

## Sulfamethoxyypyrazine の基礎的検討 第2報

金 政 泰 弘

岡山大学医学部微生物学教室

河 部 靖・金 沢 保・大 郷 利 治

池 田 友 久・佐 藤 勝

エーザイ株式会社研究所

(昭和 42 年 4 月 22 日受付)

著者ら<sup>1)</sup>が第1報で報告したように新しいサルファ剤 2-sulfanylamido-3-methoxyypyrazine (sulfamethoxyypyrazine (SMP)) は公知の sulfadimethoxine (SDM), sulfisomezole (SIM) に比較して血漿蛋白との結合率が少ないこと、実験的マウス感染症での治療効果 (ED<sub>50</sub>) がすぐれていることの2点が著者らの実験結果でも認められた。

今回は SMP の血中濃度をはじめ、尿中排泄量、胆汁内濃度、さらに臓器内濃度、またこれら諸実験に伴った遊離型と結合型 (アセチル体) の量的比率など生体内での動静に関し、SMP が SDM, SIM に比してどのような異なった pattern を示すかにつき以下に記述した方法に従って検討を行なった。

なおサルファ剤を投与した場合、生体内での解毒機構は人間をはじめ実験動物の種族間にかなりの大差があるとされているから、サルファ剤の場合では特に人間での基礎実験成績が實際上役立つものといえる。

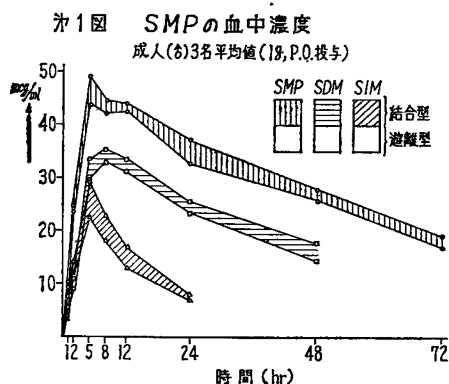
## I. 血 中 濃 度

BERTAZZOLI ら<sup>2)</sup>は SMP を犬に 100 mg/kg 経口投与し、血中濃度が投与後 4 時間目で peak (170 mcg/ml) となり以後徐々に減退、72 時間目ではほとんど消失する

ことを報告した。

しかるに人間での血中濃度は ROBERT ら<sup>3)</sup>が患者に投与した場合には 1g の経口投与で 2 時間目に peak (75 mcg/ml) を示し、その後 144 時間目でも約 20 mcg/ml の血中濃度が検出されたとしている。つまりこの data からすれば SMP はかなりの長時間持続性サルファ剤であるといえる。

著者らは健康成人男子 3 名に SMP ならびに比較対照として SDM, SIM をそれぞれ充分な期間において 1g を



第1表 SMP の血中濃度 (mcg/ml) およびアセチル化率

成人 (♂) 3 名平均値 (1g, p.o. 投与)

Drug		hr	1	2	5	8	12	24	48	72	Acetylation
SMP	Free		9.5	24.0	43.9	42.1	42.5	32.7	25.9	17.1	6.7 (mean)
	Total		10.2	24.5	49.0	44.5	43.7	36.6	27.6	18.9	
	Acetylation (%)		6.6	2.0	10.4	5.4	2.8	10.7	6.2	9.5	
SDM	Free		5.6	8.8	29.7	32.7	31.3	23.5	14.5	—	14.8 (mean)
	Total		7.7	11.3	34.4	35.4	33.4	25.6	17.8	—	
	Acetylation (%)		27.3	22.1	13.7	7.6	6.3	8.2	18.5	—	
SIM	Free		3.4	12.0	22.6	18.3	13.0	7.0	—	—	18.5 (mean)
	Total		4.1	14.0	29.0	22.8	17.2	8.0	—	—	
	Acetylation (%)		17.7	13.9	22.1	19.6	24.7	13.0	—	—	

1 回経口投与し、一定時間に採血した全血液について BRATTON-MARSHALL 法<sup>4)</sup>に従がつて遊離型と総サルファ剤量を定量すると共にアセチル化率も算出した。これらの成績を第 1 表および第 1 図に示した。

II. 尿中排泄量  
前記成人の血中濃度測定と併行して各サルファ剤投与開始より 24 時間までの尿を一定時間毎に採集、尿量をよみ取ると同時に BRATTON-MARSHALL 法<sup>4)</sup>で尿中濃度を測定し、各時間における排泄量を算出した。これらの成績ならびに 24 時間目までの累計排泄量の成績をそれぞれ第 2 表、第 3 表および第 2 図に示す。

