であるが、何れにしてもこれら両組織像に対するPSLの影響はとくに認められず、結核感染による影響の方が強いように思われた。

(41) Sulfonamide 剤の作用機作と細菌の Sulfonamide 耐性の機序

横 田 健・秋葉朝一郎
東京大学医学部細菌学教室

Sulfonamide 剤 (SA) 感性及び耐性の大腸菌、葡萄球菌を casein-hydrolysate を含む半合成培地中に培養し、それぞれの菌体外及び菌体内 *p*-aminobenzoic acid (PAB), pteridine(s) (Pt), folic acid(s) (FA), tetrahydrofolic acid (CF) を微量定量し、次の如き結果を得た。

(1) SA は細菌増殖中の葉酸の生合成を阻害する。

(2) Cell-free extract による pteridine と PAB の結合による pteric acid の生合成は SA により阻害され、その阻害作用は PAB により competitive に antagonize される。

(3) SA 耐性株は SA-感性株に較べ 5~10 倍量の菌体内 Pt, FA 及び CF を含む。

(4) SA-耐性株より分離された AICAR-transformylase はその prosthetic group として感性株の数倍の

formyl-tetrahydrofolic acid を酵素中に含む。したがって外から加えられる N^{10} -CHO-THFA の transformylation 促進作用は感性菌に対する方が強い。耐性菌の本酵素は既に多量の N^{10} -CHO-THFA によつて飽和されているものと考えられる。

以上の結果より細菌の SA 耐性は菌体内の pteridine 産生能増進により、SA 存在下でも充分量の FA, CF を生合成できるためと思われる。

(43) 新サルファ剤 Methofazine (Sulfamethomidine : SA-412) の基礎的研究

小林宏司・安田晃三・甲和良夫
田辺製薬大阪研究所

Sulfonamide の N^1 置換誘導体が抗菌力の増強、副作用の軽減、有効濃度の持続性等を目的として多くの製剤が合成され治療に用いられて来た。既に Sulfadimethoxine (SDM), Sulfamethoxypyridazine (SMP) 等の長時間作用性については実験的、臨床的にも従来のサルファ剤に較べて優秀な効果が認められている。私達は Sulfadimethoxine と Sulfisomidine (SID) の特色を生かす目的で合成された Sulfamethomidine (SA-412) の基礎的な実験を行ない、主として SDM, SID と比較検討した結果の一部を報告する。

(1) 化学的性状及び溶解度

SA-412 は N^1 -(6'-methoxy-2'-methyl-pyrimidine-4'-yl) sulfanylamide の化学名で示される構造を有し、SID と SDM の中間に位する。一般名を Sulfamethomidine と呼ぶ。

37.5°C, 24 時間振盪した磷酸緩衝液中の溶解度は pH 4.5~6.0 では SID が 170~190 mg/dl, SDM が 13~15 mg/dl, SA-412 は 60~80 mg/dl, N^4 -Acetyl-SA-412 は 20~30 mg/dl を示し、pH 6.5~7.3 では SID が 200~250 mg/dl, SDM が 15~50 mg/dl, SA-412 は 80~120 mg/dl, N^4 -Acetyl-SA-412 は 30~50 mg/dl を示す。即ち SID は酸性域からアルカリ性域に至る間に溶解度の急増が少ないが SA-412, N^4 -Acetyl-SA-412 及び SDM は弱酸性ないし中性域から溶解度の急増が認められる。一方 Moscher vehicle として知られる合成尿についても同様な実験を行なった結果、何れも磷酸緩衝液中より溶解性は増加する。即ち pH 4.0~6.0 では SID が 180~230 mg/dl, SDM が 8~20 mg/dl, SA-412 は 60~120 mg/dl, N^4 -Acetyl-SA-412 は 30~40 mg/dl を示し、pH 6.5~7.0 では SID が 280~340 mg/dl, SDM が 70~230 mg/dl, SA-412 は 160~260 mg/dl,

