

抗微生物剤の生体内動態に関する研究

—Sulfodizole に関する研究—

北本 治・深谷一太・友利玄一

東大医科研内科（主任：北本 治教授）

(昭和 44 年 7 月 1 日受付)

I. ま え が き

Sulfisomezole は数多い Sulfa 剤のなかで各種細菌に対する抗菌力をもつとも強く、血清蛋白結合率をもつとも小さいなどの特色を有し¹⁾、かつ 1 日 2 回投与という使用回数が臨床側要求に適切であるためか、現在もつともひろく用いられている。このたびこの Sulfisomezole に Jod の結合した誘導体が検討され、Sulfiodizole と命名され、実験的感染症に対して母体 Sulfisomezole より有効であり、同量投与時ヒトの血中濃度がより高値に達するといわれている²⁾。著者はこのものについて、諸種 Sulfa 剤と比較しながら従来から行なっている 2, 3 の基礎的検討を試みたのでその成績を報告する。

II. 方法および成績

1. 感受性検査

a. 黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌の各種 Sulfa 剤に対する感受性を、MÜLLER-HINTON 培地を用い、ブイヨン1夜培養菌液の100倍希釈液を1白金耳ずつ塗抹して測定した。その成績は表1のとおりで、Sulfisomezole と Slfadime-

Sulfiodizole の構造式

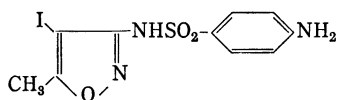


表 1 黄色ブドウ球菌の各種サルファ剤に対する感受性

MÜLLER-HINTON 培地，菌液 100 倍希釈

MIC mcg/ml	S- iodizole	S- isome- zole	S-dime- thoxine	S-isomi- dine	S-mono- metho- xine
>1600	12株	4	9	12	11
1600	1	0	0	0	0
800	1	1	1	0	0
400	2	2	0	1	0
200	10	5	2	4	1
100	9	3	3	10	4
50	1	3	2	7	9
25	1	4	5	3	2
≤12.5	0	15	15	0	10

thoxine が比較的すぐれ、Sulfamonomethoxine もよい成績であつたが、Sulfadizole はこれらより平板 3~4 枚劣るものが多いようであつた。図 1 は Sulfisomezole と Sulfadizole との感受性の相関を示したものである。

図1. 黄色ブドウ球菌の
SulfiodizoleとSulfisomezole
に対する感受性相関

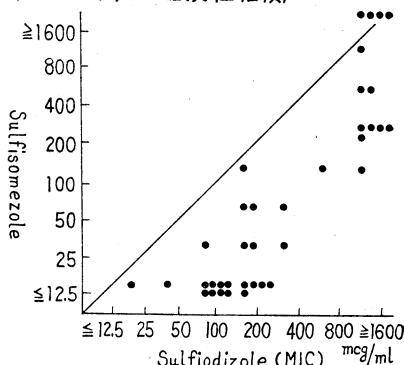


図2. 各種グラム陰性桿菌の各種
サルファ剤に対する感受性

Müller-Hinton 培地, 菌液 100 倍稀释

MIC mg/ml	S- iodazole	S- isomezole	S-dime- thoxine	S- isomidine	S-mono methoxine
>1600	○○○○○ ▲▲▲▲ ▲▲▲ X X	○○○○○ ○●● □□□	○○○○○ ○●● ▲▲▲▲ □□□	○○○○○ ●●● ○●▲ □□□	○○○○○ ▲▲▲ ▲▲▲ □□□
1600	▲	▲▲	▲	▲▲▲X	▲▲X.
800		●▲▲ X	●X	●▲	▲
400	●●▲		△□□□	●□□□	
200	○●▲ □□□	●X	○●●▲	▲△□	
100	▲□X		▲□X	○●□X	
50		△△□□ □		●▲△X	●●▲ □□
25	■	●●□		■	○●▲ □□
≤12.5		○▲▲■X	■X		■X

○: *E. coli* ▲: *Pseudomonas* x: *Proteus*
●: *Klebsiella* □: *Salmonella* ■: *Shigella*
△: *Enterobacter*

