

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤
野田一夫・島田甚五郎・大森雅久
小林千鶴子・柴 孝也・山路武久
東京慈恵会医科大学上田内科

I はじめに

Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST 合剤) は両剤の細菌葉酸合成系に対する阻害作用が連続的であることを根拠につくられた製剤であり、抗菌力の増強などの特徴を有し、臨床的にもその有効性が認められている。

今回、私達も本合剤について基礎的、臨床的検討を試みたので報告する。

II 研究方法

1. 抗菌力

病巣由来の *Staphylococcus aureus* (20株), *Escherichia coli* (20株), *Klebsiella pneumoniae* (5株), *Pseudomonas* (5株) など4菌種に対する sulfamethoxazole (SMX), trimethoprim (TMP) および混合比 20:1 の SMX-TMP の Minimal Inhibitory Concentration (MIC) を測定した。測定は 7.5% 馬溶血液添加 MUELLER-HINTON agar (MH agar) を用いた平板希釈法により行ない、接種菌量はグラム陽性球菌 (*Staphylococcus aureus*) では 18 時間 MH broth 培養菌液の 100 倍菌液、グラム陰性桿菌ではその 1000 倍菌液である。

なお、判定は 37°C, 24 時間培養で行なつた。

2. 血中濃度

健康成人 2 例に ST 合剤を早朝空腹時 1 回 4 錠 (SMX 1600 mg, TMP 320 mg) 経口投与し、1, 2, 4, 6 時間後における SMX および TMP の血中濃度を測定した。SMX は BRATTON-MARSHALL 法 (chemical assay) により、TMP は枯草菌 219 株を検定菌とした薄層 cup 法により測定した。なお TMP 測定に際しては SMX の抗菌活性を阻害する目的で p-aminobenzoic acid (PABA) を使用培地に添加した。

3. 臨床成績

内科系一般細菌感染症のうち呼吸器感染症 (急性扁桃炎, 急性咽頭炎, 急性気管支炎, 気管支拡張症) 6 例, 腎・尿路感染症 (急性膀胱炎, 慢性腎盂腎炎) 4 例, 計

10 例に本合剤を使用した。

1 日の使用量は原則として 4~8 錠とし、これを 4 回 (6 時間ごと) に分服使用した。

呼吸器感染症は自覚症状の消失、胸部レ線所見の改善、白血球数の正常化、赤沈値の正常化をもつて有効と判定した。

腎、尿路感染症は自覚症状の消失、細菌尿の消失、尿沈渣所見の改善正常化、白血球数の正常化、赤沈値の正常化などをもつて有効と判定し、1 週間以内に細菌尿の消失、尿沈渣所見の改善正常化を認めた場合はこれを著効とした。

III 成績

1. 抗菌力

病巣由来の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* に対する SMX, TMP および混合比 20:1 (SMX-TMP) の MIC 分布は表 1, 2 のとおりで、*Staphylococcus aureus* では SMX は 6.25~100 mcg/ml 以上に、TMP は 0.1~1.56 mcg/ml に、SMX-TMP は 0.4~6.25 mcg/ml に、*Escherichia coli* ではそれぞれ 6.25~100 mcg/ml 以上、0.1~0.8 mcg/ml および 0.8~3.12 mcg/ml に分布している。*Klebsiella pneumoniae* に対する SMX の MIC は全株 100 mcg/ml 以上であつたが、TMP は 0.2~0.8 mcg/ml に、SMX-TMP は 3.12~12.5 mcg/ml にその MIC が分布している。一方、*Pseudomonas* は全株とも SMX, TMP および SMX-TMP に対して 50 ないし 100 mcg/ml の MIC を示していた。

2. 血中濃度

1) SMX

健康成人 2 例に本合剤 4 Tab. (SMX 1600 mg, TMP 320 mg) を早朝空腹時経口使用したときの血中濃度は表 3 のとおりで、SMX-free の血中濃度は 1 時間値 51.5~70.5, 2 時間値 63.0~84.0, 4 時間値 72.5~79.5, 6 時間値 50.5~76.0 であり、total はそれぞれ 53.5~76.0, 68.0~87.5, 78.0~81.5, 66.0~81.0 mcg/ml であつた。Peak は 2 ないし 4 時間後にあるが、peak 後