N⁴-Acetyl-SA-412 は 70~120 mg/dl の溶解性を示す。SA-412 は溶解度においても SDM と SID の中間に位し、N⁴-Acetyl-SA-412 も可成りの溶解性を示すことから腎及び尿路系の障害の原因となる点について有利な特色を有していると考えられる。

(2) 試験管内及び生体内抗菌力

半合成培地に種々の菌を接種培養し添加した各サルファ剤の最小発育阻止濃度を測定した結果は各サルファ剤ともその優劣はつけ難く、SA-412 は SID, SDM と同等の抗菌性が認められた。一方マウスに I 型肺炎双球菌を感染させて実験的感染症に対する感染防禦力を生存率から夫々の ED₅₀ (50% Survival dose) を求めると SID が 2,450 mg/kg, SDM が 700 mg/kg, SA-412 は 780 mg/kg となり、SA-412 は SDM と同等の感染防禦作用が認められた。

(3) 血 中 濃 度

a) 家兎に 0.5 g/kg を 1 回経口投与後 2, 4, 8, 24 の各時間毎に血漿中濃度を測定した結果は最高血漿中濃度到達時間は SA-412 は 4 時間目であるのに対し、SID は 2 時間目、SDM は 8 時間目、SMP は 2 時間目である。又 24 時間目では SDM が (F) 9.7 mg/dl, (T) 14.4 mg/dl で最も高く、SA-412 の (F) 7.3 mg/dl, (T) 11.9 mg/dl がこれに次ぎ、SMP も (F) 6.7 mg/dl, (T) 11.3 mg/dl を示すが SID は 12 時間目に (F) 2.4 mg/dl, (T) 5.9 mg/dl を認めるに過ぎない。又血漿中のアセチル化は SA-412, SDM は最も少なく SID に比較的多く認められた。

b) 健康人に 0.5 g を 1 回経口投与後 2, 4, 8, 24 の各時間毎に血漿中濃度を測定した結果は最高濃度到達時間は家兎の場合と同様に SA-412 は 4 時間目に、SID は 2 時間目、SDM は 8 時間目、SMP は 4 時間目である。しかし乍らその濃度は SA-412 が (F) 5.0 mg/dl, (T) 5.7 mg/dl に対して SID は (F) 3.8 mg/dl, (T) 4.4 mg/dl, SDM は (F) 2.6 mg/dl, (T) 3.0 mg/dl, SMP は (F) 5.1 mg/dl, (T) 5.9 mg/dl を示し(各々 4 時間値)、SA-412, SMP は明らかに高濃度に存在することが認められる。又 24 時間後においても SA-412, SMP は高く、SDM はこれに次ぎ SID は 12 時間目においてこれらの濃度に及ばないことが認められた。アセチル化については SDM が最小で SA-412 がこれに次ぎ比較的アセチル化を受ける割合が他のサルファ剤に較べて少ない。

c) 健康人に SA-412 の 1.0 g を 1 回経口投与した場合の血清中遊離型の持続状態は 4 時間目で最高濃度 12.5 mg/dl, 8 時間目 12.1 mg/dl, 24 時間目 5.7 mg/dl を示し、long acting は充分に達せられている。

d) 健康人に SA-412 の 1.0 g を 1 回経口投与後 24,

48, 72 の各時間毎に 0.5 g づつ投与し 8, 24, 32, 48, 56, 72, 80, 96 時間目に血漿中の総量及び遊離量を測定した結果 5~8 mg/dl の範囲内で濃度を上下し乍ら維持し蓄積作用は全く認められない。

