

Sulfamethopyrazine の気道感染症に対する効果

中村 隆・松本慶蔵・横山紘一

東北大学中村内科

林 雅人・田 村 譲

平鹿総合病院内科

斎藤順治・川上偉司

仙北組合総合病院内科

伊藤政志

由利組合総合病院内科

(昭和 43 年 1 月 12 日受付)

近来サルファ剤のブ菌、腸内細菌等に対する耐性の増加がクローズアップされて来たため、サルファ剤に対する一般的評価も低下しつつある。が、例えはブ菌や腸内細菌にしても、それらが得られた施設や地域によって感受性は異なり、サルファ剤が充分な臨床効果を期待し得る場合が少なくない。

私共は此の度、イタリアで造られた新持続性サルファ剤：2-(*p*-Aminobenzene-sulfonamido)-3-methoxy-pyrazine(Sulfamethopyrazine)¹⁻⁴⁾につき基礎的、臨床的検討を少しく行ない、その有用性を認めたので報告する。

(本文の要旨は昨年の東日本化学療法学会で報告した。)

A. 基礎編

1. 各種菌の Sulfamethopyrazine (SMP) に対する感受性は表 1 に示した。感受性の測定法は、MÜLLER-HINTON 培地を用いた平板希釈法により行ない、500 から 0.3 mcg/ml に至る倍数希釈系列の濃度につき検討した。接種菌量は約 10⁶/ml である。なお、被検菌のうち連鎖球菌、肺炎球菌に関しては、MÜLLER-HINTON 培地に 7% 家兔血球を加えたものを使用し、これに薬剤を混ぜて検討した。中村内科呼吸器由來の連鎖球菌、肺炎

球菌、病原ブ菌、大腸菌、肺炎桿菌等の SMP に対する感受性をみると、病原ブ菌、大腸菌等に対しては MIC 50 mcg/ml 以上に分布しており、連鎖球菌、肺炎球菌に対しては MIC 12.5 mcg/ml に分布していた。

2. SMP と Sulphisomezole (SIM) の両者に対する呼吸器由來のブ菌、大腸菌の MIC 相関をみると、表 2 の如く、両者ほぼ同様な MIC 分布を認めた。すなわち、SMP と SIM との間に交叉耐性の存在を示す。

3. 黄色ブ菌 (Smith 株) を用いて実験的感染マウスを作り、SMP 投与による治療実験を行なつた。

実験方法は表 3 に略記した。15 g の dd 系マウスを用い、黄色ブ菌 (Smith 株) の 0.1 mg を腹腔内に注射し、その後本剤の 10% アラビアゴム水溶液を 80, 40, 20 mg/kg の 3 群に分け経口投与を行なつた。本剤投与を 24 時間毎に同量づつ継続し、マウスの生存状況を観察した。対比として SIM の同一濃度を用いて行なつた。

結果は表 4 に示した。対照群（薬剤非投与群）の 6 匹はすべて半日で死亡している。SMP と SIM とを比較

表 2 SMP と SIM に対する大腸菌、ブ菌の MIC
(呼吸器由来菌)

大腸菌	Sulfa-lene		Sulphisomezole		ブ菌	Sulfa-lene		Sulphisomezole	
	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml		mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml
1	>500	>500	>500	>500	1	500	>500	500	>500
2	>500	>500	>500	>500	2	500	>500	500	>500
3	>500	>500	>500	>500	3	500	>500	500	>500
4	>500	>500	>500	>500	4	500	>500	500	>500
5	>500	>500	>500	>500	5	500	>500	500	500
6	50	125	125	125	6	125	125	125	125
7	250	>500	>500	>500	7	500	250	500	250
8	100	32	32	32	8	8	8	8	≤1
9	50	32	32	32	9	32	16	32	16
10	500	500	500	500	10	32	32	32	32
					Smith	≤1	≤1	≤1	≤1

