

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3報)

池沢一郎・山口 勲・岩井 肇・山田健二

田辺製薬株式会社生物研究所

Sulfamethoxazole [5-methyl-3-sulphanilamidooxazole] (以下 SMX と略す) と trimethoprim [2, 4-diamino-5-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl) pyrimidine] (以下 TMP と略す) の中枢神経系および循環器系に対する作用はすでに報告した^{1,2)}。本報では SMX, TMP および SMX-TMP についてその他の薬理作用, 主として腎臓に対する作用について検討した。

実験材料

経口投与による実験には SMX および TMP をいずれの場合も 5% アラビアゴム液に懸濁させて用いた。静脈内投与およびマグヌス法による実験には, SMX および TMP が難溶性のため, 比較的溶けやすい形の塩を選び, SMX はナトリウム塩を, また TMP は乳酸塩をそれぞれ用いた。また併用実験には SMX と TMP の 5:1 混合物 (SMX-TMP) を用いて行つた。

実験方法

1. 尿量, 尿中電解質および還元糖排泄量に対する作用

18時間絶食させた体重 200 g 前後の Wistar 系雄性ラットを 1 群 4~8 匹とし, あらかじめ生理食塩水を体重 100 g 当り 3 ml 経口投与し, 1 時間後に 3 ml/100 g の薬液を経口投与した。薬液投与後 0~6, 6~24 時間尿をそれぞれのラットについて採取し, 尿量, Na⁺, K⁺ 排泄量および尿中還元糖量 (0~6 時間尿のみ) を測定した。Na⁺, K⁺ は EVANS flame photometer により, また尿中還元糖量は百瀬法に準拠して測定した³⁾。薬物は 5% アラビアゴム液に懸濁させ, 生理食塩水で 3 倍に希釈し, 所定の用量にして用いた。

2. 連続投与による尿量, 尿中電解質排泄量および血漿中電解質濃度に対する作用

体重 240 g 前後の Wistar 系雄性ラットを 1 群 8~10 匹とし, 1 日 1 回 9 日間薬物を連続投与した。尿量, 尿中電解質排泄量は連続投与第 1 日目, 9 日目および連続投与終了後 4 日目にそれぞれ実験方法 1. と同様な方法で, 薬物投与後の 6 時間尿について測定した。なお連続投与終了後 4 日目の実験においては, すべての群に生理食塩水のみを投与した。また血漿中電解質濃度の測定は連続投与開始前日ならびに連続投与第 8 日目の薬物投与

前に, 無麻酔下で尾静脈より約 50 単位の heparin を含む試験管に採血し, 血漿中 Na⁺, K⁺ 濃度を EVANS flame photometer で測定した。薬物は 5% アラビアゴム液に懸濁させ, 1 日 1 回 1 ml/100 g 経口投与した。ただし尿量に関する実験日には, その懸濁液を生理食塩水で 3 倍に希釈して, 3 ml/100 g 経口投与した。

3. 血糖値に対する作用

18時間絶食させた体重 250 g 前後の Wistar 系雄性ラットを 1 群 4 匹とし, 薬物投与後尾静脈より無麻酔下で 0.02 ml ずつ経時的 (0~24 時間) に採血し, ZnSO₄-Ba(OH)₂ 除蛋白後, 百瀬法³⁾ により血糖を測定した。薬物は 5% アラビアゴム液に懸濁させ, 0.5 ml/100 g を経口投与した。

4. 消化管輸送能に対する作用

6時間絶食させた体重 21~25 g の ddY 系雄性マウス (6 週令) を 1 群 10 匹とし, 薬物投与 1 時間または 4 時間後に 3% CMC 溶液に懸濁させた 3% 炭素末 0.3 ml/mouse を経口投与した。炭素末投与 30 分後に頸骨を折つて殺し, 全腸管を摘出し, 小腸全長に対する炭素末含有部分の長さの割合を求めた。薬物は 5% アラビアゴム液に懸濁させ, 0.1 ml/10 g を経口投与した。

