

## Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の内科領域感染症に対する使用経験

古屋暁一・富沢孝之

国立東京第一病院内科

中村正夫

国立東京第一病院検査科

Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST 合剤と略す) は 2 種類の核酸合成阻害剤を組み合わせることに  
より、抗菌力の増強をはかった配合化学療法剤である。

1962年 ROTH らは抗マラリア剤 pyrimethamine および強力な抗菌作用をもつ trimethoprim (TMP) を含む一連の化合物を記載した<sup>1)</sup>。この物質はサルファ剤と協力的かつ殺菌的に作用する<sup>2)</sup>。TMP は DNA の合成過程である dihydrofolic acid を tetrahydrofolic acid に転化する酵素、すなわち dihydrofolate reductase の作用を阻止する。この過程は p-aminobenzoic acid を dihydropteroate に incorporate することにより促進されるが、サルファ剤によつて競合的に阻止される。すなわち TMP とサルファ剤が密接に関連して、細菌の核酸合成阻害作用を示すのであるが、TMP は哺乳動物の葉酸代謝にはほとんどまったく影響を与えないといわれる。細菌由来の葉酸還元酵素にのみ選択的に作用する<sup>1,9)</sup>。

サルファ剤の中では sulfamethoxazole (SMX) の生体内半減期が TMP のそれとほぼ同等 (約12時間) などところから、配合剤として好適とされ<sup>2)</sup>、ST 合剤が今日商品化されるに至つた。成人1日量は SMX 1600mg, TMP 320mg, 分2, 12時間間隔投与が奨められている<sup>18)</sup>。

本剤は広い範囲の細菌に対して殺菌的に作用し、*Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Hemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus* 等を *in vitro* で協力的に発育を阻止するが、緑膿菌および結核菌は例外である<sup>3,4)</sup>。

SMX, TMP とともに胃腸管からよく吸収され、両者ともに経口投与後4時間で血中濃度は最高に達し、尿路から24時間以内に大部分が排泄される<sup>5)</sup>。

臨床応用についてはこれまですでに多数の報告がおこなわれている。すなわち呼吸器感染症<sup>6~10)</sup>、尿路感染症<sup>11~15)</sup>、そのほか婦人科領域<sup>16)</sup>、サルモネラ感染症<sup>16)</sup>、淋菌感染症<sup>16)</sup>などに用いられ、かなりの効果が認めら

れている。本剤による臨床報告でもつとも早いものはプロテウス敗血症<sup>17)</sup>、尿路、肺、皮膚感染症などに関する論文であろう。

私も最近、この SMX (400mg)—TMP (80mg) 配合剤試供品 (錠) の提供を受け、内科領域でみられた感染症若干例に使用し、また細菌学的検査を多少おこなつたのでその結果を報告し、考察を試みたい。

## 臨床試験

尿路感染症9例、呼吸器感染症5例、扁桃炎2例および骨盤腹膜炎、皮膚化膿症おのおの1例、計18例が ST 合剤投与の対象となつた。1日投与量は2錠 (SMX 800mg, TMP 160mg) ないし4錠 (SMX 1600mg, TMP 320mg) で、使用期間は7~20日 (平均12.8日) である。

臨床効果の判定は臨床所見、検査成績を総合的に勘案してこれをおこなつた。

治療成績は表1 (尿路感染症) および表2 (呼吸器感染症、その他) のとおりで、尿路感染症では有効 (++) 5例、やや有効 (+) 2例、無効2例、また呼吸器感染症その他では有効2例、やや有効4例、無効3例であつた。

副作用として18例中3例に胃重圧感、不快感、嘔気、胃痛などの胃症状が認められたが、いずれも軽症であつた。また調べた範囲内には造血障害、肝障害、腎障害、神経障害はみられなかつた。

