泌尿器科領域に於けるサルファ劑療法の研究(第1編)

特に臨床的效果並に副作用の綜合的觀察

東京大學醫學部泌尿器科教室

(主任 市川篤二教授)

醫學士 岩 崎 太 郎

RESEARCH OF THE SULFA-DRUG TREATMENT IN THE UROLOGY.
THE FIRST REPORT: CONCLUSIVE SURVEY OF CLINICAL
EFFECTIVENESS AND SIDE REACTIONS.

Taro Iwasaki

From the Urology Department, Medical Faculty, University of Tokyo

(Director: Prof. Dr. T. Ichikawa)

緒 言

本論文は、1947年5月以降1951年5月に至る迄の間、著者が各種サルファ劑に關して實施した研究、特に泌尿器科的疾患に對する臨床的應用の成績に就て、既發表のもの及び未發表のものを總括し綜合的觀察を行つたものである。

サルファ劑に就て

サルファ劑は最初にプロントジールとして現われた。Long & Bliss (1939)¹⁾によれば該劑合成の年月日は不明であるが、1932年12月 Mietsch 及び Klarer に對し原型プロントジール及び數種の Sulfonamide 含有-Azo 色素の特許許可書が下附されている。Foerster (1933)は該劑を最初に臨床に應用して著效を収め、次いで Grütz 等(1934)の發表がある。Domagk (1935)が劃期的な實驗的研究を發表して以後現在に至る迄、サルファ劑の研究報告は枚舉に暇がない。

本邦に於けるサルファ劑の泌尿器科領域に於ける應用は、北川(溟)氏が淋疾に應用して有效なるを發表して以來、石渡・崔、石津、其他多數諸氏(1937~1938)の奏效報告があつた。次いで土屋、土屋・佐藤、土屋・大森(1938)諸氏がその大量療法(衝擊療法)が極めて有効であり、淋疾治療の革命なりと報告して以來、サルファ劑は恰も治淋劑の別名であるかの如き觀さえ生じた。その後森川・中野(1938)、市川・篠田・谷野・丸山(1938)その

他多數の奏效報告があり、1940年 Sulfathiazole 及び Sulfamethylthiazole の驚異的奏效報告が現われて、土屋・大森・神藤・佐藤²⁾、次いで土屋・大森・神藤³⁾、山本(欽)⁴⁾⁵⁾、黒田⁶⁾、山田・鈴木(1942)⁸⁾⁹⁾が続いた。その後は戦争の爲中絶された形となり文獻として發表されたものが一時見受けられなかつたが最近に至つて Sulfathiazole に就ては櫻根(1947)⁶⁾、Sulfadiazine に就ては樋口(1947)¹⁰⁾、西原・小原・加藤(1947)¹⁶⁾、Sulfathiazole, Sulfadiazine, Sulfamerazine 及びそれ等の混合劑に就ては市川(1947, 1948)⁷⁾⁸⁾⁹⁾³⁸⁾、岩崎(1948)¹⁰⁾、岩崎・黒川(1949)¹¹⁾、土屋(1949)¹²⁾、Gantrosan に就ては市川・岩崎・岸本(1950)¹³⁾、土屋(1951)¹⁴⁾等が續々發表されるようになった。

サルファ劑血中濃度測定に就て

本邦に於けるサルファ劑吸收排泄に就ての研究は、土屋・川村(1939)⁶¹⁾、川村(1940)⁶²⁾、土屋(1940)⁶³⁾、有賀(1940)⁶⁴⁾、有賀・田原(1941)⁶⁵⁾、林(1942)⁶⁶⁾、金上・田原(1942)⁶⁷⁾、川村(1943)⁶⁸⁾、西村(1943)⁶⁹⁾等の報告があり、又測定法に關する研究には津田・松永(1942, 1948)⁷⁰⁾⁷¹⁾⁷²⁾、下澤・吉田(1948)⁷³⁾等が見受けられる。

(1) 本研究に使用せる測定法:

デアゾ連結法の土屋・川村濁性呈色法⁶⁸⁾⁸⁰⁾及び津田氏法^{70)~73)}を併用したが、1950年以降に於ては専ら津田氏法を實施した。

(2) 著者等の考案せる血中濃度簡易測定法：
原著(市川・岩崎⁷⁴⁾：化學とホルモン，1巻，264
頁，1948年)参照。

使用せるサルファ劑

- 1) Sulfathiazole (Neoalbasil 山之内)
- 2) Sulfamethylthiazole
- 3) Sulfadiazine (Theradiazine 第一，及び米
國製品)
- 4) Sulfamerazine (Romezin 田邊)
- 5) Sulfathiazole, Sulfadiazine 等量混合劑
- 6) Sulfathiazole, Sulfamerazine 等量混合劑
- 7) Sulphadital (Sulfathiazole 37%，Sulfad-
iazine 37%，Sulfamerazine 26%混合劑)
- 8) Marfazol (日曹)
- 9) Trisulfa (武田)
- 10) Elkosin (武田)
- 11) Thiasin (舊名 Gantron, 山之内)
- 12) Thiasin リチウム鹽 (山之内)
- 13) Hydrazinosulfathiazole (山之内)
- 14) Sulfanilylthiourea (山之内)
- 15) Supronal (Bayer)
- 16) Phthalidine

1) Sulfathiazole (Neoalbasil 山之内)
既發表文獻：— (1) 市川⁷⁾：性病の最新化學療
法，1947. (2) 市川⁹⁾：Yamanouchi News, No.2,
1948. (3) 岩崎¹⁷⁾：日泌尿會誌，41巻，6號(抄).
(4) 岩崎¹⁸⁾：日泌尿會誌，39巻，4號，(總會演說
抄). (5) 岩崎・黒川¹¹⁾：性病，34巻，5號，1949.
文獻的考察⁶⁾⁻⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁾⁻³⁰⁾：省略。

自家治驗例

(1) 淋疾：(前記著者論文及び本論文第2表參
照)。

(2) 急性膀胱炎に對する效果。

1950年度當科外來に於て Sulfathiazole (ST と
略記) (重曹等量加) 經口投與によつて治療された
急性膀胱炎の成績を検討して見ると 次ぎの如くで
ある。