表 1 SMP に対する感受性

菌種	株数	MIC mcg/ml							
		>500	500	250	100	50	25	12.5	6.3
連鎖球菌	17	1	3			8	2	3	
肺炎球菌	2						1	1	
病原ブ菌	30	12	3	7	4	3	1		
大腸菌	15	9		2	1	3			
肺炎桿菌	5	3			1	1			
クロアカ	4	2		1	1				

表 3 SMP のマウス治療実験

使用菌	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith 株
マウス	dd 系マウス 体重 15 g
薬剤	SMP 80, 40, 20 mg/kg
比較として	Sinomin を同一濃度で用いる。
SMP, SIM 共に	10% アラビアゴム水溶液を用いて懸濁液を作製する。
投与方法	0.15 ml 経口投与
実験方法	菌 0.1 mg/M を腹腔内に接種し、その直後薬剤を経口投与する。24 時間毎に投与を続け生存状況を観察する。

表 4 結 果
(n) n : 生存日数

SMP	
20 mg/kg	(0.5), (0.5), (0.5), (0.5), (0.5)
40 mg/kg	(0.5), (0.5), (0.5), (0.7), (3)
80 mg/kg	(0.5), (0.5), (0.5), (), ()
SIM	
20 mg/kg	(0.5), (0.5), (0.5), (0.5), (1.0)
40 mg/kg	(0.5), (0.5), (0.5), (0.5), ()
80 mg/kg	(0.5), (0.5), (0.5), (0.5), ()
Control	(0.5), (0.5), (0.5), (0.5)

してみると、あまり明瞭な差は見られないが、SMP のほうがやや優位を占めるようである。

B. 臨 床 編

1. 臨床実験の対象は表 5 のように、感冒から気管支拡張症までの 35 症例である。

投与量は初回量 400~800 mg, 維持量を 200 mg とした。これは KRÜGER-THIEMER の理論式⁵⁾による量よりもやや多い。

成績は表の如く、これらの疾患に対してはかなり有効

表 6 急性化膿性扁桃腺炎に対する SMP の効果

氏名	性	年令	分離菌	初回量 (mg)	維持量 (mg)	総量 (mg)	副作用	合併症	判定
♀	17		溶連菌(S)	800	200	2,000	なし	なし	著効
♀	17		黄ブ菌(S)	〃	〃	〃	〃	〃	著効
♂	15		黄ブ菌(R)	〃	〃	〃	〃	〃	著効
♀	20		溶連菌(S)	〃	〃	1,800	〃	〃	著効
♂	32		表皮ブ菌(S)	〃	〃	2,000	〃	〃	著効
♂	56		黄ブ菌(S)	〃	〃	2,400	〃	〃	有効
♀	20		?	〃	〃	2,800	〃	〃	有効
♀	22		?	〃	〃	1,600	〃	肺結核	有効
♀	58		?	〃	〃	2,200	〃	なし	有効
♀	31		溶連菌(S)	〃	〃	1,400	〃	なし	著効

分離菌 () 内は S : デイスク感受性 (米研)
R " 耐性

表 5 SMP の臨床効果

対象症例 35 症例

A)	感冒、急性上気道炎、急性咽頭炎	19
B)	急性気管支炎	3
C)	急性扁桃腺炎(化膿性)	10
D)	慢性気管支炎(インフルエンザ菌性)	1
E)	気管支拡張症(1 例インフルエンザ菌)	2

疾患	症例	著効	有効	無効
A*	19		18	1
B	3	1	2	
C	10	6	4	
D	1		1	
E	2		2	

* Aについては有効、無効のみとした

な結果を得た。効果の判定は起炎菌の消失、自覚症、熱型、理学的所見等を合わせて行なつたが、感冒、急性上気道炎、急性咽頭炎に関しては判定困難であり、それゆえ有効または無効のいずれかに分けた。

