

《《《《 12時間 型의 새로운 持續性 Sulfa劑 《《《《

Sulfamethoxazole(시노민)에 對하여

□□□日東製藥株式會社 學術部 提供□□□

1935년에 처음으로 發見되어 細菌性感染症治療에 貢獻해온 설파劑는, 페니실린이 臨床應用에 成功하여 各種 抗生劑가 다투어 開發됨으로써, 一時 低調한 感이 있었다. 그러나 抗生劑의 誤, 濫用은 耐性菌의 發現, 過敏性 쇼크等 일련의 심각한 問題들을 야기시켰으므로 다시금 설파劑의 改善에 力點을 두게 되었다. 그에 따라 개발된 새로운 설파劑는 吸收率, 血中濃度, 溶解度, 抗菌力 등이 높고 特히 抗生劑 耐性菌에 對하여 強力한 抗菌力을 나타내는 등 그 臨床效果가 우수하며, 安全性도 높아서 最近 歐美 各國의 臨床家들은 抗生劑에 우선하여 새로운 설파劑를 使用하고 있는 실정이다.

○ 설파劑의 발전 과정 ○

1908年 Gelmo에 依하여 처음 Sulfamine이 合成되고 1935年 Domagk博士가 染料인 Prontosil이 mice의 連鎖球菌感染症에 效果가 있음을 發見한 以來 설파劑는 지금까지 5,400여종의 유도체가 合成되었고 그 中 現在 約 20여種이 頻用되고 있다. 이 發展過程을 관찰해 보면 다음과 같다.

i) 第一期 正常型 설파劑 : 초기에 發見되면서 부터 널리 使用된 Sulfadiazine, Sulfamerazine, Sulfaguanidine等이 여기에 속하며, 抗菌力이 보다 強力한 化合物을 요구했던 時代였다. 이 初期의 正常型 설파劑들은 1日量 4~6g을 6時間마다 分服해야 되며, 溶解도가 낮고, 代謝產物인 Acetyl體도 용해도가 낮아大量的의 물과 中조(2~4g)를 併用하여야 했다.

尿路結石, 血尿等의 副作用이 자주 發見되어 問題視되었으며, 現在는 거의 使用되지 않고 있다.

ii) 第二期 高級 설파劑 : 지금까지 설파劑들의 결점인 낮은 용해도를 극복하여 유리형이나 Acetyl體 모두 용해도를 높여 내복시 알카리劑를 복용해야 하는 불편이 개선되었으며, 노로결석등의 부작용이 현저히 저하되었다. 그러나 吸收 및 排泄이라는 點에서는 같은 樣狀을 나타내어 복용회수나 복용량이 많은 것 등이 문제점으로 남아있었다. Sulfisoxazole, Sulfisomidine 및 Sulfamethizole 등이 있다.

iii) 第三期 持續性 설파劑 : 吸收가 잘 되며 또한 腎臟에서의 再吸收가 잘 되기 때문에 有效血中濃度가 長時間에 걸쳐서 지속된다. Sulfamethoxypridazine을 嚙矢로 1日 1회 投與하는 Sulfamethoxine, Sulfamethomidine, Sulfadimethoxine, Sulfamonomethoxine, Sulfamethoxyprazine 등이 있다.

또한 1961년에 개발된 4-Sulfanilamido-5, 6-methoxyprymidine은 1回 投與로 약200時間 有效血中濃度를 維持하는 超 장시간 持續型으로 즉 1주 1회 투여한다. 그러나 이들 장시간, 초장시간 지속성 설파劑는 ① 臨床的으로 使用할 때 長期間 持續하므로 完治된 後에도 不必要한 血中濃度를 유지시켜 治療劑로서 非合理的이고 ② 非經濟的이며 ③ Sulfa劑에 過敏한 患者에게 副作用이 發生되었을 때 신속한 措置를 取할 수 없고, ④ 1주 1回 投與法에 對하여 일부의 患者는 도리어 不安을 갖게 되는 등의 缺點이 있다. 따라서 최근에는 12시간型 中等持續性 설파劑가 가장 理想的인 설파劑로서 임상계에서 各광을 받게 되었으며 현재 가장 널리 처방되고 있다.