症例總數 117 例，その中初診時のみで以後不參
のもの 43 例，經過を観察し得たもの 74 例である。

後者の内譯は (イ) ST 3～5 g，2～8 日間經口
投與にて臨牀的に治癒せるもの 45 例，(ロ) ST を
上記同様の投與法と同時に 1000～3000 倍硝酸銀液
を膀胱内注入，1～7 回にて臨牀的に治癒せるも
の 29 例，即ち 74 症例全例が治癒している。

培養検査の結果検出せる細菌の分類を示せば大
約次ぎの如くである。Staphylococcus albus
hemolyticus 16 例，Staphy. aureus hemoly. 10
例，Staphy. albus 8 例，E. coli 8 例，Micrococcus
7 例，Staphy. aureus 4 例，Aerobacta aerog-
enes 3 例，Proteus, Pseudomonas, Coryneba-
cterium, Streptococcus hemolyticus 各 1 例宛，
細菌陰性のもの 14 例，培養検査を行わざるもの 9
例 (但し 2 種以上の細菌による混合感染があるた
め實數より多くなつてゐる)。

副作用：74 症例中 7 例に認められ，その内譯は
發疹 1，頭重(頭痛) 2，食思不振 2，惡心嘔氣 1，
指尖のしびれ感 1 であつて，重篤な副作用は認め
なかつた。

2) Sulfamethylthiazole

既發表文獻：— 岩崎・黒川¹¹⁾：性病，34巻，5
號，1949年。

本劑(SMTと略記)に就ては ST 同様有效である
とされ，その製造も ST に比し容易な爲本邦では
嘗て廣く使用された。併し本劑は服用者の 2 % が
多少共重症の末梢神經炎を起すことから，アメリ
カでは臨牀に使用されなくなり，本邦に於ても戰
後同様の經過を経て來ている。

自家治驗例

淋疾：(前記著者論文及び本論文第2表參照)。

3) Sulfadiazine (Theradiazine 第一，及び米
國製品)。

既發表文獻：— Sulfathiazole の項に同じ。

文獻的考察¹⁵⁾¹⁶⁾³¹⁾⁻³⁸⁾：省略。

自家治驗例

淋疾：(前記著者論文及び本論文第2表參照)。

4) Sulfamerazine (Romezin 田邊)

既發表文獻：— (1) 岩崎¹⁰⁾：化學とホルモン，
1巻，4號，1948年. (2) 市川⁹⁾：Yamanouchi
News, No. 2，1949. (3) 岩崎・黒川¹¹⁾：性病，

34巻, 5 號, 1949年. (4) 岩崎¹⁸⁾: 日泌尿會誌, 39巻, 4 號(總會一般演說抄録), 1948年.

文獻的考察並に自家治験例(淋疾): 前記著者論文¹⁰⁾¹¹⁾を参照.

5) 混合サルファ劑

既發表文獻: — (1) 岩崎¹⁷⁾: 日泌尿會誌, 41巻 6 號(昭和 22年關東東北連合地方會, 抄録). (2) 市川⁷⁾: 性病の最新化學療法, 1947 年. (3) 市川⁹⁾: Yamanouchi News, No. 2, 1948. (4) 岩崎・黒川¹¹⁾: 性病, 34巻, 5 號, 1949年,

(イ) 文獻的考察: 上記著者論文¹¹⁾参照.

(ロ) 混合サルファ劑に關する基礎的實驗 (1947)¹¹⁾¹⁷⁾: Sulfathiazole (ST), Sulfadiazine (SD) 及び Sulfamerazine (SMD) による溶解度試験.

ST, SD, SMD を各蒸溜水 (pH 6.7) に溶解せしめたる飽和溶液の pH は夫々 6.6, 6.7 及び 6.6 であつて, 100g H₂O (37°C) 中に夫々 77.0mg, 18.5mg 及び 65mg が溶解している.

ST 飽和溶液に SD を加えたる時 (37°C), 透明溶液は間もなく一面に白濁を生じ, コロイド溶液となり Glassfilter G₄ にて濾過するも數時間を要する (50°C).

SD 飽和溶液に ST を加えたる時も殆んど同様の結果であつたが上記のものより少しく濾過し易い. 添加した ST のみが溶解して, 溶解していた SD が析出せぬものと假定すれば, ST はその飽和度に殆んど近く溶解し得る事を認めた.

SD と SMD の組合せに於ても殆んど同様の結果である.

SMD 飽和溶液に SD を加えたる時 (37°C), 此の際若し SMD の析出なきものとすれば, SD は SMD 飽和溶液 100gH₂O 中になお 17.5mg が溶解され得る. この (SMD+SD) 溶液に ST を加えたる所, 37°C に於てなお ST 68mg を溶解し得た. 但し SMD, SD は析出しないものと假定する.

以上の實驗によつて得たる結論は, (1) 或るサルファ劑の飽和水溶液は, 他の 1 種又は 2 種のサルファ劑を溶解し得, しかもそれぞれが飽和に近く溶解され得る. 従つてサルファ劑としての濃度

は非常に高くなり, 吸収量は大きくなると考えられる. (2) 混合サルファ劑は極めて安定なるコロイド溶液となる. これも亦吸収及び副作用の點より見て興味ある事實である.

(ハ) 自家治験例:

(i) ST, SD 等量混合劑(淋疾):

(ii) ST, SMD 等量混合劑(淋疾):

(iii) Sulphadital (ST 37%, SD 37%, SMD 26%の組成を有する混合劑)(淋疾):

以上の成績に就ては前記著者論文及び本論文第 2 表参照.

(iv) Sulphadital (尿路感染症): 尿路感染症 14 例に本劑 1 日量 4 ~ 5 g, 1 ~ 7 日間經口投與し治療した結果は治癒 7 例, 有效 6 例, 無効 1 例の成績であつた. このうち膀胱周圍炎 (Staphylococcus aureus hemolyticus 感染) の 1 例のみは 1 日量 5 g に重曹等量を加えて 3 週間連續投與, 總量 105g にて治癒せしめ得た.

