

尿路感染症に対する Methofadin の応用

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任 重松 俊教授）

古 野 干 城
栗 林 忠 央
飯 田 収

APPLICATION OF METHOFADIN ON URINARY INFECTIONS

Tateki FURUNO, Tadao KURIBAYASHI and Osamu IIDA

From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Director : Prof. S. Shigematsu)

Upon single oral administration of 1gm. of Methofadin (=Sulfamethomidine) to healthy human subjects, the blood level of Methofadin reached its peak (10.1mg./dl as free form) in 4 hours, and was found to be 6.2mg./dl (free form) after 24 hours. This result indicates clearly that the absorption of Methofadin is satisfactory and the effective blood level is maintained for a long duration.

Methofadin, initially 2gm. subsequently 1gm. at 24 hour intervals in an average total dose of 6.3gm., was given orally for an average of 4 days to 3 cases of acute urethritis, 11 cases of acute cystitis, and 1 case of acute pyelitis. Of these 15 cases of the urinary infections, 40% obtained marked improvement, 46.6% satisfactory improvement and 13.3% fair improvement without unsuccessful case. In this clinical trial no side effect of the drug was seen at all.

It seems reasonable to conclude from whole results that Methofadin provides several outstanding properties as, for example, rapid absorption, prolongation of effective blood concentration, minimal incidence of acetylated form in blood and urine etc.

緒 言

1954年 Domark のプロントジールの発見以来、多数のサルファ剤が相次いで発見され、臨床各領域に用いられて、一時は化学療法剤の王座を占めて居たのであるが、ペニシリンに端を発した一連の抗生物質の発見に依り、一時、サルファ剤は全く其の影をひそめた感があつた。

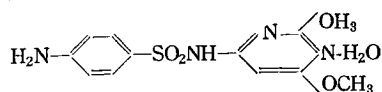
併し最近抗生物質の乱用から耐性菌の激増、菌交代現象などをはじめとした種々の障害が出現するに及び、再びサルファ剤に注目の目が向けられる様になつた。

殊に最近 long acting なサルファ剤が登場する様になつたのは周知の事実である。

我々もこれ迄数種の持続性サルファ剤に就いて、これを尿路感染症に応用し、逐次その結果を報告して来たが、今回は田辺製薬より長時間作用、持続性サルファ剤 Methofadin の提供を受け、これを尿路感染症に試用する機会を得たので、少数例ではあるが其の成績を報告する。

血中濃度及び尿中排泄量

Methofadin は一般名スルファメトミジンと云い次の如き構造式で示される。



我々は本剤を尿路感染症の治療に用いるに当り、健

健康成人3例に就いて、1.0g 1回経口投与を行い24時間に亘り血中濃度及び尿中排泄の推移に就いて検討した。血中及び尿中の遊離型及び総量の定量を津田氏法の下沢変法に準じ、光電比色計を用いて行つた。本剤の既知濃度に於ける透過率は第1図の如く原点を通る殆んど直線に近いカーブを得たので此れを標準グラフとして測定した。

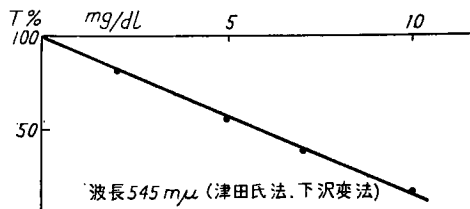


図1 透過率標準カーブ

次いで1.0g 経口投与に依る各時間に於ける血中濃度は第2図に示す如く、投与後4時間で最高濃度(全量 11.5mg/dl)(遊離型 10.1mg/dl)に達し、24時間後遊離型 5.2mg/dl の濃度を保つて居た。

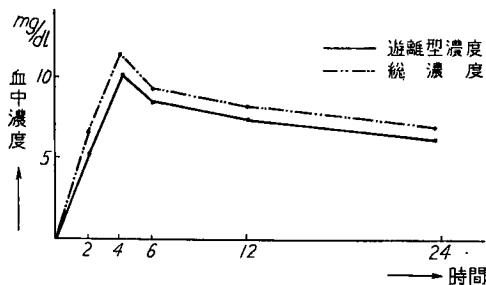


図2 Methofadin 1.0g 経口投与後血中濃度

一方1.0g 経口投与に依る尿中排泄量は第3図に示す如く24時間後の尿中排泄総量は 336.7mg 遊離型総排泄量 270.6mg でありアセチル化率は19.7%であつた。

