持続性 Sulfa 剤に関する基礎的研究 I
試験管内実験

芝木秀臣
北海道大学医学部皮膚科学教室
(主任：三浦祐晶教授)

(昭和 39 年 4 月 8 日受付)

I 緒言
II 文献的考察
III 実験方法
IV 実験成績
1) 抗菌作用
2) 赤血球吸着率
3) 血漿蛋白結合率
V 総括並びに考按
VI 結論
文献

I. 緒言

細菌感染に対する Prontosil の実験的効果に関する DOMAGK (1935)[1] の劃期的な発表以来 Sulfa 剤は急激な進歩をとげ，今日迄に合成された Sulfa 剤は 2,000 ないし 5,000 に達するとされているが，1942 年頃から Penicillin を始めとする抗生物質の登場により，Sulfa 剤の感染症治療剤としての地位は低下した感があつた。しかし近年抗生物質，特に Penicillin の重篤な副作用，耐性菌の出現などがとりあげられるに及んで Sulfa 剤が再び脚光を浴びる様になつた。LEHR[2] は Sulfa 剤が抗生物質より優れている点として次の事をあげている。即ち新らしい種類の Sulfa 剤が提供されて更に優れた効果が期待出来る様になつたこと，抗生物質の副作用が種々明らかにされつつあるのに対し，Sulfa 剤の副作用の頻度はむしろ減少しつつあること，効果を比較すると抗生物質にくらべて経済的であること，体液中濃度が正確に決定出来ることなどである。

Sulfa 剤は 1908 年に GELMO[3] が Para-aminobenzol-Sulfonamid を合成したのが最初で，その後染料として Sulfonamid 基をもつた種々の色素が合成された。1932 年に MIETZSCH[4] が Prontosil(4′-Sulfonamid-2, 4-diaminobenzol) を発表し，1933 年には FOERSTER[5] が初めてそれを医薬品として感染症に使用した。以来主としてドイツで臨床的に使用されたが，1935 年 DOMAGK[1] がマウスと家兎の連鎖球菌感染に効果を認めたのを契機として感染症に対する有効性が広く認識されるようになり，1938 年頃には Sulfapyridine, 1939 年に Sulfathiazole, 1940～42 年には Sulfaguanidine, Sulfamerazine, Sulfadiazine, Sulfamethylthiazole, Sulfamethazine など抗菌 Spectrum が広く，高い抗菌力を示すものが次次に発見されて臨床使用に供されるに至つた。しかしこれらの Sulfa 剤は BACHMANN[6] のいうように肝，造血臓器，腎の障害など中毒性副作用が強いこと，大量投与により胃腸障害を起しやすいこと，反復投与が必要なこと，アレルギー現象発現の可能性があることなどの欠点がある。その後 1944～46 年にいたり，いわゆる高級 Sulfa 剤として Sulfisoxazole, Sulfisomidine が出現したが，これらは溶解性，ことに Acetyl 体の溶解性が高いこと，Acetyl 化率が低いこと，滲出液や尿中へよく移行することなどが特徴で，抗菌 Spectrum は本質的に拡げられなかつたとしても，忍容性が非常に改善されたのである。しかしアレルギー現象及び胃腸障害の発現が懸念され，更に常用投与量が多すぎる事がなお Sulfa 剤研究の課題として残されていたが，この点を改善したものとして，少量で極めて迅速に有効血中濃度に達し，しかも長時間それを維持出来，かつ安全で効力のすぐれた Sulfa 剤として 1956 年に Sulfamethoxypyridazine が登場した。かかるものがその後いわゆる持続性 Sulfa 剤と呼ばれる様になつたのであるが，この種のものが相次いで提供されて，次第に従来のものに代つて臨床治療面にも取り入れられている。

著者は，これらのいわゆる持続性 Sulfa 剤数種についてその特質を明らかにすべく，まず試験管内に於ける抗菌力及び血液内分布につき従来の Sulfa 剤と比較検討した。

実験に使用した Sulfa 剤は次の 6 種である。

1. Sulfamethoxypyridazine (Lederkyn, Kynex)
2. Sulfadimethoxine (Madribon, Omnibon, Abcid, Sulxin)
3. Sulfaphenazole (Orizul, Merian)
4. Sulfisomezole (Sinomin)
5. Sulfamethomidine (SA-412)