5. 骨格筋収縮に対する作用

体重 3.6~4.5 kg の成熟雄性ウサギを pentobarbital-Na (50 mg/kg, i. p.) 麻酔後, 腹位に固定し, 右後肢長指伸筋を他の筋より剝離して, その末梢端腱を歪み測定用 transducer (U-gauge, 新興通信工業製) に接続した。また坐骨神経幹を大腿上部で切断後, その末梢端を刺激電極に接続し, その遠位は長指伸筋の支配神経のみを残して他はすべて切り離した。収縮は坐骨神経幹に電子管刺激装置 (MSE-3R, 日本光電工業製) により, 1 cps, 1 msec の supramaximum の刺激を与え, 長指伸筋から U-gauge を通して前置増幅器 (dynamic strain amplifier, 新興通信工業製) よりペン書きオシログラフ上に記録した。薬物は生理食塩水に溶解させ, 1~2 ml/kg を耳静脈より投与した。なお SMX と TMP を併用した実験では, SMX と TMP を 5:1 に混合すると溶解し得ないで沈殿を生ずる。このためそれぞれを別々の溶液にし, 左右の耳静脈より同時に投与した (SMX-

TMP と区別して、これを SMX+TMP と略記)。

6. 摘出平滑筋に対する作用

体重 350~450 g の Hartley 系雌性モルモットから定法どおり腸管および輸精管を、また発情期間にあることを陰垢試験で確認した体重 250~300 g の Sprague-Dowley 系雌性ラットから子宮を摘出し、それぞれにつきマグヌス法により実験を行なった。栄養液として、腸管および輸精管には TYRODE 液を、また子宮には LOCK RINGER 液を使用し、液温は腸管および子宮で 25~26 °C、また輸精管では 36 °C とした。

Agonist として、腸管では acetylcholine, nicotine, 5-hydroxytryptamine および histamine を、輸精管では epinephrine を、また子宮では oxytocin および angiotensin-II をそれぞれ使用した。はじめに検液を投与し、2~3分後に agonist を投与して、対照収縮高に対する収縮高の割合を算出し、抑制率を求めた。

実験成績

1. 尿量、尿中電解質および還元糖排泄量に対する作用

TMP (4, 40, 200 mg/kg) 単独投与および SMX-TMP (24, 240, 1200 mg/kg) 投与の成績を表 1 に示した。TMP 200 mg/kg 投与において、6 時間尿で軽度の尿量の増加を示した以外、TMP および SMX-TMP は尿量に対してほとんど影響を示さなかつた。Na⁺ 排泄量は 6 時間尿において、TMP 40, 200 mg/kg, SMX-TMP 240 mg/kg および SMX-TMP 1200 mg/kg 投与群で有意な増加を示した。この Na⁺ 排泄量の増加は dose-dependent であり、TMP 単独投与群と SMX-TMP 投与群との間には TMP の同用量では著明な差はみられなかつた。また 6~24 時間尿においては、いずれの群も対照群に比し Na⁺ 排泄量の増加はみられなかつた。一方、K⁺ 排泄量は TMP 40, 200 mg/kg, SMX-TMP 240 mg/kg および SMX-TMP 1200 mg/kg 投与群において、6 時間尿で著明な減少がみられた。この K⁺ 排泄量の減少は TMP 単独投与群および SMX-TMP 投与群において、TMP の用量が 40 mg/kg 以上では著明な差はみられなかつた。また 6~24 時間尿では SMX-TMP 1200 mg/kg 投与群において、K⁺ 排泄量の減少

表 1 Effects of trimethoprim (TMP) alone and with sulfamethoxazole (SMX) on urine volume, electrolyte excretion and urinary sugar concentration in rats

Dose (mg/kg p.o.)		No. of rats	Urine volume (ml/100 g)		Sodium excretion (μEq/100 g)		Potassium excretion (μEq/100 g)		Urinary sugar concentration (mg/dl)
SMX	TMP		0~6 hr	6~24 hr	0~6 hr	6~24 hr	0~6 hr	6~24 hr	0~6 hr
—	—	8	4.0±0.2	1.5±0.1	406±29	296±23	165±9	156±12	18.1±1.7
20	4	8	4.3±0.4	1.4±0.2	454±16	267±26	159±11	145±10	18.7±2.2
200	40	8	4.7±0.3	1.2±0.1	685±47	219±33	76±14	165±20	20.4±1.2
1000	200	8	4.3±0.2	1.3±0.1	772±42	340±23	65±9	101±14	19.6±1.9
—	4	8	4.1±0.2	1.4±0.2	447±27	257±23	139±8	153±15	26.0±3.0
—	40	8	4.7±0.3	1.4±0.1	578±55	255±23	101±6	149±14	23.8±1.7
—	200	8	5.1±0.5	1.9±0.3	700±64	324±62	100±5	173±26	21.7±3.7

Data are means ± SEM.

