

Sulfamethoxyprazine(Sulfalene) に関する研究

北 本 治・深 谷 一 太
東大医科研内科 (主任: 北本 治教授)

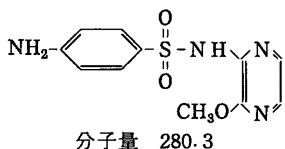
(昭和 42 年 11 月 17 日受付)

1. ま え が き

持続性サルファ剤(S剤)にも既に幾種類もの製剤が市販されており、それぞれ存在価値を有しているが、此の度新しくイタリアからSulfamethoxyprazineなる物質が紹介せられた。本剤は抗菌力がすぐれ、生体内活性高く、アセチル化率低く、蛋白結合性少く、溶解度が高く、毒性が低いとされている。このものについての検討は金政ら^{1,2)}、荒谷ら、辻ら、水成らによつて基礎的に³⁾、山内ら、佐藤ら⁴⁾、中村ら、弓削ら、徳重ら⁵⁾によつて臨床成績の発表が行なわれ、とくにマウス実験的感染症に対する治療効果が他のS剤より優れているとされた。私共は以前に種々のS剤について臓器内分布の比較検討を行なつた成績を発表したことがあるが、同様に生物学的測定法によつて活性濃度を測定しながら2,3の検討を試みたのでその成績を報告する。なお本剤の構造式は図1の如くである。

図 1

2-(*p*-aminobenzene-sulfonamide)
-3-methoxyprazine, Sulfamethoxyprazine
(Sulfalene, Polycydal)



2. 方法ならびに成績

a. 細菌の感受性値測定

i. 黄色ブドウ球菌の感受性

黄色ブドウ球菌の数種のS剤に対する感受性値を、MÜLLER-HINTON培地を用い、1夜ピオン培養菌液の100倍希釈液1白金耳を塗抹する方法により測定した。S剤としては、本物質Sulamethoxyprazine(SMP)の外に、Sulfamethoxypridazine(SMPD)、Sulfisomezole(SIM)、Sulfisomizine(SI)の4者を用いた。その成績は図2の如くで、SIMが他に比して抗菌力もつとも優れ、次いでSMPDの順であり、本剤はこれらの既存S剤より平板1~2枚程度劣るものが多く、SIとだいたい同程度であつた。

ii. 各種グラム陰性桿菌の感受性

各種のグラム陰性桿菌について同様に数種のS剤に対する感受性値を測定すると、黄色ブドウ球菌のときと相似た結果を示し、SIMが抗菌力もつとも優れ、SMPDとSIが同程度で続き、本剤は幾分これらよりも下廻わる成績であつた(図3)。

iii. 培地の影響

表1の如くHeart infusion培地上においては、感受性値の低下することは他のS剤と等しいようであつた。

iv. 接種菌量の影響

表2,表3はそれぞれ本剤とSMPDについて感受性検査時に接種する菌量の相違が、MIC値に及ぼす影響をみたもので、 10^{-1} すなわち菌液1夜培養10倍希釈時と、 10^{-5} すなわちその10万倍希釈時までの5段階の比

図2 黄色ブドウ球菌の数種のSulfa剤に対する感受性値の比較
(Müller-Hinton培地 菌液1夜培養 100倍希釈液,1白金耳塗抹)

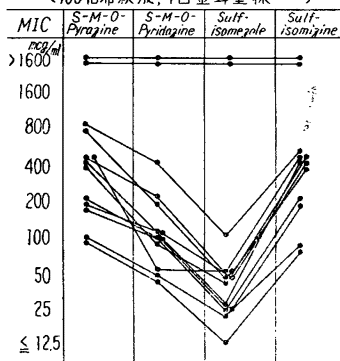


図3 各種グラム陰性桿菌の数種のSulfa剤に対する感受性値の比較
(肉水懸天平板,原液塗抹)

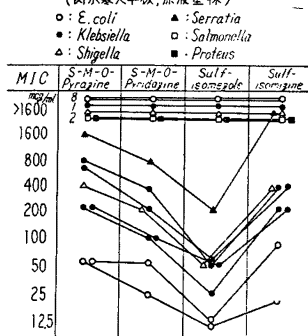


表 1 Sulfamethoxyypyrazine に対する感受性値(培地の比較)

