

持続性ならびにその他のサルファ剤の化学的及び 生物学的測定による臓器内分布について

—抗微生物剤の生体内動態に関する研究—

北 本 治・深 谷 一 太

東大伝染病研究所付属病院内科 (主任 北本治教授)

(昭和 37 年 4 月 16 日受付)

1. 緒 言

Prontosil 以来化学療法の主なる存在であつたサルファ剤 (S 剤) が、抗生剤の出現により一旦主役をゆずつたかにみられたのち、再び近年の相次ぐ持続性 S 剤の登場により、再認識され始めた。次々と新しい型のものが出来、今やむしろその選択に迷うとき現状とも考えられる。

これら S 剤相互間の検討は臨床的に興味ある必要な問題であつて、既に真下¹⁾により系統的な比較研究が主として薬理学的方面において行なわれ、各 S 剤の特性が報告せられた。

一般に化学療剤の作用機序に関しては、抗菌力など原因菌に対する作用のほか、生体内における動態が重要と考えられ、とくに炎症局所における薬剤分布ないし濃度測定に意義がある。

従来 S 剤濃度測定においては、一般に測定法が容易なため化学的定量法が用いられてきたが、有効な薬剤濃度を測定するためには、活性型について測定する必要があると考えられるので、生物学的方法によりこれを行ない比較した。いままで S 剤の臓器内分布に関する報告は少く^{2,3,5,6)}、とくに生物学的に活性型を測定して比較検討したものは見当たらないようである。動物としてはマウスを用い、ヒト薬用量を超える大量を経口投与して実験を試みた。以下その知見を報告する。

2. 実験方法

健康マウスに約 1,000 mg/kg の割にアラビアゴムにて乳剤とした薬剤を、胃ゾンデにより直接胃内段与し、1 群 4 匹宛を 30 分、1 時間、3 時間ないし 24 時間後に、断頭致死せしめて各臓器をとり出し、出来るだけ血液を除き、秤量し、10 倍容 pH 7.4 M/15 磷酸緩衝液を加えてホモジネートをつくり、数分間煮沸水中に置き、除蛋白し、遠沈上清を得、血清はプールして数倍に希釈して検体とした。

化学的定量は BRATTON-MARSHALL 法によつたり。生物学的方法としては、*E. coli* 055 株を被検菌とし、MÜLLER-HINTON 培地市販品の寒天含有量を減じ、1.5 g を 100 cc の pH 7.4 M/15 磷酸緩衝液に加えて作製

したものを用い、重層法によつた。*E. coli* 055 はピジョン 1 夜培養をさらに 10 倍に希釈したもの 0.1 cc を培地 100 cc に対して滴下し、0.1% Methylene blue 水溶液約 6 cc を加えて指示薬とした。標準曲線は S 剤の緩衝液溶液により作製し、片対数方眼紙上にプロットすると、大体 1~100 mcg/cc において直線に近く使用可能であつた。

S 剤としては Sulfisomezole 以下 9 種のものを使用し、可及的同一の条件にて系統的比較を試みた。以下順次に各 S 剤について述べる。

3. 実験成績

1) Sulfisomezole : 表 1 の如く、臓器内濃度は大体 3 時間後まで測定したが、3 時間後が最も高く、生物学的測定値において肝に 69 mcg/g を示したのが最高値であつた。また腎における活性濃度は低いようであつた。

2) Sulfamethoxypyridazine : 表 2 の如く、3 時間後が高く、とくに肝および肺においては高い活性濃度が認められた。一方脾においては活性型を全く証明し得なかつた。なお 24 時間後にはすべての被検臓器に活性型を認めることが出来なかつた。

3) Sulfadimethoxine : 表 3 の如く、肝および肺に比較的高濃度を認めた。24 時間後には臓器に活性濃度を

表 1 Sulfisomezole 臓器内濃度の消長
約 1,000 mg/kg 経口投与

		30 分 後 (mcg/g)	1 時間 後 (mcg/g)	3 時間 後 (mcg/g)
肝	化	35	26.6	81.2
	生	3.2	2.8	69
脾	化	86.1	40.6	116.9
	生	0	0	1.0
肺	化	98	70.7	94.5
	生	15.5	6.7	60
腎	化	75.6	95.2	171.5
	生	1.0	0	3.0
血清	化	270.9	197.4	315
	生	69	63	99