表 2 Effects of sulfamethoxazole (SMX), trimethoprim (TMP) and their mixture on urine volume and electrolyte excretion

Dose (mg/kg p.o.)		No. of rats	Urine volume (ml/100 g)	Sodium excretion (μEq/100 g)	Potassium excretion (μEq/100 g)
SMX	TMP				
—	—	4	3.2±0.2	276±25	76±11
500	—	4	3.2±0.6	356±61	75±10
500	100	4	3.8±0.4	430±51	38±3
—	100	4	3.3±0.3	399±37	46±5

Urine was collected for 6 hours after oral administration. Data are means ± SEM.

傾向がみられた以外変化は認められなかつた。なおSMX単独投与では表2に示すとおり、 K^+ 排泄量の減少は認められなかつた。還元糖排泄量は薬物投与のいずれの群においても対照群との間に有意差は認められなかつた。

2. 連続投与による尿量, 尿中電解質排泄量および血漿中電解質濃度に対する作用

TMP (40, 200 mg/kg/day)およびSMX-TMP (240,

1200 mg/kg/day) 連続投与による尿量および電解質排泄量に対する作用を表3に、また、血漿中電解質濃度に対する作用を表4にそれぞれ示した。

TMP および SMX-TMPのいずれの投与群においても第1日目 (Test-U-I) および連続投与最終日である9日目 (Test-U-II) の尿量に差が認められず、また対照群との間にも差は認められなかつた。TMP および

表3 Effects of daily administration of trimethoprim (TMP) alone and with sulfamethoxazole (SMX) on urine volume and electrolyte excretion in rats

	Dose (mg/kg/day p.o.)		No. of rats	Urine volume (ml/100 g)	Sodium		Potassium	
	SMX	TMP			Concentration (mEq/L)	Excretion (μ Eq/100 g)	Concentration (mEq/L)	Excretion (μ Eq/100 g)
Test-U-I a)	—	—	10	3.4 \pm 0.2	112 \pm 5	348 \pm 34	46 \pm 6	112 \pm 12
	200	40	8	3.9 \pm 0.4	139 \pm 9	528 \pm 53	19 \pm 2	52 \pm 8
	1000	200	8	4.1 \pm 0.4	179 \pm 6	765 \pm 67	14 \pm 2	56 \pm 6
	—	40	8	3.8 \pm 0.2	133 \pm 3	521 \pm 40	17 \pm 1	64 \pm 9
	—	200	8	3.8 \pm 0.4	156 \pm 3	579 \pm 50	15 \pm 1	54 \pm 3
Test-U-II b)	—	—	10	3.7 \pm 0.2	110 \pm 5	405 \pm 24	31 \pm 2	106 \pm 8
	200	40	8	3.9 \pm 0.5	138 \pm 5	539 \pm 67	12 \pm 1	52 \pm 9
	1000	200	8	3.7 \pm 0.3	142 \pm 5	528 \pm 40	14 \pm 1	51 \pm 6
	—	40	8	3.8 \pm 0.4	131 \pm 7	482 \pm 35	20 \pm 2	78 \pm 14
	—	200	8	3.6 \pm 0.2	153 \pm 7	488 \pm 23	21 \pm 1	68 \pm 9
Test-U-III c)	—	—	10	3.2 \pm 0.2	119 \pm 5	350 \pm 27	28 \pm 3	75 \pm 5
	200	40	8	3.3 \pm 0.4	112 \pm 7	337 \pm 53	28 \pm 3	79 \pm 14
	1000	200	8	3.2 \pm 0.2	109 \pm 6	323 \pm 22	26 \pm 3	73 \pm 8
	—	40	8	3.2 \pm 0.3	120 \pm 6	332 \pm 44	28 \pm 3	72 \pm 6
	—	200	8	3.2 \pm 0.2	114 \pm 5	367 \pm 28	28 \pm 3	81 \pm 5

Data are means \pm SEM.

- a), b) In Test-U-I and Test-U-II urine was collected for 6 hours after oral administration of the drugs on the 1st and the last day, respectively, of the medication period (9 days).
c) In Test-U-III urine was collected for 6 hours after oral administration of the vehicle only on the 4th day after the medication period.

