

Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究

¹⁴C-Triphosphopyrimidine の生体内分布に関する全身オートラジオグラフィ的研究

佐久間真理・栗田口重美・佐藤善重

田辺製薬株式会社生物研究所

緒 言

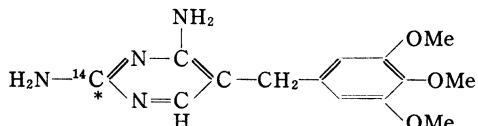
2, 4-Diamino-5-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl) pyrimidine (trimethoprim, 以下 TMP と略記) は、細菌の葉酸合成を阻害することから、サルファ剤の抗菌作用を増強することが報告されている^{1,2)}。

本研究では、¹⁴C-TMP のラットおよびマウスにおける生体内分布を、全身オートラジオグラフィ(以下 ARG と略記)によつて調べるとともに、全身オートバクテリオグラフィ³⁻⁵⁾(以下 ABG と略記)を用いて、実験的ブドウ球菌感染マウスに対する本薬物の抗菌作用をあわせて検討した。

なお、臨床的には、本薬物はサルファ剤との合剤として使用されるので、TMP の分布におよぼす sulfamethoxazole (以下 SMX と略記) の影響についても検討した。

実験方法

供試化合物：TMP および ¹⁴C-TMP は Wellcome 社、SMX は塩野義製薬株式会社より提供をうけたものを用いた。なお、¹⁴C-TMP は下記構造式の * 印がラベル位置であり、比放射能は、22 μCi/mg である。



ARG：供試動物として、SD-JCL系、7週令の雄ラット(体重約200g)、ICR系、5週令の雄マウス(体重約20g)および同系、妊娠18日目の雌マウス(体重50~56g)を用いた。動物は、いずれも薬剤投与前約16時間絶食を行なつた。

¹⁴C-TMP は、非放射性の TMP で 3 μCi/mg に希釈したのち、5%アラビアゴムによつて 2 mg/ml の懸濁液とし、体重 100 g あたり 1 ml (¹⁴C-TMP として 20 mg/kg) の割合で動物に経口投与した。SMX/¹⁴C-TMP は、SMX と希釈した ¹⁴C-TMP を、5:1 の比率で混合したものを、5%アラビアゴム溶液で 12 mg/ml の懸濁液とし、体重 100 g あたり 1 ml (SMX/¹⁴C-TMP として 100/20 mg/kg) の割合で経口投与した。ラットおよび雄マウスについては、各薬剤投与後、15, 30 分、

1, 2, 4, 6, 24 および 48 時間に、それぞれ 1 四ずつ、エーテル麻酔し、ドライアイス・アセトンに浸漬して凍結させた。妊娠マウスによる実験は、¹⁴C-TMP 単剤についてのみ行ない、薬剤投与後、40 分、1, 2, 4 時間に凍結させた。

全身切片は、ライツ 1300 型のミクロトームを用いて、厚さ 40 μ の縦切片を作製し、凍結乾燥後、工業用 X 線フィルム(サクラ N タイプ)と密着させて 4 週間露出した。X 線フィルムの現像はコニードール X、定着はコニフィックスラッシュを用いて、それぞれ 5 分ずつ行なつた。

ABG：供試動物は、ddN 均一系、5 週令の雄マウス(体重約 20 g)を用いた。

実験的ブドウ球菌感染は、*Staphylococcus aureus* SMITH-DIFFUSE 株(最小発育阻止濃度 SMX 12.5 mcg/ml, TMP 0.39 mcg/ml, SMX-TMP (16:1) 0.78/0.045 mcg/ml)を、heart infusion broth で 37°C、18 時間培養したのち、滅菌生理食塩水で 5 倍希釈した菌液を、マウスあたり 0.2 ml(生菌数 4.4 × 10⁷ 個)ずつ腹腔内接種した。

薬剤による治療は、TMP あるいは SMX 単剤では 200 mg/kg から 3.12 mg/kg まで、また SMX-TMP (SMX: TMP=5:1) では 120 mg/kg から 1.87 mg/kg まで、それぞれ 2 倍希釈した投与量を用いて行なつた。各薬剤は、いずれも非放射性のもので、菌接種直後、4 時間後および 7 時間後に合計 3 回経口投与した。