表1 *Staph. aureus*, *E. coli* の感受性

<i>Staph. aureus</i> (20)											
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 \leq
SMX							2	4	2*	4	8
TMP	2	13		4*	1						
SMX-TMP (20:1)			3	8		7*	2				
<i>E. coli</i> (20)											
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 \leq
SMX							1**	3	1	1	14
TMP	2**		17	1							
SMX-TMP (20:1)				6**	2	12					

* 209P

** NIHJ

表2 *Klebsiella*, *Pseudomonas* の感受性

<i>Klebsiella pneumoniae</i>											
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 \leq
SMX											5
TMP		1	2	2							
SMX-TMP (20:1)						3		2			
<i>Pseudomonas</i>											
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 \leq
SMX											5
TMP											5
SMX-TMP (20:1)										1	4

表3 血中濃度

4 Tab. : SMX 1600mg
TMP 320mg

		1 hr	2	4	6
TMP	AS	mcg/ml 5.31	4.44	3.12	2.95
	MO	3.04	3.20	3.75	3.90
SMX	AS	51.5*	84.0	72.5	76.0
		53.5**	87.5	78.0	81.0
	MO	70.5*	63.0	79.5	50.5
		76.0**	68.0	81.5	66.0

* SMX free ** SMX total

SMX : BRATTON-MARSHALL 法

の血中濃度の消長はきわめて緩徐である。

2) TMP

TMP の血中濃度の測定にさきだち SMX の抗菌活性阻害に用いる PABA 添加量を決定する目的で、PABA 非添加、PABA 100mg/L~200mg/L 添加培地を使用したときの TMP の standard curve を pH 7.2 の buffer 希釈および SMX 50 ないし 100mcg/ml 添加 pH 7.2 buffer 希釈でそれぞれ作製し比較検討した。

その成績は図1, 2, 3のとおりで使用培地に PABA を 200mg/L 添加すると、SMX 50~100mcg/ml 添加 TMP buffer 希釈 standard curve と SMX 非添加 TMP buffer 希釈 standard curve との間に差がなく、SMX の影響阻止のためには PABA を使用培地に 200mg/L 以上添加する必要があることが判明した。

この成績から、TMP の血中濃度測定に際しては使用培地に PABA を 200mg/L 添加することとした。

健康成人2例のTMPの血中濃度は表3のとおりで1～6時間での peak は 3.9～5.31 mcg/ml で、6時間後もなお 2.95～3.90 mcg/ml の値がえられ、血中濃度の消長は SMX 同様緩徐であつた。さらに TMP の血中濃度と SMX free のそれとの比率は 1:10～20 であ

り、SMX-TMP 混合比 5:1 の本合剤の経口使用時における両剤の血中濃度の比率はほぼ 20:1 であることが判明した。

3. 臨床成績

内科系感染症に本剤を使用した成績は表 4、5 のとお

図1 TMP の標準曲線 (Cup 法)

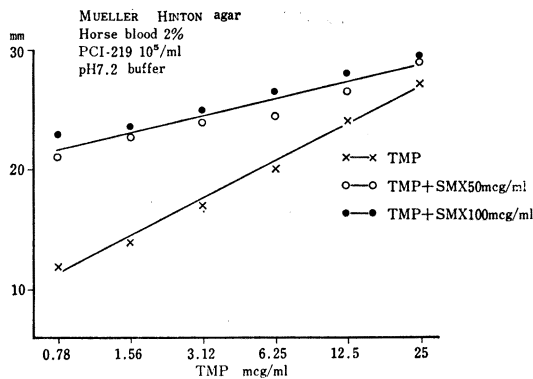


図3 TMP の標準曲線 (Cup 法)

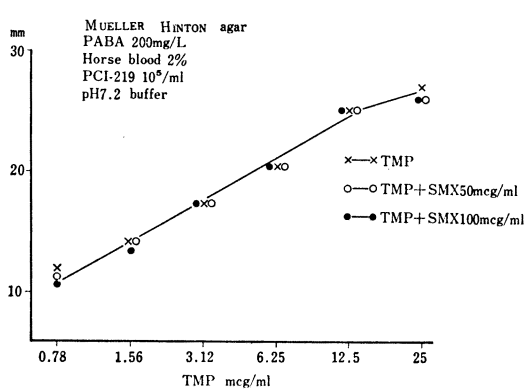


図2 TMP の標準曲線 (Cup 法)