Staphylococcus albus, Staphy. aur. hemoly., Micrococcus 單獨感染各 1 例宛及び Staphy. albus と Proteus との混合感染 1 例は培養上陰性となつた. その他に於ても著效を認めたが, たゞ Pseudomonas 感染には全く無効であつた.

副作用は 14 症例中 3 例に認めた. そのうち 2 例は食思不振の爲 4 g, 2 日間投與にて中止した. 他の 1 例は 3 週間連續投與せる前記膀胱周圍炎で, 多少の結晶尿が認められることがあつたが, 遂に尿中赤血球は認められず, 自覺症狀は何もなかつた.

6) Marfazol (日曹)

本劑は東大醫學部藥學科津田助教授の創製されたもので, 同氏の厚意により寄與されたものである.

構造式:

即ち Homosulfamin と Sulfathiazole と 1 分

子宛結合せる薬剤で、白色の結晶、熔融點は 167～169°C を示す。

自家治験例：尿路感染症 12 例（急性膀胱炎 9，慢性膀胱炎 1，單純性急性副睪丸炎 1，單純性尿道炎 1）に對し本劑 1 日量 3～4 g，2～4 日間經口投與せる成績は治癒 8 例，有効 4 例であつた。起炎菌の消失に就ては *E. coli* 感染 5 例中 4 例，又 *Staphy. aureus* 感染 2 例は悉く培養検査にて陰性となつたが，*Streptococcus* 及びグラム陽性桿菌感染の各 1 例宛は陰性とならなかつた。併し症狀に就ては全症例が全治或は著效を示し速效を認めた。副作用は 12 例中 2 例（胃不快感 1，食思不振・頭重・尿中結晶 1）を認めた。

淋疾 5 例（急性淋 4，慢性淋 1）に對し 1 日量 7 g（2，1，1，1，2，3 時間置），3 日間經口投與せる成績は，治癒 1 例，無效 4 例を示した。但し慢性尿道炎の 1 例のみは 4 g，4 日間服用後培養検査にて淋菌を確認したものである。副作用は 4 g 投與のものを除き，7 g 投與の全例に認められた（第 1 表）。

7) Trisulfa（武田）

本劑は ST，SMD 及び Homosulfamin の 3 種等量混合サルファ劑である。

自家治験例：尿路感染症 3 例（急性膀胱炎 2，單純性尿道炎 1）に對して本劑 1 日量 4～7 g 2～6 日間經口投與せる成績は，治癒 1 例，有効 2 例であつた。治癒せる急性膀胱炎の中 1 例は *Staphy. albus* 感染によるもので本劑投與後培養検査陰性となつた，他の 1 例は起炎菌を發見出来なかつた。グラム陽性球菌感染尿道炎の 1 例は 7 g，4 日間の投與により培養上著明に菌數の減少を示し一時的自覺症狀は消失したが，遂に菌陰性とならなかつた。副作用は全例に認めなかつた。

淋疾 2 例（急性前部尿道炎）に對して本劑 1 日量 7 g，2～4 日間經口投與を實施した結果は 2 例共に全く淋菌の消失を見なかつた。副作用は認められなかつた。

8) Elkosin（武田）

構造式：

熔融點は 240°C で，37°C の尿にては pH 6.5 の時には 0.6%，pH 7.5 にては 1.0% が溶解し得る。醋化型は溶解度が低いが他のサルファ劑醋化型の様に過飽和になることがないから結晶析出は甚だ少ないといわれている。Gsell (1944)⁵³⁾ は肺炎球菌性肺炎，髄膜炎菌性髄膜炎，大腸菌性尿路感染症に對して著效を認めた。淋疾治療に關しては Miescher (1945)，Graeflin & Mair (1945)⁵⁴⁾ 等の報告が見られるがその効果は顯著とはいえない。

自家治験例：尿路感染症 3 例に對して本劑 4 g，5～8 日間經口投與せる成績は，治癒 1 例（*E. coli* 感染急性膀胱炎），有効 2 例（グラム陽性桿菌感染慢性膀胱炎及び *Pseudomonas* 感染急性腎盂炎）であつて *Pseudomonas* 感染症は自覺症狀は治まつたが培養上の菌數には大した影響を認めなかつた。副作用は全例に認めなかつた。

9) Thiasin（舊名 Gantron 山之内）

既發表文獻：—市川・岩崎・岸本¹³⁾：東京醫事新誌，67 卷，9 號，1950。

本劑は歐米に於て Gantrosan 若くは Gantrisin (NU 445) の名稱のもとに使用されているものと全く同一成分である。

文獻的考察^{13)14)84)–93)}，並に自家治験例（尿路疾患）：前記原著¹³⁾及び本論文第 2 表参照。

10) Thiasin リチウム鹽（山之内）

本劑は注射用 20% Thiasin リチウム鹽溶液 5 cc アンプル入りとして準備されている。

自家治験例：尿路感染症 5 例（急性膀胱炎 3，前立腺膿瘍 1，子宮癌による無尿の爲兩側尿管皮膚移植術後の細菌感染 1）に對しては 1 日 1 回本劑 15～30 cc（3～6 g）を 20% Glucose 20～40 cc に混合して徐々に靜脈内注射を實施し，他の 1 例（膀胱全別除術後創感染）に對しては本劑溶液を感染創内へ撒布して效果を検した。その成績は有効 4 例にして，無效の 2 例は前立腺膿瘍と急性膀胱炎

の各1例であつた。

血中濃度：第1圖参照。

起炎菌の消失に就ては *E. coli* 感染尿管瘻に於ては培養上菌陰性となつたが、その他の *Staphy. aureus*, *Micrococcus* 感染はいづれも菌の消失を認めなかつた。

