

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する 基礎的ならびに臨床的研究

清水喜八郎・国井乙彦・島田 馨

東京大学医学部第一内科

Sulfamethoxazole (以下 SMX と略す) と trimethoprim (以下 TMP と略す) の合剤は、サルファ剤にジアミノピリミジン系の誘導体である TMP を配合した新しい内服用抗菌剤である。本剤の基礎的ならびに臨床的検討を行なったのでその成績について報告する。

I 抗菌力

a) 測定方法 抗菌力測定方法は寒天平板希釈法を用い、最小発育阻止濃度をもつて感受性をあらわした。増菌用培地として MUELLER-HINTON broth (Difco) pH 無修正 (7.4 ± 0.2) を用い試験菌を接種し、 37°C 、18~20 時間培養した菌液をグラム陽性球菌の場合は 100 倍、グラム陰性桿菌の場合は 1000 倍に滅菌生理食塩水で希釈し、この 1 白金耳量を約 2 cm 程度感受性測定用培地に画線塗抹した。感受性測定用培地としては MUELLER-HINTON agar (栄研) を溶解し温度が 55°C で 7.5% の割に溶血性馬血液を加え、薬剤の一定量をシャーレに分注し、それに 9 倍量の培地を加えよく混和して平板として使用した。判定は菌接種後 37°C 、18~20 時間培養した後、肉眼的観察により菌の発育が完全に阻止された最低濃度をもつて MIC とした。ただし 1 個でも集落が発育した場合、または極めてうすい菌苔が発育した場合も発育とみなした。

b) 成績

表 1, 2 に示すように標準菌株として *Staphylococcus aureus* FDA 209-P JC-1, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 を用い、臨床新鮮分離の *Staphylococcus aureus* 4 株、

表 1 SMX, TMP およびその混合物の抗菌力 (I)

Bacteria	MIC (mcg/ml)			
	SMX	TMP	ST(10:1)	ST(20:1)
<i>Staph. aur.</i> 209-P	12.5	0.78	$0.78 + 0.078$	$1.56 + 0.078$
<i>Staph. aur.</i> (3)	3.12	0.39	$0.39 + 0.039$	$0.39 + 0.02$
" (4)	12.5	0.78	$0.78 + 0.078$	$1.56 + 0.078$
" (5)	>100	0.39	$0.78 + 0.078$	$6.25 + 0.31$
" (6)	3.2	0.39	$0.39 + 0.039$	$0.78 + 0.039$

表 2 SMX, TMP およびその混合物の抗菌力 (II)

Bacteria	MIC (mcg/ml)			
	SMX	TMP	ST(10:1)	ST(20:1)
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.12	0.2	$0.4 + 0.04$	$0.4 + 0.02$
<i>E. coli</i> (10)	>100	0.4	$0.78 + 0.078$	$1.56 + 0.08$
(11)	3.12	0.1	$0.4 + 0.04$	$0.4 + 0.02$
(13)	>100	0.4	$3.12 + 0.31$	$3.12 + 0.15$
(16)	>100	0.4	$0.78 + 0.078$	$1.56 + 0.08$
(22)	>100	0.4	$3.12 + 0.31$	$3.12 + 0.15$
<i>Klebsiella</i> (14)	>100	<0.05	$0.78 + 0.078$	$0.78 + 0.04$
(15)	>100	0.78	$0.78 + 0.078$	$0.78 + 0.04$
(19)	>100	0.156	$12.5 + 1.25$	$12.5 + 0.63$
<i>Cloaca</i> (17)	>100	0.1	$0.4 + 0.04$	$0.78 + 0.04$
<i>Pseudo. aerug.</i> (21)	>100	>3.12	$100 + 10$	$100 + 5$

Escherichia coli 5 株, *Klebsiella* 3 株, *Cloaca* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株について、SMX 単独、TMP 単独の場合と、SMX と TMP を 10:1 の割合および 20:1 の割合に混合した場合の MIC を比較した。*Pseudomonas aeruginosa* 1 株と、*Klebsiella* (19) 1 株以外は全菌株に明らかな両剤の協同作用が認められた。

