

持続性 Sulfa 剤に関する基礎的研究 II 動物実験並びに人体実験

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 結 言

II 文献的考察

III 実験材料並びに実験方法

IV 実験成績

1) 家兎血中及び皮膚濃度

a) 1 回 200 mg/kg 投与時

b) 24 時間毎連続投与時

2) 肝障害家兎の血中及び皮膚濃度

3) 尿管結紮家兎の血中濃度

4) 副腎皮質ホルモン投与家兎の血中濃度

5) ラット血中及び皮下気腫内濃度

6) 人体血中濃度

7) 人体水疱内濃度

V 総括並びに考察

VI 結 論

文 献

I. 緒 言

Sulfa 剤の炎症病巣への分布を支配する重要な因子の 1 つに血中濃度がある。経口投与された Sulfa 剤は腸管で殆んど吸収され^{1,2)}、速やかに血中へ入り、血流により各組織へ拡散すると共に、一部は血球や血漿蛋白と結合し、貯蔵体として組織濃度を調節する。TORRES¹⁾は Sulfaphenazole で血中濃度の推移を 3 期にわけている。即ち第 1 期は血中へ入った Sulfa 剤が急速に組織へ移行する時期で、血中濃度は低く、また血球成分と結合しているため血漿濃度と全血中濃度の差はあまりない。ついで第 2 期は血漿と血球成分の間の Sulfa 剤濃度の平衡が生じる時期で、またこの時期には最初組織へ入った Sulfa 剤が再び血中へ戻り、血中濃度は上昇する。第 3 期は排泄が始まり、血漿蛋白と Sulfa 剤の結合が減少し、血漿濃度は減少するが血球中濃度は上昇する。この事は他の Sulfa 剤でも同様で、血流中の Sulfa 剤濃度は、血球成分、血漿蛋白、組織蛋白との結合の影響を受けながら組織濃度と一定の平衡に達している。しかし、血中濃度が一義的に化学療法剤の効果を規定するのではない。NEIPP³⁾は各 Sulfa 剤の比較で、血中濃度の高い事と治癒効果が必ずしも平行しない事を認め、個々の

Sulfa 剤には固有の閾値濃度があり、血中から速やかに減少するが、閾値濃度の低い Sulfa 剤よりも、血液から徐々に消失する Sulfa 剤の方が治療効果がまさるとは断定出来ないとしている。しかし、Pyrazol 誘導体と Sulfamethoxypyridazine は、比較的狭い範囲内で血中濃度の上昇と治癒効果が比例しており、血液及び血漿の濃度測定は治効作用を決定づけるものではなく、むしろ治効作用判定の補助手段であるという。

著者はさきに持続性 Sulfa 剤の試験管内抗菌力及び赤血球吸着率と血漿蛋白との結合率を調べて、従来の Sulfa 剤と大差がないことを報告したが、ここでは生体内における持続性 Sulfa 剤の態度を吟味した結果を報告する。

使用した薬剤は前報と同様で次の 6 種である。

1. Sulfamethoxypyridazine
 2. Sulfadimethoxine
 3. Sulfaphenazole
 4. Sulfisomezole
 5. Sulfamethomidine
 6. Sulfathiomethylpyridazine
- 対照として次の 2 種を用いた。
7. Sulfisoxazole
 8. Sulfisomidine

II. 文献的考察

Sulfa 剤の血中濃度の推移は、各 Sulfa 剤間の差はもとより、同一 Sulfa 剤でも被検動物の種類によつて異なり、また個体差がかなりある。持続性 Sulfa 剤の血中濃度に関しても多数の報告があるが、同一定量法を使用しても報告者によつてかなり違った成績がみられている。酒井⁴⁾は生物学的定量法と化学的定量法を比較し、化学的定量法では各 Sulfa 剤の血中濃度にかなりの差がみられたが、生物学的定量法ではいずれの Sulfa 剤も血中濃度は低く、かつ薬剤間の差は余り著明でなかつたとしており、金沢⁵⁾も生物学的定量法では低値を示すことを認め、血清蛋白との結合による抗菌力の低下をその理由と考えている。生物学的方法が血液中の Sulfa 剤の活性濃度を示すのに対し、化学的定量法では全 Sulfa 剤の濃度

が示されるのであり、実際に血液中の活性型が意義を有するのは菌血症における場合などに過ぎないことから、化学的測定法により Sulfa 剤全体の消長を考慮すべきであらうと思われる。

Sulfamethoxypyridazine (SMP) の血中濃度は、動物実験では ROEPKE⁶⁾ は犬に 50 mg/kg を経口投与して 5.2 mg % の、100 mg/kg 投与で 11 mg % の最高血中濃度を得ており、200 mg/kg 投与では Peak は 100 mg/kg 投与時と同じ 11 mg % であるが、96 時間後も 0.75 mg % の値を示したと述べ、荒谷⁷⁾ は家兎に経口投与して 1~6 時間に最高血中濃度に達し、50 mg/kg 投与では平均 9.3 mg %, 100 mg/kg では 11.7 mg %, 200 mg/kg で 23.2 mg % であるといい、近藤⁸⁾ はマウスで平均 3 時間目に Peak に達し 57.9 mg %, 12 時間後 26.4 mg %, 24 時間で 4.9 mg % の高い値を得ている。NEIPP³⁾ はマウスと兎では速やかに血中濃度が下降するが、人間では犬と同じく速やかに上昇し、2~3 日間で徐々に下降するという。人体濃度についても多数の報告があるが^{9~21)}、大体 2~8 時間で Peak に達し 1 g 1 回投与では遊離型 7~11 mg %, 総量 10~12.5 mg % で 24 時間後も各々 5~8 mg %, 7.7~9.2 mg %, 2 g 投与では総量 16.6~20 mg % の Peak を示し、24 時間後もなお 10 mg %~15.8 mg % の高い値を維持するとされている。FRISK⁹⁾ は 1 g 12 時間毎経口投与で 7 日目で遊離型 15.4 mg %, 総量 16.9 mg % とかなり高い濃度を持続したと述べ、CLAPPER¹⁰⁾ は 2 g を 24 時間毎に投与し 24 時間後各々 6.5~11.4 mg %, 8.2~18.4 mg % で 72 時間後迄大体同じ濃度を維持したという。CLEVELAND¹¹⁾ は小児に初回 70 mg/kg、維持量 20 mg/kg を 12 時間毎経口投与し 15 mg % 以上の血中濃度を維持し、25 mg/kg の維持量では血中濃度が増加するとしている。

Sulfadimethoxine (SDK) の人体血中濃度は、1 g 1 回経口投与では大体 6 時間で Peak に達し、遊離型 7~15 mg %, 総量 12~17 mg %, 24 時間後各々 7~10 mg %, 8~11 mg %, 2 g 投与では 6~8 時間に Peak で各々 9~18 mg %, 16~20 mg % の最高血中濃度を示し、24 時間後なお 10~12 mg %, 11~14 mg % の高い濃度を維持するとされている^{15,19,21~28)}。TOWNSEND²⁹⁾ は小児に 30 mg/kg を投与し血清中に 4 時間後 30.7 mg %, 24 時間後 18.4 mg %, ROSENTHAL³⁰⁾ は 72 時間後になお血漿中に 5 mg % を認めている。SAKUMA²²⁾ は 1 g 投与で遊離型 3.3 mg %, 2 g では 6.9 mg % の最高血中濃度を得、5 mg % 以上の濃度になるには 2 g 以上の投与が必要とし、また毎日 2 g 投与すると血中濃度は上昇するが、初回 2 g 翌日から 1 g 投与で 4.6~9.1 mg

% を維持するとしている。ROSS³¹⁾ は小児に 1 日 25 mg/kg を 5 日間投与し初回投与後 4 時間で 7 mg % に対し 5 日後 14.6 mg % に上昇したという。家兎では中沢³²⁾ は 100 mg/kg 及び 200 mg/kg を投与し、3 時間後に Peak をみている。

Sulfaphenazole (SPZ) の血中濃度は、NEIPP ら³⁾ は SMP に比較し低く、マウスでは 5 mg/kg 経口投与で 2.6 mg % の Peak すぎないとし、松浦³³⁾ は家兎に 0.5 g 投与時、2 時間後に Peak で 5 mg % であり、4 時間後半減するがその後 12 時間迄殆んど同じ濃度を維持し、500 mg/kg の大量投与では 4~6 時間後に Peak に達し 19.5~17.7 mg % であるという。また ESSELIER³⁴⁾ によると動物に 0.1 g/kg を投与した時と人に 0.02~0.03 g/kg 投与した時と血中濃度が同じである。人体濃度では 3~4 時間で Peak に達し、1 g 投与では遊離型 7~9 mg %, 総量 8~10 mg % で 10~12 時間後にはほぼ半減するとされている^{1,15,35~39)}。

Sulfisomezole (SIM) の家兎血中濃度は松村⁴⁰⁾ は 50 mg/kg を経口投与して 4 時間後遊離型 21.8 mg %, 総量 23.5 mg % の最高血中濃度に達し、24 時間後各々 3.9 mg %, 4.5 mg % であるとし、中沢⁴¹⁾ は 100 mg/kg を投与し幼弱家兎では 1.7 mg % に対し成熟家兎では 8.75 mg %, 200 mg/kg 投与では各々 3.65 mg %, 9.35 mg % の最高血漿中濃度を認め、成熟家兎の方が高い血中濃度を示すとしている。人体濃度では 3~6 時間後に Peak に達し、1 g 投与では遊離型 4~7 mg %, 総量 4.4~8 mg % で、24 時間後も各々 1~3 mg %, 1.5~3.5 mg %, 2 g 投与では各々 10~12 mg %, 11~13 mg % の Peak で、24 時間後 2.3~3 mg %, 3.8~4.8 mg % とされている^{15~18,21,26,27,40~49)}。

Sulfamethomidine (SMD) では家兎に 200 mg/kg 経口投与で 6 時間後に Peak に達し遊離型 8 mg %, 総量 10 mg %, 24 時間後各々 3 mg %, 4 mg % の値で、人体では 0.5 g 経口投与で 4 時間後に各々 5 mg %, 5.5 mg % の最高血中濃度に達し、24 時間後もなお 3 mg % 以上の値を維持する⁵⁰⁾。

Sulfathiomethylpyridazine (STP) では、塩田⁵¹⁾ は人に 1 g 経口投与し 4 時間後に遊離型 12.2 mg %, 総量 12.9 mg % の最高血清濃度を認め、48 時間後各々 5.9 mg %, 6.8 mg % の高い値を保つとしている。

Sulfisoxazole (SIX) の血中濃度は、マウスでは 1 時間以内に Peak に達するが急速に減少し、12 時間後には 1~2 mg % に低下するとされており³⁾、SCHNITZER⁵²⁾ も 50 mg/kg 経口投与し 30 分後 8.8 mg % の Peak を得、5 時間後 1.4 mg %, 125 mg/kg 投与時も 30 分後に 12 mg % の最高血中濃度に達し 5 時間後 2.5 mg

% としている。また家兎に 794 mg/kg を毎日経口投与し 8 回目に 10~20 mg % の血中濃度を認めている。人体濃度は 2 g 投与で 3~4 時間後遊離型 10~12 mg %, 総量 12~13 mg % の Peak を示し, 24 時間後各々 1~1.5 mg %, 1.3~3 mg % に低下する^{38,40,44,47}。PRICE⁵³ は 50 mg/kg 投与で 3 時間後 5 mg %, 100 mg/kg 投与では 9.2 mg % の Peak に達し, 12 時間後各々 1.8 mg %, 2.2 mg % であるとし, SVEC⁵⁴ は 4 時間毎 1~1.5 g 投与し 24 時間後遊離型 5.85 mg %, 総量 9.17 mg % であつたとしている。

Sulfisomidine (SID) では, NEIPP⁸ はマウスで 1 時間以内に Peak に達し, その後急速に低下するが, 家兎では徐々に減少するとしている。人体血中濃度は 50 mg/kg 投与では 2~4 時間で遊離型 9.5 mg %, 総量 10 mg % の Peak に達し, 24 時間後ほぼ 2 mg % に低下する^{55,56}。中川⁴⁶ は 2 g 投与で 2 時間後に 8.8 mg % の Peak を認め, 12 時間後 2.8 mg % の値を得ている。

各 Sulfa 剤の血中濃度は前述のように個体差, 測定方法, 報告者によりかなり変動があるので一概に比較出来ないが, 持続性 Sulfa 剤では大体 4 時間前後に最高血中濃度に達し, 1 g 経口投与で人体では SMP, STP, SMD 等は 10 mg % 以上の Peak を示して比較的高く, SDM は 7~10 mg % で中間に位し, SPZ, SIM は Peak は低いが持続性に優れているようである。NEIPP⁸ はマウスで SPZ の最高血中濃度は SMP にくらべてかなり低く, 近藤⁹ は SMP は SIM より Peak も高く, また高い血中濃度を長く持続するとしている。真下⁴³ も人体で SMP の方が SIM より高いという。原⁵⁷ は SDM が SMP, SIM よりも血中濃度が高いとしているが, 岡本²⁶ は SDM は SIM よりも遅くかつ低い Peak を示し持続性は優れているとしている。酒井⁴ は SMP, STP > SDM > SPZ, SIM とし, 谷奥²¹ も SMP, SDM > SPZ, SIM としている。他の Sulfa 剤との比較では, 真下⁵⁸ は Sulfathiazole, Sulfamethizole は吸収が早く, 2~4 時間で Peak に達するが SMP, SDM は遅く, SIM, SPZ はその中間の性質を示すとしている。また SIM と SID では SID の方が早く Peak に達するが, SIM の方が持続が長く⁴⁶, SIM と SIX では SIM の方が遅く, 低い Peak を示し, 比較的長く持続するとされている^{40,44,45,47,49}。

Sulfa 剤の一部は, 肝で acetyl 化され不活性化する事は古くから知られていた。MARSHALL⁵⁹ は PABA を経口投与して尿中に acetyl 体を見, Benzene 環についた amino 基を持つ化合物は兎や人で acetyl 化されるが, 犬ではされないとしている。Sulfa 剤の acetyl 化も動物により異なり, 犬では acetyl 化されないが人と兎では acetyl 化され^{3,6}, また同じ Sulfa 剤でも SIX