副作用：8例(内、2例は他の抗生物質と併用)の中3例に認めた。注射直後の發疹1例、腹痛1例(注射直後毎回)、頭痛、悪心甚だしきもの1例であつた。

第1圖 Thiasin 投與の際の血中濃度

注射用サルファ剤に対する著者の見解

抑やサルファ剤は経口投與を本則とすることは多数の研究者の論じて來た所である。それにも拘らず注射が頻用されることは洵に遺憾である。サルファ剤を注射する時は一時的に高血中濃度が得られるが忽ちにして低下して永く治療適當濃度を保ち得ない。これを維持する爲には追加注射を必要とする。如何に長時間適當血中濃度を維持する注射劑と雖も1日數回の注射を繰返えざるを得ない。

サルファ剤投與に際し注射に頼らざるを得ない場合を考ふるに、第1には急激に高血中濃度を必要とする場合、第2に胃腸障害又は口腔創傷等にて経口投與が不能の場合、第3には意識不明の場合、第4には経口投與の補足として注射を実施する場合等がある。

注射薬は溶解の関係からサルファ剤のNa鹽又はLi鹽等を用いているが、これ等が本來のサルファ剤と効力が同等であるかに就ては疑問がある。又

サルファ剤の鹽類は本來のサルファ剤と比較してその分子量は大であるから、それぞれの同量といつても實際にはサルファ剤そのものとして換算した時は注射薬を用いた場合には遙かに少量となることも考えられる。

前記及び第1表に示す如く Thiasin 経口投與に於ては副作用は極めて僅少であつたにも拘らず、静脈注射用 Thiasin リチウム鹽を使用した際には8症例中3例に副作用を認めた。アメリカの文獻⁸³⁾にも注射にて重篤な血尿を認め、これを経口投與に変更して何等副作用を認めず投與を繼續し得た記載がある。

臨床效果に於ても経口投與の場合の優秀成績に對して、注射治療の效果は甚だしく劣つてゐる。この事は Thiasin に限らず、著者の経験にては Sulfathiazole 或は Sulfadiazine に於ても同様である。

茲に著者は、サルファ剤は経口投與を主とし、注射投與は従とすべきものであることを強調する。

11) Hydrazinosulfathiazole (山之内)

本劑の合成並に各種病原菌に對する試験管内效果に就ては武田等 (1951)⁵⁵⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾の報告がある。

構造式：

熔融點は 218~219°C である。

自家治験例：尿路感染症5例(急性膀胱炎2, 前立腺痛に急性膀胱炎の合併1, 慢性膀胱炎1, 急性腎盂炎1)に對し、本劑1日量3~5g, 2~13日間経口投與せる結果は、治癒3例(急性膀胱炎2, 急性腎盂炎1)の成績を得た。

血中濃度：本劑はその構造上、一般のサルファ劑定量法は實施出来ない。

起炎菌の消失に就ては、*Staphy. albus* 及び桿菌による感染各1例は培養上陰性となつた。

症状の消失に就て見るに本劑の效果は比較的緩徐のように見受けられた。副作用は唯1例に全身脱力感及び指尖のしびれ感を訴えたものがあつ

た。

12) Sulfanilylthiourea (山之内, 試作品)

本剤は Bayer 製品では Badional と呼ばれるものと同一構造を有する。

構造式：

本剤に就ては既に不破(1951)⁵⁸⁾が紹介している。效力に関しては葡萄球菌, 連鎖球菌, 肺炎菌, 大腸菌, 緑膿菌, 變形菌等の感染症に效あり, 忍容性が極めて良い爲に小児に好適であるという。

自家治験例：尿路感染症7例(急性膀胱炎4, 慢性膀胱炎2, 両側腎屢設置術後感染1)に對し本剤1日量3~5g, 2~7日間経口投與せる結果は治癒5例, 有効2例の成績であつた。症例中 E. coli 感染1, E. coli と Staphy. albus との混合感染1, Staphy. albus 感染2, Micrococcus & Enterococcus 混合感染1, 及び桿菌による感染1は培養検査にて陰性となつた。症状の消失は速かである。副作用は認められなかつた。

13) Supronal (Bayer)

詳細は原著として發表す。

本剤の組成は Sulfamerazine と Marbadal (Bayer) とを同量配合したものである。従つて

以上2種のサルファ剤の各同量宛配合したものがSupronalである。本剤に關しては不破(1951)⁵⁹⁾が紹介しているが, 好氣性及び嫌氣性菌による感染症のいづれにも著效ありとされている。

自家治験例：尿路感染症5例(急性膀胱炎2, 手術後感染症2, 腎癢の緑膿菌感染1), その他大腿潰瘍1例に對して本剤1日量4~8g, 總量平均9.2gを経口投與した結果は治癒2例, 有効4例の成績を得た。本剤は速效を現わすことを認めた。E. coli 及び Staphy. aureus 感染に對しては卓效を認めたが, 特に Pseudomonas 感染(留置カ

テーテル装着)に於て菌数が $10^7/\text{cc}$ より $10^5/\text{cc}$ に減少したことは特筆すべき事と考える。副作用は全症例に認めなかつた。

14) Phthalidine

本剤は腸管内細菌に對して直接作用を主とするものであるが, 今回は副作用觀察の爲に提供されたので, 種々疾患に投與を試みたもので, その成績を參考の爲に掲げる。

自家治験例：尿路感染症6例, その他の感染症3例に對して本剤4~7g, 2~4日間経口投與せる結果は, 急性膀胱炎(Micrococci 感染)の1例は治癒し, 培養成績陰性となつた。その他4例は有効, 4例は無效の成績であつた。

淋疾3例に對しては7~10g, 2~3日間, 但し急性陰門腔炎(8歳)の1例には3g, 2日間投與を行つた結果, 全症例に淋菌の消失を認めなかつた。副作用に關しては全症例に認めず, 尙大量投與の6例に對してオルトリヂン反應(尿潛血反應)を實施したが全例陰性であつた。

サルファ剤の唾液, 尿道膿, 前立腺分泌液及び精液への排泄に就て

1) 唾液中サルファ剤濃度

Marshall, Emerson & Cutting (1937)⁷⁵⁾は唾液中に血中濃度より稍々低い濃度で排泄されることを認め, Williams, Splatt & Jacolowicz (1940)⁷⁶⁾は血中濃度と同一水準で排泄されることを認めた。本邦に於ては土屋(1940)⁶³⁾, 中川・八木(田村, 1941)の報告がある。