II 吸収、排泄、体内分布

a) 測定方法

i) SMX 濃度測定法

BRATTON-MARSHALL 法¹⁾を使用した。ただし除蛋白用に過塩素酸 (2%) を使用した。

予備実験を行なつて、この方法で、TMP が 100 mcg/ml 以下の濃度に共存しても SMX の標準曲線にはまつたく影響がないことを確認した。

ii) TMP 濃度測定法

BUSHBY *et al.*²⁾, REEVES *et al.*³⁾ の方法に準じて生物学的測定法を使用した。使用菌株は *Bacillus pumilus* 3813 で、培地には heart infusion 寒天に p-amino-benzoic acid (PABA) を 200 mg/L の割に添加したも

のを使用して温度 50~55°C にしたものに *Bacillus pumilus* 3813 の胞子が 10^5 /ml になるように加えた。これをシャーレに 15ml ずつ分注し、平板培地を作製、カップ法により 37°C 18 時間培養後阻止円の直径を測定した。

なおこの方法で共存する SMX の影響を PABA 200 mg/L の添加で、ほとんど打ち消すことができることを次にのべるような予備実験によつて確かめた。

(予備実験 1)

(イ) 方法 培地として、heart infusion 寒天 (HI 寒天) および MUELLER-HINTON 寒天 (MH 寒天) を用い、上記の *Bacillus pumilus* を 10^5 /ml に混釈し、これに PABA を 0, 100, 200 mg/L の割合に添加したもので平板を作り、カップ法により SMX の濃度、0, 100, 200 mcg/ml のものをのせ 37°C, 18 時間培養後阻止円の直径を測定した。

(ロ) 成績

表 3 に示すように HI 寒天では、SMX 100 mcg/ml, 200 mcg/ml ともに PABA 100, 200 mg/L で完全に阻止円の出現が阻止されている。MH 寒天では SMX 100 mcg/ml は PABA 100 mg/L で抑制されるが SMX 200 mcg/ml では阻止円の直径は小さくはなるが完全には抑制されず、PABA が 200 mg/L の濃度ではじめて SMX 100, 200 mcg/ml ともに抑制されている。

表 3 SMX の抗菌作用に対する PABA の影響

HI-寒天		<i>B. pumilus</i> 10^5 /ml		
PABA	SMX	0	100	200 γ /ml
0 mg/L	0	0	28.0	29.0 mm
100	0	0	0	0
200	0	0	0	0

MH-寒天

PABA	SMX	0	100	200 γ /ml
0 mg/L	0	0	29.5	32.5 mm
100	0	0	0	13.5
200	0	0	0	0

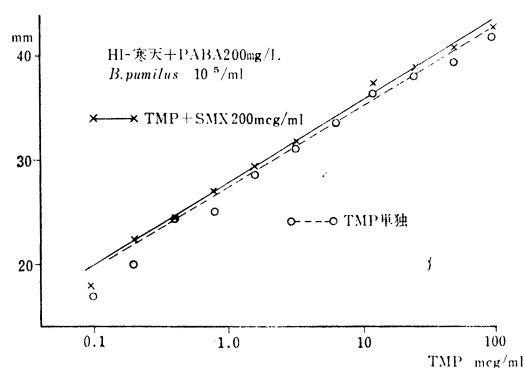
(予備実験 2)

(イ) 方法 培地として HI 寒天に PABA を 200 mg/L の割に加え *Bacillus pumilus* を 10^5 /ml の割に混釈した平板カップ法を用い、TMP 単独の希釈系列 (希釈液は pH=7.4 の磷酸 buffer) と、TMP の希釈系列に SMX を 200 mcg/ml の濃度になるように加えたものとの標準曲線を作製して比較した。