表4 Effects of daily administration of trimethoprim (TMP) alone and with sulfamethoxazole (SMX) on plasma electrolyte concentration in rats

Dose (mg/kg/day p.o.)		No. of rats	Test-I a)		Test-II b)	
SMX	TMP		Sodium concentration (mEq/L)	Potassium concentration (mEq/L)	Sodium concentration (mEq/L)	Potassium concentration (mEq/L)
—	—	10	139 \pm 1	4.5 \pm 0.1	138 \pm 1	4.7 \pm 0.1
200	40	8	139 \pm 1	4.6 \pm 0.1	138 \pm 1	4.6 \pm 0.1
1000	200	8	138 \pm 1	4.7 \pm 0.1	139 \pm 1	4.7 \pm 0.1
—	40	8	138 \pm 1	4.6 \pm 0.1	139 \pm 1	4.6 \pm 0.1
—	200	8	139 \pm 1	4.6 \pm 0.1	139 \pm 1	4.5 \pm 0.1

Data are means \pm SEM.

- a) Test-I was done on the day before the 1st day of drug administration.
b) Test-II was done on the 8th day immediately before administration.

SMX-TMP 投与群は Test-U-I および Test-U-II のいずれにおいても対照群と比較して、 Na^+ 排泄量の増加および K^+ 排泄量の減少が認められ、この Na^+ 排泄量の増加作用は連続投与によりやや減弱されたが、 K^+ 排泄量の減少作用は連続投与によっても維持された。また連続投与終了後4日目 (Test-U-III) に対照群、TMP および SMX-TMP 投与群のいずれにも生理食塩水で希釈した5%アラビアゴム液を投与して、連続投与終了後の薬物の残存効果の有無につき検討したが、いずれの群も対照群と比較して変化が認められなかつた。

血漿中電解質濃度は TMP および SMX-TMP を7日間連続投与してもまったく変化が認められなかつた。なお、体重増加曲線に及ぼす連続投与の影響は各群共認められなかつた。

3. 血糖値に対する作用

SMX (20, 200, 1000 mg/kg) 単独投与の成績を図1に、SMX-TMP (24, 240, 1200 mg/kg) 投与の成績を図2に、またTMP (4, 40, 200 mg/kg) 単独投与の成績を図3にそれぞれ示した。

TMP 単独投与ではいずれの投与量でも血糖値に対し影響を及ぼさなかつた。一方、SMX は200 mg/kg 以上で血糖値の低下がみられた。また SMX-TMP では240 mg/kg 以上投与の場合に血糖値の低下が認められた。

4. 消化管輸送能に対する作用

SMX (20, 200, 1000 mg/kg) 単独投与、SMX-TMP (24, 240, 1200 mg/kg) およびTMP (4, 40, 200 mg/kg) 投与の成績を表5に一括して示した。各群共5%アラビアゴム液投与の対照群との間に有意差は認められなかつた ($P>0.05$)。

5. 骨格筋収縮に対する作用

SMX 100 mg/kg, SMX 100 mg/kg+TMP 20 mg/kg および TMP (4, 20 mg/kg) のいずれの静脈内投与の場合にも長指伸筋の収縮に対して著明な変化は示さなかつた。図4に TMP 20mg/kg ならびに SMX 100mg/kg+TMP 20 mg/kg 投与の1例を示したが、TMP 単独投与の場合は投与後20分まで収縮高にまったく変化がみられなかつた。また SMX 100 mg/kg+TMP 20 mg/kg 投与の場合は投与後30分に僅かながら収縮高の減少がみられた。しかし、SMX+TMP 投与時に収縮高にまったく変化がない場合、あるいは control においても収縮高の減少が認められる場合も存在することから、この収縮力の減少は薬物による影響とは考えられない。なお本実静脈内投与のため、溶解度の関係から TMP の投与量は験では20 mg/kg までとした。

図1 Effect of sulfamethoxazole (SMX) on blood sugar level in rats

Each point represents the mean of 4 rats with SEM indicated by the vertical bar.

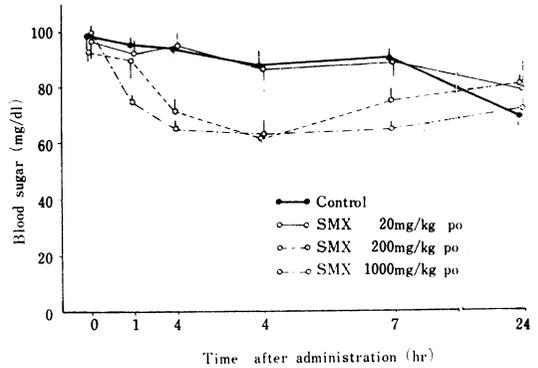


図2 Effect of a mixture of sulfamethoxazole and trimethoprim (SMX-TMP=5:1) on blood sugar level in rats

Each point represents the mean of 4 rats with SEM indicated by the vertical bar.

