Sulfamethomidine の基礎的, 臨床的研究

新潟大学医学部泌尿器科教室 研究生 荒 井 潔
 (主任: 高安久雄教授) 助手 梁 取 春 夫
 新潟鉄道病院 金 沢 裕
 倉 又 利 夫

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULFAMETHOMIDINE

Kiyoshi Arai and Haruo Yanadori

From the Department of Urology, Niigata University School of
 Medicine, Niigata

(Director: Prof. H. Takayasu)

Yutaka Kanazawa and Toshio Kuramata

Niigata Railway Hospital

結 言

Sulfa 剤は諸種抗生物質の出現によつて一時等閑に附されていたが, その後抗生物質にショックその他の副作用が見られたり, 耐性菌が発現したり, 或は広く強いスペクトルを持つ新しい抗生物質の出現が余り見られない等の理由によつて, 改めて化学療法剤の一部を占めるべくその使命が重視されて来るに到つた。殊に近時急速に出現した所謂 longacting sulfadrug は在来の Sulfa 剤が持つていた頻回投与のわずらわしさがなく, 又投与量も少くてすむ為各科領域に広く用いられている。著者の1人荒井等は既にこれら longacting sulfa剤の1つである Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxine 等に就てその臨床効果を報告し, 金沢等は別にこれらの基礎的研究を行つて発表した。今回我々は Sulfamethomidine について2~3の基礎的及臨床的検討を行つたのでここに報告する。

Sulfamethomidine に就て

Sulfamethomidine (2-Methyl-4-methoxy-6-Sulfanilamide-1,3-diazine) は下記の如き構造を有し, 僅かに苦味のある無色無臭, 柱状結晶の粉末で融点 146°C, Na 塩, ethanolamine 塩は水に容易に溶解する。

抗菌性は広いスペクトルを有し sulfadimethoxine に

匹敵するといわれ, 結核菌にも有効で青木等は人型結核菌 H₃₇R_v 株に対する最少発育阻止濃度は10~12.5γ/cc で他の Sulfa 剤より一段低いという。

血中濃度その他に就ては後に我々の実験について詳述する事として, 臓器内分布に就てはラットで4~6時間後急速に高濃度を示し, 16時間で脱離するという。濃度は Sulfaisomidine より高く脳中への移行も良好で, 殊に腎への集積は血中と同様に高く長く尿中への排泄の良好な事を示すという。

実験成績

I) 吸収及び排泄

健康成人に Sulfamethomidine (以下 Sm と略す) を種々の量に頓用又は連用せしめて, 夫々の血中濃度及尿中排泄量を Bratton-Marshall 法で測定した。

第1図 スルフアメソミジン1g頓用

第1表 尿中排泄量

		24h (mg)	48h (mg)	平均アセチル化率 %
1.0 g 頓用	total	688.0	256.8	29.7%
	free	509.6	163.8	
0.75 g 頓用	total	536.8	195.1	26.5%
	free	419.2	119.0	
0.5 g 頓用	total	381.4	102.2	23.3%
	free	281.8	88.8	

第2図 0.75 g 及 0.5 g 頓用時

1) 1.0 g 頓用時 (第1図) この例に於ては2時間で最高値に達し10.1mg/dlを示したが、その後の血中濃度の減少は緩徐で24時間で 5.1mg/dl, 48時間で尚 2.9mg/dlを示した。尿中には24時間で 688mgが排泄され、48時間で計 944.8mgが排泄された。アセチル化率は29.7%であった (第1表)。

2) 0.75 g 及 0.5 g 頓用時 (第2図) 4時間で最高に達し、夫々 7.9mg/dl, 5.3mg/dlを示したがその後の減少はやはり緩徐で、24時間で夫々 4.3, 2.8mg/dl, 48時間で夫々 2.0, 1.5mg/dlを示した。尿中には24時間で夫々 536.8, 381.4mgを、48時間で夫々計 538.2, 483.6mgが排泄された。アセチル化率は夫々26.5%, 23.3%であった (第1表)。

3) 初回 1.0 g, 以後 0.5 g 24時間ごと連用時、及び初回0.75 g, 以後 0.5 g 24時間ごと連用時 (第3図), 初回 1.0 gを服用すると、4時間目に血中濃度は 8.8mg/dlに至り、24時間で 5.0mg/dlを示した。この時 0.5 gを服用せしめるとその8時間後 (投薬開始後32時間) では 9.2mg/dlと初回1.0 g投与後の8時間値より高い値を示した。以後同様に24時間ごとに 0.5 g宛服用せしめると大体最高時の血中濃度は 8 mg/dl前後を、又最低時の血中濃度は 5 ~ 6 mg/dl前後を維持し、略と一定した曲線が得られた。初回0.75 g以後 0.5 gの連用時に於ては、初回 1.0 g投与法に比して稍と曲線が下廻るが略と同様の結果が

