

Sulfonamid 劑投與後に於ける腔内 分泌液中への排泄に就て

Studies of the Excretion of the Sulfamins in the Vaginal Fluid
following its Administration

京都府立醫科大學産婦人科學教室(主任 山田教授)

研究科生 原 田 浩 Hiroshi Harada

内容目次

第1章 緒 言

第2章 實驗方法

第3章 實驗成績

第1節 濾紙法による測定

第1項 初回 2 gr 爾後 4 時間毎に 1 gr 宛投與せる
場合

第2項 初回 2 gr 爾後 2 時間毎に 1 gr 宛投與せる
場合

第3項 概 括

第2節 Kühnau 氏法による測定

第1項 初回 2 gr 爾後 4 時間毎に 1 gr 宛投與せる
場合

第2項 初回 2 gr 爾後 2 時間毎に 1 gr 宛投與せる
場合

第3項 概 括

第4章 總括並に考按

第5章 結 論

参考文献

第1章 緒 論

Sulfonamid (以下Sと略す)劑に關する基礎的、臨床的研究は汗牛充棟の觀がある。本劑の尿、糞便中への排泄、腦脊髄液、羊水、胸水、乳汁等への移行及び臓器中の濃度に關する實驗等色々試みられて居るが腔内分泌液中への排泄に就ては余が第52回近畿産婦人科學會總會(昭和24年3月)で發表した以外河原¹²⁾の實驗報告(昭和24年11月發表、日産婦學會雜誌昭和26年1月掲載)があるのみである。同氏の研究は濾紙法による檢索であつて時間的追究がない。當時余も濾紙法丈であつたが同

法によつては聊か不安の點があつたので Kühnau 氏微量定量法をも併用して實驗に供し時間的に血中濃度と對比しながらその消長を追究したのである。今その結果を報告すると次の様である。

第2章 實驗方法

1. 濾紙法 これは Werner⁴⁾の方法の變法と云ふべきもので、William. v. Rosa¹⁰⁾、市川¹¹⁾により發表された現在に於ける S 劑血中濃度測定法として臨床的に應用される簡便なるものであるが、余は主として市川の考案せる方法を使用した。

2. Kühnau 氏微量定量法³⁾⁵⁾ 腔内分泌液採集には乾熱滅菌せる海綿を用う。即ち之を後腔圓蓋に2時間挿入しこれにより分泌液 0.1 cc を沈澱管に採り 0.7 cc の 20% Trichlor 醋酸を入れ5分間遠心して上清を採りその 1 cc に 0.2 cc の Kühnau⁵⁾氏試藥を加え Dubosq の比色計で比色定量する。(詳細別著産婦人科の進歩、第4巻第6號参照)

第3章 實驗成績

實驗に使用せる婦人はすべて比較的腔内分泌液の多いと思われる頸管カタル及び子宮附屬器炎等の患者にして實際に治療しながらサルゾール投與による血中濃度と腔内分泌液の濃度を同一時間に測定したものである。

第1節 濾紙法による測定

第1項 初回 2 gr 爾後 4 時間毎に 1 gr 宛投與せる場合

8例につきサルゾールを初回 2 gr 爾後 4 時間毎に 1 gr 宛經口的に投與して爾後 7~8 時間にわたり 1 時間毎に夫々の例につき血中濃度に對比して

その腔内分泌液濃度を測定した。即ち腔内分泌液濃度は1時間毎に腔鏡にて腔壁を露出し後腔圓蓋に於ける分泌液を濾紙に浸して呈色反應による測定を行い、それと同時に血中濃度を對比観察したのである。

代表例、(第1表第4例)診断名、頸管淋(34歳)

この例の腔内分泌液の濃度は1, 2, 3時間値にては殆んど呈色反應を示さず標準比色表との對比には困難を極め、4, 5, 6時間値に於て僅かに濾紙の呈色を認めたが2mg%以下でこれを何mg%

と判定することは困難であつた。各例ともほぼ同様である。然るにそれに對比して檢したる各々の同時間に於ける血中濃度は當初より順次上昇した。1時間値から順次之を示すと2, 3, 4, 6, 5, 5, 4, 5mg%であつた。