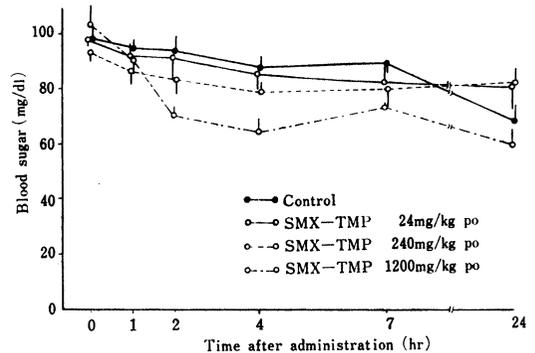


図3 Effect of trimethoprim (TMP) on blood sugar level in rats

Each point represents the mean of 4 rats with SEM indicated by the vertical bar.

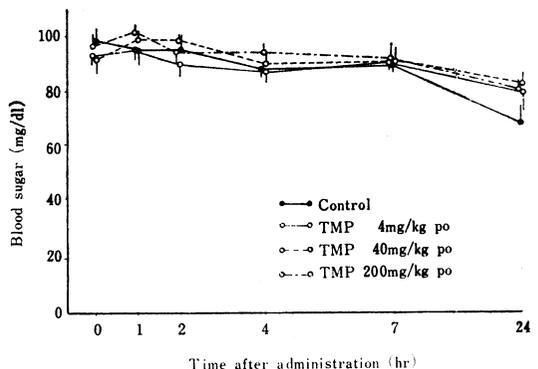


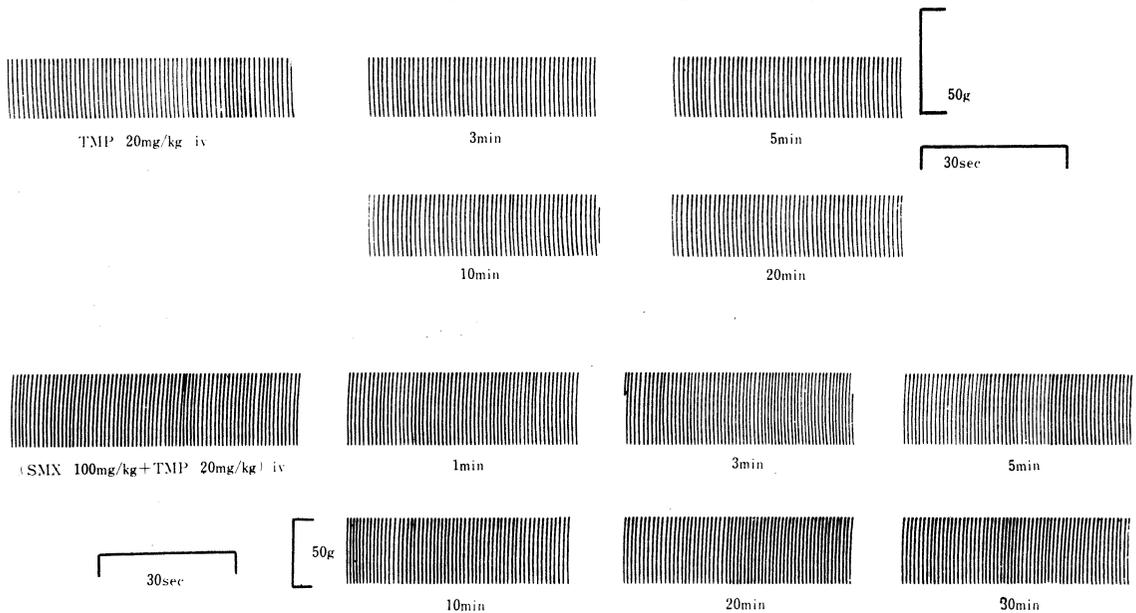
表5 Effects of sulfamethoxazole(SMX), trimethoprim(TMP) and their mixture on transportation of charcoal meal in mice

Dose (mg/kg p.o.)		% Small intestine traversed	
SMX	TMP	1 hour after drug administration	4 hours after drug administration
—	—	66±1.7	69±2.5
20	—	64±2.7	63±2.4
200	—	60±2.7	62±2.5
1000	—	69±2.9	66±3.1
20	4	63±2.4	71±2.1
200	40	61±3.2	65±3.6
1000	200	63±2.6	67±2.7
—	4	63±2.8	64±2.9
—	40	63±1.9	64±1.7
—	200	60±3.0	67±2.9

Data are means of 10 mice ± SEM.