(4) 尿 中 排 泄

家兎に 0.5 g/kg を経口投与した際の 24 時間内に排泄される量は投与量に対して総量の排泄率は SA-412 が 41%, SID 87% と最も多く、SDM 32% と最も少ない。又アセチル化は SA-412 が 44% で最小、SID 86% で最大、SDM は 75% 認められた。一方健康人に 0.5 g 1 回投与した際の 24 時間内に排泄される量は家兎の場合とやや異なり SA-412 は総量 58%, SID 87.3%, SDM 31.1% が排泄され、SID が最も短時間内に排泄されることが認められ、SA-412 はこれに次いでいる。又アセチル化は SA-412 が最も受け難く、SDM, SID がこれに次ぐが何れも 30% 内外で比較的アセチル化は受けな

(5) 組 織 内 濃 度

ラットに 0.25 g/kg を経口投与後 2, 4, 6, 16, 24 の各時間毎に瀉血屠殺し各群の血液、腎、肝、肺、脳の各組織中の測定を行なった結果、SA-412 は短時間内に各組織に高濃度に移行分布し蓄積は少なく腎に比較的多く集積し排泄の良好なことを示している。SID は各組織への移行は短時間内に分布するが低位で排泄も早い。又 SDM は血中濃度の場合と同様に移行分布が遅れ、比較的に長く各組織に集積し短時間内では腎より肝に多く存在することが認められた。

マウスに 0.5 g/kg を経口投与後各時間毎に全身と糞尿を分けて体内量及び体外量を測定した結果 SID は体内貯溜も短時間で排泄も早く SDM は投与後数時間内は体内に長く貯溜し、排泄は徐々にその消長は 36 時間以上を要する。一方 SA-412 は 24 時間内は比較的高く体内に貯溜するがその間体外への排泄も適当に進み 24 時間以後は体内からの排泄は比較的に早い。従つて血中持続、尿中排泄、組織分布の各結果の妥当性を示している。

(6) 急 性 毒 性

マウスに SA-412, SID, SDM を経口、皮下、静脈の各投与別に夫々の LD₅₀ を求めた結果は、経口投与では何れも 2.5 g/kg 以上で死亡例を認めず、皮下注射では SID が 2.5 g/kg で最も弱く SDM 1.1 g/kg, SA-412 は 0.77 g/kg、静脈内注射では SID 1.9 g/kg, SDM 1.2 g/kg, SA-412 0.65 g/kg と皮下、静脈投与では SA-412 が他の 2 剤よりも毒性は強く認められたが量的に相当な大量であり実際の使用量から考えると先づ問題はないと考えられる。又ラットに SA-412 の 0.025 g/kg, 0.2 g/kg の 2 投与量を 84 日間連日経口投与した結果は発育、

尿所見、血液像及び病理組織所見にも全く異常は認められず毒性の原因となる障害は認められない。

(7) 総 括

以上を総括すると SA-412 は SID, SDM の中間的な構造を有し溶解性も同様に SID に次いで可成り溶解度は良く、抗菌性は比較的広く抗感染力も良好である。又血中には高濃度に長く持続し適当な排泄を示し連用による蓄積性は認められない。急性毒性は経口投与を除いて皮下、静脈投与では他剤よりやや強く認められたが、SID, SDM の特徴を兼備し、良好な持続と適当な排泄、アセチル化の少いサルファ剤であると考えられ臨床成績と相俟つてその効果は期待し得るものと考ええる。

(44) Pyridazine 誘導体の抗菌作用について

宮 沢 文 雄・橋 本 泰 而
岩 原 繁 雄・板 井 孝 信
国立衛生試験所
中 村 正 夫
伝 染 病 研 究 所

演者らは国立衛生試験所製薬研究部において合成した Pyridazine 系の薬物について、細菌に対する抗菌作用を試験管内の実験により検討した。

実験に用いた薬物は Pyridazine および Aminopyridazine 類 6 種, Alkoxypyridazine 類 11 種, Pyridazine N-oxide 類 8 種, Nitropyridazine N-oxide 類 6 種, Purine 類似体 3 種, 計 34 種である。