本實驗群の成績を表示すると第1表の如くである。因に濾紙に呈色反應を認めたが標準比色表最低値(2mg%)以下で呈色微弱なるもの(±), 稍々強度なるもの(+)とし同時間に匹敵せる血中濃度を對比せしめてある。

第1表 (初回2gr爾後4時間毎に1gr宛投與せる場合)

時間	膀胱炎		附屬器炎		頸管カタル		頸管淋		頸管淋		附屬器炎		膀胱炎		頸管淋	
	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S
1	1	(±)	2	(±)	1	(±)	2	(±)	2	(±)	2	(±)	2	(±)	2	(±)
2	2	(±)	3	(±)	2	(±)	3	(±)	4	(±)	3	(±)	3	(±)	4	(±)
3	3	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)
4	4	(+)	6	(±)	6	(+)	6	(+)	5	(±)	5	(+)	5	(+)	5	(+)
5	6	(±)	5	(+)	5	(±)	5	(+)	6	(+)	5	(±)	5	(+)	6	(+)
6	6	(+)	6	(+)	7	(+)	5	(+)	6	(+)	4	(+)	4	(+)	4	(±)
7	4	(±)	4	(±)	5	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)	3	(±)	4	(±)
8	5	(±)	5	(±)	4		5	(±)	5	(±)	5	(±)	3		4	(±)

(Bは血中濃度mg%) (Sは腔内分泌液にして濾紙呈色微弱なるもの(±), 稍々強度(+))

第2項 初回2gr爾後2時間毎に1gr宛投與せる場合

9例につきサルゾールを初回2gr爾後2時間毎に1gr宛経口的に投與して夫々の例につきその腔内濃度と血中濃度を比較しながら投與開始後9~10時間にわたり1時間毎に測定した。

代表例(第2表第2例)診断名、子宮附屬器炎(29歳)

この例に於ける腔内分泌液の濃度は1, 2, 3時間値にては殆んど濾紙の呈色反應を示さず4, 5, 7, 8時間値に於て僅かに呈色反應を認め標準比色表と比較すると何れも2mg%以下であつて何mg%と判定することは困難であつた。この際血中濃度は1時間値より順次之を示せば1, 2, 4, 5, 5, 4, 5, 7, 6, 7mg%であつた。

本實驗群の成績を表示すると第2表の如くである。

第2表 (初回2gr爾後2時間毎に1gr宛投與せる場合)

時間	附屬器炎		附屬器炎		頸管カタル		頸管カタル		頸管淋		膀胱炎		膀胱炎		附屬器炎		附屬器炎	
	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S
1	1	(±)	1	(±)	1	(±)	2	(±)	3	(±)	1	(±)	2	(±)	1	(±)	2	(±)
2	2	(±)	2	(±)	2	(±)	3	(±)	4	(±)	2	(±)	3	(±)	2	(±)	3	(±)
3	4	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)	4	(±)	5	(±)	4	(±)	4	(±)
4	6	(+)	5	(+)	6	(+)	6	(+)	6	(+)	6	(±)	5	(+)	5	(±)	6	(+)
5	5	(±)	5	(+)	6	(+)	4	(±)	5	(±)	8	(+)	6	(+)	6	(+)	7	(+)
6	5	(+)	4	(±)	5	(+)	5	(+)	5	(±)	6	(+)	5	(±)	6	(+)	8	(+)
7	6	(±)	5	(+)	5	(±)	5	(±)	4	(+)	5	(±)	6	(+)	5	(+)	6	(±)
8	6	(+)	7	(+)	7	(+)	4	(+)	4	(±)	5	(±)	6	(+)	6	(+)	6	(+)
9	5	(+)	6	(±)	5	(±)	6	(+)	5	(±)	6	(+)	5	(±)	6	(+)	7	(+)
10	5	(+)	7	(±)			5		6	(+)	5				5	(±)	7	(+)

(Bは血中濃度mg%) (Sは腔内分泌液にして濾紙呈色微弱なるもの(±), 稍々強度(+))