註 化 : 化学的測定値 生 : 生物学的測定値

表 2 Sulfamethoxyypyridazine 臓器内濃度の消長
約 1,000 mg/kg 経口投与

	30分後 (mcg/g)	1時間後 (mcg/g)	3時間後 (mcg/g)	24時間後 (mcg/g)
肝	化 276.5	322.7	317.1	79.8
	生 0	140	147	0
脾	化 168	273	313.6	66.5
	生 0	0	0	0
肺	化 283.5	306.6	286.3	86.8
	生 0	120	202	0
腎	化 269.5	382.2	392	93.1
	生 0	0	80	0
血清	化 mcg/cc 647	mcg/cc 800.1	mcg/cc 1,018	mcg/cc 378
	生 423	427	296	48

註 化：化学的測定値 生：生物学的測定値

表 5 Sulfisoxazole 臓器内濃度の消長
約 1,000 mg/kg 経口投与

	30分後 (mcg/g)	1時間後 (mcg/g)	3時間後 (mcg/g)
肝	化 210	325.5	693
	生 0	0	136
脾	化 112	180.6	196
	生 0	0	0
肺	化 149.8	212.8	219
	生 34	40	105
腎	化 215.6	318.5	322
	生 0	0	0
血清	化 mcg/cc 311.9	mcg/cc 525	mcg/cc 525
	生 114	375	156

註 化：化学的測定値 生：生物学的測定値

表 3 Sulfadimethoxine 臓器内濃度の消長
約 1,000 mg/kg 経口投与

	30分後 (mcg/g)	1時間後 (mcg/g)	3時間後 (mcg/g)	24時間後 (mcg/g)
肝	化 45.5	42	49	21
	生 0	17	37	0
脾	化 10.5	10.5	35	0
	生 0	0	0	0
肺	化 30.1	133	91	7
	生 12	18	34	0
腎	化 31.5	59.5	56	101.5
	生 0	0	14	0
血清	化 mcg/cc 203	mcg/cc 170.5	mcg/cc 255.5	mcg/cc 68.3
	生 24	42	54.4	6.6

註 化：化学的測定値 生：生物学的測定値

表 6 Sulfamethizole 臓器内濃度の消長
約 1,000 mg/kg 経口投与

	30分後 (mcg/g)	1時間後 (mcg/g)	3時間後 (mcg/g)
肝	化 224	100	21
	生 300	21	0
脾	化 135.1	99.4	21.7
	生 0	0	0
肺	化 222.6	124.6	28
	生 10.5	9.2	17
腎	化 637	549.5	183.4
	生 240	52	10.5
血清	化 mcg/cc 659.4	mcg/cc 501.6	mcg/cc 54.6
	生 540	210	2.3

註 化：化学的測定値 生：生物学的測定値

表 4 Sulfaphenazol 臓器内濃度の消長
約 1,000 mg/kg 経口投与

	30分後 (mcg/g)	1時間後 (mcg/g)	3時間後 (mcg/g)
肝	化 40.6	49.0	148.4
	生 0	23	92
脾	化 28.0	191.1	81.9
	生 0	0	0
肺	化 140	540	168
	生 7	92	70
腎	化 37.1	156.1	210
	生 0	0	30
血清	化 mcg/cc 117.6	mcg/cc 255.2	mcg/cc 234.2
	生 24	31.5	34.5

註 化：化学的測定値 生：生物学的測定値

表 7 Sulfisomidine 臓器内濃度の消長
約 1,000 mg/kg 経口投与

	30分後 (mcg/g)	1時間後 (mcg/g)	3時間後 (mcg/g)
肝	化 131.6	117.6	168
	生 20	30	92
脾	化 101.5	71.4	101.5
	生 0	0	0
肺	化 110.6	113	157.5
	生 27	45	67
腎	化 164.5	214.9	249.9
	生 0	0	68
血清	化 mcg/cc 238.4	mcg/cc 255.2	mcg/cc 311.9
	生 36	87	80.4

