

〔シンポジウム〕 持続性サルファ剤の臨床

昭和35年7月16日

(1) 内科領域

塩田 憲三

大阪市立大学医学部小田内科教室

I. 緒 論

抗生物質の輝かしい進歩発達の蔭にかくれていたサルファ剤を再評価しようという声がかれるようになったが、これは、抗生物質の普及につれて、次第に重篤な副作用があることがはつきりして来たこと及び、各種抗生物質に重耐性をもつ病原菌が増しつつあるので、これに対処して、サルファ剤で充分なものはこれで治療し、抗生物質は是非これを必要とする重篤な感染症のためにとっておこうという考えである。

しかし、従来のサルファ剤には、1日3~5gの大量を分服したり、或は胃腸障害、尿路障害等の副作用があつたりして難点が多かつた。

1956年 Lederle 社で Sulfamethoxyypyridazine (Lederkyn) が合成され、このものが1日1回の投与で長く血中濃度を持続することが発表されて以来、同様の薬理学的性質をもつたサルファ剤が陸續と登場しつつある。

我々が研究の対照としたものは、S. methoxyypyridazine (Lederkyn, Pyridazine), S. dimethoxine (Madribon, Abcid, Sulxin etc.), S. phenazole (Orisul, Merian), S. isomezole (Sinomin), S. thiomethylpyridazine (SY-1 吉富), S. methomidine (SA-412 田辺), S. isomiazole (E-438-001, May & Baker) の7種であり、前4者は既に市販され、後3者は試験中のものである。

II. 薬用量の検討

化学療法剤の用量は、投与後の血中濃度の高さとその推移から推定し得ることが多い。

我々もこの方法で前記サルファ剤を検討した。

1gを1回内服させた場合の血清内濃度（以後、血中濃度という）の時間的推移と、尿中排出の状態をしらべ、濃度測定には BRATTON-MARSHALL 法を用いた。

S. methoxyypyridazine 及び S. thiomethylpyridazine では服用4時間目、S. dimethoxine では6時間目、S. methomidine では2時間目が最高濃度となり、総濃度で10~12 mg/dlを示し、以後は時間の経過と共にゆる

やかに減少して、服用後24時間後においても7 mg/dl以上を保つ。(S. methoxyypyridazine 7 mg/dl, S. dimethoxine, S. methomidine 8 mg/dl, S. thiomethylpyridazine 10 mg/dl)。これに対して、S. phenazole, S. isomezole では最高濃度は服用4時間後ではあるが前4者に較べてややピークが低く、8~10 mg/dlで、しかも以後急速に減少して、12時間後で既に5 mg/dl程度に落ちる。S. isomiazole は両者の中間に属するといえる（4時間目がピークで11 mg/dl, 12時間目8 mg/dl, 24時間目5 mg/dl）。

尚尿中排出の状態をみると、血中濃度の持続性と尿中排出量とが逆相関の関係にあることがわかる。即ち、4剤 (S. methoxyypyridazine, S. dimethoxine, S. thiomethylpyridazine, S. methomidine) では24時間中の尿中排出量が服用量の26~45%であり、S. phenazole, S. isomezole では70~75%、中間に属したS. isomiazole では約50%である。このことは、サルファ剤の血中濃度持続は尿中への排出と密接に関係していることを示すものである。

ところで、サルファ剤が体内で抗菌力を発揮するためにはどの位の血中濃度を必要とするか、即ち、有効血中濃度とはどの程度であるかについては未だ決定的な意見はない。ANONの如く、10~15 mg/dlとすれば、4者といえども1日1回1gでは不充分となるが、TOWNSENDの如く7 mg/dlとすれば、4者は1日1g 1回、3者ではこれより頻回を必要としよう。即ち、4者は長時間持続性、3者の内S. phenazole, S. isomezole は中等時間持続性で、S. isomiazole はその中間で、むしろ前者に近い。

もつとも、組織での抗菌力を血中濃度で推定することが正しいかどうか、又、血中濃度の持続性と抗菌力の持続性とを同意義に解してよいかどうかは、DOMAGK等、ROEPKE等の異論のあるところであり、我々もこれについて若干の成績をもっているが、本日は時間の関係で省略する。後述する臨床成績を参照して、これらのサルファ剤は血中濃度と同様、抗菌力も持続するものと考えている。

さて以上の実験から初回量又は初日量の推定は可能であるが、尿中排出の状態から考えて、維持量を検討する必要がある。このことは尿路障害の点にからんで重要で

ある。

S. methoxy-pyridazine 及び S. dimethoxine の 1g を 1 回に、5 日間連用した場合の成績で、S. methoxy-pyridazine では、第 3 日まで血中濃度は漸時高くなり、第 3 日は初日の 2 倍近い濃度となり、以後この高濃度をつづける。S. dimethoxine ではこれ程著しくないが、やはり多少上昇傾向がみられる。このことは、尿中アセチル化合物の排出の多いものでは尿路障害のおそれが否定出来ない。

そこで、初日 1g、以後毎 24 時間毎に 0.5g を与えると、S. methoxy-pyridazine、S. dimethoxine、S. methomidine 共初日から第 5 日まで同程度の血中濃度を示す。

以上のことから、長時間持続性サルファ剤では第 1 日 1g、以後毎 24 時間毎に 0.5g を 1 回に与えることが規準薬用量といえよう。

中等時間持続性のものについて我々の検討したのは S. phenazole のみであるが、これでは毎 12 時間毎 1g では第 2 回目の血中濃度が第 1 回目よりやや高く、従つて或はより少量が維持量かと考える。

III. サルファ剤吸収に及ぼす諸因子

内服薬剤による感染症の治療では、速かに吸収されて、血中濃度が早く最高に達することが望ましい。

我々はその外的条件として、空腹時と満腹時、錠剤と粉末が吸収に及ぼす影響を観察した。この際 S. methoxy-pyridazine を用いた。

同一人において、1g を空腹時と満腹時に服用させた場合をみると、Lederkyn の吸収には或程度各個人の型があるようで、全般を通じては、空腹、満腹は薬剤吸収に大きな影響はないようである。

錠剤と粉末を比較すると、個人的バラツキがかなりあつて、一定の傾向を認め得なかつた。

要するに、空腹、満腹、錠剤、粉末等の条件は左程の影響はないようである。

IV. 抗菌力について

一般的に、抗菌力の弱い抗菌剤を用いた *in vitro* 並びに *in vivo* の抗菌力試験は、実験条件のちがひによつて、結果がかなり違つてくる可能性が多い。

持続性サルファ剤についての成績は S. methoxy-pyridazine、S. phenazole、S. isomezole、S. dimethoxine と S. thiazole の抗菌力を各種細菌 (*Streptoc. pyog.*, *Staphyloc. aur.* 209 P, *B. subtilis* PCI, *E. coli* 及び *Shigella flex.* B_{2a}) について試験管稀釈法で比較したものであり、Roche 社の報告にあるもので、S. methoxy-pyridazine、S. dimethoxine、S. isoxazole の静菌力、殺菌力を比較してある。いづれをみても、これ

らサルファ剤間に大きな差はない。

S. thiomethylpyridazine と S. isoxazole および S. methomidine、S. isomiazole と S. isoxazole との比較では、これらにおいても抗菌力に大差はみとめない。

V. サルファ剤の交叉耐性について

従来からあるサルファ剤に対して耐性をもつ病原菌が多いといわれる今日、古いサルファ剤と新しい持続性サルファ剤との間に交叉耐性があるかどうかは検討されねばならない。

昭和 33 年我々が分離した赤痢菌株の内 6 株をえらんで、これに対する持続性サルファ剤の態度をみたところ、6 株中 5 株は S. methoxy-pyridazine、S. dimethoxine、S. phenazole、S. isomezole 並びに古くからある S. thiazole に対して全く同様の感受性又は耐性を示している。伝研 中沢博士から頂いたもので、S. isomezole、S. isoxazole、S. isomidine 及び S. methoxy-pyridazine の 4 種のサルファ剤の内の 1 種を含む培地に 20 代継代培養された赤痢菌は、そのサルファ剤は勿論、他の 3 種のサルファ剤に対しても略同程度の耐性を獲ることを示す。

