

糖尿病患者に於ける Sulfisomezole の血中濃度および排泄について

林 満 寿 彦
和歌山医科大学第一内科

(昭和 43 年 6 月 14 日受付)

緒 言

サルファ剤 (以下, サ剤と略) の感染症に対する薬効は, その血中濃度に支配され, 安全にして充分なる治療効果を期待するためには, サ剤の血中濃度の時間的変動, 換言すれば初回投与量, 投与時間間隔, 及び相対維持量を如何に定めるかが肝要である。今回吾々はサ剤の間でも現今最も使用される機会の多い Sulfisomezole (3-Sulfa-5-methyl isoxazole, 以下 SIM と略) の血中濃度の時間変動, 血漿蛋白との結合率, 及びアセチル化率等につき検討し, 併せて KRÜGER-THIEMER の理論式^{1,2)}に考察を加えると共に, 特に糖尿病に於いて, サ剤投与後の血中濃度の推移が本式に一致せざる事実を経験したので以下に報告する。

I. SIM の血中濃度の時間変動, 血漿蛋白との結合率及びアセチル化率

(実験方法)

本実験の実験対象は, 和歌山医大第一内科入院患者 10 例 (男 6 名, 女 4 名, 平均年齢 40.6 才) で, 腎機能障害, 肝機能障害は除外し, SIM 初回投与量 (D*) 2.0 g または 0.5 g, 相対維持量 (D) は, D* の半量, 投与時間間隔 (τ) を 12 時間となし, 初回投与後, 2, 4, 6, 12, 24, 26, 28, 36, 48, 50, 52, 60, 72, 74, 76 時間にそれぞれ肘静脈より採血, LAVIETES の限外濾過³⁾と従来の TCA 除蛋白による総および遊離型サ剤の測定法 (BRATTON-MARSHALL⁴⁾ 変法, 津田試薬使用⁵⁾を用いて SIM 濃度の測定を行なった。

(実験結果)

1. 初回投与量と最高血中濃度

KRÜGER-THIEMER の薬動学的方程式により, サ剤を経口投与する場合, 投与間隔を薬物の血中濃度消失の半減期 (SIM に於いては 12 時間) に等しくとり, 初回投与量と維持投与量 (0.25 g とした) の比, すなわち投与量比を 1, 1.5, 2, 3 (初回投与量は 0.25, 0.4, 0.5, 0.75 g) として血中濃度を測定すれば, 図 1 の如き曲線が得られ, 初回投与後の血中濃度最高値は, 各投与量に比例して増加し, 最高値に至る所要時間には大差なく, 本実験における投与量に於いては SIM の吸

収が極めて良好であることを示している。

2. 初回 0.5 g 投与群に於ける血中濃度

SIM 初回 0.5 g 投与後 12 時間 (血中濃度半減期) 毎に 0.25 g (維持投与量) の投与を行ない, 血中濃度の時間変動を追跡すれば, 図 2 の如き KRÜGER-THIEMER の理論式に一致した曲線が得られ, 初回投与後より終始一定の血中濃度が維持せられて治療上理想的な経過をとる。また, TCA 除蛋白による総 SIM 値, 同じく遊離 SIM 値および限外濾過より得られる SIM 値の三者の間には一定した平行関係が成立している (図 3, 図 4)。