實驗成績：10例24回に實驗を行つた。ST 投與の3例9回の中2例2回に於て唾液中濃度が血中濃度より稍々高い濃度を示したのみで, 爾餘の7例22回の成績はいづれも血中濃度よりやや低い濃度を示した。

2) 尿道膿中サルファ剤濃度

Vest, Hill, Harril & Pitts (1938)⁷⁷⁾はサルファ剤投與後1回も排尿しない患者の尿道膿には血液と同等又はそれ以上の濃度のサルファ剤遊離型が分泌されることを證明した。又西村(1943)⁷⁹⁾は膿胸膿へのサルファ剤移行の状況を報告している。

實驗成績：5例中4例は尿道膿中濃度が血中濃

度より低く、1例は高い値を示したが、そのいづれもが略々血中濃度に極めて近似の濃度である。

3) 前立腺分泌液中のサルファ剤濃度

Farrel 等 (1938, 1939) の雄犬を用いての實驗成績では前立腺液のサルファミン剤濃度の消長は血中濃度と並行し、且つ兩者の値は大略等しいという。Kühnau はアルプチツドに就て前立腺液濃度は血中濃度より高いことを見ている。

實驗成績：11症例中6例にSTを投與し、5例に混合サルファ剤を投與したが、全例に於て投與後1時間以降の前立腺分泌液中濃度は血中濃度より遙かに高かつた。

4) 精液中サルファ剤濃度

Greulich⁶⁹⁾の報告があり、サルファミン精液中に於ては血液より高い濃度に達するという。

實驗成績⁷⁹⁾：9例にST投與後1～3時間に測定した。全例に於て精液中濃度は血中濃度より低く、全例の平均値は血中濃度平均値の64.4%であつた。

以上の結果を概括すれば、前立腺分泌液中のサルファ剤濃度のみが血中濃度より高い値を示し、唾液、尿道膿及び精液中の濃度は血中濃度より低い。但し唾液を除いては排尿は大なる影響を及ぼすので、投與後短時間の測定値しか得られなかつたことは考慮すべきである。

これらのうち淋疾治療に最も關係の深いのは尿道膿中濃度であるが、該濃度は血中濃度に比し低い上に、膿はサルファ剤の作用に拮抗する性質がある。サルファ剤に接觸される淋菌が常に膿と共にあるとは限らないがその可能性は頗る大であり、且つ血中濃度よりも低い濃度の組織液の作用を受けるであろう事が考えられる。この事は、治療には一過性の血中高濃度よりも治療適當濃度を永く維持することが望ましいということの根據の一つになる。

淋疾治療に於ける各種サルファ剤の血中濃度より見たる投與方法の研究

この問題に關しては既に著者 (1947)¹⁷⁾ が報告し、市川教授 (1948)⁹⁾ によつてその詳細を紹介せられたのであるが、茲にその概要を記すことにす

る。

所謂高級サルファ剤を淋疾に投與する場合には1日量7g、2～3日間經口投與を原則とした。これは當教室の經驗に基いたものである。1日量7gを投與するにしても、その投與方法は種々ある。著者の治療成績から見てはいづれの方法が優れるかは判然しない。併し適當血中濃度を永く維持する事が望ましいのは當然である。従つて7gを1日3回分服せしめるが如き投與方法には賛成し兼ねる。又日常生活に支障のない方法を選ぶべきであつて、經驗によれば夜更の服藥は入院せしめざる限り多くは守られない。従つて服藥所要時間は12～15時間迄とすべきである。

米國に於ける研究⁶⁰⁾によれば、細菌感染症の治療に適當なる血中濃度は、ST 3～5mg%, SD 8～12mg%, SMD 10～15mg%として要求している。著者の研究⁹⁾¹⁰⁾に於ても概ねこの數字に一致している。

前記服藥所要時間を考慮して、サルファ剤(ST) 1日量7g投與の際に、(2, 1, 1, 1, 2, 各3時間置)投與法と他の投與法との血中濃度を比較するに、最低濃度なるべき早朝(24時間)の平均値に於て前者の平均値は3.18mg%, 後者は2.99mg%を示し、前者より遙かに高い値を示した。混合サルファ剤に於ても同様の結果である。又SD, SMDに關しても種々比較検討の結果、著者は次ぎの如き投與方法を推奨した。⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾

第1型 1日量7g(2, 1, 1, 1, 1, 1, 各3時間置), 2～3日間。

第2型 1日量7g(2, 1, 1, 1, 2, 各3時間置), 2～3日間。

第3型 第1日7g(2, 1, 1, 1, 2, 各3時間置), 第2日及び第3日5g(1, 1, 1, 2, 各4時間置)。

STに於ては第1型或は第2型, SDに於ては第1型, 第2型或は第3型, SMDに於ては第3型, 混合サルファ剤に於ては第1型或は第2型である。又この他晝夜連續投與法を試みたが治淋效果に於て7g投與法と差異なく、副作用は甚だしく増加する。従つて斯かる強療法は薦められない。

考按並に總括

サルファ剤の投與に際しては患者の腎疾患の既往或は罹患の有無、及びサルファ剤に對する特異體質に就ては慎重に注意すべきである。柴田(1948)は該劑投與時には Vitamin B₁ を充分に補充すべきであるという。

サルファ剤の投與適當量に就ては、いづれの藥劑を用うるも、急性膀胱炎に對しては1日量3～5g、數日間經口投與が適當と思われる。その他の尿路感染症に對しては治療の難易により増量するがよい。淋疾治療に於ては1日量7g投與を原則とした。これは當教室の經驗に基き、7g投與と8g投與とを比較した場合、後者が確かに治癒率は大であるが、自覺症狀のある副作用が著明に増加することを認めたからである。1日量7g以下とした場合これまた顯著な治癒率の低下を來すのであつて、他教室より發表された成績が明かにその事實を證明している⁹⁴⁾(第2編参照)。サルファ剤はその血中濃度が高度に達するもの必ずしも効果が優秀であるとは限らない。各劑は夫々感染細菌の種類によつてその効果を異にし、又夫々有効にして且つ有害ならざる治療に適當な血中濃度の範圍を有している。この點と日常生活に支障を來さない事を考慮して、著者は淋疾治療に於ける各種高級サルファ剤の投與方法を研究し前項の如き方法を推奨した。⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾