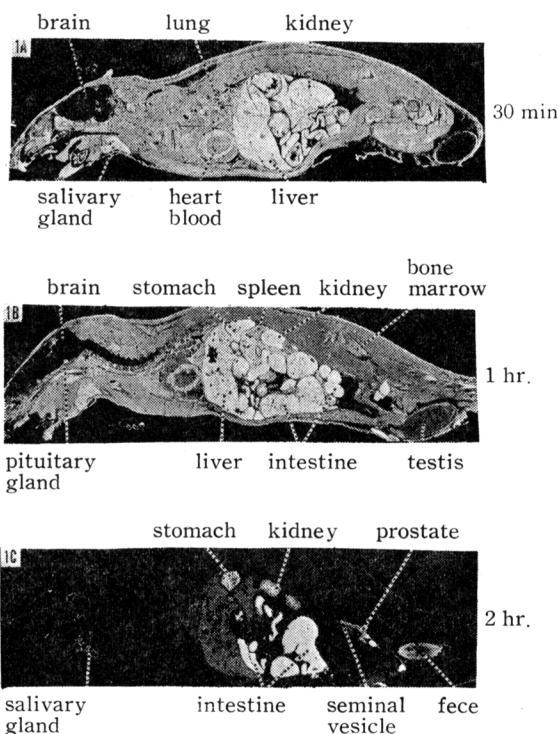
動物は、菌接種後 4, 7, 24 および 48 時間に、各群 2 四ずつ、凍結殺処分し、厚さ 40 μ の縦切全身切片を無菌的に切りだした。これら切片は、直ちに下記平板培地上に移して、37°C で約 16 時間培養した。切片上に形成されたコロニーは、リン酸 2 ナトリウム飽和溶液で調製した 0.1% トリフェニルテトラゾリウムクロリド溶液(pH 9.0~10.0)を用いて発色させた。

平板培地は、MUELLER-HINTON agar および brain heart infusion agar を用いたが、操作中に混入する雑菌および腸内細菌の増殖を抑制する目的で、最終濃度が 7.5% になるように NaCl を添加した。

実験結果

1. ARG による検討

図1 Whole body autoradiograms showing the distribution of radioactivity (light areas) in rats at various times after oral administration of ^{14}C -TMP (20 mg/kg)



1.1 ラットにおける ^{14}C -TMP の分布

図1に、 ^{14}C -TMP 単剤を投与したラットの全身オートラジオグラム（以下 ARGM と略記）を示した。

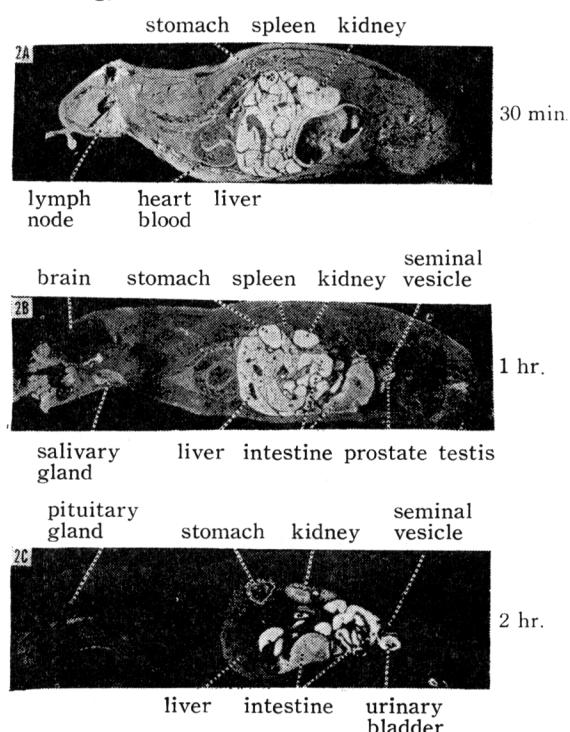
経口的に投与した ^{14}C -TMP は、中枢神経系をのぞくほとんどすべての組織に高度に移行し、かつこれら組織の放射能ピークは、投与後 15~30 分時にみられた。

投与後の早期において最も高い放射能濃度を示したのは、腎臓、肝臓、唾液腺、副腎臓、脳下垂体および松果体であったが、脾臓、肺臓、副腎皮質、甲状腺、骨髄、リンパ節、前立腺にも高い放射能がみとめられた。これにつぐ放射能濃度を示したのは、骨格筋、心筋、褐色脂肪、睪精のうであつて、血液は前述の組織に比較してかなり低かつた。

各組織の放射能は、その後時間の経過とともに減少したが、消化管、唾液腺、膀胱などでは、投与後 2 時間から 6 時間にかけて顕著な放射能がみとめられた。

投与後 24 および 48 時間では、消化管内容物の一部に軽度に放射能が検出されるのみであつて、放射性物質は

図2 Whole body autoradiograms showing the distribution of radioactivity (light areas) in rats at various times after oral administration of the combination (^{14}C -TMP 20 mg/kg + SMX 100 mg/kg)



体内からそのほとんどが消失していた。

次に、図2に、SMX/ ^{14}C -TMP 投与群の全身 ARGM を示した。この場合の ^{14}C -TMP の分布様式は、マクロレベルで見るかぎり、 ^{14}C -TMP 単剤投与群のそれ（図1）と差異はみとめられなかつた。しかしながら、合剤投与群では、 ^{14}C の体内推移がわずかながら遅延する傾向がみられ、投与後早期は、両群とも相対的にみてほとんど同じ組織内濃度を示したにもかかわらず、2 時間後における組織内濃度は、合剤投与群が幾分上回る傾向を示した。6 時間およびそれ以後における両群の組織内濃度は、総体的に低いことであつて、ほとんど差異はみとめられなかつた。

^{14}C -TMP 投与時における各組織の放射能分布の特徴は次のとおりであつた。

中枢神経系：投与後早期（15分~1 時間）には、脳の脈絡叢に放射能濃度が高かつた。また脳脊髄膜や脈絡叢周辺にも、放射能が軽度ながらみとめられたが、脳および脊髄の実質では、観察期間を通してきわめて低かつた。