図3. 各種グラム陰性桿菌の
SulfidizoleとSulfisomezole
に対する感受性相関

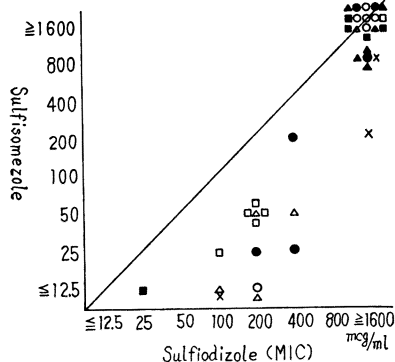
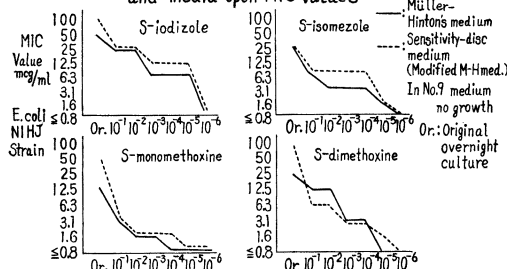


図4 Influence of inoculum size
and media upon MIC values



が、差は明瞭であつた。

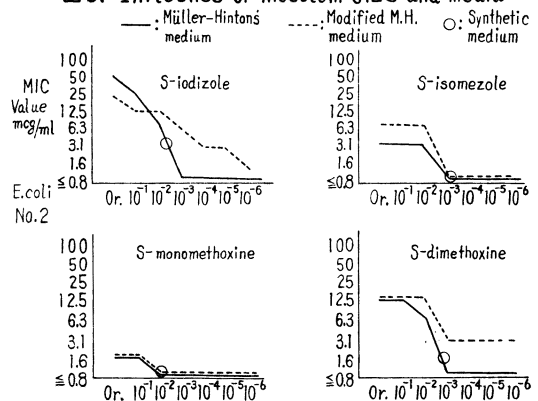
b. グラム陰性桿菌

図2は各種グラム陰性桿菌の各種 Sulfa 剤に対する感受性を同様の方法で測定したものである。高度耐性菌ではすべての Sulfa 剤に対し交叉耐性を示すが、比較的感受性を示す菌では、ブドウ球菌のときと類似し Sulfisomezole と Sulfamonomethoxine がもつともすぐれ、Sulfidizole は平板 2~3 枚劣ることが示された。図3は Sulfisomezole と Sulfidizole との感受性の相関を示したものであるが、耐性菌を除きブドウ球菌のときと同様の傾向がみつめられた。

c. 培地の検討

4 種の Sulfa 剤を用い、接種菌量と培地の相違が MIC 値におよぼす影響をみたが、図4は *E. coli* NIHJ を用いた成績で、ブイヨン1夜培養菌液を希釈して種々の菌量のものを接種すると、菌量減少により MIC 値が次第に小さくなることが明瞭であつた。MÜLLER-HINTON 培地と、これを修飾したすなわち、ブドウ糖・トリプトファン・シスチン・ピオチンを添加した感受性ディスク培地を比較したところでは、後者のほうが一般に MIC 値が大であつたが、その差はせいぜい平板1枚程度であ

図5. Influence of inoculum size and media



つた。

図5は *E. coli* No. 2 株(患者分離株)を用い、

Na_2HPO_4	1.4 g	NaCl	2.0 g
KH_2PO_4	1.0	MgSO_4	0.1
Asparagin	3.0	Glucose	2.0
L-cysteine	0.1	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	0.4
Niacin	0.02	VB_1	0.04
Methionine	0.4	Aq. dest.	1,000 ml
Na-glutamate	4.0		

