# サルファ剤の腎機能に及ぼす実験的研究

## 第 4 編

## サルファメチゾールの腎機能に及ぼす影響

岡山大学医学部皮膚科泌尿器科教室(主任:大村順一教授)

# 水田栄三郎

[昭和34年9月10日受稿]

#### 緒 言

サルファ剤の治療効果を高め副作用を少なくするには吸収能力、尿中排泄率を増加せしむることにあり、さらにアセチル化を低減せしめることが必須条件となる。1940年サルファメチゾールは Von Kennel、Kimming<sup>1)</sup>、更に Jensen<sup>2)</sup>等が発表し、Frisk<sup>3)</sup>、Meaps<sup>4)</sup>、Lundquist<sup>5)</sup> Barns<sup>6)</sup>等が相次いで吸収、排泄、誘導体の毒性、薬理作用等を発表し、その臨床については、教室田辺<sup>7)</sup>が報告しているが、我が国でも次第に臨床的に応用され、清水<sup>8)</sup>、山田<sup>9)</sup>、岩崎<sup>10)</sup>、稻田<sup>11)</sup>、江本<sup>12)</sup>、石川<sup>13)</sup>がその治験を発表している。著者はサルファメチゾールの毒性、副作用の少ない点を腎機能によつて確めんとして前報<sup>15)</sup>に引続いて実験を実施して興味ある結果を得たので報告する。

## 実験材料並びに実験方法

被検動物は雌性家兎で体重2g前後のものを選んで使用した。

使用薬剤はサルファメチゾール (ウロサイダール・エーザイ製) を  $0.05 \, \mathrm{g}, \ 0.1 \, \mathrm{g}, \ 0.2 \, \mathrm{g/kg}$  の割合で投与した。

測定方法は前報14)と全く同一に実験した.

#### 実験成績

## 1. 0.05 g/kg 投与成績

家兎体重 1 kg 当り 0.05 g の割合で投与せる場合の実験成績を第1表に掲げる。

#### 1) 尿 量

投与前 13~20 cc 平均 16.8 cc, 毎分当り 0.67~ 1.0 cc 平均 0.85 cc を示し, 5日目では 13~19 cc 平均 15.5 cc, 毎分当り 0.67~0.91 cc 平均 0.78 cc で投与前に比して大差なく、10日目では 11~18 cc 平均 15 cc, 毎分当り 0.58~0.9 cc 平均 0.5 cc で全 例が投与前に比して軽減し、20日目でも平均14.5 cc, 毎分当り 0.76 cc で, 一般に投与前変動範囲内の変 化で尿量には影響を認めなかつた.

#### 2) GFR

投与前 18.9~21.7 cc/min 平均 20.2 cc/min, 5日目では 17.4~19.5 cc/min 平均 18.2 cc/min を示し, 増減各 3 例宛あり, 10日目では 13.8~18.4 cc/min, 平均 16.1 cc/min で投与前に比して全例共に軽度にすぎず、20日目ではほぼ投与前に回復した。

#### 3) RBF

投与前 65.2~93.8 cc/min 平均 79.2 cc/min, 5日目では 60.0~76.4 cc/min 平均 67.9 cc/min で 6例中2例の増加を認め,10日目では 30.6~35.1 cc/min 平均 32.9 cc/min で投与前に比して全例とも軽度の減少を認め20日目では平均 37.2 cc/min とやや回復するも投与前値には回復しなかつた。

## 4) RPF

RBF とほぼ同様な経過を示し10日目では 30.6~35.1 cc/min 平均 32.9 cc/min で全例共に減少し20日目では平均 37.2 cc/min とわずかに回復を認めた。

#### 5) Ht

投与前43~51%平均47%を示し5日目では43~49 ②平均45.7%,10日目では41~50%,平均46%,20 日目では平均51%と一般に Ht には変化を認めなか つた。

