

抗微生物剤の生体内動態に関する研究
 ——Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤について——

深谷一太・友利玄一・小森谷武美・北本 治
 東大医科研内科

ま え が き

Sulfamethoxazole (SMX) と trimethoprim (TMP) を 5:1 の比率に含む合剤(以下 ST 合剤と省略)は、欧州においてすでに広く使用され、有効との成績が多くの感染症において取められている。SMX と TMP は細菌の葉酸代謝経路において相次ぐ 2 カ所をそれぞれ阻害し、核酸生成を抑制するために、両者の同時投与により著しい相乗作用が現わされるとされ¹⁾、*in vitro* の感受性試験において、この協力効果は明瞭に証明されている²⁾。サルファ剤の中から SMX が選ばれたのは半減期が TMP とほぼ同一であるためである。私どものところではすでに SMX については種々の検討を行なつて報告している^{3,4,5)} ので、今回は TMP を中心として 2, 3 の検討を試みたのでその成績を報告する。

I 方法ならびに成績

1. 細菌学的検討

1) SMX-TMP 配合時の MIC 測定

測定法として、培地は MUELLER-HINTON 寒天に 7.5%

溶血性馬血液を加えたものを用い、試験菌の増菌用には MUELLER-HINTON ブイヨンを用い、37°C 1 夜培養したものを、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 倍に希釈したものを 1 白金耳塗抹した。37°C 1 夜放置後、型のとおり MIC 値を求めた。

TMP の標準液作製時の溶媒には 0.04N HCl の少量を、SMX では 1/8 N NaOH の少量を用いた。その後の希釈は蒸溜水にて行なつた。希釈濃度は TMP は 0.025 mcg/ml まで、SMX は 0.4 mcg/ml までとし、各濃度段階のそれぞれを組み合わせ、単剤含有時とを比較した。

表 1 は *Staphylococcus aureus* 11 株について、TMP 単独時、SMX 単独時の MIC 値を示し、TMP と SMX の両者を含む組み合わせにおいて、菌発育を阻止しえたような濃度の組み合わせのうち、何れかの最低濃度をふくむような組み合わせを表示したものである。この欄に記載されている各単剤の最低濃度をさらに 1 段階下げると、菌の発育をみたことを意味している。しかし、表の欄外に記載された濃度以下については不明である。

Salmonella 5 株、*Escherichia coli* 8 株、*Klebsiella*

表 1 Sulfamethoxazole-trimethoprim に対する *Staphylococcus aureus* の感受性値：単独と配合時の MIC 値

菌株 No.	SMX のみ	TMP のみ	SMX : TMP 配合		
1	>25 mcg/ml	0.8 mcg/ml	0.4 : 0.4	6.3 : 0.2	12.5 : 0.1
2	25	0.8	0.4 : 0.1	0.8 : 0.025	
3	25	0.8	0.4 : 0.1	0.8 : 0.025	
4	0.8	0.2		0.4 : 0.025	
5	25	0.8	0.4 : 0.05	0.8 : 0.025	
6	12.5	0.8	0.4 : 0.1	0.8 : 0.025	
7	12.5	0.8	0.4 : 0.05	0.8 : 0.025	
8	>25	0.8	0.4 : 0.4	12.5 : 0.2	25 : 0.1
9	6.3	0.4		0.4 : 0.025	
10	25	0.8	0.4 : 0.1	0.8 : 0.025	
11	25	0.8	0.4 : 0.2	0.8 : 0.025	

SMX : 0.4 mcg/ml まで施行

TMP : 0.025 mcg/ml まで施行

表2 Sulfamethoxazole-trimethoprim に対するグラム陰性桿菌の感受性値
単独と配合時の MIC 値

菌 属	株 No.	SMX のみ	TMP のみ	SMX : TMP 配合			
<i>Salmonella</i>	1	12.5 mcg/ml	0.2 mcg/ml	0.4 : 0.025			
	2	25	0.4	0.4 : 0.1	0.8 : 0.025		
	3	>25	0.2	0.4 : 0.05	0.8 : 0.025		
	4	>25	0.4	0.4 : 0.1			
	5	25	0.2	0.4 : 0.05	0.8 : 0.025		
<i>E. coli</i>	1	>25	1.6	0.4 : 0.1	0.8 : 0.025		
	2	>25	1.6	0.4 : 0.2	1.6 : 0.1	6.3 : 0.025	
	3	6.3	0.4	0.4 : 0.025			
	4	>25	0.4	0.4 : 0.2			
	5	>25	0.4	0.4 : 0.1			
	6	>25	0.8	0.4 : 0.1			
	7	12.5	0.2	0.4 : 0.025			
<i>Klebsiella</i>	8	25	3.1	0.4 : 1.6	0.8 : 0.05		
	1	>25	0.8	0.4 : 0.2	0.8 : 0.1	3.1 : 0.05	12.5 : 0.025
	2	>25	0.8	0.4 : 0.2	0.8 : 0.1	1.6 : 0.05	12.5 : 0.025