(ロ) 成績 図 1 のように TMP 単独の場合と TMP+SMX 200 mcg/ml の場合の標準曲線はほぼ一致

した直線になつている。

図 1 Standard Curve



以上の 2 つの予備実験の成績から上記の TMP 濃度測定法は使用できるものと考えられた。

b) 成績

i) 人における吸収、排泄

健康成人男子 2 名に sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (以下 ST 合剤) 2 錠 (SMX 800 mg, TMP 160 mg) を経口投与後 SMX および TMP のそれぞれについて、血中濃度、尿中排泄を検討した。成績は表 4, 5 に示すとおりで、SMX の血中濃度のピークは 4 時間目で (表 4), free が 56.4~51.9 mcg/ml であるが、1 時間でもかなりの濃度が認められ、かつ 6 時間後でもなお free で 50 mcg/ml 前後の濃度が維持されている。尿中濃度は free のもので 1 例の 1 時間目を除けば 67.2~480 mcg/ml で概して高濃度に排泄されており、6 時間までの尿中回収率は、free が 14.2%~6.4%, total で

表 4 SMX の血中濃度および尿中排泄

		1	2	4	6h	Recovery	
		mcg/ml					
血	1	F	44.8	56.4	50.9		
		T	48.4	61.7	55.9		
	2	F	23.2	30.0	51.9		
		T	25.2	33.3	60.2		
尿	1	F	102	124	308	480	113.3mg 14.2%
		T	172	284	700	1000	233.8mg 29.2%
	2	F	19	67.2	86.4	220.8	51.1mg 6.4%
		T	38.8	143	238	656	141.1mg 17.6%

SMX 800mg) 経口投与 F : Free
TMP 160mg) T : Total

BRATTON-MARSHALL 法

29.2%~17.6%であつた。吸収、排泄に当然のことながら個人差のあることが考えられる。

次に TMP の血中濃度は表5のように、2時間目がピークで1.9~1.2mcg/mlで6時間後でもなおかなりの濃度(0.9~1.2mcg/ml)が持続されている。尿中排泄は同様に表5に示してあるように、高濃度(45~125mcg/ml)に排泄されており、6時間までの回収率は23.2~29.0%であつた。

表5 TMP の血中濃度および尿中排泄

No.	1	2	4	6h	
血 清	1	1.9	0.7	0.9	6時間までの Recovery
	2	0.7	1.2	1.2	
尿	1	51.5	75.0	110	37.3mg 23.2%
	2	45.0	125	97.5	46.4mg 29.0%

(mcg/ml)

SMX 800mg
TMP 160mg) 経口投与

なお TMP の尿中濃度を同一材料につき、ultraviolet spectrophotometric method を用いて測定した成績を bioassay の値と比較してみると(表6)、多少のバラツキが認められるが、概して平行する値が得られている。

表6 TMP の尿中濃度

		1	2	4	6h
S	B	51.5	75.0	110.0	97.5
	UV	55.2	102.0	127.0	96.3
K	B	45.0	125.0	97.5	97.5
	UV	32.5	107.5	82.0	94.5

(mcg/ml)

B : Bioassay

UV : Ultraviolet spectrophotometric method

以上の成績から、SMX-TMP 合剤の経口投与により両者とも速かに吸収され、しかも血中濃度の持続が比較的長く、かつ尿中にも高濃度に排泄されることが明らかである。

ii) ラット臓器内濃度

ウイスター系♂の体重200g前後のラットを用い、1) SMX 160mg/kg+TMP 32mg/kg および 2) SMX 480mg/kg+TMP 96mg/kg をそれぞれ経口投与し、経時的に(1時間、2時間、4時間、6時間後)全採血、屠殺し、血清、肝、腎、肺の homogenate 上清について、SMX および TMP の値を前記の方法で測定し2例

平均値を計算した。

成績は表7、8および9に示すとおりで、1)群において、SMXの濃度は(表7)、血清では1時間値がfree 153mcg/ml, total 169mcg/mlで free, total とともに次第に増加し、6時間値が最高で free 438, total 442mcg/ml, であつた。肝、腎、肺においてもほぼ同様の経過をとり、いずれも最高値は6時間値で、肝では free 141, total 168mcg/g, 腎 free 172.5, total 193.8mcg/g, 肺では free 145, total 188.8mcg/g であつた。

