

Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究

Sulfamethoxazole, Trimethoprim およびその混合物の薬理作用について (第2報)

武田 寛・上田元彦・松田三郎・川上 勝・金城アキ子

塩野義製薬株式会社研究所

本報では sulfamethoxazole(SMX), trimethoprim (TMP) およびその 5:1 混合物 (SMX-TMP) の循環器系, 呼吸器系に対する作用について報告する。

実験方法

1. 無麻酔ウサギの血圧, 心電図に対する作用: 体重 2.5 kg 以上の順調に成育したウサギを実験に供した。ウサギを無麻酔で背位に固定し, puncture法¹⁾ (上田ら, 1970) により血圧測定を行なつた。すなわち, 局所麻酔後(lidocaine hydrochloride), 股動脈を露出し, 圧トランスジューサー (MP-4T) に接続した注射針 (disposable, 26G $\frac{1}{2}$ "^{*}) を股動脈内に挿入し, ポリグラフを介して第II誘導心電図とともに, インク書きオシログラフ上に約 10 秒間記録した。測定終了後は毎回切開部を消毒後縫合した。

血圧, 心電図の測定は検体の経口投与前に 2 回 (投与 1 時間前および直前) の測定を行ない, これを対照値とし, 以後検体投与後 1, 2, 4, 6, 24 および 48 時間に測定した。

2. 麻酔ウサギの呼吸, 血圧, 心電図に対する作用: 体重 2 kg 以上のウサギを用い, urethane (1 g/kg, s. c.) 麻酔を施したのち, 気管に気管カニューレを, 頸動脈に動脈カニューレを挿入し, それぞれ呼吸用ビックアップと圧トランスジューサーを介して第II誘導心電図とともに呼吸および血圧曲線をインク書きオシログラフ上に記録した。検体は股静脈内に投与した。

3. ウサギ生体心運動に対する作用: 体重 2 kg 以上のウサギを用い, urethane (1 g/kg s. c.) 麻酔後, 貫式 cardiota mbour 法²⁾ (貫, 1962) によつて心運動に対する作用を見た。

cardiota mbour を固定後, 頸動脈にカニューレを挿入して水銀マンオメーターを用いて血圧を, 気管カニューレを用いて呼吸運動をそれぞれ心運動と同時にキモグラフ紙上に記録した。

4. モルモット摘出右心房の自動運動に対する作用: モルモット右心房を摘出し KREBS-RINGER-bicarbonate液 (液温 30°C, 95% O₂, 5% CO₂ 混合ガス通気) を

満した MAGNUS 容器中に懸垂し, 右心房の自動運動をヘーベルを介してキモグラフ紙上に記録した。

5. ウサギ後肢血管に対する作用: 無麻酔ウサギを用い, heparin (2000 u. i. v.) 処置後, 頸動脈から採血したのち, 後肢を切り離し股動脈内に灌流カニューレ (ポリエチレン管: PE160) を挿入, 37~38°C に保温した灌流液 (TYRODE 10 倍希釈血液, heparin 3000 u 追加, O₂ 通気) を灌流ポンプ (CV-2) で定量灌流した。そして灌流圧を圧トランスジューサー (MP-4T) を用いて, インク書きオシログラフに記録し, 灌流圧に対する薬物作用を検討した。検体はカニューレ直前のゴム管から直接灌流液中に 0.05 ml 注入した。

6. ウサギ摘出胸部大動脈および門脈に対する作用: 摘出した胸部大動脈から 7 本の 2 mm 巾輪状筋切片を絹糸でつなぎ動脈鎖を作り, 摘出した長さ 2~3 cm の門脈はそのまま標本とし, それぞれ KREBS-RINGER-bicarbonate液 (液温 37°C, 95% O₂, 5% CO₂ 混合ガス通気) を満した MAGNUS 容器に懸垂して, その収縮をヘーベルを用いてキモグラフ紙上に記録した。

7. 検体: 経口投与による無麻酔ウサギの血圧, 心電図に関する実験以外はすべて SMX は Na 塩, TMP は乳酸塩を用い, 生理食塩液に溶解 (SMX は 40%, TMP は 2% の濃度に溶解し, 適宜希釈) して実験に供した。SMX-Na 塩+TMP 乳酸塩の投与実験では両者を混合することができないので, SMX の投与に引き続いて TMP を投与 (この投与法を以下 SMX+TMP と表現する) してそれらの作用を窺つた。また, 経口投与実験では検体 (SMX, TMP および SMX-TMP) をそれぞれ 5% アラビアゴム乳剤に混合して投与した。なお, 混合乳剤における検体濃度は最高投与量が 5 ml/kg となるように調整した。

実験成績

1. 呼吸, 血圧, 心電図に対する作用

1) 経口投与による無麻酔ウサギの血圧, 心電図に対する作用 (図 1, 2, 3, 4, 表 1, 2, 3)

血圧: 対照として用いた 5% アラビアゴム乳剤 5 ml/kg 投与例では血圧はわずかながら漸次下降し, 6 時間

図1 Suspension of gum arabic on the femoral blood pressure and ECG II in rabbits

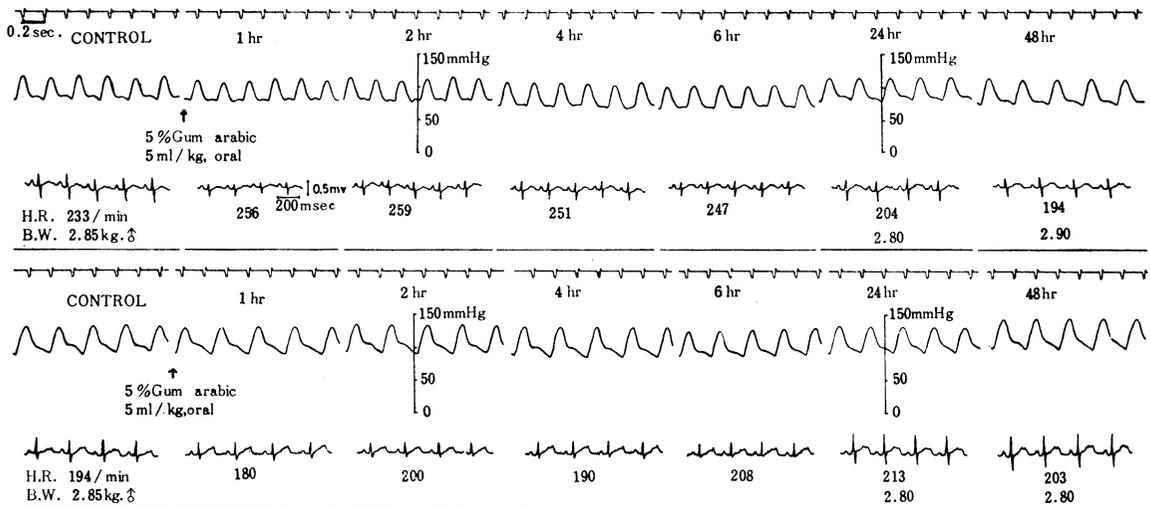
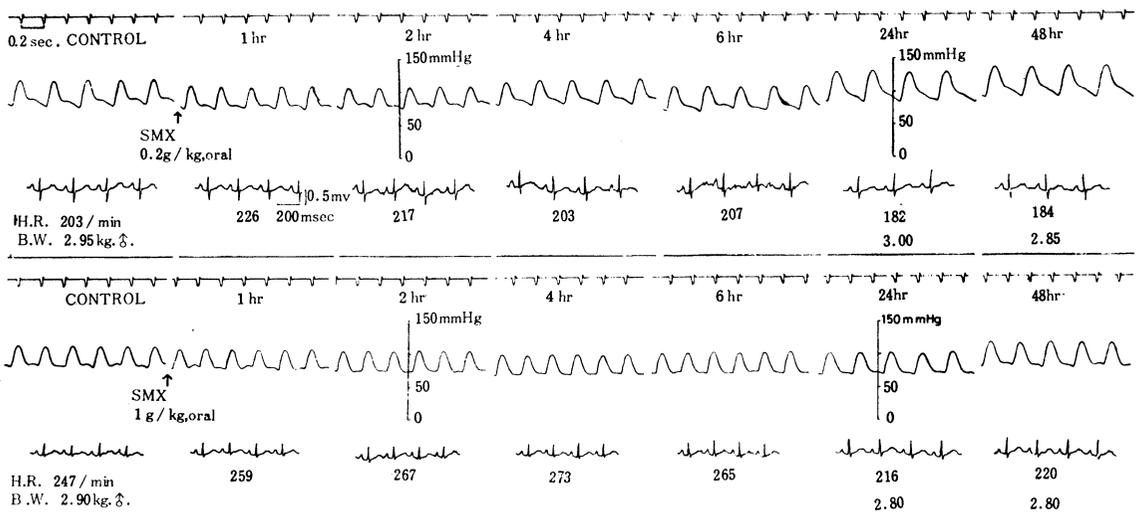