6. Sulfathiomethylpyridazine (SY-1)

対照として次の2種を用いた。

7. Sulfisoxazole (Thiasin, Sulfazin, Oxazone)
8. Sulfisomidine (Domian, Erycon, Ercosin)

II. 文献的考察

Sulfa 剤の抗菌力について WOOD[7]は静菌作用を抑制するのに必要な PABA と Sulfa 剤の分子濃度の比が常に一定であるとしている。そしてその割合は菌種，接種菌量，菌の発育状態，Sulfa 剤の種類により異なる。一方 SCHMELKES[8]は PABA に拮抗する能力が培地の pH に影響されることから，Sulfa 剤の有効構成分は解離していない酸や陽イオンではなく，陰イオンもしくは両性イオンのいずれかで，pH が大きくなると Sulfa 剤の陰イオンとして存在する部分が増え，解離の弱い小さい pH に於けるよりも強く PABA イオンに拮抗するとしている。FOX[9]は Sulfanilamide, Sulfapyridine, Sulfadiazine, Sulfathiazole で，各 Sulfa 剤の酸解離恒数と抗菌力が比例しており，Sulfa 剤分子とそれに拮抗する PABA 分子の比は Sulfa 剤の種類により異なるが，イオン化した Sulfa 剤と PABA 分子の比は殆んど同じ値であることから Sulfa 剤のイオン化した部分のみが抗菌力を示すという。DAVIS[10]は蛋白結合から，Sulfa 剤分子の陰イオンの部分が抗菌力を示す活性部分であるが，解離恒数のみが抗菌力を決定するのではなく，解離した陰イオンの構造にも影響されるとしている。しかし BELL[11]は多数の Sulfa 剤を調べて 6.2 以上の pKa をもつたもののみが抗菌力と解離恒数の間に平行関係があり，抗菌力は一義的にイオン化と関係するのではなく SO_2 基の陰性度によるが，pH 7.0 附近で最大の解離を示す Sulfathiazole，もしくは Sulfadiazine の抗菌力が最大で，将来如何なる誘導体が出現してもそれ以上の抗菌力を持つものは理論的に不可能としている。

いわゆる持続性 Sulfa 剤の試験管内抗菌力は一般の Sulfa 剤と大体同等であるとされている[12]。岡本[13]は Sulfisomezole (以下，SIM とする) が Sulfadimethoxine (SDM) より勝るとし，また Sulfathiomethylpyridazine (STP) が *Staphylococcus* 209 P, *Bacillus subtilis* NRRL-B 588 で Sulfamethoxypyridazine (SMP) よりもややすぐれているとしているものもあるが[14]，NEIPP[15]は *Staphylococcus aureus* Z 2070 と *Streptococcus haemolyticus* で Sulfaphenazole (SPZ), SMP, Sulfisomidine (SID), Sulfisoxazole (SIX) の抗菌力と比較して大差がないとしており，SCHNITZER[16]も SDM が他の Sulfa 剤と抗菌力が似ているとし，KÜNZLE[17]も SDM が Sulfathiazole と殆んど差がないと述べている。BROCKHAUS[18]は患者から分離した大腸菌，変形菌で SPZ が SID と SIX との寒天平板法での比較で抗菌力に差がないことをみ，藤野[19]，斉田[20]は SIM と SIX の抗菌力が同じとしており，塩田[21]は STP が大腸菌や *Staphylococcus* 209 P で SIX の抗菌力と同じとし，Sulfamethomidine (SMD) の抗菌力も Sulfadiazine と同等であるとしている[22]。なお SIX では SCHNITZER[23]は試験管内，動物実験で共に抗菌力が Sulfathiazole よりも弱く Sulfadiazine よりも強いと述べ，また RUTENBURG[24]等は患者から分離した 88 種の菌の感受性を調べ，SID が Sulfacetamide や Sulfadiazine よりも効果的であるとしている。大家[25]は SMP, SDM と SIX の間に交叉耐性を認めており，石井[26]も病巣から分離した 137 株の葡萄球菌中 SIX 81%，SMP 83.9%，SPZ 85.4%，SDM 86.1% に耐性をみ，交叉耐性が存在すると述べている。

化学療法剤が種々の割合で赤血球に吸着されることは早くから知られていたが，その意義に関し NEIPP[15]は赤血球内侵入が速やかな事が直ちに他の体細胞に対しても同様であるとは断定出来ず，従つて組織親和性が高いとは言えないとしている。しかし STRAUSS[27]は，各 Sulfa 剤が赤血球に対して異なつた吸着性を示し，それが各 Sulfa 剤の体内移行に関係すると考えており，またチアノーゼ，血球内小体形成等の毒性と血球親和性との間に関連性を推定するものもある[28]。

吸着の機構は HANSEN[29]によると赤血球内の何かと，又は赤血球の細胞膜との弱結合により，KREBS[30]は各 Sulfa 剤間の吸着性，結合性の差は薬剤の解離性によるとしている。真下[31]は Sulfamin, Sulfathiazole を用いた実験で，赤血球に吸着される量は赤血球の量に比例し，また赤血球の量が少ない程個々の赤血球中の濃度が大になるのをみ，黒田[32]も多数の抗生物質で吸着率の大きい抗生物質では赤血球濃度の減少により吸着率が上昇するとしている。また各 Sulfa 剤の血漿蛋白との結合性は異なるが，赤血球の吸着性の強さは血漿蛋白の存在に影響されず，赤血球の生理的食塩水浮遊液でも血漿浮遊液中でも変りがない[31]。