以上の実験結果は、いわゆる持続性サルファ剤と古いサルファ剤との間に略完全交叉耐性が成立することを、間接的或は直接的に示すもので、この意味で、持続性サルファ剤の適応がかなり制限をうけることが推察される。

但し、耐性検査法は現在尚完全には程遠く、従つて我我も先人と同様、耐性検査の結果と臨床効果の不一致をかなり経験しているが、この点については言及しない。

VI. 臨床成績

S. methoxy-pyridazine、S. phenazole、S. isomezole、S. dimethoxine、S. thiomethylpyridazine の 5 種を各種感染症に試みた成績の詳細は本年 4 月日本内科学会総会シンポジウムで述べたので、ここでは簡単に説明する。

S. methoxy-pyridazine、S. dimethoxine の成績をみると、何れも上気道感染症に 80~90% に有効の結果を得ているが、全体の平均有効率は 60~70% である。同様の傾向は S. thiomethylpyridazine、S. phenazole、S. isomezole にも窺われる。

これを一括すると、上気道感染症の約 80% に効果を治めたが、呼吸器感染症では 50%、消化器感染症 62%、尿路感染症 50%、その他感染症 60% の有効率で、平均有効率は 120/176 68% である。

その後大阪市立桃山伝染病院の山上院長、国東学士の協力を得て、少数ながら猩紅熱患者に S. isomezole を、又赤痢患者に S. dimethoxine として Abcid の大量療法を試みた結果を報告する。

猩紅熱は 4~12 才の小児 8 例、成人 2 例計 10 例で、内 8 例に溶連菌を証明した。S. isomezole は小児では 1~29 分 2、成人では 3~4g 分 2 で投与し、大多数が 5 日以上投与された。

個々の症例を一括すると、軽症 8、中等症 2 例中、臨床の有効 7、細菌学的有効即ち、Sinomin 投与で菌消失を来したものは 3 例であつて、一般的に言つて、臨床的、細菌学的改善が遅延する印象をうけた。

赤痢については桃山病院に入院して来た患者の任意の 10 例に、S. dimethoxine として、Abcid を、第 1 回 1~2g、以後毎 12 時間毎に 1g 宛 3 日間だけ投与して効果をみた。吸収のよい持続性サルファ剤の大量頻回投与により血中濃度を高めた場合の効果を見る目的でこの様な投与形式をとつたのであるが、その際、Abcid をえらんだわけは、S. dimethoxine が、その metabolite の大部分が、尿に易溶性の Glucuronide として尿中に排出されるようであるので、尿路障害のおそれも少ないと考えたからである。尚 3 日間だけ薬剤を投与するのは、抗菌剤の効果批判に桃山病院で常用している方法で、これによつて優劣が比較的是つきり把めるのである。

抗生物質感受性と効果との関係を見ると、治療開始時菌陽性 8 例中 5 例は CM, TC, SM の 3 者に重耐性であつて、何れも B_{3a} に属していたが、この内 3 例が臨床的にも細菌学的にも有効であつた。3 者に感性の 3 例中 3 例共菌は消失したが、臨床的有效は 1 例のみであつた。重症別と治療効果との関係を見ると、重症の 1 例は前述 3 重耐性の内の 1 例であるが、臨床的、細菌学的に治癒している。中等症 3 例中 1 例は臨床的に、2 例は細菌学的にも有効であつた。軽症 6 例中 4 例は臨床的にも有効。この内菌を証明した 4 例中 3 例は細菌学的にも有効であつた。

赤痢菌がサルファ剤に対して 80~90% も耐性であるといわれる今日、この成績は少数ながら、今後更に検討をつづける価値があると思う。

この際血中濃度をみると、毎 12 時間毎 1g の 3 例の平均では第 3 日の初め、第 1 回 2g、以後 1g を毎 12 時間毎の 3 例の平均では第 2 日目から血中濃度は 22~25 mg/dl となり、これは基準投与時の 2 倍、又、S. isoxazole 4g を一時に服用した時のピークに略等しい。このような高濃度に血中濃度を上昇させたことが、この好成绩の 1 因であるかどうかは直ちに断定出来ないが、可能性はあるものと考えている。

尚この際副作用は全くみなかつた。

VII. 副作用について

我々は 13 例の種々の副作用を経験したが、内 6 例は Lederkyn の出た当時に大量投与をしたことによるもの

であるので、規準量では 7 例で (眩暈、睡気、食思不振、頭痛、顔面浮腫感、疲労感等)、規準量使用の 132 例に対して 5.3% に当る。尚この 7 例中 2 例はアレルギー性と思われ、これ以外は薬剤投与中止を必要とするものはなかつた。

VIII. 総括

1. S. methoxypridazine, S. dimethoxine, S. thiomethylpyridazine, S. methomidine は長時間持続性、S. phenazole, S. isomezole は中等度時間持続性、S. isomiazole はこの中間に属する。

2. 我々の実験結果からみて、規準薬用量は前述長時間持続性の 4 剤では初日 1g、以後毎 24 時間毎に 0.5g であり、中等度時間持続性のものでは初回 1g、以後毎 12 時間毎に 1.0g 又はやや少量であろう。

3. 空腹時、満腹時、錠剤、粉末等は吸収速度に左程の影響なく、むしろ個人差に左右される。

4. 176 例の各種感染症に用いた結果は、上気道感染症の 83% に効果を治めたが、他の感染症では平均 60% 前後であつた。但し、Abcid 大量頻回投与により赤痢患者に相当高率に効果を治めたことは、少数での成績ではあるが、今後更に症例を重ねる価値があると思われる。

5. 副作用は、規準量では約 5% にみとめ、軽微なものが多く、アレルギー性と思われる 2 例を除いて薬剤中止の必要はなかつた。

本講演を終るに当り、この機会を与えられた会長 鳥居教授に御礼申上げ、終始御指導御鞭撻下さつた恩師 小田教授に心から感謝する。又、協力して頂いた教室 横山博士以下同僚の諸君、技術員の諸君、院内外で材料を提供していただいた諸氏に厚く御礼申上げる。

(2) 外科領域

石井良治

慶応義塾大学医学部外科教室 (島田教授)

サルファ剤 (S 剤) として Sulfisomezole (SI), Sulfamethoxypridazine (SMP), Slufadimethoxin (SDM), Sulfaphenazole (SP) の 4 種を使用した。これらはいづれもいわゆる持続性サルファ剤で、既に多数の研究発表がみられ、その抗菌作用は従来のサルファ剤に比して特に優れた点が認められないと言うのが大方の成績の様であるが、ここではこれらの邦製品を葡萄球菌 (ブ菌) を主とした外科的感染症に使用し、臨床効果、内服、静注、局所等の投与方法、副作用等について検討した成績をのべる。

1. ブ菌の各種サルファ剤に対する感受性
病巣由来のブ菌 137 株について、MUELLER HINTON

培地を使つた平板稀釈法により本剤に対する感受性を測定し、125 mcg/cc 以上を耐性株、62.5 mcg/cc 以下を感受性株とすると、SI に対しては 81%，SMP に対しては 83.9%，SP に対しては 85.4%，SDM に対しては 86.1% といづれも高い耐性率を示している。

各サルファ剤間の重耐性をみると、1 種に感受性で他の 3 種に耐性なもの 10 株、2 種に感受性で他の 2 種に耐性なもの 11 株であり、4 種全てに感受性なもの 12 株であつた。4 種共に耐性なのは 96 株約 70% で前述の耐性株に含まれるものうち約 10~15% はいつれかの薬剤に感受性と考えられる。