### 6) FF

投与前0.41~0.55 平均0.49で10日目でも0.40~0.60平均0.49で何等変化を認めなかつた。

## 2. 0.1 g/kg 投与成績

体重 1 kg 当り 0.1 g の割合で投与せる成績を第 2表に示す。

			番号	体 重	尿 畳	1 分間 尿 <b>量</b>	GFR	RBF	RPF	Ht	FF
単		位		(g)	(cc)	(cc)	(cc/min.)	(cc/min.)	(cc/min.)	(%)	PP
投	与	前	5	2, 200	16	0.82	20.6	79.1	40.6	46	0.51
			7	2, 300	18	0.9	21.7	65.2	39.3	47	0.55
			8	2, 200	20	1.0	18.9	93.8	46.2	49	0.41
			9	2,000	20	1.0	19.4	73.6	41.5	43	0.47
			142	2, 600	13	0.67	19.6	88.5	43.4	51	0.45
			143	2, 300	14	0.7	21.0	75.2	40.7	46	0.52
平	均	値		2, 266	16.8	0.85	20.2	79.2	42.0	47	0.49
		5 2,100 7 2,300 8 2,100 9 1,800 142 2,500 143 2,100	5	2, 100	13	0.67	17.4	66.9	37.6	44	0.46
5			7		16	0.8	18.6	73.1	37.6	48	0.5
			19	0.91	17.8	60.0	34.3	43	0.52		
	Ħ		9	1, 800	14	0.7	17.4	76.4	38.6	49	0.45
			142	2, 500	15	0.77	18.4	62.3	35.6	43	0.52
			143	2, 100	16	0.8	19.5	68.5	36.2	47	0.54
平	均	値		2, 150	15.5	0.78	18.2	67.9	36.7	45.7	0.50
			5	2, 000	11	0.58	16.8	64.9	35.1	49	0.48
40	-	_	7	2, 200	14	0.7	15.4	53.4	31.6	41	0.55 0.41 0.47 0.45 0.52 0.49 0.46 0.5 0.52 0.45 0.52 0.52 0.52
10	日	目	8	<b>2</b> , 000	17	0.84	18.4	67.8	30.6	47	0.60
			9	1, 900	18	0.9	13.8	68.6	34.3	50	0.40
平	均	値		2, 016	15	0.75	16.1	63.7	32.9	46	0.49
20	Ħ	目	5	2, 100	17	0.91	19.4	82.3	36.9	52	0.53
			7	2, 400	12	0.6	19.4	74.8	37.4	50	0.52
平	均	値		2, 250	14, 5	0.76	19.4	78.6	37.2	51	0.53

第 1 表 ウロサイダル (0.05 g/kg×10日) 投与群

#### 1) 尿量

投与前 12~18 cc 平均 14.8 cc, 毎分当り 0.59~ 0.9 cc 平均 0.73 cc を示し, 5日目では 11~18 cc 平均 14 cc, 毎分当り 0.56~0.9 cc 平均 0.68 cc で総尿量では 1 例増加をみせ, 毎分当りでは軽度の減少をみせた. 10日目では 14~17 cc 平均 15 cc, 毎分当り 0.7~0.85 cc 平均 0.75 cc で, 一般に尿量は減少傾向をみせるもいずれも投与前変動範囲内の変化であつて影響は認めなかつた.

## 2) GFR

投与前 18.6~21.3 cc/min 平均 19.9 cc/min を示し、10日目では 13.4~19.1 cc/min 平均 15.2 cc/min と投与前に比して軽度の減少を示した。20日目では 13.8~17.6 cc/min 平均 15.7 cc/min で、一般に軽度の減少を示すようである。

#### 3) RBF

投与前は 73.1~82.6 cc/min 平均 78.6 cc/min で,

5日目では平均 70.2 cc/min, 10日目では 56.2~76 cc/min 平均 69.1 cc/min と軽度の減少を示すも4例中2例は投与前値内にあり,20日目では平均73.5 cc/min と投与前値に回復し,RBF には変化なきものと思われる。

## 4) RPF

投与前 37.6~42.0 cc/min 平均 40.0 cc/min を示し、5 日目では34.5~39.4 cc/min 平均 36.0 cc/min, 10日目では 33.3~37.6 cc/min 平均 35.9 cc/min, 20日目では平均 37.9 cc/min で、RBF と共に変化を認めなかつた。

#### 5) Ht

全経過を通じ43~52%で平均値でも投与前50%, 5日目46.5%,10日目49%,20日目,49%を示し, いずれも投与前変動範囲内にあり影響を認めること は出来なかつた。