(菌液 1 夜培養 100 倍希釈液, 1 白金耳塗抹)

*: 培養原液使用

菌種	MÜLLER-HINTON (mcg/ml)	Heart infusion (mcg/ml)	
Staph. aureus	1	400	>1600
	2	400	>1600
	3	400	>1600
	4*	100	100
Klebsiella	1	800	>1600
	2	800	>1600
E. coli	1	100	>1600
	2	≤12.5	>1600

表 2 接種菌量の影響
MÜLLER-HINTON 培地, Sulfamethoxyypyrazine

	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
Staph. aureus 1	1600	400	400	400	400
" 2	>1600	400	400	400	200
" 3	400	400	400	400	200
Klebsiella 1	1600	800	800	400	400
" 2	>1600	800	400	200	200
E. coli 1	200	100	100	50	50
" 2	25	≤12.5	≤12.5	≤12.5	≤12.5

単位 mcg/ml

表 3 接種菌量の影響
MÜLLER-HINTON 培地, Sulfamethoxyypyridazine

	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
Staph. aureus 1	400	200	100	100	100
" 2	800	200	100	100	50
" 3	200	100	100	100	50
Klebsiella 1	800	400	400	200	200
" 2	1600	400	200	100	100
E. coli 1	100	50	50	50	25
" 2	25	≤12.5	≤12.5	≤12.5	≤12.5

単位 mcg/ml

較を行なったもので、この間に平板 2~4 枚の MIC 値の差がみとめられた。SMPD でもだいたい同様の成績であった。

v. 感受性測定に用いた平板培地の継続観察

1 夜培養し MIC 値を測定して記載し、その後その寒天平板を引続いて 37°C に保ち 72 時間後まで観察すると、24 時間後には菌の肉眼的集落をみとめなかつた濃度の寒天平板上に、菌の発育をみとめるに到る。この状態を記載すると SMP では表 4、表 5、SMPD では表

表 4 Sulfamethoxyypyrazine

平板培地上の菌発育の観察

—: 24 時間後 - - - : 48 時間後 ····· : 72 時間後

mcg/ml	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
Klebsiella	10 ⁻¹	+	+	+	+	+	+	+
	10 ⁻²	+	+	+	+	+	+	+
	10 ⁻³	+	+	+	+	+	+	-
	10 ⁻⁴	+	+	+	+	+	+	-
	10 ⁻⁵	+	+	+	+	+	+	-

mcg/ml	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
E. coli	10 ⁻¹	+	+	+	-	-	-	-
	10 ⁻²	+	+	+	-	-	-	-
	10 ⁻³	+	+	-	-	-	-	-
	10 ⁻⁴	+	+	-	-	-	-	-
	10 ⁻⁵	+	-	-	-	-	-	-

表 5 Sulfamethoxyypyrazine

平板培地上の菌発育の観察

—: 24 時間後 - - - : 48 時間後 ····· : 72 時間後

mcg/ml	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
Staph. aureus 1	10 ⁻¹	+	+	+	+	+	+	+
	10 ⁻²	+	+	+	+	+	+	+
	10 ⁻³	+	+	+	+	+	+	-
	10 ⁻⁴	+	+	+	+	+	+	-
	10 ⁻⁵	+	+	+	+	+	+	-

mcg/ml	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
Staph. aureus 2	10 ⁻¹	+	+	+	+	+	+	+
	10 ⁻²	+	+	+	+	+	+	+
	10 ⁻³	+	+	+	+	+	+	-
	10 ⁻⁴	+	+	+	+	+	+	-
	10 ⁻⁵	+	+	+	+	+	+	-

6 の如くであり、72 時間後で平板培地 1~2 枚程度 MIC 値が低くなつた。S 剤の不活化の進行とともに、抗菌作用下に発育をいつたんおさえられていた菌が再び成長を始めたものと思われた。

b. 濃度測定用標準曲線の作製

MÜLLER-HINTON 培地を用い、E. coli 055 を試験菌とする重層法にて行なうと、10~100 mcg/ml の間がだいたい測定可能範囲であった(図 4)。