以外は兎の方がマウスよりも acetyl 化率が高い³。また猫では主に肝⁶⁰で, 兎では肝のみで acetyl 化される⁶¹。KLEIN⁶² は試験管内実験で Lactate→Pyruvate→acetaldehyde→acetate + Sulfonamid→acetylsulfonamide の過程を想定している。また KAPLAN⁶³ は鳩の肝の homogenate による実験で acetyl 化への Coenzyme A の影響をみ, 吉川⁶⁴ は BAL の併用により acetyl 化物が増加することから SH 化合物も acetyl 化に関係するとしている。

持続性 Sulfa 剤の acetyl 化率に関しては, 谷奥²¹ は SMP < SIM ≈ SDM < SPZ の順に増加し, また acetyl 体の分布は肝に多く, 皮膚, 脳, 神経に少ないとし, また小川⁶⁵ は鳩肝の homogenate で SIX と SIM は同程度の acetyl 化され SMP の 1/4~1/5 としている。しかし真下⁶⁶ は各 Sulfa 剤間の acetyl 化率に差を認めず, 血中の acetyl 体は時間と共に増加し各 Sulfa 剤とも大体 8 時間以内 4~10%, その後 10~20% としている^{3,22,26,31,34,36,48,51,53,55,58,67-69}。また SIX⁶⁹, SID⁶⁵ とも大差ない。なお PRYLES⁷⁰ は SMP で血中の acetyl 体は N⁴-acetyl 誘導体であるとしている。

腸管から吸収された Sulfa 剤は血液から体組織へ速やかに拡散し, 血中濃度と体組織中の濃度と一定の平衡を保つが, 分配係数即ち組織濃度/血中濃度は各 Sulfa 剤により特有で³⁵, また臓器により異なる。DAVIS⁷¹ は Sulfapyridine, Sulfathiazole, Sulfadiazine を大量頻回投与し 24 時間後 Sulfa 剤の髄液中濃度は大体一定となるが, 到達する濃度は各 Sulfa 剤で全く異なるのを見, TORRES¹ も肝での分配係数を調べ Sulfathiazole は 1 以上であるが, Dimethylpyrimidine Sulfonamide などでは 1 以下にみえており, DAVIS⁷² は髄液で Sulfathiazole は血漿の 25%, Sulfanilamide は 100% とし, 真下⁷³ も髄液への移行の程度が Sulfa 剤により異なり, Sulfamine がもつとも良く移行するが Sulfadiazine は少なく, Sulfathiazole が最少であるという。SADUSK⁷⁴ は Sulfathiazole で胸水中の濃度は腹水中よりも血中濃度に近く, Sulfadiazine では胸水と腹水中濃度は血中と髄液中濃度の中間としている。FICKENTSCHER⁷⁵ も扁桃腺の分配係数 0.23~0.3, 腎で 1, 肝では 1 よりやや少なく, BECKMANN⁷⁶ も肺に高く, 脳, 心臓で少ないという。NEIPP⁸ 一般に筋肉, 肺では血中より低く, また Sulfisomidine のように排泄の早い Sulfa 剤では投与後最初の 9 時間は肝や腎の方が血中より高いという。GSELL⁷⁷ は心筋で Sulfa 剤濃度が低い事から臓器による分配係数の差は臓器の血流の多寡と関係がないとしており, TOLSTOUHOV⁷⁸ は組織濃度は到達する血流量の他, Sulfa 剤の等電点や pH 等の因子が関係するという。

炎症組織と正常組織では DOMAGK⁷⁹⁾, TORRES¹⁾らは炎症組織の方が低濃度としているが、真下⁷⁸⁾, WEINSTEIN⁸⁰⁾らは髄液で炎症性変化が強い程移行度が大いとしている。LINDNER⁸¹⁾はラットの皮膚の肉芽組織中の Sulfa 剤濃度は大体血中濃度と平行するとしている。

持続性 Sulfa 剤の臓器内濃度についても多数の報告があり^{1-8,14,22,31,35,40,49,51-55,76,80-88)}、実験動物の種類、報告者によりかなり差があるが、大体腎にもつとも高く、肝、肺の順で髄液、腸、心臓、筋肉、神経には比較的少ない²¹⁾。また各 Sulfa 剤間ではあまり著明な差はないが、近藤²⁾は SMP は SPZ, SIM, SID よりも臓器内濃度が高く、持続時間も長とし、SPZ は SIM よりも低い持続時間は長いとしている。

皮膚内濃度に関する報告は少ないが、真下⁶⁶⁾は家兔の耳内面の水泡内濃度を測定し SDM では血中濃度より上廻ることはないが5時間後も殆んど変わらず、SIM は3時間後血漿濃度を上廻るが8時間後に血漿濃度と共にかかり低下するとしている。また谷奥²¹⁾は家兔で SMP, SDM, SPZ, SIM の各剤とも腎以外の臓器よりも高く、acetyl 化率は SMP 6.6% < SIM 25.7% = SDM 17.8% < SPZ 30% としている。なお EGGER⁸⁹⁾は SIX で腎 > 皮膚 > 肝 > 筋肉 > 脳の順としている。

Sulfa 剤の肝に対する影響は動物の種類、Sulfa 剤により異なる。KREMS⁹⁰⁾はラットに Sulfanilamide を長期間投与した肝で試験管内酵素消費が増加しているのを見、DAVIS⁹¹⁾は肝実質の巣壊死と瀰漫性の変性をみているが、MOLITOR⁹²⁾は組織学的に退行変性以外の重大な変化を認めておらず、また犬の肝では変化がないとしている。GREISHEIMER⁹³⁾も Sulfonamide 投与により血糖もしくは Glycogen の形成貯蔵に如何なる変化も認めていない。PETERSON⁹⁴⁾は人に Sulfathiazole と Sulfadiazine を投与し細菌感染を伴った肝炎では肝機能の改善がみられたが、肝硬変の患者では強い中毒作用があり、Sulfa 剤の解毒作用の過程の中 acetyl 体ではなく可溶性結合物例えば Glucuronate もしくは ethersulfate を形成する段階を阻害するとしている。また SCUDI⁹⁵⁾はラットの肝を燐で障害し、Sulfapyridine を投与して Glucurone 酸の排泄の増加がなく、尿路結石の著明な増加をみている。しかし MACHELLA⁹⁶⁾らはラットに起した Alcohol による、また FORBES⁹⁷⁾は四塩化炭素による肝障害を Sulfa 剤が防禦し、この Sulfa 剤の保護作用は PABA に抑制されず、四塩化炭素で障害された後に Sulfa 剤を投与しても肝の修復を妨害しないという。中村⁹⁸⁾は胆汁酸を Sulfazine, Tetradiazine と共に併用すると Sulfa 剤の胆汁への移行が促進され、四塩化炭素を併用すると胆汁への Sulfa 剤の排泄が抑制されるとし、

塩田⁹⁸⁾は肝硬変の患者に SPZ を投与し健康人よりも最高血中濃度が低く、12 時間後も変化がなく尿中排泄量が少くかつ尿中 acetyl 体が増加しているという。

持続性 Sulfa 剤は、他の Sulfa 剤にくらべ尿中への排泄が極めて遅い事とその特徴の1つとされているが、TORRES¹⁾は排泄の遅延を蛋白結合性が高い為とし、非結合型の Sulfa 剤は迅速に腎や胆汁から排泄されるとしている。しかし既に試験管内実験で明らかにしたように、持続性 Sulfa 剤と他の Sulfa 剤の蛋白結合度や赤血球結合性には差がなく、真下⁵⁸⁾は持続性 Sulfa 剤の長時間持続性を腎における特異的排泄能力によるとしている。Sulfa 剤の排泄について RÖTTNER⁹⁹⁾は Acetyl 化された Sulfa 剤は腎からまづすぐ排泄され、遊離型の大部分は尿細管から再吸収されるとしているが、持続性 Sulfa 剤でも WICLELS¹⁰⁰⁾らは SMP の遊離型の腎 Clearance は 1.8 mg/min. に対し acetyl 体は 19.8 mg/min. とし、ROEPKE⁶⁾は犬で糸球体から排泄された SMP の 75~95% が腎尿細管で再吸収されるといふ。山本²⁾は犬で持続性 Sulfa 剤の腎 Clearance 値は糸球体濾過値の 1/2~1/4 で、SIX や SID では 3~4 倍であることから持続性は尿細管からの再吸収の為としている。また TORRES¹⁾は腎皮質と髄質で SPZ の濃度が同じ事から排泄の遅いのは糸球体の機能障害による限外濾過の変化の為でないとしている。

持続性 Sulfa 剤の尿中排泄量について多数の報告があるが、SMP では 24 時間で投与量の 50~70% が排泄され、その中 50~80% が Acetyl 体とされている^{4,7,12,14,15,17,21)}。なお KOECKELIN¹⁰¹⁾は acetyl 体の中大部分が N⁴-acetyl 誘導体であるという。SDM では 8 時間で 5%, 24 時間では 20~40% が排泄され、その中 15~30% が acetyl 体で^{14,15,21,25,26,28,66)}、SPZ では 24~48 時間で 60~85% が排泄され、その中 15~30% が acetyl 体で^{3,21,34,36,66)}、SIM では 24 時間で 50~80% が排泄され、30~50% が acetyl 体とされ^{2,4,15,21,26,46,47,49,66,69)}、STP では 24 時間で 25.5% が排泄される⁵¹⁾。一方 SIX では 24~48 時間で 60~100% が排泄され、その中 20% 前後が acetyl 体とされ^{3,53,69)}、SID では 80~90% が排泄され、その中 10~15% が acetyl 体とされている^{55,56,80)}。一般に持続性 Sulfa 剤、ことに SMP, SDM 等は SIX, SID にくらべ排泄が遅く、持続性 Sulfa 剤では 24 時間に 20~80% が排泄されるのに対し SIX や SID では 60~100% 排泄され、acetyl 体は SDM 以外は持続性 Sulfa 剤の方が多い。

腎機能と Sulfa 剤の排泄に関して、LIPPMAN¹⁰²⁾は窒素血症の患者に SID を投与し正常人にくらべて遊離型の血清濃度はかなり高いが、膀胱内では acetyl 化率が

増加し、遊離型の濃度は正常人の 1/2 以下であるという。TORRES¹⁾は SPZ を投与して、水試験を行ない Sulfa 剤の排泄量に変化がないとし、NICHOLS¹²⁾も SMP で、水利尿と尿中排泄 Clearance や、尿流量比の間に関係がないとし、また尿を Alkali にすると acetyl 体の Clearance が増加するが、遊離型の低血漿 Clearance には変化がないとしており、また Acetazolamid (Diamox) の投与により利尿が最高で尿の Alkali 性もつとも高い時血漿中の acetyl 体の Clearance が増加し血漿中の濃度は一時的に減少するとしている。

SCUDI^{95,103)}は Sulfapyridine を犬に投与してその尿中から Hydroxysulfapyridine と Hydroxysulfapyridine Glucuronide を分離し、また Sulfapyridine の投与中 Glucuron 酸の排泄が増加するが Sulfanilamide では変化がなく Sulfathiaede ではやや増加するとしている。持続性 Sulfa 剤では谷奥²¹⁾は人で SIM, SDM, SPZ 投与により尿中 Glucuron 酸がかなり大量に排泄されるが SMP では変化がないとしており、KOECKELIN¹⁰¹⁾は SDM で 75~85% が易溶性の Glucuronide の形で排泄されるが、その Glucuronide は SDM の 1/700 しか抗菌力がなく²⁶⁾、血中に Glucuronide が少いのは排泄が早い為としている。また岡本²⁶⁾は SIM と SDM で遊離型の排泄は SDM の方が少いが Glucuronide は SIM が 9.4~16.4% に対し SDM では 60~70% にも及ぶという。以上の様に Glucuron 酸は SDM 等の Sulfa 剤の抱合解毒に働き、排泄を早め、抱合体は水への溶解性が高い為、尿路結石の防止など生体に有利に働く。

副腎皮質ホルモンの抗生物質の体内分布に対する影響は蛋白結合の小さな Tetracycline や Erythromycin では影響がないが、蛋白結合度の大きな Penicillin では病巣への移行を抑制するとされている^{103,104)}。我々の実験でも Tetracycline では影響がなかつたが、Chloramphenicol では Predonisolone 併用により家兎の血中及び皮膚濃度は低く、炎症皮膚では特に減少していた。Sulfa 剤では副腎皮質自体に対して、坂井¹⁰⁶⁾はモルモットで Sulfapyridine 投与により皮膚の狭小化、Sulfamine, Sulfamethylthiazole 投与では却つて肥大するとし、荒谷⁷⁾は SMP 100 mg/kg 及び 200 mg/kg 1 回投与では家兎の 17-Ketosteroid 排泄量に変化がないが、連続投与では漸次減少し、投与中止後速やかにもとに戻るという。Sulfa 剤の血中濃度に対する影響は SHOU¹⁰⁷⁾は両側腎摘家兎に Sulfacetamide を投与し、皮下注射時には注射後 5~10 分以内では Cortisone 併用時の方が血中濃度が高いが、静脈内注射時には差がなく、皮下注射時に Cortisone により早く拡散するのは排泄抑制でも、また分布の抑制の為でもないとしている。中塚⁸²⁾は

SMP の体内分布で Cortisone は正常動物には影響しないが大腸菌感染マウスでは血中濃度が増加し、肝以外の臓器中の濃度は減少するとし、荒谷⁷⁾は家兎の SMP の血中濃度は Cortisone の併用によりやや高く、また持続時間も延長し、同時に Albumine 分画も増加しているという。

III. 実験材料及びに実験方法

1) 家兎血中及び皮膚濃度

a) 1 回 200 mg/kg 投与時

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, 4, 8 及び 24 時間の 4 回、皮膚を大体 1 g 宛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 Stainless の小鋏で細切してから金属性 Homogenizer で磨碎し、そのまま Sulfa 剤濃度を測定した。尚各種 Sulfa 剤につき 3 匹宛測定したが、その中 1 匹のみ皮膚を小鋏で細切後凍結乾燥し、氷室(-30°C)で液体窒素を加えながら撚鉢で碎き、粉末にしたものに生理的食塩水を加え、泥状にしてから測定した。Sulfa 剤の定量は BRATTON-MARSHALL の方法によつた。

b) 24 時間毎連続投与時

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, 48 時間目に各 100 mg/kg 宛を経口投与した。初回投与後 4, 12, 24, 28, 36, 48, 60 及び 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 宛採血した。定量は 1) a) と同様に行なつた。

2) 肝障害家兎の血中及び皮膚濃度

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 を皮下注射し、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、2, 4, 8 時間目の血中及び皮膚濃度を測定した。