脈管系：血中の放射能濃度は、相対的にみてあまり高くはなかつたが、大きな血管壁の放射能濃度は高く、骨格筋のそれを明らかに上回るものであつた。この部位の放射能は投与後約4時間持続した。脾臓、リンパ節、骨髓、胸腺などリンパ細網系組織には、投与後早期（15分～1時間）に高い放射能がみとめられた。このうち、脾臓の放射能濃度は、白色骨髓に比較して赤色骨髓が高く、リンパ節、胸腺でのそれは、骨髓より皮質において高かつた。

消化器系：肝臓は腎臓について放射能が高く、この傾向は、観察期間を通してかわらなかつた。肝臓実質における放射能分布は均一であり、胆管には、顕著な放射能が終始みとめられた。脾臓の放射能濃度は高く、また脾管は胆管と同様に顕著な放射能を示した。内分泌腺のランゲルハンス島は、外分泌腺部位における高い放射能濃度のために、これを識別することが困難であつた。

このほか、唾液腺や口蓋腺、舌腺などにも高い放射能がみとめられた。唾液腺の中では、頸下腺の放射能濃度が、舌下腺および耳下腺のそれに比較して明らかに高く、比較的長時間にわたつて、点状に放射能がみとめられた。また、口腔および食道に放射能が長時間観察された。胃には、投与後6時間後まで、また腸管には、24時間後まで、顕著な放射能がみとめられたが、48時間後には、ごく低い放射能が検出されたにすぎなかつた。

呼吸器系：肺臓は、投与後早期には、腎臓、肝臓について放射能濃度が高く、血中濃度を明らかに上回つた。肺臓実質の放射能分布は均一であつた。鼻粘膜には、比較的高い放射能濃度が、投与後初期から6時間前後持続して観察された。

泌尿生殖器系：腎臓および膀胱は、投与後初期からきわめて高い放射能濃度を示した。腎臓内では、骨髓外帯、髓放線および腎孟にとくに放射能が高かつた。

雄性生殖器のうちの、貯精のう、前立腺、カウペル氏腺およびチーソン氏腺は、投与後初期から2時間前後、非常に高い放射能濃度を示し、ことに前立腺においてそれが顕著であつた。睪丸は、濃度的には終始血中濃度以下であつたが、時間の経過にともなう放射能濃度の減少の程度は、他の組織部位よりおそく、投与後4時間後まで、かなりの放射能が持続した。これら生殖器系の放射能は、しかしながら、その後減少し、24時間後にはまったくみとめられなかつた。

内分泌腺：脳下垂体、松果体は、投与後初期から、非常に高い放射能濃度を示した。この高い放射能は、2時間後まで持続したのち、次第に減少した。このうち、脳下垂体では、前葉部位において、放射能濃度がより高かつた。副腎もまた、投与後早期から非常に高い放射能濃

度を示し、骨髓ではとくに顕著であつた。副腎の放射能濃度は、時間の経過にともなつて減少するとともに、2時間以降では、逆に、皮質の放射能濃度が骨髓のそれをやや上回る傾向を示した。

このほか、甲状腺も、投与後早期には高い放射能を示した。

その他：皮下や組織間結合組織など、各所の結合組織は、骨格筋を終始上回る放射能濃度を示した。これらの部位では、他の組織部位に比較すると、放射能の減少はより遅く、投与後6時間においても、かなりの残留がみられた。

皮膚では、投与後2時間前後、毛根部に高い放射能がみとめられた。その後は次第に減少したが、48時間の観察期間をとおして、終始骨格筋を上回る放射能濃度を示した。

眼球は、角膜、網膜、鞆膜などの組織および水晶体の周辺部には、終始骨格筋と同程度の放射能がみとめられ、毛様体突起や脈絡膜では、上記の組織に比較して放射能濃度が幾分高かつた。

1.2 マウスにおける¹⁴C-TMPの分布

1.2.1 雄マウスを用いた場合

マウスでの所見は、ラットによる実験とほとんど同様であつた。すなわち、¹⁴C-TMP 単剤投与群と SMX/¹⁴C-TMP 投与群においては、その分布様式に本質的な差異はみとめられなかつた。

また、マウス各組織における分布の特徴は、ラットによる実験のそれとよく共通するものであつた。図4に、¹⁴C-TMP 単剤投与群の ARG M を示した。

1.2.2 妊娠マウスを用いた場合

¹⁴C-TMP を経口投与すると、放射性物質は、胎盤を通過して胎仔にかなり移行した。胎仔の放射能濃度は、総体的にみて、投与後早期の ARG M において最も高か

図3 Whole body autoradiogram showing the distribution of radioactivity (light areas) in pregnant mouse at 40 minutes after oral administration of ¹⁴C-TMP (20 mg/kg)