2株において同様に MIC を測定した成績は表2のとおりで、被検菌株のすべてにおいて両者の配合された場合に著しく MIC 値が小さくなることを知った。

Pseudomonas 11株においての成績は表3のとおりで、No. 10の1株においてわずかに配合時に阻止効果をみとめたのみで、他の10株ではまったく協力効果をみとめることはなかつた。

表3 Sulfamethoxazole-trimethoprim に対する *Pseudomonas* の感受性値

株 No.	SMX のみ	TMP のみ	SMX : TMP 配合
1	>25 mcg/ml	>6.25 mcg/ml	>25 : >6.25
2	"	"	"
3	"	"	"
4	"	"	"
5	"	"	"
6	"	"	"
7	"	"	"
8	"	"	"
9	"	"	"
10	"	"	25 : 6.25
11	"	3.1	>25 : >3.1

2) TMP の制菌・殺菌作用

馬血液1滴を加えた MUELLER-HINTON ブイヨンの TMP 希釈系列に被検菌液の100~1000倍希釈液1滴を滴下し、37°C 1夜培養後、発育を認めない試験管より薬剤を含有しない平板培地へ1白金耳塗抹して菌集落発育の有無を検索して殺菌的濃度とした。表4のとおり制菌

的最少発育阻止濃度と殺菌的濃度との差は、*Staphylococcus aureus* で試験管7本、*Escherichia coli* で5本であつた。TMP の作用は24時間後の判定でみると、菌数を減少せしめてはいるが、生菌数のかなりの残存が、かなりの高濃度までみられることが知られた。

3) TMP または SMX-TMP 含有平板上における各種抗生剤ディスク直径の変動

TMP 0.05 mcg/ml 含有の馬血液加 MUELLER-HINTON 寒天平板、SMX 0.1, TMP 0.006 mcg/ml の両者をふくむ平板と対照平板3枚に、*Escherichia coli* 6株を各々塗抹し、その上に GM, NA, RFP, CL, PL-B, furazazine の1濃度ディスクをそれぞれ置き、37°C 1夜培養後の平板上の阻止円径を測定した。表5は TMP 含有平板および SMX と TMP 両者をふくむ平板上の阻止円径が対照平板のそれより何 mm 大であるかを示したもので、+2 では2mm 大きくなつたことをあらわしている。一般にあまり顕著な増大はみとめられず、協力作用を有すると思われる化学療法剤は私どもの検索した範囲内では GM が被検 *Escherichia coli* 6株中5株において、TMP 平板上で幾分阻止円径の増大を示した程度であつた。*Pseudomonas* 6株について同様の検討を PL-B, CL, CBPC, SM, GM, furazazine ディスクを用いて行なつた成績を表6に示す。この際には6株すべてについてほとんど直径の増大を来すような化学療法剤の組み合わせはみあたらないようであつた。

4) SMX, TMP 単剤ないし同時投与時のマウス血清抗菌力

マウスを3群に分ち、(1) TMP 1 mg, (2) SMX 5 mg-

表4 Trimethoprim の制菌・殺菌作用
MUELLER-HINTON broth 培養 (馬血液加)

菌 株		800	400	200	100	50	25	12.5	6.3	3.1	1.6 mcg/ml
<i>Staph. aureus</i>	S	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	C	-	+	→							
<i>E. coli</i>	S	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	C	-	+	→							

S : 24時間後菌発育を混濁で判定

C : 薬剤不含平板へ1白金耳塗抹後の菌集落発育で判定

表5 薬剤含有平板上でのディスク直径の変動
対照平板上の直径との差 (mm)
含 有 薬 剤

菌 株	TMP 0.05 mcg/ml			TMP 0.006 mcg/ml SMX 0.1 mcg/ml		
	<i>E. coli</i> No. 1	Fr+4	G M+3	NA+2	GM+2	
2	Fr+3 NA+3	G M+7 C L+2	RFP+3	GM+4	RFP+3	Fr+2.5
3	GM+3	C L+1.5	PL-B+2			
4		G M+2				
5	Fr+3	G M+2.5	PL-B+1.5			
6		RFP+2.5			RFP+2	

表6 薬剤含有平板上でのディスク直径の変動
対照平板上の直径との差 (mm)

被検ディスク : PL-B, CL, CBPC, SM, FL, GM
平板含有薬剤濃度 (mcg/ml)

菌株 No.	TMP 6.3	SMX 25 TMP 3.1
<i>Pseudomonas</i> 1	なし	なし
2	GM+2	GM+3
3	なし	なし
4	"	"
5	"	"
6	"	GM+2

表7 SMX-TMP 経口投薬時の血清抗菌力
(マウス対 *Escherichia coli*)
血清の最小阻止希釈倍数

採 血 時 間	30分後	1時間後
TMP 1mg*	4 : 1	2 : 1
SMX 5mg } TMP 1mg }	32 : 1	16 : 1
SMX 5mg	16 : 1	16 : 1

* マウス1匹に投与された量

TMP 1mg, (3) SMX 5mg を経口投与し, 30分, 1時間後の2回, 1群4匹のマウスを屠殺して血清を分離し,

その抗菌力を検討した。すなわち, これをブイヨンにて希釈し, *Escherichia coli* 055株の1夜培養1000倍希釈液1滴を滴下して 37°C 1夜置いたのち, 菌発育阻止を示した血清の最少希釈倍数を表示する。表7のとおり, SMX-TMP 同時投与群では30分後に32倍希釈まで阻止したが, SMX 単独群との差は1管のみであった。1時間後には両者とも16倍と同値であった。TMP 単独群は4倍とかなり弱い値であった。