先ずブドウ球菌、大腸菌、赤痢菌の 3 菌株を用いて抗菌作用を有する薬物をスクリーニングしたところ、4-nitropyridazine 1-oxide およびその 3, 6 の位置を methyl 化あるいは Alkoxy 化した誘導体に特に抗菌力を示すのが観察されたが、N-oxide 化されない薬物および Nitro 基を有しない薬物、Purine 類似体などには抗菌作用はみられなかった。

次いでこの抗菌力の認められた薬物について 25 種の菌を用い、発育阻止濃度を測定し、抗菌スペクトルについて考察した。すなわち 4-nitropyridazine 1-oxide および 3, 6-dimethyl または 3, 6-dimethoxy-4-nitropyridazine 1-oxide は緑膿菌、霊菌など、2, 3 の菌株を除いて大体グラム陰性菌およびグラム陽性菌ともに 10~30 mcg/ml で発育を抑制している。しかし 3, 6 位の置換基の炭素数が増すと、グラム陰性菌への抗菌力は低下し、逆にグラム陽性菌への抗菌力は増強された。すなわちブドウ球菌、枯草菌その他 Hemophylic な菌には 1 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止した。このグラム陽性

菌への抗菌作用も、3, 6-dipropoxy-4-nitropyridazine 1-oxide において最高値を示し、3, 6-dibutoxy-4-nitropyridazine 1-oxide になると若干低下する傾向を示した。次いで上記 6 種の薬物について、3, 6 位の置換基が、4 位の Nitro 基の活性度におよぼす影響を調べた。すなわち pH 7.2, 37°C の条件下で、薬物と Thioglycolic acid とを作用せしめ、発生した亜硝酸を Diazo 試薬で発色せしめた。その結果、亜硝酸量は 3, 6-dimethoxy-4-nitropyridazine 1-oxide が最も多く、3, 6-dimethyl-4-nitropyridazine 1-oxide が最も少ない値を示した。この Nitro 基の活性度と抗菌作用との関連性については特に顕著な特徴は認めなかった。

(45) スルファジメトキシンの試験管内抗菌作用

大 家 宏・武本紀久子
丸山ふじ子・佐野 肇
中 外 製 薬
岩 田 和 夫
東 大 細 菌

スルファジメトキシンの抗菌スペクトル、感受性ディスク、及び本剤に対する耐性獲得等について、他の持続性サルファ剤（スルフィソミジン、スルファメトキシピリダジン）及びスルフィソキサゾールとの比較において系統的に調べたのでその成績を報告する。

スルファジメトキシンは試験管内で、諸種のグラム陽性、陰性菌にすぐれた抗菌作用を有する。ただし真菌並びに原虫に対しては、殆んど無効である。またその抗菌作用は、肉エキス、ペプトン、血清、PABA によつて低下する。これらの点は、他の上記検体とはほぼ同様である。

われわれは、スルファジメキシンの諸種誘導体を合成し、その抗菌作用を調べたが、原検体にまさるものはなかった。

また、本剤並びに他の化学療法剤のグルクロナイドを合成し、カップ法並びに重層法によりブドウ球菌に対する発育阻止作用を調べた結果、グルクロナイド体は抗菌力の低下を来すものがあつた。チビオングルクロナイド、チオウレアグルクロナイド及び、これらの誘導体の抗結核菌作用は原物質と同様である。INAH グルクロナイドが INAH に較べ、カップ法で強い抗菌力を示す点については、今後の検討にまちたい。

本剤に対する病原菌の耐性獲得は、スルフィソキサゾール、スルファメトキシピリダジンと較べ、菌株により多少の差はあるが、ほぼ同様であつた。またこれら耐性菌の間には、交叉耐性が認められた。