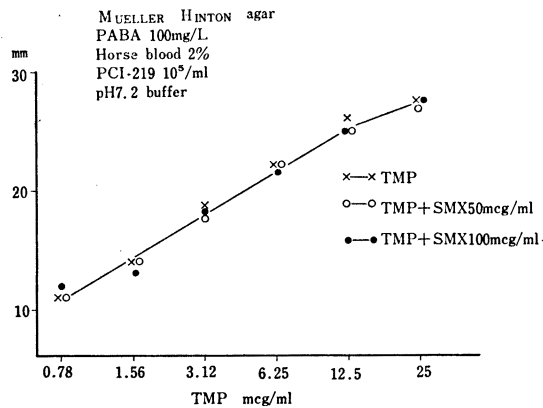


表4 ST 合剤の臨床効果

	No of cases	Clinical response			
		++	+	-	?
Respiratory tract infection					
Acute tonsillitis	1		1		
Acute pharyngitis	1		1		
Acute bronchitis	3		2	1	
Bronchiectasis	1			1	
Urinary tract infection					
Acute cystitis	3		2	1	
Chronic pyelonephritis	1				1
Total	10		6	3	1

表5 ST 合剤の使用症例

Case	Age, Sex	Clinical diagnosis	Organism	Administration		Response	Side effect
				Tab./day	Duration		
1 M. T.	70 M	Bronchiectasis	<i>Staph. aureus</i>	6 Tab.	7 days	-	-
2 T. Y.	56 F	Acute bronchitis	?	4	4	+	-
3 A. K.	35 M	Acute tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	4	5	+	-
4 T. I.	25 M	Acute pharyngitis	<i>Strep. hemoly.</i>	4	5	+	-
5 S. T.	26 M	Acute bronchitis	?	4	5	+	-
6 S. O.	42 F	"	?	8	7	-	-
7 A. S.	41 F	Acute cystitis	<i>Staph. aureus</i>	4	7	+	-
8 M. K.	40 F	"	<i>E. coli</i>	4	5	+	-
9 Y. K.	78 F	"	<i>E. coli</i>	4	5	-	-
10 M. K.	27 F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	6	2	?	+

りである。呼吸器感染症（急性扁桃炎，急性咽頭炎，急性気管支炎，気管支拡張症）6例に使用し4例に有効，2例に無効の結果をえた。また，腎，尿路感染症（急性膀胱炎，慢性腎盂腎炎）では4例に使用，2例が有効，1例が無効，1例が判定不能であった。

検出菌は *Staphylococcus aureus* 4例，*Streptococcus hemolyticus* 1例，*Escherichia coli* 3例であったが，菌種別での治療成績については特徴的な所見は認められなかった。なお，使用量は1日4～8錠，使用日数は2～7日であったが，慢性腎盂腎炎の1例に胃腸障害を認めたため本合剤の使用を中止した以外，重大な副作用は認められなかった。

IV 考按ならびに結語

Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の抗菌力，血中濃度および臨床成績について検討したところ，以下のような結果がえられた。

1. 抗菌力

SMX は細菌の葉酸合成において，p-aminobenzoic acid から2水素葉酸 (H_2FA) への合成を，trimethoprim は2水素葉酸から4水素葉酸 (H_4FA) への代謝経路をブロックし，この連続的阻害作用によつて両剤の相乗効果が発揮される。

SMX-TMP (20:1) の混合比での抗菌力を単独でのそれと比較した私達の成績では *Staphylococcus aureus*，*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae* など3菌種では TMP の MIC 値 (0.1～1.56 mcg/ml) がもつとも低く，ついで SMX-TMP (0.4～12.5 mcg/ml)，SMX (6.25～ \geq 100 mcg/ml) の順であった。

上記3菌種に対する SMX-TMP の MIC 分布内での SMX および TMP の濃度はほぼ 0.38～11.9，0.02～0.6 mcg/ml であることは，両剤の間に明らかな相乗効果の存在することを示している。一方，*Pseudomonas* に対する3者の MIC は 50 mcg/ml 以上であった。

なお，SMX および TMP の感受性測定の際，使用培地に馬溶血液を添加する理由については培地中に含まれる両薬剤拮抗物質の中和が主なものとしてあげられているが，さらに私達の検討では馬溶血液非添加培地にくらべ，馬溶血液添加培地においては培地上での菌膜形成がなく，判定しやすいことも確認している。したがつて本合剤の菌感受性測定に際しては馬溶血液添加培地の使用が必要と考える。