2. 吸収・分布・排泄などにかんする検討

1) 検量用標準曲線の作製

図1はTMPについてのもので, *Escherichia coli* 055を用いる重層法による曲線である。培地としては市販のMUELLER-HINTON 培地の1/3の濃度のもを使用した。薬剤は最初0.04N HClにて溶解して400mcg/mlを作製してのち, pH7.4の磷酸緩衝液にて希釈した。SMX-TMP 合剤投与が行なわれるため, 両者を別々に測定することが必要となるが, SMX を不活化してTMPのみを測定するために, 図2のとおり p-aminobenzoic acid (PABA) を100mg/Lのわりに培地に添加し, *Bacillus pumilus* の分与を東大国井博士よりうけ, このものの芽胞を用いる薄層カップ法にて行なつた。*Bacillus pumilus* 芽胞は濃厚浮游液を型のとおりに作製しておき, 培地100

図1 Trimethoprim 標準曲線

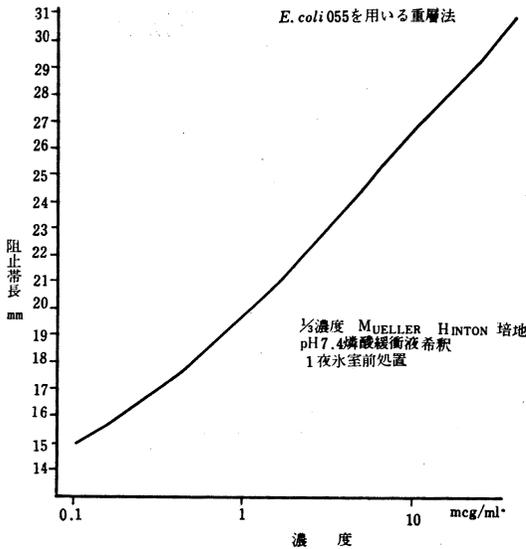
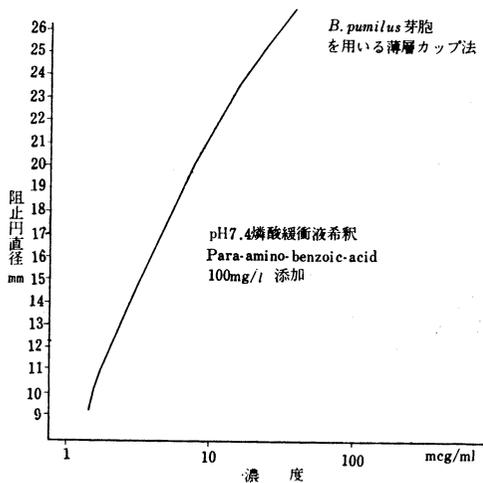


図2 Trimethoprim 標準曲線



ml に 0.4 ml の割合で加えた。

H. I. 寒天平板に PABA 100 mg/L の添加により SMX 400 mcg/ml の濃度においても、表 8 のとおり阻止帯をみとめず有用であると思われた。

TMP 存在下の SMX 濃度測定については、新潟鉄道病院金沢博士より分与をうけた *Mycobacterium* 238 株を用い、MUELLER-HINTON 寒天平板を用いる薄層カップ法にて施行した。手技は金沢博士の方法に準じた。

2) TMP の血清蛋白結合

セロファン囊 48 時間透析法による馬血清を用いる血清蛋白結合率は、表 9 のとおり、34~54% で、平均 42% であった。

表 8 Trimethoprim 濃度測定におよぼす sulfamethoxazole の影響

培地	SMX 濃度 (mcg/ml)			
	400	100	25	6.3
H. I. 寒天平板の阻止帯径	mm 26.0	mm 19.6	0	0
H. I. 寒天平板 + PABA 100 mg/l 添加	0	0	0	0

表 9 Trimethoprim の血清蛋白結合 セロファン囊 48 時間透析

実験濃度段階	透析後外液中濃度		結合率
	対緩衝液	対馬血清	
I	1.65 mcg/ml	0.76 mcg/ml	54%
II	3.1	1.95	37
III	6.1	4.0	34
平均			42%

3) TMP の赤血球吸着

型のとおり施行し、吸着後の上清中濃度を示すと表 10 のとおりで、ヘマトクリット値の大きい方で上清中濃度が著しく低く、吸着率は平均 2.72 と著しかった。

表 10 Trimethoprim の赤血球吸着 吸着後の上清中濃度

実験濃度段階	Hematocrit %				
	0	14	28	42	56
I	mcg/ml 9.4	4.6	3.0	2.3	2.2
II	3.8	2.1	1.3	0.9	0.7
III	1.6	0.7	1.0	0.7	0.4