日東製藥에서는 日本 시오노기 研究所가 10年間の 研究 끝에 世界 最初로 開發한 12時間型 中等持續性 설파劑 「시노민」(Sulfamethoxazole)을 發賣하게 되어 그 特長 및 臨床을 자세히 소개하고자 한다.

○ 시노민은 血清蛋白結合率과 Acetyl化率이 어느 설과劑보다 낮다.

血液中的 설과劑는 肝臟에서 Acetyl化된 Acetyl體, 血清蛋白(主로 albumin)과 結合된 血清蛋白結合體, 活性遊離型의 3가지가 있다. 이중 血清蛋白結合體 및 Acetyl體는 抗菌力이 없고 活性遊離型만이 血管壁을 透過하여 感染部位에서 抗菌力을 나타낸다. 東京醫科大學 內科의 眞下啓明 등은 透析法, 限外濾過法, 細菌學的 試驗法, 超速心分離法等 4가지 方法으로 血清蛋白結合率을 測定한 結果 어느 설과劑보다 "시노민"의 結合率이 가장 낮았다고 보고했다(表 1 참조).

表. 1 血清蛋白結合率 比較

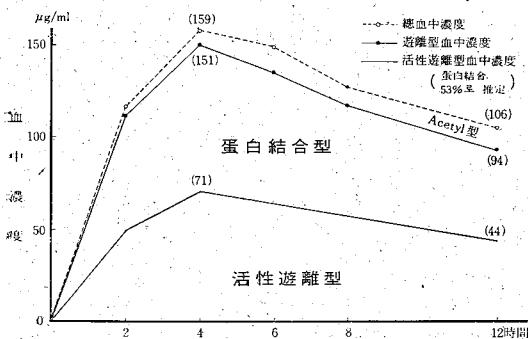
설과劑	50%	100%	測定法
SINOMIN	~10%	~10%	透析法
Sulfaphenazole	~80%	~80%	
Sulfamethoxypyridazine	~70%	~70%	
Sulfadimethoxine	~75%	~75%	
Sulfisoxazole	~70%	~70%	
Sulfamethizole	~75%	~75%	
Sulfathiazole	~80%	~80%	限外濾過法
SINOMIN	~10%	~10%	
Sulfaphenazole	~80%	~80%	
Sulfamethoxypyridazine	~70%	~70%	
Sulfadimethoxine	~75%	~75%	
Sulfisoxazole	~70%	~70%	
Sulfamethizole	~75%	~75%	細菌學試驗法
Sulfathiazole	~80%	~80%	
SINOMIN	~10%	~10%	
Sulfaphenazole	~80%	~80%	
Sulfamethoxypyridazine	~70%	~70%	
Sulfadimethoxine	~75%	~75%	
Sulfisoxazole	~70%	~70%	
Sulfamethizole	~75%	~75%	
Sulfathiazole	~80%	~80%	

(眞下啓明等: 昭和醫學 15(7), 1873, 1950)

또한 金野千歌子博士가 Bratton Marshall法에 의해 Acetyl化率을 測定하여 보니, 시노민은 血中에서의 Acetyl化率이 매우 낮아 10% 前後이였으며 Acetyl體의 溶解도가 높아 排泄이 잘 되므로 尿路結石 등의 腎障害가 일어나기 어렵다고 했다(표 2, 3 참조).

表. 2

2g 藥液 1回 經口投與時의 血中濃度(健康成人 3名平均)



(谷野義平: 皮膚科의 臨床 20(8), 717, 1960)

表. 3

各種 설과劑의 生物學的 活性濃度

藥劑名	25%	50%	75%
SINOMIN	~10%	~10%	~10%
Sulfamethizole	~70%	~70%	~70%
Sulfisoxazole	~70%	~70%	~70%
Sulfaphenazole	~70%	~70%	~70%
Sulfathiazole	~70%	~70%	~70%
Sulfadimethoxine	~70%	~70%	~70%
Sulfamethoxy-pyridazine	~70%	~70%	~70%