第3図 初回 1.0 g, 0.75 g 頓用後 1日1回 0.5 g 連用 (3日間)

得られた。

Ⅱ) 生物学的活性濃度

金沢・倉又は薄層 Cup法によるSulfa 剤の生物学的活性濃度測定法並びに生物学的測定による Sulfa 剤の蛋白結合率測定法につき報告し、Sulfaisoxazole, Sulfamethoxypyridazine, Sulfadimethoxine, Sulfaisomezole, Sulfamethizole 投与時の血漿中、尿中生物学的濃度測定成績に就いて発表した。今回は Smについても本法による測定が可能であるかを検討した。

1) 測定法の検討：Sulfa 剤に感性を示す2~3の菌株について薄層 Cup 法を行い、阻止円の大きさを比較し、第2表の様に従来の Sulfa 剤と同様大腸菌K12株が最も鋭敏であることを知った。そこで K12株24時間培養液を0.02%の割りに感性ディスク用培地 (Mueller-Hinton 金沢変法培地) に加え、5 ml 宛シャーレに固め、Buffer 及び血清稀釈検体について Cup 法を行い、6時間氷室に放置後14時間培養し、T.T.C 溶液を注加して阻止円を計測した。第4図のように薬剤の対数濃度と阻止円直径の間には直線関係が成立し、測定下限は 0.2 mcg/ml (0.02mg/dl) で Sm についても他の Sulfa 剤と同様測定可能なことが認められた。

2) 測定成績：Sm 服用中の人の血漿の生物学的活性

第2表 供試菌株と阻止円の関係 (Sulfamethomidine)

濃度mcg/ml	20	5	1.25	0.31
菌株				
Staph. 209P	0	0	0	0
E. Coli K ₁₂	32×32	21×21	18×18	±
E. Coli O ₅₅	19×19	0	0	0
E. Coli NIHJ	0	0	0	0
B. Sub. PCI 219	0	0	0	0

第4図 薬剤濃度と阻止円の関係
Sulfamethomidine

第5図 Sulfamethomidine 血漿中濃度

濃度を Bratton-Marshall の比色定量と並行して測定し、一部にはセロハンバッグ透析法により非蛋白結合型を求めた。

血漿中活性濃度は遊離型と非蛋白結合型の中間にある傾向がみられた。しかし一部には遊離型を上まわり、或は非蛋白結合型より低い成績もえられたが、その差は少く実験誤差範囲内にあつた(第5図)。

尿中濃度は第6図の様に服用開始時、即ち尿中濃度の低い際は活性濃度と遊離型濃度の差は少ないが、継続服用中など尿中に高濃度に排泄される際は両者の差が大きくなり、Bratton-Marshall法で呈色しても活性度の低い物質が多いことが推定され、金沢等が Sulfadimethoxine に

第6図 Sulfamethomidine 尿中濃度

第3表 蛋白結合率測定成績

測定法 濃度	生物学的 的方法	セロファンバッグ透析 B.M. 法
5mg/dl	48%	67.3%
15mg/dl	34%	61.2%

於て得た成績に近似していた。

Sm の血漿蛋白との結合率を、金沢等の報告した方法、即ちあらかじめ20倍に稀釈した血漿に Smを加えたものと、血漿に Smを加えてから20倍に稀釈したものととの力価の差から蛋白結合率を求め、これをセロハンバッグ透析法の成績と比較した。第3表の様に生物学的測定法では化学的呈色法に比して低い価が得られたが、生物学的方法では稀釈して測定するので解離度の影響が加わっているためとも考えられた。従つて本剤の血漿蛋白との解離度は比較的高い傾向があることが推定された。

臨床成績

我々は泌尿器科領域に於ける Smの効果を見ようとして、急性膀胱炎17例、非淋菌性尿道炎2例、慢性前立腺炎2例、計21例に就て Sm内服療法を行った。

投与法は 初日 1.0 g又は 0.75 g頓用、2日目からは 0.5 g 24時間ごとの頓用を行わしめ、その投与量は総量の最少1.25 g、最大8.75 gを3乃至17日の間に投与した。