なる処方をも有する合成液体培地を採用したときの MIC 値を測定したものであり、丸印で示している。すなわちこの合成培地に1夜培養した大腸菌を同一培地で10倍希釈したのち、2 ml の駒込ピペットで1滴ずつ滴下培養する。培地は中試験管に5 ml ずつ分注して作製したものを対照とし、Sulfa 剤を型のとおり10% NaOH 1滴を加えて溶解して1,000 mcg/ml の原液をつくり、合成培地を4.5 ml ずつ分注した中試験管に各希釈段階の Sulfa 剤溶液0.5 ml を加えて100 mcg/ml から2倍希釈系列をつくつた。この合成培地で上記のとおり施行したさいの MIC 値は平板法での値と比較すると、ブイヨン1夜培養菌液を100~1,000 倍に希釈して1白金耳塗抹したときの値とだいたい一致した。

2. 実験的感染症に対する治療効果

マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染に対する3種の Sulfa 剤の1回経口投与による膿瘍形成阻止効果は表2, 3 のとおりである。表2は MIC 値が Sulfidizole に200 mcg/ml, 他の2剤に対して25 mcg/ml とかなりの開きがある菌を用いたが、その成績はあまり他の Sulfa 剤とかわらなかつた。 10^8 コ接種群はその成績の評価はさらに検討を要するものと思われた。表3は同様の実験を他のブドウ球菌について行なつたもので、このときは Sulfidizole は他の2剤よりいくぶん阻止効果弱く、MIC 値に相応する結果ともいえよう。

表 2 マウスのブドウ球菌皮下感染に対する効果
 使用菌の MIC SID : 200 mcg/ml
 SIM : 25 "
 SDM : 25 "

	10 ⁹ 接種			10 ⁸ 接種		
	膿瘍径 (mm)	評点	平均	膿瘍径 (mm)	評点	平均
S-iodizole 500 mg/kg 1 回経口	13×13	3	3.8	3.5×4	1.5	1.6
	>20×9	4		5×3	1.5	
	15×>20	4		8×6	2	
	>20×20	4		4×3	1.5	
S-isomezole 同 上	48 hrs 敗血死	5	3.9	3.5×4	1.5	1.8
	10×9	2.5		5.5×7	2	
	>20×14	4		7×4	2	
	13×>20	4		3.5×4.5	1.5	
S-dimetho- xine 同 上	12×16	3	3.5	4×4	1.5	1.6
	13×14	3		5×4.5	1.5	
	16×>20	4		4.5×6	2	
	14×18	4		5×3	1.5	
対 照	24 hrs 敗血死	5	4.3	3×4	1.5	1.8
	16×16	4		6×4	2	
	>20×10	4		6×6.5	2	

表 3 マウスのブドウ球菌皮下感染に対する効果
 使用菌の MIC SID : 25 mcg/ml
 SIM : ≤12.5 "
 SDM : ≤12.5 "

薬 剤	10 ⁹ 接種		
	膿瘍径 (mm)	評点	平均
Sulfidizole 500 mg/kg 1 回経口	24 hrs 敗血死	5	2.9
	7×7	2	
	8.5×11	2.5	
	6.5×6.5	2	
Sulfisomezole 同 上	8×9	2.5	2.5
	10×11	3	
	7.5×8.5 6×6	2.5 2	
Sulfadimethoxine 同 上	11×11	3	2.5
	7×9	2.5	
	7×8	2.5	
	6.5×7	2	
対 照	24 hrs 敗血死	5	3.5
	11×10	3	
	7.5×7.5	2.5	

3. 吸収・排泄・組織内濃度

本剤の体液濃度測定を生物学的には *E. coli* 055 を試験菌とし、ブイヨン 1 夜培養菌液の 100 倍希釈液 0.5 ml をペプトン寒天 (ポリペプトン 1.0 g, NaCl 0.5 g, 粉末寒天 0.5 g, 水 100 ml) を溶解して 45°C 程度に保つておいて加え、0.1% Methylenblue 溶液 5 ml を追加して、重層法用小試に分注した。化学的には BRATTON-MARSHALL 法を用い、型のとおり光電計にて検量曲線を作製し、遊離型のみを各検体について測定した。

a. 家兎血中濃度

家兎 2 羽に 500 mg/kg の Sulfidizole を経口投与したときの血中濃度を、生物学的ならびに化学的両法にて測定したときの成績を図 6 に示す。両者の間にはかなりの開きがみられ、とくに 6 時間からのちでは、化学的測定値は長らくその値を維持したのに比し、生物学的測定では検出不能となった。