持続性 Sulfa 剤では，真下[33]は SMP がもつとも高度に結合し，ついで SPZ, SDM, SIX, SIM の順であるという。GOLDHAMMER[28]は SPZ の血球/血漿の分配係数は 0.012～0.085 であると述べ，NEIPP[15]は SPZ は SMP よりも吸着率が低く，殆んど赤血球に吸着されないとしている。また TORRES[34]によると SPZ 2 g 経口投与後1時間では血漿には平均 5 mg % が存在するのに，血球成分にはみられない。しかし 10 時間後には血球成分に全血中の 1/3 存在するという。

薬剤，ことに化学療法剤の生体内活動機転に関する重

要な因子の1つに蛋白結合の問題がある。薬剤と蛋白結合に関してはGOLDSTEIN[35]の広汎な研究があるが，彼によると大部分の薬剤は特殊な作用蛋白即ち受容体に結合して作用を示すが，細菌の受容体 (Chemoreceptor) は蛋白酵素で細菌の物質代謝の過程を通じて生命を維持するのに重要な部分であり，一定の化学療法剤に特異的に感受性を有している。また化学療法剤は直接細菌の受容体即ち蛋白酵素に結合して作用すると共に宿主側の血清蛋白，臓器蛋白とも結合することが知られており，その結合が直接細菌に作用する薬剤の病巣局所への運搬，分布に影響することは明らかである。

Sulfa 剤の種類により蛋白結合が異なるのは薬剤蛋白複合体の結合エネルギーに対する Sulfa 剤の種々の環の特異的な影響の為である[35]。VANDYKE 等[36]は 41 種の Sulfadiazine 誘導体を比較し，4，5 もしくは 6 の炭素分子への置換により Albumin との結合が増し，4もしくは6への置換は5よりも効果的としている。しかしどの置換体がもつとも結合力を強めるかは不明であるが，一般に芳香族環により増加するとされている[37]。

Sulfa 剤は一般に血漿中で Albumin と結合するとされている[35]。即ち SCHÖNHOLZER[38]によると Prontosil は Albumin と結合し，DAVIS[39]も Sulfathiazole の蛋白結合が Albumin の量と平行すると述べている。

DAVIS[40]は Sulfa 剤の解離イオンが蛋白結合に必須の形だとしている。即ち pH 6～8.5 の間で酸性度が増すと Sulfathiazole, Sulfadiazine, Sulfapyridine, Sulfanilamide の4者とも結合率が減少する[39]。Alkali 性が増すと Sulfa 剤の解離陰イオンが増え，蛋白の陽イオン部分と結合する為，最初は結合度が増加するが，Albumin は両性電解質で等電点は pH 4.9 であり，Alkali 性が増すと陽イオンが抑制され net negative に荷電されるので，強い Alkali 性溶液では全 Sulfa 剤と全蛋白分子は net negative charge のみを持ち，お互いに寄せつけず結合しなくなる。中間の範囲でもしも薬剤のイオン化が蛋白の陽イオンの減少の度合に勝るなら結合は Alkali 性と共に増加する。

Sulfa 剤と蛋白結合の抗菌性に対する意義は不明であるが，DAVIS[40]のいうように荷電した Sulfa 剤のみが蛋白と結合するなら，その Sulfa 剤の結合性は Sulfa 剤の解離恒数と比例している筈である。前述のように SCHMELKES[8]等は解離恒数と静菌力が平行するとしているが，蛋白結合性と静菌作用も平行することになる。しかし Sulfa 剤の抗菌力は分子解離のみでなく解離された陰イオンの構造による為，必ずしも蛋白結合性と抗菌力は比例しない。抗菌力のない Sulfa 剤の Acetyl 化物も，もとの Sulfa 剤と同じ結合率を示している[35,41]。Sulfa 剤の蛋白結合体自体には抗菌力はない[42,43]。GOLDSTEIN[35]は非結合体のみが体組織へ自由にもしくは能動的に拡散し得るが，薬剤蛋白結合体は不活性で，一般に循環血漿中に閉じこめられており，それにより薬剤作用の過剰や，排泄，代謝を制禦している。即ち血漿蛋白は Sulfa 剤の自在な貯蔵体で，局所濃度の急激な変化を抑制すると述べている。CHOW[42]もマウスで Penicillin-Albumin 結合体が Penicillin-Na 塩よりも遅く排泄されるとしている。

Sulfa 剤と血漿蛋白の結合比を直ちに他の組織蛋白や細菌蛋白との結合に結びつける事は出来ない。EGGER[44]は血漿蛋白結合能は臓器親和性と逆の関係にあるとしている。しかし薬剤がその一義的薬理作用に関係するいわゆる Dominant receptor のみでなく，体組織の多数の Secondary receptor とも結合し，それが薬剤の貯蔵体として働くと考えるのは妥当であろう。