各種化学療法剤間の重耐性（ブ菌 59 株）をみると、S 剤と Penicillin (PC) 共に耐性株 30 株、S 剤と Streptomycin (SM) 共に耐性なもの 1 株、計 52.5% がこれらの 2 剤間に重耐性を示した。S 剤、PC、SM 共に耐性なもの 10 株、S 剤、PC、Tetracycline (TC) 共に耐性なもの 2 株、S 剤、PC、Chloramphenicol (CP) 共に耐性なもの 3 株、S 剤、PC、Erythromycin (EM) 共に耐性なもの 1 株であり、以上 3 の剤間に耐性なもの計 16 株、27.1% である。S 剤、PC、SM、TC 又は S 剤、PC、SM、CP、TC に耐性な 4 重、5 重耐性株は計 2 株、3.4% であつた。Kanamycin には全株が感受性であつた。

病原性ブ菌 111 株について、PC と S 剤間の重耐性をみると PC 耐性株 92 株中に S 剤耐性株 82 株、89.1%、S 剤耐性株 98 株中に PC 耐性株 82 株、83.7% であつた。

2. 臨床成績

癰、よう、蜂窩織炎、膿瘍、淋巴腺炎、癰疽、感染創、急性化膿性乳腺炎等の種々の外科的疾患に種々の量で本剤を投与し、3 日以内に治癒したもの、極めて著明に臨床症状の改善されたものを著効とし、3 日以上 5 日以内に急性炎症症状の消褪したものを有効とし、症状の何等改善されないもの或は増悪したものを無効として検討した。

Sulisomezole 投与群

各疾患別の有効率に多少の相違はあるが、著明な差異は認められない。

投与法別にみると、初回 2g 以後毎 12 時間 1.0g 内服群 69 例のうち著効 8 例・11.6%、有効 44 例・63.8%、無効 17 例・24.6% である。初回 1.0g 以後毎 12 時間 0.5g 内服群 56 例のうち著効 10 例・17.9%、有効 28 例・50%、無効 18 例・32.1% で、両群間に著明な相違はない。

本剤の 10% 溶液 10 cc を 1 日 1 回静注し、同時に初回 2g を内服し、以後毎 24 時間 1.0g 内服した群 12

例（主として軟部組織感染症）では著効 4 例・33%、有効 6 例・50%、無効 2 例・17% で内服のみの場合に比して著効例が多く、無効例が少い。

Sulfamethoxypyridazine 投与群

初回 2.0g 以後 1 日 1 回 1.0g 内服したもの 89 例のうち著効 13 例・14.6%、有効 50 例・56.2%、無効 26 例・29.2% であつた。初回 1.0g、以後 1 日 1 回 0.5g 内服したもの 52 例のうち著効 11 例・21.1%、有効 25 例・48.1%、無効 16 例・30.8% で少々著効例が多い。

Sulfadimethoxine 投与群

初回 2.0g 以後 1 日 1 回 4.0g 内服したもの 62 例のうち著効 17 例・27.5%、有効 34 例・54.8%、無効 11 例・17.7% である。

初回 1.0g 以後 1 日 1 回 0.5g 内服したもの 52 例のうち著効 10 例・19.2%、有効 28 例・53.9%、無効 14 例・26.9% であつた。後者の群に著効例が少く、無効例が多い。

本剤の 10% 溶液 10 cc を 1 日 1 回静注し、同時に初回 1.0g、以後 1 日 1 回 1.0g 内服併用したもの 10 例では著効 3 例・30%、有効 5 例・50%、無効 2 例・20% であつた。

Sulfaphenazole 投与群

初回 2.0g 以後 1 日 1 回 1.0g 内服したもの 57 例のうち著効 9 例・15.8%、有効 31 例・54.4%、無効 17 例・29.8% である。

初回 1.0g 以後 1 日 1 回 0.5g 内服したもの 43 例では著効 8 例・18.6%、有効 19 例・44.2%、無効 16 例・37.2% であつた。前者の群に無効例が少い。

本剤の 10% 溶液 10 cc 1 日 1 回静注と初回 1g、以後 1 日 1 回 0.5g 内服併用群 9 例では著効 2 例・22%、有効 5 例・56%、無効 2 例・22% であつた。

以上を総括すると、SI 投与例 125 例中著効 14.4%、無効 28%、SMP 投与例 141 例中著効 17%、無効 29.8%、SDM 投与例 114 例中著効 23.7% で各剤投与例中最も良好な成績を示し、無効 21.9% で又最も少なかつた。

これらの総計 480 例のうち著効 86 例・17.9%、有効 259 例・54%、無効 135 例・28.1% となり、この成績が本剤使用の可能な範囲を示していると考えられる。

投与量による効果の相違をみると、初回 2g 投与群のうち SI、SMP、SP 投与群には初回 1.0g 投与群に比較して無効例が少いが、一般に著明な相違はない。然し SD 投与群では初回 2g 投与群が多く、明らかに無効例が少なかつた。

静注内服併用群は症例が少いが、各剤共に内服のみの

場合に比して一般に著効例が多かつた。

感染防止の成績

術創化膿防止の目的で無菌手術 9 例, 準無菌手術 38 例, 汚染手術 48 例, 汚染創 56 例, 計 151 例に投与した。非化膿例は 129 例・88.1%, 化膿 18 例・11.9% であつた。これらのうち汚染手術の化膿は 19% で稍々多く, 準無菌手術 38 例中 34 例は急性虫垂炎で, これらは術前より内服を行ない, 2 例が化膿している。

3. 血中濃度

津田氏法を用い血漿濃度を測定した。S 剤経口投与後 1, 3, 6, 12, 24, 27 時間に採血を行ない定量した。

Sulfisomezole . 2 g 1 回内服後 4 例の平均値は 6 時間前後において最高に達し, 総量 (T) 13.2 mg/dl, 遊離型 (F) 12.1 mg/dl で, 12 時間後には T 8.9 mg/dl, F 8.1 mg/dl, 24 時間後には T 3.8 mg/dl, F 2.6 mg/dl であつた。更に初回量内服後 12 時間で 1.0 g を内服した場合は 3 時間後の T 16.7 mg/dl, F 13.9 mg/dl, 24 時間後の T 11.1, F 9.6 mg/dl を示した。

Sulfamethoxyypyridazine : 初回 1.0 g 内服後 3 時間値は T 8.7 mg/dl, F 7.3 mg/dl, 6 時間値は T 10.1 mg/dl, F 9.6 mg/dl で最高値を示し, 12 時間値もこれに近似し, 24 時間では T 7.8 mg/dl, F 6.7 mg/dl と低値になるが, ここで更に 0.5 g 内服すると 3 時間後即ち内服当初より 27 時間目には T 11.3 mg/dl, F 10.8 mg/dl と初回よりはるかに高い血漿濃度を示した。

Sulfadimethoxine : 初回 2.0 g 内服した場合は 6 時間で最高の T 20.6 mg/dl, F 19 mg/dl となり, 24 時間迄最もゆるやかに減少し, 24 時間では T 14.1 mg/dl, F 12.2 mg/dl となるが, ここで更に 1.0 g 内服後 3 時間には T 19.5 mg/dl, F 16.3 mg/dl と最も高い値を示し, 臨床成績の最もすぐれていたこととよく一致する。

初回 1.0 g 内服の場合は 6 時間より 24 時間迄の血漿濃度減少カーブはゆるやかであるが, 各時間共に前者よりはるかに低い濃度で, 臨床成績もはるかに悪かつた。

Sulfaphenazole : 2.0 g 1 回内服後 6 時間で T 8.1 mg/dl, F 6.3 mg/dl と最高値となり, 12 時間では T 4.7 mg/dl, F 3.5 mg/dl, 24 時間では T 1.65 mg/dl, F 1.1 mg/dl と減少傾向も強く, 一般に低値を示している。ここで更に 1.0 g 内服すると 3 時間後には T 5.6 mg/dl, F 4.4 mg/dl となつた。