3) 尿管結紮家兎の血中濃度

正常成熟家兎(体重 1.7~2.7 kg)に各 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 時間後に各 Sulfa 剤 200 mg/kg を経口投与し 2, 4, 8 時間後の血中濃度を測定して比較した。

4) 副腎皮質ホルモン投与家兎の血中濃度

正常成熟家兎(体重 1.8~4.0 kg)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、10 日後 Prednisolon 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。

5) ラット血中及び皮下気腫内濃度

ラット (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 Croton 油 1 cc を入れ、

10 日後に挿管法により Sulfa 剤を 500 mg/kg 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。

6) 人体血中濃度

正常成人 3~5 例に剤 Sulfa 剤 1.0 g を経口投与し、1, 2, 4, 9 及び 24 時間後、または 2, 4, 6, 8, 12 及

第1表 家 兎 血 中 濃 度 (1回投与) (200 mg/kg 経口投与) (mg %)

S 剤	家兎番号	時 間	2		4		8		24	
			F	T	F	T	F	T	F	T
Sulfamethoxypyridazin	1		18.5	20.0	12.0	20.0	10.0	11.2	0.5	2.5
	2		15.0	16.5	12.5	19.0	8.6	15.4	1.5	2.0
	3		15.3	17.5	11.3	14.9	13.0	13.5	0.5	1.0
	平 均		16.3	18.0	11.9	17.9	10.5	13.0	0.8	1.8
Sulfadimethoxine	1		4.1	6.0	4.0	7.5	3.0	7.0	4.8	5.0
	2		3.0	5.7	3.5	6.5	4.1	6.0	2.3	3.5
	3		4.8	6.5	2.5	5.5	2.5	4.5	2.0	3.0
	平 均		4.0	6.1	3.3	6.5	3.2	4.2	3.0	3.8
Sulfaphenazole	1		8.5	18.5	9.5	14.3	4.8	10.3	2.0	4.8
	2		2.5	10.0	5.3	10.0	3.6	4.0	0	1.3
	3		2.0	12.0	3.5	6.5	2.5	8.0	1.0	2.0
	平 均		6.3	13.5	5.9	10.3	3.6	7.4	1.0	2.7
Sulfisomezole	1		2.5	7.5	3.0	10.0	3.0	7.5	0	2.5
	2		4.0	9.0	4.0	8.0	1.5	8.0	1.0	1.5
	3		3.5	4.0	5.0	7.5	2.5	6.0	0	0
	平 均		3.3	6.8	3.0	8.5	2.3	7.1	0.3	1.3
Sulfamethomidine	1		7.5	10.0	7.5	10.0	8.5	11.0	3.0	4.5
	2		5.0	11.0	7.0	12.0	7.0	11.0	3.0	5.0
	3		3.7	8.5	7.5	11.5	12.0	15.5	2.0	2.3
	平 均		5.4	9.8	7.3	11.2	9.2	12.5	2.7	3.9
Sulfathiomethylpyridazine	1		2.0	2.5	3.5	5.5	2.0	5.0	1.5	1.4
	2		3.5	6.5	3.0	4.5	2.0	3.0	1.0	2.0
	3		2.5	3.5	2.0	2.5	2.0	2.5	1.3	1.8
	平 均		2.7	4.2	2.8	4.2	2.0	3.5	1.3	1.7
Sulfisoxazole	1		3.5	5.0	3.8	8.8	3.7	6.5	2.5	1.5
	2		6.5	9.0	4.5	5.5	3.8	7.7	2.0	2.5
	3		5.0	7.5	4.0	7.5	3.7	5.0	1.5	2.0
	平 均		5.0	7.2	4.1	7.3	3.7	6.4	2.0	2.0
Sulfisomidine	1		13.0	13.5	8.5	10.0	5.0	7.0	2.0	3.0
	2		12.0	16.0	6.0	8.0	5.0	6.0	2.5	5.0
	3		15.0	18.0	9.5	11.5	4.5	7.0	1.0	2.5
	平 均		13.3	15.8	8.0	9.8	4.8	6.8	1.8	3.5

び 24 時間後に採血し、1) a) と同様の方法で全血濃度を測定した。

7) 人体水疱内濃度

正常人前腕内側に発疱疹を貼布し、20 時間後に Sulfa 剤 1.0 g を経口投与し、4 時間後水疱内容と血中の濃度を測定した。

IV. 実験成績

1) 家兎血中及び皮膚濃度

a) 1 回 200 mg/kg 投与時

各 Sulfa 剤につき 3 匹宛測定した (表 1, 2, 3)。

i) SMP: 血中濃度は大体 2 時間後に最高血中濃度を示し、遊離型は平均 16.3 mg %, 総量は 18.0 mg % で

第 2 表 家 兎 正 常 皮 膚 濃 度 (1 回投与) (200 mg/kg 経口投与) (mg %)

S 剤	家兎番号	時 間		2		4		8		24	
		型		F	T	F	T	F	T	F	T
Sulfamethoxypyridazine	1			20.0	23.0	21.0	23.0	15.0	19.0	0	0
	2			16.2	16.0	15.0	16.0	14.5	15.0	0.7	0.7
	3			13.4	13.5	10.0	13.1	9.5	12.1	1.0	1.5
	平 均			17.2	17.5	15.3	17.4	13.0	15.3	0.6	0.7
Sulfadimethoxine	1			5.0	6.0	4.5	8.3	3.0	7.5	2.0	3.5
	2			2.5	3.0	3.5	6.0	2.5	3.0	1.5	2.0
	3			3.0	3.0	3.2	3.5	3.0	5.0	0	0
	平 均			3.5	4.0	3.9	6.3	2.8	5.2	1.2	1.8
Sulfaphenazole	1			12.5	17.5	15.8	16.9	5.0	10.0	2.0	2.0
	2			5.0	7.8	4.1	7.4	5.0	6.0	1.0	3.5
	3			4.3	7.5	4.0	7.4	1.7	5.0	0	0
	平 均			7.3	10.9	7.9	10.5	3.9	7.0	1.0	1.8
Sulfisomezole	1			3.5	8.5	4.5	9.5	2.5	8.0	0	0
	2			5.0	10.2	2.0	11.2	1.4	8.0	1.0	1.8
	3			2.5	5.0	2.0	8.0	3.0	5.4	0	0
	平 均			3.7	7.9	2.8	9.4	2.3	6.5	0.3	0.6
Sulfamethomidine	1			10.5	12.0	10.5	15.0	5.7	9.1	1.4	2.7
	2			8.0	9.4	5.5	10.0	4.0	10.0	2.5	5.0
	3			5.0	6.0	6.1	11.6	8.5	10.5	4.5	4.5
	平 均			7.8	9.1	7.4	12.2	6.1	9.9	2.8	4.1
Sulfathiomethylpyridazine	1			4.5	5.0	3.5	5.7	2.5	3.8	0	1.4
	2			4.3	4.4	4.4	5.0	1.4	4.3	0.9	1.4
	3			1.0	1.0	1.7	4.2	1.0	2.4	0	1.0
	平 均			3.3	3.5	3.2	4.9	1.6	3.5	0.3	1.3
Sulfisoxazole	1			4.0	6.4	4.7	4.7	2.5	4.3	0	0
	2			8.0	9.5	4.0	4.8	3.3	5.8	2.4	4.5
	3			2.5	4.0	5.4	13.5	1.9	3.5	0	0
	平 均			4.8	6.6	4.7	7.7	2.6	4.5	0.8	1.5
Sulfisomidine	1			14.0	16.7	9.0	12.0	5.5	8.0	1.0	2.0
	2			14.0	19.0	4.5	6.7	3.0	6.0	2.0	4.0
	3			8.3	10.0	8.0	8.0	6.1	7.1	0.5	0.5
	平 均			12.4	15.2	7.2	8.9	4.9	7.0	1.2	2.2

ある。皮膚濃度では、正常皮膚では平均で遊離型、総量とも2時間後に最も高く各々 17.2 mg %, 17.5 mg % であった。クロトン油皮膚炎皮膚では平均で遊離型は2時間後、総量は4時間後に最も高くそれぞれ 17.1 mg % 及び 19.8 mg % であった。

ii) SDM : 血中濃度は平均で遊離型は2時間後、総

量は4時間後に最高に達し各々 4.0 mg %, 6.5 mg % であった。正常皮膚では4時間後に最高濃度を示し、遊離型は平均 3.9 mg %, 総量は 6.3 mg % であった。クロトン油皮膚炎皮膚では平均で遊離型は2時間後、総量は4時間後に最も高く各々 4.3 mg %, 5.9 mg % であった。

第3表 家兎クロトン油皮膚炎皮膚濃度 (1回投与) (200 mg/kg 経口投与) (mg %)

S 剤	家兎番号	時間 型	2		4		8		24	
			F	T	F	T	F	T	F	T
Sulfamethoxypyridazine		1	19.0	22.0	15.0	19.0	7.2	9.6	0	0
		2	17.0	18.4	17.0	22.5	2.5	13.0	1.5	4.5
		3	15.5	16.5	16.0	18.0	11.3	16.7	0.9	2.1
		平均	17.1	18.9	16.0	19.8	7.0	13.1	0.8	2.2
Sulfadimethoxine		1	6.0	6.0	4.8	7.5	5.0	9.1	2.0	5.0
		2	2.0	3.0	2.2	6.7	3.0	4.2	2.0	2.5
		3	5.0	6.5	2.3	3.4	3.0	3.0	0	3.0
		平均	4.3	5.2	3.1	5.9	3.7	5.4	1.3	3.5
Sulfaphenazole		1	2.0	2.5	13.0	15.0	11.6	13.3	5.0	7.4
		2	2.6	6.3	4.0	9.8	7.2	10.6	3.4	4.0
		3	2.7	4.0	7.5	14.5	5.4	7.9	1.8	3.6
		平均	2.4	4.3	8.1	13.1	8.1	10.4	3.4	5.0
Sulfisomezole		1	3.0	8.0	5.0	9.0	3.5	11.0	0	1.0
		2	5.0	12.5	2.0	8.0	2.0	8.5	1.0	1.5
		3	2.0	6.0	2.0	7.0	3.5	7.0	0.5	0.5
		平均	3.3	8.8	3.0	8.0	3.1	8.8	0.5	0.6
Sulfamethomidine		1	4.6	5.4	10.0	10.0	7.0	7.0	5.0	8.5
		2	5.0	12.5	10.0	13.0	5.0	11.0	1.2	5.8
		3	6.0	6.5	6.3	10.2	6.8	12.0	4.0	4.0
		平均	5.2	8.1	8.8	11.1	6.3	10.0	3.4	6.1
Sulfathiomethylpyridazine		1	2.3	2.9	3.5	5.0	3.0	5.2	0.8	1.2
		2	1.3	1.5	5.3	6.0	1.3	3.3	1.3	2.2
		3	1.2	2.4	2.0	3.0	2.6	3.0	0	0
		平均	1.6	2.3	3.6	4.7	2.3	3.8	0.7	1.1
Sulfisoxazole		1	4.4	4.4	4.5	5.0	5.5	7.7	2.3	3.1
		2	8.9	9.9	6.7	7.7	5.0	6.0	3.1	5.4
		3	6.5	7.3	5.4	6.3	4.0	4.5	0	0
		平均	6.6	7.2	5.5	6.3	4.8	6.1	1.8	2.8
Sulfisomidine		1	15.0	20.0	13.0	13.0	9.2	9.2	2.0	2.0
		2	15.0	18.0	4.6	7.6	5.0	8.5	2.3	4.1
		3	8.0	9.5	7.5	9.4	2.1	3.6	1.4	1.4
		平均	12.7	16.5	8.4	10.0	5.4	7.1	1.9	2.5

iii) SPZ: 血中濃度は大体2時間後に最高で、遊離型は平均 6.3 mg %, 総量 13.5 mg % であった。正常皮膚濃度は遊離型は4時間後、総量は2時間後に最も高く各々 7.9 mg %, 10.9 mg % であった。クロトン油皮膚炎皮膚では大体4時間後に最高濃度に達し遊離型は 8.1 mg %, 総量は 13.1 mg % であった。

iv) SIM: 血中濃度は遊離型は2時間後、総量は4時間後に最も高く、各々平均 3.3 mg %, 8.5 mg % であった。正常皮膚でも遊離型は2時間後、総量は4時間後に最高濃度を示し各々 3.7 mg %, 9.4 mg % であった。クロトン油皮膚炎皮膚では2時間後に最も高く平均遊離型は 3.3 mg %, 総量は 8.8 mg % であった。

v) SMD: 血中濃度は遊離型、総量共に8時間後に最高濃度に達し各々平均 9.2 mg %, 12.5 mg % であった。正常皮膚では遊離型は2時間後、総量は4時間後に最も高く各々 7.8 mg %, 12.2 mg % であった。クロトン油皮膚炎皮膚では4時間後に最高濃度を示し、遊離型 8.8 mg %, 総量 11.1 mg % であった。

vi) STP: 血中濃度は大体4時間後に最高に達し、遊離型は平均 2.8 mg %, 総量は 4.2 mg % であった。正常皮膚では遊離型は2時間後、総量は4時間後に最高濃度を示し、各々 3.3 mg %, 4.9 mg % であった。クロトン油皮膚炎皮膚では4時間後最も高く遊離型は 3.6 mg %, 総量は 4.7 mg % であった。

vii) SIX: 血中濃度は遊離型は2時間後、総量は4時間後に最も高く各々 5.0 mg %, 7.3 mg % であった。正常皮膚でも遊離型は2時間後、総量は4時間後に最高濃度を示し各々 4.8 mg %, 7.7 mg % であった。クロトン油皮膚炎皮膚では遊離型、総量共に2時間後に最も高く各々 6.6 mg %, 7.2 mg % であった。

viii) SID: 血中濃度は2時間後に最も高く遊離型は 13.3 mg %, 総量は 15.8 mg % であった。正常皮膚でも2時間後に最も高く遊離型、総量各々 12.4 mg %, 15.2 mg % であった。クロトン油皮膚炎皮膚でも2時間後に最高濃度を示し、各々 12.7 mg %, 16.5 mg % であった。

b) 24時間毎連続投与時(表4, 5)

i) SMP: 血中濃度は12時間後に遊離型 6.8 mg %, 総量 8.0 mg % で、60時間後各々 2.0 mg %, 3.5 mg % である。皮膚では12時間後平均各々 7.0 mg %, 7.5 mg % で、60時間後各々 4.2 mg %, 4.8 mg % であった。

ii) SDM: 血中濃度は12時間後に遊離型は 4.0 mg %, 総量は 4.6 mg % で、60時間後は各々 2.6 mg %, 3.1 mg % であった。正常皮膚濃度は12時間後各々 2.1 mg %, 3.6 mg % で、60時間後は各々 2.0 mg %,