2. 効果判定の容易な急性化膿性扁桃腺炎の 10 例についてみると表 6 の如くである。膿栓より起炎菌を分離し得たもの 7 例であり、ブ菌および連鎖球菌であつた。そのうち 6 例はサルファ剤 Disc に感受性で、1 例は耐性を示した。全例に初回量 800 mg、維持量 200 mg を投与し、総量 1400~2800 mg である。全例に著効ないし有効であり、副作用を認めた例は全くない。

3) 急性化膿性扁桃腺炎の症例

i. 15 才、♂(表 7)

膿栓より溶連菌を認めた。Disc 試験ではサルファ剤を含め種々の薬剤に感受性を示した。SMP を初日 800 mg、2 日目より維持量として 200 mg を投与し、7 日間で総量 2,000 mg を使用した。3 病日には平熱となり、

表7 症例

17才						
診断：急性化膿性扁桃腺炎 起炎菌 溶連菌（材料 腫栓） 感受性 SA CP PC-G OM いずれにも感受性 SM EM KM CER TC (栄研ディスク法)						
病日	1	2	3	4	5	6
投与量/日	800 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
菌(+) 菌(-) 菌(-)	菌(+) 菌(-) 菌(-)					
39						
38						
37						
c36						
頭痛	+	+	+	-	-	-
咽頭痛	+	+	+	-	-	-
扁桃炎症	+	+	+	-	-	-
化膿炎	+	+	-	-	-	-
副作用	特記すべきことなし					
投与法	空口 総量 2,000 mg					
効果判定	着効					

投与法 空口 総量 2,000 mg
効果判定 着効

4日目の菌検査は陰性化し、自覚症も消失した。副作用は認めていない。

ii. 17才, 女(表8)

起炎菌は病原菌で、サルファ剤を含む種々の薬剤のDisc試験はすべて感受性を示した。投与法は前例と同様である。第4病日にはまだ菌は陽性であったが、発熱、自覚症等もほぼ回復している。この例にも何ら副作用は認められなかつた。

iii. 15才, 男(表9)

本例も起炎菌は病原菌であったが、栄研3濃度Discではサルファ剤に耐性を示し、他の抗生素にはすべて感受性を示した。第3病日の菌検査はなお陽性であるが、平熱となつていて、翌日には咽頭痛、発赤等も殆んど消失した。投与法は同様であり、副作用は無かつた。

4. 副作用(表10)

i. 肝機能検査は35症例中23例に施行し、GOT, GPT, 黄疸指数, BSP, 膜質反応とともに投与前後で差異を認めた例は無い。

ii. 尿所見にも異常を来たした例は無い。もちろん尿路結石を認めた例は無い。PSP, BUN等、腎機能検査は特に施行していない。また35例中腎疾患を合併している症例は無かつた。

iii. 末梢血液の所見でも、赤血球数、白血球数、血色素量に変化を來したもののは無く、血液像にても投与後病的な顆粒球減少を認めた例は無い。

iv. 食欲不振、恶心嘔吐、下痢等の消化器症状を訴えた例も無い。慢性胃炎にて治療中の3例、胃潰瘍の2例、計5例の消化器病患者に投与した場合でも何ら副作用と思われるものは認められなかつた。

v. 発疹、その他の副作用も無かつた。

表8 症例

17才						
診断：急性化膿性扁桃腺炎 起炎菌 病原菌(材料 腫栓) 感受性 SA CP PC-G OM いずれにも感受性 SM EM KM CER TC (栄研ディスク法)						
病日	1	2	3	4	5	6
投与量/日	800 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
菌(+) 菌(-) 菌(-)	菌(+) 菌(+) 菌(-)					
39						
38						
37						
c36						
頭痛	+	+	+	-	-	-
咽頭痛	+	+	+	-	-	-
扁桃炎症	+	+	+	-	-	-
化膿炎	+	+	-	-	-	-
副作用	特記すべきことなし					
投与法	空口 総量 2,000 mg					
効果	有効					