註 化：化学的測定値 生：生物学的測定値

認め得なかつたことは、2) の場合と同様であつた。なお腎濃度は全般に低値を示した。

4) Sulfaphenazol: 表4の如く、肺および肝内活性型濃度が血中濃度を上廻つており、良好な移行状態と思われた。

5) Sulfisoxazole: 表5の如く、肝および肺ではかなりの有効濃度を示すことが認められた。これに反して腎では全く活性濃度を認め得なかつた。

6) Sulfamethizole: 表6の如く、他のS剤と異り、ピークは投与後30分に現れ、肝および腎に高濃度を証明し、腎内濃度は被検S剤中の最高値を記録した。これに比し肺内活性型の低いことも一特色と考えられた。

7) Sulfisomidine: 表7の如く、肝および肺に比較的高濃度を認め、腎濃度もかなり高い方と思われた。

8) Sulfamethomidine: 表8の如く、肝および肺に主として検出された。24時間後には殆んど臓器内濃度を

測定し得なかつた。

9) Sulfisomiazole (E-438) (Sulfamethylisothiazole): 表9の如く、各臓器に良好な活性濃度上昇を認めた。

10) 各種S剤投与後における臓器内濃度の血中濃度に対する比率: 測定された最高血中濃度を100とし、各臓器内濃度の最高値を%で示すごとく計算すると、化学的測定値においては、表10の如く、肝では19.2~77.9%、脾では13.7~74.8%、肺では30.1~211.2%、腎では34.5~96.6%とそれぞれ各S剤間に開きが認められた。とくにSulfaphenazolにおける肺211.2%、腎74.8%、Sulfamethizoleにおける腎96.6%、Sulfisoxazoleにおける肝77.9%が最も高い値であつた。

次に生物学的測定値については、表11の如く、肝では8.8~105.7%、脾では殆んど0、肺では8.2~292.0%、腎では0~78.1%とこれまた大きな差違が示された。とくにSulfisomidineにおける肝105.7%、Sulfaphenazolにおける肺292.0%などが高く、一方Sulfisoxazole、Sulfamethomidineでは腎において0を示した。

表8 Sulfamethomidine 臓器内濃度の消長
約1,000 mg/kg 経口投与

	30分後 (mcg/g)	1時間後 (mcg/g)	3時間後 (mcg/g)	24時間後 (mcg/g)
肝	化 74.9	144.2	144.9	15.4
	生 15	20.8	31	0
脾	化 53.2	107.8	72.8	0
	生 0	0	0	0
肺	化 109.2	148.4	98.7	7
	生 21	0	29	0
腎	化 115.5	161	126.0	14
	生 0	0	0	0
血清	化 mcg/cc 412.6	mcg/cc 467.8	mcg/cc 453.6	mcg/cc 92.4
	生 211.5	324	352	26.1

註 化: 化学的測定値 生: 生物学的測定値

表9 Sulfisomiazole 臓器内濃度の消長
約1,000 mg/kg 経口投与

	30分後 (mcg/g)	1時間後 (mcg/g)	3時間後 (mcg/g)	24時間後 (mcg/g)
肝	化 154.7	106.4	93.8	7.7
	生 86	74	120	12
脾	化 135.8	79.8	119	0
	生 3.2	3.2	3.6	0
肺	化 168.0	190.4	126	0
	生 86	146	142	0
腎	化 228.2	241.5	179.9	23.8
	生 4.8	4.8	220	0
血清	化 mcg/cc 481.3	mcg/cc 449.8	mcg/cc 455	mcg/cc 75.6
	生 480	340	380	0

註 化: 化学的測定値 生: 生物学的測定値

表10 各種サルファ剤投与後における臓器内濃度の血中濃度に対する比率 (化学的測定値)
(最高血中濃度を100として示す)

	肝 (%)	脾 (%)	肺 (%)	腎 (%)
Sulfisomezole	25.7	37.1	31.1	54.4
Sulfamethoxyypyridazine	31.7	30.8	30.1	38.5
Sulfadimethoxine	19.2	13.7	52.1	39.7
Sulfaphenazol	58.1	74.8	211.2	82.2
Sulfisoxazole	77.9	22.3	36.9	48.8
Sulfamethizole	33.9	20.5	33.7	96.6
Sulfisomidine	53.8	32.5	50.5	80.1
Sulfamethomidine	30.9	23.0	31.7	34.5
Sulfisomiazole	32.1	28.2	39.5	50.1