## 症例1 A. K. 57才 女

臨床診断 慢性関節リウマチ、腎盂腎炎

数年前から関節リウマチの治療を受けていた。3年前某医に腎盂炎といわれたことがある。1971年3月中旬、左側腹痛、排尿痛、頻尿あり。発熱 38.7°C。さむけをともなう。膿尿と細菌尿 (*Escherichia coli*  $3 \times 10^8$ /ml) を証す。Hb 10.8g/dl, WBC 4300 (Neutr. 41%)。

ST 合剤1日2錠、7日間投与 (のち7日間追加)。2日目から下熱、3日目以後完全に無熱となり、膿尿、細菌尿はまったく消失した (図1)。認むべき副作用はなかつた。ST 合剤投与前後の臨床検査は次のとおりであつた。

表1 尿路感染症に対する臨床効果

No.	症 例 性, 年齢	既 存 症	感 染 症	分 離 菌	材 料	S T		臨 床 効 果	副作用	判定	備 考
						錠	日数				
1	U. K. ♀, 29		腎盂腎炎	大腸菌	尿	2	9	下熱, 膿尿・細菌尿 消退, 白血球正常化	-	+	本文中引用
2	A. K. ♀, 57		腎盂腎炎	大腸菌	尿	2	14	細菌尿・膿尿消退	-	+	本文中引用
3	H. S. ♂, 75	動脈硬化症	膀胱炎	表皮 ブドウ球菌	尿	2	7	膿尿消失, 頻尿軽減	-	+	
4	O. S. ♀, 50	慢性関節 リウマチ	腎盂腎炎	大腸菌	尿	2	17	膿尿・細菌尿消退, 頻尿消失	-	+	
5	F. M. ♀, 52		膀胱炎	-	尿	2	14	膿血尿軽減	嘔気, 胃 痛, 便秘	-	
6	A. K. ♀, 57		腎盂腎炎	大腸菌	尿	2	7	下熱, 膿尿消退, 腹 痛および排尿痛軽快	-	+	
7	O. M. ♀, 40	低血圧症 移動盲腸	膀胱炎	-	尿	2	14	頻尿・膿尿不変 残尿感依然	-	-	
8	K. F. ♀, 48	結核性 皮下膿瘍	腎盂腎炎	大腸菌	尿	4	10	膿尿・細菌尿消退, 頻尿著減, 下熱	-	+	
9	K. D. ♂, 56	糖 尿 病	腎盂腎炎	大腸菌	尿	4	14	細菌尿消退, 膿尿軽 減, 微熱持続	-	+	菌交代

なお, 分離大腸菌の MIC は単独で SMX 12.5mcg/ml, TMP 0.78mcg/ml, 併用で 1.56mcg/ml (TMP

0.26mcg/ml) であった。

本例は ST 剤が著しい効果を示した 1 例と考えられた。

症例 2 U. K. 29才 女

臨床診断 腎盂腎炎

1971年1月19日, さむけ, ふるえを伴って発熱 40°C, 嘔気, 嘔吐あり。不完全治療が消長をくり返し, 同年2月9日入院。

図1 症例 A. K. 57才 女 腎盂腎炎(大腸菌)

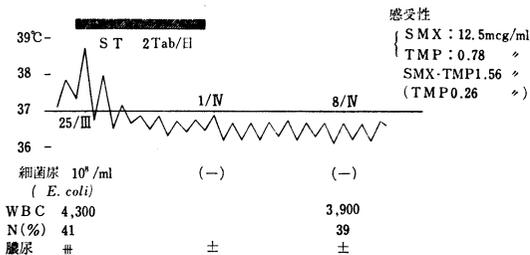
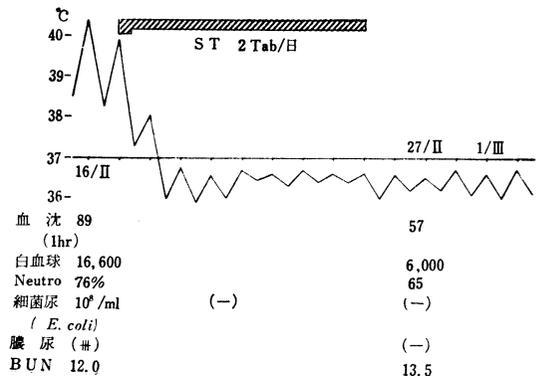