2.4 mg % であった。

iii) SPZ: 血中濃度は12時間後に遊離型 2.5 mg %, 総量 3.0 mg %, 60時間後各々 2.4 mg %, 3.0 mg % であった。皮膚では12時間後各々 3.4 mg %, 4.6 mg % で、60時間後 2.0 mg %, 2.6 mg % であった。

iv) SIM: 血中濃度は12時間後遊離型 2.0 mg %, 総量 4.1 mg % で、60時間後は各々 2.3 mg %, 3.0 mg % であった。皮膚では12時間後各々 3.1 mg %, 5.2 mg %, 60時間後 2.0 mg %, 2.4 mg % であった。

v) SMD: 血中濃度は12時間後に遊離型 3.4 mg %, 総量 4.0 mg % で、60時間後は各々 3.0 mg %, 3.5 mg % であった。皮膚では12時間後各々 5.0 mg %, 5.5 mg % で、60時間後各々 2.2 mg %, 2.8 mg % であった。

vi) STP: 血中濃度は12時間後に遊離型 1.6 mg %, 総量 2.0 mg % で、60時間後各々 1.2 mg %, 1.5 mg % であった。皮膚濃度は12時間後各々 1.2 mg %, 1.8 mg %, 60時間後 0.8 mg %, 1.2 mg % であった。

vii) SIX: 血中濃度は12時間後遊離型は 3.1 mg %, 総量 4.2 mg %, 60時間後各々 1.0 mg %, 2.0 mg % であった。皮膚では12時間後各々 2.7 mg %, 3.0 mg % で、60時間後各々 1.3 mg %, 1.8 mg % であった。

viii) SID: 血中濃度は12時間後遊離型は 2.0 mg %, 総量は 2.4 mg % で、60時間後各々 2.4 mg %, 3.0 mg % であった。皮膚では12時間後に各々 2.5 mg %, 3.0 mg % で、60時間後各々 3.0 mg %, 3.5 mg % であった。

2) 肝障害家兎の血中及び皮膚濃度

各 Sulfa 剤につき2匹宛測定した(表6, 7)。

i) SMP: 肝障害前には、血中濃度は4時間目に遊離型は平均 8.5 mg %, 総量は 14.0 mg % で、皮膚濃度は各々 9.8 mg %, 13.2 mg % に対し、肝障害後は血中濃度は各々 21.0 mg %, 22.5 mg %, 皮膚濃度は各々 20.0 mg %, 21.0 mg % であった。

ii) SDM: 肝障害前には、血中濃度は4時間後遊離型 3.8 mg %, 総量 6.0 mg %, 皮膚濃度は各々 2.3 mg %, 3.3 mg % で、肝障害後は血中濃度は各々 1.3 mg %, 2.3 mg %, 皮膚濃度は各々 1.0 mg %, 2.5 mg % であった。

iii) SPZ: 肝障害前には、血中濃度は4時間後遊離型 4.0 mg %, 総量 8.0 mg %, 皮膚濃度は各々 5.4 mg %, 10.0 mg % で、肝障害後は血中濃度は 3.0 mg %, 4.0 mg %, 皮膚濃度は各々 3.0 mg %, 4.6 mg % であった。

iv) SIM: 肝障害前には、血中濃度は4時間後遊離

vi) STP: 肝障害前には、血中濃度は4時間後遊離型 1.3 mg %, 総量 3.7 mg % で、皮膚濃度は各々 1.3 mg %, 2.4 mg % で、肝障害後は血中濃度は各々 0 mg

家兔 S剂		時間		4		12		24		28		36		48		60		72	
		番号	型	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T		
Sulfa-methoxy-pyridazine	1	12.5	14.5	10.5	12.5	3.5	4.0	6.9	7.5	5.5	6.0	0.6	1.0	3.0	3.5	2.0	2.4		
	2	10.6	11.7	5.6	6.0	0.9	2.0	5.0	6.0	3.5	4.0	0	0.5	1.0	1.5	1.0	1.0		
	3	5.4	14.9	4.3	5.5	0	0	3.1	6.0	3.0	3.0	0	0	2.0	5.5	0	0.2		
	平均	9.5	13.7	6.8	8.0	1.5	2.0	5.0	6.5	4.0	4.4	0.2	0.5	2.0	3.5	1.0	1.2		
Sulfa-dimethoxine	1	6.0	7.5	3.5	4.0	2.0	2.3	4.0	4.0	7.2	8.0	2.5	3.0	4.2	4.5	1.5	2.0		
	2	2.5	3.0	5.5	5.5	1.0	1.2	3.6	4.0	5.5	5.5	1.3	2.7	2.6	3.5	1.5	3.0		
	3	5.0	7.5	3.0	4.3	0	1.0	2.0	5.5	2.2	7.2	0.7	2.7	1.0	1.3	0	1.0		
	平均	4.5	6.0	4.0	4.6	1.0	1.5	3.2	4.5	4.9	6.9	1.5	2.8	2.6	3.1	1.0	2.0		
Sulfa-phenazole	1	8.5	10.0	3.5	4.0	0.3	2.0	7.3	8.3	5.6	6.0	2.5	3.0	3.2	4.5	1.0	1.0		
	2	5.0	5.5	1.2	2.2	0.7	2.0	5.4	6.0	3.1	4.0	0.5	1.5	1.6	2.0	0.8	1.7		
	3	8.0	12.1	2.8	2.8	0.5	2.0	3.7	4.8	0.9	2.3	0	0	1.6	2.5	0	0		
	平均	7.0	9.2	2.5	3.0	0.5	2.0	5.5	6.2	3.2	4.1	1.0	1.5	2.4	3.0	0.6	0.9		
Sulf-isomezole	1	5.2	6.0	3.2	4.2	0	1.0	8.9	10.2	5.2	6.4	2.4	2.4	3.0	4.2	0.7	1.2		
	2	3.6	5.0	1.8	3.8	0	0.5	2.6	3.0	3.3	5.5	0.4	0.6	3.5	4.0	0.5	1.0		
	3	1.4	4.0	1.0	4.3	0	0	2.0	2.4	1.7	2.5	0	0	0.4	0.8	0.3	0.8		
	平均	3.4	5.0	2.0	4.1	0	0.5	4.5	5.2	3.4	4.8	1.0	1.0	2.3	3.0	0.5	1.0		
Sulfa-methomidine	1	10.5	15.0	3.4	5.0	2.1	2.2	7.2	8.2	3.2	3.2	2.1	2.2	2.7	3.2	0.7	1.2		
	2	7.3	9.7	5.5	5.5	3.2	3.2	7.7	8.0	2.3	5.0	0.9	1.4	4.5	4.5	0.8	1.2		
	3	4.7	5.3	1.3	1.5	0.7	1.5	1.0	3.0	2.0	2.0	0	0	1.8	2.8	0	0		
	平均	7.5	10.0	3.4	4.0	2.0	2.3	5.3	6.4	2.5	3.4	1.0	1.2	3.0	3.5	0.5	0.8		
Sulfa-thiomethyl-pyridazine	1	2.0	4.2	2.0	3.1	0.5	1.2	4.2	4.5	0.5	1.0	2.2	3.1	1.2	1.5	0	0.7		
	2	4.1	5.2	2.8	2.9	1.0	1.2	4.3	4.3	0.7	1.0	2.0	2.0	0.4	0.4	0	0.3		
	3	2.9	3.4	0	0	0	0	2.0	3.7	0	1.6	0	0.9	2.0	2.6	0	2.0		
	平均	3.0	4.3	1.6	2.0	0.5	0.8	3.5	4.2	0.4	1.2	1.4	2.0	1.2	1.5	0	1.0		
Sulf-isoxazole	1	7.3	7.4	4.2	5.1	0.5	2.0	2.5	3.0	2.0	3.0	0	0	2.1	2.2	0	2.1		
	2	6.2	6.5	2.0	2.0	1.0	1.0	4.5	5.0	2.5	3.0	0	0	0.9	3.1	0	0.8		
	3	2.1	5.0	3.0	5.5	1.5	1.5	3.2	4.0	0	0	0	0	0	0.7	0	0		
	平均	5.2	6.3	3.1	4.2	1.0	1.5	3.4	4.0	1.5	2.0	0	0	1.0	2.0	0	1.0		
Sulf-is																			

%, 3.6 mg %, 皮膚濃度は 0 mg %, 2.5 mg % であつた。

vii) SIX : 肝障害前には, 血中濃度は 4 時間後遊離型 3.8 mg %, 総量 4.8 mg % で, 皮膚濃度は各々 3.5 mg %, 3.9 mg % で, 肝障害後は血中濃度は各々 3.0 mg %, 3.5 mg %, 皮膚濃度は各々 1.0 mg %, 2.2 mg

% であつた。

viii) SID : 肝障害前には, 血中濃度は 4 時間後遊離型 9.0 mg %, 総量 12.0 mg % で, 皮膚濃度は各々 8.5 mg %, 8.5 mg % で, 肝障害後は, 血中濃度は各々 7.0 mg %, 9.0 mg % で, 皮膚濃度は各々 4.0 mg %, 6.2 mg % であつた。

第 5 表 家兎皮膚濃度 (連続投与) (初回 200 mg/kg, 24, 48 時間目各 100 mg/kg 経口投与) (mg %)

S 剤	家兎 番号	時間 型	4		12		24		28		36		48		60		72	
			F	T	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
Sulfa- methoxy- pyridazine	1		11.5	12.0	8.7	9.0	1.3	1.4	7.0	7.0	5.2	6.0	2.0	2.2	5.0	6.5	1.8	2.0
	2		12.6	14.0	5.3	6.0	0.8	1.6	5.2	5.6	3.4	4.0	1.0	1.4	6.2	6.5	0	0.7
	3		8.9	16.9	7.0	7.5	0	0	4.0	8.4	0.4	2.0	0	0	1.0	1.4	0	0
	平均		11.0	14.3	7.0	7.5	0.7	1.0	5.4	7.0	3.0	4.0	1.0	1.2	4.2	4.8	0.6	0.9
Sulfa- dimethoxine	1		4.2	4.5	2.2	3.0	1.2	2.4	2.0	2.0	2.8	3.0	1.2	1.4	3.7	4.0	2.4	2.5
	2		2.5	4.0	2.1	4.2	2.2	2.3	3.7	5.0	3.5	4.0	0.3	0.5	0.3	0.4	0.5	0.5
	3		3.2	2.9	2.0	3.6	0.5	2.8	0.3	2.5	0.8	3.5	0.7	1.1	2.0	2.8	0.7	2.4
	平均		3.3	3.8	2.1	3.6	1.3	2.5	2.0	3.5	2.3	3.5	0.7	1.0	2.0	2.4	1.2	1.8
Sulfa- phenazole	1		12.0	15.0	5.2	6.5	2.3	2.4	7.3	10.2	4.2	5.0	1.8	2.0	3.4	5.0	0.3	1.0
	2		6.0	7.5	3.5	5.0	1.3	1.3	5.2	6.2	2.1	3.0	1.2	2.5	2.0	2.2	0.3	0.5
	3		7.5	14.3	1.5	2.3	0	3.5	2.0	2.1	1.2	1.6	0	1.5	0.6	0.6	0	0
	平均		8.5	12.4	3.4	4.6	1.2	2.4	5.0	6.1	2.5	3.2	1.0	2.0	2.0	2.6	0.2	0.5
Sulf- isomezole	1		7.2	10.0	4.5	5.0	0.5	1.0	2.2	3.2	2.1	3.0	2.5	3.0	4.2	5.2	0	2.0
	2		4.1	5.6	2.8	6.2	2.2	2.2	3.1	3.5	5.4	6.5	1.7	2.5	1.8	2.0	0	0
	3		2.2	3.0	2.0	3.8	0.3	0.4	1.0	2.3	0	1.0	0.3	0.5	0	0	0.1	1.0
	平均		4.5	6.2	3.1	5.2	1.0	1.2	2.1	3.0	2.5	3.5	1.5	2.0	2.0	2.4	0	1.0
Sulfa- methomidine	1		11.2	13.4	7.4	7.4	2.5	3.0	12.1	13.0	4.0	4.1	1.1	1.7	2.1	3.2	0	1.5
	2		8.2	10.1	5.1	5.5	3.2	6.2	5.9	6.2	5.0	5.3	0.7	0.7	3.2	3.2	0	0.5
	3		4.0	4.7	2.5	3.6	2.7	2.8	0	1.2	0	0.2	0	0	1.3	2.0	0	1.0
	平均		7.8	9.4	5.0	5.5	2.8	4.0	6.0	6.8	3.0	3.2	0.6	0.8	2.2	2.8	0	1.0
Sulfa- thiomethyl- pyridazine	1		3.2	4.0	0.8	1.0	0	0.5	2.4	3.0	0.5	1.0	0.7	1.0	1.2	1.5	0	0.1
	2		3.1	5.0	1.3	1.5	1.2	1.5	3.1	3.2	1.2	1.4	1.2	1.2	1.0	1.8	0	0
	3		1.2	3.0	1.5	2.9	0.3	1.0	4.4	4.6	1.3	4.2	1.1	1.4	0.2	0.3	0	0
	平均		2.5	4.0	1.2	1.8	0.5	1.0	3.3	3.6	1.0	2.2	1.0	1.2	0.8	1.2	0	0
Sulf- isoxazole	1		11.0	12.5	2.1	3.1	0.3	0.5	2.3	3.1	2.1	2.2	0	0	2.1	2.5	0	0
	2		7.7	7.7	4.2	4.2	0.8	1.0	4.2	4.2	2.1	2.5	0	0	0.3	0.5	0	0
	3		0	0	1.7	1.7	0.4	1.5	4.9	5.3	0.6	1.3	0	0	1.2	2.4	0	0
	平均		6.0	6.5	2.7	3.0	0.5	1.2	3.5	4.2	1.6	2.0	0	0	1.3	1.8	0	0
Sulf- isomidine	1		7.2	8.1	1.2	2.2	1.0	1.2	4.2	5.0	2.3	3.0	0.2	0.5	4.2	5.0	0	0
	2		9.1	10.2	4.5	5.1	0.8	1.2	5.2	5.3	2.5	3.5	0.4	1.0	4.5	5.0	0	0
	3		3.2	6.3	1.7	1.7	0	0	0.8	4.7	2.1	2.5	0	0	0.3	0.5	0	0
	平均		6.5	8.7	2.5	3.0	0.6	0.8	3.4	5.0	2.3	3.0	0.2	0.5	3.0	3.5	0	0