			番号	体 重	尿 畳	1 分間 尿 量	GFR	RBF	RPF	Ht	FF
単		位	<b>留</b>	(g)	(cc)	(cc)	(cc/min.)	(cc/min.)	(cc/min.)	(%)	
投	与	前	3	2, 300	17	0.8	20.6	82.2	40.3	51	0.51
			2	2, 500	12	0.6	21.3	80.2	38.6	<b>52</b>	0.54
			6	2, 100	18	0.9	18.6	73.1	42.0	49	0.44
			11	1,900	16	0.8	21.0	79.3	41.3	48	0.51
			140	3, 300	14	0.7	19.5	82.6	40.5	51	0.48
			141	3,000	12	0.59	18.6	74.4	37.6	49	0.50
平	均	値		2, 500	14.8	0.73	19.9	78.6	40.0	50	0.50
	B	目	3	2, 200	11	0.58	17.8	71.2	37.8	48	0.47
			2	2, 400	18	0.9	18.4	75.6	39.4	48	0.47
_			6	2, 200	16	0.8	17.6	73.6	36.8	50	0.48
5			11	2, 100	14	0.7	19.3	71.5	38.7	46	0.50
			140	3, 200	11	0.56	16.4	60.4	34.5	43	0.47
			141	2,800	13	0.56	15.8	68.9	38.2	44	0.41
平	均	値		2, 483	14	0.68	17.5	70.2	36.0	46.5	0.47
-	日	目	3	2, 100	17	0.85	13.9	68.8	34.4	50	0.41
10			2	2, 500	14	0.7	14.5	56.2	33.3	47	0.44
10			6	<b>2, 2</b> 00	14	0.7	19.1	75.2	37.6	50	0.51
			11	2, 000	15	0.76	13.4	76.0	38.4	49	0.35
平	均	値		2, 200	15	0.75	15.2	69.1	35.9	49	0.43
20	日	<sub>E</sub>	3	2, 200	10	0.5	17.6	74.0	38.9	49	0.44
20		目	2	2,600	10	0.5	13.8	73.0	36.8	49	0.38
平	均	値		2, 400	10	0.5	15.7	73.5	37.9	49	0.41

第 2 表 ウロサイダル (0,1 g/kg×10日) 投与群

## 6) FF

投与前0.44~0.54平均5.0で,以後0.35~0.51の 範囲に変動し影響を認め得なかつた。

## 3. 0.2 g/kg 投与成績

## 1) 尿 量

投与前 14~21 cc 平均 17 cc, 毎分当り0.7~1.0 cc 平均 0.8 cc を示し, 5日目では 13~20 cc 平均 16 cc, 毎分当り 0.69~1.0 cc 平均 0.82 cc, 10日目では 11~20 cc, 毎分当り平均 0.82 cc を示し, 20日では 平均 13.5 cc で尿量には影響を及ぼさぬものと思われる.

## 2) GFR

投与前 16.7~20.4 cc/min 平均 19.5 cc/min を示し、5 日目では 13.5~19.4 cc/min 平均 17.6 cc/min, 10日目では 13.5~18.4 cc/min 平均 16.1 cc/min を示し、20日目では平均 17.1 cc/min で一般に減少傾向を認めるもほぼ投与前値範囲内にあり、大なる影

## 響を与えないものと思われる。

#### 3) RBF

投与前は 70.9~85.8 cc/min 平均 79.2 cc/min を示し,15日目では 66.3~75.2 cc/min 平均 79.0 cc/min,10日目では 51.6~64.1 cc/min 平均 59.9 cc/min で,軽度の減少を認めるのみであつた。20日目では平均66.4 cc/min とやや回復し、RBF には一般に大きな変化を示さなかつた。

## 4) RPF

投与前は 37.5~41.7 cc~min 平均 39.5 cc/min であり,5日目では 33.8~39.1 cc/min 平均 37cc/min,10日目では 31~34.6 cc/min 平均 33.1 cc/min と投与前に比すれば軽度の減少を認め,20日目では 37 cc/min とやや回復した.