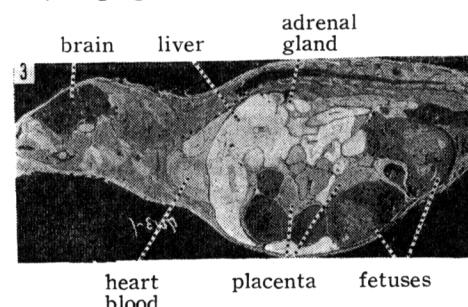


図4 Whole body autoradiograms showing the distribution of radioactivity (light areas) in mice at various times after oral administration of ^{14}C -TMP (20 mg/kg)

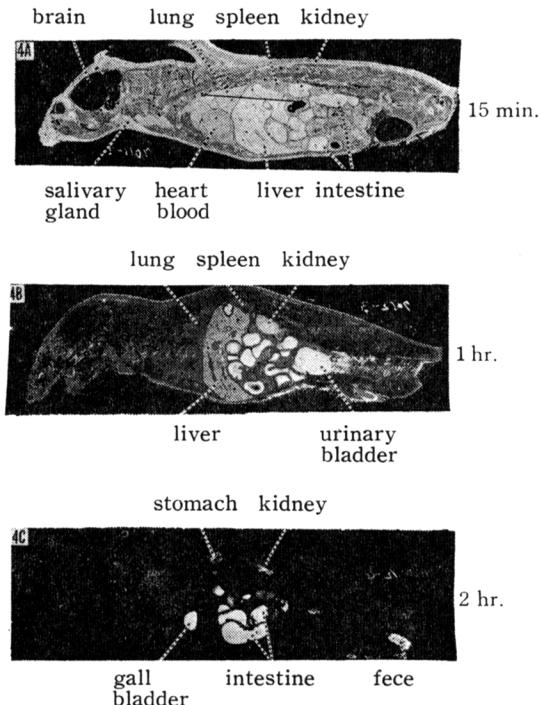
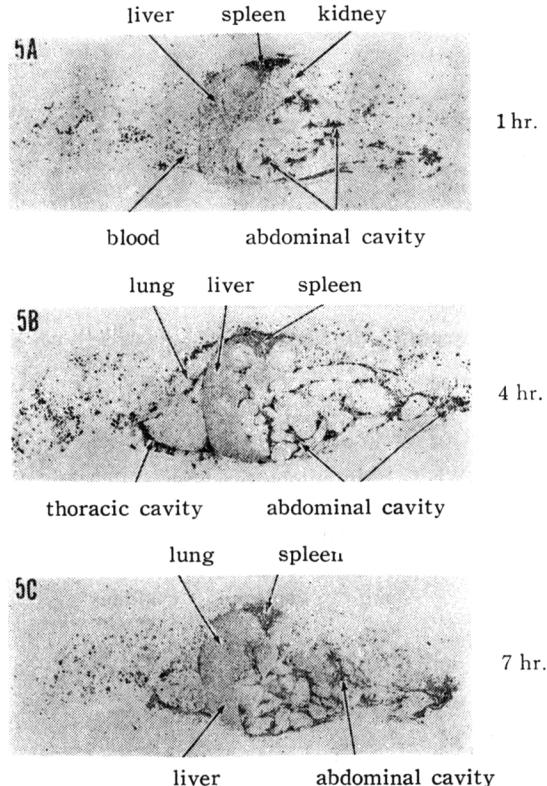


図5 Whole body autobacteriograms showing the distribution of *Staphylococci* in control mice at various times after intraperitoneal inoculation of 4.0×10^7 viable cells



つたが、胎仔各組織の放射能濃度は、それぞれ対応する親マウス各組織のそれに比較すると、著明に低かつた。胎仔の放射能濃度は、その後時間の経過にともなつて減少した。しかしながら、その減少の速度は、親マウス組織に比較して、むしろ緩慢であつて、投与後4時間における胎仔各組織中の放射能は、その時点の親マウスの骨格筋のそれを上回つた。

胎仔内の放射能の分布は、投与後早期には組織によつて差異があり、肝臓、肺臓、消化管、褐色脂肪、膀胱、眼球などに放射能濃度が高かつた。胎仔の脳および脊髄には、放射性物質がある程度移行したが、他の組織に比較するとより低かつた。胎仔内の放射能分布は、その後、時間の経過にともなつてほぼ均一になり、同時に、消化管、膀胱、羊膜に放射能濃度の増加がみられた。

胎盤の放射能濃度は、観察期間をとおして、終始親マウスの血液のそれに相当した。卵巣は、終始骨格筋と同程度の放射能濃度を示し、かつ卵巣内の放射能分布はほぼ均一であつて、部位による差異はとくにみとめられなかつた。図4に、投与後40分時のARGMを示した。

2. ABG による検討

菌感染後治療を行なわなかつたマウスでの菌分布を対照群として ABG で追跡した。

図5に示したとおり、菌接種後1時間目には、菌はすでに全身に移行しており、その後、時間の経過にともなつて、とくに腹腔や胸腔において菌数が増加した。これら対照動物では、菌接種後8～9時間にかけて全例が死亡した。