赤血球吸着率 平均 2.72

4) TMP の血中・胆汁中・尿中濃度

家兎に 100 mg/kg の割に、TMP のアラビアゴム浮游液を筋注したのち、総胆管カニューレから採取した胆汁、尿管カニューレから採取した尿について濃度を測定した。その成績は図 3 のとおりで、尿中濃度は血中濃度の 10~20 倍、胆汁中濃度は血中濃度の約 10 倍であった。採取量の多少などとも関連して胆汁中濃度はその値が不定の動きを示した。

5) TMP の臓器内濃度

マウスに SMX 300 mg/kg・TMP 60 mg/kg のわりにアラビアゴム浮游液を経口投与したさいの、TMP についての臓器内濃度は図 4 のとおりである。ピーク値は 30 分後にあり、腎、肺、脾、肝、血清の順を示し、脳か

図3 Trimethoprim 血中・胆汁・尿中濃度

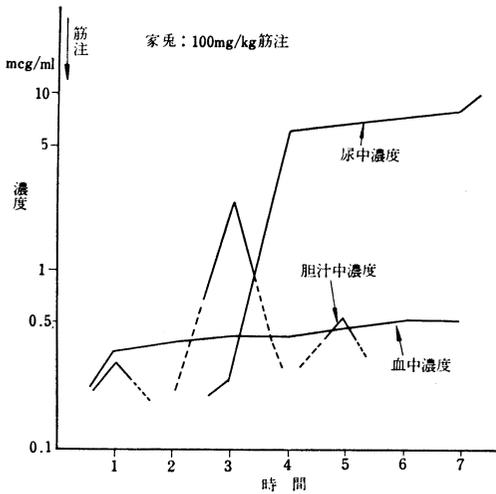
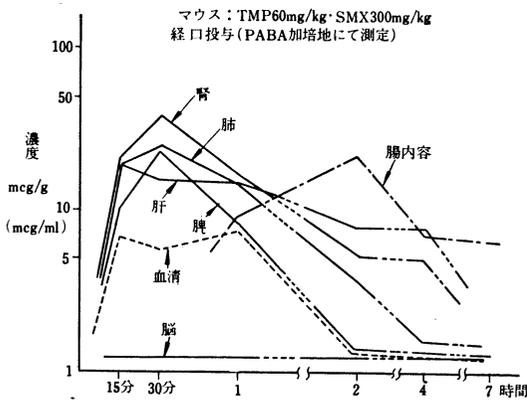


図4 Trimethoprim 臓器内濃度



らはまったく検出不能であつた。

6) マウス臓器ホモジネートによる TMP 力価の減少
 マウス臓器ホモジネートと、一定濃度の TMP とを混合したのちの遠沈上清中の濃度を測定して残存率とすると、表 11のとおりで、腸内容、肝では力価の減少が著

表 11 マウス臓器ホモジネートの trimethoprim 混合による力価減少

臓器	残存率 (%)
肝	43
脾	85
腎	115
肺	70
脳	85
腸内容	32
血清	70

しかつたが、他の臓器ではあまり著明な減少はないようであつた。

7) 臨床例における血中・尿中・便中濃度

SMX-TMP 合剤を 2錠ずつ 1日 2回投与時の TMP の24時間蓄尿濃度、排泄率、尿中濃度、内服後 2時間の時点で採血した血中濃度について測定を行なつた。その成績は表12のとおりで、尿中排泄率は60~80%とかなり多かつた。便中濃度は症例1では泥状ないし軟便であつたためか、普通便を示した症例2よりかなり低値であつた。

表 12 臨床例における血中、尿中、便中濃度 ST 合剤 1日 4錠 分 2投与

症例 1

	投与開始後(日)					終了後	
	1	2	3	4	5	1	2
24時間蓄尿濃度 (mcg/ml)	155	190	135	80	0	0	
総排泄量 (mg)	206	342	243	96			
排泄率 (%)	64	107	76	30			
便中濃度 (mcg/g)	10	18	9	0	0		
血中濃度 (mcg/ml) (2時間値)				3.9			

症例 2

24時間蓄尿濃度 (mcg/ml)	240	70	140			
総排泄量 (mg)	252	210	244			
排泄率 (%)	79	66	76			
便中濃度 (mcg/g)	84	150	69	37		
血中濃度 (mcg/ml) (2時間値)	2.1		1.8			

8) SMX-TMP 投与例における SMX 濃度

5) 7) における種々の検体のうちの 2, 3 のものについて、SMX 濃度を前述の生物学的方法にて測定した。その成績は表13, 14のとおりで、SMX : TMP を併記すると、マウス臓器では 5 : 1~18 : 1 であつて、肝、腎では両者の差が少であつたが、肺でやや大、脾でもつとも大であつた。ヒトの検体のうち、尿では 0.55~2.2 : 1、便では SMX を検出しない例が多く、1例のみでは 9.2 : 1 であつた。

9) 臨床例

症例 1 39歳男子 細菌性赤痢 (図5)

ST 合剤 1日 4錠、分 2、5日間投与により、膿、粘液は速やかに消失し、便中の *Shigella flexneri* 3a も投与 3日後より消失し、その後再排菌をみながつたが、便性は長らく軟便ないし泥状便を続けた。便中菌叢の変動を