#### 5) Ht

投与前は47~59%平均50.7%を示し, 5日目では46~50%, 10日目では40~48%で平均値では47.7%,

			番 号	体 重	尿 危	1 分間 尿 量	GFR	RBF	RPF	Ht	FF
単		位	н .	(g)	(cc)	(cc)	(cc/min.)	(cc/min.)	(cc/min.)	(%)	T.F
投	<i>'</i> j	前	1	2,600	18	0.9	19.4	77.3	40.3	48	0.48
			4	2, 200	14	0.7	16.7	79.3	38.4	51	0.43
			144	1,700	14	0.7	20.4	85.8	39.3	59	0.51
			145	2,000	15	0.72	21.5	80.4	41.7	48	0.41
			146	3, 100	21	1.0	19.6	81.6	40.0	51	0.49
			147	<b>2</b> , 600	20	1.0	19.4	70.9	37.5	47	0.51
平	均	値		2, 360	17	0.8	19.5	79.2	39.5	50.7	0.47
	Ħ	目	1	2, 400	16	0.8	19.1	66.3	36.4	46	0.52
_			4	2, 100	13	0.73	13.5	70.8	37.5	47	0.36
			144	1, 700	18	0.9	17.5	66.9	33.8	49	0.51
5			145	2,000	16	0.81	18.6	75.2	37.6	50	0.49
			146	3,000	13	0.69	17.4	73.9	39.1	47	0.44
			147	2, 400	20	1.0	19.4	70.9	37.5	47	0.51
平	均	値		2, 267	16	0.82	17.6	79.0	37.0	47.7	0.47
	B	目	1	2, 500	11	0.58	18.3	64.1	33.5	48	0.54
10			4	2,000	20	1.0	14.2	59.6	34.6	42	0.31
10			144	1,500	16	0.8	18.4	51.6	31.0	40	0.59
			145	2, 100	17	0.83	13.5	64.1	33.4	48	0.44
平	均	値		2, 025	16	0.82	16.1	59.9	33.1	45	0.45
20	Ħ	目	1	2,000	12	0.6	20.6	65.6	37.6	43	0.54
			4	2, 500	15	0.73	13.6	67.1	36.3	46	0.37
平	均	値		2, 250	13.5	0.67	17.1	66.4	37.0	44.5	0.46

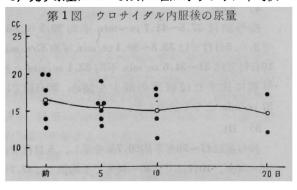
第 3 表 ウロサイダル (0.2 g/kg×10日) 投与群

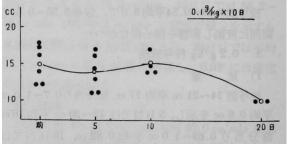
45%と減少を示すもいずれも投与前値変動範囲内の 測定値を示すもの多く、一般に変化を与えないもの と思われた。

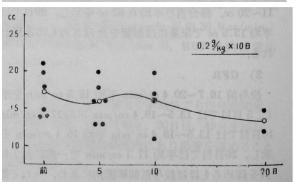
## 6) FF

Ht と同様に10日目では0.31~0.59を示したが投与前値内の測定値を示すもの多く、影響を与えないものと思われる。

以上の結果を図示すれば第1~第6図に示す通り で,先ず尿量については第1図に示すように平均値

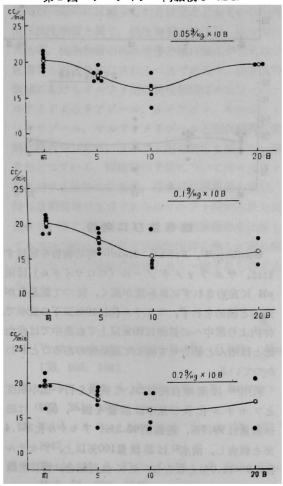






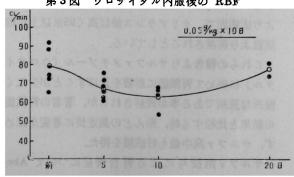
曲線では軽度の減少傾向を認めるもいずれもほぼ投 与前値の変動範囲内の尿量を示し、投与量の増加に ついても著変を認めず影響を与えない結果を得た。 GFR については第2図に示す通りで、投与前に比