TMP の濃度は(表8)血清では1時間値2.9mcg/ml, 2時間値がピークで3.8mcg/ml, 4時間、6時間ともに減少し0.2mcg/ml であつた。肝、肺ではほぼ同様の経過をとり、ピークは2時間値で、それぞれ21.0, 12.1mcg/g であつた。腎では1時間値がピークで31.3mcg/g の高濃度で、2時間値が23.3mcg/g と高く、肝、腎、肺のいずれにおいても血中濃度と平行して4時間、6時間で速かに減少している。

2) 群の大量投与の場合(表9)、SMX の濃度は血清では1時間値 free 304.8, total 315.8mcg/ml ですでに相当高く4時間値がピークで free 756.4, total 784.4mcg/ml, 6時間でも free 512.8, total 530.0mcg/ml

表7 SMX の血清中および臓器内濃度
ラット SMX 160mg/kg+TMP 32mg/kg 経口投与

	血 清	肝	腎	肺
1h F	153	32.5	63.8	36.3
T	169	51.3	80.0	45.0
2h F	291	102.5	145	132.5
T	298	123.8	160	151.3
4h F	292	97.5	125	134
T	300	112.5	158.8	144
6h F	438	141	172.5	145
T	442	168	193.8	188.8

(mcg/ml)

(mcg/g)

F : free SMX

T : total SMX

表8 TMP の血清中および臓器内濃度
ラット SMX 160mg/kg+TMP 32mg/kg 経口投与

	血 清	肝	腎	肺
1 h	2.9	13.8	31.3	9.1
2 h	3.8	21.0	23.3	12.1
4 h	0.2	0.8	2.2	0.87
6 h	0.2	0.6	2.4	1.26

(mcg/ml)

(mcg/g)

表9 SMX, TMP の血清中および臓器内濃度

(mcg/ml or g)

ラット SMX 480 mg/kg + TMP 96 mg/kg 経口投与

			血 清	肝	腎	肺
1 h	T		8.8	28.8	41.0	22.0
	S	F	304.8	128.0	92.5	127.8
		To	315.8	144.8	140.0	143.5
2 h	T		7.0	26.5	55.0	41.0
	S	F	209.8	60.0	65.0	85.3
		To	222.6	70.0	97.5	92.5
4 h	T		21.7	47.0	80.0	72.5
	S	F	756.4	332.5	365.0	322.5
		To	784.4	367.5	410.0	340.0
6 h	T		8.8	28.8	63.8	27.0
	S	F	512.8	160.0	202.0	167.5
		To	530.0	182.5	267.5	190.0

T : TMP (2例 平均値)

S : SMX (F : Free To : Total)

とかなりの高濃度が認められた。肝、腎、肺ではともに血中濃度に平行して4時間値がピークで肝では free 332.5, total 367.5, 腎 free 365.0, total 410.0, 肺では free 322.5, total 340.0 mcg/g であった。

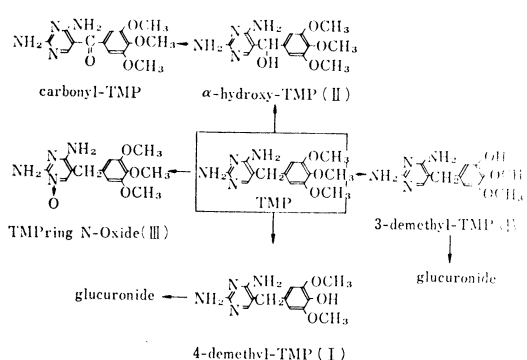
TMP の濃度は血中では4時間値が最高で 21.7 mcg/ml, 6時間でも 8.8 mcg/ml の高濃度であった。肝、腎、肺ではいずれも血中濃度の数倍上まわる高濃度を示し、いずれも血中濃度に平行する経過を示し、ピークは4時間値で肝では47.0, 腎では80.0, 肺では 72.5 mcg/g であった。

以上、いずれの群においても SMX, TMP 両者とも吸収良好で、かつ6時間後にもかなりの濃度が認められている。SMX は肝、腎、肺に比して血清中の濃度が数倍高く、逆に TMP は肝、腎、肺において高く、血清濃度の数倍高い値を示し組織への移行がよいことを示している。