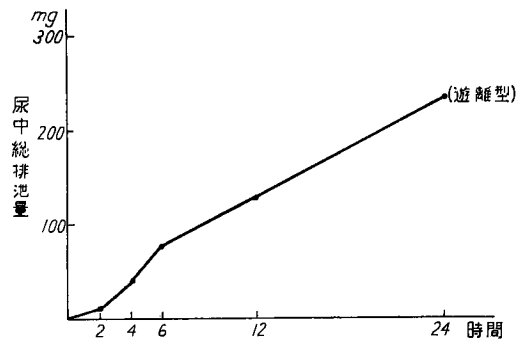


図3 Methofadin 1.0g 経口投与後尿中排泄量

臨床成績

臨床成績は別表に一括表示した。即ち尿道炎3例、膀胱炎11例、腎盂炎1例の計15例で何れも急性期の症例である。本剤の投与方法は、大部分の症例に初回2.0g、以後24時間毎に1.0gを投与した。投与日数は3～8日で平均4日であつた。又投与総量は4.5g～10g、平均6.3gであつた。

1) 尿道炎

尿道炎3例は何れも排尿痛を訴える症例で、殊に第3例は外尿道口より膿性分泌物が認められる急性期のものではあつた。3例中全例に初回2.0g、以後毎24時間1.0g 4～5日間連続投与を行つた。第1・2例は3

別表

NO.	年齢	性	診断	主訴	尿所見		投与法		投与後尿所見		自覚症状	副作用	効果
					膿球	細・菌	1日量(g)・ 投与期間(日)	総量(g)	膿球	細菌			
1	23	♂	淋疾後尿道炎	排尿痛	+	グ陽双球菌(+)	2×1 1×3	5	±	±	軽減	-	±
2	28	♂	"	"	+	"	2×1 1×4	6	±	-	"	-	+
3	23	♂	非淋菌性尿道炎	排尿痛 膿性分泌物	++	グ陽球菌(+)	2×1 1×4	6	±	-	消失 膿性分泌物認めず	-	+
4	39	♀	急性膀胱炎	排尿意頻 痛数	++	グ陰性桿菌(++)	1×1 0.5×7	4.5	±	±	軽減	-	+
5	26	♂	"	排尿痛	+	グ陽双球菌(+)	2×1 1×3	5	±	±	消失	-	+
6	23	♂	"	排尿痛 残尿感	+	"	2×1 1×4	6	±	±	軽減	-	±

7	24	♂	〃	排尿痛 頻尿	+	グ陰性桿菌(+)	2×1 1×5	7	-	-	殆んど 消失	-	+
8	23	♀	〃	排尿痛・頻尿 残尿感	+	グ陽双球菌(+) グ陰性桿菌(+)	2×5	10	±	-	〃	-	+
9	28	♀	〃	排尿痛・頻尿 終末血尿	+	グ陽球菌(+)	2×1 1×6	8	-	-	消 失	-	+
10	51	♀	〃	排 尿 痛 残 尿 感	+	グ陽双球菌(+)	2×1 1×5	7	±	±	軽 減	-	+
11	40	♀	〃	〃	+	グ陽双球菌(+) グ陰性桿菌(+)	2×1 1×4	6	±	±	軽 減	-	+
12	41	♀	〃	排 尿 痛	+	グ陽球菌(+)	2×1 1×5	7	-	-	消 失	-	+
13	24	♀	〃	排尿痛・頻尿 残尿感	+	グ陰性桿菌(+) グ陽球菌(+)	2×1 1×4	6	±	-	〃	-	+
14	40	♀	尿道カルンク ルス急性膀胱 炎	排 尿 痛 残 尿 感	+	グ陰性桿菌(+)	2×1 1×4	6	±	±	〃	-	+
15	72	♂	腎 孟 炎	発熱尿混濁	+	〃 (++)	2×3	6	+	±	下熱傾 向	-	+

日後自覚症状の軽減をみたが、第1例に於ては菌消失までには至らなかった。第3例は3日後自覚症状、尿所見は著しく改善され、5日後には尿道からの膿性分泌物も認められなくなり、尿中に僅かに膿球が認められる程度となった著効を奏した例である。