17才

17才						
診断：急性化膿性扁桃腺炎 起炎菌 病原菌(材料 腫栓) 感受性 SA CP PC-G OM いずれにも感受性 SM EM KM CER TC (栄研ディスク法)						
病日	1	2	3	4	5	6
投与量/日	800 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
菌(+) 菌(-) 菌(-)	菌(+) 菌(+) 菌(-)					
39						
38						
37						
c36						
頭痛	+	+	+	-	-	-
咽頭痛	+	+	+	-	-	-
扁桃炎症	+	+	+	-	-	-
化膿炎	+	+	-	-	-	-
副作用	特記すべきことなし					
投与法	空口 総量 2,000 mg					
効果	有効					

表9 症例

15才						
診断：急性化膿性扁桃腺炎 起炎菌 病原菌(材料 腫栓) 感受性 サルファ剤を除さすべく生剤に感受性 (但し栄研3濃度テイヒー)						
病日	1	2	3	4	5	6
投与量/日	800 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
菌(+) 菌(-) 菌(-)	菌(+) 菌(+) 菌(-)					
39						
38						
37						
c36						
頭痛	+	+	+	-	-	-
咽頭痛	+	+	+	-	-	-
扁桃炎症	+	+	+	-	-	-
化膿炎	+	+	-	-	-	-
副作用	特記すべきことなし					
投与法	空口 総量 2,000 mg					
効果	着効					

投与法 空口 総量 2,000 mg
効果 着効

表10 SMPの副作用の検討

1. 肝機能: 23症例

G O T 23/23

G O T 23/23 投与後異常なし

I I 23/23

B S P 7/7

2. 尿所見: 34症例、全例異常なし(尿蛋白、尿沈渣)

3. 血液: 34症例、赤血球、白血球、色素素すべて投与後異常なし

4. 消化器症状: (嘔気、嘔吐、下痢)

35症例、全く認めず(3例慢性胃炎、2例胃潰瘍例に投薬しても食欲不振も認めず)

5. 自覚的副作用: 35症例、投与中、投与後共に認めず、発疹例なし

35症例投薬量

初回量 (mg)	維持量 (mg)	総量 (mg)					
		1200	1600	2000	2400	2800	3400
A	400	200	1	1	1		
B	800	200	4	10	12	2	1

年令構成

年 令	年 令					
	15 20	21 25	26 30	31 35	36 40	41 50
実 数	10	3	3	3	7	4

35症例に対する本剤投与量は表10に示したが、最も多いもので15日間で総量3,600mgである。すなわち、初回量400~800mg、維持量200mgの投与法で、総量3,600mg以下の私共の35例では副作用は全く認められなかつた。

C. 考案

急性呼吸器感染症に於いては、薬剤の臨床効果を判定

することは極めて困難な場合が多い。私共はそれゆえ、比較的効果判定の容易な急性化膿性扁桃腺炎を中心SMPの臨床実験を試みた。症例は関連病院の症例を主とし、中村内科例を従とした。

中村内科呼吸器由来の β 菌、腸内細菌のサルファ剤に対する感受性は低く、問題になりつつあるサルファ剤の耐性増加の傾向と異なるものではない。しかし、中村内科呼吸器由来の菌といえども β 菌以外のグラム陽性菌に対してはなお感受性は高く、従がつて本剤が有効を示した例がある。また、関連病院の症例に対しては本剤は非常に有効であつたことからも、正確な起炎菌決定の下に適応症例を選択することにより、或いは耐性菌の存在の少ない地域での症例や第一線臨床家での症例に対しては、サルファ剤は現在なおかなりの適応域を持つものと思われる。私共の成績のみならず、諸家の報告に於いても本剤の副作用は甚だ少なく、この点からも本剤は使用されるべきものであろう。しかし本剤は持続性サルファ剤であり、更に長期間の使用に際しては、血液、尿路結石形成等への副作用発現に対し充分な注意を払う必要があろうし、さらに進んだ研究が行なわれるべきである。