持続性 Sulfa 剤の蛋白結合性に関して多数の報告があるが，真下[12,33]は Sulfa 剤濃度 10 mg % の時は SMP で透析法 77.5%，限外濾過法で 88%，寒天拡散法で 76%，SDM では各々 87%，94%，94%，SPZ では 93%，92%，84% とかなり高い結合率をみているが，SIM では各々 45%，64%，52% で，対照とした SIX も SMP，SDM，SPZ よりも低く 77%，87%，68% と報告し，酒井[45,46]も限外濾過法で人血清では Sulfa 剤濃度 5～20 mg % の時，SMP 70～78%，SDM 90%，SPZ 78%，SIX 76～81%，STP 95% に対し SIM 50～54% とかなり低値を示している。山本[47]も犬血漿で限外濾過法を使用して 20 mg % の時 SMP 59%，SDM 60%，SIX 60%，SID 55%，SIM 38% と述べており，いずれの報告も SIM の結合率が最も低い値を示している。

薬剤の蛋白結合を測定する方法は多数あるが[35]，比較的よく使用されているのは透析法と限外濾過法である。透析法では遊離薬剤が自由に通過する半透膜中に蛋白成分を入れ結合率をみる方法で，膜の両側の遊離薬剤濃度は平衡時には等しくなる。そして蛋白区劃側の濃度の増加が蛋白結合薬剤濃度を示す。この方法は特に定量的研究に適しており，薬剤の濃度の各段階に於ける結合を測定出来る点で優れているが，生体の血漿中での結合と正確に同じとはいえない欠点がある。即ち透析により水相で蛋白系が希釈されるので厳密な意味での生理的状態は得られない。限外濾過法では吸引する為水相が圧力により半透膜を透して圧迫され，蛋白系の稀釈が生じない事で透析法より優れているが，定量的には蛋白濃度の変化と透析膜表面への蛋白の蓄積の為，透析法よりも劣るとされている。

GOLDSTEIN[35]によると LANGMUIR の式から蛋白結

合率は次の式であらわされる。

$$\beta=\frac{(Pf\cdot X)}{(Pf\cdot X)+(X)}=\frac{1}{1+\frac{K}{np}+\frac{(X)}{np}}$$

β：結合薬剤/全薬剤　X：遊離薬剤の濃度

$Pf\cdot X$：受容体に結合された薬剤濃度

K：解離恒数

n：各蛋白分子により持たれている受容体数

p：全蛋白分子濃度

この式から蛋白結合率に影響する因子として蛋白濃度，薬剤濃度，薬剤蛋白結合体の解離恒数等が考えられるが，解離恒数と各蛋白分子により持たれている受容体数は pH によりかなり変化し[39]，また蛋白濃度が増すと結合比も増加する[39]。薬剤濃度が増すと各蛋白分子あたりの結合する薬剤は増加するが，結合比は減少する[39]。即ち薬剤の一定の割合が血漿に結合されているという時，平衡中の遊離薬剤濃度を一定にしない限り意味がない。また薬剤の蛋白結合度は血清蛋白の種類によつても異なる。即ち BEUTNER[48] は Pilocarpin の蛋白結合が動物の種類により異なり，家兎＞鶏鳥＞山羊＞人間＞馬＞牛の順としており，STORM VAN LEEUWEN[49] も家兎＞猫＝牛＞犬の順に結合力が強いとしている。

III. 実験方法

1) 抗菌作用

寒天平板稀釈法によつた。即ち飽和重曹水に Sulfa 剤を 200 mg % になる様に溶かしたものを用い，MÜLLER-HINTON 培地に Sulfa 剤濃度が 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 mg % になるように加え，1 規定塩酸で pH 7.4 になるように補正し，10 分間，10 封度 (116℃) で滅菌して使用した。

なお使用した MÜLLER-HINTON 培地は市販のもので次のような組成をもつ。

牛筋肉抽出物	300 g
カザミノ酸	17.5 g
澱　粉	1.5 g
寒　天	17 g

このものの 38 g を水に溶かして 1,000 cc にした。

上記の方法で作製した Sulfa 剤含有培地に菌を接種し，37℃, 24 時間培養後判定した。菌は患者から分離した黄色葡萄球菌を使用した。

2) 赤血球吸着率

蓚酸カルシウム加人血液を遠沈し，血漿を除き，生理的食塩水で 5 回洗滌して得た濃厚な赤血球浮遊液 2 cc に 1 規定塩酸で中和した 10 mg % Sulfa 剤飽和重曹水溶液，20 mg % Sulfa 剤溶液を各 1 cc 宛加え，30 分間室温放置後，1,500 mcg/m，10 分間遠沈し，上清の Sulfa 剤濃度を BRATTON-MARSHALL 法[50]により測定した。

赤血球吸着率は，赤血球側濃度と浮遊液濃度が等しい時を 1 とし次の式であらわされる。

$$\text{赤血球吸着率}=\frac{CV-c(V-v)}{Cv}$$

C：赤血球濃度 0% における Sulfa 剤濃度

c：赤血球浮遊液上清の Sulfa 剤濃度

V：赤血球浮遊液全容積

v：赤血球浮遊液の赤血球容積

なお，濃厚赤血球浮遊原液の Haematokrit 値は 49.5 % である。

3) 血漿蛋白結合率

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℃ の飽和重曹水に溶解し，200 mg %，150 mg %，100 mg % の溶液をつくり，1 規定塩酸で pH を 7.4 とした。

