

## 尿路感染症に対する Sulfamethopyrazine(Policydal) の治験

宮村隆三・西村洋司・田原達雄・河田幸道・西浦常雄

東大分院泌尿器科 (主任: 西浦常雄助教授)

弓 削 順 二

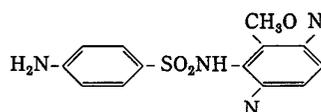
東京都職員共済組合飯田橋病院 (医長: 弓削順二博士)

(昭和 42 年 12 月 18 日受付)

我々は Sulfamethopyrazine (以下, SMP と省略) なるサルファ剤をエーザイより提供を受けたので, 健康男子 5 例に経口投与し, 血中及び尿中濃度を生物学的方法にて測定し, 同一検体をエーザイ研究所に BRATTON-MARSHALL 法による化学的測定を依頼し, 我々の測定値と比較対照した。また尿路感染に本剤を応用し, その臨床効果を検討し, 若干の知見を得たので報告する。

### I. 薬剤の化学構造

[2-(*p*-Aminobenzene-sulfonamido)-3-methoxy-pyrazine] で次のような構造式を有する。



### II. 生物学的測定方法

カップ法<sup>1)</sup>により測定した。

i) 検定菌

- (1) *Escherichia coli* NIHJ (2) *Staphylococcus aureus* 209 P (3) *Sarcina lutea* PCI 1001 IMC  
(4) *Bacillus subtilis* PCI 219 (5) *Escherichia coli*

表 1 SMP 1g 経口投与後の血中濃度  
生物学的定量 (mcg/ml)

年齢 (才)	体重 (kg)	1時間	2時間	3時間	6時間	9時間	12時間	
I	45	70	14.0	40.5	45.0	40.0	35.5	33.0
II	38	54	32.5	40.0	52.5	40.5	38.5	26.5
III	32	62	38.5	45.0	50.0	34.5	28.5	24.0
IV	29	63	29.5	40.0	50.0	43.0	38.5	24.5
V	25	55	32.5	41.3	61.5	40.0	29.5	24.0
平	均		29.4	41.4	51.8	39.6	34.1	26.4

化学的定量 (mcg/ml)

		1時間	2時間	3時間	6時間	9時間	12時間
I	Total	17.5	85.0	81.0	88.0	80.0	84.0
	Free	16.5	73.0	82.5	84.0	73.0	74.0
II	Total	78.0	76.5	72.0	80.0	74.0	74.0
	Free	78.0	76.0	68.0	78.0	70.0	70.0
III	Total	87.0	82.0	77.0	78.0	62.5	70.0
	Free	86.0	81.0	74.0	72.0	60.0	68.0
IV	Total	61.0	72.0	70.0	76.0	69.0	59.0
	Free	59.0	70.0	65.0	71.0	62.5	56.0
V	Total	92.0	90.0	100.0	89.0	86.0	70.0
	Free	90.0	85.0	92.0	86.0	78.0	66.0
平均	Total	67.1	81.1	80.0	82.2	74.3	71.4
	Free	65.9	77.0	76.3	78.2	68.7	66.8

表 2 SMP 1g 経口投与後の尿中濃度  
生物学的定量 (mcg/ml)

年齢 (才)	体重 (kg)	0~1 時間	1~2 時間	2~3 時間	3~6 時間	6~9 時間	9~12 時間	
I	45	70	10	8.5	11.8	23	16.5	11.8
II	38	54	13.5	16.5	18.5	24	14	23
III	32	62	61.5	43	52.5	50.5	24.5	24
IV	29	63	13.5	25	21.3	25	16.5	9.9
V	25	55	24.5	34.5	35.5	21.3	16.5	18.5
平	均		24.6	25.5	27	28.8	17.6	17.4

化学的定量 (mcg/ml)

		0~1 時間	1~2 時間	2~3 時間	3~6 時間	6~9 時間	9~12 時間
I	Total	10.5	27.5	65	170	170	180
	Free	0	0	0	0	0	0
II	Total	31	40	40	50	50	190
	Free	15.5	18.5	30	17.5	14.5	53
III	Total	75	95	155	175	90	150
	Free	55	55	77.5	87.5	43.5	49
IV	Total	18.5	33	80	50	60	130
	Free	14	12.5	31.5	19.5	20	31
V	Total	34.5	125	130	110	135	250
	Free	23.5	62.5	57.5	50	45	78
平均	Total	33.9	64.1	94.0	111	101	166
	Free	21.6	29.7	39.3	34.9	26.4	42.2