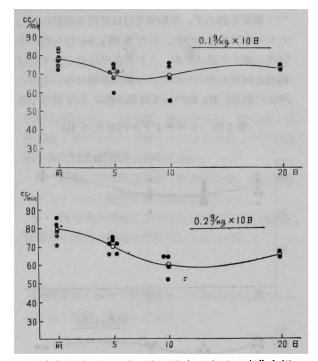




すれば5日目,10日目と経過するにつれて漸減傾向を示すも投与量の増加についてもほぼ同一傾向を認め、投与量の増加についても変化を示さず、且その変化も極めて軽度で大なる影響を及ぼすものとは思われなかつた。RBF についても GFR と同様で第3図に示す通り、いずれも軽度の減少が5日目、10

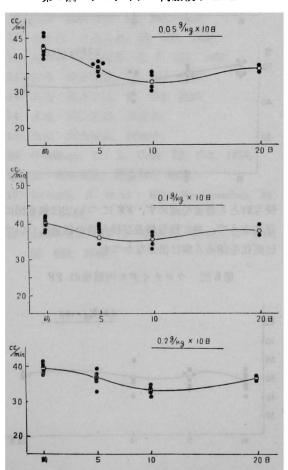
第3図 ウロサイダル内服後の RBF





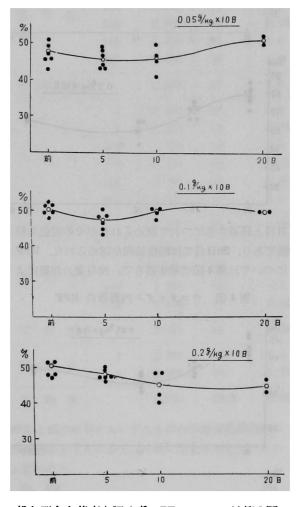
日目と経過するにつれて認められたがその変化も軽 微であり,20日目では回復傾向が認められた。RPF については第4図に示す通りで,投与量の相異によ

第4回 ウロサイダル内服後の RPF



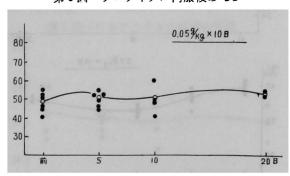
つて著変を認めず、平均値ではほぼ投与前値に比して大差を認めなかつた。ただ 0.05 g/kg 投与群のみ軽度の減少を認めたが、これも各投与群と比すれば減少とは思われないので、一般に影響はないものと考えられる。Ht については第5 図に示す通りで各

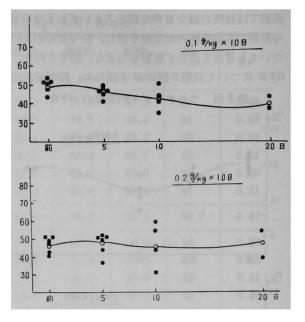
第5図 ウロサイダル内服後の Ht



投与群とも著変を認めず、FF については第6図に示すようで、共に投与量及び投与後の経過について は変化を認める事は出来なかつた。

第6図 ウロサイダル内服後の FF





総括並びに考按

Goodhope<sup>16</sup>, Frisk<sup>3</sup>, Mead<sup>4</sup>)等の報告を総括すれば、サルファメチゾール(ウロサイダル)は尿pH に左右されずに落解度が高く、従つて結晶化が殆んど認められず、アセチル化は10%以下の低率で、体内より尿中への排泄は90%以上で血液中では赤血球とは殆んど結合せず極めて速効性のあることがわかつている。

石川(3) は薬理作用について実験を行い血中濃度とアセチル化及び尿中排泄量を調べ、岡(7) は総排泄量は99.7%、遊離型92.3%、アセチル化率7.4%と報告し、清水8) は排泄量100%以上、アセチル化6.9~11.9%と報告し、更に血球結合、腎排泄機構についても言及している.

Kimmig<sup>18)</sup> はサルファ剤のアルブミン錯化合物がアレルギー性過敏症の原因であることを報告し、Frisk は本剤のクリアランスを実施して 73~205 μl/min と報告し、Lindahl は本剤のクリアランスがイヌリンクリアランスと同じ態度である点より糸球体濾過値をこれによつて調べることを述べている。Lundquist は本剤の蛋白内結合はチアゾールより広範囲で、クリアランス値は高く95%以上が細尿管より排泄されるとしている。

これらの報告よりサルファメチゾール(ウロサイダル)は極めて腎機能に影響を及ばすことが少なく、優秀な薬剤である事が理解されるが、著者の腎機能の結果と比較する時、殆んどの測定値に著変を認めず、サルファ剤中最も好成績を得た.