その結果は第4表に示す様に、急性膀胱炎のみについて

第 4 表

症例	性	年齢	病 名	起炎菌	投 与 法		投 与 量		自覚症消失 失菌消失 迄の 日数	効果	副作用
					初回量 g	継続量 g	日数	総量 g			
1	♀	30	急性膀胱炎	大腸菌	1.0	0.5	11	6.0	5日	全治	
2	♀	14	急性膀胱炎	葡萄球菌	1.0	0.5	5	3.0	3日	全治	軽度食思不振
3	♂	42	急性膀胱炎	大腸菌	1.0	0.5	9	5.0		無効	—
4	♀	64	急性膀胱炎	大腸菌	1.0	0.5	10	5.5	5日	全治	—
5	♂	32	急性膀胱炎	大腸菌	1.0	0.5	8	4.5	8日	全治	—
6	♂	26	急性膀胱炎	大腸菌	1.0	0.5	8	4.5	4日	全治	—
7	♀	51	急性膀胱炎	葡萄球菌	1.0	0.5	9	5.0	5日	全治	軽度眩暈
8	♀	38	急性膀胱炎	変形菌	1.0	0.5	10	5.5		無効	—
9	♂	36	急性膀胱炎	大腸菌	1.0	0.5	9	5.0	6日	全治	—
10	♀	18	急性膀胱炎	大腸菌	1.0	0.5	10	5.5	8日	全治	—
11	♀	29	急性膀胱炎	大腸菌	1.0	0.5	9	5.0	5日	全治	—
12	♂	30	急性膀胱炎 尿道炎	大腸菌	1.0	0.5	8	4.5	8日	全治	—
13	♀	36	急性膀胱炎	大腸菌	0.75	0.5	9	4.75	3日	全治	—
14	♂	22	急性膀胱炎	葡萄球菌	0.75	0.5	8	4.25		無効	—
15	♀	29	急性膀胱炎	大腸菌	0.75	0.5	10	5.25	8日	全治	—
16	♀	35	急性膀胱炎	大腸菌	0.75	0.5	3	1.25		有効	嘔吐
17	♂	47	急性膀胱炎	大腸菌	0.75	0.5	8	4.25	6日	全治	—
18	♂	30	非淋菌性尿道炎	大腸菌	1.0	0.5	11	6.0	9日	全治	—
19	♂	38	非淋菌性尿道炎	葡萄球菌	0.75	0.5	17	8.75	11日	全治	—
20	♂	69	慢性前立腺炎	双球菌	1.0	0.5	5	3.0		無効	—
21	♂	40	慢性前立腺炎		1.0	0.5	5	3.0		無効	—

て見れば17例中14例に有効で有効率82.4%，全例については21例中有効16例で有効率76.2%であつた。急性膀胱炎に於て自覚症が消失するまでの日数，或は尿中から菌の消失するまでに要した日数は，有効例に於ては最少3日，最大11日で，平均 6.3日であつた。

副作用としては1例に悪心，嘔吐があつて投薬を中止したが，その他には極めて軽い食思不振1例，初回 1.0 g 投与時の軽い眩暈1例があつたのみで，皮疹，血尿，結晶尿その他の重篤な副作用は全く見られなかつた。

考 按

Sulfa 剤は既に緒言でも述べた様に，化学療剤の1つとして重要な使命を果しているが，その作用機序を考える上に大切なことは，薬剤の生体内に於ける動態である。即ち Sulfa 剤は体内で一部はアセチル化されて遊離型とアセチル型に別れ，更に遊離型の一部は血清蛋白と結合して蛋白結合体と非蛋白結合型とに別れる。このアセチル型と蛋白結合型とは（更に Sulfadimethoxine に於けるグルクロン酸抱合体も加えて）このま

ゝの型では細菌に対して不活性であるといわれて居り，従つて最終的に体内の Sulfa 剤はその作用の面から見て細菌に対する活性型と不活性型とに別けられると思う。

Sulfa剤の血中濃度の化学的定量法(Bratton-Marshall法，津田法等)が如何なる意味を有するかは屢々論じられている所で，薬剤の吸収及排泄の状態を知る1つの手段として，或は薬剤の優劣を示す1つの基準としては誠に有意義ではあるが，その値がそのまま細菌に対して活性な薬剤の濃度を現わすものでないことは明らかである。