図1 SMP 1g 経口投与後の血中濃度 (正常成人男子5名平均値)

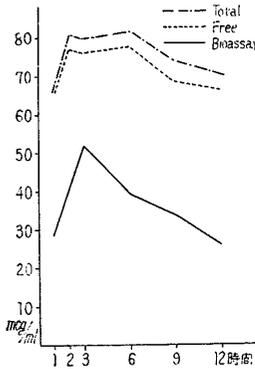


図2 SMP 1g 投与後の尿中濃度 (正常男子5例)

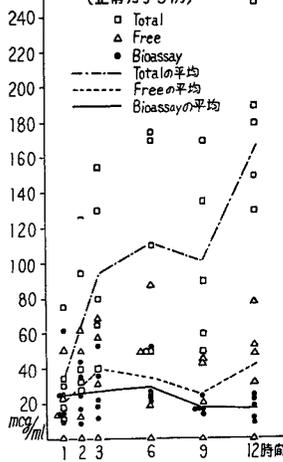


図3 尿中排泄量 (5例平均)

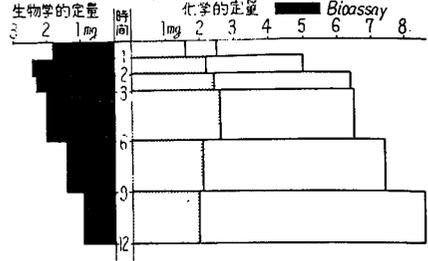
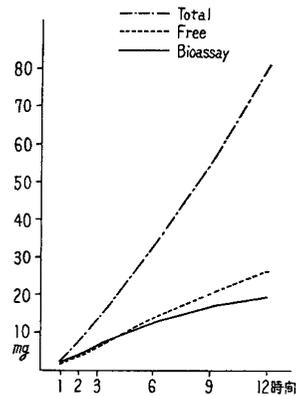


図4 尿中累積排泄量 (正常男子5例平均)



K-12 IMC の5株につき, SMP の MIC を測定したところ, (1)(2)(5)の3株は, 125 mcg/ml 以上, (4)は 31.2 mcg/ml 以下, (3)は 3.9 mcg/ml 以下であったので, *Sarcina lutea* PCI 1001 IMC を検定菌として使用した。

- ii) 培地: MÜLLER-HINTON 培地(栄研)
- iii) 平板作製および測定方法

24 時間ブイヨン培養の *Sarcina lutea* を 48°C 前後の溶解寒天培地に 0.4% の割に加え, シャーレに 10 ml ずつ分注する。この平板にカップを, 3~6 コ立て, カップに検体を入れ, 3 時間冷室に放置, 充分薬液が浸透した後, 37°C, 18~20 時間培養する。

- iv) 標準曲線

SMP の 100, 80, 50, 25, 10, 8, 5, 2.5, 1 mcg/ml の各濃度の溶解液を作製し, 前述の測定方法に従がい, その阻止円の直径を 2 方向に対して測定し, この値を片対数グラフに記載し, 標準曲線を描いた。

- v) 検体

健康男子 5 例に SMP 1.0 g を経口投与し, 1, 2, 3, 6, 9, 12 時間後に採血, 採尿し, それぞれ血清および尿を 10 倍に希釈し, 測定した。

III. 測定結果

- i) 血中濃度

表1のごとく, 生物学的測定では, 投与後3時間の値が5例とも一番高く, 最高 61.5 mcg/ml (症例V) 最低 45.0 mcg/ml (症例I) であつた。図1は, 5 例の平均値をグラフにしたものである。12 時間後でも 5 例平均で 26.4 mcg/ml の血中濃度を保っている。生物学的測定値と化学的測定値の最高血中濃度は時間的に多少のずれが見られるが, ほぼ化学的測定値の半分の値を生物学的測定値は示している。