表 13 SMX-TMP 投与時の SMX 濃度
生物学的測定
マウス実験

検 体		SMX	TMP	SMX : TMP
		(mcg/ml)		
肝	15分後	100	19	5.2 : 1
	30分	72	15.5	4.5 : 1
脾	15分	160	11	14.5 : 1
	30分	215	23	9.3 : 1
腎	1時間	150	8	18.7 : 1
腎	15分	145	21	6.9 : 1
	30分	185	38.5	4.7 : 1
腎	1時間	155	17	9.0 : 1
	15分	225	19	11.8 : 1
腎	30分	250	25	10.0 : 1
	1時間	155	14	11.0 : 1
血清	15分	81	6.9	11.7 : 1
	30分	66	5.7	11.5 : 1
血清	1時間	38	7.5	5.0 : 1

表 14 SMX-TMP 投与時の SMX 濃度
生物学的測定
ヒト投与例

検 体		SMX	TMP	SMX : TMP
		(mcg/ml)		
尿	2-20	195	240	0.81 : 1
	2-21	152	70	2.2 : 1
	1-25	85	155	0.55 : 1
	1-26	165	190	0.87 : 1
便	2-19	0	84	
	1-24	0	10	
	1-25	83	9	9.2 : 1
血清	2-19	23	2.1	11.0 : 1
	2-21	23	1.8	12.7 : 1

みると、*Enterococci* が消失し、*Bacillus subtilis* と *Klebsiella* の出現をみとめた。副作用はみられなかつた。

症例 2 37歳男子 インフルエンザ (図6)
インフルエンザと思われる呼吸器症状のある患者であつたが、白血球数9600と増多を示したので、アマンタジンとともに ST 合剤 1日4錠、分2、5日間投与を行なつた。経過は順調であつたが、投与終了翌日の白血球数は2800とかなり減少を示した。とくにそれによる臨床症状はみとめられなかつたが、一応注意すべき数値と考えられた。

症例 3 42歳女子 胆嚢炎
胆汁培養により *Escherichia coli* (H+) であつたので、

図 5 39才 男 細菌性赤痢

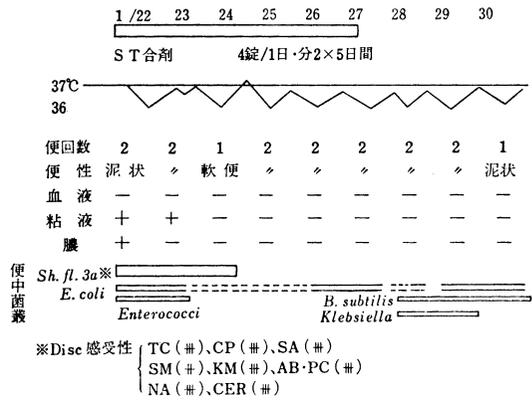
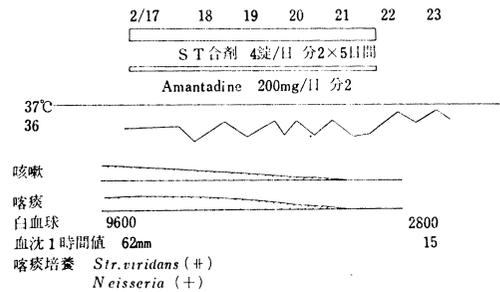


図 6 37才 男 インフルエンザ



2月3日 ST 合剤2錠服用したところ、翌早朝に痒感を伴う紅斑をみとめ、投薬を中止したところ、夕方までに消退した。1カ月前入院時白血球百分率中好酸球1%であつたが、2月5日の検査で11.5%と増加を示しており、アレルギー性過敏反応の発来と思われた。

II 考 察

ST 合剤についてはすでにかなり以前から諸外国で市販され、臨床成績の発表も多い。

感受性測定については、多くの菌種について施行され、腸球菌、緑膿菌、腸内細菌のあるもの、結核菌、*Nocardia*⁶⁾、真菌などを除いて、広い範囲の菌種をカバーする抗菌スペクトルを有することが知られている。MIC が比較的大きくても、SMX と併用で淋菌に臨床的に有効という⁶⁾。寒天平板法において、単剤含有平板のほか、一定の配合比のものを含有する平板培地における MIC 値を、各単剤への換算で算出した成績があり、一方、両剤の種々の濃度の組み合わせを最初からつくつて検討したものもある。私どもの方法は後者であるが、このほうが100mcg/ml から倍数希釈してえられる耳慣れた数字がそのまま MIC 値に表現されて理解しやすいと考えられる。測定用平板培地については、種々の検討が

行なわれて、7.5%馬血液加 MUELLER-HINTON 寒天培地に落着き、接種菌量も規定されたので、各研究機関の成績が横に連絡されるようになった。

各国文献で緑膿菌8株中5株は両剤含有ディスクで感受性ありとされているものがあるが、私どもの検討した範囲では緑膿菌にはあまりよい感受性のあるものはみられなかつた点が相違していた。緑膿菌に対して、合剤にさらに併用して相乗効果を期待しうる抗生剤があるか否かについて、ディスクを用いて検討したが、とくに見当らないようであつた。