サルファ剤血中濃度測定法に關しては、極めて簡易な方法が普遍すれば洵に容易に測定し得られて、サルファ剤治療の指針たり得るものと考えて著者等(市川、岩崎、1948)⁷⁴⁾はサルファテスト(山之内)を考案した。著者等は最初 Werner 氏試藥を用いたが、その後 William V. La Rosa(1947)が既に同じ着想を以て Ehrlich 試藥を用いて試験紙による測定法を報告していることを知り、彼我それぞれの長所を採つて使用するに至つた。尙その後本學藥學科津田助教授が津田氏試藥を用いザゾ連結による簡易定量法を考案し、サルファテスト第2號(山之内)と呼んでいる。いづれにせよ器具を不要とし臨床的に血中濃度の近似値を定めるには極めて簡易な方法である。

副作用防止に關しては、著者は SMD 投與にのみ當教室の經驗に基き血曹等量を添加したが、その他のサルファ剤投與にはアルカリ剤の添加は殆んど行つていない。但し水分攝取に關しては1日量2000～3000ccを目標とし、特に夏季には慎重にし、茶、コーヒーの類を薦めた。これだけの注意で著者は未だ重篤な泌尿器科的副作用を認めた事がない。サルファ剤治療を論ずるものは必ずアルカリ剤の添加を説いているが、著者は重曹或はクエン酸曹達を添加したが爲めに悪心、嘔氣、嘔吐を來たし、反つてサルファ剤を單獨に與えて服用を繼續し得た例を屢々經驗した。茲にアルカリ剤添加を必ずしも必要としない混合サルファ剤が問題となる。

混合サルファ剤に關しては著者が既に1947年に ST, SD 及び SMD の3種を種々組合せた混合劑の基礎的實驗に就き演述し、又その文獻的考察並に淋疾治療に就ては著者等(岩崎・黒川, 1949)¹¹⁾がその効果副作用の點より優秀なることを報告した所である。併しその後混合サルファ剤が單獨サルファ剤に比較し副作用の點に於て優れりとする Lehr(1946, 1947)⁴⁵⁾⁴⁶⁾, Lehr, Slobody & Greenberg(1946)⁴⁷⁾, Frisk(1947)⁴⁸⁾, Frisk, Hageman, Helander & Sjögren(1947)⁴⁹⁾等に對して、Zeller, Hirsh, Sweet & Dowling(1948)⁵⁰⁾, Carrol(1948)⁵¹⁾及び Garb & Janoff(1949)⁵²⁾等は異論を唱えている。Zeller 等は混合劑と單獨劑とを比較して腎障礙に關しては兩者に差異なく、反つて前者に發熱、發疹、結膜炎等が多く認められたという。Carrol 等は混合劑使用の際はその成分による過敏反應が起つた場合、その成分サルファ剤のいづれによるものか判別し難く、それよりも SD を單獨にて重曹を充分に添加して投與すべきであるとし、又投與量と排泄量の比較計算から混合劑が結晶尿を防ぎ得るという事は屢々否定的であるとして反對している。それにも拘らず著者等の實施せる混合サルファ剤治療の成績は極めて良好であつた。又著者は重曹等添加せずして、そのまゝ服用し得るサルファ剤を優秀なりと考え度い。混合劑にて過敏反應を來たした場合、その成分のいづれが原因であるか判別し難く、爲に有能

第1表 尿路感染症に對する各種サルファ劑の效果及び副作用

サルファ劑	摘 要	症例數	臨床的効果			副作用				備 考		
			治癒	有効	無効	泌尿器科 的副作用 尿中結 晶顯微鏡 的血尿	その他の副作用	發生率(%)				
Marfazol		12	8	3	1	1*	0	食思不振及び頭重 胃不快感	1* 1	2/12	16.7	速 効
Elkosin		3	1	2	0	0	0		0	0/3	0	作用は緩徐
Sulphadital		14	7	5	2	1	0	食思不振	2	3/14	21.4	速 効
Trisulfa		3	1	2	0	0	0		0	0/3	0	
Phthalidine		9	1	4	4	0	0		0	0/9	0	
Thiasin		17	10	6	1	0	0	白血球減少	1	1/17	5.9	速 効
Thiasin-Li 鹽		6	0	4	2	0	0	發疹 腹痛 頭痛及び惡心	1 1 1	×) 3/8	37.5	
Hydrazino- sulfathidzole		5	3	2	0	0	0	輕度の脱力感及び 指尖のしびれ感	1	1/5	20.0	作用は緩徐
Sulfanilyl-thiourea		7	5	2	0	0	0		0	0/7	0	速 効
Supronal		6	2	4	0	0	0		0	0/6	0	速 効

×) 症例數 8 例中には、他の抗生物質を併用せるもの 2 例を含む。

第2表 淋疾に對する各種サルファ劑の效果及び副作用

摘 要 サル ファ剤	症例數	臨 床 的 効 果			副 作 用			發生率(%)		
		治癒	無効	治癒率 (%)	泌尿器科的副 作用		その他の副作用			
					尿中結晶	顯微鏡 的血尿				
ST	23	18	5	77.4	3(1)*	1*	頭重 頭痛及び胃不快感 胃部不快感 發疹及び眼瞼緣炎	2 2 1* 1	8/22	32.0
SMT	10	4	6	40.0	4(1)*	1	頭重	1	5/10	50.0
SD	21	16	5	76.2	3(1)*	3(1)*	頭重 頭重及び盜汗 高度の食慾減	1 1* 1	7/23	30.4
SMD (重曹等量加)	12	6	6	50.0	0	2	惡心嘔吐	1	3/13	23.0
ST, SD 等量混合剤	11	8	3	72.7	2(1)*	0	頭痛	1*	2/13	15.4
ST, SMD 等量混合剤	2	1	1	50.0	0	0		0	0/2	0
Sdl	17	12	5	70.6	2	0	下腹部不快感 惡心	1 1	2/21	19.0
Marfazol	5	1	4	20.0	2*	1*	頭痛 惡心及び腹部不快感 頭重及び食思不振	2* 1 1	4/5	80.0
Trisulfa	2	0	2	0	0	0		0	0/2	0
Elkosin	3	0	3	0	0	0		0	0/3	0
Phthalidine	2	0	2	0	0	0		0	0/2	0