静注, 経口併用時の血漿濃度

各剤の 10% 溶液 10 cc 静注し, 同時に各剤 2.0 g 又は 1.0 g 内服し, 24 時間後更に同様に静注し, 1.0 又は 0.5 g 内服した成績はいつれの薬剤でも高い血中濃度が得られ, 内服のみの場合に比して 3~6 時間の血漿濃度が殊に高く, 24 時間後更に投薬した後には 1 時間値

が一層高くなっている。各剤により最高値に多少の相違はあるが, 濃度の消長傾向は大体類似している。

4. 実験的家兎皮下膿瘍に対する局所投与

家兎の背部皮下に無菌的に有窩合成樹脂球を挿入し, 2 日目にブ菌の 24 時間 ブイヨン培養液 2.0 cc を注入し, 3 日目より内容 0.5 cc を穿刺採取し, その 0.2 cc を 5% 血液寒天平板培地に 24 時間培養して菌数計算を 1 週間行なつて菌の消長を検討した。

治療は 4% Sulfisomezolnatrium 又は 10% Sulfadimethoxine 溶液 0.5 cc を第 1 回穿刺後より連日 7 日間注入した。

生食水 0.5 cc を注入した対照群では最初 264 コ, 2 日目 172 コ, 4 日目 125 コ, 6 日目 112 コであつたが, Sulfisomezolenatrium 群は 2 日目 6 コ, 4 日目 3 コ, 6 日目 0 となり, Sulfadimethoxine 群は 2 日目 4, 4 日目 3, 6 日目 0 といづれも急激に菌数は減少し, 局所使用の可能性も考えられる。

5. 家兎腹腔内撒布による腹膜癒着成績

成熟家兎を開腹し静注用 10% 溶液 5.0 cc を腹腔内に注入撒布後 72 時間で開腹し, 癒着の状態を検査した群では全く癒着を認めず, 且つ腸管漿膜の刺戟症状も見られなかつた。

内服剤を撒布した群ではいづれも癒着は著明で漿膜面に出血を認めたものもあり, 腹腔内使用の可能性は認められない。

6. 副作用

臨床例に現れた副作用は胃腸障害 10, 発疹 5, 血尿 1 等で, 総計 480 例中 17 であつた。発現は内服後 2~4 日で発現するものが多いが, 内服直後に発疹をみたものもある。

本研究の内服量では副作用は各剤共に極めて少いといえる。

連続投与による白血球数の推移

8 例に 1 日 2 g 7 日間連続内服せしめたが, 白血球数の著明な増減をみたものはなかつた。

実験的 S 剤連用による腎組織所見 : 家兎に 100 mg/kg 1 日 1 回, 7 日間連続内服せしめた後, 腎の病理組織所見を検討した。

間質 : 血管充盈がかなり著明にみられ, 出血もあり, 水腫を認める。

糸球体 : 血管充盈, 出血, 変性を認め, ポーマン氏囊との間に癒着を生じたものもあつた。

上, 下尿管 : 血管充盈と出血を認め, 殊に下尿管に強い。細胞は空胞変性におちいるものが多く, 管腔は著明に拡大し, 水腫状であり, 所々に円柱を認めた。

結 語

1. 病原性細菌の薬剤に対する感受性や臨床成績よりみて PC と同様な効果が期待出来て殊に軟部組織感染症には適応な薬剤である。

2. 投与量は外科的疾患には初回 2g 投与した場合が少々成績が良い。

3. 静注、内服併用法は症例は少なかつたが、いずれの場合も内服単独の場合より著効例が多く、無効例が少い。又血中濃度も早期に高く維持出来るので試みる可き方法である。

4. 副作用は臨床的には非常に少いが、動物実験の成績よりみると、長期間或は大量投与の場合や既に腎障害のある場合は腎臓に対する考慮が必要である。

共同研究者

慶大外科 前田外喜男, 半谷 真, 飯田厚三郎
 田中建彦, 青木春夫, 湯浅録介
 馬場正三, 吉崎 総, 石引久弥
 済生会中央病院 (外科医長 飯塚 積) 武石輝夫
 荻窪病院 (外科医長 吉川忠直) 児島秀行
 非現業組合立川病院 (外科医長 内藤敏徳) 鋤柄賢一
 伊豆日赤病院 (外科医長 村田 守) 伴 精三郎

(3) 泌尿器科領域

講 師 新 島 端 夫
 協力者助手 馬 場 弘 二 郎
 大学院学生 西 村 洋 司
 東京大学医学部泌尿器科教室
 (主任 市川篤二教授)

1. 序 説

泌尿器科領域における持続性サルファ剤の臨床という標題の下に、私は主として東大泌尿器科外来における最近約 6 ヶ月余りの間の、是等薬剤の使用経験ないし臨床成績を中心に、若干の基礎実験を加え、簡単な所感を述べる。

最近の泌尿器科領域に於ける感染症の治療は、抗生物質がその主体であり、手術前後等にサルファ剤が使用される事は比較的少い。即ち持続性サルファ剤が使用される対象は、外来に於ける各種膀胱炎、非淋菌性尿道炎、前立腺炎等が大部分であり、従つてここに述べる諸成績の中心も、是等の疾患、特に膀胱炎の治療における持続性サルファ剤の成績ないし価値の検討という所にしぼられる事になる。

2. 使用せるサルファ剤

使用した 6 種の持続性サルファ剤を化学構造式及び血中濃度持続時間の類似性につとりあげると

Lederkyn (Sulfamethoxypridazine)

SY-1 (Sulfamethylthiopyridazine)

Abcid (Sulfadimethoxine)

以上が 1 日 1 回投与をうたわれるサルファ剤であり、次に

SA-412 (Sulfamethomidine)

Sinomine (Sulfisomezole)

E-438 (Sulfasomizole)

の 3 者が 1 日 2 回投与をすすめられている準持続性サルファ剤ともいふべきものである。

猶 Urocydal (Sulfamethizol) が、尿中への急速な排泄を特徴としているので、対照の意味より基礎実験に加えた。

3. 基礎実験

以上のサルファ剤の内、或るものは、既にその吸収、排泄その他に関する実験が詳細に検討報告されて居り多言を要せぬわけであるが、一応ここに最近同時に施行した実験成績を簡単に述べる。

(1) 各サルファ剤の血中濃度及びアセチル化率

1g 及び 2g 経口投与後の遊離型の血中濃度 (全血) をみると、血中濃度の持続時間又ピークの位置等は大体各サルファ剤共諸報告のそれと大差なく、ピークを始め全般的に高さの点で Lederkyn が高く、24 時間後では Abcid が高い。

又各サルファ剤、初回 1g、12 時間後 0.5g 投与時の曲線を示す。

血中アセチル化率は、どのサルファ剤でもその最低値は血中濃度のピーク時にあり、4~18% で、各サルファ剤間で大差はない。時間の経過と共にアセチル化率は高くなる。

猶後述する臨床成績に於ては、初回 2g、維持量 1g と初回 1g、維持量 0.5g との間、又 12 時間おき 1g と 2g 投与例との間に、効果の違いを特に明かにする事は出来なかつた。

(2) 各サルファ剤の尿中排泄率及びそのアセチル化率

尿中排泄率をみると、Abcid, SY-1, Lederkyn は低く 24 時間値 10~20 数 %, Sinomine, SA-412 は 35~40%, E-438 は約 50% で大部分が 12 時間迄に排泄される。対照としての Urocydal は 24 時間値 70%、大部分は 9 時間後迄に排泄される。

アセチル化率は、Sinomine, Lederkyn, SY-1 が高く、SA-412, E-438 が是に次ぎ、対照 Urocydal の低率な事が目立つ。試みに Abcid 及び Sinomine の静注 (0.5g) 後の排泄及びアセチル化をみると排泄率は Sinomine に高いが Abcid の方が遊離型は多い。