2) 急性膀胱炎

12例中何れも排尿痛、頻尿、残尿感などを訴えて来院したもので、3～4日間投与で自覚症状、尿所見の改善をみて居る。症例9 12は尿中にグラム陽性球菌が証明されたが、初回2.0g、以後毎24時1.0g、5～7日間連続投与を行つたが、5～7日後には、夫々自覚症状も消失し、尿中に菌も証明されず治癒した。

症例5 6・10には尿中にグラム陽性双球菌が証明された。何れも初回2.0g、以後毎24時1.0g 4～6日間投与したが、自覚症状が改善されたのみで菌の消失までには至らなかった。

症例4 7・14は尿中にグラム陰性桿菌が証明された。症例4には初回1.0g、以後毎24時0.5g投与を行い、他は同様の投与方法を行つた。症例7は6日後には自覚症状も完全にとれ、尿中に菌も証明されなくなった。症例4・14は自覚症状の改善を認めたが、菌の消失には至らなかった。

症例8 11 13は何れも尿中にグラム陽性双球菌及びグラム陰性桿菌が証明された。症例8 13に於ては、同様の投与方法で5日後には自覚症状、尿中細菌共に消失したが、症例11に於ては、尿中細菌の消失までには至らなかった。

3) 腎 孟 炎

腎盂炎は症例15の1例であつたが、本剤2.0g、24時間毎の大量投与を行つてみた。3日後には37°C 台の熱となり、下熱の傾向を示した。

以上、15例中著効6例（非淋菌性尿道炎1例、急性膀胱炎5例）、有効7例（淋疾後尿道炎1例、急性膀胱炎5例、腎盂炎1例）、稍有効2例（淋疾後尿道炎1例、急性膀胱炎1例）の成績を得た。

副 作 用

15例中全例に副作用と思われる不快な症状は認められなかった。

考 按

Methofadin に就いては、従来のサルファ剤に比較して吸収が早く、迅速に高い血中濃度に達し、血中濃度の維持は適度で蓄積傾向の心配なく、血中及び尿中アセチル化率も低く、尿中溶解性も高く、又従来のサルファ剤と同様にグラム陽性菌、陰性菌等広範囲に亘り抗菌力を有する等多くの判点が報告されている。

我々は前記の如く健康人に於いて1.0g 1回経口投与に依り各時前に於ける血中濃度及び24時間の尿中排泄状態に就いて検討した。即ち血中濃度は4時間で最高濃度10.1mg/dl（遊離型）に達し、24時間後で尚6.2mg/dl（遊離型）の値を示した。この事実からも吸収は良好でか

つ血中濃度維持も長時間に及ぶことが伺がわれる。

又尿中排泄状態に就いても24時間 270.6 mg (遊離型) 336.7mg (総量) でアセチル化率19.7%で極めて低い。

治療効果の点であるが、別表に示した如く15例中、著効6例、有効7例、稀有効2例、無効0、であつた。

この成績は治療効果の点に於いては決して不満足な成績ではないと考える。勿論、この成績は我々が選択的に新鮮な症例に使用したので、この成績をそのままこれらの慢性症に対して期待することは出来ないが、これらの成績から見て或る程度の期待は持てるものと思われる。

む す び

我々は新持続性サルファ剤 Methofadin に

就き、基礎的、臨床的実験を行つたが、本剤は吸収が早いこと、有効血中濃度の長時間維持、血中、尿中アセチル化率が低いこと、副作用が認められなかつたことなど優れた点を有し、今後、従来サルファ剤に代つて充分使用に耐え得るものと考ええる。

(稿を終るに当り御指導、御校閲を賜つた恩師、重松俊教授に深甚の謝意を捧げます。)

文 献

- 1) 青木隆一ほか：内科の領域，8：766，1960.
- 2) 青木隆一ほか：日本胸部臨床，20：133，1961.
- 3) 津田恭介：薬学雑誌，62：362，1942.
- 4) 稲田務ほか：泌尿紀要，7：153，1961.
- 5) 大越正秋ほか：新薬と臨床，10：741，1961.
- 6) 塩田憲三ほか：臨床と研究，37：1487，1960.