3) 尿管結紮家兎の血中濃度

各 Sulfa 剤につき2匹宛測定した(表8)。

i) SMP: 結紮前では, 4時間後遊離型 9.9mg %, 総量 10.8mg % で8時間後は各々 5.6mg %, 10.3mg % で, 結紮後は4時間後各々 10.8mg %, 11.4mg % で8時間後は各々 7.9mg %, 10.3mg % であった。

ii) SDM: 結紮前には, 4時間後遊離型 5.8mg %, 総量 6.7mg % で8時間後各々 1.5mg %, 4.7mg % で, 結紮後は4時間後各々 4.3mg %, 6.3mg %, 8時間後は各々 2.7mg %, 6.2mg % であった。

iii) SPZ: 結紮前には, 4時間後遊離型 5.3mg %, 総量 10.8mg %, 8時間後各々 4.5mg %, 6.4mg %

第6表 肝障害家兎血中濃度(mg %)

S 剤	時 間		2			4			8		
			家兎番号								
			1	2	平 均	1	2	平 均	1	2	平 均
Sulfamethoxy-pyridazine	前	F	14.0	14.0	14.0	5.5	11.5	8.5	5.4	10.6	8.0
		T	15.0	20.0	17.5	10.0	18.0	14.0	9.1	15.9	12.5
	後	F	10.5	26.5	18.5	19.3	22.7	21.0	4.5	19.5	12.0
		T	18.0	27.0	22.5	20.0	25.0	22.5	4.5	20.5	12.3
Sulfadimethoxine	前	F	3.2	2.8	3.0	2.8	4.0	3.8	1.2	3.4	2.3
		T	9.5	5.5	7.5	3.2	8.8	6.0	3.5	5.5	4.5
	後	F	0	0.1	0	1.0	1.6	1.3	0	0	0
		T	7.5	0.5	4.0	2.3	2.3	2.3	5.0	3.0	4.0
Sulfaphenazole	前	F	4.5	5.5	5.0	2.1	5.9	4.0	0	5.0	2.5
		T	7.2	6.8	7.0	8.5	7.5	8.0	4.2	5.8	5.0
	後	F	2.0	1.0	1.5	2.0	4.0	3.0	0	0	0
		T	2.0	3.0	2.5	3.5	4.5	4.0	5.0	1.0	3.0
Sulfisomezole	前	F	0.5	3.5	2.0	1.0	1.6	1.3	1.6	1.6	1.6
		T	5.2	8.8	7.0	5.4	8.6	7.0	5.2	5.2	5.2
	後	F	2.0	0.6	1.3	1.0	0	0.5	0	0	0
		T	2.0	3.0	2.5	4.5	2.9	3.7	6.0	4.0	5.0
Sulfamethomidine	前	F	8.7	17.3	13.0	9.3	10.7	10.0	10.3	11.7	11.0
		T	12.0	22.0	17.0	16.5	18.5	17.5	15.0	15.0	15.0
	後	F	11.3	12.7	12.0	10.3	16.7	13.5	9.2	12.8	11.0
		T	14.5	14.5	14.5	17.5	17.5	17.5	15.5	16.5	16.0
Sulfathiomethyl-pyridazine	前	F	0.5	3.5	2.0	1.0	1.6	1.3	0.5	1.5	1.0
		T	2.0	6.0	4.0	2.0	5.4	3.7	2.0	3.6	2.8
	後	F	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0
		T	2.0	3.5	3.0	2.0	5.2	3.6	2.5	7.1	5.0
Sulfisoxazole	前	F	3.5	6.5	5.0	4.6	3.0	3.8	2.5	2.5	2.5
		T	3.5	6.5	5.0	4.6	5.0	4.8	3.0	5.0	4.0
	後	F	1.3	3.7	2.5	1.0	5.0	3.0	2.0	1.0	1.5
		T	2.0	5.0	3.5	2.0	5.0	3.5	5.4	1.6	3.5
Sulfisomidine	前	F	10.5	13.5	12.0	9.5	8.5	9.0	3.9	8.1	6.0
		T	12.0	16.0	14.0	11.2	15.5	12.0	5.0	13.0	9.0
	後	F	14.0	10.0	12.0	7.0	7.0	7.0	4.0	4.0	4.0
		T	16.0	10.0	13.0	8.0	10.0	9.0	7.0	10.0	8.5

で、結紮後は4時間後各々 7.2 mg %, 10.1 mg %, 8時間後 7.7 mg %, 9.2 mg % であつた。

iv) SID: 結紮前には、4時間後遊離型 5.0 mg %, 総量 10.0 mg %, 8時間後各々 3.2 mg %, 4.8 mg % で、結紮後は4時間後各々 4.0 mg %, 5.0 mg %, 8時間後各々 4.0 mg %, 4.6 mg % であつた。

4) 副腎皮質ホルモン投与の家兎血中濃度

各 Sulfa 剤につき2匹宛測定した(表 9)。

i) SMP: 副腎皮質ホルモン投与前の血中濃度は4時間後に遊離型 10.0 mg %, 総量 13.8 mg % で、投与後は各々 9.0 mg %, 11.0 mg % であつた。

ii) SDM: 投与前の血中濃度は4時間後に遊離型 5.2

第7表 肝障害家兎皮膚濃度 (mg %)

時 間			2			4			8		
家兎番号			1	2	平 均	1	2	平 均	1	2	平 均
S 剤											
Sulfamethoxy-pyridazine	前	F	9.0	25.0	18.0	4.6	15.0	9.8	4.5	10.0	7.3
		T	10.0	25.0	17.5	5.1	21.3	13.2	5.0	15.0	10.0
	後	F	12.5	27.5	20.0	17.2	22.8	20.0	13.5	18.5	16.0
		T	17.0	28.5	22.5	21.0	21.0	21.0	13.0	19.0	16.0
Sulfadimethoxine	前	F	2.0	0	1.0	2.4	2.2	2.3	2.7	2.7	2.7
		T	2.7	0.7	1.7	3.6	3.0	3.3	2.8	3.2	3.0
	後	F	0.6	0	0.3	1.0	1.0	1.0	0	0	0
		T	1.6	1.5	1.6	4.0	1.0	2.5	0.1	0	0
Sulfaphenazole	前	F	4.7	7.3	6.0	5.4	5.4	5.4	2.6	2.6	2.6
		T	10.0	10.0	10.0	12.0	8.0	10.0	5.1	7.7	6.4
	後	T	2.0	0.4	1.2	2.1	3.9	3.0	0	0	0
		T	2.5	3.5	3.0	4.6	4.6	4.6	1.3	3.9	2.6
Sulfisomezole	前	F	3.0	2.2	2.6	2.5	0.3	1.4	2.0	0.8	1.4
		T	7.4	7.8	7.6	3.0	7.0	5.0	2.0	4.8	3.4
	後	F	1.5	2.5	2.0	1.0	1.0	1.0	0	0	0
		T	2.0	6.0	4.0	3.2	6.8	5.0	5.3	8.1	6.7
Sulfamethomidine	前	F	8.2	11.8	10.0	5.2	9.4	7.3	4.7	6.7	5.7
		T	10.0	12.0	11.0	10.5	17.5	14.0	5.6	15.9	10.8
	後	F	9.2	14.8	12.0	8.9	13.9	11.4	9.4	4.6	7.0
		T	15.0	21.0	18.0	14.0	18.0	16.0	10.6	8.6	9.6
Sulfathiomethyl-pyridazine	前	F	1.0	3.0	2.0	0.8	1.8	1.3	1.2	2.0	1.6
		T	2.2	3.0	2.6	1.4	3.4	2.4	2.0	2.4	2.2
	後	F	1.0	1.4	1.2	0	0	0	0	0	0
		T	2.0	3.6	2.8	1.5	3.5	2.5	2.3	2.3	2.3
Sulfisoxazole	前	F	1.0	2.0	1.5	2.5	4.3	3.5	1.8	2.0	1.9
		T	2.0	2.6	2.3	2.8	5.0	3.9	2.4	3.2	2.8
	後	F	1.0	1.8	1.4	0.5	1.5	1.0	1.6	3.0	2.3
		T	2.0	2.4	2.2	1.0	3.4	2.2	2.0	3.6	2.8
Sulfisomidine	前	F	5.4	5.3	5.4	10.5	6.5	8.5	4.4	8.4	6.4
		T	5.0	5.7	5.4	10.5	6.5	8.5	5.0	9.0	7.0
	後	F	3.5	10.1	6.8	2.0	6.0	4.0	0.5	1.5	1.0
		T	8.5	10.3	9.4	3.2	9.0	6.2	0.5	2.5	1.5

mg %, 総量 5.5 mg % で、副腎皮質ホルモン投与後は各々 6.2 mg %, 6.8 mg % であつた。

iii) SPZ: 副腎皮質ホルモン投与前の血中濃度は4時間後に遊離型 5.4 mg %, 総量 8.5 mg % で、投与後は各々 5.7 mg %, 7.4 mg % であつた。

iv) SID: 副腎皮質ホルモン投与前の血中濃度は4時間後に遊離型 7.4 mg %, 総量 9.5 mg % で、副腎皮質ホルモン投与後は各々 9.5 mg %, 10.6 mg % であつた。

5) 白鼠血中及び皮下気腫内濃度 (表 10)

i) SMP: 6時間後の血中濃度は遊離型は平均 23.1 mg %, 総量 25.1 mg %, 気腫内濃度は各々 11.5 mg

第8表 尿管結紮家兎血中濃度 (mg %)

尿管結紮 24 時間後 Sulfa 剤 200 mg/kg 経口投与

時 間 家兎番号			2		4		8	
			F	T	F	T	F	T
S 剤 Sulfamethoxypyridazine	前	1	4.4	5.5	9.0	10.7	3.8	5.3
		2	8.2	12.3	10.8	10.8	7.4	15.3
		平均	6.3	11.4	9.9	10.8	5.6	10.3
	後	1	3.0	5.0	9.8	10.5	3.8	9.4
		2	5.0	5.6	11.8	12.3	12.0	11.2
		平均	4.2	5.3	10.8	11.4	7.9	10.3
	前	1	2.1	2.5	4.5	5.2	1.5	4.0
		2	6.3	10.5	7.1	8.2	1.5	5.4
		平均	4.2	6.5	5.8	6.7	1.5	4.7
Sulfadimethoxine	前	1	6.6	7.4	2.8	6.3	1.3	6.2
		2	6.6	14.2	5.8	6.3	3.1	6.2
		平均	6.6	10.8	4.3	6.3	2.7	6.2
	後	1	4.0	5.8	4.8	11.6	3.5	4.0
		2	4.6	14.6	5.8	10.0	6.0	8.8
		平均	4.3	10.2	5.3	10.8	4.5	6.4
	前	1	4.5	5.8	3.6	9.3	7.0	7.0
		2	8.1	9.6	10.8	10.9	8.4	11.4
		平均	6.3	7.7	7.2	10.1	7.7	9.2
Sulfaphenazole	前	1	10.8	12.5	4.5	9.2	1.8	3.2
		2	3.8	12.5	5.5	10.8	4.6	6.4
		平均	7.3	12.5	5.0	10.0	3.2	4.8
	後	1	2.5	7.0	3.2	5.0	3.4	4.0
		2	5.5	7.0	4.8	5.0	4.6	5.2
		平均	4.0	7.0	4.0	5.0	4.0	4.6

%, 12.5 mg % であつた。

ii) SDM: 血中濃度は遊離型 16.7 mg %, 総量 18.0 mg %, 気腫内濃度は各々 6.1 mg %, 6.8 mg % であつた。

iii) SPZ: 血中濃度は遊離型 14.6 mg %, 総量 18.1 mg %, 気腫内濃度は各々 6.7 mg %, 9.1 mg % であつた。

iv) SIM: 血中濃度は遊離型 11.0 mg %, 総量 12.4 mg %, 気腫内濃度は各々 4.9 mg %, 6.9 mg % であつた。

v) SMD: 血中濃度は遊離型 18.9 mg %, 総量 22.2 mg %, 気腫内濃度は各々 9.5 mg %, 11.2 mg % であ

第9表 副腎皮質 Hormon 投与家兎血中濃度 (mg %)
Prednisolon 5 mg/kg 皮下注, Sulfa 剤 200 mg/kg 経口投与

時 間 家兎番号			2		4		8	
			F	T	F	T	F	T
S 剤 Sulfamethoxypyridazine	前	1	9.1	12.5	14.8	14.8	7.5	8.8
		2	12.9	14.5	5.2	12.8	7.5	12.1
		平均	11.0	13.5	10.0	13.8	7.5	9.8
	後	1	12.5	15.0	9.8	12.0	2.5	4.5
		2	12.5	13.0	8.2	10.0	7.5	10.5
		平均	12.5	14.0	9.0	11.0	5.0	7.5
Sulfadimethoxine	前	1	1.4	3.8	6.1	6.4	9.3	10.6
		2	3.2	3.8	4.3	4.6	3.1	4.4
		平均	2.3	3.8	5.2	5.5	6.2	7.5
	後	1	3.0	5.2	3.8	5.7	3.4	7.8
		2	2.6	3.2	8.6	7.9	6.6	6.6
		平均	2.8	4.2	6.2	6.8	5.0	7.2
Sulfaphenazole	前	1	3.6	4.0	3.6	8.5	4.5	5.1
		2	4.8	7.6	7.2	8.5	4.5	9.1
		平均	4.2	5.8	5.4	8.5	4.5	7.1
	後	1	2.3	4.3	4.4	7.4	4.2	6.4
		2	7.7	7.7	7.0	7.4	6.2	6.4
		平均	5.0	6.0	5.7	7.4	5.2	6.4
Sulfisomidine	前	1	8.4	13.4	5.2	8.5	3.0	4.5
		2	12.0	13.4	9.6	10.5	2.0	4.5
		平均	10.2	13.4	7.4	9.5	2.5	4.5
	後	1	5.1	10.5	3.2	5.2	6.7	7.8
		2	11.7	13.5	15.8	16.0	4.5	6.6
		平均	8.4	12.0	9.5	10.6	5.6	7.2

第 10 表 白鼠皮下気腫内濃度 (Sulfa 剤 500 mg/kg 経口投与) (mg %)