第 2 表 SMP の尿中排泄量 (mg) およびアセチル化率 成人 (♂) 3 名平均値 (1g, p.o. 投与)

Drug	hr		2	5	8	12	24	Total Recovery		Acetylation (%)
			(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	(%)	(mg)	
SMP	Free		2.22	7.25	5.94	6.97	10.78	33.16	3.3	64.8 (mean)
	Total		3.27	16.90	22.54	26.45	86.04	155.20	15.5	
	Acetylation (%)		32.1	57.1	73.7	73.7	87.5			
SDM	Free		0	6.17	22.85	36.18	91.25	156.45	15.6	27.5 (mean)
	Total		0	8.55	28.56	49.10	142.39	228.60	22.9	
	Acetylation (%)		0	27.8	20.0	26.3	35.9			
SIM	Free		6.84	69.15	103.42	58.83	125.03	363.27	36.3	57.2 (mean)
	Total		12.58	168.47	191.94	186.52	373.95	933.46	93.3	
	Acetylation (%)		45.6	59.0	46.1	68.5	66.6			

第 3 表 SMP の累計尿中排泄量 (mg) 成人 (♂) 3 名平均値 (1g, p.o. 投与)

Drug	hr		2	5	8	12	24
			SMP	Free	2.22	9.47	15.41
	Total	3.27	20.17	42.71	69.16	155.20	
SDM	Free	0	6.17	29.02	65.20	156.45	
	Total	0	8.55	37.11	86.21	228.60	
SIM	Free	6.84	75.99	179.41	238.24	363.27	
	Total	12.58	181.05	372.99	559.51	933.46	

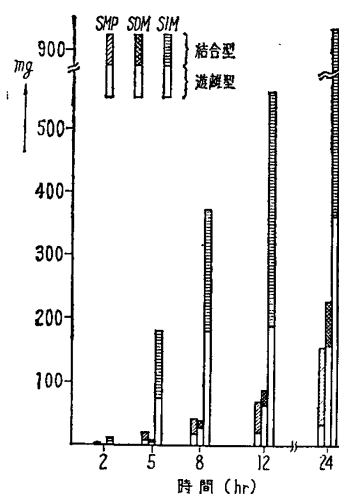
第 4 表 SMP の胆汁内濃度 (mcg/ml) およびアセチル化率 ラット 3 匹平均値 (100 mg/kg, p.o. 投与)

Drug	hr		0~3	3~6	6~12	12~24	Acetylation (%)
			SMP	Free	289.2	415.8	
	Total	416.8	563.5	496.8	513.5		
	Acetylation (%)	36.0	26.2	26.3	28.7		
SDM	Free	118.0	220.0	160.0	144.0	15.6 (mean)	
	Total	148.5	247.7	200.0	161.0		
	Acetylation (%)	20.5	11.2	20.0	10.5		
SIM	Free	440.8	549.2	405.5	240.8	15.8 (mean)	
	Total	470.3	608.7	605.0	280.3		
	Acetylation (%)	6.3	9.8	33.0	14.1		

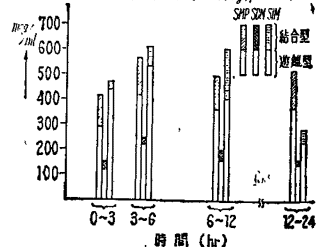
III. 胆汁内濃度

胆汁内濃度の測定には著者ら<sup>5)</sup>が thiophenicol の場合に用いた方法に準じて実施した。すなわち体重 350 g 前後の Wister 系ラット (♂) 3 匹を 1 群として各サルファ剤の CMC 懸濁剤を 100 mg/kg の割合で経口投与した。投与後直ちに開腹、胆管にビニール管を挿入し、排泄する胆汁を経時的に採集して各時間毎の胆汁内濃度を BRATTON-MARSHALL 法<sup>4)</sup>に従がつて定量した。その成績を第 4 表および第 3 図に示した。

第 2 図 SMP の累計尿中排泄量 成人 (♂) 3 名平均値 (1g, p.o. 投与)



第 3 図 SMP の胆汁内濃度 ラット 3 匹平均値 (100 mg/kg, p.o. 投与)



第5表 SMP の臓器内濃度 (Rabbit)  
(100 mg/kg, p.o. 投与)