(3) 各サルファ剤の抗菌力

前述6種の持続性サルファ剤に、サイアジン、ウロサイダルを加えた8剤につき、*E. coli*, *Staphylococcus* (3株), *Proteus* (2株), *Pseudomonas ae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerobacta aerogenes* 9株の Stamm を用い、MUELLER HINTON 培地を使用して抗菌力を測定した。

その結果は *Pseudomonas* を除く各菌に対し、Abcid, Lederkyn, SA-412, Sinomin, Thiasin は大体相似た抗菌力を示し、SY-1, Urocydal がやや劣り、E-438 が *Proteus* 等 1, 2 の菌を除くと最も低い値となつた。

(4) 臨床例より分離せる細菌に対する各サルファ剤の抗菌力

主に膀胱炎症例より得た細菌に対する抗菌力を測定すると、症例 4, 5, 6, 7, 8, 10 の 6 例は大体各サルファ剤とも 100 mg/dl ないしそれ以上となり、明かに菌の交叉耐性が認められる。

又各症例における治療法とその効果判定の結果を検討すると、症例 1, 2, 3, 9, 11 は E-438, SA-412 でそれぞれ治癒をみている。又耐性を示す症例 4, 5 及び 7 では数種のサルファ剤が無効であつたが、同じく耐性を示した症例 6, 8, 10 では SY-1, Sinomin 或は Abcid, Urocydal 等で治癒或は緩解していることが注目される。

一般に耐性の問題を始め、体内における化学療法剤の実際の効力の問題は血中におけるサルファ剤の分布或は病巣濃度の問題等なかなか複雑で各種の研究論議が行なわれ、血中濃度の推移等はその性能に関する1つの資料とはなつても必ずしも臨床上の効果という点ではそれを以つて律する事が出来ない事が知られている。又我々の専門分野である泌尿器領域に於て、尿路感染症、それも特に膀胱炎に関しては、サルファ剤服用後の排泄尿が感染菌、ひいては疾患の経過に可成影響するであろう事も考慮する必要があり、この点他の領域における諸疾患の場合と様相を異にするわけである。

ここに膀胱炎症例に試みた簡単な臨床実験を示すと、第1例及び第2例は、殺菌水のみで1日1回3日間膀胱洗滌のみを治療として行なつた症例であるが、症状は不変及び増悪し、1例は4日目より希望により投薬、1例は不参となつた。

第3, 第4例は1日1回の膀胱洗後、3,000倍硝酸銀液を20~30cc膀胱内に注入しておいた症例であるが、1週間後で可成緩解している。第5, 第6例は1日1回の膀胱洗後注射用 Sinomin 液を約 100 mg/dl にうすめ 20~30cc 注入したもので3日間3回の治療で治癒及び有効となつた。

この様な成績からも、膀胱へ直接注入されたものでな

く、腎より排泄されたサルファ剤を含む尿が、その排泄率、アセチル化率、或はグルクロン体云々を別として実際どれだけ細菌に対し活性を保持するか追求する必要があり、以下の如く試みた。

(5) 各サルファ剤 1g 服用後の排泄尿の抗菌力

正常人に於て各サルファ剤 1g を服用、以後3時間毎に5回採尿、15時間~24時間後迄の尿を6回目のサンプルとして採り、それぞれの抗菌力を前述せる *Staphylococcus*, *Coli*, *Proteus* 等 9 株の Stamm につき2倍稀釈の Plate dilution method (平板法) で測定した。MULLER HINTON 培地を使用した。又それぞれの試験尿の含有各サルファ剤の遊離型及び総量の濃度を測定した。

Lederkyn では9時間目における排泄尿が最高の抗菌力を示し(6~9時間尿)、40倍稀釈尿で、*Pseudomonas* 外2, 3の菌を除き発育阻止を示し、15時間後迄10~20倍で阻止の成績である。

SY-1 では9時間目~12時間目の尿が最高で大体10倍稀釈尿で発育阻止と、一般的に見て低い値をとる。

Abcid は9時間目が最高で20~40倍稀釈尿で阻止、一般的に前2者の中間に位する。

Sinomin は9時間目の採取尿の40倍稀釈尿で発育阻止を最高に12時間後迄ほぼ20倍で阻止の活性を示す。

E-438, SA-412 も大体 Sinomin と類似の傾向にあるが概ね20倍で阻止程度の抗菌力を示すに止る。

対照の Urocydal は、3時間目及び6時間目の尿で *E. coli* 及び *Proteus vul.* HX 19 を320倍稀釈尿で発育阻止、*Pseudomonas* を除く他の菌をも80~160倍で発育阻止し高い活性を示し、9時間目では、20~40倍と激減、9時間以後のものでは5倍稀釈尿で殆どすべての菌に活性を失う。猶尿自体の抗菌力について同じ方法で測定の結果、各菌に対し5位稀釈尿で発育を阻止し得なかつた。

これを2, 3の菌株につき比較すると、Urocydal を別として *E. coli* では Lederkyn, Sinomin, E-438, Abcid の順だが大差はなく、SY-1 が低い。

Staphylococcus aureus 209 P では Urocydal は160倍、次に Lederkyn, Sinomin が同程度、次いで Abcid, E-438, SA-412 が同程度、SY-1 が低い。

Proteus vul. HX 19 では、Sinomin の30倍阻止、次いで Lederkyn, Abcid, E-438 が同程度、SY-1 が低い。

又 *Pseudomonas aeruginosa* を20倍稀釈で発育阻止したのは Sinomin の9時間目の尿と Urocydal の3時間目の尿だけである。

この抗菌力に関する成績と、各抗菌力の測定された尿

中のそれぞれのサルファ剤の遊離型の濃度を試みに比較すると、大体比例する様であるが、一部では尿中抗菌力が前述せる各サ剤の *in vitro* の抗菌力に関する実験成績よりやや高めに出る印象を受ける。しかしこの点に関しては、培養基内で試験尿におこる変化も考慮する必要があり、又重層法等によるより詳細な実験を反復施行検討せねば断定する事は出来ない。

いづれにしても以上の成績は、サルファ剤が腎より排泄されて後も、猶膀胱炎の如きには治療上の価値を維持する事を示すものと考えられ、臨床成績を検討する上にも考慮さるべき問題の1つとなる。

4. 臨床成績

臨床成績の検討上、対象となつた症例はそれぞれ持続性サ剤の経口投与のみが唯一の治療法であり、唯、膀胱炎の場合、膀胱鏡検査のための殺菌水による洗滌が1度実施されているのみである。猶、複雑な尿路疾患に合併した炎症は成績比較の都合上対象より除外した。効果判定における治癒は、膀胱尿の鏡検及び培養成績と自覚症状に於て治癒と認められたもの、有効とはこの両者、或は一方に明かな改善を認めたもの、無効とはこの両者共、全く改善の微なきものとした。

猶治癒率は治癒例の総数に対する百分率、有効率は治癒を含めた有効例の総数に対する百分率である。

(1) Abcid (Sulfadimethoxine)

対象は45例、内35例が膀胱炎で、治癒例は急性症で最も多く、亜急性、慢性と百分率でも成績はおちる。又膀胱炎全体として、尿道炎、前立腺炎等における成績より良好で、以上の傾向は後述する各サ剤に共通して認められる。

臨床的な有効(治癒を含む)、無効例をそれぞれ培養分離し得た菌種別に分けると大腸菌感染症に有効なものが多く、これも他のサ剤に於て同様である。

(2) Lederkyn (Sulfamethoxypridazine)

対象は38例、内膀胱炎22例で、急性によく、大腸菌感染症に有効率が高いのであるが、淋疾を含め尿道炎における成績が比較的良好である事が目立つ。猶各疾患を総合した治癒率、有効率は、結局膀胱炎症例が多い程高率となるので、直接他薬剤の成績と比較する事は出来ないが、一応34%及び74%となる。

(3) SY-1 (Sulfamethylthiopyridazine)