更に本剤の感受性ディスク調製の可能性について検討し、寒天平板稀釈法による発育阻止濃度、寒天中拡散性、及び寒天平板稀釈法による感受性と、ディスク法によるそれとの相関係数がほぼ類似し、また、両剤ディスクが各種化学療法剤耐性菌に同様の挙動を示すことから、本剤ディスク調製の可能性が確かめられた。

〔45 追加〕 阿多実茂（名大細菌学）

スルファディメトキシンの抗結核菌作用について

イ) ヒト型結核菌は感受性重くキルヒナー培地3週間培養で 17.5~20 mcg/ml の最小発育阻止濃度を示す。ウシ型更にトリ型は感受性低し。

ロ) スルファディメトキシンの最も抗ヒト型結核菌作用が強くスルフィソメゾールも大差ないが、他の持続性サルファ剤は多少弱い抗結核菌作用を示す。

ハ) スルファディメトキシンの高濃度において殺菌効果を示す。

ニ) スルファディメトキシンはストレプトマイシンの抗菌力を協力的につよめ又 SM 耐性化に多少の抑制効果を示す。

持続性サルファ剤、特にスルファフェナゾール、スルファディメトキシンの *in vivo* における効果としては 200 mcg を腹腔内感染 6 時間前投与すると大腸菌、ブドウ球菌、連鎖球菌及び肺炎球菌のマウス実験的感染症に予防効果を示すし、又感染後 4 時間目に 100 mcg 続いて 24 時間毎に 50 mcg 宛を投与すると治療効果がみられる。感染と薬剤投与との間隔が短い程効果的である。

(46) 持続性サルファ剤の体液内濃度について

酒井克治・浜中良郎・乾 慶 助
光吉 聖・上道 哲・白羽弥右衛門

大阪市立大学医学部外科学教室

棚 野 義 博
塩 野 義 研 究 所

私どもは、5 種の長時間作用性薬剤、sulfamethoxy-pyridazine (LK), sulfadimethoxine (SL), sulfisomazole (SIM), sulfaphenazole (MR), 3-sulfanilamido-6-methylthiopyridazine (SY-I) を健康成人に内服させ、そのときの血中濃度、尿中排泄量を化学的および生物学的に定量して比較するとともに、それぞれの薬剤の血清蛋白結合率、尿中 glucronide 量をも測定したので報告する。

上記薬剤 1 g 内服後の血中濃度を化学的に定量したところ、LK, SY-I の示す血中濃度が最も高く、最高値 12~13 mg/dl を示し、24 時間後においてもなお、6~7

mg/dl が定量された。これに較べて SIM, MR の示す血中濃度は低く、SL はその中間であつた。しかし、生物学的に測定してみると、いずれの薬剤が示す血中濃度も低く、ピーク値は 3~5 mg/dl にすぎず、薬剤間の差異はあまり認められなかつた。

さて、試験管内で、10 mg/dl の薬剤血清溶液をつくり、限外濾過法を応用して、薬剤の蛋白非結合体量を算出し、5 種の薬剤と血清蛋白との結合率を測定した。その結果、LK 73%, SL 90%, SIM 51%, MR 78%, SY-I 95% であつた。また、同時にこの血清溶液中の薬剤量を生物学的に定量し、10 mg/dl の薬剤に対する比率を求めてみると、LK 40%, SL 30%, SIM 55%, SY-I 18% であつて、生物学的に検出される薬剤量は著しく低く、これは血清蛋白に結合された薬剤をのぞいた値に一致する。結局、血中の薬剤を生物学的に定量すると、蛋白に結合されていない薬剤が定量されることになり、前述の *in vivo* の示す生物学的定量値が、化学的定量値よりもいじりしく低いのは当然であろう。

さて、5 種の薬剤を内服した健康成人の排泄尿の paperchromatography を行ない、Bratton-Marshall 試薬で発色させると、もとの薬剤が示す Rf 0.9~1.0 とは全く異り、Rf 0.3~0.4 の部に陽性斑があらわれる。このものは、薬剤の glucronide であつて、その水溶性を利用して容易に定量しうる。