従がつて TCA 除蛋白総および遊離型サ剤の測定により, 実験操作の複雑な限外濾過法を用いずとも血中蛋白

図 1 $\frac{D^*}{D}$ と血中濃度

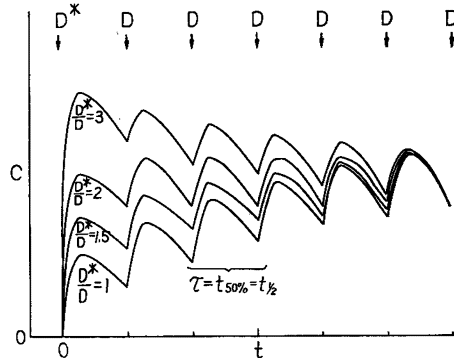
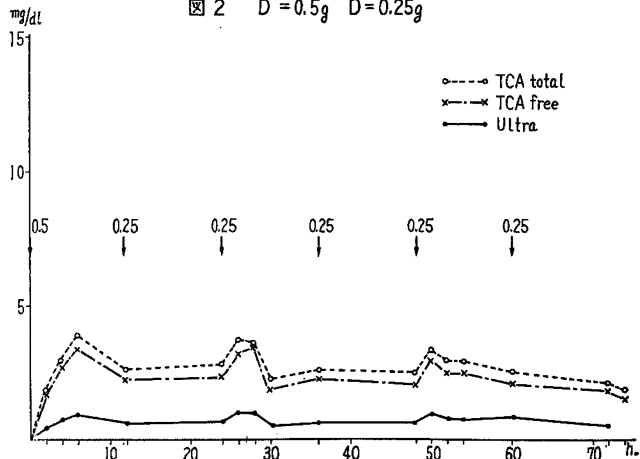
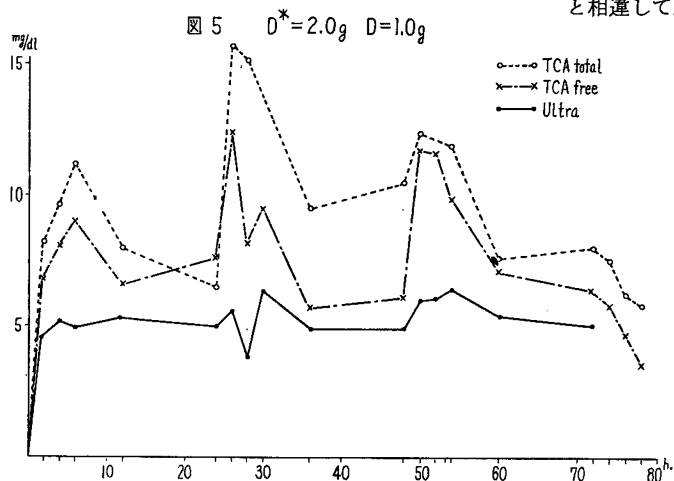
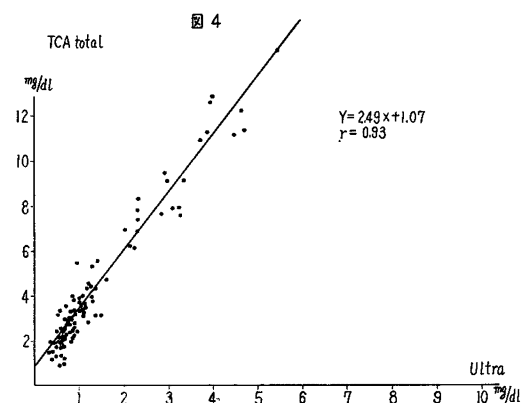
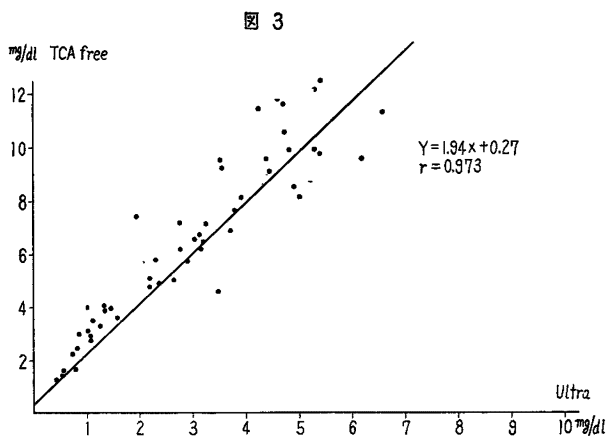


図 2 D* = 0.5g D = 0.25g





非結合遊離型サ剤量の変動を推察しうるものと考えられる。

3. 初回 2.0g 投与群に於ける血中濃度

SIM 初回 2.0g 投与後、12時間毎 1.0g 投与群に於いても、TCA 除蛋白総および遊離型 SIM 値と限外濾過により得られる SIM 値の間に平行関係が成立した(図 5)。しかし少数例であるが限外濾過により得られる値が

高く、KRÜGER-THIEMER の理論曲線に合致せざる 2 例を経験した(図 6)。その 1 例はリンパ腺炎、他の 1 例は糖尿病に肺炎の併発した患者でいずれも尿蛋白(-)、PSP テスト正常にて腎障害、肝障害はみられなかつた。

4. 血漿蛋白との結合率

周知の如くサ剤は血中に於いて、その一部は血漿蛋白なかんずくアルブミンと結合して存在する^{6,7,8,9,10}。

蛋白結合は

$$\frac{(TCA \text{ 除蛋白遊離型サ剤濃度}) - (\text{限外濾過サ剤濃度})}{TCA \text{ 除蛋白遊離型サ剤濃度}} \times 100$$