また Sulfidizole と Sulfisomezole との cross over による家兎血中濃度を化学的定量法にて測定して比較し

図 6. Sulfidizole の家兎血中濃度の測定法の相違による差

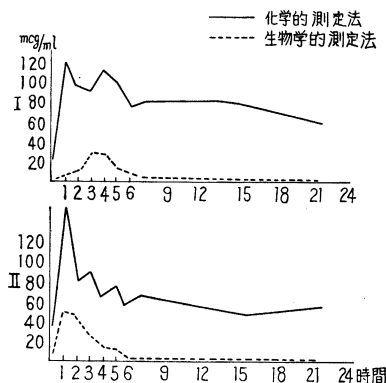


図 7 Sulfidizole と Sulfisomezole との cross over による家兎血中濃度の比較 化学的定量法

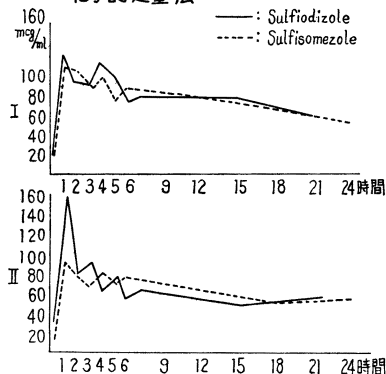


図8 マウスに Sulfidizole
1,000mg/kg 経口投与時の
臓器内濃度

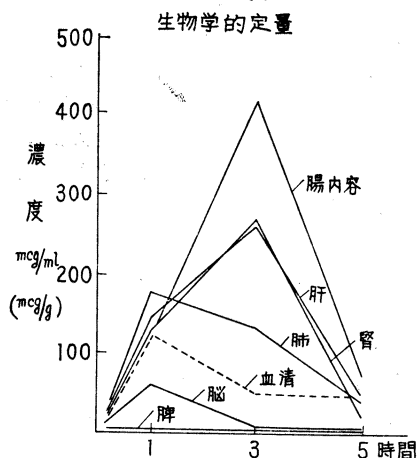
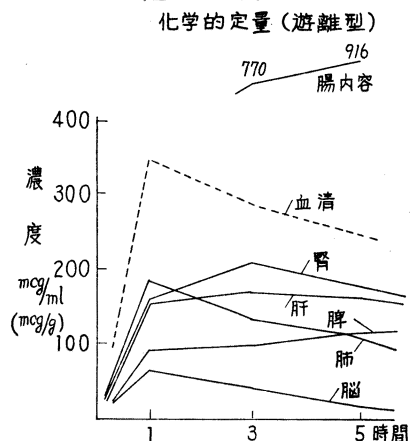


図9 マウスに Sulfidizole
1,000mg/kg 経口投与時の
臓器内濃度



た成績は図7のとおりで、両者は peak 値でときに異なるものがあつたが、相似した動きを示した。

b. マウス臓器内濃度

1群4匹のマウスに 1,000 mg/kg の Sulfidizole を経口投与したときの臓器内濃度を生物学的測定にてあらわしたものを図8に示す。腸内容の高値を別とすると、ピーク値は肝・腎・肺・血清・脳の順となり、脾では測定不能であつた。このとき化学的に遊離型を測定した成績は図9のとおりで、両者の値はかなり相違を示し、血中濃度では化学的測定値は生物学的測定値に比しはるかに高値を示すが、各臓器内濃度はさほど相違しなかつた。ただ脾では生物学的には全く検出不能であつたのに比し、化学的にはかなりの値を検出した。