さて、従来体液内の薬剤を化学的に定量する場合には、これを遊離型と酢化型の 2 つに分けて測定していた。しかし、この分類によると、遊離型のなかに薬剤の glucronide も含まれたまま測定されるわけである。なお、尿中に排泄される薬剤の glucronide はほとんど抗菌力をもたないので、Koechlin のいう直接反応型（真の遊離型と glucronide）および間接反応型にわけ、直接反応型中の glucronide を真の遊離型とわけて定量すべきではないかと考えている。

5 種の薬剤 2 g を内服させ、24 時間以内に排泄された Bratton-Marshall 直接反応型のなかの glucronide 量は、LK (29%), SL (76%), SIM (47%), MR (92%), SY-I (34%) であつた。また、そのときの尿中薬剤を生物学的に定量し、直接反応型に対する比率を求めると、LK (60%), SL (18%), SIM (42%), glucronide はほとんど抗菌力をもたないので、Koechlin のいう直接反応型（真の遊離型、glucronide）および間接反応型（酸化型）にわけ、glucronide を分けて定量するのがよいのではないかと考えている。

5 種のサルファ剤 2 g を内服させ、24 時間以内に排泄された Bratton-Marshall 直接反応型のなかの glucronide 量は、LK (29%), SL (76%), SIM (42%),

MR (92%), SY-I (34%) である。また、そのときの尿中ス剤は SY-I (48%) であつて、尿中 glucuronide 量の多いものほど、生物学的定量値は低くあらわれた。

新しい分類法にしたがつて、ス剤内服後の排泄尿を検討してみると、抗菌力をもっている真の遊離型ス剤量は、LK (8%), SL (3%), SIM (12%), MR (4%), SY-I (5%) にすぎなかつた。

[46 追加] 棚野義 博 (塩野義研)

演者の認めた Sulfa 剤の glucuronide の中で Sulfadimethaine の glucuronide と考えられるもの (ロッシュ研究所に於て Sulfadimethaine-glucuronide と発表しているもの) 及び、私の単離した Sulfaphenazole の glucuronide と思われるものについて赤外吸収分析を行なつた所、両者に OH, COO⁻ C-O-の吸収が新たに出現し、おそらくこの吸収は glucuronic acid に由来するものと考えられ、赤外吸収上同一系統の化合物と云い得る。一方この Sulfaphenazole の glucuronide は酸性下にも比較的安定で 1 N, NaOH 加水分解で全くもとの Sulfaphenazole にもどる事を確認し、現在知られている N₄-glucuronide とはおもむきを異にするものでは無いかと考えている。

[46 追加] 青 河 寛 次 (京都府立医大婦人科)

Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole に比し Sulfaphenazole は、尿路感染症に対する治療効果が比較的劣る成績をえた。

Sulfa 剤の尿中排泄と治療効果が直ちに全て関連を有するとは考えられないが、しかし phenazol が尿中に極めて大量に glucuron 酸抱合されるとの報告と併せて考えて、今後の検討にまきたい。

[46 追加] 白羽弥右衛門 (大阪市立大学外科)

尿中サルファ剤濃度を、そのまま尿路感染症に対する効果にむすびつけて考えるのは、やはり危険だと思う。感染がある場所は尿路組織自体であるし、またわれわれが測定しているのは尿中サルファ剤だからである。

(47) サルファ剤の生物学的活性濃度 測定法ならびに測定成績 (第2報) (誌上)

金 沢 裕・倉 又 利 夫
新潟鉄道病院

わたくしどもは第5回日本化学療法学会東日本支部会で、市販の粉末培地 (Müller-Hinton 金沢変法培地: 感性ディスク用培地) を用い、*E. coli* K₁₂ 又は *Staph.* 209