- ii) 尿中濃度

各採尿時間までの平均濃度を表2に示した。尿量が関係するため尿中濃度は非常にばらつきが多い。これらの値をグラフに示すと図2のようになる。生物学的測定では, 12 時間まで, 5 例平均で 20 mcg/ml 前後の値を示すが 3~6 時間が 28.8 mcg/ml と最高である。名時間に於ける尿中排泄量を面積で表わすと, 図3のようになる。生物学的測定値と, 化学的測定の遊離型の値は, ほぼ平行している。9~12 時間値に於いて, サルファ剤総量の著明な排泄が見られる。累積尿中排泄量は図4のごとくである。12 時間後の尿中回収率は, 生物学的測定で 2%, 化学的測定では, 総量 8.1%, 遊離型で 2.7% であつた。

IV. 臨床効果

- i) 薬剤使用方法

初日 800 mg を 4 回に分け次の日より 200 mg を 2 回に分け投与した。

- ii) 効果判定

本剤投与後, 3 日から 5 日目に自覚症状, 尿所見ともに改善したものを著効, いずれか一方が改善されたものを有効, 両者とも改善されず或いは増悪したものを無効

表 3 SMP 投与後の疾患別臨床効果

	症例数	著効	有効	無効	尿所見改善	自覚症状改善	尿培養陰性化
急性膀胱炎	22	13	2	7	13	15	6/13
慢性膀胱炎	6	0	1	5	0	1	0/6
慢性腎盂腎炎	2	0	0	2	0	0	0/2
計	30	12	4	14	14	17	8/21

表 4 SMP 投与後の尿培養所見  
急性症

	例数	陰性化	不変または減少
<i>E. coli</i>	8	3	5
<i>Staphylo. aureus</i>	2	2	0
<i>Staphylo. epider.</i>	1	1	0
<i>Proteus</i>	1	0	1
<i>Klebsiella</i>	1	0	1

## 慢性症

	例数	陰性化	不変または減少
<i>E. coli</i>	7	0	7
<i>Klebsiella</i>	1	0	1
<i>Enterococcus</i>	1	0	1

と判定した。

## iii) 効果

症例数は急性膀胱炎 22 例, 慢性膀胱炎 6 例, 慢性腎盂腎炎 2 例の計 30 例である。表 3 に示すように, 急性膀胱炎では, 著効 13 例, 有効 2 例, 無効 7 例であった。慢性症に於いては, さしたる効果は見られなかつた。次に菌種別による, SMP 投与後の尿培養の陰性化したものを見ると, 表 4 のように急性膀胱炎では, *E. coli* 8 例中 3 例, *Staphylococcus aureus* 2 例中 2 例, *Staphylococcus epidermidis* 1 例中 1 例であった。*Proteus*, *Klebsiella* 各 1 例は陰性化していない。

慢性膀胱炎, 慢性腎盂腎炎では, *E. coli* 7 例, *Klebsiella* 1 例, *Enterococcus* 1 例で, いずれも陰性化していない。

## V. 考 案

従来サルファ剤の体液濃度測定は, 比色定量による化学的測定法と, 生物学的測定法により行なわれている。比色定量法では, 遊離型とアセチル型とは分離測定できるが, 遊離型の中に蛋白と結合している部分も含まれているので真の抗菌力を表わす薬剤濃度とは思われない。生物学的に活性濃度を測定したほうがより薬剤の有効濃度を表わしていると思われる。我々の症例についてみると, SMP は最高血中濃度時において, 生物学的定量 の 化学的定量 の比が約 70% である。金沢等<sup>1)</sup>によると, Sulfisomezole

では 48%, Sulfadimethonine では 28% あるので, SMP は血中ではかなり高い活性濃度を有していると思われる。また, 血中濃度の化学的測定値では, 血中アセチル化率は 5 例平均でみると, 2% から 7.5% で全体の平均で, 約 5% となる。新島等<sup>2)</sup>によると, 他の持続性サルファ剤 (Sulfamethoxypyridazine, Sulfamethylthio-pyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfaisomezole, Sulfasomizole) のアセチル化率は, 4~18% との報告があるが, SMP の血中に於けるアセチル化率は低いほうに属すると思われる。

尿中濃度についてみると, 生物学的測定値は 12 時間後には, 低下を示しているのに対し, 化学的測定の総量および遊離型に於いて濃度の上昇を示している。尿中濃度のアセチル化率は, 平均で 61.4% であつた。尿中には, 生物学的活性型の SMP の排泄量は割と少ないようである。