る。因に濾紙に呈色反應を認めたが標準比色表最低値(2mg%)以下で呈色微弱なるもの(±), 稍々強度なるもの(+)とし同時に匹敵せる血中濃度と對比せしめてある。

第3項 概 括

初回量 2 gr 爾後 4 時間毎或は 2 時間毎に 1 gr 宛経口的にサルゾールを投與せる何れの場合に於ても、濾紙法による腔内分泌液中の濃度測定の結果は陽性に反應を呈するが最強度のものと雖も辛うじて標準比色表最低値 (2mg%) に達する程度のものであつた。即ち 3 時間迄は極めて微弱なる呈色であつて 4 時間以後に於て稍々強度となる。然し其値は一定しないで往々にして標準比色表最低値に遙かに及ばざるものもあつた。即ち前者群 8 例中強度の呈色を示すもの 4 時間値に於て 6 例, 5 時間値に於て 5 例, 6 時間値に於て 7 例, 後者群 9 例中 4 時間値に於て 7 例, 5 時間値に於て 6 例, 6 時間値に於て 6 例, 7 時間値に於て 4 例, 8 時間値に於て 7 例, 9 時間値に於て 5 例である。要するに投與形式による差異は認められない。

血中濃度は兩群共 3 時間に於て既に有效濃度に達して居り, それ以後も良くこの濃度を維持して経過してゆくのが認められた。

而して腔内分泌液濃度は血中濃度とその消長を共にすべきが本來の姿と思われるに拘わらず本實驗成績によると必ずしも一致しない。しかのみならず追加投與により當然相當濃度の上昇が考えられるに拘わらずその値の低下していることもある。かくの如く濾紙法は操作簡便であるけれども後述の Kühnau 氏微量定量法に比すればその成績は粗雑になり易い。然し本法によりても明らかに腔内分泌液中にも S 劑の移行するのを證明し得るのである。

第2節 Kühnau 氏法による測定

第1項 初回 2 gr 爾後 4 時間毎に 1 gr 宛投與せる場合

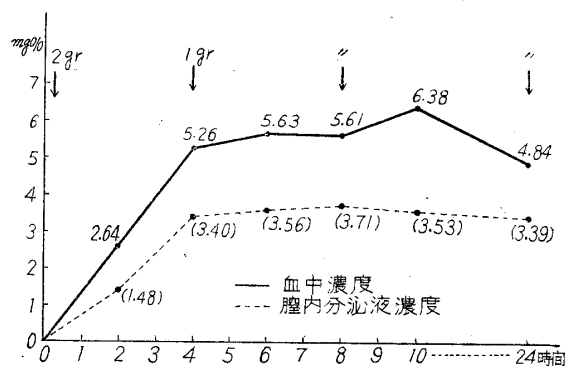
8 例につきサルゾールを初回 2 gr 爾後 4 時間毎に 1 gr 宛経口的に投與して腔内分泌液中の濃度と血中濃度とを對比しながら投與後 2 時間毎に 10 時間にわたり測定し更に 24 時間値をも検査した。そ

の成績は第3表の如くなる。

代表例. 診斷名, 頸管カタル(33歳)

この例の腔内分泌液中の濃度は 2 時間値 1.39, 4 時間値 3.34, 6 時間値 3.15, 8 時間値 3.68, 10 時間値 3.49, 24 時間値 3.45mg % であつた。然るにそれに對比しながら檢したる同時間値に於ける血中濃度を 2 時間値より順次示すと 3.65, 6.24, 6.26, 5.34, 6.05, 5.22mg % であつた。各例ともほぼ同様であつた。

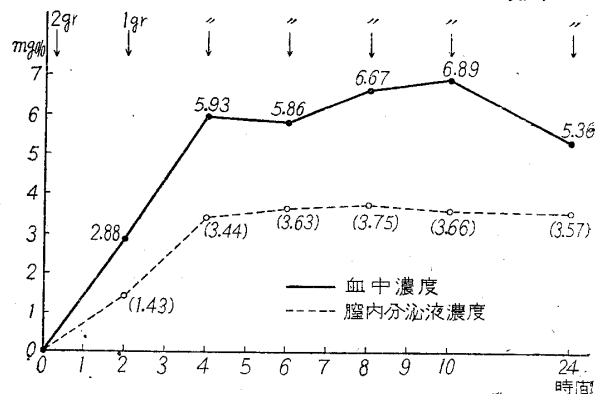
第3表 (初回 2 gr 爾後 4 時間毎に 1 gr 宛投與せる場合の血中及び腔内分泌液濃度の平均値)