c. マウス臓器による力価の減少

図10. Sulfidizole のマウス
臓器による力価の減少

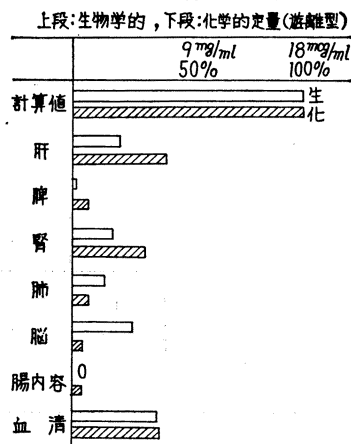
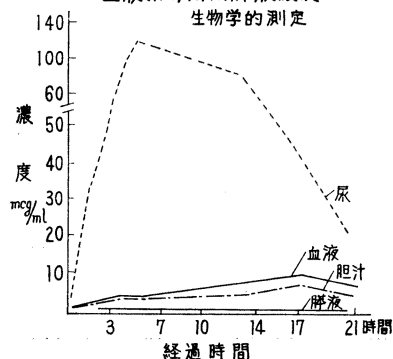


図11. 犬に Sulfidizole
100mg/kg 経胃投与後の
血液・胆汁・尿・脾液濃度



Sulfidizole のマウス臓器ホモジネートとの混合操作による力価の減少を、生物学的・化学的両側定法により残存率で示すと図10のとおりで、各臓器とも著しい減少をみせることが知られた。

d. 犬の胆汁中・尿中・脾液中濃度

犬に 100 mg/kg の Sulfidizole を経胃投与後に胆汁中・脾液中・尿中濃度を生物学的に測定した成績は図11に示すとおりで、尿中には他を遙かに上廻る高濃度をみとめえたが、胆汁中・脾液中濃度は血中濃度と同等であつて比較的低値に止まつた。

4. 臨床経験

外来患者の各種感染症を有するもの11例に Sulfidizole を投与した成績を表4に示す。いずれも軽症例であつたためか、臨床的にはほとんど全例が有効と判定さ

表 4 Sulfidazole 使用例

症 例	診 断	分 離 菌	使 用 法	併 用 剤	効果	副作用
57才♀	気管支炎	<i>Str. virid.</i> <i>Neisseria</i>	1日0.5g分2×7日	隣 コ デ	+	なし
31 ♂	扁桃炎	—	初日 4 Tab 分 1 2日目から 2 Tab×3日	下 熱 剤	+	〃
27 ♀	気管支喘息	<i>Str. virid.</i> <i>Neisseria</i> <i>Microc.</i>	初日 4 Tab 2日目から 2 Tab×6日	気管支拡張 剤	±	〃
19 ♂	大腸炎	病原菌(—)	1日 2 Tab×7日	キノホルム剤	+	〃
40 ♂	大腸炎	病原菌(—)	1日 2 Tab×14日	収 斂 剤	+	〃
31 ♂	網膜炎	<i>toxoplasma</i> 2048×	1日 2 Tab×50日	S P M	+	〃
24 ♀	膀胱炎	—	1日 2 Tab×3日	ブスコパン	+	〃
65 ♂	慢性大腸炎	—	1日 2 Tab×14日	キノホルム ブレドニソロン	+	〃
35 ♀	気管支炎 下	<i>Str. virid.</i> <i>Neisseria</i>	1日 2 Tab×14日	—	+	〃
46 ♀	喉頭炎	—	初日 4 Tab 2日目から 2 Tab×10日	鎮咳・下熱剤	+	〃
9 ♀	感冒	—	初日 2 Tab 2日目から 1 Tab×6日	鎮 咳 剤	+	〃

れた。使用法としては初日のみ倍量の4錠(1g)分2を投与し、24時間毎に2錠ずつ(500mg)としたものもあつたが、初回から1錠(250mg)ずつを12時間毎に投与したものが多数にのぼつた。とくに副作用と思われるものを経験しなかつた。

III. 考 察

Sulfa 剤に対する感受性測定にかんしては、従来種々の議論があり、ペプトンなどの中に存在する抗 Sulfa 剤物質の除去が現存の培地ではすべて完全でないために正しい値をうることができないとされている。一般抗生物質に対する感受性測定法はそのため用いえず、MÜLLER-HINTON 培地が使用されている。接種菌量もブイヨン1夜培養原液1白金耳接種では、ほとんどすべての株において MIC 値が 50 mcg/ml ないしそれ以上となるため、100 分の1の菌量として検査されているなど種々の変法がよいとされ⁹⁾、一定していない。著者もこれらのすすめに従がつて、いちおう MÜLLER-HINTON 培地を用い、接種菌量も 100 分の1として施行したときの成績を記載した。液体合成培地が検討されてとりあげられたのも上記の問題と関連しており、接種量を一定にするために菌液は滴下して接種した。しかし Sulfa 剤の感受性測定時に遭遇する判定点の不明瞭さは同様であり、少数菌でも発育をみとめたときは同等に発育したものとして判定した。Sulfa 剤相互間の比較は前にも報告したことがあるが^{4,5)}、本剤は位置付けとして既存のものを上廻ることはないと考えられた。