臨床効果については, 薬剤の効果判定基準がまだ決定していない現在, 真にどの程度薬剤の効果があつたかを定めるのは, 困難である。とくに尿路感染に於いては, 自然治療もかなりあり, 判定が困難になる。西浦<sup>3)</sup>によれば急性膀胱炎に於いては, Placebo 投与のみでも, 3 日間で 25% の有効という成績を報告している。我々は今回はいちおう従来通りの判定方法により, 有効率を示した。他の持続性サルファ剤の尿路感染に対する成績は, 薬剤の投与方法などが違うため, 厳密には比較できないが新島等<sup>3)</sup>によれば, Sulfamethoxypyridazine, Sulfamethoxythiopyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole, Sulfasomizole, Sulfamethomidine の平均有効率は膀胱炎で 85%, 腎盂炎で 63% と報告している。

PER GÖSTA BERGFORS<sup>4)</sup> は小児 32 例の急性尿路感染性に SMP を使用し, 25 例(78%) に著効を示したと報告している。また PAGANO<sup>5)</sup> は急性尿路感染症で 13 例中 12 例に尿所見の改善を見, 慢性尿路感染症に於いても 7 例中 6 例に尿所見の改善したことを報告している。我々と検討方法が違つているので, 比較することは困難であるが, 我々の成績よりはるかにすぐれた成績である。

最後に副作用に関しては, 1 例に全身性の発疹を見たが, 投薬中止し, 消退した。慢性膀胱炎患者 1 例に 61 日間投与した例があるが, なんらの副作用も示さなかつた。

## 結 語

- 1) SMP は血中の活性濃度が高く, アセチル化率の低い long active なサルファ剤と思われる。
- 2) 尿中には, 活性型としては, それほど高濃度には排泄されない。

3) 尿路感染症に対する臨床的検討では、急性膀胱炎で22例中15例に有効であつたが、慢性尿路感染症では顕著な結果は得られなかつた。

4) 1例に発疹を見たのみでその他の副作用は認められなかつた。

(本論文の要旨は第14回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した。)

#### 文 献

- 1) 金沢 裕, 倉又利夫: サルファ剤の生物学的活性濃度測定法ならびに2, 3サルファ剤についての測定成績。Chemotherapy 8(5): 478~485, 1960
- 2) 新島端夫, 馬場弘二郎, 西村洋司: [シンポジウ

ム] 持続性サルファ剤の臨床(3)泌尿器科領域。Chemotherapy 8(6), 512~515, 1960

- 3) 西浦常雄, 高崎悦司, 山本隆司, 河田幸道, 足立卓三, 横山 繁: 尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果(その2)。治療 47(9), 1495~1505, 1965
- 4) BERFORS, P. G.: A low dosage sulfonamide in acute infections of the urinary tract: A clinical investigation with kelfizina. Med. Welt 42: 2359, 1965
- 5) PAGANO, F.: A new sulfonamide in the treatment of the urinary infections. Minerva Medica 52, 1819~1821, 1961

## CLINICAL INVESTIGATION OF SULFAMETHOPYRAZINE(POLICYDAL) TO URINARY TRACT INFECTIONS

RYUZŌ MIYAMURA, YŌJI NISHIMURA, MICHIO TAHARA,  
YUKIMICHI KAWADA & TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, University Branch Hospital, University of Tokyo

(Chief: Associate Prof. T. NISHIURA)

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo-to Shokukumiai Iidabashi Hospital

(Chief: JUNJI YUGE)

Single oral dosages of 1.0 g of sulfamethopyrazine (SMP) were given to 5 normal adults, and blood and urine levels were determined by cup method.

Blood and urine samples were collected 1, 2, 3, 6, 9, 12 hours after administration. Highest blood level was attained after 3 hours (51.8 mcg/ml, mean value for 5 adults), and highest urine level was 28.8 mcg/ml.

Then, we treated 30 patients affected with urinary tract infections. They received 800 mg of SMP during first 24 hours and 200 mg on the following 3~5 days.

In acute cystitis, 15 out of 22 patients obtained good results, but 6 patients of chronic cystitis and 2 patients of chronic pyelonephritis were proved not satisfactory. In only one patient, exanthema was observed, but other side effects were not seen.