第2項 初回 2 gr 爾後 2 時間毎に 1 gr 宛投與せる場合

7 例につきサルゾールを初回 2 gr 爾後 2 時間毎に 1 gr 宛経口的に投與して夫々の例につき前項同様腔内分泌液中濃度と血中濃度とを對比しながら投與開始後 2 時間毎に 10 時間にわたり測定し更に 24 時間後にも検査した。その結果は第4表の如き成績となる。

第4表 (初回 2 gr 爾後 2 時間毎に 1 gr 宛投與せる場合の血中及び腔内分泌液濃度の平均値)



代表例. 診断名, 頸管淋(35歳)

この例の腔内分泌液中の濃度は2時間値 1.93, 4時間値 3.45, 6時間値 3.58, 8時間値 3.61, 10時間値 3.59, 24時間値 3.56mg%であつた. 然るにそれに對比しながら検したる同時間値に於ける血中濃度を2時間値より順次示すと 3.66, 7.01, 6.19, 6.24, 6.73, 6.59mg%であつた. 各例ともほぼ同様であつた.

第3項 概 括

サルゾールを経口的に投與せる場合何れの投與形式にても Kühnau氏微量定量法による結果は腔内分泌液中へも明らかに排泄せられているのを認め且つ夫々の例に於ける2時間値は少量であるが何れも血中濃度のほぼ $\frac{2}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$ の値を示して排泄せられていた. 又投與形式による著明な濃度差はなかつた.

血中濃度は兩群共4時間値に於て既に有効濃度を示し, それ以後も良く有効濃度を維持して居た.

第4章 總括並に考按

S劑の排泄に関する實驗は尿中への排泄については Marshall, Emerson, Cutting (1937)以來人間, 動物に於ける幾多の成績があり, その濃度 mg %は血中に比し數倍の高値を示し投與せる S 劑の 70%或はそれ以上が腎臓を通じて尿中へ排泄せられると云い, 糞便への排泄は Piper¹⁾, 土屋, 川村²⁾等の實驗あり, 又臓器中のS劑の濃度については Marshall³⁾を始めとし Engelfried (1939), Chabrol (1939), Thorton & Willson⁴⁾, 其他川村⁵⁾による詳細なる研究があり, それらによると6時間値の脊髄液, 眼房水は血中濃度よりやや低く膽汁中へは血中より1~2倍の濃度で排泄せられるとし, 脂肪組織は皮下に於ては血中濃度と近似であるが腎周圍に於ては遙かに低く, 肝では他の臓器に比しやや低く, その他脾, 筋肉, 皮膚, 腦, 睪丸等は血中濃度と近似であるとしている.

又尿道分泌液, 尿道膿については Vist, Hill, Harill, Pitts (1938)によれば血液内と同等に分泌されとの事である.

婦人科領域に於ては, 乳汁中への移行につき土屋, 川村⁶⁾は血中濃度より高いと云うが河原¹²⁾によ

ると S 劑の種類により差を認めサルゾールは血中濃度と大差ないと發表して居る. その他羊水, 臍帶内血中濃度, 胎盤, 胎兒臓器中への移行については發表があるが, 女性性器の分泌物中への移行に關する實驗は非常に少く, 余が第52回近畿産婦人科學會(昭和24年3月)にて發表當時は未だ他に文獻を見なかつたがその他河原¹²⁾の詳細なる發表があつた. 同氏は病的卵管内の分泌液中に於ける濃度の3~2 $\frac{1}{2}$ 時間値は血中濃度に比し約半値を示していると云い, 卵巢囊腫中に於ける濃度の3~2 $\frac{1}{2}$ 時間値は病的卵管分泌液中のそれよりは高値なりとし, 更に腔内分泌液中に於ける濃度は血中濃度に比し遙かに低値を示していることを認めて居る. 因にこれらの濃度測定には濾紙法を用い且つ何れの場合も測定時間は唯1回のみにして時間的の推移を追究していない. 又白木¹³⁾はその綜説中に女性性器内病的分泌液内移行は1.5 gr 頓服3時間後では血中濃度のほぼ半値で, 腔内分泌液中では更に低値であると述べて居る.