により示され、SIM の蛋白結合率は 50~64% であると報告されているが、前記 42 例につき検討するに 45~74% と従来の報告にほぼ一致する値を得た。

5. N⁴-アセチル化率

サ剤の代謝^{13,14})は N⁴に於けるアセチル化が主であり、他にグルクロナイド等への代謝も知られている。サ剤のアセチル化率は

$$\frac{(TCA \text{ 除蛋白総サ剤濃度}) - (TCA \text{ 除蛋白遊離型サ剤濃度})}{TCA \text{ 除蛋白総サ剤濃度}} \times 100$$

にて示される。SIM の N⁴-アセチル化率も蛋白結合率同様 42 例においては、従来の報告(10%前後^{15,16,17})と相違してかなりの幅がみられた。

6. 蛋白結合率とアセチル化率の関係

SIM の蛋白結合率と N⁴-アセチル化率との関係につき検討を加えてみるに、その結果は図 7 に示す如く逆相関性があるが如きである。

II. 糖尿病患者における SIM の血中濃度について

前項に於いて記述した如く、サ剤投与後の血中濃度推移を論ずる場合、正常健康人に於いては、KRÜGER-THIEMER の式が妥当であり、SIM の血中濃度半減期 τ (=half-life time) が理論的に約 10 時間であることが証されており、臨床的に便宜上 12 時間としている。KRÜGER-THIEMER の理論

式は、健康にして、吸収、代謝、排泄の障害なきを前提として成立するものであり、これら障害のみられる疾患の存する場合には、とうぜん理論式に一致せざるが予想される。従がつて、前記の如く、一部症例、特に代謝異常疾患たる糖尿病患者において、KRÜGER-THIEMER の理論式に一致せざる症例がみられる場合のあることは、とうぜん予想され得る。本項に於いては、この点に

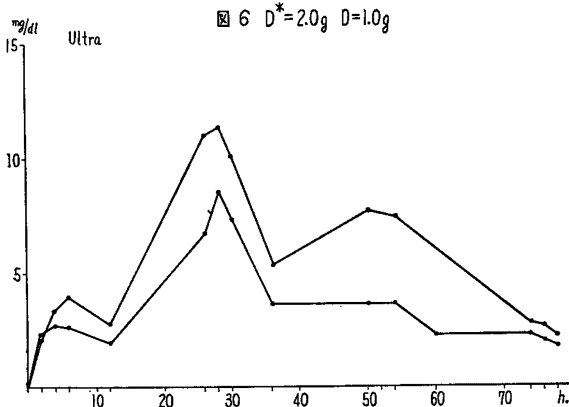


図 7

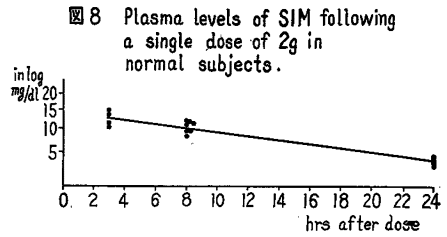
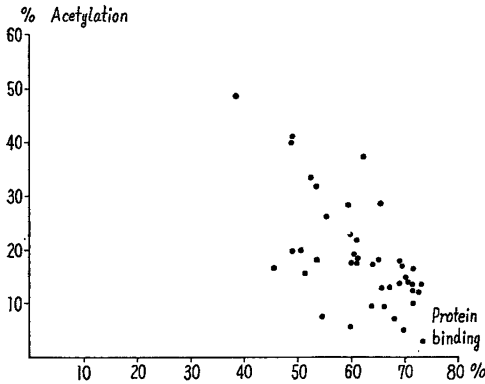
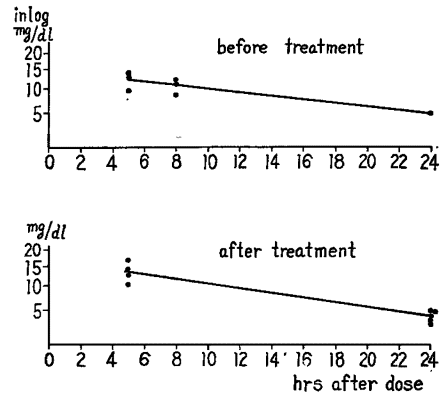


図 9 Plasma levels of SIM following a single dose of 2g in diabetic subjects.