S 剤	白鼠番号 型	1				2				平 均			
		血 中		気 腫		血 中		気 腫		血 中		気 腫	
		F	T	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
Sulfamethoxypyridazine		26.5	27.5	14.6	15.0	19.7	22.6	8.4	10.1	23.1	25.1	11.5	12.5
Sulfadimethoxine		12.8	13.0	2.4	5.6	20.5	23.0	14.7	18.0	16.7	18.0	6.1	6.8
Sulfaphenazole		19.5	25.7	9.6	12.5	9.6	10.4	3.8	5.6	14.6	18.1	6.7	9.1
Sulfisomezole		15.0	15.0	5.4	6.8	7.0	9.8	4.5	7.0	11.0	12.4	4.9	6.9
Sulfamethomidine		16.8	21.0	12.1	13.4	21.0	23.4	6.8	9.0	18.9	22.2	9.5	11.2
Sulfathiomethylpyridazine		10.7	11.7	2.1	5.4	18.5	20.7	7.6	8.1	14.6	16.4	4.9	6.3
Sulfisoxazole		19.7	23.0	16.4	18.0	8.7	10.4	3.5	6.4	14.2	16.7	9.9	10.2
Salfisomidine		14.6	15.9	3.4	5.6	22.7	23.0	17.8	19.0	18.7	19.5	10.6	12.3

第 11 表 人体血中濃度 (Sulfamethoxypyridazine 成人 3 例 1 g 経口投与) (mg %)

症 例	時 間	1		2		4		9		24	
		F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
1		1.5	1.8	3.4	4.0	4.6	5.0	4.0	4.8	1.9	2.3
2		2.6	2.9	3.8	4.0	4.7	5.2	4.2	4.2	2.3	2.3
3		3.4	3.4	4.2	4.6	6.0	6.0	5.3	5.7	3.0	3.5
平 均		2.5	2.7	3.8	4.2	5.1	5.4	4.5	4.9	2.4	2.7
アセチル化率		8.9		9.0		9.4		10.0		8.0	

第 12 表 人体血中濃度 (Sulfadimethoxine 成人 5 例 1 g 経口投与) (mg %)

症 例	時 間	2		4		6		12		24	
		F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
1		1.2	1.2	4.6	5.4	5.0	6.2	4.6	6.3	3.4	3.8
2		0.8	1.8	5.4	5.8	3.0	4.0	2.4	2.8	4.0	5.0
3		1.2	1.4	2.8	3.4	3.4	4.6	3.0	3.0	2.4	3.8
4		0.8	1.2	2.4	3.0	3.4	4.4	3.4	3.8	2.1	2.8
5		1.2	1.2	3.0	4.0	5.8	6.1	3.8	3.8	2.4	3.0
平 均		1.0	1.3	3.6	4.3	4.1	5.1	3.4	4.0	2.8	3.7
アセチル化率		23.0		16.0		19.0		15.0		24.0	

第 13 表 人体血中濃度 (Sulfaphenazole 成人 3 例 1 g 経口投与) (mg %)

症 例	時 間	2		4		8		12		24	
		F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
1		4.7	5.0	5.3	5.3	3.6	3.9	2.8	3.6	1.1	1.7
2		5.9	6.8	6.5	6.5	4.9	5.0	4.2	4.7	1.1	1.3
3		6.3	6.5	6.5	7.0	3.9	5.6	2.8	2.8	1.1	1.8
平 均		5.6	6.1	6.1	6.3	4.1	4.8	3.3	3.9	1.1	1.6
アセチル化率		8.2		3.2		14.6		15.4		31.9	

第 14 表 人体血中濃度 (Sulfisomezole 成人 5 例 1g 経口投与) (mg %)

症 例 \ 時 間	2		4		6		12		24	
	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
1	3.6	4.4	6.4	6.4	3.6	4.2	2.8	2.8	1.2	1.2
2	1.8	2.6	6.4	6.8	5.0	5.8	2.0	2.2	1.7	1.8
3	2.8	3.0	4.2	4.2	3.5	3.6	2.2	3.1	1.0	1.5
4	1.5	2.0	4.0	4.4	4.4	5.0	2.0	2.4	0.9	1.0
5	2.2	3.0	5.5	6.0	3.6	4.4	2.2	3.2	1.2	1.2
平 均	2.4	2.9	5.3	5.6	4.1	4.6	2.2	2.7	1.1	1.3
アセチル化率	17.0		5.3		10.8		18.0		18.0	

第 15 表 人体血中濃度 (Sulfamethomidine 成人 3 例 1g 経口投与) (mg %)

症 例 \ 時 間	2		4		6		8		12		24	
	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
1	8.5	9.0	9.7	10.6	10.0	12.0	8.2	9.9	7.0	8.5	4.0	7.8
2	4.0	4.2	6.5	7.5	7.2	9.0	7.5	11.0	5.5	6.5	4.5	5.6
3	6.2	8.2	7.5	8.5	6.2	7.9	5.0	7.0	4.2	4.5	3.0	4.0
平 均	6.2	7.1	7.9	8.9	7.8	9.6	6.9	9.3	5.6	6.5	3.8	4.1
アセチル化率	12.7		11.3		18.8		27.9		13.8		7.3	

第 16 表 人体血中濃度 (Sulfathiomethylpyridazine 成人 3 例 1g 経口投与) (mg %)

症 例 \ 時 間	2		4		6		8		24	
	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
1	1.0	1.6	5.0	6.0	15.0	16.4	12.0	12.4	6.0	7.5
2	4.0	6.0	9.8	10.0	10.0	10.0	7.6	9.6	5.4	6.0
3	3.0	3.0	12.0	12.4	11.6	12.0	10.0	11.0	2.5	5.6
平 均	2.6	3.5	8.8	9.3	12.2	12.8	9.9	11.0	4.6	6.4
アセチル化率	25.7		5.4		4.7		10.0		28.2	

第 17 表 水疱内濃度 (成人 1g 経口投与 4 時間後) (mg %)

S 剤 \ 濃 度	1				2				平 均			
	血 中		水 疱		血 中		水 疱		血 中		水 疱	
	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T	F	T
Sulfamethoxypyridazine	5.8	6.7	1.0	2.1	7.5	8.0	6.2	10.1	6.7	7.4	3.6	6.1
Sulfadimethoxine	4.2	4.5	3.6	4.0	7.6	7.8	2.2	2.4	5.9	6.2	2.9	3.2
Sulfaphenazole	6.9	7.1	3.0	4.0	4.2	5.1	2.0	3.0	5.6	6.1	2.5	3.5
Sulfisomezole	3.2	4.5	3.2	3.2	5.4	6.7	2.0	3.2	4.0	5.6	2.6	3.2
Sulfamethomidine	6.5	7.5	3.5	4.0	7.5	8.5	6.2	6.4	7.0	7.5	4.8	5.2
Sulfathiomethylpyridazine	7.0	8.5	2.4	3.0	5.8	6.2	5.0	6.2	6.4	6.6	3.7	4.0
Sulfisoxazole	2.4	3.0	2.5	2.6	7.4	8.0	3.1	3.1	4.9	5.5	2.8	2.9
Sulfisomidine	2.1	2.5	0	2.1	4.6	4.7	0	1.8	3.4	3.6	0	2.0

つた。

vi) STP: 血中濃度は遊離型 14.6 mg %, 総量 16.4 mg %, 気腫内濃度は各々 4.9 mg %, 6.3 mg % であつた。

vii) SIX: 血中濃度は遊離型 14.2 mg %, 総量 16.7 mg %, 気腫内濃度は各々 9.9 mg %, 12.2 mg % であつた。

viii) SID: 血中濃度は遊離型 18.7 mg %, 総量 19.5 mg %, 気腫内濃度は各々 10.6 mg %, 12.3 mg % であつた。

6) 人体血中濃度

i) SMP (表 11): 成人 3 例に 1 g 1 回経口投与した。4 時間後に最高血中濃度に達し遊離型 5.1 mg %, 総量 5.4 mg % で, 9 時間後各々 4.5 mg %, 4.9 mg % であつた。Acetyl 化率は 8~10% であつた。

ii) SDM (表 12): 成人 5 例に 1 g 1 回経口投与した。6 時間後に最高血中濃度に達し遊離型 4.1 mg %, 総量 5.1 mg % で, 12 時間後各々 3.4 mg %, 4.0 mg % であつた。Acetyl 化率は 15~24% であつた。

iii) SPZ (表 13): 成人 3 例に 1 g 1 回経口投与した。4 時間後最高血中濃度に達し遊離型 6.1 mg %, 総量 6.3 mg % で, 12 時間後各々 3.3 mg %, 3.9 mg % で, acetyl 化率は 3.2~31.9% であつた。

iv) SIM (表 14): 成人 5 例に 1 g 1 回経口投与した。4 時間後に最高血中濃度に達し遊離型 5.3 mg %, 総量 5.6 mg % で, 12 時間後各々 2.2 mg %, 2.7 mg % で, acetyl 化率は 5.3~18% であつた。

v) SMD (表 15): 成人 3 例に 1 g 1 回経口投与した。6 時間後に最高血中濃度に達し遊離型 7.8 mg %, 総量 9.6 mg %, 12 時間後各々 5.6 mg %, 6.5 mg % で, acetyl 化率は 7.3~27.9% であつた。

vi) STP (表 16): 成人 3 例に 1 g 1 回経口投与した。6 時間後に最高血中濃度に達し遊離型 12.2 mg %, 総量 12.8 mg % で, 8 時間後各々 9.9 mg %, 11.0 mg % であつた。Acetyl 化率は 4.7~28.2% であつた。

7) 人体水疱内濃度

各 Sulfa 剤につき 2 例宛測定した (表 17)。

i) SMP 4 時間後血中濃度は遊離型平均 6.7 mg %, 総量 7.4 mg %, 水疱内濃度は各々 3.6 mg %, 6.1 mg % であつた。

ii) SDM: 血中濃度は遊離型 5.9 mg %, 総量 6.2 mg %, 水疱内濃度は各々 2.9 mg %, 3.2 mg % であつた。

iii) SPZ: 血中濃度は遊離型 5.6 mg %, 総量 6.1 mg %, 水疱内濃度は各々 2.5 mg %, 3.5 mg % であつた。

iv) SIM: 血中濃度は遊離型 4.0 mg %, 総量 5.6 mg % で, 水疱内濃度は各々 2.6 mg %, 3.2 mg % であつた。

v) SMD: 血中濃度は遊離型 7.0 mg %, 総量 7.5 mg % で, 水疱内濃度は各々 4.8 mg %, 5.2 mg % であつた。

vi) STP: 血中濃度は遊離型 6.4 mg %, 総量 6.6 mg %, 水疱内濃度は各々 3.7 mg %, 4.0 mg % であつた。

vii) SIX: 血中濃度は遊離型 4.9 mg %, 総量 5.5 mg %, 水疱内濃度は各々 2.8 mg %, 2.9 mg % であつた。

viii) SID: 血中濃度は遊離型 3.4 mg %, 総量 3.6 mg % で, 水疱内濃度は各々 0, 2.0 mg % であつた。

V 総括並びに考按

200 mg/kg 1 回経口投与時の家兎の血中及び皮膚濃度は, SMP では遊離型, 総量共に 2 時間後に最も高く, 4 時間後遊離型はやや減少するが, 総量は依然高い濃度を保つ。実験に使用した持続性 Sulfa 剤中本剤の血中濃度が最も高く, かつ長く持続する傾向があり, 8 時間後もなおかなり高濃度で, 対照として観察した SID の血中濃度曲線と似ているが, それより高く持続されている。しかし 24 時間後には急激に低下し SID よりも低値を示している。正常皮膚では 2 時間後総量は血中濃度よりやや低いが, 遊離型では高く, 8 時間後には遊離型, 総量共に血中濃度より高い値を持続している。炎症皮膚では 4 時間後に最も高く, 血中及び正常皮膚濃度を凌ぐ値を示しているが, その後は大体血中濃度と同様の経過をとる。

SDM の血中濃度は概して低く, 2~4 時間後に最も高いが SMP の 1/3 以下の値である。しかしその後の低下は極めて緩慢で 24 時間後にも比較的高い血中濃度を示している。皮膚濃度では SMP と同じく 2 時間後は血中濃度よりやや低いが, 4 時間後は血中濃度より高い。炎症皮膚濃度も血中濃度と大体平行して推移するが, 8 時間後は正常皮膚, 血中濃度よりやや高い。

SPZ の血中濃度の消長は大体 SMP と似た傾向を示し, 2 時間後に最も高く以後漸減するが, SMP よりかなり低い値である。正常皮膚では 2 時間後遊離型は血中濃度より高く, その後は遊離型, 総量共に大体血中濃度と同じ値を示し, 炎症皮膚では 2 時間後は比較的低いが, 4 時間後には血中及び正常皮膚濃度よりも高く, 24 時間後もなお高い濃度を保っている。

SIM の血中濃度は 2~4 時間後に最高濃度に達するが余り高くなく, その後の低下は緩慢で, また全経過を通じて遊離型濃度が低く, 総量, 遊離型共 24 時間後には

著明に低下する。皮膚濃度は血中濃度と同じ値をとり、2~4 時間後に Peak で遊離型は少なく、24 時間後に遊離型、総量共に著明に低下する。炎症皮膚濃度も正常皮膚と同じく総量は 8 時間後もなお比較的高い値を維持しているが、遊離型は低く、24 時間後には急激に減少する。

SMD の血中濃度は比較的高く 8 時間後に Peak を示し、24 時間後も比較的高濃度を保っている。正常皮膚では 4 時間後に最高濃度に達し、血中濃度よりやや高いが、8 時間以後は血中濃度より低く、炎症皮膚濃度も正常皮膚と同様の推移を示すが、24 時間後は血中濃度より高い。

STP は SDM と同様に最高血中濃度はかなり低いとその後の低下は緩慢で、皮膚濃度も全般に低く 4 時間後に血中濃度よりもやや高い Peak を示し、その後は血中濃度にくらべ低下が早い。炎症皮膚でも血中濃度と同様に比較的低値である。

SIX は 2 時間後に最高血中濃度を示し、その後の減少は緩慢で 24 時間後もかなり高い値を維持する。正常皮膚では 4 時間後に血中濃度よりやや高くなるがその後の低下は早く、炎症皮膚では正常皮膚と血中濃度の中間の値である。

SID の血中濃度は 2 時間後にかなり高い Peak を示すが比較的急速に減少し、正常皮膚では血中濃度と大体同じ消長を示す。炎症皮膚では血中濃度をやや上回る。

なお動脈血と静脈血では血中濃度の差はなく、また皮膚を Homogenizer 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った。