図2 Sulfamethoxazole on the femoral blood pressure and ECG II in rabbits



後では約 10 mmHg の下降が認められた。

SMX：ほとんど作用は認められず、1000 mg/kg の大量投与にもかかわらず対照と同程度の軽微な血圧下降が認められたに過ぎない。

TMP：40 mg/kg では作用はなく、200 mg/kg では投与後 1 時間から約 10 mmHg の血圧下降が認められ、1000 mg/kg では 1 時間後で約 25 mmHg の血圧下降作用、4 時間後ではほぼ最高の約 40 mmHg の血圧下降が認められた。4 例中 1 例は投与して 2 時間後収縮期圧で 50 mmHg、拡張期圧で 35 mmHg の血圧下降がおり、

3 時間半後に死亡した。また、TMP による血圧下降作用は 24 時間後には回復した。

SMX-TMP：240 mg/kg ではほとんど作用は認められず、1200 mg/kg で投与後 1 時間から 10~15 mmHg の血圧下降作用が認められ、それは 2~4 時間で最高 (15~20 mmHg) となつたが、24 時間後には回復した。

心電図波形は 1000 mg/kg 投与例で 3 例中 2 例に軽度ながら T 波の平坦化が認められたが、いずれも 24 時間後には回復した。SMX-TMP 投与群では、240 mg/kg ではほとんど作用は認められず、1200 mg/kg 投与例で

图3 Trimethoprim on the femoral blood pressure and ECG II in rabbits

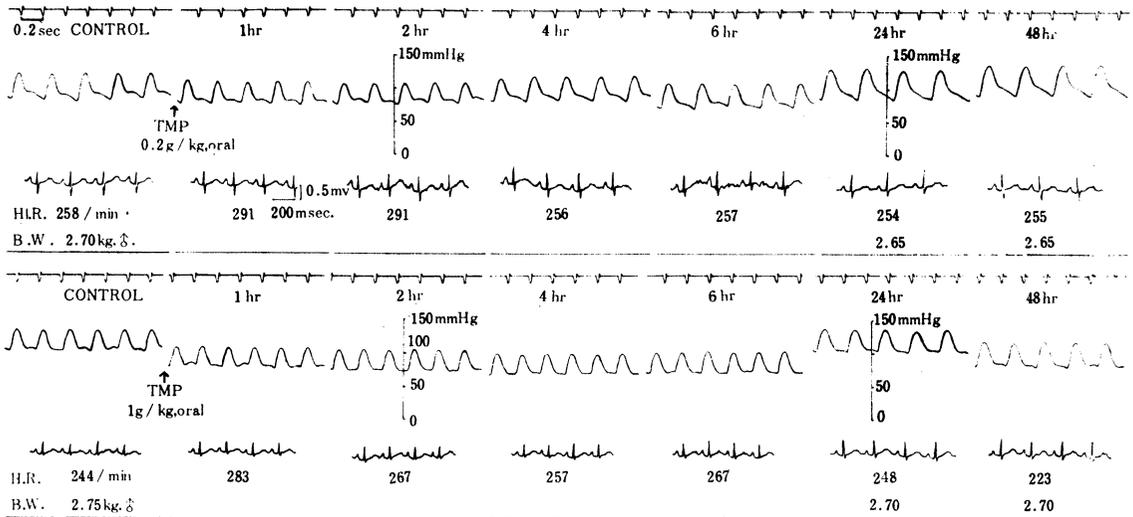


表1 Sulfamethoxazole on the femoral blood pressure and heart rate in conscious rabbits by the oral administration

	Dose (g/kg)	Control		Time after drug administration (hr)					
		I	II	1	2	4	6	24	48
Blood pressure (mmHg)	-	112.8 ^{a)}	114.0	110.6	111.0	107.6	104.4	113.0	113.4
		5.5*	5.7	4.9	5.7	6.5	6.4	5.8	7.6
		79.2 ^{b)}	78.8	76.0	76.8	72.0	71.4	77.6	78.6
		4.0	3.6	2.8	3.8	3.5	3.7	2.8	4.2
	0.2	114.0	110.5	108.8	107.0	108.5	107.8	117.5	129.0
		3.2	3.6	4.4	4.6	3.3	3.9	7.9	1.0
		83.8	80.0	79.3	79.0	77.0	74.3	80.8	86.0
		4.8	1.8	4.9	4.7	1.5	2.9	4.3	4.0
	1.0	110.3	109.5	108.0	105.5	102.3	102.3	106.0	117.8
		4.0	1.3	5.2	2.9	3.0	2.2	4.2	2.4
		82.5	79.3	77.5	75.0	70.3	71.5	72.3	81.0
		1.9	1.0	2.8	1.6	1.7	1.6	2.9	2.5
Heart rate (beats/min)	-	237.2	225.4	233.6	244.8	243.8	249.4	225.2	222.6
		17.2*	14.5	19.3	17.8	19.9	17.9	17.3	17.9
	0.2	216.5	236.3	259.3	262.3	252.3	248.8	223.5	210.0
		10.2	12.8	16.2	17.8	18.4	14.3	16.0	26.0
	1.0	227.5	229.5	238.3	243.8	249.5	251.3	228.0	225.3
		7.0	6.7	9.8	10.0	13.1	10.2	7.9	6.8

a) systolic pressure b) diastolic pressure * standard error
 Number of rabbit: control (5), 0.2 g/kg (4), 1.0 g/kg (3)