つき、より詳細に検討を加え、糖尿病患者につき、SIM 投与後の血中濃度および半減期の変動を追求した。

(実験方法)

対象となった糖尿病患者5名はいずれも入院患者で、肝機能検査、腎機能検査 (PSP テスト、クレアチニン・クリアランステスト) に異常を認めず、且つまた経口糖尿病薬、PAS を始め、SIM 測定に支障を来すと考えられる薬剤の投与を控え、基礎治療としての食餌療法を一定期間実施し、摂取カロリーを一定としてから本実験を行なった。

高令者の多い糖尿病患者を対象とする関係上、高令による腎機能低下も考慮に入れるべきであるが、腎機能検査としては、特に、クレアチニン・クリアランス PSP 検査の正常であることを前提とした。因みに MøLLEN-NIELSEN¹⁸⁾ は、1958年糖尿病患者の腎バイオプシーを行ない、クレアチニン クリアランスの値とバイオプシーの所見の間に平行関係があり、クレアチニン クリアランス値正常 (60 ml/min. 以上) の場合には腎に異常を認めないと報告している。実験に際しては、SIM 2.0g を経口投与し KRÜGER-THIEMER の理論より血中濃度

曲線が下行直線を描くと考えられる5および8時間後に採血し、遠心沈澱により血清を分離し、型の如く SIM 濃度を測定し、KRÜGER-THIEMER の理論に基づき、SIM 血中濃度半減期を算出、同時にブドウ糖負荷試験を実施、血糖は SOMOGYI-NELSON 法により測定した。

(実験結果)

SIM を健康人6例 (年齢構成 17~78 才平均 56 才、男4名、女2名)、糖尿病患者5例 (年齢構成 41~64 才平均 55 才、男2名、女3名) に投与した場合、血中濃度はいずれも約4時間でピークとなり以後減少する。SIM 投与5、8、24時間後における血中濃度は図8及び図9に示す如くである。

1. 健康人に於ける SIM 血中濃度半減期

実験対象として、健康人に SIM 2.0g 投与し、投与5、8、24時間後における血中濃度、半減期およびアセチル化率を求め、表1に示す如き結果を得た。すなわち、健康人に於ける SIM 血中濃度半減期は KRÜGER-THIEMER の理論による計算値10時間にはほぼ一致する値 10.3 ± 0.41 (時間) を得た。

表 1 Plasma levels and half life time of SIM following a single dose of 2 g in normal subjects.

Subject	Sex	Age	5 hrs after dose		8 hrs after dose		24 hrs after dose		τ hr
			SIM conc. mg/dl	% Acetyl.	SIM conc. mg/dl	% Acetyl.	SIM conc. mg/dl	% Acetyl.	
S. K.	♂	78	11.4	5.1	9.3	11.6			9
T. Y.	♀	71	13.6	12.8	11.3	26.1			10
Y. H.	♂	17	10.5	8.6	8.3	19.4			9
M. H.	♂	40	13.2	13.1	11.4	12.2	3.9	25.0	11
M. Y.	♀	69	14.9	11.8	11.1	17.7	3.8	29.6	11
T. N.	♂	61	12.3	14.0	9.8	16.9	2.9	29.2	10
Mean \pm S. E.		56	12.7 \pm 0.6	10.9 \pm 2.1	10.2 \pm 1.6	17.3 \pm 2.1	3.5 \pm 0.3	27.4 \pm 1.5	10 \pm 0.4

表 2 Plasma levels and half life time of SIM following a single dose of 2 g in diabetics (before treatment)

Subject	Sex	Age	5 hrs after dose		8 hrs after dose		τ hr
			SIM conc. mg/dl	% Acetylation	SIM conc. mg/dl	% Acetylation	
M. O.	♀	64	12.1	17.8	11.0	19.6	17
M. K.	♀	64	13.3	5.0	11.9	6.3	15.5
O. F.	♀	58	11.8	7.8	10.6	9.4	16
T. K.	♂	50	4.4	12.1	8.5	17.4	18
T. H.	♂	41	12.3	14.6	10.6	18.4	12
Mean \pm S. E.			11.8 \pm 0.6	11.5 \pm 2.3	10.5 \pm 0.6	14.2 \pm 2.7	15.7 \pm 1.0

表 2' Plasma levels and half life time of SIM following a single dose of 2 g in diabetics (after treatment)