P を検定菌として、薄層カップ法で、1日以内に完了しうるサルファ剤の生物学的微量測定法について報告した。また実際に Sulfisoxazole, Sulfisomezole, Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxine 投与時における後血中化学的遊離型濃度、生物学的活性濃度、化学的非蛋白結合型濃度、尿中化学的遊離型濃度、生物学的活性濃度を同時に比較測定し、それぞれの薬剤に一定の傾向のあることをしつた。

今回はその後さらに、本方法について検討を加え測定した成績について報告する。

1) 前回は Sulfaphenazole, Sulfadimethoxine の検定菌として、*Staph.* 209 P を用いたが、その後の実験で時に感度の劣る場合が経験された。*E. coli* K₁₂ 株を 0.02%~0.05% に接種して常にいずれも 2 mcg/ml, 10 倍稀釈血漿: 原血清 2 mg/dl まで測定しうることをしり、本株を他のサルファ剤と共通検定菌として用いられることをたしかめた。

2) Sulfamethizole についても本法により、最低 0.6 mcg/ml (20 倍稀釈血漿), 1.2 mg/dl 原血漿まで、他のサルファ剤と同様測定しえた。Sulfamethizole 投与時の化学的遊離型濃度と、生物学的活性濃度を測定したところ、その比は血漿中 59%, 尿中 59% 程度であつた。生物学的活性濃度の絶対値は、血中では他のサルファ剤に比して低く (2 g 服用後最高 3 mg/dl 程度)、尿中では現在まで検したサルファ剤中最高 (2 g 服用後最高 250 mg/dl 程度) の成績がえられた。

3) Sulfadimethoxine 内服時の尿中活性濃度に対する pH の影響を検した。pH 7.0~5.3 の磷酸 Buffer で、本剤内服時の尿、及び標準を 2 倍に稀釈し、生物学的活性濃度を測定した。pH 7.0 では 0.6~1 mg/dl, pH 6.0 0.6~1 mg/dl, pH 5.6 0.7~1.2 mg/dl, pH 5.3 0.8~1.6 mg/dl で、グルクロン酸抱合体が酸性で分解して、抗菌力を増すとの点はさらに検討を要すると考えられた。

4) ついで金沢がさきに、ペニシリンの生物学的迅速検定法として報告したと同様に、1% ブドウ糖加、前記液体培地に *Staph.* 209 P を検定菌として接種し、5 時間培養し、2,6-Dichlorophenol-indophenol を加えその還元度を 610 mμ の Filter を用いて比色し、標準サルファ剤含有のそれと比較して、被検体のサルファ剤濃度を測定する方法を試みた。本法では Sulfadimethoxine, Sulfisoxazole とともに 0.5~4 mcg/ml (20 倍稀釈血清): 原血清 1 mg/dl~8 mcg/dl が可検域であり、他のサルファ剤にも同様に用いうると思えられた。

(48) スルファジメトキシンの生体内 抗菌作用の検討

大 家 宏・武本紀久子・倉 石 弘 一

丸山ふじ子・佐 野 肇

中 外 製 薬

岩 田 和 夫

東 大 細 菌

化学療法剤は生体内で程度の差はあれ、不活性化されることが知られており、特にサルファ剤は血漿蛋白と結合して不活性化されることが報告せられている。

われわれはスルファジメトキシにつき血漿蛋白との結合性について検討してえた若干の知見を報告する。

スルファジメトキシを家兎に経口投与し、3時間後に採血、血漿を分離し、Blatton-Marshall 法にて総スルファジメトキシ量を定量し、これと同濃度になるよう試験管内にて血漿にスルファジメトキシを溶かし、この両者について、カップ法、ペーパークロマト法及び透析法にて遊離のスルファジメトキシ量を定量した。

この結果、カップ法及びペーパークロマト法では血漿に薬剤を溶かした場合よりも経口投与した場合の方が遊離のスルファジメトキシ量が多いことを知った。即ち血漿蛋白との結合は生体内において強くおこることが推定された。しかるに透析法ではいずれの場合も遊離スルファジメトキシ量は少く、定量法によりかなりの差があることを認めた。