\*化學的 測定에 의한 總血漿濃度を 100%로 할때의 生物學的 測定值의 比率. (眞下啓明: 化學療法必携 p. 139)

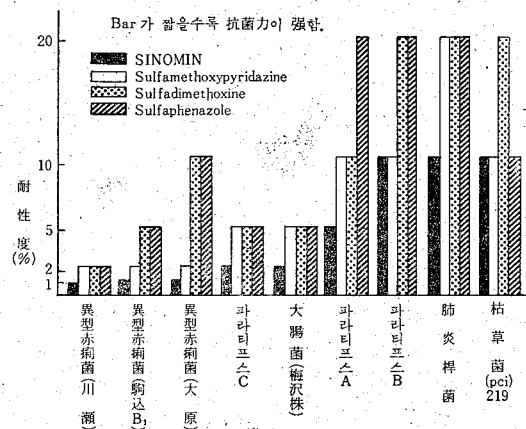
○ 「시노민」은 抗菌力이 強力하고 廣範圍하다.

시오노기 研究所의 西村治雄 등의 實驗에 의하면 시노민은 모든 설과劑 感受性菌에 대해 強力한 抗菌力을 나타낸다.

葡萄狀球菌, 化膿性連鎖球菌, 大腸菌, 赤痢菌, 腸티프스菌, 파라티프스菌, 살모넬라菌, 變形菌, 綠膿菌, 枯草菌, 淋菌, 髓膜炎菌, 肺炎桿菌, 인푸루엔자菌等 各種 病原菌에 대한 抗菌力이 從來의 설과劑에 비해 強力하다고 했다(표 4 참조).

表. 4

各種 病原菌에 대한 抗菌力 比較



(堀野義研究所, 西村治雄他)

態谷岱藏 등은 시노민의 結核菌發育阻止力이 어떤 설과劑보다 強하여 Dubos培地에서는 25m $\mu$ g/ml로 結核菌發育을 阻止하고 1% 小川培地에서는 10~25m $\mu$ g/ml에서 阻止한다고 보고했다. 또한 岡山大 平木內科의 大藤眞에 의하면 시노민은 INH 耐性菌에 대한 抗菌力이 INH 感受性受菌과 같은 10~25 $\mu$ g/ml이며 SM, PAS 耐性菌에 對해서도 같은 抗菌力을 나타낸다고 한다. 또 結核症 治療에 시노민을 1日 1g씩 INH와 併用하면 INH의 有效濃度의 持續時間이 延長된다고 具田勝美 등은 발표하고있다.

○ 溶解도가 높아 腎障害나 다른 副作用이 거의 없다.

動物實驗에 의하면 시노민은 蓄積되지 않고 거의 전부 排泄되므로 長期 大量 投與하여도 副作用이 거의 없다고 鹽田憲三등은 말하고 있다. 시노민은 服用後 24時間 內에 50~70%, 48時間 內에 거의 100% 排泄된다.

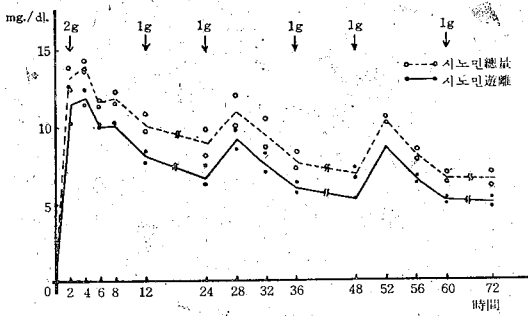
○ 「시노민」은 효과가 迅速하고 12時間 有効

血中濃度を 維持합니다.