Subject	Sex	Age	5 hrs after dose		24 hrs after dose		τ hr
			SIM conc. mg/dl	% Acetylation	SIM conc. mg/dl	% Acetylation	
M. O.	♀	64	17.2	8.9	4.7	17.5	14
M. K.	♀	64	13.1	12.6	3.2	27.2	12
O. F.	♀	58	14.0	13.7	4.8		13.5
T. K.	♂	50	10.2	17.7	2.8	36.3	12.4
T. H.	♂	41	12.3	18.0	4.1	28.0	16
Mean \pm S. E.			13.4 \pm 1.1	14.2 \pm 1.7	3.9 \pm 0.4	27.1 \pm 3.8	13.6 \pm 1.8

2. 糖尿病患者に於ける SIM 血中濃度半減期

糖尿病患者 5 名につき、同様の実験を行なった結果は、表 2, 2' に示す如くで、健常人に比し、糖尿病患者においては、ほとんどの例において半減期が延長し、糖尿病治療前では 15.7 時間と約 50% の延長を見、治療後においては 13.6 時間となり治療による半減期の短縮傾向が見られる。SIM の血中濃度は健常人に比し、やや高い傾向にあるが有意差は認められない。アセチル化率に於いても健常人との間に差はみられない。

3. 糖尿病患者に於ける SIM 血中濃度半減期と糖負荷試験成績

前項に記述した如く、糖尿病患者の過半数に SIM 血

中濃度半減期の延長を見たが、半減期延長とブドウ糖 50 g 経口負荷試験成績との間には、著明な関連性を見だし難く、糖負荷試験成績悪きもの必ずしも SIM 血中濃度半減期の延長を見なかつた(図 10, 図 11)。

4. 糖尿病患者に於ける SIM アセチル化率

すでに糖尿病^{19,20,21,22,23,24}、肝障害^{21,24,25,26}、腎疾患²⁴、衰弱状態²⁴、飢餓²⁴などに於いてアセチル化率が低下することが報告されている。しかし本実験に於ける糖尿病患者については、健常人に於けるアセチル化率との間に顕著な差はみられなかつた(表 1)(表 2, 2')。

III. 健常人および糖尿病患者に於ける SIM 尿中排泄量

すでに記述した如く、糖尿病患者に於いて、SIM 経口投与後の血中濃度半減期が延長する事実より、とうぜん SIM の尿中排泄が如何なる様相を呈するかが問題となる。この点につき、次の如き実験を行なった。

(実験方法)

実験の対象となつた患者は第 II 項の患者と同一であり、実験に当つては排尿せしめた後、SIM 2.0 g 経口投与し、以後 24 時間蓄尿し、尿中排泄された SIM 量を測定した。すなわち蓄尿した 24 時間尿の尿量を測定し、その 1 cc を採取、蒸留水にて 100 倍に稀釈したる後、BRATTON-MARSHALL 変法により測定し、24 時間尿中に排泄された SIM 量を換算した。

(実験結果)

SIM 2.0 g 投与後、24 時間尿に排泄された SIM の

total は (従来 50~88.6%^{15,27,28,29}) と報告されている) 糖尿病患者 (586±76 mg, 29%) に於いては健康人 (1,041±8 mg, 52%) に比して約 45% 少なく, しかもアセチル化された SIM の排泄量には大差なく (健康人 363 mg, 糖尿病患者 270 mg), むしろ遊離型 SIM の排泄 (健康人 678±34 mg, 糖尿病患者 316±46 mg) が, 糖尿病に

於て低下している (表 3)。従がつて糖尿病患者に於いては, 特に遊離型 SIM の排泄が低下し, これが血中濃度半減期の延長の一因をなすものと考えられる。

IV. N⁴-アセチル SIM 投与による尿中排泄

サ剤の代謝については, N⁴-アセチル化をはじめ glucuronide その他が知られているが, 最も古くより知られ, 且つまた, 主たる代謝は N⁴-位のアセチル化である。そこで代謝産物の N⁴-アセチル SIM を投与し, 尿中への排泄を健康人 (3例) および糖尿病患者 (5例) について比較検討した。糖尿病患者はいずれも II, III 項の患者と同一患者である。

(実験方法)

遊離型 SIM を含んでいないことを確認した N⁴-acetyl SIM (2.0 g) を前項と同じ方法にて投与し, 投与後 24 時間尿に排泄された N⁴-アセチル SIM 量を測定した。

(実験結果)