Drug 投与後の時間 遊離型と総量	mcg/g (organ)											
	SMP				SDM				SIM			
	4 hr		14 hr		4 hr		14 hr		4 hr		14 hr	
	Free	Total	Free	Total	Free	Total	Free	Total	Free	Total	Free	Total
Blood	73.9 (15.0)	86.9	28.5 (17.2)	34.4	77.5 (38.5)	126.0	49.5 (24.3)	65.4	20.6 (68.0)	64.4	4.7 (37.3)	7.5
Liver	34.7 (38.7)	56.6	20.2 (20.5)	25.4	20.6 (52.8)	43.7	7.6 (49.0)	14.9	14.1 (62.6)	37.7	10.9 (35.1)	16.8
Lung	30.7 (20.7)	38.7	8.9 (17.6)	10.8	38.8 (30.8)	56.1	14.4 (23.4)	18.8	6.3 (78.9)	29.9	0 (100)	3.8
Spleen	18.6 (18.8)	22.9	3.6 (14.3)	4.2	11.0 (30.8)	15.9	6.9 (23.3)	9.0	3.7 (75.5)	15.1	6.5 (37.5)	10.4
Bone marrow	40.2 (24.6)	53.3	8.8 (34.8)	13.5	47.1 (40.2)	78.7	20.4 (25.0)	27.2	7.7 (70.3)	25.9	3.9 (15.2)	4.6
Kidney	59.8 (46.4)	111.6	18.2 (35.9)	28.4	46.5 (53.9)	100.9	17.8 (52.3)	37.3	18.2 (87.0)	139.5	0.6 (83.8)	3.7

カッコ内数値はアセチル化率(%)

図4 SMPの臓器内濃度(Rabbit)

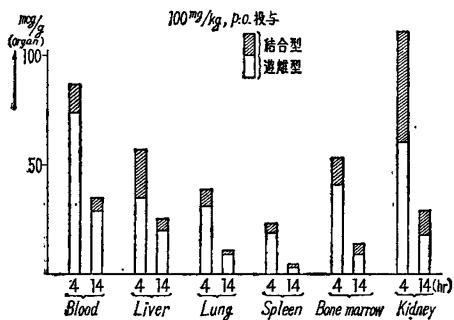


図6 SIMの臓器内濃度(Rabbit)

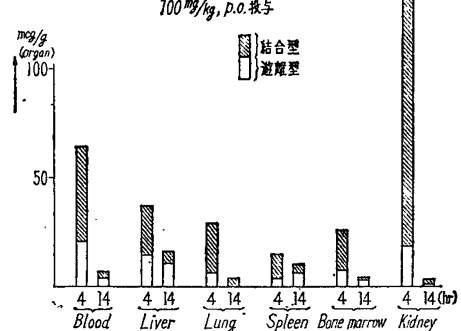
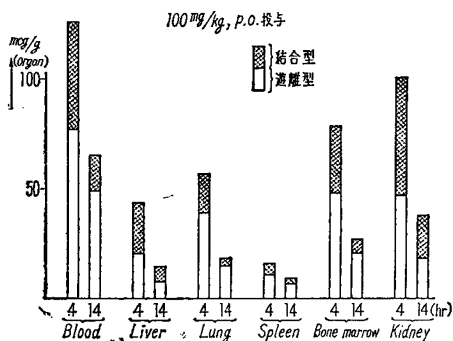


図5 SDMの臓器内濃度(Rabbit)



#### IV. 臓器内濃度

体重 2 kg 前後の家兎を実験前数時間より絶食せしめ、100 mg/kg の割合に薬剤を経口投与、4 時間目、14 時間目における臓器内濃度の測定を行なった。屠殺前可及的に心血より多量採血し、各組織の血液量を減じたのち屠殺、各臓器を 5 倍希釈 saline homogenate としてから除蛋白後 BRATTON-MARSHALL 法<sup>4)</sup>により定量を行なった。

その成績を第 5 表ならびに第 4 図～第 6 図に示した。

実験に用いた臓器は肝臓、肺臓、脾臓、骨髓(大腿骨部)、および腎臓である。

#### V. 考 察

##### 1) 血中濃度

BERTAZZOLI ら<sup>2)</sup>が報告したように SMP の犬での血中濃度は 72 時間目にはほとんど消失するようである。ところが人間の場合では著者らの成績によると 5 時間目に peak (43 mcg/ml, 遊離型) を示し、その後徐々に減退するが 72 時間目でも 20 mcg/ml 程度の血中濃度が検出された。

ROBERT ら<sup>3)</sup>の報告でも患者に投与した場合に同様な持続性を認めており、サルファ剤は前にも述べたように人間の場合と実験動物とは代謝の pattern がかなり異なるものと考えられる。