内液には人血にクエン酸ソーダを加えて 150 mcg/m で遠沈して得た血漿 4.5 cc に，上記の Sulfa 剤液を各々 0.5 cc 宛加え，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 0.5 cc 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℃) 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。

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

IV. 実験成績

1) 抗菌作用

患者から分離した黄色葡萄球菌 30 株に対する各 Sulfa 剤の最小発育阻止濃度は第 1 表の如くであり，これを一括して示すと第 2 表の如くである。即ち SMP は，2 株に対し 10 mg % で，3 株に対し 20 mg % で発育を阻止するが，残りの 25 株は 20 mg % でもなお発育を阻止し得なかつた。SDM は 1 株に対し 2.5 mg %，1 株に対し 10 mg %，10 株に対し 20 mg % で発育を阻止するが，残りの 18 株は 20 mg % でも発育を阻止し得なかつた。SPZ は 6 株に対し 10 mg %，11 株に対し 20 mg % で発育を阻止したが，残りの 13 株は 20 mg % でも発育を阻止し得なかつた。SIM は 1 株に対し 10 mg %，14 株に対し 20 mg % で発育を阻止するが，残りの 15 株は 20 mg % でもなお発育を阻止し得なかつた。SMD は 1 株に対し 10 mg %，12 株に対し 20 mg % で

第1表　黄色葡萄球菌に対する最小発育阻止濃度（mg %）

菌種＼S剤	S-methoxy-pyridazine	S-dimethoxine	S-phenazole	S-isomezole	S-methomidine	S-thiomethyl-pyridazine	S-isoxazole	S-isomidine
1	20<	20	20	20<	20	20<	20<	20<
2	20<	20	20	20<	20	20<	20	20<
3	20<	20	20	20<	20<	20<	20	20
4	20<	20<	20<	20<	20<	20<	20	20<
5	20<	20<	20<	20<	20<	20<	20	20<
6	20<	20<	20<	20<	20<	20<	20<	20<
7	20<	20	20<	20<	20	20<	20	20<
8	20<	20	20	20<	20	20<	20	20<
9	20<	20	20<	20<	20<	20<	20<	20<
10	20<	20<	20<	20<	20	20<	20<	20<
11	10	2.5	10	10	10	20	20	20
12	20<	20<	10	20	20<	20	20<	20<
13	20<	20<	10	20	20<	20	20<	20<
14	20<	20<	10	20	20<	20	20<	20<
15	20<	20<	10	20<	20<	20<	20<	20<
16	20<	20<	10	20	20<	20<	20<	20<
17	20<	20	20	20<	20<	20<	20	20
18	20<	10	20	20<	20	20<	20	20
19	20<	20	20	20<	20<	20<	20<	20<
20	20<	20	20	20	20<	20<	20<	20<
21	20<	20	20	20<	20<	20<	20<	20<
22	20<	20<	20<	20	20	20	10	20<
23	20<	20<	20	20	20	20	10	20<
24	20<	20<	20<	20	20<	20	20	20<
25	20	20<	20<	20	20<	20<	20<	20<
26	10	20<	20	20	20	20<	10	20
27	20<	20<	20<	20	20	20<	20<	20<
28	20<	20<	20<	20	20	20<	20<	20<
29	20	20<	20<	20	20	20<	20<	20<
30	20	20<	20<	20	20	20<	20<	20<

第2表　黄色葡萄球菌に対する最小発育阻止濃度別菌株数

S剤＼S剤濃度（mg %）	1.25	2.5	5.0	10.0	20.0	20.0<
S-methoxypyridazine	0	0	0	2	3	25
S-dimethoxine	0	1	0	1	10	18
S-phenazole	0	0	0	6	11	13
S-isomezole	0	0	0	1	14	15
S-methomidine	0	0	0	1	12	17
S-thiomethylpyridazine	0	0	0	0	7	23
S-isoxazole	0	0	0	3	10	17
S-isomidine	0	0	0	0	5	25

発育を阻止するが，残りの 17 株に対しては 20 mg % でも発育を阻止し得なかつた。STP は7株に対し 20 mg % で発育を阻止するが，残りの 23 株は 20 mg % でもなお発育を阻止し得なかつた。対照とした SIX は3株に対し 10 mg %，10 株に対し 20 mg % で発育を阻止するが残りの 17 株は 20 mg % でもなお発育を阻止し得なかつた。SID は5株に対し 20 mg % で発育を阻止するが，残りの 25 株は 20 mg % でもなお発育を阻止し得なかつた。

2）赤血球吸着率

第3表の如く，SMP では，10 mg % 液を加えた時の吸着率は 1.51，20 mg % では 1.66 であり，SDM はそれぞれ 1.02，1.14 であつた。SPZ は 1.08，1.42，SIM は 1.26，1.02，SMD は 1.02，0.91，STP は 1.20，1.05 である。対照とした SIX ではそれぞれ 1.20，1.08，SID では 1.14，1.05 であつた。