III TMP の代謝

TMP の代謝経路は図2⁴⁾のようなものであつて、代謝産物の中には、4-demethyl-TMP; 3-demethyl-TMP; α -hydroxy-TMP; TMP-ring-N-oxide; carbonyl-TMP などのあることが現在わかっている⁴⁾。その中でわれわれが純品を入手し得た4-demethyl-TMP についてその試験管内抗菌力および人に ST 合剤を投与

図2



した際の尿中に4-demethyl-TMP が排泄されるか否かについて検討した。

a) 実験方法

i) 4-demethyl-TMP の試験管内抗菌力

これは前記 I の抗菌力測定法と全く同様に行なつた。

ii) 尿中 TMP および 4-demethyl-TMP の検出

健康成人男子に ST 合剤 2錠 (SMX 800 mg + TMP 160 mg) を経口投与後8時間までの尿を蓄尿し、NH₄OH で pH を 8.0 に調製後、同量の CHCl₃ で抽出操作を3回繰り返した。この CHCl₃ を evaporator で原尿の10倍に濃縮したものを、silicagel GF₂₅₄ を用いた薄層クロマトグラフィーで、クロロホルム : N-プロパノール : NH₄OH = 80 : 20 : 1 の溶媒系を用いて展開した。展開時間は約2時間。スポット量は 0.01 ml とし、対照として TMP および 4-demethyl-TMP を最終量 10 mcg をスポットした。展開後、風乾し、さらに 120°C で 30 分乾燥後、濃硫酸を噴霧した。その後さらに 120°C 15 分加温後判定した。

なおこの方法によつて、TMP および 4-demethyl-TMP は最終的に 1 mcg あれば検出できることを予備実験で確かめてある。

b) 実験成績

i) 4-demethyl-TMP の抗菌力

成績は表10のとおりで、同時に行なつた TMP の抗菌力に比較して1~2段階おとるものもあるが、この範囲では少数株であるが、著明な差異は認められなかつた。

ii) 人の尿中 TMP および 4-demethyl-TMP

成績は図3に示すとおりで、対照の TMP は Rf 値 0.73 で 4-demethyl-TMP の Rf 値は 0.54 であつたが、人の8時間尿からは、TMP に相当する部位に (Rf 値 0.73) 明らかな spot が認められたが、4-demethyl-TMP の Rf 値に相当する部分には何らの spot も認められなかつた。

表 10 TMP および 4-demethyl-TMP (metabolite I) の抗菌力

菌 種	MIC (mcg/ml)	
	TMP	4-demethyl-TMP
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209-P JC-1	0.2	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.2	0.1
<i>B. pumilus</i> 3813	<0.006	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.1	0.1
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.39	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.39	1.56
<i>E. coli</i>	<0.05	<0.05
<i>E. coli</i>	0.1	0.1

少なくともこの方法で検出可能な程度の量の 4-demethyl-TMP (の非結合型のもの) は排泄されていないと考えられる。

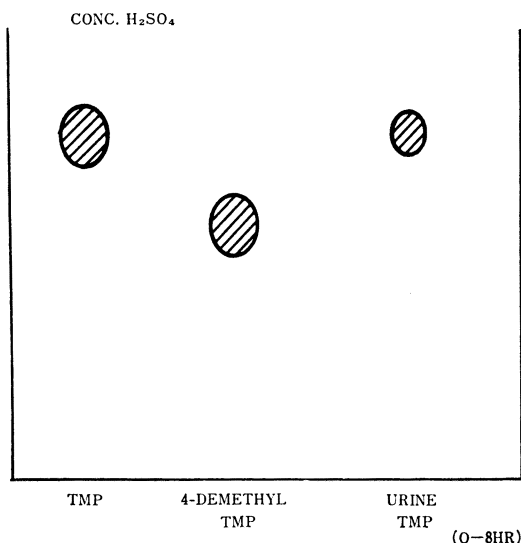
IV 臨床例

グラム陰性桿菌による細菌尿のみられた尿路感染症の6例に本剤を使用した。表11に示すように慢性腎盂腎炎4例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎1例で、投与量は1日2錠、分2、経口投与を行ない、投与期間は7日～14日で1例のみ10日ずつ前後2回、合計20日間である。本剤使用期間中の尿細菌消失は5例に認められ1例では減少した。しかし、使用中止後、再排菌や菌交代を認めたものは3例である。