また同一量を投与した結果では SMP が SDM, SIM より血中濃度がかなり高いことが判明した。SIM は SMP, SDM より持続時間も短かく体内からの消失は早いようである。またアセチル化率は第 1 表に示したように SMP が他の 2 者よりも低い値が得られた。すなわち SMP では血中には遊離型が多いことがわかった。

## 2) 尿中排泄量

第2表および第3表の成績によれば SMP は SDM と比較的類似した排泄 pattern を示す。すなわち SMP の24時間目までの排泄率は遊離型 3.3%, 総量 15.5% で SDM は遊離型 15.6%, 総量 22.9% と比較して排泄総量では大差がないが SMP のほうがアセチル化率が多いようである。SIM は持続型の SMP, SDM にくらべると排泄は遙かに早く, 24時間目までに総量として投与量の90%以上が排泄されるようである。

## 3) 胆汁内濃度

ラット胆汁内濃度を測定した第4表と第3図の成績を見ると SMP と SIM はほとんど差がないものと思われるが, 12~24時間の試料では SIM のほうが semi-long 型であるだけに早く消失する傾向が見られた。SDM の胆汁内濃度は前記 SMP, SIM にくらべるとかなり低いようである。

## 4) 臓器内濃度

家兎での臓器内濃度を投与後4時間, 14時間の2点で測定した結果, 第5表および第4図~第6図に示したように SMP は SDM と比較的近似した臓器内分布を示し, 実験に供した臓器の範囲内では SMP にだけ特異的に高い, またはその反対に低いという現象は見当らなかった。これに対し同じ4時間目での比較では SIM が SMP, SDM よりも腎臓を除くすべての臓器内濃度が低い。しかし腎内濃度は非常に高く, かつその87%がアセチル化されているという結果が得られた。これは SIM が SMP, SDM より一層迅速に排泄されることを示すものといえる。

## 総 括

第1報りに続き今回新しいサルファ剤 SMP につき

SDM, SIM と比較しながら人間での血中濃度, 尿中排泄率, ラットでの胆汁内濃度, および家兎での臓器内濃度を検討した。その結果,

1) SMP は血中濃度の測定結果より持続型サルファ剤に属するものといえる。しかも SDM, SIM より血中濃度が高い。

2) 尿中排泄量は24時間以内では SMP と SDM はほぼ同程度(20%前後)と見られるが, SIM は投与量の90%以上が同時間内に排泄された。

3) SMP のラットにおける胆汁内濃度は SIM と同程度である。SDM は両者より低い。

4) 家兎を用いた臓器内濃度の成績では SMP と SDM は投与後4時間, 14時間共に両者間に大差はないといえる。SIM は排泄が早く4時間目の腎濃度が他剤より高い。

以上の諸成績より SMP は生体内で化学療法剤として十分な濃度を保持したのち解毒されるものと考えられる。

本実験に御指導を賜わった岡山大学医学部微生物学教室 村上栄教授, 御鞭撻頂いたエーザイ株式会社研究本部長 田辺普博士, 検査所長 勝井五一郎博士, 研究に御協力頂いた研究所の諸兄に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 金政泰弘, 河部靖ほか: *Chemotherapy* 15: 571, 1967
- 2) BERTAZZOLI, C. *et al.*: *Minerva Medica* 52: 1789, 1961
- 3) ROBERT, L. *et al.*: *Antibacterial Agents and Chemotherapy*: 554, 1964
- 4) BRATTON, A. C. *et al.*: *J. Biol. Chem.* 128: 537, 1939
- 5) 河部靖ほか: *Chemotherapy* 14: 421, 1966

## BASIC STUDIES ON SULFAMETHOXYPYRAZINE (II)

YASUHIRO KANEMASA

Department of Microbiology, Okayama University Medical School

KIYOSHI KAWABE, TAMOTSU KANAZAWA, TOSHIHARU OHGO,

TOMOHISA IKEDA & MASARU SATO

Eisai Research Laboratories

Distribution of sulfamethoxyprazine (SMP) by oral administration in human (1 g/man) and in animal (100 mg/kg) was observed in comparison with sulfadimethoxine (SDM) and sulfisomezole (SIM).

The results of Report II are summarized as follows.

- 1) Blood levels of SMP in men were shown by the occurrence of peak value (45 mcg/ml) in 5 hours, and this was followed by the slow disappearance as well as SDM, but the concentration in each time was higher than SDM and SIM.
- 2) In the case of SMP and SDM, about 20% of the administered dose were excreted in the human urine in 24 hours, but on the contrary SIM showed the recovery of more than 90%.
- 3) Bile concentrations of SMP in rats were as high as SIM and more than those of SDM.
- 4) Tissue distributions of SMP in rabbits showed similar pattern with SDM.