c. 赤血球吸着

型の如く施行した成績は図 5 の如くで、赤血球濃度の濃いほうに吸着後の上清中残存濃度が多く、吸着は少い

表 6 Sulfamethoxypridazine

平板培地上の菌発育の観察

— : 24 時間後 - - - : 48 時間後 ····· : 72 時間後

mcg/ml	Staph. aureus							
	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
10 ⁻¹	+	+	+	+	+	+	-	-
10 ⁻²	+	+	+	+	+	-	-	-
10 ⁻³	+	+	+	+	+	-	-	-
10 ⁻⁴	+	+	+	+	+	-	-	-
10 ⁻⁵	+	+	+	+	-	-	-	-

mcg/ml	Klebsiella							
	12.5	25	50	100	200	400	800	1600
10 ⁻¹	+	+	+	+	+	+	+	+
10 ⁻²	+	+	+	+	+	+	-	+
10 ⁻³	+	+	+	+	+	-	-	-
10 ⁻⁴	+	+	+	+	+	-	-	-
10 ⁻⁵	+	+	+	+	-	-	-	-

ことが認められた。しかし対照との差は比較的少なく、いくぶんの吸着性を有するものと思われた。

d. 血清蛋白結合

セロファン囊透析による血清蛋白結合率は各段階の濃度について行なつた値の平均は、表 7 の如く、44% であり、S 剤としては非常に低いものと考えられた。

表 7 Sulfamethoxypridazine のセロファン囊による透析

実験	対緩衝液時の外液濃度 (mcg/ml)	対血清時の外液濃度 (mcg/ml)	血清蛋白結合率 (%)
I	3.0	1.2	60
II	7.4	2.8	62
III	15	8.9	41
IV	36	23	37
V	84	54	36
VI	150	110	27
平均			44

e. マウス臓器内濃度

1 群 3 匹のマウスに 1,000 mg/kg をアラビアゴムに浮遊させて胃内にゾンデにて直接投与し、経時的にその臓器内濃度を型の如く測定した成績は表 8-1 の如くで、肺・腎にはるかに血中濃度を上廻る高濃度を認めた。

次に SMP, SMPD, SIM の 3 者について同様にマウスに 1,000 mg/kg 1 回経口投与し、各 S 剤について臓器内濃度の消長を測定した。はじめに各 S 剤毎に標準曲線を作製して濃度を算出すると、図 6 の如くで、肝・腎・肺においてはすべて SMPD > SMP > SIM の順であり、血中濃度では SMP > SMPD > SIM の順となつた。これらをすべて SMP の標準曲線に合わせて数値を算出し、SMP に換算して比較すると図 7 の如く、肝・腎・肺・血中濃度すべてにおいて SMPD > SMP > SIM となり、SMPD と SMP の差がさらに大となつた。

f. マウスの実験的感染症の治療効果

先ずマウス背部皮下に患者分離黄色ブドウ球菌を接種し、直ちに SMP または SMPD を 200 mg/kg 1 回経口投与し、48 時間後に背部局所を検索して膿瘍の大きい

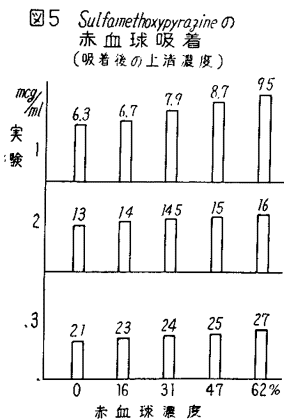
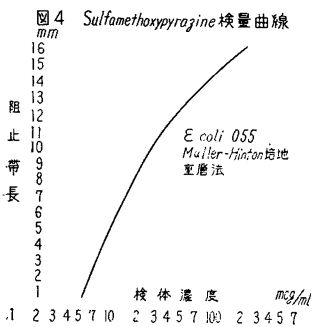


図 6 マウスの臓器内濃度 (2)