図4 Effects of trimethoprim lactate (TMP) alone and with sodium sulfa-methoxazole (SMX) on skeletal muscle contraction in rabbit

Contraction of the extensor digitorum longus muscle was elicited by electrical stimulation of sciatic nerve trunk (rectangular pulse, lcps, duration 1msec, supramaximally).



6. 摘出平滑筋に対する作用

SMX, SMX+TMP および TMP のマグヌス法における成績を表6に一括して示した。TMP 1×10^{-4} g/ml という高濃度により, acetylcholine, nicotine および 5-hydroxytryptamine による腸管の収縮はわずかに抑制される傾向にあつたが, それ以外の効果は認められなかつた。また TMP, SMX+TMP および SMX には各々の 1×10^{-4} g/ml の濃度においても, それ自身平滑筋を収縮あるいは弛緩する作用は認められなかつた。

考 察

抗菌剤である SMX, SMX-TMP および TMP のラット経口投与による LD₅₀ はそれぞれ約 8500, 7300 および 1700 mg/kg とされている⁴⁾。一方, 1 回の臨床用量は通常 SMX 800 mg と TMP 160 mg を配合したものが用いられている。これは体重 kg 当りに換算すると (50 kg/man として), SMX 16.0 mg/kg と TMP 3.2 mg/kg となる。そこで TMP の LD₅₀ の 1/10 強に相当する

表6 Effects of sulfamethoxazole (SMX), trimethoprim (TMP) and their mixture on isolated smooth muscle preparation

Organ	Drug Agonist	SMX ^{a)}	1×10 ^{-4c)}	1×10 ⁻⁶	1×10 ⁻⁴	1×10 ⁻⁵	1×10 ⁻⁶	—	—	—
		TMP ^{b)}	2×10 ⁻⁵	2×10 ⁻⁷	—	—	—	1×10 ⁻⁴	1×10 ⁻⁵	1×10 ⁻⁶
Ileum (guinea-pig)	Acetylcholine	2×10 ^{-7c)}	0	3	0	0	0	9	2	0
	Nicotine	1×10 ⁻⁵	5	0	0	0	0	15	0	0
	Histamine	1×10 ⁻⁶	0	0	2	0	0	0	0	0
Vas deferens (rat)	5-Hydroxy-tryptamine	1×10 ⁻⁶	13	0	11	0	2	14	0	2
	Epinephrine	2×10 ⁻⁶	0	0	0	0	0	0	0	0
Uterus(rat)	Oxytocin	1×10 ⁻⁴	0	0	0	0	0	0	3	0
	Angiotensin-II	1×10 ⁻⁸	4	0	3	0	0	0	0	0

Results are expressed by % inhibition of control.

Data are means of 10 experiments.

a) SMX : sulfamethoxazole-Na

b) TMP : trimethoprim lactate

c) The concentrations of drug and agonist are given in g/ml except for oxytocin (unit/ml).

200 mg/kg, ほぼ薬用量に四敵する 4 mg/kg, またその中間量として 40 mg/kg の 3 段階を採用して実験を行なった。また SMX は臨床上採用されている混合比 (SMX 5 : TMP 1) となるように混合して使用した。

TMP はマウス, ラット, イヌおよびヒトにおいて消化管から速かに, かつほぼ完全に吸収され, しかも腎, 肺, 心臓等の組織に高濃度にとりこまれ, 血漿中濃度が組織内濃度よりも低いことが示されている。また TMP 経口投与による血漿中濃度はマウスおよびラットでは投与後 15~20 分後に, またイヌおよびヒトでは 1~4 時間後にそれぞれ最高に達し, 生体内半減期は前者では約 1 時間, また後者では 6~17 時間であると報告されている^{5~9)}。