余のサルゾールの連續投與後に於ける濾紙法測定結果は血中濃度に比し腔内分泌液中の濃度は遙かに低値であつて, 何れも 2mg %以下を示したにすぎなかつた. 然るに Kühnau氏微量定量法を用いて同様の實驗を行つた結果は濾紙法よりも一般に高値を示す. この場合は腔内分泌液中へは既に投與後2時間目より明らかに S 劑の排泄を認め然も血中濃度の約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ の値で其後の消長もほぼ兩者平行關係を保つて時間的に推移して行くのを認めたのである.

第5章 結 論

1. S劑投與後腔内分泌液中の濃度を濾紙法並に Kühnau 氏微量定量法により測定し血中濃度と對比して時間的に追究した.

2. S劑は腔内分泌液中にも排泄される.

3. 濾紙法による腔内分泌液中の濃度は Kühnau氏法に比し遙かに低値であつた. Kühnau 氏法では腔内分泌液中の濃度は血中濃度の約半値を示すに拘わらず濾紙法では最高でも 2mg %以下であつた.

4. 血中濃度は何れの場合に於ても全經過中良

く有効濃度を示した。腔内分泌液中の濃度も Kühnau氏法によれば其の消長はほゞ之と平行したが遙かに低値であつた。

5. 腔内分泌液中の濃度は本投與法では最高でも4mg%を示すものなくS劑血中有効濃度に達しなかつた。

稿を終るに臨み始終御懇篤なる御指導と御校閲を賜わりし恩師山田教授に深謝す。

(本論文の要旨は昭和24年3月、昭和26年5月近畿産婦人科學會に於て發表した)。

参考文献

- 1) Piper: Derm. Wschr. 109, 1307, 1927. — 2) Marshall: Jour. pharm. exp. therp. 51, 196, 1937. — 3) Kühnau: Klin. Wschr. 4, 116, 1938. — 4) Werner: Lancet. 236, 18, 1938. — 5) Kühnau: Med. Klin. 35, 883, 1939. — 6) Thorton, Willson: Jour. Am. M. Ass. 114, 1605, 1940. — 7) 土屋, 川村: 皮膚器雜誌, 46, 412, 1939. — 8) 川村: 日本泌尿器學會雜誌, 29, 3, 1940. — 9) 川村: 日本泌尿器學會雜誌, 35, 3, 1943. — 10) Rosa: アメリカ醫學, 2, 4, 昭和20. — 11) 市川: 化學療法とホルモン, 1, 7, 昭和23. — 12) 河原: 日本産婦學會雜誌, 3, 1, 昭和26. — 13) 白木: 産婦人科の世界, 4, 5, 昭和26.

(No. 54 昭 27・10・1 受付)



イオン交換樹脂!



三菱化成の

ダイヤイオン

BK.A

総代理店 日本録水株式会社

★ダイヤイオンは弊社が完成した唯一の国産イオン交換樹脂で、その世界的な高性能はすでに葡萄糖・ストレプトマイシンの精製に定評がありますが、更にこれ自体、医薬として次のような効能が認められました

★ダイヤイオンAによる製剤は「**ダイヤイオンA・ヤシマ**」の商品名で発売されますが、これは胃潰瘍・胃酸過多・食物中毒・潰瘍性大腸炎・鼓腸等に顕著な効果があります

ダイヤイオンA 製造元 **八洲化学**

ヤシマ 販売元 **中村 瀧**

★ダイヤイオンBKによる製剤(許可申請中)は——肝硬変・心臓障害其他に基ずく浮腫・腹水等に効果があります