投与法に関しては、私共はほぼ常用に従がつたが、THIEMER らは種々のファクターの下でのサルファ剤投与量の理論計算式を述べている(Chemotherapia 10 : 61~73, 129~144, 1965/66)。その中に、BERGFORS によれば、本剤を THIEMER らの理論式値によつて投与した例(初回量 400~500 mg, 維持量 100 mg, 24 時間毎投与)と開発陣の提示した方法によつた例(初回量 1,000 mg, 維持量 500 mg, 24 時間投与)との間にはその効果に差は無く、むしろ後者の投与法では臨床効果を期待し得る量の 5 倍にも達するとの報告を記載している。これによれば投与量の減量が可能なわけであり、副作用も少なくなり、さらに本剤の使用域が拡大されるであろう。

EFFICACY OF SULFAMETHOPYRAZINE IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TAKASHI NAKAMURA, KEIZO MATSUMOTO and KOICHI YOKOYAMA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

The activity of sulfamethopyrazine(SMP) against clinical pathogenic bacilli isolated from respiratory tract was measured. Pathogenic *staphylococci* and *E. coli* were inhibited by more than 50 mcg/ml, but *pneumococci* and *streptococci* were inhibited by 12.5 mcg/ml. Cross resistance between SMP and Sulfisomezole(SIM) was observed.

Considering the result of the *in vivo* therapeutic experiment in infected mouse with pathogenic *staphylococci*, we thought SMP had more efficacy than SIM.

A total of 35 patients were treated with SMP. Patients were as follows: upper respiratory infection 22; acute purulent tonsillitis 10; chronic bronchitis 1; bronchiectasis 2. SMP was effective in almost all patients except one URI, especially effective for purulent tonsillitis.

Neither side effect nor toxicity of SMP were found.

結論

- 1) 中村内科呼吸器由来菌のサルファ剤に対するMIC分布は、病原 β 菌、大腸菌では 50 mcg/ml 以上に分布し、連鎖球菌、肺炎球菌では 12.5 mcg/ml であった。
- 2) SMP と SIM の間に交叉耐性の存在を認めた。
- 3) 実験的感染マウスによる治療実験によると、SMP 投与群は SIM 投与群に比しやや優位を占めた。
- 4) 感冒、急性上気道炎から気管支拡張症等の 35 症例に SMP を経口投与し臨床効果を検討した。無効は急性上気道炎の 1 例のみで、他はすべて有効ないし著効を示した。とくに効果判定の容易な急性化膿性扁桃腺炎に於いては、全例充分満足すべき結果を得た。
- 5) 全 35 症例中最大使用量は 3,600 mg であるが、副作用を認めた例は 1 例も無かつた。

文献

- 1) WIEGAND, R. G., CHUN, A. H. C., SCHERFLING, E., LOPEZ, F. & HERTING, R. L.: Chemical pharmacology of 2-sulfanilamido-3-methoxy-pyrazine. Antimicr. Agents & Chemoth. 549, 1964
- 2) HERTING, R. L., LOPEZ, F., SCHERFLING, E., SYLVESTER, J. C. & WIEGAND, R.: Clinical pharmacology of 2-sulfanilamido-3-methoxy-pyrazine. Antimicr. Agents & Chemoth. 554, 1964
- 3) SENECA, H.: Long-acting sulfonamides in urinary tract infections. J. A. M. A. 198(9) : 975, 1966
- 4) TRAKAS, J. C. & LIND, H. E.: Comparative study of efficacy of sulfadimetoxine and tetracycline in upper respiratory tract infections. Clin. Med. Apr. 17, 1967
- 5) KRÜGER-THIEMER, E. & BÜNGER, P.: The role of the therapeutic regimen in dosage design. Part I, Part II. Chemotherapia 10 : 61~73, 129~144, 1965/66