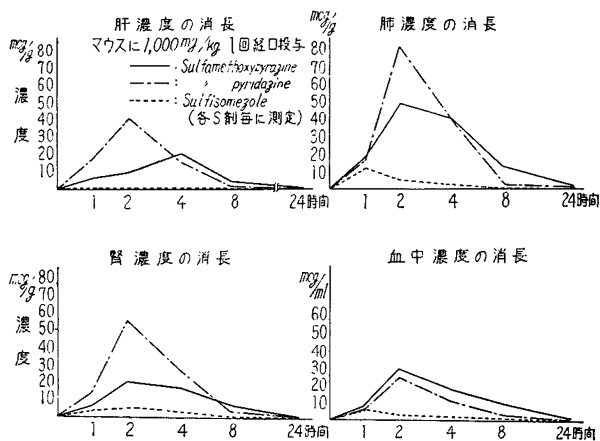


表 8-2 マウス実験的感染症の治療効果
Sulfa 剤アラビアゴム浮游液経口投与 200 mg/kg 1 回

	Sulfamethoxy-pyrazine			Sulfamethoxy-pyridazine		
	膿瘍の大きさ (mm)	評点	平均	膿瘍の大きさ (mm)	評点	平均
10 ⁸ コ 黄色ブドウ球菌 背部皮下接種	6×4	2.5	3.2	10×6	3	3.0
	13×7	4		8×7	3	
	8×6	3		8×8	3	
	対照	8×5 mm		3	3.4	
		10×4		3.5		
		11×5		3.5		
10 ⁷ コ 同	10×3	2.5	2.5	7×2	2.5	2.3
	6×3	2.5		6×3	2.5	
	7×3	2.5		5×2	2	
	対照	5×2		2.5	2.5	
		7×2		2.5		
		7×2		2.5		

表 9 マウス実験的感染症の治療効果
Sulfa 剤アラビアゴム浮游液経口投与 200 mg/kg 1 回

	Sulfamethoxy-pyrazine			Sulfamethoxy-pyridazine		
	膿瘍の大きさ (mm)	評点	平均	膿瘍の大きさ (mm)	評点	平均
10 ⁸ コ クレブシエラ 背部皮下接種	7×4	2.5	3.5	12×12	3.5	2.7
	14×14	4		5×4	2.5	
	14×10	4		3×3	2	
	対照	15×15 mm		4	4.7	
		19×13(死亡)		5		
		9×11(//)		5		
10 ⁷ コ 同	10×6	3	2.8	4×3	2	2.8
	8×4	3		12×8	3.5	
	5×5	2.5		11×6	3	
	対照	9×9(死亡)		5	5.0	
		12×15(//)		5		
		6×6(//)		5		

図7 マウスの臓器内濃度 (3)

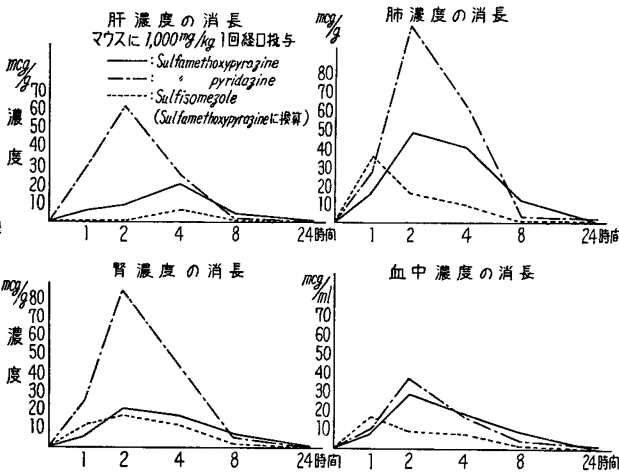


表8-1 Sulfamethoxy-pyrazine の
マウス臓器内濃度 (1)
1,000 mg/kg 経口投与

	30分	1時間	3時間	7時間	24時間
肝	0.35 mg/g	0	0.40	0.30	0
脾	0	0	0	0	0
腎	0	230	170	0	0
肺	120	40	260	30	0
備考	腸内容	110	170	0	0
考	血清	0	11	10	18

0:検出不能

さを計測してその阻止効果を型の如く評点を与えて比較すると、SMPD が SMP に比し阻止効果がやや良好の印象であった (表 8-2)。

次にクレブシエラを同様にマウス背部皮下に接種して阻止効果をみると、表 9 の如く、対照では死亡マウスが続出したのに比し、薬剤投与マウスではすべて生残した。しかし膿瘍の大きさには両側の間に差を認め、SMPD のほうが SMP よりいくぶん優れているとの成績であった。

3. 考 察

SMP は SMPD および Sulfadimethoxine(SDM) に近い構造・性状を有し、しかもこの 2 者よりかなり長い half life(65 時間)を持つとされ、とくに動物の実験的感染症に対する治療成績がすぐれていることが特徴とされた。私共の行なつた本剤に関する研究では、日常臨床