これに対して、菌接種後、TMP、SMX 各単剤および SMX-TMP をそれぞれ連続3回投与した結果は、表1に示したような生存率であつた。したがつて、菌接種後24時間目までに、50%以上の生存率を得るに必要な投与量は、TMP は $\geq 25 \text{ mg/kg}$, SMX は $\geq 12.5 \text{ mg/kg}$ および SMX-TMP では $\geq 3.75 \text{ mg/kg}$ であつた。

TMP 投与によつて、動物の50%が死亡をまぬがれた最低投与量、25 mg/kg における、各薬剤治療動物の体内菌分布様式を図6, 7, 8に示した。

それによると、TMP ならびに SMX 各単剤投与群で

表1 Survivals of mice following intraperitoneal inoculation

Group	Dose (mg/kg)	No. of survivals per no. of mice				
		4 hr	7 hr	9 hr	24 hr	48 hr
Control	—	10/10	8/8	0/6	—	—
TMP -treated	≥ 50	10/10	8/8	6/6	6/6	4/4
	25	10/10	8/8	6/6	3/6	1/1
	12.5	10/10	8/8	6/6	2/6	—
SMX -treated	6.2	10/10	8/8	6/6	1/6	—
	≥ 25	10/10	8/8	6/6	6/6	4/4
	12.5	10/10	8/8	6/6	3/6	1/1
	6.2	10/10	8/8	6/6	2/6	—
SMX-TMP -treated	3.1	10/10	8/8	6/6	1/6	—
	≥ 15	10/10	8/8	6/6	6/6	4/4
	7.5	10/10	8/8	6/6	4/6	2/2
	3.75	10/10	8/8	6/6	3/6	1/1

図6 Whole body autobacteriograms showing the distribution of *Staphylococci* in TMP-treated mice at 7 hours (A) and 24 hours (B) after intraperitoneal inoculation
 TMP was orally administered to each mouse in a dose of 25 mg/kg, immediately, 4 hours and 7 hours after the inoculation.

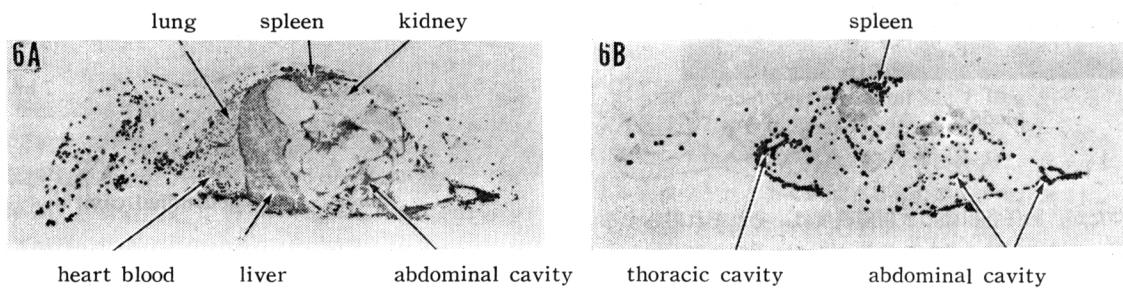


図7 Whole body autobacteriograms showing the distribution of *Staphylococci* in SMX-treated mice at 7 hours (A) and 24 hours (B) after intraperitoneal inoculation
 SMX was orally administered to each mouse in a dose of 25 mg/kg, immediately, 4 hours and 7 hours after the inoculation.

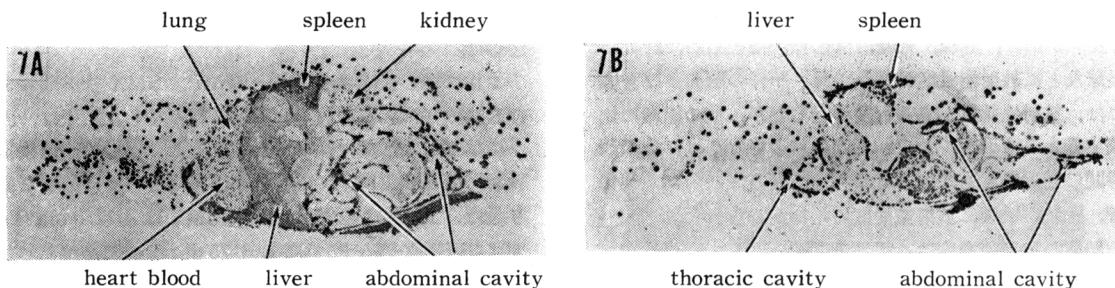


図8 Whole body autobacteriograms showing the distribution of *Staphylococci* in the combination-treated mice at 7 hours (A) and 24 hours (B) after intraperitoneal inoculation. The combination was orally administered to each mouse in a dose of 30 mg/kg, immediately, 4 hours and 7 hours after the inoculation.