一般 持續型 殺菌劑와는 달리 시노민은 經口投與로도 迅速히 吸收되어 2~4時間에 肺나 肝臟, 腎臟 등에서 最高血中濃度を 나타내며. 1回 服用으로 5~10mg/dl의 有効血中濃도가 12時間 維持되므로 注射할 필요가 없는 速

表. 5

初回 2g., 以後 12時間마다 1g.씩 3日間 經口投與



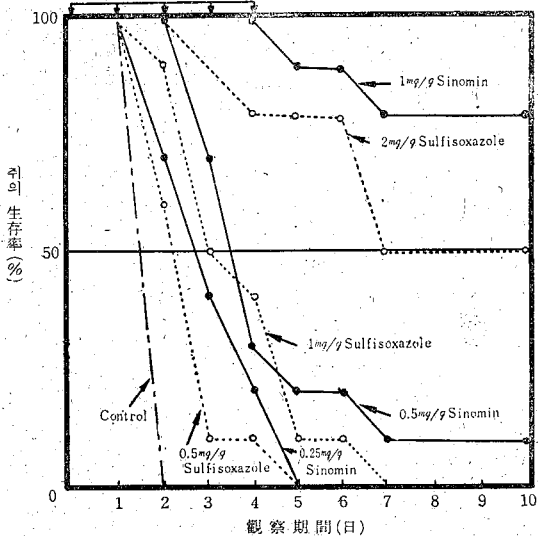
(勝木可馬之助他: 福岡醫學雜誌 51(5), 494, 1960)

効性이며 持續性인 抗菌劑라고 勝木可馬之助 박사등은 福岡醫學雜誌에 發表하고 있다(표 5 참조).

○ 抗感染力이 優秀하다.

化學療法劑의 病原菌에 대한 効果는 in vitro의 抗菌

表. 6



(西村 他: 塩野義研究所年報 8, 779, 1958)

力試驗 外에 in vivo에서 그 藥劑가 病原菌에 얼마 만큼 抗感染力을 나타내는 가로서 확인됩니다. 쥐를 使用한 實驗의 肺炎球菌 및 肺炎桿菌 感染症에 대한 抗感染力試驗에 의하면 Sulfisoxazole에 비해 1.5~2.6倍의 優秀한 抗感染力을 나타낸다(표 6 참조).

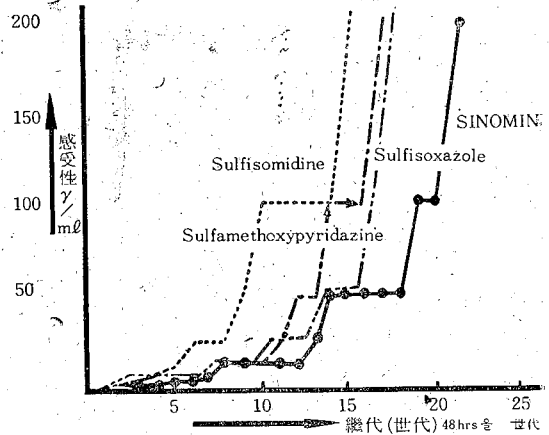
○ 細菌의 耐性獲得이 가장 늦다.

殺菌劑間에는 交叉耐性이 있으므로 耐性獲得 速度는 重要한 意義가 있다. 赤痢菌을 使用하여 増量的 繼代培養法으로 몇가지 殺菌劑의 耐性獲得差異를 調査한 結果 시노민이 가장 늦었다고 中決照三박사는 말하고 있다. 따라서 시노민은 長期間 各種 疾患에 安心하고 使用할 수 있다(표 7 참조).

表. 7

赤痢菌의 各種 殺菌劑에 대한 耐性化

Sh. f. 2a (Ew 10) Mueller-Hinton 培地



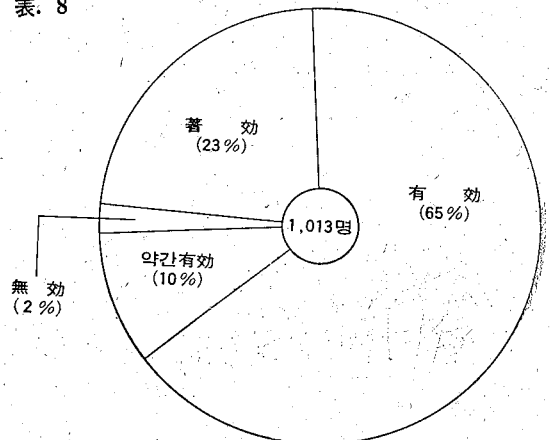
(中決照三: Modern Therapy 12(2), 2, 1959)