上問題となることの多い黄色ブドウ球菌とかい
わゆるグラム陰性桿菌などに対する抗菌力の点
では SIM におよばず、さらに SMPD よりも
やや低く、SI と同等であったし、マウスを用いた血中
・臓器内濃度の検討においても、本剤は SIM よりは格
段にすぐれているものの、SMPD にはとくに臓器内濃
度において明らかに劣る成績に止まつたことなどから考
えると、いちおう持続性 S 剤として有用ではあろうが、
劃期的な特色を具えた新製剤と申すにはやや物足りない
感を抱かせる。イタリアからの報告という動物の実験的
感染症に対するすぐれた成績も、私共が行なつたマウス
皮下膿瘍に対する阻止効果でみた限り SMPD に優位を
譲るような結果であつて、追認することはできなかつた。

私共は本剤を SMPD との比較においてその評価を行
なうことを主体としたため、抗菌力・吸収・分布などの
点において SMPD におよばないことが明らかになつた

が、金政ら^{1,2)}の成績では SMPD との比較はなく、吸収のややわるい SIM とか抗菌力のやや低い SDM とかとの比較に終始しているため、本剤がよい成績を示したものととも考えられる。

本剤は血清蛋白結合率の低いことが1特色とされており、この点に意義を有するかもしれない。なお本剤は KRÜGER-THIEMER の理論⁷⁾にもとづいて投与量・投与間隔が決められている点に注目すべきであるとされる。しかし臨床の現実では病巣分離の各種病原菌の多数が、S剤に耐性を有しており、S剤の使用はかなり限られた状況であることは、S剤の運命ともいふべきであり、本剤もその外に出ずることは難い。また持続性S剤であるだけに、尿路への排泄はおそく、Sulfamethizole の有する如き腎への集中性にも欠けていると思われる。今後の臨床成績の集積が自ずと将来を左右するものと思われる。

4. 結 論

新持続性サルファ剤 Sulfamethoxyprazine(SMP)について基礎的検討を行ない、次の結果をえた。

1. 各種細菌の感受性検査では、抗菌力は Sulfisomezole(SIM), Sulfamethoxypridazine(SMPD) に劣った。

2. セロファン嚢透析による血清蛋白結合率は低率であつた。

3. マウスの臓器内濃度の比較では、だいたい SMPD, SMP, SIM の順に高く、肺・腎・肝濃度が高かつた。

4. マウスの実験的皮下膿瘍形成に対する阻止効果は SMPD のほうが SMP よりややすぐれていた。

本論文の大要は第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表された。

薬剤を提供されたエーザイ K K に感謝する。

文 献

- 1) 金政泰弘ら: Chemotherapy 15(5): 57~576, 1967
- 2) 金政泰弘ら Chemotherapy 15(5): 577~580, 1967
- 3) 荒谷春恵ら・辻 明良ら・水成進一ら: 第 15 回日本化学療法学会発表 1967
- 4) 山内英士ら・佐藤 肇ら: *ibid*
- 5) 中村 隆ら・徳重隆幸ら・弓削順二ら: 第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会発表 1967
- 6) 北本 治・深谷一太: Chemotherapy 10(5): 320~324, 1962
- 7) 真下啓明: 薬局 18(7): 943~946, 1967
- 8) E-183 文献集。エーザイ提供

STUDIES ON SULFAMETHOXYPIRAZINE (SULFALENE)

OSAMU KITAMOTO & KAZUFUTO FUKAYA

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo (Director: Prof. O. KITAMOTO)

Summary

Concerning a new long acting sulfa drug, sulfamethoxyprazine (abbreviated as SMP), basic studies were performed and the following results were obtained.

1. Antibacterial sensitivity test of SMP against *Staphylococcus aureus* and several gram negative bacilli showed somewhat inferior MIS values to sulfamethoxypridazine (SMPD).

2. Serum-protein binding rate measured by means of cellophane bag dialysis was lower than general sulfa drugs being used.

3. Organ level following oral administration to mice was higher in SMPD, SMP and SIM in order. It was the same tendency in every experiments that the lung, kidney and liver level were higher in order.

4. The inhibitory effect to experimental subcutaneous infection to mice by *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella* was better in SMPD than in SMP at both cases.