3）蛋白結合率

第4表に示す如く，SMP は Sulfa 剤濃度 10 mg % で 80%，15 mg % では 70%，20 mg % では 67%，SDM はそれぞれ 76，80，77%，SPZ では 60，56，60%，SIM では 53，55，52%，SMD は 83，87，90%，STP は 80，73，65%，対照とした SIX では 85，74，81%，SID では 50，47，68% であつた。

V. 総括並びに考按

持続性 Sulfa 剤の試験管内抗菌力が，従来の Sulfa 剤と大差ない事は諸家の報告によつても明らかであるが，著者の行なつた黄色葡萄球菌に対する抗菌力試験でも，持続性 Sulfa 剤と，対照とした SIX 及び SID の間に抗菌力の差はみられなかつた。即ち患者から分離した黄色葡萄球菌 30 株中，10 mg % 以下の濃度で発育が阻止されたものは SMP 2 株，SDM 2 株，SPZ 6 株，SIM 1 株，SMD 1 株，STP 0 株，SIX 3 株，SID 0 株で，SPZ でやや抗菌力が高いようであるが，20 mg % 以下では，各々 5，12，17，15，13，7，13，5 株で，20 mg % 以上の濃度でもなお発育を示したものはそれぞれ 25，18，13，15，17，23，17，25 株で，最小発育阻止濃度は 10～20 mg % またはそれ以上の値で，6種の持続性 Sulfa 剤ともほぼ同様であり，抗菌力は SIX，SID に比較して大体同程度である。また 10 mg % 以上を耐性とすると殆んどの菌が交叉耐性を示している事になる。

以上の如く持続性 Sulfa 剤は在来の Sulfa 剤と試験管内抗菌力にあまり変りがないが，実際に生体に使用し

第3表 赤血球吸着率
赤血球浮遊液 (Haematokrit 49.5%) 2 cc+
S剤溶液 1 cc

S剤 ＼ 加えるS剤濃度	上清濃度 10 mg %	上清濃度 20 mg %	吸着率 10 mg %	吸着率 20 mg %
S-methoxypyridazine	2.5	4.5	1.51	1.66
S-dimethoxine	3.3	6.2	1.02	1.14
S-phenazole	3.2	5.3	1.08	1.42
S-isomezole	2.9	6.6	1.26	1.02
S-methomidine	3.3	6.8	1.02	0.91
S-thiomethylpyridazine	3.0	6.5	1.20	1.05
S-isoxazole	3.0	6.4	1.20	1.08
S-isomidine	3.1	6.5	1.14	1.05

第4表 血漿蛋白結合率 (%)

S剤 ＼ S剤濃度	10 mg %	15 mg %	20 mg %
S-methoxypyridazine	80	70	67
S-dimethoxine	76	80	77
S-phenazole	60	56	60
S-isomezole	53	55	52
S-methomidine	83	87	90
S-thiomethylpyridazine	80	73	65
S-isoxazole	85	74	81
S-isomidine	50	47	68

た場合の感染防禦力の面から各 Sulfa 剤の抗菌力をみると，差が生ずる様である。即ち SCHNITZER[51] は SDM が試験管内では PABA に拮抗されるが生体内では拮抗されないとし，KÜNZLE[17] も SDM で患者から分離した菌の試験管内感受性と，その患者に投与した時の臨床効果が一致したのは 90% としている。SCHNITZER[16] はマウスの腹腔内に種々の菌を感染させて Sulfadiazine と SMP, SDM の抗菌力を調べ，この3者が同じとしているが，NEIPP[15] は *Streptococcus haemolyticus* 38 の腹腔内感染したマウスでは SPZ がもつとも抗菌力が強く，ついで SMP, SID, SIX の順で，Gram 陰性菌では SMP が最も優れ，次で SPZ であるとし，各 Sulfa 剤間に作用 Spectrum の存在を主張している。岡本[13] もマウスの肺炎双球菌の感染防禦力は SIM より SDM が優れているが，肺炎桿菌感染には，SIM の方が有効であるという。藤野[19] は肺炎菌感染マウスに SIM 1.0 mg/g 投与と，SIX 1.5 mg/g 投与と同じ治癒成績を示したとしている。また WHITE[52] は動物実験で SID が Sulfadiazine に抗菌力が劣るという。試験管内抗菌力と臨床効果のかかる相異の生じる理由は，病巣へ到達する薬剤の活性濃度とその持続時間が重要な因子と考えられるが，それを決定する体内機転は吸収，排泄のほかに，血中濃度，蛋白結合度等薬剤の体内分布に影響する種々の要因による事が推測される。