TMP の一般薬理作用については中枢神経系, 心臓循環器系, 散瞳, 鎮痛, 鎮静および摘出平滑筋等に対する作用が検討されている^{1,2,6,10,11)}。そこで我々は SMX, TMP および SMX-TMP について, 腎臓に対する作用を中心に, 血糖値, 消化管輸送能, 骨格筋および摘出平滑筋に対する作用について検討した。

TMP および SMX-TMP は TMP の用量で 40 mg/kg 以上で Na⁺ 排泄量の増加と K⁺ 排泄量の減少が認められた。一方, SMX は Na⁺ および K⁺ 排泄量に顕著な変化を示さなかつたことから, SMX-TMP の電解質排泄パターンの変化も TMP に起因するものと思われる。この TMP による Na⁺ 排泄量の増加と K⁺ 排泄量の減少は 6 時間尿では認められたが, 6~24 時間尿では SMX-TMP の最高用量以外には認められず, TMP による電解質排泄パターンの変化は経口投与後数時間持続し, 以後消失するものと考えられる。

さらに TMP あるいは SMX-TMP 連続投与により,

電解質排泄パターンに対する影響につき検討を加えた結果, TMP および SMX-TMP の 9 日間連続投与によつても, TMP に起因するものと思われる Na⁺ 排泄量増加作用および K⁺ 排泄量減少作用は維持された。また 9 日間連続投与終了後 4 日目に実施した recovery の実験では, 各群共対照群に比し全く変化が認められなかつたことから, TMP によると思われるそれらの作用は投薬を中止すると完全に回復するものと考えられる。また連続投与によつても血漿中 Na⁺ および K⁺ 濃度はほとんど変化が認められず, 体重も対照群との間に差がみられなかつた。

TMP と同様に K⁺ 排泄量の減少および Na⁺ 排泄量の増加を示す化合物としては spironolactone および triamterene 等の K⁺ 蓄積作用を有する利尿剤が知られている。Spironolactone は aldosterone と specific に, また triamterene は non-specific に拮抗して, いずれも Na⁺ 排泄量の増加と K⁺ 排泄量の減少をもたらすものと考えられている^{12,13)}。また triamterene に TMP と同様に folate reductase 阻害作用が報告されている¹⁴⁾。TMP の作用を spironolactone および triamterene の両者と比較してみると, spironolactone よりも triamterene 類似であるがその効力は triamterene よりもはるかに弱い。詳細は目下検討中である。

TMP は血糖値に対して影響を及ぼさなかつた。一方, SMX 200 mg/kg 以上では血糖低下がみられた。また SMX と TMP を併用した場合の血糖値の変動は SMX 単独投与の場合とほぼ同様の挙動を示したことから, SMX-TMP の血糖低下作用は SMX によるものと思われる。サルファ剤である SMX が高用量で血糖降下作用が認められたことは tolbutamide 等の血糖降下剤との

構造的類似性からも充分考えられる。

BUSHBY ら⁶⁾は TMP 10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で acetylcholine, 5-hydroxytryptamine および histamine による摘出平滑筋の収縮が抑制されたと報告している。我々の実験では TMP 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でも余り抑制がみられなかつた。この相違は実験条件, 動物種差等のちがいによるものかもしれない。

結 論

Sulfamethoxazole (SMX), trimethoprim (TMP) および SMX と TMP の 5:1 混合物 (SMX-TMP) の一般薬理作用について検討し, 次の結果を得た。

1. SMX, TMP および SMX-TMP は尿量, 尿中還元糖排泄に影響を与えなかつた。TMP および SMX-TMP は用量の増加にしたがい, Na^+ 排泄量の増加および K^+ 排泄量の減少がみられたが, SMX にはそのような作用はみられなかつた。したがって SMX-TMP による Na^+ 排泄量の増加および K^+ 排泄量の減少は TMP に起因するものと思われる。