臨床症状は初めから軽微なものが多く、著しい改善を認めたのは急性膀胱炎の1例のみである。副作用として、1例に本剤投与によると疑われる発熱、発疹が認め

☒ 3 Thin layer chromatogram

CHLOROFORM/N-PROPANOL/NH₄OH
(80 : 20 : 1)



られたが、本剤によるという確実な証拠はない。他の症例では何ら明らかな副作用は認められなかった。

V 考案

SMX と TMP は併用すれば、前者は P-amino benzoic acid と dihydropteroate から dihydrofolic acid への合成系路を阻害し、後者は次の経路である tetrahydrofolic acid への還元反応を阻止し、したがって細菌の葉酸代謝経路は連続的に 2 か所で阻止され相乗的な抗菌力増大が期待される⁶⁾といわれている。

表 11 ST 合剂使用症例

No.	氏 名	年 齡	性	疾 患 名	原 因 菌	投 与 量	期 間	効 果		副 作 用
								菌消失	症 状	
1		77	♀	慢性腎盂腎炎 肺結核，糖尿病	<i>Klebsiella</i>	2 Tab./日	1) 10日 2) 10日	+	不 變	な し 発疹，発熱？
2		40	♀	腎 盂 腎 炎 (慢性)	<i>Klebsiella</i>	2 Tab./日	10日	+	不 變	な し
3		23	♀	膀 胱 炎 (急性)	<i>E. coli</i>	2 Tab./日	10日	+	+	な し
4		55	♀	腎 盂 腎 炎 (慢性)	<i>E. coli</i>	2 Tab./日	7日	±	不 變	な し
5		37	♂	腎盂腎炎(慢) 痛風，腎結石	<i>Cloaca</i>	2 Tab./日	14日	+	不 變	な し
6		63	♂	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i>	2 Tab./日	10日	+	不 變	な し

われわれが行なつたいくつかのグラム陽性菌、陰性菌で、SMX と TMP を 10:1 あるいは 20:1 の比に混合した場合、SMX あるいは TMP 単独にくらべて著しい抗菌作用の増強が認められた。

吸収、排泄、体内分布を検討するに当つて、各薬剤の生物学的活性値を互に他の薬剤の影響を受けることなく測定できれば理想的である。しかし、SMX に関しては現在のところ SMX にきわめて感受性が高く TMP に対して耐性があるいは感受性が非常に低い菌株が得られていないし、また SMX の活性に影響を与えずに TMP の作用だけを打ち消す薬剤なども得られていないので、BRATTON-MARSHALL 法のような化学的測定法にたよるを得ない。

一方、TMP に関しては前にのべたように PABA の添加によつて TMP の作用にはほとんど影響を与えずに SMX の作用を消しておいて、*Bacillus pumilus* を検定菌に使用して、その生物学的活性値を測定できる。

このような方法で SMX, TMP を測定してみると本合剤の経口投与によりいずれも速かに吸収され、しかも血中濃度の持続が比較的長く、かつ尿中にも高濃度に排泄されることが明らかになった。またラットの臓器内分布をみると前述のとおり、SMX は肝、腎、肺に比して血中濃度が数倍高く、逆に TMP は肝、腎、肺において高く、血中濃度の数倍の高値を示し組織への移行がよいことを示していた。

このような合剤の場合、最も高い相乗効果を発揮するために各薬剤の配合比に最適の比があることは当然考えられ、またその最適比は目標菌の種類、菌株によつても異なるものと考えられる。