一方従来抗生物質に行われて来た生物学的活性濃度測定法は，これをそのまま Sulfa剤に適用することが，培養基中に含まれた Sulfa 剤拮抗物質の為不可能とされていたが，著者等の内金沢，倉又は Sulfa 剤拮抗物質の少ない市販の Mueller-Hinton 変法培地を用いて菌の発育を良好にし，薄層カップ法を行つて精度を上げ，Sulfa 剤に生じ易い阻止円境界の不鮮明を防ぐ為に接種菌量を検討して決定し，更に T.T.C. 呈色法を併用して常に低

濃度まで計測するのに充分な阻止円を得る生物学的測定法を考案して既に発表した。この方法も稀釈中蛋白結合体の解離により、真の活性濃度より幾分高い値が出るのではないかという危慮はあろうが、体内に於ける Sulfa 剤の真の抗菌力に極めて近い値が得られるものと云えよう。

今回我々はこの化学的測定法と生物学的測定法の両者を併用して Sm の血中濃度、尿中排泄量、血漿中及尿中の活性濃度を測定した。その結果を見ると本剤は吸収が極めて早く排泄は緩徐で長く血中に有効濃度を保ち、活性濃度も亦これと良く併行して、持続性 Sulfa 剤として優秀な性質を有することが明らかとなった。

又 Sulfa 剤の血清蛋白結合率について見るに血中に於て蛋白と結合状態にある Sulfa 剤は細菌に対して不活性であるから、例えそれが可逆性であるにせよ結合率の低い方が有利であることは論を待たない。我々の実験では本剤の蛋白結合率はセロフテンバッグ法の値が 60~70% を示したが、これは真下等、酒井等の報告による他の持続性 Sulfa 剤のそれと比較すると、Sulfaisomezol (50%程度) と他の持続性 Sulfa 剤 (80~90%) との中間に位する。又金沢等の方法による生物学的蛋白結合率測定法に於てもその解離度の高いことが推定された。これらの点に本剤の 1 つの特長が同われる。

更に本剤の泌尿器科領域に於ける臨床成績に就て、新島は膀胱炎 6 例中 4 例治癒 2 例有効、尿道炎 3 例中 2 例に有効といい、稲田等は急性膀胱炎 7 例中 5 例に著効、2 例に有効、慢性膀胱炎 3 例中 2 例に有効、腎盂炎 3 例中 2 例に有効、尿道炎 2 例中 1 例に有効であつたと述べている。我々の経験では急性膀胱炎 17 例中 13 例が治癒し、他の 1 例も有効、慢性前立腺炎 2 例、尿道炎 2 例を合わせた全症例 21 例中では 16 例に有効であつた。これは我々が Sulfa 剤に期待する臨床効果として充分満足し

うる値を示すものである。

副作用として稀に皮疹、食思不振等の報告もあるが、我々の経験では極めて少く殊に重篤な副作用は全く見られない。従つて本剤は持続性 Sulfa 剤の 1 つとして優れた臨床的価値を有するものと考えらる。

結 語

1) Sulfamethomidine は吸収が早く排泄が緩徐で血中に長く有効濃度を維持し、優れた血中濃度曲線を示した。

2) 本剤の生物学的活性濃度は血中に於て、遊離型と非蛋白結合型との中間にある傾向が見られた。

3) 本剤の血漿蛋白結合率は比較的 low、その解離度は高いと推定された。

4) 急性膀胱炎 17 例に使用して 14 例に著効、慢性前立腺炎、尿道炎にも有効で、臨床的にも充分期待し得る成績を挙げ得た。

本稿を終るに当り御指導御校閲を賜つた高安教授に感謝し、御協力下さつた教室員諸氏に謝意を表する。尚使用した Sulfamethomidine は田辺製薬のメトフアジンである。

文 献

- 1) 青木隆一他：内科の領域，8, 766, 1960.
- 2) 荒井潔他：臨床皮泌，14, 179, 1960.
- 3) 稲田務他：泌尿器科紀要，7, 153, 1961.
- 4) Davis B.D et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 51, 283, 1942.
- 5) Davis B.D.: J. Clin. Invest., 22, 753, 1943.
- 6) 黒田善雄：Chemotherapy, 6, 343, 1958.
- 7) 金沢裕他：Chemotherapy, 8, 407, 1960.
- 8) 金沢裕他：Chemotherapy, 8, 478, 1960.
- 9) 真下啓明他：最新医学，15, 1873, 1960.
- 10) 新島端夫：Chemotherapy, 8, 512, 1960.
- 11) 酒井克治他：最新医学，14, 3139, 1959.