家兎血中及び皮膚濃度では各 Sulfa 剤間に推計的に 5 % の危険率で有意の差があり、最高血中濃度は SMP > (SID) > SPZ, SMD > SIM, (SIX) > SDM > STP の順で諸家の報告とはほぼ一致しているが、SMP は極めて高い血中濃度が得られ、かつ NEIPP³⁾らと異なり比較的持続されること、SDM 及び STP は低濃度ではあるが持続性に於いて、更に SMD は Peak に達する時間が遅く、SIM は遊離型が低いことが他の所謂持続性 Sulfa 剤に比較してやや特異な点である。しかし著者の実験結果からは少なくとも家兎血中濃度では持続性 Sulfa 剤が従来の SIX や SID 等の Sulfa 剤より優れているとは言えない。

Sulfa 剤の血液と臓器内の濃度比は各 Sulfa 剤により特有で、また臓器の種類により異なるとされており、持続性 Sulfa 剤でも臓器内濃度で各 Sulfa 剤間に差を認めているものもあるが⁸⁾、著者の実験成績では家兎皮膚の血液との分配係数は各 Sulfa 剤間に著明な差がなく、各 Sulfa 剤共皮膚濃度と血中濃度の間に推計的に有意の

差が認められず、大体血中の消長と平行している。しかし SMP と SDM では血中濃度よりもやや遅れて、SMD と STP は早く最高濃度に達する傾向があり、また LINDNER⁸¹⁾は SPZ を投与したラットの皮膚肉芽で血中と同じ濃度とし、村田⁴⁹⁾は SIM で血清中濃度より皮膚に低いといい、谷奥²¹⁾は SMP, SDM, SPZ, SIM で腎以外の臓器より高いとしているが、著者の実験結果では SMP, SDM, SPZ, SMD, STP で血中より皮膚にやや高い最高濃度を示している。真下⁷³⁾、WEINSTEIN⁸⁰⁾らは髄膜炎時に髄液中の Sulfa 剤濃度の増加をみているが、家兎皮膚でも正常皮膚より炎症皮膚濃度の方が高く、かつこの傾向は SMP 及び SPZ に著明に認められ、炎症組織への浸透、拡散力強い事を示している。

24 時間毎連続投与時の家兎血中濃度は、SMP では初回 200 mg/kg 投与後遊離型、総量共にかなり上昇するが、比較的急速に低下し、2 回目投与後は、初回投与時の約半ば迄上昇し、3 回目投与後もかなり低く、皮膚濃度は血中濃度よりやや高いが、ほぼ同様の消長を示す。SDM の血中濃度は比較的低いが持続性があり、減少が遅く、2 回目の投与では初回より高い濃度に達するが、3 回目投与では初回投与後よりもやや低い濃度である。皮膚濃度は血中濃度より低いが大体血中と同様の消長を示す。SPZ は SMP と似た経過をとるがやや低く、皮膚濃度も最初血中濃度より高いが、大体血中濃度と平行して推移する。SIM は SDM と同様に血中濃度は比較的低いのが持続が長く、2 回目の投与後は初回より高い値を示す。皮膚濃度は最初の 24 時間は血中濃度より高いが、2 回目の投与後は血中濃度より低い。SMD は比較的高い最高血中濃度に達するが速やかに減少し、2 回目投与後も初回の 2/3 にしか上昇せず、SMP と同様の経過をとる。皮膚濃度も血中と同様の消長を示している。STP の血中濃度は比較的 low 低く、2 回目投与後も大体初回と同じ様な濃度であるが、その後の低下が早い。皮膚濃度は血中濃度とはほぼ同じ値である。SIX 及び SID は血中濃度と皮膚濃度に大差がなく、比較的高い最高濃度に達するが減少が早く、2 回目以後は初回より低い。

以上の如く初回 200 mg/kg、以後 24 時間毎 100 mg/kg 宛 2 回経口投与時の家兎血中及び皮膚濃度は、SMP が最も高く、かつ上昇、低下の差が著しく、また 2 回目以後は初回投与時よりも低値を示す。SDM は血中濃度は低い、減少が遅く高低の差が少なく、2 回目投与後は初回投与時よりも血中濃度の上昇が認められる。SPZ 及び SMD は SMP と似た経過をとるが、血中濃度は SMP よりやや低く、SIM 及び STP は SDM とほぼ同様の消長を示し、SIX 及び SID はその中間で両者共に高低の差が著明である。またいずれも 3 回目の投

与では次第に濃度が低下していく傾向がみられる。皮膚濃度も血中濃度と同様の消長を示すが、SMP, SPZ, SIMでは最初血中濃度より高く、SDMではやや低く、SMD及びSTP, SIX, SIDでは血中濃度とほぼ同じ経過をとる。

四塩化炭素による肝障害家兎のSMPの血中及び皮膚濃度は個体差が大きく、肝障害の前後で推計的に有意の差はないが、一般に肝障害後に高く、またacetyl化率も少ないようである。SDMではSMDとは逆に肝障害後に血中濃度、皮膚濃度共に減少しており、両者共総量で肝障害前後に推計的に5%の危険率で有意の差が認められる。SPZも血中及び皮膚濃度共に肝障害後に減少する傾向があり、特に皮膚濃度は前後に推計的に有意の差が認められる。SIMでは2時間後には血中濃度、皮膚濃度共に肝障害後の方が低い濃度を示すが、その後は肝障害の方が総量はむしろ上昇し、遊離型は逆に減少する。SMDでは一般に肝障害後の方が高い濃度で、血中の遊離型では肝障害前後に推計的に有意の差がある。STPは肝障害前後に有意の差はないが、肝障害後遊離型が殆んど認められず、総量は却つて増加している。SIXは血中及び皮膚濃度共に肝障害後に濃度が低く現れる傾向があり、皮膚の遊離型では前後に推計的に有意の差が認められる。SIDは推計的に有意の差はないが、肝障害後に血中及び皮膚濃度共にやや減少する傾向がある。

以上の様に肝障害後に血中及び皮膚濃度が高くあらわれる群と、低くあらわれる群があり、SMP及びSMDは前者に属し、SDM, SPZ, SIM, STPは後者に属する。またSIM及びSTPでは血中及び皮膚濃度の結合型が肝障害後に増加し、遊離型はむしろ減少する傾向がある。肝機能障害のSulfa剤体内濃度に及ぼす影響について中村⁹⁸⁾は犬で胆汁へのSulfa剤の排泄が抑制されるとしているが、SMP及びSMDで肝障害後に血中濃度の上昇がみられるのは肝の排泄機能の障害による血中停滞によると思われる。しかし塩田⁹⁹⁾は肝硬変の患者でSPZの血中濃度が健康人より低くかつ長く持続されるとし、尿中acetyl体の増加を報告しており、著者の実験結果でもSDMのように大部分がGlucuronideの型で排泄されるSulfa剤で肝障害後の血中及び皮膚濃度が低く、SIM, STPで却つて相対的にacetyl体が増加しているが、肝障害によるGlucuron酸抱合解毒機転への影響も考えられる。なお皮膚濃度は肝障害後も正常家兎と同様に大体血中濃度に平行して消長する。

尿管結紮の家兎血中濃度への影響は、SMPでは2時間後には結紮後の方が低濃度で、その後は結紮後の濃度が高くなり、かつ持続する傾向が認められる。SDMで

は2時間後には結紮後の方が高い濃度であるが、4時間後は結紮前の方が高く、8時間後には結紮後の血中濃度は低下せず結紮前より高くなる。SPZでは総量は2時間後及び4時間後に結紮前の方が高いが、8時間後は結紮後の方が高く、また遊離型は全経過を通じて結紮後の方が高濃度である。対照としたSIDでは結紮後の方が低い8時間後に遊離型は結紮前よりやや増加している。推計的に結紮前後でSDMとSIDの総量に5%の危険率で有意の差がある。いわゆる持続性Sulfa剤の血中濃度の長時間持続性は腎尿細管からの再吸収の為とされており^{1,2,8,58)}、LIPPMAN¹⁰²⁾は腎機能不全者のSIDの血中濃度が正常人にくらべ比較的高いとしている。著者の実験結果では尿管結紮により各Sulfa剤共血中濃度の上昇は遅くなるが、4~8時間後には却つて結紮前の値を凌駕する傾向が認められる。前述のように持続性Sulfa剤の長時間持続性は尿中への排泄が遅い為とされているが、尿管結紮による反射性無尿の為、TORRES¹⁾のいう第2期が延長し組織に入っているSulfa剤の血中への移行が遅れ、血中濃度の上昇が遅延すると思われる。

副腎皮質ホルモン併用によるSulfa剤の血中濃度への影響は、SHOU¹⁰⁷⁾は両側腎摘家兎にSulfacetamideを皮下注射し、また中塚⁸²⁾は大腸菌感染マウスに、荒谷⁷⁾は家兎に各々SMPを投与しCortisoneの併用により血中濃度の増加を報告しているが、著者の実験成績ではSMP, SDM及び対照としたSIDの4種ともPrednisoloneの併用により血中濃度の著明な変化は認められない。

ラットの血中濃度はSMPが最も高く、次いでSMD, SPZ及びSDM, STP, SIMの順で各Sulfa剤共10mg%以上の濃度で、皮下気腫内濃度では大体血中濃度に準じているがかなり低く、血中濃度の30~50%を示すにすぎない。しかし対照としたSID及びSIXの皮下気腫内濃度は血中濃度の約70%で比較的高濃度にみられる。

人体血中濃度では、SMPは遊離型、総量共に4時間後に最高に達し各々平均5.1mg%, 5.4mg%で諸家の報告にくらべ比較的低いが^{9~21)}、持続が長く24時間後もかなり高値を保つ。SDMでは6時間後にSMPと同様の低いPeakを示すが持続が長い。SAKUMA²²⁾は5mg%以上の濃度を得るのに2g以上の投与が必要としているが、荒井らは1g投与で8~10mg%の血中濃度を報告しており^{15,19,24,31)}、著者の実験では4~6mg%のPeakで中間にある。SPZの血中濃度は4時間後に最も高く5.3~7.0mg%でSDMより高いPeakを示すが、比較的減少が早く、またacetyl化率は最初3~15%であるが24時間後は30%以上に増加する。本

剤も諸家の報告にくらべPeakは比較的低い^{1,21,34,36-39)}。SIMも4時間後にPeakを示すがSDMと同様に比較的低く総量は4.2~6.8mg%で、その後も急速に減少する。SMDは4~6時間後に比較的高いPeakを示し7.9~12mg%で、その後緩慢に低下し24時間後もかなり高い値を維持する。STPでは家兎血中濃度とは逆に各Sulfa剤中最も濃度が高く、6時間後に10~16.4mg%のPeakを示し、24時間も各Sulfa剤にくらべ比較的高い血中濃度を維持する。

動物の種類により血中濃度が異なる事は前述したが、著者の実験結果でも各Sulfa剤の人体血中濃度は家兎血中濃度とかなり異なり、STP>SMD>SPZ>SMP, SDM, SIMの順で、SMP, SDM及びSPZの最高血中濃度は諸家の報告よりやや低く、真下らの報告とは異なり^{4,21,43,57)}、SMPとSIM, SDMの間に著明な差がない。また家兎ではSMPが最も高い血中濃度を示し、STPの血中濃度はかなり低い、人体濃度では酒井⁴⁾の報告と同じくSTPが最も高い値である。しかしSMPではNEIPP³⁾と同じく家兎と異なり人体血中濃度の減少は比較的に遅く、またSDMはPeakに達する時間は遅く濃度も低い、持続が長い。SPZは4時間後の濃度は各Sulfa剤中最も高い濃度を示すが時間と共に急速に低下する傾向があり、SIMも低下が早い。一方SMDはSTPと同じく高いPeakを示し、かつ持続も著明である。Acetyl化率はSMD及びSDMに高く、SMPは比較的低いが真下⁶⁶⁾と同様に著しい差は認められない。

人体水疱内濃度では、総量はSMPが高く血中濃度平均7.4mg%に対し水疱内濃度は6.1mg%であるが、遊離型はSMDが高く血中濃度7.0mg%に対し4.8mg%で、この両者の水疱内濃度は比較的高い方で血中濃度の約80%に達している。しかし他のSulfa剤の水疱内濃度は3~4mg%の低値を示し、血中濃度の50~60%で、また血中濃度の消長と平行して推移する傾向がみられる。真下⁶⁶⁾は家兎耳内面の水疱でSIMは血漿度より高く、SDMも5時間後殆んど血漿濃度と同じ値としているが、著者の実験成績ではSMP及びSMD以外の持続性Sulfa剤の人体水疱への移行は少ない。前述の様にSulfa剤の臓器内分布は動物の種類により異なり、家兎の皮膚濃度はほぼ血中濃度と同様の値でかつ平行して消長するが、ラット皮下気腫内濃度は血中の30~50%の低値であり、また人体水疱内濃度もかなり血中濃度を下廻っている。この成績を直ちに臨床的に適用出来ないが、深在性、表在性膿皮症治療の際一考すべきであろう。

VI. 結 論

著者は6種の持続性Sulfa剤について、動物実験及び

人体実験を行ない、SIX, SIDと比較して次の如き結果を得た。

1) 家兎血中及び皮膚濃度：1回200mg/kg経口投与時の最高血中濃度はSMP>(SID)>SPZ, SMD>SIM, (SIX)>SDM>STPの順で、SMPの血中濃度が最も高く、しかも比較的長く持続する傾向があり、SPZもほぼ似た消長を示すがかなり低い。SIMではあまり高くならないが、その後の低下は緩慢で、全経過を通じて遊離型が低い。SDM及びSTPはかなり低い、低下は極めて緩慢で、SMDはPeakに達する時間が遅いが高く、24時間後も比較的高濃度である。また各Sulfa剤とも正常皮膚濃度は大体血中濃度と平行して消長し、ほぼ同じ値で、炎症皮膚では正常皮膚よりやや高い値を示す。24時間毎連続投与時もSMPが最も高く、かつ上昇、低下の差も著るしかつた。SDMは血中濃度は低い、高低の差は少ない。SPZ及びSMDは大体前者は似ており、SIM及びSTPは後者とほぼ同じ消長を示し、SIX及びSIDはおおむねその中間であるが、両者とも高低の差が著るしい。またいずれも、投与を繰り返すうちに次第に濃度が低下する傾向がある。皮膚濃度は血中濃度と同様の消長を示す。