両剤の配合比については、外国の文献で、臨床検討が行なわれているものがあり、SMX 単独群に比して、SMX-TMP が 2:1, 5:1, 10:1, 20:1 などはずべてすぐれた成績を収め、それらの間にとくべつ有意の差はないようであつた。わが国での検討ではあまりこの点にふれず、もつばら 5:1 のものが製剤化されている。

体液濃度測定において、両者の値を別々に算出することは、相乗効果との関連において意味付けが必ずしも明らかでないが、一応必要であると思われる。TMP については、SMX を PABA で不活化することにより容易に生物学的に測りうるが、SMX については便利な方法がなかつた。TMP 耐性菌はときに臨床材料から分離されるが、すべて SMX に耐性であり、人工的に TMP に耐性にした菌も、発育が悪くなつたり、サルファ剤にも感受性が低下したりして使用し難かつた。私どもは金沢博士のみつけられた *Mycobacterium* が希少価値を有する SMX 感受性、TMP 不感受性菌であることから、この分与をうけて SMX の分離測定を行なうことができた。通常の化学的測定法で遊離型を測定しても、生物学的活性値はさらにこれを下回ることが知られていることから、SMX の化学的測定は今回施行しなかつた。

両剤をこみにした型の抗菌力をうかがう1法として総合血清抗菌力の測定を、マウスに薬剤投与を行なつて試みたが、TMP 単独投与で大腸菌に対して弱く、また合剤と SMX 単独との差も1管の相違であつたことはやや意外であつた。TMP は *in vitro* の MIC 値の小さいわりには、*in vivo* での抗菌作用は強くないという印象で、しかも制菌的作用が主であるという成績であつた。

SMX が TMP の相手剤として選ばれたのは半減期が相似しているからとされるが、各々が生体内で代謝されて生物学的活性を失ううち、その生物学的活性の比率は幾分変動を来し、血中濃度、臓器内濃度に比して、尿中濃度では SMX-TMP 比が大となり、両者が接近して来ている。しかし、幅広い範囲に両者の協力作用が観察されていることでもあり、問題はとくにないであろう。

TMP の生体内分布についての検討では、尿中、胆汁

中、各臓器中すべてに血中濃度を上回る値が検出されており、臓器移行性は良好と考えられる。臓器移行の良さのみで当該臓器領域の感染症に有効性が高いとするわけにも行かないが、移行性の不良な薬剤と比較すれば、期待は大きいといえよう。

ヒトでは血中濃度のピーク値は2~4時間後とかなり遅いことが示されているが、マウスの成績でみると、かなり早く15分後にはすでにピーク値に近い値となり、2時間後では検出不能の域まで低下していた。動物種による吸収、生体内代謝などの相違によるものと思われる。家兎を用いた実験成績では動物が麻酔下にあつたためか、血中濃度は持続的であつた。SMX-TMP 両剤は生体内で競合することはないとされている。

私どもの臨床例は少数に止まつたが、1例で軟便持続、1例で白血球減少、1例では発疹を呈して投与不能となつた。たまたま集積されたものと考えられるが、サルファ剤を含むためのアレルギー反応が常に起りうることに注意する必要がある。葉酸代謝異常のある症例には本合剤を使用しないことが望ましいのは当然であろう。

文献的には *Proteus mirabilis* による敗血症の1例に、TMP+サルファ剤+PL-B を投与して他の治療法の無効であつた症例を治癒せしめている。*Proteus mirabilis* に対し *in vitro* で TMP と PL-B の間に明らかな相乗作用がみとめられたという⁷⁾。ほかに尿路感染症に対し、比較試用によりサルファ剤単独より明らかにすぐれているとするものもあり^{8,9)}、慢性症に長期に投与した例もみられている¹⁰⁾。このさい、菌が耐性でも消失するもの、感受性でも持続排菌するものなど種々であつたという。慢性気管支炎の急性増悪に ABPC と比較して ST 合剤のほうが有効であつたというものもある¹¹⁾。

チフスに用いた報告も2,3あり、保菌者治療では胆石のあるものには無効であつたが、24年間の慢性保菌を示した例で菌を消失せしめえたという¹²⁾。急性症で CP と比較したところでは、反応はだいたい同程度であつたが、CP より toxemia を早く除くことにおいてすぐれていると記載されている^{13,14)}。ブルセラ症に対しても試用され、5例中4例に有効という成績になつている^{14,15)}。TMP は細胞内のブルセラ菌に対しても作用するという。コレラに対しても、TC, CP と匹敵する除菌効果を収めた報告がある¹⁶⁾。また PCG 耐性黄色ブドウ球菌による急性骨髄炎に用いた報告は、6例全例に有効であつたという¹⁷⁾。

副作用については血小板減少、好中球減少、好中球の過分葉などが少数例でみられ、大量投与では骨髄中に一過性の巨赤芽球様変化がみられた¹⁸⁾。投与により一般に白血球減少とくに好中球減少がしばしばみられるが、と

きに正常範囲を超えて低値となることがある。しかし、臨床症状を伴わず、中止により早晚正常値にもどるといふ報告がある¹⁹⁾。合剤投与であるため SMX 由来か TMP 由来か、副作用も相乗的になるのか明らかでないが、抗生物質と異つた趣をもつているといえよう。