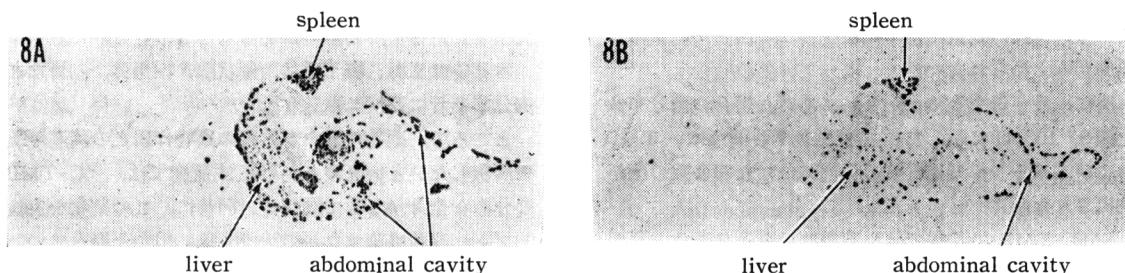


図9 Whole body autobacteriograms showing the distribution of *Staphylococci* in TMP-treated mice at 7 hours (A) and 24 hours (B) after intraperitoneal inoculation. TMP was orally administered to each mouse in a dose of 200 mg/kg, immediately, 4 hours and 7 hours after the inoculation.

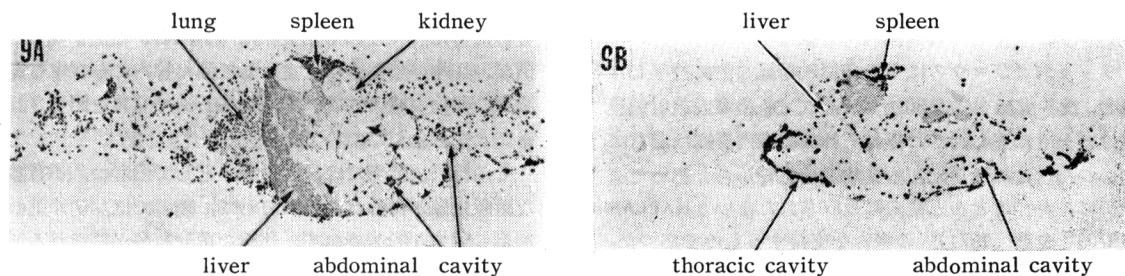


図10 Whole body autobacteriograms showing the distribution of *Staphylococci* in SMX-treated mice at 7 hours (A) and 24 hours (B) after intraperitoneal inoculation. SMX was orally administered to each mouse in a dose of 200 mg/kg, immediately, 4 hours and 7 hours after the inoculation.

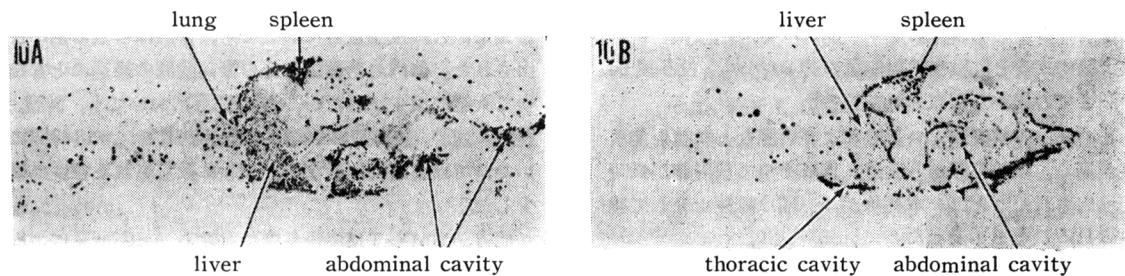
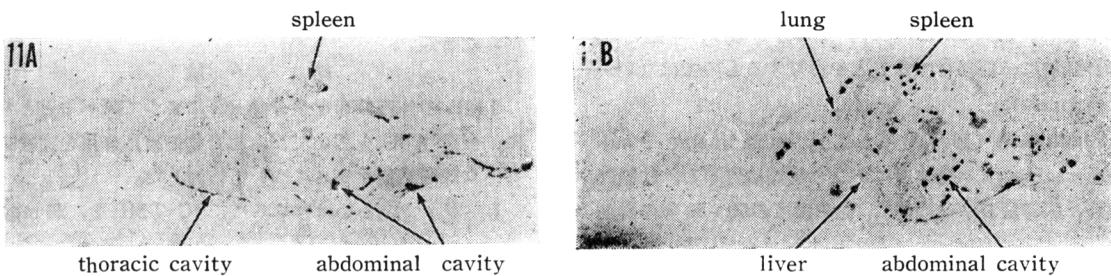


図11 Whole body autobacteriograms showing the distribution of *Staphylococci* in the combination-treated mice at 7 hours (A) and 24 hours (B) after intraperitoneal inoculation. The combination was orally administered to each mouse in a dose of 120 mg/kg, immediately, 4 hours and 7 hours after the inoculation.