图4 磺胺甲氧唑-三甲氧苄啶混合物对兔股动脉血压和ECG II的影响

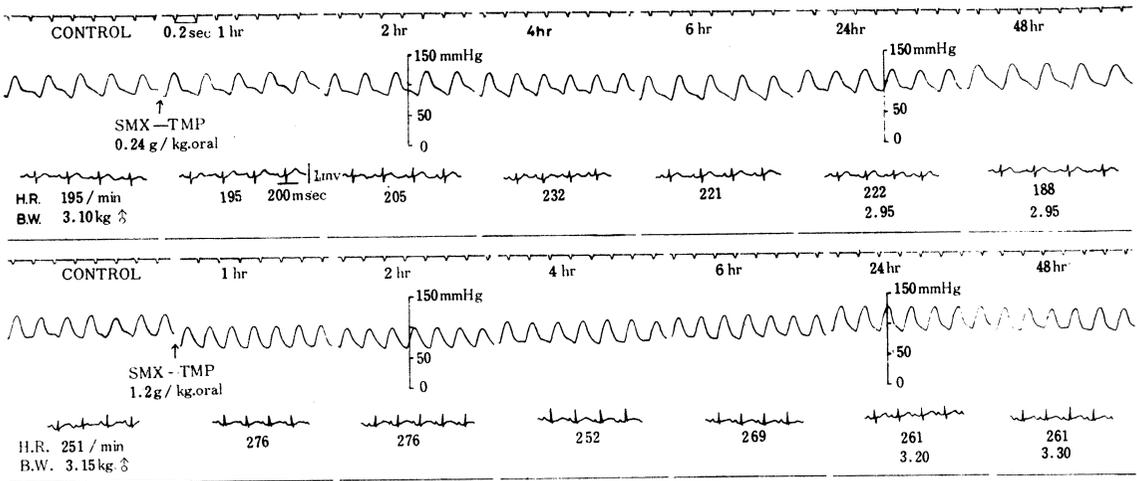


表2 磺胺甲氧唑-三甲氧苄啶混合物对兔股动脉血压和心率的影响

	Dose (g/kg)	Control		Time after drug administration (hr)					
		I	II	1	2	4	6	24	48
Blood pressure (mmHg)	—	112.8 ^{a)}	114.0	110.6	111.0	107.6	104.4	113.0	113.4
		5.5*	5.7	4.9	5.7	6.5	6.4	5.8	7.6
		79.2 ^{b)}	78.8	76.0	76.8	72.0	71.4	77.6	78.6
		4.0	3.6	2.8	3.8	3.5	3.7	2.8	4.2
	0.24	113.2	114.8	112.4	112.0	110.4	108.8	113.4	122.2
		3.7	2.9	3.1	4.3	3.3	4.1	3.0	3.0
		83.4	82.0	79.2	78.4	76.0	73.8	78.6	85.0
		1.8	2.5	1.5	2.5	1.9	2.8	2.3	2.3
	1.2	109.0	109.6	94.4	91.2	94.8	95.2	113.4	116.6
		4.7	4.6	6.4	6.5	8.1	8.2	5.9	5.1
		81.2	79.8	68.6	65.0	65.8	65.0	78.8	80.4
		4.3	3.9	5.7	5.1	6.7	6.2	5.0	4.4
Heart rate (beats/min)	—	237.2	225.4	233.6	244.8	243.8	249.4	225.2	222.6
		17.2*	14.5	19.3	17.8	19.9	17.9	17.3	17.9
	0.24	224.2	238.8	241.0	250.8	249.0	255.2	225.8	221.8
		6.7	14.9	16.3	18.7	15.2	13.7	7.2	10.0
	1.2	274.6	273.0	307.0	305.0	296.0	284.4	258.8	231.2
		9.2	9.4	11.8	14.0	15.9	12.4	13.0	10.7

a) systolic pressure b) diastolic pressure * standard error Number of rabbit: 5

表3 Trimethoprim on the femoral blood pressure and heart rate in conscious rabbits by the oral administration

	Dose (g/kg)	Control		Time after drug administration (hr)					
		I	II	1	2	4	6	24	48
Blood pressure (mmHg)	—	112.8 ^{a)}	114.0	110.6	111.0	107.6	104.4	113.0	113.4
		5.5*	5.7	4.9	5.7	6.5	6.4	5.8	7.6
		79.2 ^{b)}	78.8	76.0	76.8	72.0	71.4	77.6	78.6
		4.0	3.6	2.8	3.8	3.5	3.7	2.8	4.2
	0.04	112.0	116.0	111.8	110.0	110.5	110.3	110.0	119.5
		2.7	3.0	2.4	2.9	3.2	2.6	2.5	2.9
		87.0	84.0	81.0	81.3	78.8	78.5	80.0	85.0
		3.4	2.1	1.3	1.3	2.2	0.5	1.2	3.2
	0.2	102.8	109.2	97.0	99.8	99.0	102.3	114.8	108.5
		2.1	2.2	3.4	6.3	7.8	5.9	3.4	1.5
		83.0	81.5	69.3	72.5	68.5	71.3	79.0	75.5
		4.8	4.3	3.0	6.3	7.5	5.5	1.1	3.5
	1.0	108.7	111.3	86.3	81.7	68.0	73.0	115.3	120.7
		12.7	6.1	7.9	6.1	5.5	5.9	5.0	5.9
		82.7	82.3	58.7	54.0	46.0	46.7	79.7	85.7
		9.0	4.3	5.2	5.7	5.6	4.4	1.4	3.7
Heart rate (beats/min)	—	237.2	225.4	233.6	244.8	243.8	249.4	225.2	222.6
		17.2*	14.5	19.3	17.8	19.9	17.9	17.3	17.9
	0.04	222.5	223.5	233.0	241.0	237.3	258.3	227.5	219.3
		4.6	11.3	13.9	10.2	7.2	10.4	13.9	11.8
	0.2	222.3	225.5	255.3	263.8	228.3	222.3	219.0	219.0
		14.9	19.7	24.6	16.6	19.8	20.9	19.7	36.0
	1.0	243.7	245.0	273.0	273.7	252.3	267.7	215.7	229.7
		27.6	19.3	20.8	9.8	21.7	9.8	23.9	22.2

a) systolic pressure b) diastolic pressure * standard error

Number of rabbit: control (5), 0.04 g/kg (4), 0.2 g/kg (4), 1 g/kg (3)

軽度な心拍数の増大作用が認められたが、24時間後には正常に回復した。

2) 静脈内投与による麻酔ウサギの呼吸、血圧、心電図に対する作用(図5, 6, 7, 表4, 5, 6)

呼吸: SMX: ほとんど作用はなく、20 mg/kg および 100 mg/kg でそれぞれ4例中1例に軽度な呼吸数の減少あるいは増大が認められたに過ぎない。

TMP: 20 mg/kg で全例に軽度ないしは中等度の呼吸数増大作用が認められたが、その作用は一過性であった。

SMX+TMP: SMX 20 mg/kg+TMP 4 mg/kg 投与ではほとんど作用は認められず、SMX 100 mg/kg+

TMP 20 mg/kg で4例中2例に軽度な呼吸数の増大、1例に軽度な減少作用がそれぞれ一過性に認められた。

血圧: SMX: 20 mg/kg 投与で4例中2例に、100 mg/kg で全例に約 10 mmHg の血圧上昇作用が一過性に認められた。

TMP: 4 mg/kg で4例中2例に約 10 mmHg の血圧下降作用が極く一過性に認められ、20 mg/kg で 20~25 mmHg の血圧下降作用を認めたが、この作用も一過性で数分で正常に回復した。

SMX+TMP: SMXに引き続いて TMP を投与するためその作用は主に2相性に認められた。すなわち、SMX 20 mg/kg+TMP 4 mg/kg では顕著な作用は認め

Fig 5 Sulfamethoxazole on the respiration, carotid blood pressure and ECG II in rabbits

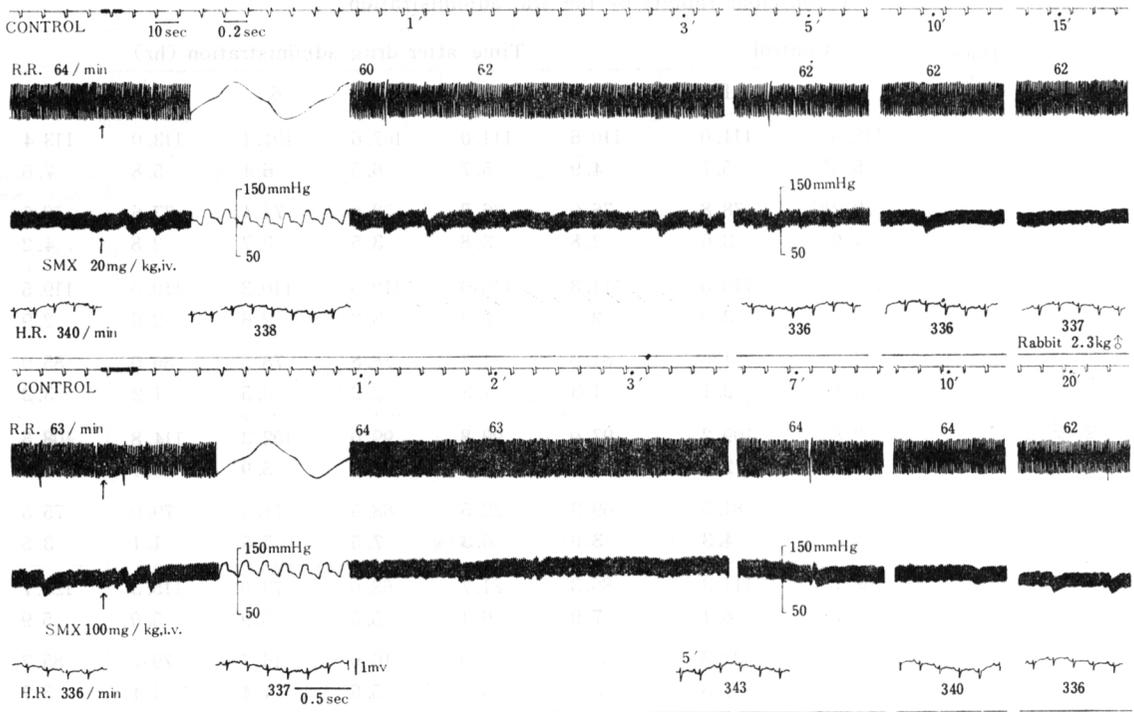


Fig 6 Trimethoprim on the respiration, carotid blood pressure and ECG II in rabbit