NEIPP[15] は薬剤の組織への親和性との関係を否定しているが，赤血球への Sulfa 剤の吸着率は少なくとも間接的に Sulfa 剤の体内分布へ影響する因子の1つと認めても大過ないであろう。著者の実験では各 Sulfa 剤の赤血球浮遊液内濃度と吸着率の間に有意の関係はみられなかつた。各 Sulfa 剤間では，SMP の吸着率が 10 mg % で 1.51, 20 mg % の溶液を加えた時 1.66 と，他の5種の持続性 Sulfa 剤と，対照とした SIX, SID との何れよりも高い値を示し，次で SPZ も各々 1.08, 1.42 で，SDM の 1.02, 1.14, SMD の 1.02, 0.91, STP の 1.20, 1.05, SID の 1.14, 1.05 も高い値であつたが，SIM (1.26, 1.02), SIX (1.20, 1.08) とは 5% の危険率で有意の差は認められなかつた。SMD と SIM, STP, SIX では，何れも SMD の方が吸着率が低い。即ち SMP の吸着率がもつとも高く，次で SPZ で，SMD が比較的低く，SDM, SIM, STP, SIX, SID はその中間の値を示した。著者の実験結果からは，赤血球吸着率に特に持続性 Sulfa 剤と，対照とした SIX, SID の間に著明な差が認められず，赤血球吸着率と作用の持続性の間に直接的な関係はないようである。

持続性 Sulfa 剤の血漿蛋白結合率は，種類により異なり，SMP, SDM, SPZ 等は比較的高く，SIM では低いとされているが[12,33,45,46]，従来の一般の Sulfa 剤でも種類によりかなり変動があり，持続性 Sulfa 剤と従来の Sulfa 剤の蛋白結合率の間に著明な差は認められていない。著者の実験では，SMP の結合率は比較的高い方で，Sulfa 剤濃度 10, 15, 20 mg % で各々 80, 70, 67% と SIM, SID より高く，SDM もそれぞれ 76, 80, 77%, SMD では 83, 87, 90% で，いずれも SPZ, SIM, SID よりも高い値を示していた。SPZ は 60, 56, 60% で低く，SIM の結合率は 53, 55, 52% で最も低値を示し，STP はやや高く 80, 73, 65% で，SIM, SID よりも高い値であつた。対照とした SIX は 85, 74, 81% で，SPZ, SIM, SID より高く，SID はそれぞれ 50, 47, 68% で SMP, SDM, SMD, STP, SIX よりも低く，その差は 5% 以下の危険率で有意である。即ち SDM, SMD, SIX の結合率はもつとも高く，SPZ, SIM, SID が低い方で，SMP, STP はその中間に属するものといえよう。なお DAVIS[39] とは異なり著者の実験では Sulfa 剤濃度による各 Sulfa 剤の蛋白結合率間に有意の差はみられなかつた。

以上の如く，著者の実験結果からは，持続性 Sulfa 剤の試験管内抗菌力には，従来の SIX や，SID に優れた

点は見出せず，諸家の報告からも抗菌 Spectrum にも変化がなく，抗菌作用の面では特徴はない。また赤血球吸着性，血漿蛋白結合性でも対照とした SIX, SID と，持続性 Sulfa 剤全体としては有意の差がなく，勿論 Secondary receptor としての体組織蛋白との結合を，赤血球，血漿蛋白と同一にみることは出来ないが，その特徴とされている血中濃度の長時間持続機構を少なくともこれら血中での分布の態度から説明する事は出来ないと言えよう。

VI. 結　　論

持続性 Sulfa 剤 6 種 Sulfamethoxypyridazine (SMP), Sulfadimethoxine (SDM), Sulfaphenazole (SPZ), Sulfaisomezole (SIM), Sulfamethomidine (SMD), Sulfathiomethylpyridazine (STP) と，対照として Sulfisoxazole (SIX), Sulfisomidine (SID) の試験管内抗菌作用，赤血球吸着率，血漿蛋白結合率を検討し，次の如き結果を得た。

1) 試験管内抗菌力：黄色葡萄球菌 30 株に対する抗菌力には，持続性 Sulfa 剤間に著明な差がなく，SIX, SID とも差がみられない。

2) 赤血球吸着率：人赤血球に対し，各 Sulfa 剤間であまり著明な吸着率の差はみられなかつたが，SMP の吸着率が比較的高く，次いで SPZ で，SMD が比較的低い方で，SDM, SIM, STP, SIX, SID はその中間で，持続性 Sulfa 剤と SIX, SID の間に有意の差はみられない。

3) 血漿蛋白結合率：人血漿での透析法で SDM, SMD, SIX の結合率が高く，SPZ, SIM, SID は低く，SMP, STP はその中間に属する。即ち従来の Sulfa 剤と持続性 Sulfa 剤の間に有意の差はみられない。