×) 副作用の症例數は途中より不參のものを含む故に増加している。

ST: Sulfathiazole, SMT: Sulfamethylthiazole, SD: Sulfadiazine, SMD: Sulfamerazine,
Sdl: Sulphadital

な成分サルファ劑の全部を捨てざるを得ない事は
全く不利であるとする論に對しては、著者は今日
に於て SD, ST は或 SMD に強く執着する必要
はないと考える。即ち Gantrosan あり, Supronal

あり, Badional ありそれ等のいづれを選ぶことも
可能であるからである。

各種サルファ劑の臨床成績を比較觀察する爲
に、それら藥劑の效果及び副作用を數字を以て表

わした(第1, 2表). これは各薬剤の優劣を決定する基礎と爲し得るが, これのみによつて結論する事には無理がある. 即ち各薬剤を使用せる症例數に差異があり, 又投與せる症例は個々に觀察する時それぞれ治療の難易があるからである. 従つて以上の材料を以て各種サルファ剤の優劣を決定するには上記臨床成績表を基本とし, それに個々症例の治療の難易を參酌すべきである. 併し乍ら簡単な疾病例えば細菌感染による急性膀胱炎或は腎盂炎等の治療成績は比較觀察のよき材料となる. 茲に挙げた薬剤の治療成績中には少數例のものがあるが, これに對して著者はサルファ剤の効果を識る爲には選擇せる症例の數例に對し使用して詳細に觀察するならば, その薬剤の效果の大體を推測して大過なきものと考えている.

結 論

1) サルファ剤治療に於て指針となるべき血中濃度測定に關して, 極めて簡單なる簡易測定法サルファテストを考案した.

2) 混合サルファ剤に就き基礎的實驗を實施し Sulfathiazole, Sulfadiazine 及び Sulfamerazine を種々組合せたる混合劑は極めて安定なコロイド溶液となることを發見し, 又泌尿器科的疾患に應用してその効果及び副作用の點より推奨すべきものなることを強調した.

3) サルファ剤の唾液, 尿道膿, 前立腺分泌液及び精液中への移行を調査した.

4) 急性膀胱炎のサルファ剤治療にば 1 日量 3 ~ 5 g, 2 ~ 4 日間經口投與を適當とし, 尙これにて效少きものに對しては膀胱洗滌後 3000 倍硝酸銀液の注入が著效を奏することを認めた.

5) サルファ剤は經口投與を本則とし, 注射投與は從とすべき著者の見解を述べた.

6) 淋疾治療に於ける各種サルファ剤の血中濃度より見たる投與方法を研究し, 日常生活に支障なき事を考慮に置き, 最良と考えられる投與方法を各劑に就き決定した.

7) 泌尿器科的疾患に對して 16 種のサルファ剤を使用してそれ等の效果及び副作用を比較觀察した結果,

尿路感染症に對しては 10 種のサルファ劑中, 優秀性を認めたものは Sulfathiazole, Sulphadital, Marfazol, Thiasin, Sulfanilylthiourea, Supronal 等である.

淋疾に對しては 11 種のサルファ劑中, 優秀性を認めたものは, Sulfathiazole, Sulfadiazine, Sulphadital 及び Sulfathiazole • Sulfadiazine 等量混合劑等である.

主要文獻

- 1) Long & Bliss: The Clinical and Experimental Use of Sulfanilamide, Sulfapyridine and Allied Compounds. 1939. — 2) 土屋・大森・神藤・佐藤: 體性, 27, 907, 1940. — 3) 土屋・大森・神藤: 體性, 29, 67; 29, 141, 1942. — 4) 山本欽三郎: 體性, 29, 76, 1942. — 5) 山本欽三郎: 體性, 29, 424; 29, 489; 29, 550, 1942. — 6) 櫻根好之助: 日泌尿會誌, 38, 61, 1947. — 7) 市川篤二: 性病の最新化學療法, 中央醫書出版社, 1947. — 8) 市川篤二: 性病の臨床と公衆衛生, 廣川書店, 1948. — 9) 市川篤二: Yamanouchi News, No. 2, 1948. — 10) 岩崎太郎: 化學とホルモン, 1, 63, 1948. — 11) 岩崎・黒川: 性病, 34, 71, 1949. — 12) 土屋文雄: 日本醫師會雜誌, 23, 224, 1949. — 13) 市川・岩崎・岸本: 東京醫事新誌, 67, 9, 19, 1950. — 14) 土屋文雄: 治療, 33, 5, 48, 1951. — 15) 樋口謙太郎: 臨床と研究, 24, 12, 33, 1947. — 16) 西谷・小原・加藤: 臨床皮膚泌尿科誌, 1, 4, 194, 1947. — 17) 岩崎太郎: 日泌尿會誌, 41, 198, 1950. (昭和 22 年關東東北連合地方會). — 18) 岩崎太郎: 日泌尿會誌, 39, 66, 1948. (總會演說抄録). — 19) Fosbinder & Walter: J. Am. Chem. Soc., 61, 2032, 1939. — 20) Pool & Cook: Proc. Staff Meeting, Mayo Clinic, 15, 113, 1940. — 21) Culp, O.S.: J. Urol., 44, 116 & 367, 1940. — 22) Burkholder & Bang: J. Urol., 44, 541, 1940. — 23) Burkland & Satterthwaite: (Ref. Abshous & Tankin: J. Urol., Vol. 56, No. 6, December. 1946). — 24) Long, Haviland, Edwards & Bliss: J.A.M.A., 115, 364, 1940. — 25) Gsell: Schweiz. Med. W., 16, 342, 1940. — 26) Arnett: J. A. M. A., 115, 362, 1940. — 27) Knoll & Cooper: Urol. & Cur. Rev. XLIV, No. 5, 292, 1940. — 28) Reinhold, Harrison & Schwarz: A.J.M.S., 119, 393, 1940. — 29) Helmholz, H.: J. Urol., 46, 322, 1941. — 30) Carrol, Kappel, Lewis: Urol. & Cut. Rev. p. 421, July, 1940. — 31) Reinhold, Flippin, Schwarz & Domm: A.J.M.S., 201, 106, 1941. — 32) Satterthwaite, Hill & Young: J. Urol., 46, 101, 1941. — 33) La Towsky, Baker, Knight & Charles: J. Urol., 46, 89, 1941. — 34) Erwin Neter: J. Urol., 46, 95, 1941.