図2 症例 U. K. 29才 女 腎盂腎炎(大腸菌)



	投与前	投与後 (中止後2日)
TP	7.8	6.8
A/G	2.0	1.1
BUN	12.5	12.5
TTT	2.0	1.6
ZTT	8.0	6.7
GOT	-	10
LDH	-	370

表2 呼吸器感染症, その他に対する臨床効果

No.	症 例 性, 年齢	既 存 症	感 染 症	分 離 菌	材 料	S T		臨 床 効 果	副 作 用	判 定	備 考
						錠	日数				
1	H. T. ♀, 39	付属器腫瘍	術後骨盤 腹膜炎	大腸菌	膿	2	9	血沈改善, 微熱持続, 白血球増多正常化	-	+	CER併用
2	M. Y. ♀, 75	肺気腫	肺炎	肺炎菌	痰	2	13	痰中肺炎菌消失, 血沈・白血球増多正 常化	-	+	本文中引 用
3	K. M. ♀, 70	肺 癌	肺化膿症	常在菌	痰	2	8	症状依然, 発熱持続	-	-	
4	N. T. ♂, 32		腺窩性 扁桃炎	常在菌	咽 スワ ブ	2	14	症状依然	胃 部 重圧感	-	
5	T. H. ♂, 33	ベーチェッ ト症候群	皮 膚 化膿症	表皮 ブドウ球菌	膿	2	14	血沈・白血球増多改 善, 症状軽減	-	+	
6	M. M. ♀, 56	高血圧症	急性 気管支炎	常在菌	痰	2	14	咳嗽・喀痰減少	-	-	
7	M. N. ♀, 17	リウマチ熱	扁頭炎	溶 連 菌 黄ブ菌	咽 スワ ブ	2	14	咽頭痛軽減	胃不快 感	+	
8	K. O. ♂, 58		慢性 気管支炎	常在菌 インフル エンザ菌	痰	4	20	喀痰・咳嗽軽減, インフルエンザ菌消 滅	-	+	
9	M. K. ♂, 61	気管支喘息	慢性 気管支炎	常在菌	痰	4	18	咳嗽・喀痰減少, 喘鳴軽減	-	+	ステロイ ド使用例

咽頭, 胸腹部著変なく, リンパ節触れず。尿中に白血球多数。培養で *Escherichia coli*  $1.2 \times 10^8$ /ml を検出した。ST合剤1日2錠, 9日間投与。投与開始後3日目以後は完全に無熱となり, 尿中細菌は完全に消滅した(図2)。第31入院日に健康な状態で退院した。ST合剤の副作用認めず。ST合剤投与前後の臨床検査成績は次のとおりであった。

	投与前	投与後(中止2日後)
TP(g/dl)	7.0	8.4
AI(%)	42.6	48.2
$\alpha_1$	7.6	6.7
$\alpha_2$	21.6	14.6
$\beta$	8.5	11.9
$\gamma$	19.7	18.6
AL-Pase	6.4	12.3
GOT	22	52
LDH	300	270
Mgr	4	5
BUN	—	13.5
Uric acid	3.7	6.6