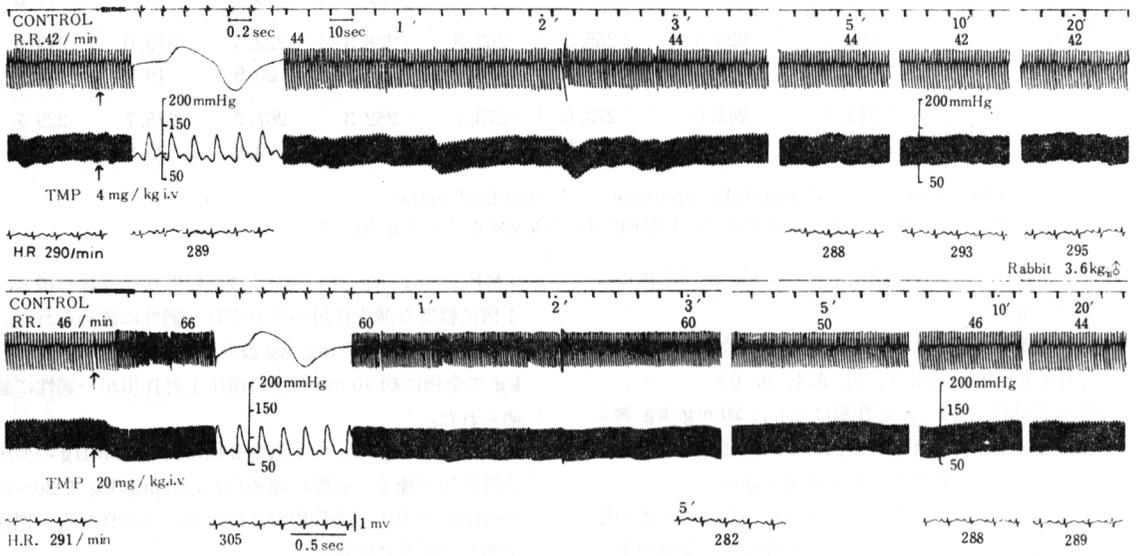
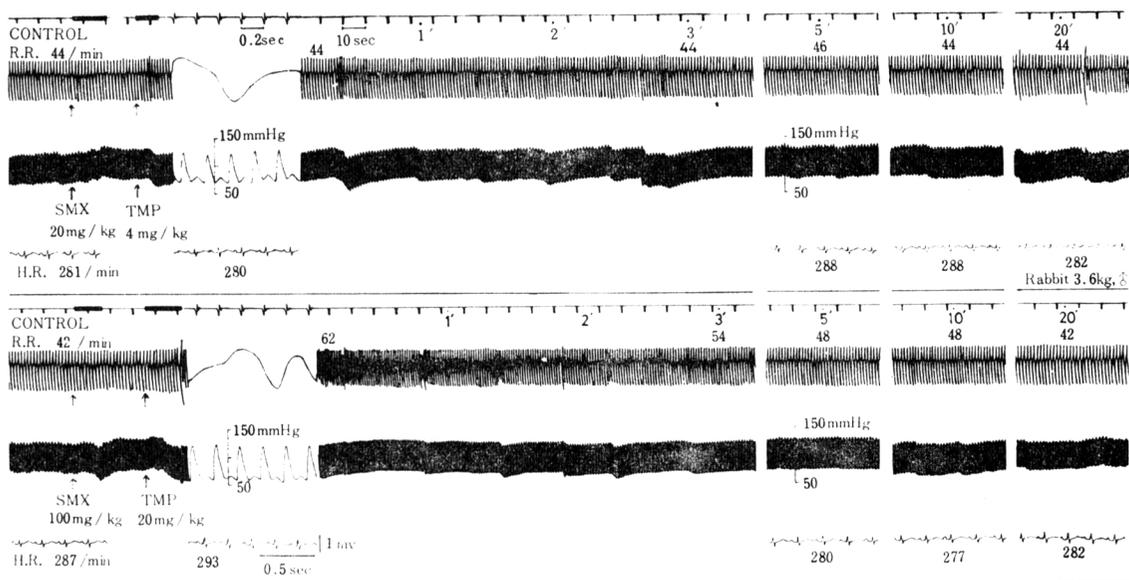


図7 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the respiration, carotid blood pressure and ECG II in rabbit



られないが、SMX 100 mg/kg+TMP 20 mg/kg では SMX による約 10 mmHg の血圧上昇後 TMP による約 20 mmHg の血圧下降作用が一過性に認められた後正常に回復する例 (2 相性: 4 例中 3 例) と TMP 投与で約 30 mmHg の血圧下降作用が認められるが、再び昇圧する例 (3 相性: 4 例中 1 例) とが認められた。しかし、これらの作用はいずれも約 10 分以内に正常に回復した。

心電図: SMX: 心電図波形および心拍数に対しては

とんど作用は認められなかつた。

TMP: 4 mg/kg で作用はなく、20 mg/kg で投与直後に 4 例中 2 例に軽度な心拍数の増大作用が認められ、心電図波形は 4 例中 1 例に T 波の平坦化が認められたが、いずれの作用も一過性であつた。

SMX+TMP: SMX 100 mg/kg+TMP 20 mg/kg で 4 例中 1 例にのみ軽度な心拍数増大作用と T 波の平坦化がそれぞれ認められた。

表4 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the respiration and blood pressure of rabbit by the intravenous administration

Compound	Dose (mg/kg)	No. of exp.	Respiration (rate/min)			Blood pressure (mmHg)		
			control	after	dur. (min)	control	maximal change	dur. (min)
SMX	4	2	54.0	54.0	—	105.0 ¹⁾ 18.0*	0	—
			10.0*	10.0	—	72.0 ²⁾ 20.0	0	—
	20	4	48.0	50.5	6(1)	111.8 12.5	+12.0 ⁽²⁾ 5.0	3.3
			6.4	5.9	6(1)	69.0 7.0	+11.5 ⁽²⁾ 5.5	3.3
	100	4	51.8	51.0	7(1)	125.5 8.4	+11.5 2.0	9.3
			8.4	7.9	7(1)	82.8 3.4	+12.0 1.5	9.3
TMP	0.8	2	56.0	56.0	—	104.0 19.0	0	—
			12.0	12.0	—	72.0 20.0	0	—
	4	4	53.0	55.0	6(1)	113.5 14.9	-10.5 ⁽²⁾ 6.5	0.9
			4.9	5.8	6(1)	71.3 8.4	-11.5 ⁽²⁾ 5.5	0.9
	20	4	54.5	69.5	6	119.0 14.8	-21.0 3.9	3.3
			9.7	11.0	6	77.5 7.4	-24.8 1.1	3.3

1) systolic pressure 2) diastolic pressure * standard error (+) rise (-) fall
Numerals in the parenthesis show the number of rabbits responded.

表5 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the respiration and blood pressure of rabbits by the intravenous administration

Compound	Dose (mg/kg)	No. of exp.	Respiration (rate/min)			Blood pressure (mmHg)					
			control	after	dur. (min)	control	maximal change	dur. (min)			
SMX + TMP	4+0.8	2	53.0	56.0	4.0(1)	102.5 ¹⁾	+9.0(1)	0.5			
			7.0*	8.0		20.5*			+10.0(1)	0.5	
	20+4	4	56.0	59.0	5.0(2)	110.3	{ +7.0 → -10.5 ⁽²⁾ 0 → 6.5	0.4→1.2			
			9.9	10.0		14.2			{ +8.0 (1)	0.5	
			100+20	4		58.3	64.0	7.3(3)	119.8	{ +10.3 → -17.3 ⁽³⁾ 0.8 → 3.7	0.4→3.4
						10.8	5.3		9.3		
79.3	5.5	+10.0 → -18.3 ⁽³⁾ 1.5 → 6.2	0.4→3.4	+10.0 → -34.0 → +7.0(1)	0.6→2.1→7.6						
						6.4	{ +8.0 (1)	0.5			
ACh	1 μg/kg	4	64.8	67.5	1.3	104.5	-29.0	3.3			
			8.5	7.2		12.0			1.8		
			76.0	101.0		5.0				68.8	-40.5
									9.5	10.2	
Epi.	2 μg/kg	4	76.0	101.0	5.0	107.8	{ +25.3 → -9.7 ⁽³⁾ 5.8 → 7.8	0.7→1.6			
			9.5	10.2		11.8			{ +30.0 (1)	1.0	
			74.3	6.9		+22.0 → -14.0 ⁽³⁾ 6.2 → 8.5	0.2→1.7	+33.0 (1)	1.0		
										74.3	6.9

1) systolic pressure 2) diastolic pressure * standard error (+) rise (-) fall
 Numerals in the parenthesis show the number of rabbits responded and side arrows indicate bi- or triphasic responses. Trimethoprim was successively administered after sulfamethoxazole.