表 4 に示す如く, 健康者では平均 409±70 mg (遊離型 SIM として計算) の排泄を見るのに反し, 糖尿病患者では平均 130.8±32.7 mg の排泄を見たに過ぎず, 経口投与した N⁴-acetyl SIM の排泄が明らかに低下している。

考案および結語

サ剤投与後の血中濃度推移については, KRÜGER-THIEMER の理論により方程式化され, 事実正常健康人に於けるサルファ剤血中濃度の推移を論ずる場合, 本式が妥当である。しかるに, KRÜGER-THIEMER の理論式は健康にして, 吸収, 代謝, 排泄の障害なきを前提として成立するものであり, これらの障害のみられる疾患の存する場合

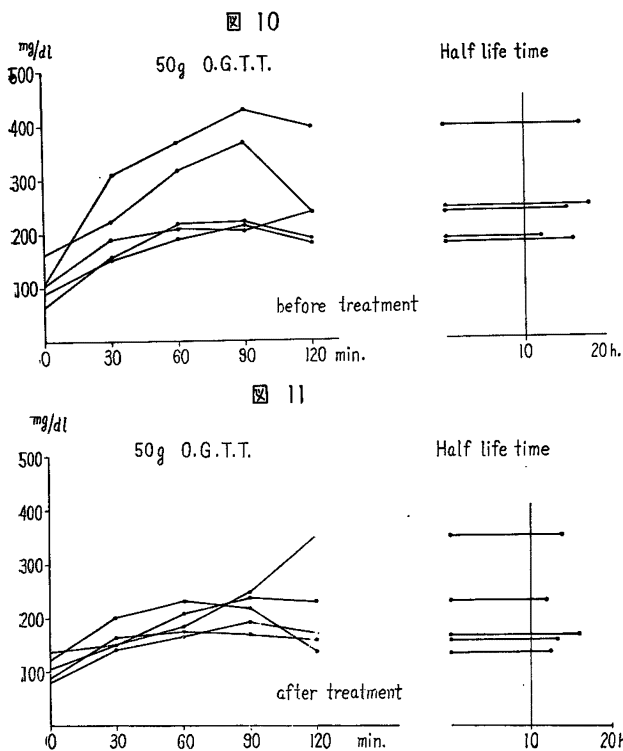


表 3 Urinary recovery of SIM within 24 hours following a single 2 g oral dose in normal and diabetic subjects

	Subject	Total mg	Free mg	% Acetylation	% of Dose
Normal	M. H.	1,027	691	32.7	51.3
	M. Y.	1,041	614	41.0	52.5
	T. N.	1,051	730	30.8	52.8
	Mean ± S. E.	1,041 ± 8	678 ± 34	34.8 ± 3.1	52.2 ± 0.5
Diabetic	M. O.	811	394	51.0	40.5
	M. K.	825	497	39.8	41.0
	O. F.	409	279	31.9	20.0
	Y. Y.	441	189	57.7	22.5
	T. K.	520	227	56.4	26.0
	T. H.	509	308	39.4	25.4
	Mean ± S. E.	586 ± 76	316 ± 46	46.0 ± 4.3	29.2 ± 3.7

表 4 Urinary recovery of N⁴ Acetyl SIM within 24 hours following a single 2 g oral dose in normal and diabetic subjects

	Subject	Free mg	N ⁴ -acetyl SIM mg (calculated as free SS)
Normal	K. M.	10.6	489
	T. S.	14.7	470
	M. F.	12.5	268
	Mean ± S. E.	12.6 ± 1.2	409 ± 70
Diabetic	T. T.	12.1	138.4
	M. O.	10.2	110.5
	T. G.	18.8	110.0
	Y. H.	14.2	197.5
	T. K.	9.4	97.8
	Mean ± S. E.	12.9 ± 3.1	130.8 ± 32.7

には、とうぜん理論式に一致せざることが予想される。従がつて、サ剤血中濃度の検討を加えていた際、特に糖尿病に於いて、この傾向のみられたのを機会に、糖尿病患者に於けるサ剤の血中濃度半減期、尿中排泄量、アセチル化率、代謝産物自体の尿中排泄その他につき検討してみた。

1. 健常人に於いて、SIM 常用量投与後の血中濃度推移時間曲線は KRÜGER-THIEMER の理論式にほぼ一致する。しかし、糖尿病その他の疾患に於いては本理論式に一致せざる場合がある。