本薬剤を経口投与した場合、血漿蛋白との結合が直ちに起るかどうかを調べてみたが、本薬剤が血中へ入ると同時にかなりの結合がおこるものと思われ、時間に関係なく常に 10% 前後の遊離率を示した。

血漿蛋白と結合したスルファジメトキシが生体のどの器官によつて遊離するかを調べる目的で、家兎に本薬剤を投与し、3時間後に採血、血漿を分離し、これに肝及び腎のホモジネートを添加し、37°C、1 hr 反応後、カップ法及びペーパークロマト法によりスルファジメトキシの遊離状況を調べたが、肝ホモジネートによつては全く反応せず、腎ホモジネートによつては約 50% の遊離のスルファジメトキシを認め、本剤は結合した血漿蛋白から腎臓で遊離することを知った。

本剤によるマウスの肺炎球菌並びに溶血連鎖球菌感染防禦効果をスルフイソキサゾールと比較したが、ED₅₀ はそれぞれ肺炎球菌感染において 127.1 mg/kg、645.7 mg/kg、溶血性連鎖球菌感染に対して 54.8 mg/kg 及び 64.0 mg/kg であった。

このように本剤が生体内において不活性化されるよう

な成績にもかかわらず、動物実験においては明かに有効であることをいかに説明すべきであるかについては、この生体内の不活性化に関してまず究明すべき問題の多いことが考えられる。

(50) 脊損患者の尿路細菌とスルファ メチゾール

近 藤 賢・松田紀雄

関東労災病院

尿路感染症は脊損患者の治療上極めて重要であるにもかかわらず、その本態も治療法も明らかになつていない点が多い。そこで脊損患者の尿路感染症の研究の第1歩として脊損患者の尿中細菌とスルファメチゾールとの関係を中心として検索を行なつたので報告する。

(1) 腎不全症例ではスルファメチゾールの血中濃度が上昇せぬという報告があるのでその検討を行なつた。

症例は NPN 87.5 mg/dl, PSP 2 時間値 8.5% の脊損患者である。3g 1 回服用後の血中濃度は 4~6 時間で最高となり、24 時間でも 9 mg/dl という高値であつた。尿中排泄量は服用後 12 時間で 0.89 g (29.6%)、24 時間で 1.59 g (53.1%) であつた。1 日 3g 4 分服を 7 日間続け、その第 4 日目における 0.75 g 服用後 2, 4, 6, 8 時間の血中濃度を測定したが、何れも 15 mg/dl 以上という高値であつた。

更に同程度の腎不全症例についても検査を行なつたが同様の結果をえた。

すなわち腎不全患者にスルファメチゾールを投与する時には血中濃度が上昇せぬことを心配するより、血中濃度が高くなりすぎ、排泄が遅延することに注意を払うべきである。

(2) 無熱ないし有熱の脊損患者 22 例につき尿検査：遠沈一検鏡—(増菌)—培養耐性検査—同定検査を行なつた。耐性検査は混合培養におけるディスク法で行なつた。腸内細菌株は KAUFFMAN (1959) の分類表により分類した。*Escherichia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia* の 5 種であつた。

分離菌株の種類及び頻度は、*Proteus* と *Staphylococcus albus* が最も多い。スルファメチゾールに対する感受性は 22 例中 1 例にのみ認められた。

(3) 耐性菌の感染症にその化学療法剤を投与することは無意味と思つたが、スルファメチゾールの吸収排泄検査のため毎日 3g 7 日間投与した 2 症例で投与前後の尿所見を比較した所、明らかな白血球の減少を認めたので 11 症例にスルファメチゾール毎日 3g 5~20 日間の投与を行なつてみた。1 症例に 2 回以上の検査を行ない、