表6 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the heart rate of rabbits by the intravenous administration

Compound	Dose (mg/kg)	No. of exp.	Control (beat/min)	Time after drug administration (min)					
				i. a. i.	5	10	15	20	30
SMX	4	2	301.0	302.0	300.5	301.5	—	—	—
			34.0*	33.0	32.5	33.5	—	—	—
	20	4	272.0	272.0	275.8	274.5	279.0	276.5	—
10.2			11.3	11.3	11.8	10.8	13.9	—	
100	4	301.8	297.8	293.5	292.8	297.8	292.8	296.5	
		13.4	16.6	22.4	23.0	16.8	19.8	17.2	
TMP	0.8	2	301.5	301.0	301.0	300.0	—	—	—
			33.5	34.0	35.0	33.0	—	—	—
	4	4	274.3	274.8	273.0	274.5	280.5	281.3	—
13.5			11.3	12.9	13.5	10.5	10.9	—	
20	4	296.3	313.0	307.7	299.5	299.3	298.7	296.0	
		16.9	10.1	16.0	13.6	14.3	19.9	18.5	
SMX + TMP	4+0.8	2	300.0	296.0	296.0	301.5	—	—	—
			33.0	38.0	41.0	38.5	—	—	—
	20+4	4	276.3	274.7	275.3	278.5	281.3	282.0	—
11.5			18.1	12.4	10.2	8.3	11.5	—	
100+20	4	301.0	310.5	302.3	300.3	304.0	301.8	302.0	
		14.9	11.7	16.2	16.2	14.2	14.9	14.5	
ACh	1 μ g/kg	4	293.3	299.5	292.5	300.3	—	—	—
			17.8	16.2	18.6	25.0	—	—	—
Epi.	2 μ g/kg	4	292.5	270.5	284.3	291.3	—	—	—
			20.6	18.2	20.2	18.3	—	—	—

* standard error i. a. i. : immediately after injection

2. 心運動に対する作用

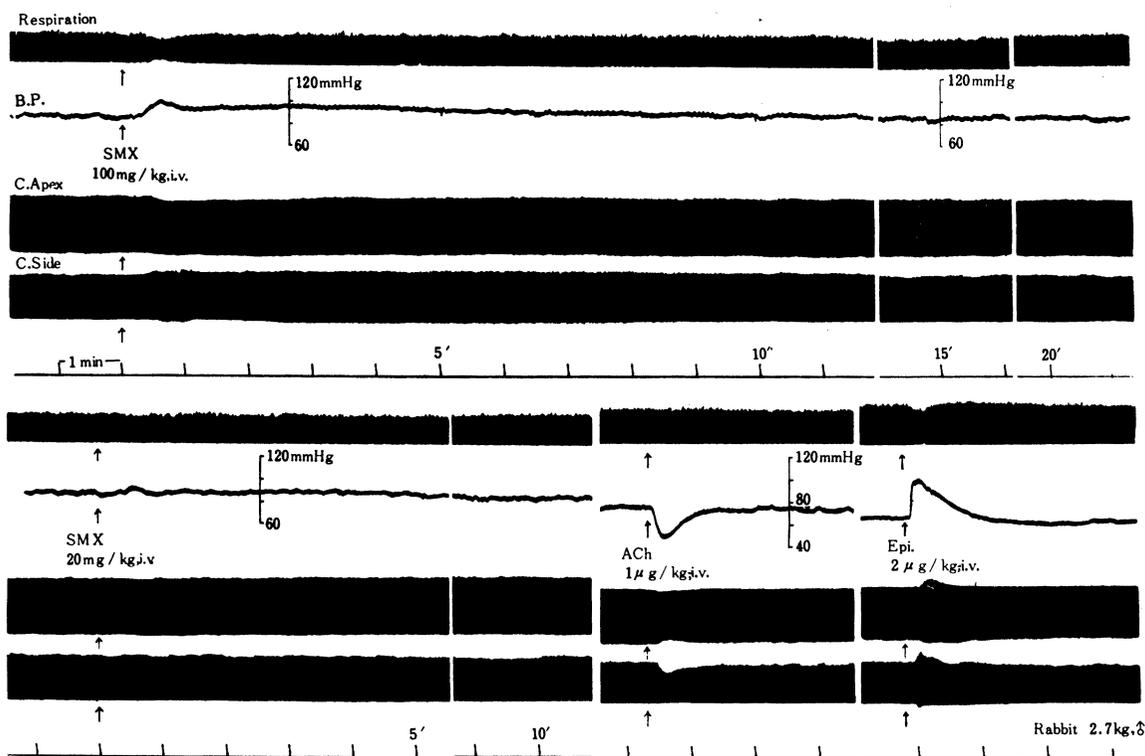
1) ウサギ生体心運動に対する作用 (図 8, 9, 10, 表 7)

SMX: 20 mg/kg ではほとんど作用は認められずわずかに血圧上昇作用のみが認められた。100 mg/kg 投与では 5 例中 4 例に心尖収縮振巾の軽度な減少と心側収縮振巾の軽度ないし中等度の増大作用が認められ、その心尖運動の抑制作用と昇圧作用 (約 13 mmHg) はほぼ平行して認められたが、心尖運動の抑制作用に比べて、昇圧作用がより持続的であった。

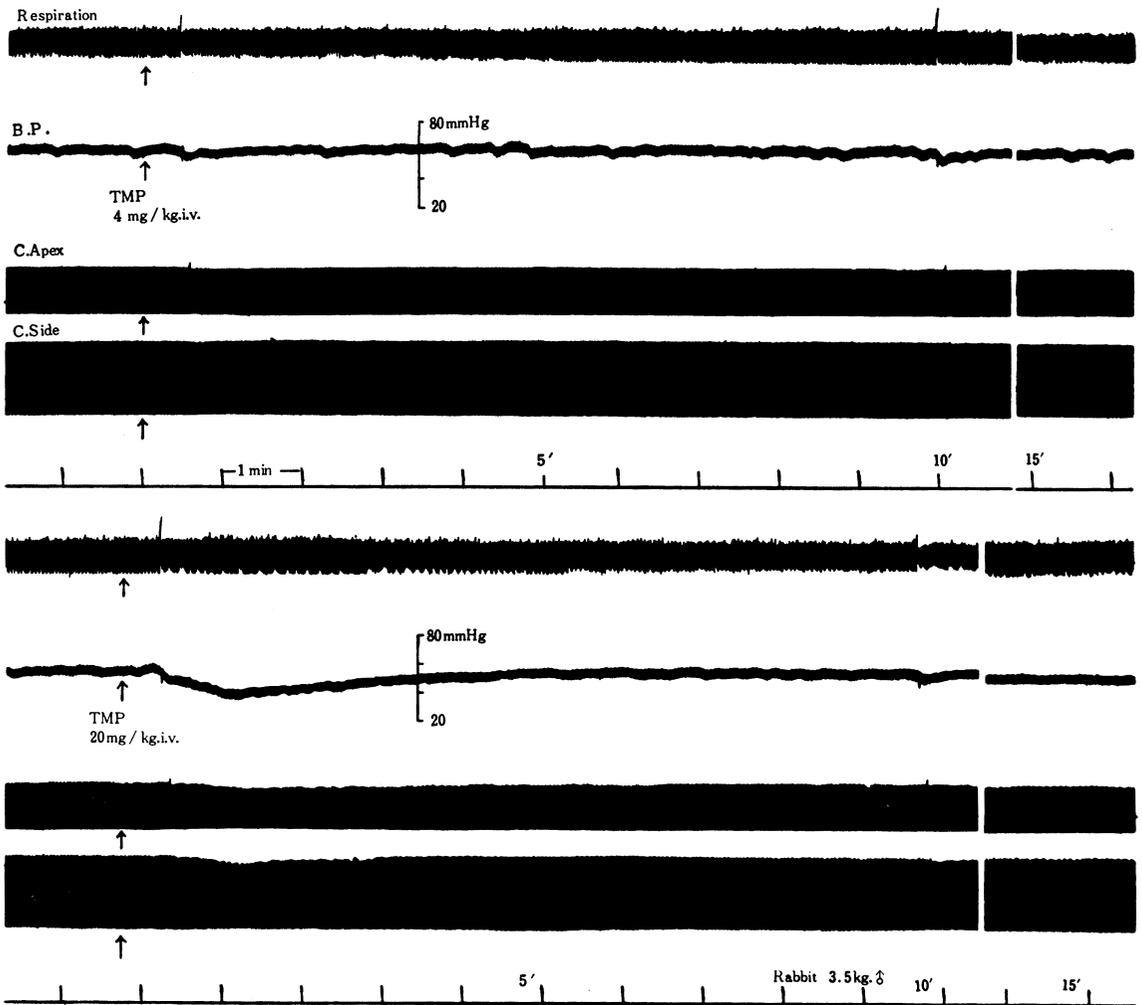
TMP: 4 mg/kg ではほとんど作用なく、20 mg/kg で血圧下降作用が認められるとともに、心尖収縮振巾は全例に軽度ながら減少作用が認められ、心側収縮振巾も軽度に減少された。