サルファ剤投与による腎合併症について Abe-

Shouse<sup>19)</sup> は広範囲な研究報告を行い、サルファ剤 の改良により、又、各種の併用により腎障碍を軽減 せしめ得ることを述べている。

最近の抗生物質療法の進歩によつてサルファ剤の 使用が一時的には減少したとは云えどもその作用機 構は抗生物質と異り、抗生物質の副作用、耐性菌の 発生率、抗生物質の高価性等各種の観点からも再び 厳密なる再評価をなされるべきであろう、泌尿器科 領域におけるサルファ剤の使用傾向はサルファニー ルアミドよりチアゾール、ダイアジン、サルファイ ソキサゾール,サルファメチゾールと順次優秀な薬 剤に移りつつあり、サルファ剤合併症も減少の一途 をたどつている。腎障碍の予防についてはサルファ 剤に対する生体の感受性, 肝並びに腎障碍の有無, 投与量期間等が主要であるがサルファ剤の改良も見 逃せない事で、著者のこれまでの実験報告を比較し ても本剤が極めて優秀で腎機能障碍を殆んど認め得 なかつたことは諸家の報告と全く一致するものであ る.

## 文

- Vonkennel, J. et al.: Ztschr. f. Klin. Med. 138, 695, 1941.
- Jensen, KA, d. Smith, K.: Z. Immun't.
  102, 261, 1943.
- Frisk, A. R.: Acta med. Scand. 10, 337, 1943.
- Meads, M. d. Finland. M.: J. Lab, Clin. Med. 31, 900, 1946.
- 5) Lundquist. F.: Acta Pharmacol, 1, 307, 1945.
- 6) Barnes, R. W.: J. Urol. 71, 655, 1954.
- 7) 田辺, 佐々木: 臨床皮泌, 12, 135, 昭33.
- 8) 清水: 臨床皮泌, 12, 485, 昭33.

## 結 語

サルファメチゾール(ウロサイダル)を家兎に体重 1 kg 当り 0.05 g, 0.1 g, 0.2 g の割合でそれぞれ10日間投与し,投与前,投与中間時,投与終了時,投与終了後にわたつて腎 0 l リアランスによつて腎機能を測定した結果次の成績を得た.

- 1. 尿量, 糸球体濾過値, 腎血漿流量, 腎血流量, ヘマトクリット値等に変化を認めなかつた.
- 2. 投与量の増加によつても大なる変化を認めず、 腎機能には全く影響を与えないものと考える。

(擱筆するに当り御指導並びに御校閲を賜わりたる恩師大村順一教授に感謝す).

#### 献

- 9) 山田 . 臨床皮泌, 12, 201, 昭33.
- 10) 岩崎他 日泌会誌, 48, 766, 1957.
- 11) 稲田他: 泌尿紀要, 3, 7、473, 1957.
- 12) 江本: 臨床皮泌, 12, 749, 昭33.
- 13) 石川 . 臨床皮泌, 12, 755, 昭33.
- 14) 水田、岡山医誌, 投稿中。
- 15) 水田: 岡山医誌, 投稿中,
- 16) Goodhope, C.: J. Urol. 72, 552, 1954.
- 17) 岡. 臨床皮泌, 12, 743, 昭33.
- 18) Kimmig, J. et al.: Klin Wochenscher. 21, 675, 1942.
- 19) Abeshouse, BS, d. Tankin, L. H.: J. Urol. 56, 658, 1946.

# Experimental Studies on Sulfa Drugs on Recal Function Report 4. Influences of Sulfamethizole on Renal Function

 $\mathbf{B}\mathbf{y}$ 

## Eizaburo MIZUTA

From the Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama (Director: Prof. Dr. J. Omura)

In 1940 Von kennel and Kimming studied the pharmacology and toxicology of sulfamethizole and many experiments were reported on this drugs. In this report, the author carried out the same experiments as stated before and following results were obtained.

- 1. The amounts of urine, GFB, RPF, RBF and hematocrit were not all influenced by the administration of sulfamethizole.
- 2. No effects on renal function could be observed by the increase of the amount of this drug.