対象は20例、内11例が膀胱炎で、大体の傾向は前2者と大差はなく、治癒率、有効率の総合成績は45%及び80%となる。

以上3者は、1日1回投与方法でよいとされるもので膀胱炎では初回1~2g、維持量0.5~1g、尿道炎その他

では初回2g、維持量1g或は連日2g投与が行なわれ、投与量は計3g~42gに亘つている。膀胱炎の治癒例の多くは早くて3~4日、おそくも7日前後で治癒をみている。

副作用は3者に1ないし3例記録されているが、いづれも軽度の頭痛、食欲不振の程度で投薬の中止が考慮される程のものはない。

次に1日2回投与方法を行なつたもので、

(4) Sinomin (Sulfisomezole)

対象は26例、1日2.0g~4.0g、12時間おき計12~56g投与で、膀胱炎は17例、急性、亜急性に治癒率高く、慢性で低い。

尿道炎その他においては膀胱炎に比し成績が劣り、大腸菌感染症で有効率が高い。

(5) E-438 (Sulfasomizole)

対象は11例と少く内10例が膀胱炎であるが、その成績は他と大差なく、大腸菌感染症に有効率が高い。

(6) SA-412 (Sulfamethomidine)

対象9例、内膀胱炎6例と症例少く、E-438と共に、その成績は参考に止るものであるが、膀胱炎によく、尿道炎でも淋疾を含めて有効例をみる。猶本剤は、1日2回投与方法とはいえ比較的血中濃度持続時間も長いので、12時間おき初回1g、維持量0.5g投与も試みている。

以上を疾患別の治癒率及び有効率について比較すると、膀胱炎では、各サ剤の間で両率共に有意と認め得る差がない。平均それぞれ47%及び85%となる。

尿道炎、前立腺炎等では、Lederkyn, SY-1, Abcid等1日1回投与の、即ち比較的持続性のものが他に比し成績がよく、SA-412も少数例ではあるがこれに次ぐ。平均して20%及び68%と膀胱炎に比し大分低率となる。

腎盂炎は少数例であるが全8例につき一応有効率は平均63%となる。

結局全疾患を含めて149例、治癒率39%、有効率80%となり、副作用は9例(6%)ですべて軽度の頭痛、めまい、食欲不振程度に止まつた。菌種別では有効率は大腸菌、変形菌、葡萄状球菌、緑膿菌の順で *in vitro* の抗菌力に関する実験成績と一致する。

参考として膀胱腫瘍症例における術前の腎盂炎性発熱に対するAbcid療法では、一応下熱し、尿鏡検所見にも改善を認めた。

又、逆行性腎盂撮影法後の発熱に対する予防的効果をAbcid内服、Abcid等の注射液の腎盂内注入及び無処置のものについて比較すると、腎盂内注入法が最良の成績である。

以上が臨床成績の大略である。

5. 総括及び結語

以上諸成績を検討すると、まづ膀胱炎に対する効果は、各サ剤大体相似た成績で大差を認め得ない。即ち複雑な疾患に合併した膀胱炎を除き、耐性株感染症を含む比較的単純な膀胱炎を対象とする限り、大体半数はこれ等サ剤の投与のみで治癒し、治癒を含めて 80% ないしそれ以上に改善を認め得る事になる。

結局膀胱炎の場合、持続性サルファ剤が従来のサ剤に比し特に治癒率が高いと言う事は出来ない。そしてサ剤服用後の排泄尿が可成の抗菌力を保持し、膀胱炎の治療に関与し得る可能性を暗示する前述の実験成績は、この様な膀胱炎における臨床成績の検討に当り、血中の活性サ剤の真の態度、分布、或は病巣濃度等の問題と共に考慮されねばならぬものとする。

いづれにしても大体この程度の治癒率ないし有効率が現在のところ、持続性と否とを問わず、膀胱炎のサルファ剤療法の限界を示すものであろう。

勿論 1 日 1 回、比較的少量を投与する事で副作用少く且つほぼ同程度の効果を収め得る持続性サルファ剤を膀胱炎の治療に使用する事は結構であるが、薬剤の変更等に於ては前述の如き服用後の排泄尿における活性の問題を含む各サ剤の特徴に応じて選択さるべきものと思われる。

次に尿道炎及び前立腺炎に関しては、Abcid, Lederkyn, SY-1 等がやや良い様であるが、これ等の疾患はなかなか完治せしめ難い場合が多く、化学療法と共に洗滌、前立腺マッサージ等の局所療法が併用さるべきである。猶尿の抗菌力は、この場合影響が少い。

腎盂炎では結局抗生物質に頼る事になる場合が多いが、その濫用をさける意味からも一応これ等持続性サルファ剤の使用が考慮さるべきである。

猶、外来患者を主とする上記臨床諸例に於ては、血液像を始めとする血液学的検索は特に施行していない。従つてこの面における上述各サ剤の影響につき云々する事は出来ないが、少くも臨床的に顆粒細胞減少症等この種の副作用を思わしめる何ものをも経験していない。

(4) 皮膚科領域

三浦祐晶・芝木秀臣・金上文雄
北海道大学皮膚科

最近紹介されたいわゆる長時間持続性 Sulfa 剤について、皮膚科的な立場から基礎的並びに臨床的検討を行なつたので、その成績を報告する。

実験に使用した Sulfa 剤は次の 6 種である。

1. Sulfamethoxyypyridazine (Lederkyn, Kynex)
 2. Sulfadimethoxine (Madribon, Omnibon, Abcid, Sulxine)
 3. Sulfaphenazole (Orisul, Merian)
 4. Sulfisomezole (Sinomin)
 5. SA-412 (Sulfamethylmethoxine)
 6. SY-1 (Sulfathiomethylpyridazine)
- 対照として次の 2 種を用いた。
7. Sulfisoxazole (Thiasin, Sulfazin, Oxazin)
 8. Sulfisomidine (Domian, Erycon, Ercosin)

実験成績

I 試験管内実験

1) 抗菌作用

実験方法：平板希釈法。飽和重曹水に Sulfa 剤を 200 mg% になるように溶かしたものを、1N-HCl で中和し、MÜLLER-HINTON 培地に 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 mg% になるように加えた。菌を接種し、37°C, 24 時間培養後判定した。菌は患者より分離した黄色葡萄球菌を用いた。

実験結果：最小発育阻止濃度は、6 種の Sulfa 剤ともほぼ同様で、10~20 mg% 又はそれ以上であり、Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine に比較して、大体同程度であつた。

2) 赤血球吸着率

実験方法：蔞酸カルシウム加入血液を遠沈し、血漿を除き、生理的食塩水で 5 回洗滌し得た濃厚な赤血球浮遊液 2 cc に、1N-HCl で中和した 10 mg% Sulfa 剤飽和重曹水溶液、20 mg% Sulfa 剤溶液を各 1 cc づつ加え、30 分間室温放置後遠沈し、上清の Sulfa 剤濃度を BRATTON-MARSHALL 法により測定した。

実験結果：最も吸着率の高いのは Sulfamethoxyypyridazine で、Sulfisomezole, SA-412 及び SY-1 は低く、Sulfadimethoxine, Sulfaphenazole はその中間であつた。対照とした Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine は低い方に属していた。

3) 血漿蛋白結合率

実験方法：透析法によつた。透析膜にはセロファン膜を用いた。各種 Sulfa 剤を 80°C の飽和重曹水に溶解し、200 mg%, 150 mg%, 100 mg% の溶液をつくり、1N-HCl で pH を 7.4 とした。

内液には人血に枸橼酸ソーダを加えて 1,500 γ /m で遠沈して得た血漿 4.5 cc に、上記の Sulfa 剤液を各 0.5 cc づつ加え、20 mg%, 15 mg%, 10 mg% に Sulfa 剤を含んだ 3 種の血漿を使用した。対照として pH 7.4 燐酸緩衝液 4.5 cc に Sulfa 剤溶液を各 0.5 cc づつ加えたものを使用した。外液は pH 7.4 燐酸緩衝液 10 cc