SMX+TMP: SMX 20 mg/kg+TMP 4 mg/kg ではほとんど作用なく SMX 100 mg/kg+TMP 20 mg/kg で 3 相性の血圧変化 (昇圧→降圧→昇圧) が認められ、心尖収縮振巾は主に TMP 投与に基づく軽度の減少作用、心側収縮振巾は主に SMX 投与に基づく増大作用 (5 例中 4 例) あるいは増大後減少 (1 例) が認められた。

図 8 Sulfamethoxazole on the respiration, carotid blood pressure and cardiac movement in rabbit



9 Trimethoprim on the respiration, carotid blood pressure and cardiac movement in rabbit



☒ 10 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the respiration, carotid blood pressure and cardiac movement in rabbit

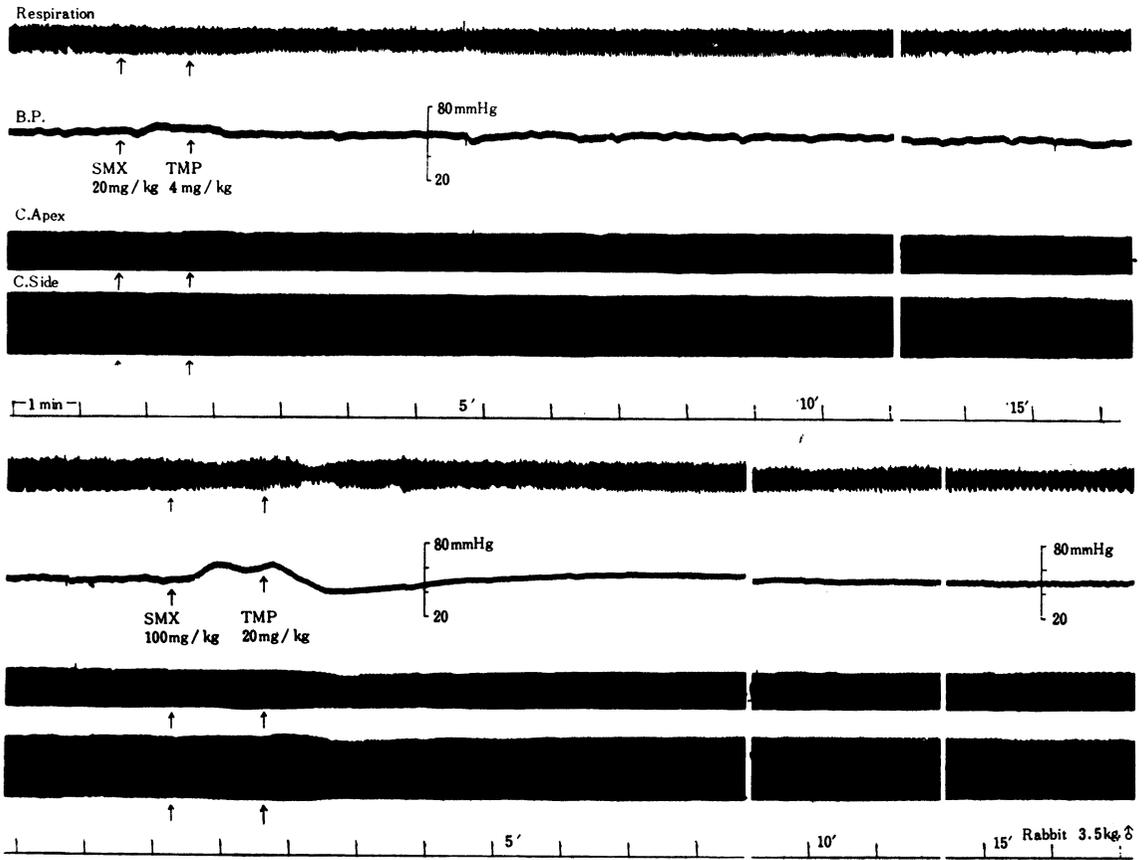


表7 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the blood pressure and cardiac movement of rabbit *in situ*

Compound	Dose (mg/kg)	No. of exp.	Blood pressure (mmHg)		Cardiac movement				
			control	max. change	dur. (min)	apex	dur. (min)	side	dur. (min)
SMX	20	5	77.4±6.4*	+5.0±0.6 (3)	3.7	—	—	—	—
	100	5	76.0±7.4	+13.3±0.5 (4)	13.3	↓(4) ↑(1)	4.1 10	↑(2) ↑↑(2)	6 13
TMP	4	5	68.6±4.0	-4.0 (1)	1.2	↓(1)	1.6	—	—
	20	5	65.8±4.8	{ -17.5±1.2 (4) -17.0→+22.0 (1)	4.8 1→6	↓	3.6	↓(2) ↑←↓(2) ↑→↓(1)	1.6 1.1→4.6 0.9→3.7
SMX + TMP	20+4	5	65.6±4.0	+5.2±1.0	2.0	—	—	—	—
	100+20	5	60.8±5.2	+13.0 → -10.3 +6.4 ± 0.7 ± 1.7 ± 2.1	1.6 ↓ ↓ 11.8	↓(2) ↑→↓(2) ↓↓(1)	7.1 1.2→3.8 2.0	↑(3) ↑→↓(1) ↑↑(1)	12.0 1.2→4.0 5.6
ACh	1 μg/kg	5	57.6±6.1	-22.2±2.7	3.1	↓(4) ↓↓(1)	1.9 2.3	↓(3) ↓↓(2)	1.7 2.8
Epi.	2 μg/kg	5	58.8±7.1	+29.4 → -5.8 ±5.8 ±0.9	1.7 ↓ 3.7	↑(3) ↑↑(2)	4.0 5.2	↑↑(1) ↑↑→↓(2) ↑↑→↓↓(1) ↑↑↑(1)	8 1.6→5.7 1.8→>25.0 2.6

* standard error ↑ increase ↓ decrease ↑(↓) < ↑↑ (↓↓) < ↑↑↑ (↓↓↓)

Numerals in the parenthesis show the number of rabbits responded and side arrows indicate bi- or triphasic responses.

2) モルモット摘出右心房に対する作用(図11, 表8)
 SMX: 10^{-3} g/mlの大量投与でも収縮振巾に対してはほとんど作用なく, 心拍数のみが軽度に減少した。

TMP: 10^{-5} g/ml でほとんど作用なく, 10^{-4} g/ml で収縮振巾の中程度の増大作用と心拍数の軽度の減少作用が認められた。

SMX+TMP: SMX 5×10^{-4} g/ml+TMP 10^{-4} g/ml で収縮振巾の増大作用(3例中2例)と心拍数の軽度の

減少作用が認められた。

3. 血管系に対する作用

1) ウサギ摘出後肢血管に対する作用(図12, 表9)

SMX はほとんど作用なく, 5 mg の大量で4例中3例に極くわずかな灌流圧の上昇が認められた。TMP は0.2 mg で4例中2例と, 1 mg で全例に軽度な灌流圧の下降が認められた。

図 11 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the guinea-pig isolated atria