- 35) Satterthwaite, R.H.: J. Urol., **49**, No. 2, 1943. —36) Ambrose, Griswold & Hamilton: A. J.M.S., **205**, 376, 1943. —37) La Towsky: (Ref. Abeshous et al: J. Urol., **56**, No. 6, December, 1946). —38) 市川・川井: 日泌尿會誌, **38**, 64, 1947. —39) Roblin, Williams, Winnek & English: J. Am. Chem. Soc., **62**, 2002, 1940. —40) Welch, Mattis, Latven, Benson & Shiels: J. Pharm. Exp. Therap., **77**, 357, 1943. —41) Silber & Clark: Arch. Biochem., **10**, 9, 1946. —42) Murph, Clark & Flippin: A. J. Med. Sci., **205**, 717, 1943. —43) Flippin, Geffer, Domm & Clark: A.J. Med. Sci., **206**, 211 & 216, 1943. —44) Abeshous & Tankin: J. Urol., **56**, No. 2, Dec., 1946. —45) Lehr, D.: J. Urol., **55**, 548, 1946. —46) Lehr, D.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **64**, 394, 1947. —47) Lehr, Slobody & Greenberg: J. Pediat., **29**, 275, 1946. —48) Frisk, A.R.: Internat. Med. Digest, **50**, 215, 1947. —49) Frisk, Hageman, Helander & Sjögren: Brit. Med. J., **4**, 7, 1947. 醫學のあゆみ **4**, 209, (抄). —50) Zeller, Hirsh, Sweet & Dowling: J. A.M.A., **136**, 8, 1948. —51) Carrol, W.: Annals of Internal Med., **29**, 533, 1948. —52) Garb & Janoff: J.A.M.A., **139**, 1294, 1949. —53) Gsell, O: Schweiz. Med. W., **74**, 1095, 1944. —54) Graeflin & Maire: Schweiz. Med. W., **75**, 1051, 1945. —55) 武田徳晴: 臨床, **4**, 2, 1, 1951. —56) 武田・前島: 東京醫事新誌, **68**, 2, 6, 1951. —57) 武田他3名: 東京醫事新誌, **68**, 3, 1, 1951. —58) 不破龍登代: 藥局, **2**, 1, 4, 1951. —59) 不破龍登代: 藥局, **2**, 2, 7, 1951. —60) Treatment of Infectious Diseases with Sulfonamide Drugs. War Department Technical Bulletin. 1945. —61) 土屋・川村: 皮尿誌, **46**, 5, 452 (1939). 日泌尿會誌, **32**, 521, 1942. —62) 川村太郎: 日泌尿會誌, **29**, 3, 1940. —63) 土屋文雄: 日泌尿會誌, **29**, 5, 1940. —64) 有賀光俊: 北海道醫誌, **19**, 124, 1941. 日泌尿會誌, **29**, 436, 1941. —65) 有賀・田原: 北海道醫誌, **19**, 998, 1941. —66) 林良作: 日泌尿會誌, **23**, 4~5, 1942. —67) 金上・田原: 日泌尿會誌, **33**, 41, 1942. —68) 川村太郎: 日泌尿會誌, **35**, 3, 87, 1943. —69) 西村孝四郎: 東京醫學會誌, **57**, 10, 39, 1943. —70) 津田・松永: 藥學雜誌, **62**, 362, 1942. —71) 津田・松永: 藥學研究, **20**, 4, 1, 1948. —72) 津田・松永: 藥學, **2**, 1, 12, 1948. —73) 下澤・吉田: 化學の領域, **2**, 1, 12, 1948. —74) 市川・岩崎: 化學とホルモン, **1**, 264, 1948. —75) Marshall, Emerson & Cutting: J. A. M. A., **108**, 933, 1937. Science, **85**, 202, 1937. —76) Williams, Splatt & Jakolowicz: Med. J. of Australia, Ref. J.A.M.A., **114**, 1599, 1940. —77) Vest, Hill, Harril & Pitts: J. Urol., **40**, 698, 1938. —78) 市川・岩崎: 日泌尿會誌, **41**, 238, 1950. —79) 市川篤二: 日泌尿會誌, **40**, 45, 1949 (總會特別講演). —80) 土屋・川村: 皮尿誌, **46**, 452, 1939. —81) 黒田通: 體性, **29**, 207, 1942. —82) 山田・鈴木: 體性, **29**, 647, 1942. —83) Brickhous, Lepper, Stone & Doling: A. J. M. S., **218**, 133, 1949. —84) Narins, L.: J. Urol., **59**, 92, 1948. —85) Fergusson, Reinhold & Wrigley: Lancet, **2**, 961, 1948. —86) Rogers & Colby: J. Urol., **59**, 659, 1948. —87) Thompson: J. Urol., **62**, 892, 1949. —88) Brickhous et al: A.J.M.S., **218**, 133, 1949. —89) Carrol, Allen & Flynn: J.A.M.A., **142**, 85, 1950. —90) Carrol, Allen & Flynn: J.A.M.A., **142**, 89, 1950. —91) 白羽彌右衛門: 最新醫學, **5**, 86, 1950. —92) 向井他3名: 臨床醫學, **35**, 3, 1, 1951. —93) 八田他8名: 生體の科學, **2**, 114, 1950. —94) 第36回日本泌尿器科學會總會一般演說抄録: 日泌尿會誌, **39**, 66, 1948.