とした。

72 時間冷室 (3°C) で透析を行ない、外液の Sulfa 剤濃度を BRATTON-MARSHALL 法で測定し蛋白結合率は次の式で計算した。実験は各種 Sulfa 剤につき 2 回ずつ行なつた。

蛋白結合率 =

$$\frac{\text{対照外液濃度} - \text{血漿を内液とした時の外液濃度}}{\text{対照外液濃度}}$$

実験結果：SA-412 が最も高く、Sulfaphenazole 及び Sulfisomezole は低く、Sulfamethoxy-pyridazine 及び Sulfadimethoxin はその中間であつた。対照である Sulfisoxazole は比較的高く、Sulfisomidine は低い方に属していた。

II 動物実験

1) 1 回 200 mg/kg 投与時

実験方法 正常成熟家兎 (体重 2.1~3.4 kg) の背部を抜毛し、左側にクロトン油を塗布し、24 時間後に挿管法により各種 Sulfa 剤を 200 mg/kg 経口投与した。投与後 2 時間、4 時間、8 時間、24 時間の 4 回皮膚を大体 1 g ずつ正常部位及びクロトン油皮膚炎部より切除し、同時に心臓穿刺により採血した。皮膚はステンレスの小鉢で細切してから金属製ホモジナイザーで磨砕し、そのまま Sulfa 剤濃度を測定した。尚各種 Sulfa 剤につき 3 匹ずつ測定したが、その中 1 匹のみ皮膚を小鉢で細かく切つてから凍結乾燥し、氷室 (-30°C) で液体窒素を加えながら撚鉢で砕き、粉末にしてから測定した。尚 Sulfa 剤の定量は BRATTON-MARSHALL の方法によつた。

実験結果：i) Sulfamethoxy-pyridazine では、血中濃度は free, total ともに 2 時間で最高に達し、それぞれ平均 16.3 及び 18.0 mg% で、4 時間後には free はやや低下するが total は依然高値を保っている。皮膚濃度は 2 時間後既に free 平均 17.2 mg% で血中濃度を凌駕しており、8 時間後には free, total ともに血中濃度より高い値を持続していた。炎症皮膚に於ては 4 時間後に最も高く、かつ前 2 者を凌ぐ値を示していた。

ii) Sulfadimethoxine では、家兎に於ける血中濃度は概して低いが、2~4 時間に最高を示し、しかも 24 時間後にも著明に低下することなく比較的高濃度を保っている。皮膚濃度ははじめ血中濃度よりやや低いが、8 時間後にはこれを凌駕し、かつ炎症皮膚の方が正常皮膚より高値を示した。

iii) Sulfaphenazole を同様に家兎に投与した成績は、血中濃度は 2 時間後に最も高く、free, total 夫々 6.3 及び 13.5 mg% で、以後漸減を示した。皮膚濃度は、正常皮膚で 2 時間後には free 7.3 mg% で血中濃

度よりも高く、4 時間後には free 及び total ともに高値を示したが、炎症皮膚では最も高く、4 時間後に free, total 夫々 8.1 及び 13.1 mg% であり、24 時間後にも 3.4 及び 5.0 mg% と高い値を保つていた。

iv) Sulfisomezole は、家兎に於ける free 値が比較的 low、かつ 24 時間後には著明な低下を示した。皮膚濃度はこれとほぼ同等であるが、8 時間後には炎症皮膚に於て free, total ともに最も高かつた。

v) SA-412 の家兎血中濃度は 8 時間後に最も高く、free, total 夫々 9.2 及び 12.5 mg% であり、かつ 24 時間後にも比較的高濃度を示していた。皮膚濃度は概して 4 時間後に高かつたが、炎症皮膚では 24 時間後にも 3.4 及び 6.1 mg% の高い値が得られている。

vi) SY-1 では、家兎血中濃度は比較的 low 最も高い 4 時間後でも free, total 夫々 2.8 及び 4.2 mg% に過ぎないが、その後の低下は緩慢で長時間持続の傾向を示す。皮膚濃度は 4 時間後に血中濃度よりもやや高かつたが、その後の低下は比較的急速であつた。

vii) Sulfisoxazole を同様に家兎に経口投与すると、血中濃度は 2 時間後に高濃度に達し、4 時間後にもかなりの高値を持続するが、24 時間後にも free, total 夫々 2.0 及び 2.0 mg% でかなり高い。皮膚濃度は 4 時間後迄血中濃度よりやや高い傾向を示したが、特に炎症皮膚に於ては 2 時間後に最高値を示した。

viii) Sulfisomidine の家兎血中濃度は、2 時間後に極めて高い値を示し、free, total 夫々 13.3 及び 15.8 mg% であつたが、その後比較的急速に低下を示した。しかし 24 時間後にもなお夫々 1.8 及び 3.5 mg% の濃度を保つていた。皮膚濃度もおおよそ血中濃度の消長と併行しており、2 時間後に最も高く、かつ炎症皮膚にやや高い傾向がみられた。

なお動脈血と静脈血では血中濃度の差はなく、又皮膚をホモジナイザーで磨砕した時と、凍結乾燥した場合でも、皮膚濃度に差を認めなかつた。

以上を総括すると、正常家兎を用いた実験に於いて、200 mg/kg 1 回経口投与後の血中濃度は、Sulfamethoxy-pyridazine が最も高く、しかもかなり長く持続する傾向があり、対照として観察した Sulfisomidine の血中濃度カーブと似ているが、これより濃度が高くかつ持続される。しかし 24 時間後にはかなり低下して Sulfisomidine よりも低値を示した。Sulfaphenazole の消長も大体これに似た傾向を示すが、はじめの血中濃度がかなり低かつた。これに対して、Sulfisomezole 及び SY-1 は、2 時間後の血中濃度は余り高くないが、その後の低下も緩慢で Sulfisoxazole のカーブと似ていたが、これよりも概して低値を示していた。この傾向の最も著明なのは

Sulfadimethoxine で、当初の血中濃度の上昇は著明でないが、その後の低下は極めて緩慢で、24 時間後にも高い血中濃度を示しており、人体実験と一致していた。又 SA-412 は 2 及び 4 時間後よりも 8 時間後に高い値を示していた。即ち動物実験成績からみると、Sulfamethoxypridazine は極めて高い血中濃度が得られ、かつ比較的これが持続されること、又 Sulfadimethoxine はその持続性に於いて更に SA-412 は吸収がおそいことが従来のサルファ剤に比較してやや特異な点と目されるが、他の薬剤については特に著しい特徴を見出すことが出来なかつた。なお人体実験成績との相違については、投与量並に実験条件が関係すると考えられるので現在更に種々検討中である。

皮膚濃度は概して血中濃度よりもやや遅れて、より高い値を示す傾向がみられたが、正常皮膚よりも炎症皮膚に高く、かつこの傾向は Sulfamethoxypridazine 及び Sulfaphenazole に著明に認められ、体液、組織への滲透、拡散力が強いことを示していた。

b) 24 時間連続投与時

実験方法：正常成熟家兎（体重 1.8~2.6 kg）の背部を抜毛し、24 時間後に挿管法により、Sulfa 剤を初回 200 mg/kg、24 時間、48 時間目に各々 100 mg/kg を経口投与した。初回投与後 4, 12, 24, 28, 36, 48, 60, 72 時間目の 8 回背部より正常皮膚を大体 1 g 切除し同時に心臓穿刺により 1 cc づつ採血した。定量は 1)

a) と同様の操作によつた。

i) Sulfamethoxypridazine では初回 200 mg 投与後 free, total とともにかなり血中濃度は上昇するが、比較的急速に低下する。ここで 100 mg を投与すると前回の約半ば迄上昇し、次いで下降するが、100 mg の再投与ではその上昇は前のものに及ばなかつた。皮膚濃度は血中濃度をやや凌駕し、同様の消長を示した。

ii) Sulfadimethoxine は血中濃度の上昇は比較的低い、持続性があり、第 2 回目の投与では初回より高い血中濃度を示した。皮膚濃度は血中濃度に較べて低い、ほぼ同様のカーブを画いていた。

iii) Sulfaphenazole は Sulfamethoxypridazine と似た消長を示すが、ややこれより低い。

iv) Sulfisomezole は Sulfadimethoxine とやや似ている。

v) SA-412 は Sulfaphenazole の消長と同じく、これより低かつた。

vi) SY-1 はカーブの上昇が極めて低かつた。

vii) 対照である Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine の消長はほぼ相似しているが、後者の方がより高い濃度を示していた。