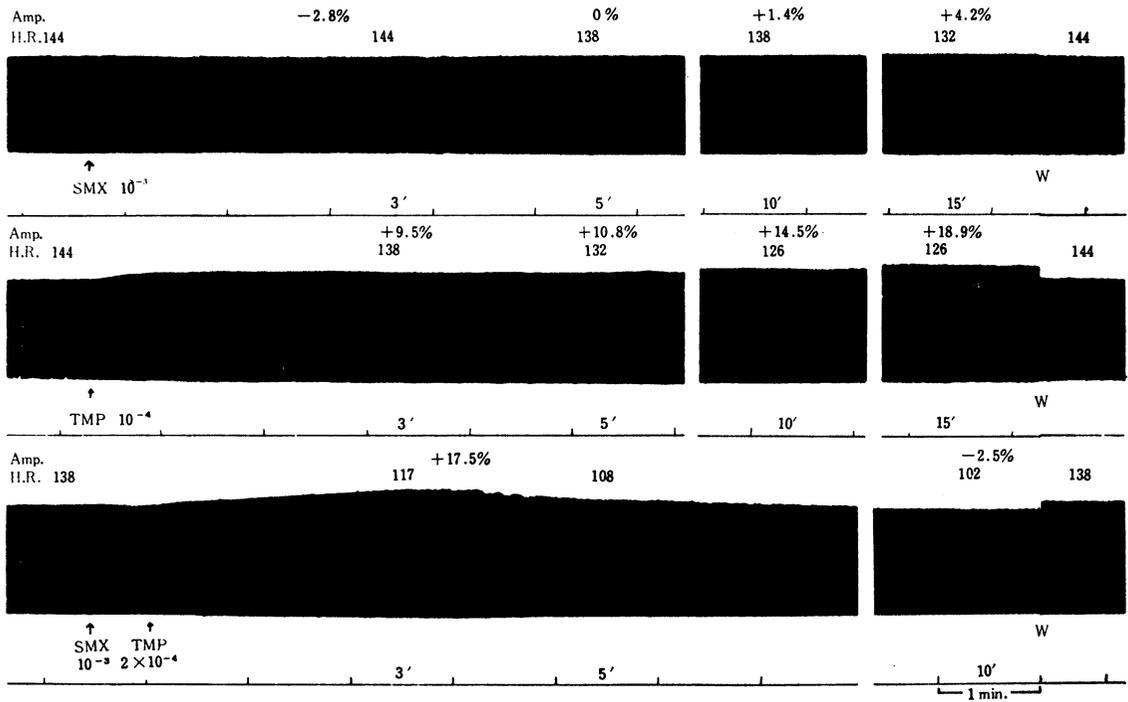


図 12 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the perfusion pressure in the rabbit isolated hind leg

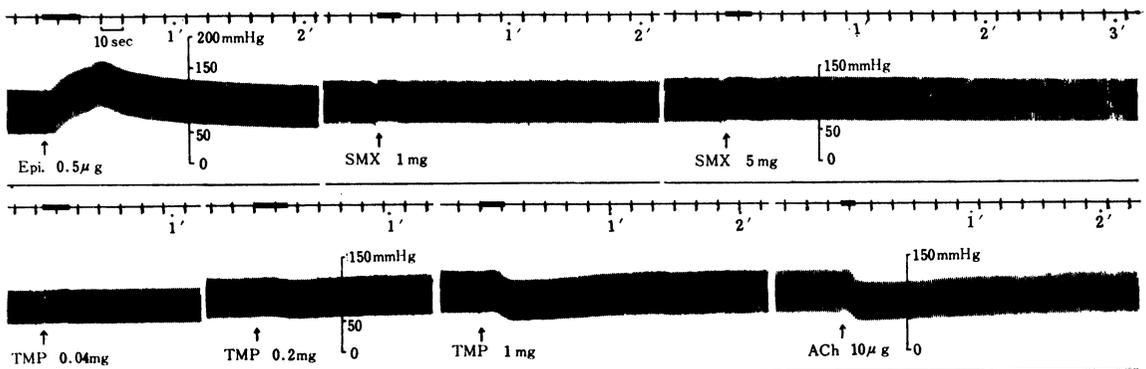


表8 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the spontaneous movement in the guinea-pig isolated atria

Compound	Concn. (g/ml)	No. of exp.	Amplitude			Heart rate	
			control (mm)	max. change (%)	max. time (min)	control (beat/min)	max. change (%)
SMX	10^{-4}	3	$27.7 \pm 1.9^*$	$+5.7 \pm 3.0$	1.4	$120.0 \pm 6.0^*$	-6.7 ± 1.7 (2)
	10^{-3}	3	36.7 ± 2.9	$\begin{cases} -2.8 \rightarrow +4.2 \\ -4.8 \\ +3.1 \end{cases}$	2 → 15 (1)	130.0 ± 8.7	-16.4 ± 4.8
					15 (1)		
TMP	10^{-5}	3	39.0 ± 5.8	$\begin{cases} +8.2 \pm 5.6 \\ -2.0 \end{cases}$	7 (2)	134.0 ± 10.6	-7.2 ± 2.4
	10^{-4}	3	36.0 ± 0.8	$+25.4 \pm 5.2$	11	134.0 ± 5.3	-11.9 ± 1.2
SMX + TMP	5×10^{-5}	3	30.7 ± 2.2	$+5.0 \pm 1.2$	10.2	117.0 ± 6.2	-4.9 ± 0.4 (2)
	10^{-5} 5×10^{-4} 10^{-4}	3	37.5 ± 1.3	$\begin{cases} +22.2 \pm 2.2 \\ +6.6 \rightarrow -7.9 \end{cases}$	11 (2) 4 → 15 (1)	127.3 ± 8.8	-11.5 ± 5.1
Epi.	10^{-8}	6	33.4 ± 2.6	$+53.2 \pm 7.4$	1.1	144.0 ± 6.0	$+14.8 \pm 3.1$

(+) increase (-) decrease * standard error

Numerals in the parenthesis show the number of preparations responded and side arrows indicate biphasic responses.

表9 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the perfusion pressure in the rabbit isolated hind leg

Compound	Dose (mg)	No. of exp.	Perfusion pressure (mmHg)		Dur. (min)
			control	max. change	
SMX	1	4	109.3 ¹⁾ ± 8.9* 56.0 ²⁾ ± 5.4	no effect	—
	5	4	117.5 ± 5.4 61.5 ± 3.7	+3.7 ± 0.7 +4.3 ± 0.7 ⁽³⁾	1.2 (2) >6.0 (1)
TMP	0.04	4	98.0 ± 6.0 48.8 ± 6.2	no effect	—
	0.2	4	105.8 ± 6.3 54.0 ± 4.9	-5.0 ± 1.0 -5.5 ± 2.0 ⁽²⁾	0.8
	1	4	113.8 ± 5.3 60.5 ± 4.5	-12.8 ± 3.6 -11.8 ± 2.8	1.4
ACh	10 μg	4	111.3 ± 5.7 56.3 ± 1.5	-16.3 ± 2.5 -12.3 ± 1.1	2.8
Epi.	0.5 μg	4	98.5 ± 3.5 42.5 ± 3.1	+54.0 ± 4.5 +47.8 ± 5.0	3.8

1) Maximal perfusion pressure 2) Minimal perfusion pressure * standard error
(+) rise, (-) fall Numerals in the parenthesis show the number of preparations responded.
Perfusion with heparinized rabbit blood (×10, TYRODE soln.)

2) ウサギの摘出胸部大動脈および門脈に対する作用 (図13, 表10)

胸部大動脈に対しては SMX, TMP および SMX+TMP ともに高濃度においても作用が認められなかつた。門脈に対して SMX は 10^{-3} g/ml の大量投与で軽度ながら自動収縮運動を亢進した。TMP 10^{-4} g/ml でも同様の作用が認められ, SMX+TMP においては, 自動収縮運動の亢進作用が単独投与よりもやや強く認められた。

考案結語

SMX, TMP および SMX-TMP の循環器系臓器に対する薬理作用を検討し, 次の結果を得た。

1. 呼吸, 血圧, 心電図に対する作用

1) 血圧: SMX: 1000 mg/kg の経口投与によつても血圧に対する作用はほとんど認められず, 静脈内投与では 20 mg/kg 以上の投与量で約 10 mmHg の一過性の血圧上昇作用が認められた。

TMP: 200 mg/kg の経口投与から軽度な血圧下降作用が認められ, 1000 mg/kg ではその作用が顕著となり (約 40 mmHg 下降) 4 例中 1 例に死亡例を認めたが, その血圧下降作用は 24 時間後には回復した。静脈内投与では 4 mg/kg から作用が認められ, 20 mg/kg では一過性ながら 20~25 mmHg の血圧下降作用が認められた。