2. 限外濾過法により得られた SIM 濃度と TCA 除蛋白により得られた総および遊離型 SIM 濃度との間にはそれぞれ平行関係が存在する。

3. SIM の蛋白結合率は 45~74% とかなりの幅がみられた。

4. SIM の N⁴-アセチル化率も蛋白結合率同様かなりの幅がみられた (5~49%)。

5. SIM の N⁴-アセチル化率と、蛋白結合率との間には逆相関の傾向のあることを知つた。

6. 健常人に於ける SIM 血中濃度半減期は 10.3 ± 0.41 時間であり、これに比し糖尿病患者のそれは、ほとんどの例に於いて延長し、糖尿病治療前で平均 15.7 時間と約 50% の延長を見、治療後では平均 13.6 時間となり、治療による半減期短縮傾向がみられる。従がつて、糖尿病患者に於ける SIM 血中濃度半減期の延長は reversible なものであらうと考えられる。

7. 糖尿病患者に於ける SIM 血中濃度半減期延長と、糖負荷試験成績との間には関連性が認められなかつた。

8. 糖尿病患者に於ける SIM アセチル化率は健常人に於ける場合と大差ない。糖尿病に於いては、焦性ブドウ酸酸化機転の障害^{28,30,31}、細胞膜の糖透過障害³²などからアセチル化能の低下が想像され、多くの人が糖尿病でのアセチル化能低下を唱えている。教室 野本²⁴の研究によれば、PABA やサ剤の濃度が増加するにつれ蛋白結合率と同じくアセチル化率は低下し、肝障害、糖尿病、 α -Lipoic acid の大量投与等においてアセチル化率は低下するという。これに対し、後藤³³らは、糖尿病患者 70 例に対しスルファミンおよび PABA を投与し健常対照群に比し著明な差違を認めず、インシュリン投与によつても、アセチル化率の上昇が必ずしも起るとは限らないと報じている。また、森脇³⁴によれば、高度のケトージスの時はかえつてアセチル化率は高値を示すとし、NIKKILÄ³⁵ も同様のことを報告している。

9. 糖尿病患者の SIM 投与 24 時間尿中への SIM 排泄量は健常人に比して約 45% 少なく、特に遊離型 SIM の排泄が低下している。アセチル化された SIM の

排泄量には両者の間に大差はみられない。従がつて、糖尿病患者に於ける SIM 血中濃度半減期延長の一因は遊離型 SIM の排泄低下にあると考えられる。なぜならば、血中濃度半減期延長は、吸収、代謝、排泄のいずれかの障害遅延によるものと考えられ、SIM の吸収は健常人、糖尿病患者いずれも極めて良好に行なわれ、SIM 代謝を、少くともアセチル化のみにしぼつて考えた場合、両者に大差なく、おそらく排泄の低下によつて半減期延長をみるものと考えられるからである (なお、サ剤の他の代謝産物たる glucuronide は BRATTON-MARSHALL 法にて測定した場合には混同して測定されるといわれている)。

10. SIM の 1 代謝産物たる N⁴-acetyl SIM を健常人および糖尿病患者に投与し、24 時間尿への排泄を測定するに、糖尿病患者に於いては排泄が著しく低下している。そして、健常人、糖尿病患者ともに生体内に於いて N⁴-acetyl SIM の脱アセチルをほとんど行なわない。SIM のアセチル化率および endogenous な N⁴-アセチル SIM の尿中排泄が、健常人と糖尿病患者との間に差異がなく、exogenous な N⁴-アセチル SIM の排泄に著明な差がみられるのは、なぜか、N⁴-acetyl SIM の投与量、その他につき今後検討を要すると考える。

本論文の要旨は第 56 回日本内科学会近畿地方会及び第 14 回日本化学療法学会中日本支部総会において発表した。

稿を終るに当り懇切なる御指導を賜つた和歌山医大第一内科 溝口輝彦教授、中央検査部 北山久雄助教授並びに御協力を惜しまれなかつた松尾高明医学博士・松淵登代子医学士に対し心より深謝申し上げます。

文 献

- 1) EKKEHARD KRÜGER-THIEMER: Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, Vol. 49, No. 5, May, 1960
- 2) PAUL BÜNGER, WERNER DILLER, JÜRGEN FÜHR & EKKEHARD KRÜGER-THIEMER: Arzneimittel-forschung 11. Jahrgang, Heft 3, März, 1961
- 3) LAVIETES, T. H.: J. Biol. Chem., 102: 267, 1937
- 4) BRATTON, A. C. & MARSHALL, E. K. Jr. J. Biol. Chem., 128: 537, 1939
- 5) 津田恭介, 松永勢実: 薬学雑誌 62: 362, 1942
- 6) KIMMIG, J. & WESELMANN, H.: Arch. Dermat. Syphil., 182: 436, 1941
- 7) DAVIS, B. D.: Science 95: 78, 1942; J. Clin. Invest., 22: 753, 1943
- 8) ANTON, A. H.: Pharmacologist, 1. 79~80, 1959
- 9) WÖHLER, F. & SPECKMANN, L.: Arzneimittel-forschung, 10: 859~869, 1960