2. 血中濃度

本合剤の相乗効果については前述のとおり SMX-TMP (20:1) の混合比で充分発揮されることが抗菌力の検討成績から明らかとなつたが，本合剤 (SMX 5，

TMP 1) を経口使用したときの両剤の血中濃度比もまたほぼ 20:1 であることが血中濃度の測定によつて明らかになつた。したがつて血中濃度の成績からのみ考慮すると，この配合比 (5:1) による製剤は臨床上使用できるものと理解できる。

3. 臨床効果

内科系感染症10例に対する臨床成果をみると，対象が呼吸器感染症，腎，尿路感染症など中等症ないし軽症例であったがために，比較的よい臨床成果がえられ，呼吸器感染症では6例中4例，腎尿路感染症では4例中2例に有効の結果をえた。ただし，これら症例の治療に対する反応は緩徐で著効例は1例もなかつた。このことは，本合剤の有効性を示す一成績であるように思われ，サルファ剤との比較検討が望まれる。

副作用については，10例の使用経験で，しかも軽症例が多く，使用期間も2～7日と短期間であったが，1例に消化器障害を認めた。

文 献

- HITCHINGS, G. H. : Species differences among dihydrofolate reductases as a basis for chemotherapy. *Postgraduate Med. J. Suppl.* 45: 7～9, 1969
- BUSHBY, S. R. M. : Combined antibacterial action *in vitro* of trimethoprim and sulfonamides. *Postgraduate Med. J. Suppl.* 45: 10～17, 1969
- WATERWORTH, P. M. : Practical aspects of testing sensitivity to trimethoprim and sulfonamide. *Postgraduate Med. J. Suppl.* 45: 21～27, 1969
- SCHWARTZ, D. E. & W. H. ZIEGLER : Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. *Postgraduate Med. J. Suppl.* 45: 32～37, 1969
- SHARPSTONE, P. : The renal handling of trimethoprim and sulfamethoxazole in man. *Postgraduate Med. J. Suppl.* 45: 38～41, 1969
- HUGHES, D. T. D. : Treatment of exacerbations of chronic chest infections with combinations of sulfamethoxazole (including comparison with ampicillin). *Postgraduate Med. J. Suppl.* 45: 86～88, 1969
- PINES, A.; J. S. B. GREENFIELD, H. R. AAFAT, M. RAHMAN & A. M. SIDDIQUI : Preliminary

- experiments with trimethoprim and sulfamethoxazole in the treatment of purulent chronic bronchitis. Postgraduate Med. J. Suppl. 45 : 89~90, 1969
8. MCGUINNESS, B. W. : A combination of trimethoprim and sulfamethoxazole in upper respiratory infections. Postgraduate Med. J. Suppl. 45 : 99~100, 1969
9. COX, C. E. & W. G. MONTGOMERY : Combined trimethoprim sulfisoxazole therapy of urinary infections. Clinical studies. Postgraduate Med. J. Suppl. 45 : 65~70, 1969
10. WILLIAMS, J. D. *et al.* : The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulfamethoxazole and trimethoprim. A microbiological, clinical and toxicological study. Postgraduate Med. J. Suppl. 45 : 71~74, 1969

STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, KAZUO NODA, JINGORO SHIMADA,
MASAHISA OMORI, CHIZUKO KOBAYASHI, TAKAYA SHIBA and TAKEHISA YAMAJI

Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

The following results have been obtained from our experimental and clinical investigations of sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination product.

1. Antibacterial activity :

The antibacterial activities of SMX were found to be significantly potentiated by the addition of TMP combined at a ratio of 20 : 1 (SMX-TMP) against coagulase-positive *Staphylococci* and *Klebsiella* strains. No potentiation was detectable in *Pseudomonas* strains tested.

2. Absorption :

Two healthy volunteers were given 4 tablets of SMX-TMP combination product (sulfamethoxazole 1600 mg+trimethoprim 320 mg) and blood levels of the 2 active principles were determined during the first and 6th hour post-dose. Blood levels of free SMX ranged between 50~84 mcg/ml and those of trimethoprim between 3.5~5.3 mcg/ml.

3. Clinical results :

SMX-TMP combination product was given to 6 patients with respiratory tract infections (acute tonsillitis 1, acute pharyngitis 1, acute bronchitis 3, and bronchiectasis 1) and 4 patients with urinary tract infections (acute cystitis 3 and chronic pyelonephritis 1). The therapy was effective in 4 of the patients with respiratory tract infections and 2 of the patients with urinary tract infections. No untoward reaction has been encountered.