SMX-TMP: 1200 mg/kg 経口投与で軽度な血圧下降作用 (約 15 mmHg) を示したが, この作用は 24 時間後には回復した。静脈内投与では, SMX に引き続いて TMP を投与してその作用を検討したため, SMX 100 mg/kg + TMP 20 mg/kg 投与では SMX 投与による軽度な血圧上昇 (10 mmHg) に続いて, TMP 投与による血圧下降作用 (20 mmHg) が認められた。しかし, これらの作用は一過性であつた。

2) 呼吸: SMX はほとんど作用なく, TMP の投与で一過性の軽度な呼吸興奮が認められ, SMX+TMP 投与群でもほぼ同様の変化が認められた。

3) 心電図: SMX は波形および心拍数に対してともに作用なく, TMP は経口投与 (200 mg/kg 以上) および静脈内投与 (20 mg/kg) で軽度な心拍数の増大が認められた。心電図波形に対しては 1000 mg/kg の経口投与で 3 例中 2 例に軽度な T 波の平坦化が認められた。しかし, これらの変化は 24 時間後にはいずれも正常に復した。SMX-TMP 投与では 1200 mg/kg の大量投与でのみ軽度な心拍数の増大作用が認められたに過ぎなかつた。

2. 心運動に対する作用: ウサギ生体心運動を貫式 cardiota mbour 法を用いて検討したが, SMX 100 mg/kg (i. v.) 投与ではわずかに抑制された。TMP 20 mg/

图 13 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the rabbit isolated aortic chain and portal vein

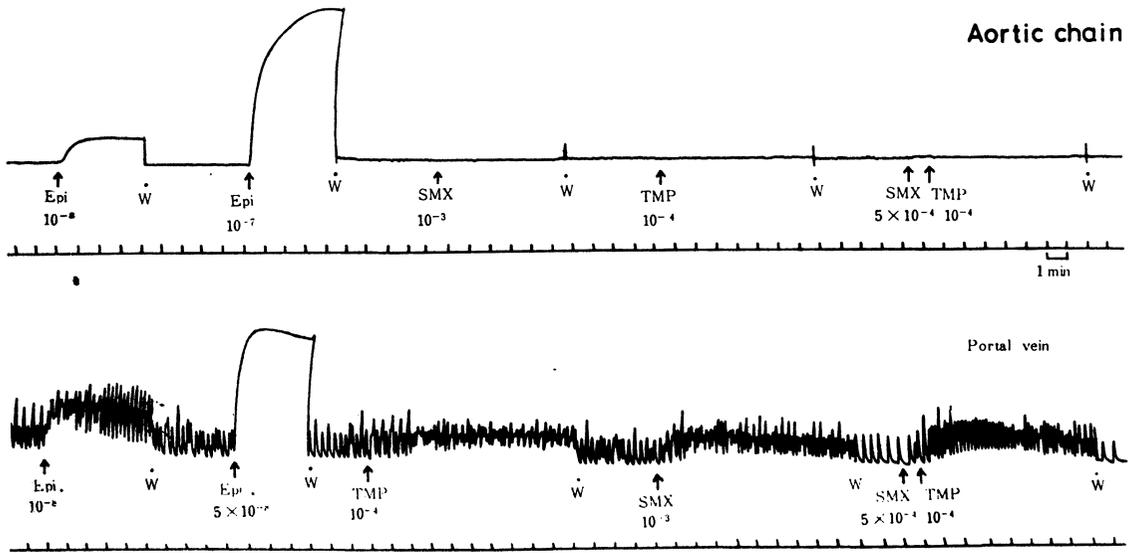


表 10 Sulfamethoxazole and trimethoprim on the rabbit isolated portal vein

Compound	Concn. (g/ml)	No. of exp.	Tonus	Amplitude	Frequency
SMX	10 ⁻⁴	3	↑ (2)	↑ (1) ↓ (1)	↑ (1)
	10 ⁻³	4	↑ (2) ↑↑ (1)	↑ (1) ↑↑ (1)	↑↑ (2)
TMP	10 ⁻⁵	3	—	—	—
	10 ⁻⁴	4	↑ (3)	↑↑ (1) ↓↓ (1)	↑ (3)
SMX + TMP	5 × 10 ⁻⁵ + 10 ⁻⁵	3	↑ (1)	↑ (1)	↑ (1)
	5 × 10 ⁻⁴ + 10 ⁻⁴	4	↑	↑↑ (1) ↑↑ (2) ↓ (1)	↑↑ (1) ↑↑↑ (1)
Epi.	10 ⁻⁸	4	↑↑ (1) ↑↑↑ (3)	↑↑ (1) ↓↓↓ (3)	↑ (1) ↓↓↓ (1)

↑ increase ↓ decrease ↑(↓)<↑↑(↓↓)<↑↑↑(↓↓↓)

Numerals in the parenthesis show the number of preparations responded.

kg (i. v.) 投与では軽度な血圧下降作用と平行して心運動も軽度に抑制された。SMX+TMP 投与群では3相性の血圧作用(上昇→下降→上昇)が認められ、心運動は軽度に抑制された。モルモット摘出右心房に対しては、SMXは 10^{-3} g/mlの大量投与でわずかに心拍数の減少作用(約15%)を示したのみであつた。TMP 10^{-4} g/mlは収縮振巾に対しては軽度ながら増大作用を示し、心拍数をわずかに減少した。SMX+TMP 投与群では主として上記のTMP様の作用が認められた。

3. 血管系に対する作用: ウサギ摘出後肢血管灌流において、SMXの作用はほとんど認められなかつた。TMPは1 mgの投与量で軽微ながら灌流圧下降作用(血管拡張作用)が認められた。TMPによる血圧下降作用はその末梢作用に基づくことが推測される。一方、ウサギ胸部大動脈鎖に対して、SMX, TMP および SMX+TMP ともに作用は認められなかつた。門脈の自動収縮はSMX 10^{-3} g/ml TMP 10^{-4} g/ml という大量投与でむしろ亢進され、SMX+TMP でも同様の結果が得ら

れた。摘出血管標本においては、TMPのウサギ後肢血管の灌流圧下降をうらづける血管平滑筋の緊張下降は認められなかつた。

4. SMX, TMP および SMX-TMP 投与によつて認められた諸種の薬理作用は、臨床における1日量(体重60 kgの場合 SMX-TMP 32 mg/kg)の数10倍の投与によつて認められたもので、SMX-TMPの経口投与時の循環器諸臓器に対する副作用はほとんどないものと考えられる。

本研究は塩野義製薬株式会社、田辺製薬株式会社および日本ロシユ株式会社3社の共同企画によつて行なわれた。

文 献

- 1) 上田, 堤内, 松田, 川上, 田中, 武田: N-diethylaminoethyl-reserpine (Bietaserpine)の血圧下降作用。日薬理誌 66: 248, 1970
- 2) 貫文三郎: 生体心運動描記法 (cardiotambour法)について。日薬理誌 58: 127, 1962

STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM

Pharmacological Studies on Sulfamethoxazole, Trimethoprim and Their Mixture-II

HIROSHI TAKEDA, MOTOHIKO UEDA, SABURO MATSUDA,

MASARU KAWAKAMI and AKIKO KANESHIRO

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

The effects of sulfamethoxazole (SMX), trimethoprim (TMP) and their mixture in a ratio of 5:1 (SMX-TMP) on the circulatory and respiratory systems were studied. They had no noteworthy pharmacodynamic action on the circulatory and respiratory systems of rabbit except for the following effects which were observed after large doses.

1) Blood pressure: A slight and transient hypertensive effect was observed after intravenous administration of SMX. On the other hand, slight and transient hypotensive effects were observed after both oral and intravenous administration of TMP and SMX-TMP.

2) Respiration: TMP and SMX-TMP caused slight and transient acceleration of respiration when administered intravenously.

3) ECG: A slight tachycardia was observed after both oral and intravenous administration of TMP and SMX-TMP.

4) Heart: Movement of heart *in situ* was slightly suppressed by intravenous administration of SMX, TMP and SMX-TMP. The spontaneous beating rate of isolated right atrial strip of guinea-pig was decreased by SMX and TMP, and the amplitude was slightly increased by TMP.

5) Blood vessels: TMP had a slight vasodilator action on the perfused blood vessels of hind leg. The hypotensive effect of TMP may be attributed to this action.