吸収排泄の面では主として Sulfisomezole との比較において、いくぶんこれを凌駕するような成績もえられており有望であると思われるが、印象的判断の域を脱しない。体液濃度測定において、生物学的方法による活性濃度値が臨床的に意義深いことは既に述べたことがあるが、この値は化学的測定値よりもかなり低値を示すことが多く、このようなパターンは本剤においても同様であつた。

臨床経験は外来の少数例のみであるため、評価は差控え、単に列記するに止める。

IV. 結 論

Jod の結合した新 Sulfa 剤 Sulfidazole について 2, 3 の基礎的検討を行ない、次の成績をえた。

1. 黄色ブドウ球菌および各種グラム陰性桿菌の感受性を、各種 Sulfa 剤について比較したところ、本剤にとくに感受性が優れているということとはなかつた。
2. マウスの実験的黄色ブドウ球菌感染症における効果は、Sulfisomezole と比較して同じく良好と思われた。
3. 家兎血中濃度、犬の胆汁・尿・脾液中濃度、マウス臓器内濃度などを測定した。家兎血中濃度では化学的測定値と生物学的測定値の間に大きな値の相違がみられた。犬の尿中濃度ははるかに高値を示したが、他体液は低値であつた。マウス臓器内濃度のピーク値は肝・腎・肺・血清・脳の順であつた。
4. 外来の各種感染症 11 例に使用し、臨床的にほとんど全例に有効と判定された。

本論文の要旨は第 17 回日本化学療法学会総会において発表された。

文 献

- 1) 真下啓明, 黒田善雄, 原田敏雄, 清水喜八郎, 大河内一雄, 畠山正巳, 国井乙彦, 陣立恒夫, 山田栄八郎: 長時間作用性サルファ剤に関する基礎的並に臨床的研究。最新医学 15(7): 1873~1881, 1960
- 2) HARUO NISHIMURA & SABURO OKAMOTO: Preliminary observations on absorption and

excretion of sulfiodizole, a new long-acting sulfonamide. Chemotherapia 8: 63~69, 1964

- 3) 三橋 進: 耐性ブドウ球菌研究会講演
- 4) 北本 治, 深谷一太: 持続性ならびにその他のサルファ剤の化学的および生物学的測定による臓器内分布について。Chemotherapy 10(5): 320~324, 1962
- 5) 北本 治, 深谷一太: Sulfamethoxypyrazine(Sulfalene) に関する研究。Chemotherapy 16(6): 765~769, 1968

STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENT

—On Sulfiodizole—

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA and GEN-ICHI TOMORI

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

Summary

On a new sulfa drug, sulfiodizole, of which structure has iodine molecule combined with that of sulfisomezole, several experimental studies were carried out and the results obtained were as follows.

1. The sensitivity tests of various sulfa drugs against *Staphylococcus aureus* and various Gram-negative bacilli were performed, resulting in on superiority of sulfiodizole to others.
2. The effect of sulfiodizole for prevention of abscess formation after inoculation to *Staphylococcus aureus* to the back of mice was almost equal to that of sulfisomezole.
3. In the determination of serum level of rabbits, the value varied in great ranges depending upon chemical or biological method used.
4. Urinary concentration of the drug in dog reached very high comparing with that of serum, bile and pancreatic juice, which were all low in general.
5. The peak value of tissue level ranked in order of liver, kidney, lung, serum and brain.
6. Eleven out-patients with various infections were medicated by sulfiodizole, being judged as effective in almost all cases.