本合剤投与時の人の血液、尿およびラットの各臓器について得られた前述の成績から TMP-SMX の比を概算してみた。TMP の値は生物学的活性値であるから上記の値(表5)そのままとし、血清中の SMX の値としては、上記のうち free の値(表4)に蛋白結合率(人の血清での)は45%⁶⁾であるから概算値として1/2を乗じた値をもつて大体の生物学的活性の SMX の値と仮りにみなして計算し、尿中 SMX の値は蛋白結合を無視できるとして、化学的定量による free の値(表4)を大体の生物学的活性の SMX の値とみなして計算してみた。それによると人の血清中の TMP:SMX の比は、1:11.8~40.3 の範囲内にあり、尿のそれは 1:0.42~4.92 の範囲内にある。

次に人の場合に準じてラットの血清、肝、腎、肺について TMP:SMX をみると、1) 群では血清 1:25~1095, 肝 1:1.18~117.5, 腎 1:1.02~35.9, 肺 1:2~77 の範囲で、2) 群では血清 1:15~29.1, 肝 1:1.13~3.53,

腎 1:0.59~2.28, 肺 1:1.04~3.10 の範囲にある。両群とも各臓器により、また時間的経過によりかなりの変動を示している。

以上のことから、原因菌に対する ST 合剤の抗菌力を発揮するのに SMX と TMP の最適比が *in vitro* で認められても、生体に投与した時、その体液中濃度の比率が体液の種類によりあるいは臓器により、また時間的経過によつて、ある範囲内で変動しており、かつして一定のものではないことに留意すべきである。

TMP の代謝については SCHWARTZ ら⁷⁾の報告があり、それによると、metabolites の割合は動物によつてかなり差があつて、ラットでは metabolites の割合が多くヒトとは非常に差があるがイヌではヒトとやや似たような傾向を示している。またヒトにおける metabolites の割合は TMP 単独投与時と、TMP+SMX 併用の場合とで大きな差異は認められない。

SCHWARTZ らの metabolite I は 4-demethyl-TMP であつて、同じく metabolite II は α -hydroxy-TMP, III は TMP-ring-N-oxide, IV は 3-demethyl-TMP であり、そのほかに carbonyl-TMP もあることがわかつている。

ヒトの場合にはどれが主な metabolite であるか正確な数値はまだ不明であるが、これらの metabolites のなかで純品を入手し得た metabolite I すなわち 4-demethyl-TMP について、その *in vitro* の抗菌力と ST 合剤経口投与時の尿中排泄を検討した成績は前にのべたとおりで、4-demethyl-TMP の抗菌力は TMP に比して1~2段階おとるものもあるが大差はない。また人の8時間尿中には10mcg/ml以上の濃度には排泄されていないと考えられる成績であつた。このことから血中および尿中の抗菌力に4-demethyl-TMPがあまり大した影響を及ぼしていないものと推察される。

他の metabolites の抗菌力、それらの血中、尿中あるいは臓器内における割合、各 metabolites の生体に対する作用などに関しては今後の問題と思われる。

臨床例については前述のとおりであるが、症例1から5までの分離菌について SMX, TMP の単独および10:1, 20:1の比に混合した場合の MIC は表2に示してある。症例1の *Klebsiella* の MIC は表2の *Klebsiella* (14)と(19)で、軽度耐性上昇がみられている。症例2の *Klebsiella* の MIC は表2の(5), 症例3の *Escherichia coli* は表2の *Escherichia coli* (13)で、症例4の *Escherichia coli* は表2の *Escherichia coli* (16), 症例5の *Cloaca* は表2の *Cloaca* (17)である。いずれも SMX と TMP の著明な協力作用が認められ、本剤使用中は菌消失あるいは減少が認められたが治療中止後再排菌をみたり、菌交代

のみられた例もあつた。なおこれらの症例では投与量の少なかったことが反省される。

VI 総括

1) ST合剤は10:1および20:1の配合比において *Staphylococcus aureus* FDA 20-9P JC-1, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 および臨床分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* などで試験管内抗菌力に協合作用が認められた。