わが国において 2, 3 の疾患を選び、SMX 単独と SMX-TMP 合剤の二重盲検法による臨床試験が行なわれつつあり、やがてその成績が発表されることとなろう。

III 結 論

新しい化学療法剤 sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 合剤について 2, 3 の検討を行ない、次の成績をえた。

1. SMX と TMP の間には *in vitro* の各種細菌に対する抗菌力試験ですぐれた協力作用がみとめられた。緑膿菌に対しては抗菌力を示さなかつた。

2. TMP の抗菌作用は主として制菌的と考えられた。

3. TMP および ST 合剤と明らかな併用効果を示すような他の化学療法剤はないようであつた。

4. SMX と TMP の単独または合剤をマウスに経口投与したさいの血清抗菌力を *Escherichia coli* を用いて検討したところ、合剤では 32 倍、SMX 単独で 16 倍、TMP 単独で 4 倍希釈まで菌の発育を阻止した。

5. TMP の濃度測定を *Bacillus pumilus* を用いる薄層カップ法、または *Escherichia coli* 055 を用いる重層法にて行なつた。培地は MUELLER-HINTON 培地を用いた。

6. TMP のセロファン嚢透析法による血清蛋白結合率は平均 42% であつた。

7. TMP のめん羊赤血球吸着率は平均 2.72 と高率であつた。

8. 家兎に 100 mg/kg の TMP を筋注したさいの胆汁中濃度は血中濃度の約 10 倍、尿中濃度は 10~20 倍に達した。

9. マウスに TMP 60 mg/kg, SMX 300 mg/kg のわりに経口投与したさいの臓器内濃度のピーク値は腎、肺、脾、肝の順で血清中濃度より何れも高く、脳よりは検出不能であつた。

10. マウス臓器ホモジネートとの混合による TMP 力価の減少は腸内容・肝で著しく、残存率 32, 43% であつた。他の臓器ではあまり著明ではなかつた。

11. 臨床例における血中、尿中、便中濃度の測定により、24 時間蓄尿中濃度は 70~240 mcg/ml、排泄率は 64~107% となつた。便中濃度は 9~150 mcg/g と大差を示した。血中濃度は内服 2 時間後に 1.8~3.9 mcg/ml を

示した。

12. 検体中における SMX と TMP の比率は検体によつてやや異なつた。マウス臓器では 5~18:1, ヒトの尿では 0.55~2.2:1 であつた。

13. 細菌性赤痢 1 例に ST 合剤を用い、細菌学的には除菌効果良好であつたが、軟便が持続した。インフルエンザ+細菌感染と思われる 1 例では、投与終了後白血球数が 2800 と減少した。42 歳女子の 1 例では ST 合剤 2 錠 1 回投与後、痒感を伴う発疹と顔面浮腫を来し、投与を中止した。末梢血で好酸球百分率 11.5% と上昇していた。

本論文の一部は第 19 回日本化学療法学会総会シンポジウムにおいて発表した。

文 献

- 1) DARRELL, J. H.; L. P. GARROD & P. M. WATERWORTH: Trimethoprim: laboratory and clinical studies. *J. Clin. Path.* 21: 202~209, 1968
- 2) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS: Trimethoprim, A Sulphonamide potentiator. *Brit. J. Pharm. Chemotherapy* 33: 72~90, 1968
- 3) 北本治, 深谷一太: 持続性ならびにその他のサルファ剤の化学的および生物学的測定による臓器内分布について。 *Chemotherapy* 10(5): 320~324, 1962
- 4) 北本治, 深谷一太: Sulfamethoxypyrazine (Sulfalene) に関する研究。 *ibid* 16(6): 765~769, 1968
- 5) 北本治, 深谷一太, 友利玄一: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究—Sulfidiazole に関する研究。 *ibid* 18(6): 865~870, 1970
- 6) BLACK, W. A.: Sensitivity of *Nocardia* to trimethoprim and sulphonamides *in vitro*. *J. Clin. Path.* 23(5): 423~426, 1970
- 7) NOALL, E. W. P.; H. F. G. SEWARDS & P. M. WATERWORTH: Successful treatment of a case of *Proteus* septicemia. *Brit. Med. J.* 2: 1101~1102, 1962
- 8) REEVES, D. S.; C. M. FAIERS, R. E. PURSELL & W. BRUHFIT: Trimethoprim-sulphamethoxazole. Comparative study in urinary infection in hospital. *ibid* 1: 541~544, 1969
- 9) CRUNEBERG, R. N. & R. KOLBE: Trimethoprim in the treatment of urinary infections in hospital. *ibid* 1: 545~547, 1969