2) 肝障害家兎の血中及び皮膚濃度：SMP及びSMDは肝障害後に血中及び皮膚濃度共に高くなるが、SDM, SPZ, SIM, STPは低下する。またSIM及びSTPでは血中及び皮膚濃度の結合型が肝障害後に増加し、遊離型はむしろ減少する。なお皮膚濃度は正常家兎と同様にほぼ血中濃度に平行して消長する。

3) 尿管結紮家兎の血中濃度：SMP, SDM, SPZ及び対照としたSID共に尿管結紮後は血中濃度の上昇は遅いが次第に高くなり、後には結紮前の値を凌駕する傾向がある。

4) 副腎皮質ホルモン投与家兎の血中濃度：SMP, SDM, SPZ, SID共Prednisolone投与前後の血中濃度の消長に著明な差は認められない。

5) ラット血中及び皮下気腫内濃度 ラット血中濃度は各Sulfa剤共10mg%以上の濃度を示すが、皮下気腫内濃度は血中濃度の30~50%で、対照としたSIX及びSIDでは約70%である。

6) 人体血中濃度 最高血中濃度はSTP>SMD>SPZ>SMP, SDM, SIMの順で、STPの血中濃度が最も高く、SMDも極めて高い値を示し、かつその後の持続も著明である。4時間値はSPZが最も高い濃度を示すが、時間と共に急速に低下し、SIMも低下が早い。SDMは血中濃度の上昇が遅く濃度も低い、持続が長く、SMPも似た消長を示す。またacetyl化率は各Sulfa剤とも著るしい差は認められない。

7) 人体水疱内濃度：SMP, SMD の水疱内濃度は血中の 80%，他の Sulfa 剤では 50~60% である。

擧筆するにあたり、御指導、御校閲を頂いた三浦祐晶教授に深甚なる謝意を表すると共に、実験に終始協力された金上文雄学士始め北大皮膚科教室各位の御厚情に対し深謝いたします。

本論文の要旨は、昭和 35 年 7 月日本化学療法学会第 8 回総会で発表した。

文 献

- 1) TORRES, A. R.: Münch. Med. Wschr. 100, 1611 (1958)
- 2) 山本研二郎, 他 最新医学 14, 3147, 昭 34.
- 3) NEIPP, L. *et al.*: Schweiz. Med. Wschr. 88, 835 (1958)
- 4) 酒井克治, 他: Chemotherapy 8, 406, 昭 35.
- 5) 金沢 裕, 倉又利夫: Chemotherapy 8, 478, 昭 35.
- 6) ROEPKE, R. R. *et al.*: Ann. New York Acad. Sci. 69, 457 (1957)
- 7) 荒谷春恵, 田中義次 Chemotherapy 8, 93, 昭 35.
- 8) 近藤有好 Chemotherapy 8, 340, 昭 35.
- 9) FRISK, A. R. & WASSEN, A.: Antibiot. Annual 1956/1957, New York, Medical Encyclopedia Inc., 1957, p. 424.
- 10) CLAPPER, W. E. & PLANK, L. E.: Antibiot. & Chemot. 8, 461 (1958)
- 11) CLEVELAND, W. W. *et al.*: Antibiot. Annual 1957/1958, New York, Medical Encyclopedia Inc., 1958, p. 86.
- 12) NICHOLS, R. L. & FINLAND, M.: J. Lab. & Clin. Med. 49, 410 (1957)
- 13) NICHOLS, R. L. *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 92, 637 (1956)
- 14) BOGER, W. P. *et al.*: Antibiot. Med. & Clin. Therap. 3, 378 (1956), Quoted from WEINSTEIN, L. *et al.*: New Eng. J. Med. 263, 793 (1960)
- 15) 塩田憲三, 他: Chemotherapy 7, 263, 昭 34.
- 16) 石井良治, 他: Chemotherapy 7, 269, 昭 34.
- 17) 藤井吉助, 他: Chemotherapy 7, 270, 昭 34.
- 18) 石山俊次, 他: Chemotherapy 8, 16, 昭 35.
- 19) 野村清通, 他: Chemotherapy 8, 17, 昭 35.
- 20) 本郷啓一, 守谷勢裕: Chemotherapy 8, 23, 昭 35.
- 21) 谷奥喜平, 中平正美: 皮膚臨床 2, 717, 昭 35.
- 22) SAKUMA, T. *et al.*: Am. J. Med. Sci. 239, 92 (1960)
- 23) BOGER, W. P.: Antibiot. Annual 1958/1959, New York, Medical Encyclopedia Inc., 1959, p. 48.
- 24) 荒井 潔, 他: 臨床皮泌 14, 179 (1960)
- 25) 高橋久雄, 他: Chemotherapy 7, 259, 昭 34.
- 26) 岡本三郎: 最新医学 15, 1882, 昭 35.
- 27) 石井良治: Chemotherapy 8, 509, 昭 35.
- 28) 水野重光, 他: Chemotherapy 7, 268, 昭 34.
- 29) TOWNSEND, E. H. & BORGSTEDT, A.: Antibiot. Annual 1958/1959, New York, Medical Encyclopedia Inc., 1959, p. 64.
- 30) ROSENTHAL, H. & JUD, L.: J. Lab. & Clin. Med. 54, 461 (1959)
- 31) ROSS, S. *et al.*: Antibiot. Annual 1958/1959, New York, Medical Encyclopedia Inc., 1959, p. 56.
- 32) 中沢 進, 他: Chemotherapy 7, 267, 昭 34.
- 33) 松浦みわ子, 菅原脩二: Chemotherapy 8, 22, 昭 35.
- 34) ESSELIER, A. F. *et al.*: Schweiz. Med. Wschr. 88, 813 (1958)
- 35) GOLDHAMMER, H.: Deutsch. Med. Wschr. 83, 1491 (1953)
- 36) 塩田憲三, 他: メリアン文献集 1, 大日本製薬, 1 頁.
- 37) BACHMANN, D. *et al.*: Deutsch. Med. Wschr. 83, 1497 (1958)
- 38) 青河寛次, 他: メリアン文献集 1, 大日本製薬, 19 頁.
- 39) 西原勝雄, 他: 臨床皮泌 14, 293, 昭 35.
- 40) 松村忠樹, 他: 最新医学 14, 431, 昭 34.
- 41) 中沢 進, 他: Chemotherapy 7, 49, 昭 34.
- 42) 小田完五, 他: 臨床皮泌 14, 643, 昭 35.
- 43) 真下啓明, 他: 最新医学 14, 440, 昭 34.
- 44) 酒井克治, 棚野義博: Chemotherapy 7, 48, 昭 34.
- 45) 谷本普一, 他: 臨内小 15, 55, 昭 35.
- 46) 中川圭一, 藤田 進: 総合臨床 8, 2583, 昭 34.
- 47) 木村光雄, 他: 最新医学 14, 1621, 昭 34.
- 48) 谷山兵三: 総合臨床 9, 162, 昭 35.
- 49) 村田 仁, 他: 最新医学 14, 2299, 昭 34.
- 50) 新 Sulfa 剤 SA-10 基礎実験成績, 田辺製薬株式会社.
- 51) 塩田憲三, 他: Chemotherapy 8, 94, 昭 35.
- 52) SCHNITZER, R. J. *et al.*: J. Pharmacol. & Exp. Ther. 88, 47 (1946)
- 53) PRICE, P. C. & HANSEN, A. E.: Texas. Rep. Biol. & Med. 9, 764 (1951); quoted from WEINSTEIN, L. *et al.*: New Eng. J. Med. 263, 793 (1960)
- 54) SVEC, F. A. *et al.*: Arch. Int. Med. 85, 83 (1950)
- 55) PRIOR, J. A. & SASLAW, S.: J. Lab. & Clin. Med. 38, 420 (1951)
- 56) TERRELL, W. *et al.*: M. Clin. North. Ame. 41, 539 (1957); Quoted from WEINSTEIN, L. *et al.*: New Eng. J. Med. 263, 793 (1960)
- 57) 原 作造: 歯科医学 22, 1551, 昭 34.
- 58) 真下啓明: 総合臨床 8, 1632, 昭 34.
- 59) MARSHALL, E. K. *et al.*: Science 85, 202 (1937)
- 60) VANWINKLE, W. Jr. & CUTTING, W. C.: J. Pharmacol. & Exp. Therap. 69, 40 (1940); Quoted from PETERSON, O. L.: Arch. Int. Med. 72,

- 594 (1943)
- 61) STEWART, J. D. *et al.*. Surgery 5, 232 (1939) ; quoted from PETERSON, O. L.: Arch. Int. Med. 72, 594 (1943)
 - 62) KLEIN, J. R. & HARRIS, J. S.: J. Biol. Chem. 124, 613 (1938)
 - 63) KAPLAN, N. & LIPMANN, F.: *ibid* 174, 37 (1948)
 - 64) 吉川 清, 吉岡涼二: 生化学 28, 臨時増刊号 92, 昭 31.
 - 65) 小川, 吉崎: 未発表; 山本研二郎: 最新医学 14, 3147, 昭 34 より引用.
 - 66) 真下啓明, 他: 最新医学 15, 1873, 昭 35.
 - 67) NICHOLS, R. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 92, 637 (1956)
 - 68) Sales Education, Lederkyn, Lederle (Japan) Ltd.
 - 69) 齊田泰彦, 他: Chemotherapy 7, 51, 昭 34.
 - 70) PRYLES, C. V. & FINLAND, M.: Am. J. Med. Sci. 235, 555 (1958)
 - 71) DAVIS, B. D.: J. Clin. Invest. 22, 753 (1942)
 - 72) DAVIS, B. D.: Science 95, 78 (1942)
 - 73) 真下啓明: 日新医学 36, 456, 昭 24.
 - 74) SADUSK, J. F. *et al.*: Yale J. Biol. & Med. 12, 681 (1940), *ibid* 13, 539 (1941) ; Quoted from DAVIS, B. D.: J. Clin. Invest. 22, 753 (1942)
 - 75) FICKENTSCHER, H. & LANZENDÖRFER, W.: Arch. Ohr.-Nas.-Kehle-Heilk. 161, 475 (1952) ; Quoted from BECKMANN, G. & HOFMANN, G.: Münch. Med. Wschr. 102, 737 (1960)
 - 76) BECKMANN, G. & HOFMANN, G.: Münch. Med. Wschr. 102, 737 (1960)
 - 77) GSELL, O. & EGGER, P.: Schweiz. Med. Wschr. 76, 1066 (1946)
 - 78) TOLSTOUHOV, A. V.: Ionic Interpretation of Drug Action in Chemotherapeutic Research, Chem. Publ. Co. Inc., New York, 1955 ; Quoted from TORRES, A. R.: Münch. Med. Wschr. 100, 1611 (1958)
 - 79) DOMAGK, G.: Pathologische Anatomie und Chemotherapie der Infektions-Krankheiten, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1947, Seite 293 ; Quoted from TORRES, A. R.: Münch. Med. Wschr. 100, 1611 (1958)
 - 80) WEINSTEIN, L. *et al.*: New Eng. J. Med. 263, 793 (1960)
 - 81) LINDNER, A. & RUDAS, B.: Wien. Klin. Wschr. 71, 817 (1959)
 - 82) 中塚正行, 他: Chemotherapy 8, 396, 昭 35.
 - 83) SMITH, G. F. *et al.*: Antibiot. Annual 1958/1959, New York, Medical Encyclopedia Inc. 1959, p. 69.
 - 84) KÜNZLE, J.: Dermatologica 120, 83 (1960)
 - 85) IRONSON, H. P. & PATEL, C.: Antibiot. Med. & Clin. Therap. 6 (Suppl.), 40 (1959) ; Quoted from KÜNZLE, J.: Dermatologica 120, 83 (1960)
 - 86) 大神義光, 木村好秀: Chemotherapy 7, 408, 昭 34.
 - 87) WEBER, H. F. J.: Wien. Klin. Wschr. 71, 451 (1959)
 - 88) 井上 淳, 他: Chemotherapy 8, 96, 昭 35.
 - 89) EGGER, P.: Helv. Med. Acta 12 (Suppl 17), 58 (1945) ; Quoted from KÜNZLE, J.: Dermatologica 120, 83 (1960)
 - 90) KREMS, A. D. *et al.*: J. Pharmacol. Exper. Therap. 71, 215 (1941) ; Quoted from PETERSON, D. L.: Arch. Int. Med. 72, 594 (1943)
 - 91) DAVIS, H. A. *et al.*: Arch. Path. 25, 750 (1938) ; Quoted from PETERSON, D. L.: Arch. Int. Med. 72, 594 (1943)
 - 92) MOLITOR, H. & POBINSON, H. J.: J. Pharmacol. & Exp. Therap. 65, 405 (1939) ; Quoted from PETERSON, D. L.: Arch. Int. Med. 72, 594 (1943)
 - 93) GREISHEIMER, E. M. *et al.*: M. Times, New York, 69, 170 (1941) ; *ibid* 69, 467 (1941)
 - 94) PETERSON, O. L.: Arch. Int. Med. 72, 594 (1943)
 - 95) SCUDI, J. V. *et al.*: Science 89, 516 (1939)
 - 96) MACHELLA, T. E. & HIGGINS, G. M.: Am. J. Med. Sci. 204, 194 (1942)
 - 97) FORBES, J. C. *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 51, 47 (1942) ; LEACH, B. G. & FORBES, J. C.: *ibid* 48, 361 (1948)
 - 98) 中村琢美: 広島医学 6, 1863, 昭 33.
 - 99) RÖFFNER, H.: Arzneimittelforsch. 1, 225 (1952) ; Quoted from TORRES, A. R.: Münch. Med. Wschr. 100, 1611 (1958)
 - 100) WICKLS, R. L. *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 92, 637 (1956)
 - 101) KOECKELIN, B. A. *et al.*: Antibiot. Med. & Clin. Therap. 6 (Suppl 11), 22 (1953) ; 真下啓明: 総合臨床 8, 1632, 昭 34 より引用.
 - 102) LIPPMAN, R. W. & MARTI, H. U.: J. Urol. 70, 548 (1953)
 - 103) 島山正巳: Chemotherapy 8, 176, 昭 35.
 - 104) 加藤康道: Chemotherapy 8, 399, 昭 35.
 - 105) 三浦祐晶, 他: Chemotherapy 11, 169, 昭 38.
 - 106) 坂井敏治, 庄司辰雄: 日本内分泌学会雑誌 33, 157, 昭 32.
 - 107) SHOU, J.: Acta Pharmacol. et Toxicol. 15, 217 (1959) ; *ibid* 16, 213 (1960)