### 시노민 臨床效果

○ 淋疾, 非淋菌性 尿路感染症등에 98% 效果

婦人科感染症, 淋疾, 非淋菌性尿道炎, 膀胱炎患者

表. 8



1,013各에게 시노딘을 投與하여 98%의 治療效果를 얻었다(도표 8 참조). 또한 婦人科疾患인 細菌性帶下症 18例 모두가 2~3日에 帶下量感少, 慢性頸管炎 6名은 모두 3~5日로 菌消失, 慢性腔炎은 2~3日內로 菌이 消失했다.

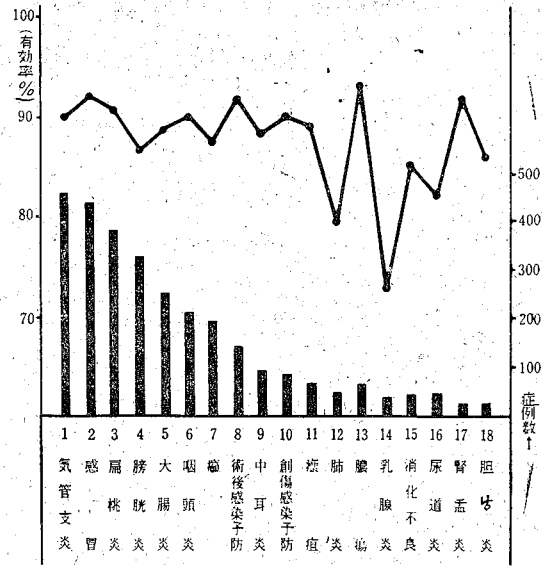
○ 下痢, 粘液便, 發熱, 腹痛, 嘔吐에 優秀한 效果  
어름철에 많이 發生하는 赤痢, 疫痢, 大腸炎, 膽囊炎 및 消化不良症에 의한 下痢, 粘液便, 發熱, 腹痛, 嘔吐 등을 일으킨 323名에게 시노딘을 投與한 結果 平均 3日 內에 完治되었다.

○ 肺炎, 氣管支炎, 上氣道感染을 2~3日內 完治  
小兒死亡率중 가장 높은 肺炎, 氣管支炎, 上氣道感染 등 呼吸器疾患에 시노딘을 投與하던 기침, 콧물, 呼吸困難, 惡心, 嘔吐, 痰, 發熱, 咽頭痛 등의 症狀이 2~3日內에 消失된다.

○ 化膿, 創傷, 中耳炎, 副鼻腔炎등은 4~9日 이면 症狀消失  
創傷, 大腿部化膿性炎 및 手術後의 化膿等 外科疾患에 시노딘을 投與하면 2~3日後에 膿分泌液이 減少되고 4~9日이던 完治된다. 耳鼻咽喉科領域에도 效果가 좋아 慶大耳鼻咽喉科의 鈴木安恒教授의 報文에 의하면 急性中耳炎은 4例중 3例 完治, 慢性中耳炎은 7例중 3例 完治, 慢性副鼻腔炎은 6例중 4例가 膿汁消失등 中耳炎, 및 副鼻腔炎의 治療 및 手術後에도 效果가 優秀한다고 한다(表 9 참조).

이와 같이 설파메톡사졸 單一製劑인 시노딘은 12時間 型의 中等持續性 設과劑로서 腸內에서 吸收가 좋고 溶

表. 9



解度가 높으며 Acetyl化率이 적고 抗菌力이 強力하면서 胃障害등이 없는 것이 特長이다. 效果가 迅速하고 細菌의 耐性獲得이 늦어 각종 細菌性疾患에 長期間 使用할 수 있는 理想型 設과劑로서 安心하고 勸奨할 만한 藥劑이다. 트리메토프림과 併用되기도 하나 單一製劑로도 效果가 우수하며, 부작용이 보다 적고 經濟的이기 때문에 臨床醫들로부터 最近 호평을 받고 있다.

<本製品에 對한 問議는 弊社 學術部에서 擔當하고 있습니다(93-0081~85).>