- 10) CATTELL, W. R. *et al.* : Long term control of bacteriuria with trimethoprim-sulphonamide. *ibid* 1 : 377~379, 1971
- 11) HUGHES, D. T. D. : Single-blind comparative trial of trimethoprim-sulphamethoxazole and ampicillin in the treatment of exacerbation of chronic bronchitis. *ibid* 4 : 470~473, 1969
- 12) BRODIE, J.; I. A. MACQUEEN & D. LIVINGSTONE : Effect of trimethoprim-sulphamethoxazole on typhoid and *Salmonella* carriers. *ibid* 3 : 318~319, 1970
- 13) KAMAT, S. A. : Evaluation of therapeutic efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole and chloramphenicol in enteric fever. *ibid* 3 : 320~322, 1970
- 14) FARID, Z. *et al.* : Trimethoprim-sulphamethoxazole in enteric fevers. *ibid* 3 : 323~324, 1970
- 15) LAL, S. *et al.* : Acute brucellosis treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *ibid* 3 : 256~257, 1970
- 16) GHARAGOZLOU, R. A. *et al.* : Comparative trial of tetracycline, chloramphenicol, and trimethoprim-sulphamethoxazole in eradication of *Vibrio cholerae* El Tor. *ibid* 4 : 281~282, 1970
- 17) GRAVEN, J. L.; D. J. PUGSLEY & R. BLOWERS : Trimethoprim-sulphamethoxazole in acute osteomyelitis due to penicillin-resistant *Staphylococci* in Uganda. *ibid* 3 : 201~203, 1970
- 18) JENKINS, G. C.; D. T. D. HUGHES & P. C. HALL : A haematological study of patients receiving long-term treatment with Trimethoprim and Sulphonamide. *J. Clin. Path.* 25(3) : 392~396, 1970
- 19) MCCARTHY, O. R. : Neutropenia after trimethoprim-sulphamethoxazole for bronchitis. *Brit. Med. J.* 3 : 113~114, 1969
- 20) The synergy of trimethoprim and sulphonamides. Proceedings of a Conference at the Royal College of Physicians. London. 1969
- 21) Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy 1 : 959~987, 1002~1010, Tokyo, 1969

PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS
OF ANTIMICROBIAL AGENT
— ON THE COMBINED USE OF SULFAMETHOXAZOLE
AND TRIMETHOPRIM —

KAZUFUTO FUKAYA, GENICHI TOMORI, TAKEMI KOMORIYA and OSAMU KITAMOTO
Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo
(Director : Prof. OSAMU KITAMOTO)

The following results have been obtained from our investigations on a new chemotherapeutic agent, sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination product :

1. A marked potentiation of activities against *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* and other strains has been demonstrated *in vitro* by the combination of SMX-TMP. *Pseudomonas* strains were resistant to the combination.
2. The mode of action of TMP was considered to be principally bacteriostatic.
3. Among other antimicrobial agents tested, no drug potentiated the activity of TMP or that of SMX-TMP combination.
4. Antibacterial activities of mice serum against *Escherichia coli* 055 were evaluated following oral administration of SMX and TMP singly or in combination. When combined, the serum diluted 32-fold

was inhibitory on the growth of *Escherichia coli*, whereas after SMX alone the serum was bacteriostatic up to the dilution of 16 : 1 and after TMP alone up to 4 : 1, respectively.

5. The standard curve for bioassay of TMP was drawn by thin-layer cup method employing *Bacillus pumilus* as a test organism or by vertical superposing method using *Escherichia coli* 055. In both instances MUELLER-HINTON agar was used as a test medium.

6. The serum protein binding capacity of TMP as determined by cellophane bag dialysis averaged 42%.

7. Adsorption rate of TMP onto sheep red blood cell averaged 2.72%.

8. Following intramuscular injection of TMP in a dose of 100 mg/kg to rabbits, TMP concentrations in the bile were about 10 times higher than those in the serum and concentrations in the urine reached 10 to 20 times higher than those in the serum.

9. After an oral dose of 60 mg/kg of TMP and 300 mg/kg of SMX in mice tissue concentrations of TMP 30 minutes post-dose ranked, in the order of decreasing concentrations, kidney, lung, spleen and liver. All of these tissue levels exceeded serum levels. TMP was undetectable at any time in the brain.

10. The activity of TMP was markedly reduced when the material was mixed with homogenates of mouse bowel contents and liver, the remaining activity being 32 and 43 % of the original values, respectively. No significant reduction of activity was detectable with other organs.

11. Concentrations of TMP in the urine collected from clinical materials during the first 24 hours after usual daily dose ranged from 70 to 240 mcg/ml. Based on these observations excretion rate was calculated to be 60 to 80 % of the given dose. Concentrations of TMP in the feces varied markedly ranging from 9 to 150 mcg/g. Serum levels 2 hours after administration of 2 tablets of SMX-TMP combination product gave values ranging from 1.8 to 3.9 mcg/ml.

12. Concentration ratios of SMX-TMP fluctuated considerably from a specimen to another. In various organs of mice the ratio ranged from 5 : 1 to 18 : 1, whereas in human urine it ranged from 0.55 : 1 to 2.2 : 1.

13. SMX-TMP combination product was given to a case of bacillary dysentery. A prompt bacteriological effect followed but loose stools persisted for several days. Leucopenia of 2800 was recorded in a single patient after treatment with SMX-TMP for influenza probably complicated by bacterial infections. Another patient with cholecystitis manifested drug exanthem and facial edema associated with pruritus and eosinophilia after a single dose of 2 tablets and the treatment was discontinued.