2. TMP および SMX-TMP は連続投与によつても尿量, 尿中 Na^+ 排泄量増加作用および K^+ 排泄量減少作用は維持され, 血漿中 Na^+ および K^+ 濃度にはほとんど影響が認められなかつた。

3. TMP は血糖値に対して影響を及ぼさず, SMX および SMX-TMP は高用量において血糖降下作用が認められた。この SMX-TMP による血糖降下作用は SMX に起因するものと思われる。

4. SMX, TMP および SMX-TMP は検討した用量範囲内ではマウス消化管輸送能に対して影響は認められなかつた。

5. SMX (ナトリウム塩), TMP (乳酸塩) および SMX (ナトリウム塩)+TMP (乳酸塩) は検討した用量範囲内では骨格筋収縮に対して影響を及ぼさなかつた。

6. SMX (ナトリウム塩), TMP (乳酸塩) および SMX (ナトリウム塩)+TMP (乳酸塩) は検討した用量範囲内では摘出平滑筋に対して影響を認めなかつた。

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ニ株式会社 3 社の共同企画によつて行なわれた。

文 献

- 1) 山本研一, 広瀬勝己, 永業正美, 城山博邦, 内藤行雄: 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1報)。Chemotherapy 投稿中
- 2) 武田寛, 上田元彦, 松田三郎, 川上勝, 金城アキ

子: 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)。

Chemotherapy 投稿中

- 3) 百瀬 勉, 向井良子, 河辺節子: 血糖および尿糖の新定量法とその精度。臨床検査 5: 107~111, 1961
- 4) 本多一裕, 丸山大徹 ほか: Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の急性 および 亜急性毒性試験。Chemotherapy 投稿中
- 5) Trimethoprim-Sulphamethoxazole. Drugs 1: 7~53, 1971
- 6) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS: Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. Brit. J. Pharmacol. Chemother. 33: 72~90, 1968
- 7) MESHI, T. & Y. SATO: Absorption, distribution, excretion and metabolism of trimethoprim. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) (submitted)
- 8) SCHWARTZ, D. E. & W. H. ZIEGLER: Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. Postgrad. Med. J. Suppl. 45: 32~37, 1969
- 9) KAPLAN, S. A.; R. E. WEINFELD, S. COTLEN, C. W. ABRUZZO & K. ALEXANDER: Pharmacokinetic profile of trimethoprim in dog and man. J. Pharm. Sci. 59: 358~363, 1970
- 10) AVIADO, D. M.; G. SINGH & R. BERKLEY: Pharmacology of new antimalarial drugs sulfonamides and trimethoprim. Chemotherapy 14: 3~753, 1969
- 11) MATSUO, S.; R. RUIZ, J. JR. SMITH & D. M. AVIADO: Cardiopulmonary effects of antimalarial drugs. III. Diaminopyrimidines; trimethoprim (WR' 5949) and 5-piperonyl-2, 4-diamino-pyrimidine (WR 40,070). Toxicol. Appl. Pharmacol. 17: 130~150, 1970
- 12) LIDDLE, G. W.: Specific and non-specific inhibition of mineralcorticoid activity. Metabolism 10: 1021~1030, 1961
- 13) WIEBELHAUS, V. D.; J. WEINSTOCK, A. R. MAASS, F. T. BLENNAN, G. SOSNOWSKI & T. LARSEN: The diuretic and natriuretic activity of triamterene and several related pteridines in the rat. J. Pharmacol. Exp.

- Ther. 149 : 397~403, 1965
- 14) MAASS, A.R.; V.D. WIEBELHAUS, G. SOSNOWSKI, B. JENKINS & G. GESSNER : Effect of

triamterene on folic reductase activity and reproduction in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10 : 413~423, 1967

STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM
Pharmacological Studies on Sulfathoxazole,
Trimethoprim and Their Mixture (III)

KATSUO IKEZAWA, ISAO YAMAGUCHI, HAJIME IWAI and KENJI YAMADA
Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.

Pharmacological properties of sulfamethoxazole (SMX), trimethoprim (TMP) and their mixture (SMX-TMP=5 : 1) were investigated, and the following results were obtained.

1. SMX, TMP and SMX-TMP, when administered orally in rats, did not affect urine volume and urinary sugar concentration. TMP and SMX-TMP, but not SMX, increased sodium excretion and decreased potassium excretion. These actions were dose-dependent and are attributed to TMP.
2. On daily administration of TMP and SMX-TMP, the above effects were maintained, and there was no change in the plasma levels of sodium and potassium ions.
3. TMP had no effect on the blood sugar level, but high doses of SMX and SMX-TMP had a hypoglycemic action. This hypoglycemic action is probably due to SMX.
4. SMX, TMP and SMX-TMP did not inhibit the gastrointestinal propulsion of a charcoal meal in mice.
5. When administered intravenously, SMX (sodium salt), TMP (lactate) and SMX+TMP did not affect contraction of skeletal muscle in rabbits.
6. SMX(sodium salt), TMP (lactate) and SMX+TMP did not affect contraction of the isolated smooth muscle preparations.