は、菌接種後7時間目には、肝臓、脾臓、腹腔および胸腔などに多量の菌が存在した。24時間になると、菌数はかなり減少したが、なお、ほぼ全身に菌が検出された。

SMX-TMP投与群では、7時間および24時間後のいずれも、体内の菌数は、単剤投与群より明らかに少ない傾向がみとめられた。

次に、投与量を200mg/kgにあげた場合の菌分布像を図9、10、11に示した。菌接種後7時間では、TMPおよびSMX各単剤投与群の体内には、なお多数の菌が検出された。

SMX-TMP投与群では、菌数は単剤投与群より著明に少なくなつたが、この場合も、腹腔、胸腔および脾臓には菌が認められた。24時間になると、いずれの処置群でも、体内の菌数は総体的に減少し、とくに合剤投与群でそれが著明であつたが、なお完全に菌が消失するにはいたらなかつた。

考 察

ラットおよびマウスに¹⁴C-TMPを経口的に投与した場合、投与後15分から30分にかけて、各組織内放射能濃度はピークに達し、かつそれぞれの組織内濃度は非常に高かつた。この所見は、本薬物が消化管からきわめて速やかに、かつほとんど完全に吸収されたというKAPLAN(1970)⁶⁾や飯(1971)⁷⁾の報告を支持するものであつた。

各組織内の高い放射能濃度は、投与後2時間以降は急速に減少し、24および48時間後では、体内に放射能がほとんど検出されなかつたことから、本薬物の体内からの排泄もまた、非常に速やかであることが推察された。そして、その主な排泄経路としては、尿および胆汁を介してなされると思われた。ラットにおける¹⁴C-TMPの排泄実験によると、投与放射能量の約80%が、投与後24時間までの尿から回収されている⁷⁾。

このほか、唾液腺、口蓋腺および舌腺などに放射能濃度が高く、口腔粘膜から食道、胃にそつて放射能が長時間検出されたことは、本薬物が、一部は唾液を介して排泄されることを示唆した。

中枢神経系における放射能濃度は、総体的には非常に低かつた。しかしながら、脈絡叢の放射能濃度は高く、また、脳膜および脈絡叢の周辺部の組織には、あたかも、放射性物質が拡散したような分布像が得られた。通常、脳脊髄液は、脈絡叢の上皮細胞を介して脳室内に分泌されると解釈されているので⁸⁾、この分布像は、本薬物が、脳脊髄液に一部移行することを示唆するものではないかと考えられた。

FISCHERら(1943)⁹⁾によると、sulfadiazineやsulfamerazineは、全体液にかなり均等に分布し、肋膜腔、腹腔、脳脊髄液中その他に、血中濃度の50~80%の濃度

で薬剤が出現したと報告されている。今回の¹⁴C-TMPの場合には、放射能濃度としてはとくに高くはなかつたが、肋膜腔、腹腔に放射能が観察されており、前述の脳室周辺の放射能分布とあわせ考えるとき、本薬物についてもまた、体液への移行があるものと推定された。

本薬物はまた、脳下垂体、甲状腺、松果体、副腎など内分泌器管に高度に取込まれた。

ところで、薬物の分布を、その薬物作用との関連の上で解釈したいという考え方から、本研究では、¹⁴C-TMPの分布を全身ARGで調べると同時に、この薬物を実験的ブドウ球菌感染マウスの治療実験に用いた場合について、菌の分布、消長をABGによつて検討した。

ABGを行なう際は、サルファ剤の*in vitro*での抗菌試験用培地として通常用いられるMUELLER-HINTON培地を用いると同時に、培地組成中にサルファ剤の拮抗物質を含んでいるといわれるbrain heart infusion培地を併用した。すなわち、実際には*in vivo*で生き残つた菌が、切片の培養中に、主として消化管内に存在する高濃度の薬物の拡散によつて、*in vitro*で発育を阻止されることを懸念したためである。

その結果、前者では、胃を中心として円形の、不自然な菌阻止像が得られたのに対して、後者では、切片上の薬剤の効力が除去されて、明瞭な菌分布像が得られることを認めた。

上記の条件下において、各薬剤の*in vivo*の抗菌力を調べたところ、TMP、SMX各単剤では、50%ないしそれ以上の生存率をみとめている投与量である25mg/kgはもちろんのこと、高投与量である200mg/kgにいたるまで、どの投与量群においても、体内に多数の菌が検出された。体内の菌数は、その後、時間の経過にともなつて次第に減少はしたが、24時間目においても、脾臓、肝臓、腹腔、肋膜腔にかなりの菌が検出され、48時間にいたつてはじめて、菌は腹腔のみに散見される程度に減少した。

他方、SMX-TMP投与群におけるABG所見によると、いずれの投与量においても、体内にはやはり菌が認められたが、各単剤投与群に比較して、体内菌数は明らかに少なく、SMX-TMP併用によつて抗菌力がより増強することを認めた。以上の所見は、これら薬剤の試験管内抗菌作用についての成績とよく一致するものであつた。

結 論

TMPの体内分布を全身ARGによつて調べるとともに、全身ABGを用いて、本化合物の抗菌作用を実験的ブドウ球菌感染マウスについて検討した。

1. ラットあるいはマウスに、¹⁴C-TMPを、20mg/

kg の割合で経口投与した場合、本化合物は、消化管からきわめてすみやかに、かつよく吸収されて、神経系を除くほとんどの組織に高度に移行した。

2. 投与後早期においては、最も高い放射能濃度が、腎、肝、唾液腺、副腎皮質、脳下垂体および松果体にみられた。これにつぐ高い放射能が、脾、肺、副腎皮質、甲状腺、骨髄、リンパ節、前立腺にみられ、血液は、神経系を除いてはいずれの組織よりも低かつた。