2) 本合剤の経口投与による吸収、排泄は良好で、血中濃度の持続が比較的長く、かつ尿中にも高濃度に排泄される。

3) ラットの体内分布をみると、SMXは肝、腎、肺に比して血中濃度の方が数倍高く、逆にTMPは肝、腎、肺において高く、血中濃度の数倍高い値を示しこれら組織への移行がよいことを示している。なおTMP-SMXの比は体液、臓器の種類、時間的経過などによつて変化する。

4) TMPのmetabolitesの1つである4-demethyl-TMPの試験管内抗菌力はTMPのそれと大差なく、人にSMX 800mg+TMP 160mg 経口投与後8時間の尿中には10倍濃縮しても、4-demethyl-TMPは薄層クロマトグラフィーで検出できなかった。原尿でおそらく10mcg/ml以上の濃度は排泄されていないと考えられる。

5) 尿路感染症の6例に本剤を使用し5例で尿細菌消失し、1例で細菌減少が認められたが、使用中止後3例において再排菌、菌交代が認められた。

本剤の副作用を疑わせる発熱、発疹が1例に認められたが不確実であつた。他の症例では何ら明らかな副作用は認められなかった。

TMPのUltraviolet spectrophotometerによる測定は、メーカー研究所に依頼測定した。

文 献

- 1) BRATTON, A. C. & E. K. MARSHALL: A new coupling component for sulfanilamide determination. *Journal of Biological Chemistry* 128: 537~550, 1939
- 2) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS: Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy* 33: 72~90, 1968
- 3) REEVES, D. S., & M. GHILCHIK: Secretion of the antibacterial substance trimethoprim in the prostatic fluid of dogs. *British Journal of Urology* 42: 66~72, 1970
- 4) 佐藤善重ほか: Sulfamethoxazole-Trimethoprimの研究, ラットにおける吸収, 分布, 排泄, 代謝に関する検討。Chemotherapy 投稿中
- 5) 真下啓明ほか: 長時間作用性新サルファ剤MS-53について。最新医学 14: 440~443, 1959
- 6) HITCHING, G. H.: Species differences among dihydrofolate reductases as a basis for chemotherapy. *Postgrad. Med. J. Supplement* 45: 7~10, 1969
- 7) SCHWARTZ, D. E. *et al.*: Trimethoprim metabolites in rat, dog and man: Qualitative and quantitative studies. *Arzneim.-Forsch.* 20: 1867~1871, 1970

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE- TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT

KIHACHIRO SHIMIZU, OTOHIKO KUNII and KAORU SHIMADA

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

1. Potentiation of *in vitro* antimicrobial activities of sulfamethoxazole (SMX) and trimethoprim (TMP) combined at ratios of 10:1 and 20:1 were demonstrated in *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-1, *Escherichia coli* NIHJ JC-2 and other strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* isolated from clinical materials.
2. This combination product is well absorbed after oral dosing followed by satisfactory renal excretion. Concentrations of 2 active drugs were maintained over a relatively long period of time and concentrations in the urine were high.
3. Studies on the distribution of the 2 drugs in rat revealed that SMX concentrations in the blood were higher by several times than those found in the liver, kidney and lung, whereas those of TMP in the blood were lower by several times than those in the liver, kidney and lung, indicating an extensive extra-vascular distribution of the latter compound. The ratio of SMX and TMP concentrations varied according to the kind of tissue, organ and the time interval after drug administration.
4. The *in vitro* antimicrobial activity of 4-demethyl-TMP, a metabolite of TMP, was found to be essentially similar to that of the parent compound. Thin layer chromatography failed to detect this metabolite in 10-fold concentrated human urine specimens collected 8 hours after a dose of 800mg SMX and 160mg TMP. It was assumed that concentrations of this metabolite in the urine were not probably exceeding 10mcg/ml.
5. SMX-TMP combination products were given to 6 patients with urinary tract infections. In 5 patients urine cultures became sterile and a significant reduction of bacterial count was recorded in another. However, bacteriological relapse and superinfections were observed in 3 patients after cessation of the drug therapy. Fever and eruption possibly related to therapy were encountered in a single patient.