表11 各種サルファ剤投与後における臓器内濃度の血中濃度に対する比率 (生物学的測定値)
(最高血中濃度を100として示す)

	肝 (%)	脾 (%)	肺 (%)	腎 (%)
Sulfisomezole	69.6	1.0	60.6	30.3
Sulfamethoxyypyridazine	34.4	0	47.3	18.7
Sulfadimethoxine	68.0	0	62.5	25.7
Sulfaphenazol	74.2	0	292.0	74.2
Sulfisoxazole	36.3	0	28.0	0
Sulfamethizole	55.6	0	31.5	44.4
Sulfisomidine	105.7	0	77.0	78.1
Sulfamethomidine	8.8	0	8.2	0
Sulfisomiazole	25.0	0.8	30.4	45.8

表 12 各種サルファ剤投与後の血中および臓器内濃度における生物学的測定値と化学的測定値の比（生物学的測定値：化学的測定値）

	肝 (%)	脾 (%)	肺 (%)	腎 (%)	血清 (%)
Sulfisomezole	85	1	63	2	31
Sulfamethoxyypyridazine	46	0	66	20	41
Sulfadimethoxine	76	0	26	14	21
Sulfaphenazol	62	0	17	14	14
Sulfisoxazole	20	0	48	0	71
Sulfamethizole	134	0	8	38	82
Sulfisomidine	55	0	43	27	28
Sulfamethomidine	21	0	20	0	75
Sulfisomiazole	78	3	77	91	99

11) 血中および臓器内濃度における生物学的測定値と化学的測定値との比：逐時測定中の各時間値においてもこの比は一定なものではなかつたので、一応測定されたそれぞれの最高値をとって比較を試みた。表 12 の如く、生物学的測定値：化学的測定値を % で示すと、各臓器において大差を示し、脾では生物学的測定が殆んど 0 のため、殆んど 0 になつた。これは不活性化された型の S 剤を多く含むためと思われる。他の臓器においても、Sulfisoxazole などは肝において、Sulfamethizole などは肺において、Sulfisomezole などは腎において不活性型の多いことが知られた。

4. 考 察

S 剤の作用機序に関係ある諸問題のうち、赤血球吸着性、血漿蛋白結合性に関しては既に真下ら¹⁾により、前者は各 S 剤とも比較的軽度であり、後者については Sulfisomezole は中等度であるが、他はいずれもかなり高度であることが報ぜられ、総じて各 S 剤間には著しい差はないとのことであつた。

臓器内濃度に関しては近藤²⁾が持続性 S 剤 3 剤 Sulfamethoxyypyridazine, Sulfisomezole, Sulfaphenazol は、Sulfisomidine に比してマウスの臓器内によく分布されることを逐時的に化学的定量法により報告している。また川住ら³⁾は家兎を用い、同じく化学的定量により Sulfamethoxyypyridazine は肝において、Sulfaphenazol は腎において高濃度を示すことを観察し、Sulfisomezole について山本ら⁴⁾は家兎を用い、松村ら⁶⁾はラットを用いて各臓器内分布を報告している。これはすべて化学的定量法により、遊離型 S 剤を測定しているものであるが、北本⁷⁾、真下¹⁾、金沢⁸⁾らの述べている如く、真の活性濃度測定のためには、生物学的測定の方が適当であり、抗菌力を有しない Glucuronide なども含まれて測定される^{9,10)}遊離型 S 剤の化学的定量よりも、臨床の目的に合

つていふと考えられる。著者の臓器内濃度測定方法はこの点に鑑みて 2 種を併用した。

著者の用いた生物学的臓器内濃度測定については、煮沸による除蛋白に伴う蛋白結合の乱れ¹⁵⁾、重層法施行時における組織成分の有する Methylene blue 還元力¹⁶⁾などに検討を要する点も残されているが、接種菌量、培地、指示薬量などを考慮すれば、脱色前線は比較的鮮明となり、かつ S 剤は拡散能力がよいため、阻止帯長は十分に長くすることが可能であつた。さきに西村ら¹¹⁾は Glucose-SIMONS 合成培地を用い、金沢ら⁸⁾は MÜLLER-HINTON 培地を用い薄層カップ法により鮮明な阻止円を得たと報告し、川上ら¹²⁾は、培地に抗ヒスタミン剤を加えることにより感度をあげることができたと述べており、かつては不可能の如くいわれた S 剤の生物学的測定法も、他の抗生剤に劣らないものとなりつつある。