4) 以上のことから本実験に使用した持続性 Sulfa 剤は対照とした SIX, SID にくらべて著るしく特徴のある薬剤とみなすことは出来ないと考える。

文　　献

1) DOMAGK, G.: Deutsch. Med. Wschr. 61, 250 (1935)
2) LEHR, D.: Modern Med. 23, 111 (1959) ; quoted from WEINSTEIN, L.: New Eng. J. Med. 263, 793 (1960)
3) GELMO, P.: J. Prakt. Chem. 77, 369 (1908)
4) MIETZSCH, F. & KLARER, J.: Deutsch. Reich. Patent. 607, 537 (1932)
5) FOERSTER : Zentralbl. f. Haut-u. Ceschlechtskrh. 45, 549 (1933)
6) BACHMANN, D. *et al.*: Deutsch. Med. Wschr. 83, 1497 (1958)
7) WOOD, W. B.: J. Exp. Med. 75, 369 (1942)
8) SCHMELKES, F. C. *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 50, 145 (1942)
9) FOX, C. L. & ROSE, H. M.: ibid 50, 142 (1942)
10) DAVIS, B. D. & WOOD, W. B.: ibid 51, 283(1942)
11) BELL, P. H. & ROBLIN, R. O.: J. Am. Chem. Soc. 64, 2905 (1942) ; quoted from DAVIS, B. D.: J. Clin. Invest. 22, 753 (1942)
12) 真下啓明：総合臨牀 8, 1632, 昭 34.
13) 岡本三郎：最新医学 15, 1882, 昭 35.
14) SY-1 説明書：吉富製薬株式会社.
15) NEIPP, L. *et al.*: Schweiz. Med. Wschr. 88, 835 (1958)
16) SCHNITZER, R. J. *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 99, 421 (1958)
17) KÜNZLE, J.: Dermatologica 120, 83 (1960)
18) BROCKHAUS, L.: Med. Klinik. 53, 1505 (1958)
19) 藤野恒三郎，他：最新医学 14, 329, 昭 34.
20) 斉田泰彦，他：Chemotherapy 7, 51, 昭 34.
21) 塩田憲三，他：Chemotherapy 8, 94, 昭 35.
22) 新 Sulfa 剤 SA-10 基礎実験成績：田辺製薬株式会社.
23) SCHNITZER, R. J. *et al.*: J. Pharmacol. & Exper. Ther. 88, 47 (1946)
24) RUTENBURG, A. M. *et al.*: Surgery 32, 980(1952)
25) 大家　宏，他：Chemotherapy 8, 405, 昭 35.
26) 石井良治：ibid 8, 509, 昭 35.
27) STRAUSS, *et al.*: Annals Int. Med. 14, 1360 (1941)
28) GOLDHAMMER, H.: Deutsch. Med. Wochschr. 83, 1491 (1953)
29) HANSEN : J. Lab. & Clin. Med. 25, 669 (1940)
30) KREBS, *et al.*: Brit. Med. J. 12, 1946.
31) 真下啓明：日新医学 36, 401, 昭 24.
32) 黒田善雄：Chemotherapy 6, 343, 昭 33.
33) 真下啓明，他：最新医学 15, 1873, 昭 35.
34) TORRES, A. R.. Münch. Med. Wschr. 100, 1611 (1958)
35) GOLDSTEIN, A.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 95, 102 (1949)
36) VAN DYKE, H. B. *et al.*: ibid. 83, 203 (1945)
37) KLOTZ, I. M.: J. Am. Chem. Soc. 69, 1609 (1947) ; ibid 68, 2299 (1946) ; ibid 68, 1486 (1946)
38) SCHÖNHOLZER, G.: Klin. Wschr. 19, 790(1940)
39) DAVIS, B. D.: J. Clin. Invest. 22, 753 (1942)
40) DAVIS, B. D.: Science 95, 78 (1942)
41) HOTCHKISS, K. D. & EVANS, A. H.: Brit. Med. Bullet. 16, 16 (1960)
42) CHOW, B. F. & MCKEE, C. M.: Science 101, 67 (1945)
43) 金沢　裕，倉又利夫：Chemotherapy 8, 478, 昭 35.
44) EGGER, P. *et al.*: Helv. Med. Acta 4, 667(1945); quoted from 34).
45) 酒井克治，他：最新医学 14, 3139, 昭 34.
46) 酒井克治，他：Chemotherapy 8, 406, 昭 35.
47) 山本研二郎，他：最新医学 14, 3147, 昭 34.
48) BEUTNER, R.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 25, 365 (1925) ; quoted from 35).

49) STORM VAN LEEUWEN, W.: ibid 17, 1 (1921) ; quoted from 35).
50) BRATTON, A. C. & MARSHALL, E. K.. J. Biol. Chem. 128, 537 (1939)
51) SCHNITZER, R. J. & DE LORENZO, W. F.: Antibiotic Med. & Clin. Therapy 6 (Suppl. 1), 17 (1959) ; quoted from WEINSTEIN, L. *et al.*: New Eng. J. of Med. 263, 842 (1960)
52) WHITE, H. J., *et al.*: Antibiotics & Chemotherapy 2, 659 (1952) ; quoted from WEINSTEIN, L. *et al.*: New Eng. J. Med. 263, 793 (1960)