- 10) KRÜGER-THIEMER, E., DILLER, W., DETTLI, L., BÜNGER, P. & SEYDEL, J.: *Antibiot. & Chemother.*, 171, 12, 1964
- 11) 真下啓明, 他: *最新医学* 15(7): 1873, 1960
- 12) 酒井克治, 他: *最新医学* 14(11): 3139, 1959
- 13) KÖCHLIN, B. A., KERN, W. & ENGELBERG, R.: *Antibiot. Med.*, 6(Suppl. 1): 22~31, 1959
- 14) RIEDER, J.: Hoffmann-LaRoche, Basle, June, 1959
- 15) 西村治雄, 他: *塩野義研究所年報* 8: 779, 1958
- 16) 村田 仁, 他: *最新医学* 14(3): 2299, 1959
- 17) 酒井克治, 他: *最新医学* 14(3): 842, 1959
- 18) MÖLLER, B. & NIELSEN, K.: *Diabetes mellitus. III Kongress der international Diabetes Federation, 1958, Stuttgart: p. 192(55, 69, 79, 137), 1959*
- 19) 和田正久, 繁田幸男: 第8回日本ビタミン学会総会, 1956
- 20) 繁田幸男: *日内分秘会誌* 33: 547, 1957
- 21) MARZINI, C.: *Presse Méd.*, 65: 1295, 1957
- 22) 葛谷信貞: *日内分秘会東部会誌* 2: 13, 1958
- 23) CHARALPMAPOUS & HEGSTED: *J. Biol. Chem.*, 198: 895, 1949
- 24) 野本 拓: *和歌山医学* 10(3): 1959
- 25) SHÄFFER, H.: *Med. Wschr.*, 4: 539, 1950
- 26) 海野 宏: *ビタミン* 14: 430, 1958
- 27) 三矢英輔, 他: *臨床皮膚泌尿器科* 13(9): 927, 1959
- 28) 中平正美, 他: *臨床皮膚泌尿器科* 13(13): 1422, 1959
- 29) 塩田憲三, 他: *臨床と研究* 37(10): 1487, 1960
- 30) PEARSON, O. H.: *Am. J. Physiol.*, 158: 261, 1949
- 31) CHARALPMAPOUS, F. C.: *J. Biol. Chem.*, 180: 623, 1949
- 32) BLOCK, K.: *J. Biol. Chem.*, 173: 811, 1948
- 33) 後藤由夫, 氏家幸雄, 他: *日内分秘会誌* 34: 372, 1958
- 34) 森脇 健: *日内分秘会誌* 33: 983, 1958
- 35) NIKKILAE, E. A.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 9: 105, 1957

BLOOD LEVEL AND EXCRETION OF SULFISOMEZOLE IN DIABETICS

MASUHIKO HAYASHI

The First Department of Internal Medicine, Wakayama Medical College

Long acting sulfonamide, sulfisomezole, was given orally to normals and diabetics without renal and hepatic disturbances, to compare the absorption, metabolism and excretion of the drug.

Results are described as below:

1. After 2.0 g single dose, the half time of the drug in blood of normals were 10.3 ± 0.41 hours. However, that of diabetics always prolonged. (Mean value was 15.7 ± 1.0 hours) And after treatment of diabetes mellitus, the half life time of the drug was shortened to nearly normal value (13.6 ± 1.8 hours).

2. No significant variations were observed in the study of N⁴-acetylation percentage between normals and diabetics.

3. In diabetics, 24 hours after a single dose, the recoveries of the drug from urine were 45% lower than in the normals. The decreasing of the recovery was found especially on free form sulfisomezole.

4. Recoveries on N⁴-acetyl-sulfisomezole, main metabolite of the drug, given orally were remarkably lower in diabetics than in normals.

From these findings, KRÜGER-THIEMER's pharmacokinetic equation applied to normals might be inapplicable to not only the patients with renal disease but also diabetics.