一般に S 剤感受性菌においては、*in vitro* の抗菌力は 1~10 mcg/cc であり、結核菌に対する阻止濃度も 10~100 mcg/cc とされ、各 S 剤間に殆んどこの差はないとされている¹³⁾。臓器内濃度として測定された値、とくに生物学的測定値がこれを上廻ることが望ましいと思われるが、著者の成績によると、S 剤は大体肝および肺において著者の条件の下に有効濃度に達し得ることが示され、あるものでは腎において高濃度を測定した。他のものではしかし腎における濃度が逐時測定においてこの値に達せず、脾においては殆んど全く活性型の測定が不能であつたことは注意すべきであろう。また肝内濃度と胆汁内濃度、腎内濃度と尿中濃度は必ずしも平行しないことが知られて居り、臓器内濃度測定値のみでは、臨床的に感染症治療の手掛りとするに十分でなく、さらに動物種、投与量の問題などを考慮することも必要であろうが、傾向をうかがうことは出来ると考えられる。

個々の S 剤についてみると、実験成績において述べた如く、それぞれの特徴がみられて居り、とくに高濃度を示す臓器のあるものでは、十分臨床的使用に考慮してよいと思われる。また持続性 S 剤の主なものである Sulfamethoxyypyridazine と Sulfadimethoxine の両者とも、24 時間後の臓器内濃度測定において、活性型の測定不能であつたことは注目すべきことと思われる。蓄積作用などの問題も考慮すべきであるが、目的によつては薬剤投与の方法に一考を要しよう。

なお本実験において、濃度の絶対値は各 S 剤間においてかなりの差がみられたので、この点の比較はさておき、各 S 剤について各臓器内濃度の血中濃度に対する比率をとつてみると、鳥居¹⁴⁾の言う如く、この比は必ずしも一定せず、時間的経過とともに変化する場合が多かつた。これらの検討はすべて将来の問題であろう。また各

濃度値において生物学的測定値と化学的測定値の比を一応算出したが、このうちの血中濃度値についての金沢らの成績⁹⁾との比較でも、一致しない点があり、なお検討を試みたい。

5. 結 語

マウスに各種サルファ剤約 1,000 mg/kg の大量を経口投与したのち、逐時的に各臓器内濃度の消長を、化学的定量とともに、活性濃度について生物学的測定を行ない、比較検討した。活性濃度測定には、MÜLLER-HINTON 培地を用い、*E. coli* 055 を接種菌とし、Methyleneblue を指示薬とする重層法によつた。

各サルファ剤について特色ある分布を示すものがあつたが、総じて肝および肺には活性有効濃度の上昇が認められた。臨床的応用への手掛りの一助として実験を試みた次第である。

本論文の要旨は第 8 回日本化学療法学会東日本地方会において発表した。

文 献

1) 真下啓明ら：最新医学 15(7)：1873~1881, 1960

- 2) 近藤有好：Chemotherapy 8(4)：340~345, 1960
- 3) 山本研二郎ら：最新医学 14(11)：3147~3156, 1959
- 4) 斎藤正行：光電比色計による臨床化学検査 p.253, 1953
- 5) 川住明夫ら：Chemotherapy 8(1)：19~20, 1960
- 6) 松村忠樹ら：最新医学 14(2)：431~439, 1959
- 7) 北本 治：日本内科学会雑誌 49(8)：939~959, 1960
- 8) 金沢 裕ら：Chemotherapy 8(5)：478~485, 1960
- 9) 酒井克治ら：Chemotherapy 8(5)：406~407, 1960
- 10) 岸和田康二：大阪市立大学医学雑誌 9(3)：45~67, 1960
- 11) 西村治雄ら：J. Antibiotics, Ser. B 12(3)：186, 1959
- 12) 川上保雄ら：第 9 回日本化学療法学会総会講演, 1961
- 13) 塩田憲三：日本内科学会雑誌 49(8)：960~974, 1960
- 14) 鳥居敏雄：ibid. 49(8)：908~921, 1960
- 15) 酒井克治ら：最新医学 14(11)：3139~3146, 1959
- 16) 金沢 裕：私信