3. ほとんどの組織において、放射能ピークは投与後30分以内にみられ、その後は時間の経過とともに減少して、24時間後までには体内からほとんど消失した。

4. 本化合物は、尿、胆汁および唾液を介して排泄された。

5. SMX/¹⁴C-TMP として経口投与した場合においては、SMX の添加は、¹⁴C-TMP の分布様式にほとんど影響を与えるなかつた。

6. TMP、SMX あるいは SMX-TMP を実験的ブドウ球菌感染マウスの治療に用いた場合、菌接種後24時間目までに50%以上の生存率を得るに必要な投与量は、TMP は $\geq 25 \text{ mg/kg}$ 、SMX は $\geq 12.5 \text{ mg/kg}$ 、および SMX-TMP は $\geq 3.75 \text{ mg/kg}$ であつた。

7. TMP、SMX 各単剤は、3.12~200 mg/kg のいずれの投与量においても、48時間の観察期間では、体内の菌を完全に消失させるにはいたらぬ、これら化合物の抗菌作用が制菌的であることを示唆した。

8. SMX-TMP は、1.87~120 mg/kg の投与量において、やはり体内の菌を完全に消失させるにはいたらなかつたが、各単剤投与時に比較すると、どの観察時点においても、体内菌数が明らかに少なく、合剤とすることによつて抗菌力が増強するのがみとめられた。

なお、本研究は、塩野義製薬株式会社、日本ロシュ株式会社および田辺製薬株式会社3社の共同企画によつて行なわれた。

文 献

- 1) BÖHNI, E. : Chemotherapeutic activity of the combination of trimethoprim and sulphonamoxazole in infections of mice.

- Postgrad. Med. J., Suppl. 45 : 18~21, 1969
- 2) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS : Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. Br. J. Pharmac. Chemother. 33 : 72~90, 1968
- 3) 佐久間真理、佐藤善重：体内における細菌の分布と治療効果判定に用いる新技法、Whole Body Autobacteriography。薬学雑誌 89 : 1740~1741, 1969
- 4) 佐久間真理、栗田口重美、佐藤善重：Whole Body Autobacteriography によるブドウ球菌のマウス生体内分布に関する研究。薬学雑誌 90 : 1100~1106, 1970
- 5) 佐久間真理、大塚峯三、佐藤善重：全身オートラジオグラフィによる放射性化合物の生体内分布に関する研究（第26報）ブドウ球菌感染マウスにおける³H-tetracycline の分布、とくに全身オートバクテリオグラムとの関連について。Radioisotopes 20 : 83~89, 1971
- 6) KAPLAN, S. A.; R. E. WEINFELD, S. CATER, C. W. ABRUZZO & K. ALEXANDER : Pharmacokinetic profile of trimethoprim in dog and man. J. Pharm. Sci. 59 : 358~363, 1970
- 7) MESHİ, T. & Y. SATO : Studies on sulphonamoxazole/trimethoprim. Absorption, distribution, excretion and metabolism of trimethoprim in rat. Chem. Pharm. Bull. 20 : 2079~2090, 1972
- 8) MAXIMOW, A. A. & W. BLOOM : A textbook of histology, W. B. SAUNDERS Co., Philadelphia and London, 1957
- 9) FISHER, S. H.; L. TROAST, A. WATERHAUSE & J. A. SHANNON : The relation between chemical structure and physiological disposition of a series of substances allied to sulphanilamide, J. Pharmacol. Exp. Therap. 79 : 373~391, 1943

THE WHOLE BODY AUTORADIOGRAPHIC STUDIES ON THE DISTRIBUTION OF ^{14}C -TRIMETHOPRIM

MARI SAKUMA, SHIGEMI AWATAGUCHI and YOSHISHIGE SATO

Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

The distribution and antibacterial effect of trimethoprim orally administered to rats or mice were studied by means of whole body autoradiography and autobacteriography.

When administered alone in a dose of 20 mg/kg, ^{14}C -trimethoprim was rapidly and easily absorbed from the digestive tract and distributed to almost all tissues or organs except the central nervous system. The radioactivity in the various tissues or organs reached at their maximum levels within 30 minutes, and then decreased gradually, and was almost diminished at 24 hours after the administration.

The highest radioactivity was found in the kidney, liver, salivary gland, adrenal medulla, pituitary gland, pineal body and the next higher radioactivity was observed in the spleen, pancreas, adrenal cortex, thyroid, bone marrow, lymph nodes and prostate.

^{14}C -trimethoprim and/or its metabolites were excreted into the urine, bile and saliva.

When ^{14}C -trimethoprim (20 mg/kg) was administered in the combination with sulfamethoxazole (100 mg/kg), the distribution pattern was not essentially different from that of ^{14}C -trimethoprim alone.

When trimethoprim, in the dose from 3.14 to 200 mg/kg, or its combination with sulfamethoxazole, in the dose from 1.87 to 120 mg/kg, was administered to mice infected intraperitoneally with *Staphylococcus aureus*, the numbers of viable organisms in various tissues of mice were apparently less in the latter than in the former.