以上の成績から見ると、初回 200 mg/kg、以後 24 時間毎に 100 mg/kg 宛 2 回投与の際の家兎血中及び皮膚濃度の消長は Sulfamethoxypridazine が最も高く、かつ上昇低下の差も著るしかつた。Sulfadimethoxine はこれに対して濃度は余り高きに達しないが高低の差が少なかつた。Sulfaphenazole 及び SA-412 は大体前者に似ており、Sulfisomezole 及び SY-1 は後者にほぼ同じ消長を示し、Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine は、おおむねその中間であるが、両者ともに高低の差が著明であつた。又いずれも、投与を繰り返す内に次第に濃度が低下してゆく傾向が見られた。

2) 肝障害家兎の血中及び皮膚濃度

実験方法：正常成熟家兎（体重 2.0~3.7 kg）の Sulfa 剤 200 mg/kg 1 回経口投与時の 2, 4, 8 時間目の血中及び皮膚濃度を 1) a) の方法により測定後 3 日目に各家兎に四塩化炭素 1 cc/kg 皮下注射し急性肝障害を惹起させてから 24 時間後に Sulfa 剤 200 mg/kg を 1 回経口投与して、4, 8 時間目の血中及び皮膚濃度を測定した。

実験結果：i) Sulfamethoxypridazine では肝障害後には血中及び皮膚濃度は極めて高く、それぞれ free 18.5 及び 20.0 mg%, total 22.5 及び 22.5 mg% に及んだ。そして 8 時間後もなおかなり高い値を保っていた。

ii) Sulfadimethoxine ではこれに対して肝障害後は濃度がより低かつた。

iii) Sulfaphenazole でも同様の傾向が認められた。

iv) Sulfisomezole では、2 時間後には肝障害後の方が低い濃度を示したが、その後 total の値は血中及び皮膚濃度ともにむしろ上昇して 8 時間後にはかなり高値を示したが、free は殆んど認められなかつた。

v) SA-412 では肝障害後に濃度が高く上る傾向があり、ことに皮膚濃度が高かつた。

vi) SA-1 は全体として低いながらも Sulfisomezole と同様の傾向がみられた。

vii) Sulfisoxazole 及び Sulfisomidine はいずれも肝障害後には濃度が低く現れる傾向が認められた。

以上の実験成績から、明らかに肝障害後に血中濃度が高くあらわれる群と、低くあらわれる群とがあり、Sulfamethoxypridazine, SA-412 は前者に属し、Sulfadimethoxine, Sulfaphenazole, Sulfisomezole 及び SY-1 は後者に属するが、特に Sulfisomezole 及び SY-1 では、血中及び皮膚の total の値が 8 時間後に上昇を示すのが目立っていた。

3) 尿管結紮家兎の血中濃度

実験方法：正常成熟家兎（体重 1.7~2.7 kg）に Sulfa

剤を 200 mg/kg 1 回経口投与し 2, 4, 8 時間目の血中濃度を測定後、5 日目に家兎の両側尿管を結紮して 24 時間同一 Sulfa 剤を 200 mg/kg 経口投与し、2, 4, 8 時間後の血中濃度を測定して比較した。

実験結果：i) Sulfamethoxypyridazine でははじめ血中濃度は低い、次第に上昇し、しかもその濃度が持続する傾向が認められた。

ii) Sulfadimethoxine でも同様に 4 時間後に濃度が最も高かった。

iii) Sulfaphenazole は、むしろ 4 時間後から 8 時間後に濃度が高くなる傾向を示した。

iv) Sulfisomidine も free 値は同様の消長を示していた。

以上の成績から、尿管結紮後には血中濃度の上昇はおそいが、次第に高くなつてこれが持続し、後には結紮前の値を凌駕する傾向が認められた。

4) 薬剤賦荷による影響

a) グルクロン酸投与家兎の血中濃度

実験方法：正常成熟家兎(体重 1.8~4.0 kg)に Sulfa 剤 4 種 200 mg/kg を経口投与して、4, 8 時間後の血中濃度を測定し、72 時間グルクロン酸 250 mg/kg を耳静脈から静注し同時に同一 Sulfa 剤 200 mg/kg を各家兎に経口投与して 2, 4, 8 時間後に血中濃度を測定した。

実験結果：i) Sulfamethoxypyridazine では前後の濃度にはあまり差がなかつた。

ii) Sulfadimethoxine では明らかに投与後により高い値を示した。

iii) Sulfaphenazole は Sulfisomidine と共に前後に著明な差を示さなかつた。

以上の結果から見ると、グルクロン酸併用は Sulfadimethoxine に於て血中濃度の上昇を来すが、他は特別な影響を与えない様である。

b) 副腎皮質ホルモン投与家兎の血中濃度

実験方法：前実験に用いた家兎を、実験終了後 10 日目に使用した。Prednisolone 5 mg/kg を皮下注射し、ただちに Sulfa 剤 200 mg/kg を経口投与して、2, 4, 8 時間後の血中濃度を測定した。

実験結果：Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfaphenazole 及び対照として Sulfisomidine の 4 種を用いて実験を行なつた結果は、いずれも前後に著明な差を見ることが出来なかつた。

5) 白鼠血中及び皮下気腫内濃度

実験方法：白鼠(体重 120~140 g)の背部を抜毛後、皮下に空気を 25 cc 注入し、その気腫内へクロトン油 1 cc を入れ、10 日後に Sulfa 剤を 500 mg/kg 挿管法により経口投与した。6 時間後心臓穿刺により採血し、

同時に気腫中の滲出液を採取して測定した。

実験結果：血中濃度は Sulfamethoxypyridazine に最も高く、次いで SA-412, Sulfaphenazole 及び Sulfadimethoxine, SY-1, Sulfisomezole の順で、皮下気腫内濃度も大体これに準じているが、濃度ははるかに低く、30 ないし 50% を示すに過ぎなかつた。Sulfisomezole 及び Sulfisomidine はこれに対して、皮下気腫内濃度は血中濃度の約 70% に達していた。

III 人体実験

1) 人体血中濃度

実験方法：正常成人 3~5 例に、各 Sulfa 剤を 1.0 g 経口投与し、1, 2, 4, 9 及び 24 時間増、又は 2, 4, 6, 8, 12 及び 24 時間後に採血し、家兎に於けると同様に測定した。

実験結果：i) Sulfadimethoxine 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。

ii) Sulfadimethoxine では 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。

iii) Sulfaphenazole の血中濃度は 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。

iv) Sulfisomezole では 4 時間後に最も高く、free 及び 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。

v) SA-412 は 4 時間から 6 時間後に最高値を示し、free 7.9, total 9.6 mg % で、以後急速に低下することなく、24 時間後にもそれぞれ 3.8 及び 4.1 mg % の値を保持していた。

vi) SY-1 では 6 時間後にピークがあり、free 12.2, total 12.8 mg % の高値を示した。又その後の低下も緩慢で 24 時間後の値はそれぞれ 4.6 及び 6.4 mg % であつた。

以上の成績を総括すると、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ていたが、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。一方 SA-412 及び SY-1 は 4 時間から 6 時間後に極めて高い値を示し、かつその後の濃度の持続も著明であつた。