本剤が著しい効果を示した1例と考えられた。

### 症例3 M. Y. 75才女

臨床診断 動脈硬化症, 肺気腫, 気管支肺炎

18年前から喘息症状あり。入院の2週間頃から, せき, たんがふえ, 胸部圧迫感, 熱感を覚えた。1971年2月23日入院。

入院後無熱であるが, 気管支炎症状強く, 胸部X線像で, びまん性の肺気腫と右下肺野の微細斑状陰影, 一部網状陰影が認められ, 大動脈弓に石灰沈着がある。喀痰培養で少量の *Streptococcus viridans*, *Neisseria* とともに多量の *Diplococcus pneumoniae* が検出された。ST合剤1日2錠, 13日間投与が行なわれた。投与開始後4日目頃から咳嗽, 喀痰減少し, 喘鳴, 呼吸困難も軽くなった。1週後には呼吸器症状がほとんど消退し, 喀痰中の *Diplococcus* は消滅し, 投薬中止4日後の胸部X線像で所見の改善をみた。ST合剤の副作用は認めていない。ST合剤投与前後の臨床検査成績は次のとおりであった。

	投与前	投与後
BSR(1H)	70	19
WBS	13400	4700
Ntr(%)	76	33
TP	6.6	6.0
TTT	2.0	4.3
ZTT	8.7	10.0
CRP	++	—
ASL-O	12	12
RA	—	—
T-Chol	143	227
Cl(mEq/l)	97	98
Na(%)	143	135
K(%)	2.8	4.0
BUN	13.5	16.0

本例も ST 合剤が効果を発揮した 1 例と考えられた。

#### 細菌学的試験

病巣由来の *Escherichia coli* 59 株および *Staphylococcus aureus* 44 株について希釈法による感受性検査をおこなった。条件は次のとおりである。

増菌用培地：ペプトン水，試験菌液の希釈：滅菌生理食塩水，感受性測定培地：MUELLER-HINTON agar，馬血液の添加：溶血性馬血液 (7.5%)，接種菌量：*Staphylococcus aureus* 100 倍希釈，*Escherichia coli* 1000 倍希釈，菌塗抹方法：タイピングアパラート，標準菌株の MIC：*Staphylococcus aureus* FDA 209-P (SMX 6.25, TMP 0.78)，*Escherichia coli* NIHJ JC-2 (SMX 3.12, TMP 0.2)。

成績は表 3 (*Escherichia coli*)，表 4 (*Staphylococcus aureus*) のとおりである。

すなわち，*Escherichia coli*，*Staphylococcus aureus* ともに SMX に対して感受性の低い菌系列においても，TMP を SMX の 1/5 量含有せしめることにより，その度数分布がより感受性の領域に移行する現象が認められた。

#### 考 察

1962年 NOALL<sup>17)</sup>は *Proteus* 敗血症を当時 Wel-<sup>l</sup>come の研究者たちによつて開発されたばかりの TMP と SA 剤の併用，それに一時的に，polymyxin B を加えることにより治療に成功した 1 例を報告している。患者は 19 歳女，耳原性敗血症で，PC，SA，CP，SM，DMP-PC がまったく無効であつた。この報告は TMP，SA 剤併用の臨床応用のうちもつとも早いものようである<sup>1)</sup>。

近年，本合剤の臨床効果はかなり注目をひくに至つている。PECHERE<sup>11)</sup>は 67 例の尿路感染症を ST 合剤と GM で治療し両者の治効を比較した結果，ST 合剤に対する原因菌の MIC が 2mcg/ml 以下であれば，たとえ腎機能不全のあるときでも効果は顕著で，GM と同等に強力かつ迅速であるが，MIC が 32mcg/ml，以上の菌では効果はほとんど認められなかつたと述べている。BOEHNI<sup>13)</sup>は ST 合剤に対する *in vitro* と *in vivo* の効果の相関は尿路感染症の場合 80% であつたという。同じく尿路感染について MÖSSNER<sup>9)</sup>は急性症 4 例中 3 例，慢性症 20 例中 12 例に良効ないし「満足すべき効果」をみたといひ，HITZENBERGER<sup>15)</sup>は TC，CP，SA 剤などが無効であつた慢性腎盂腎炎 18 例を ST 合剤で治療し，13 例に成功をみたが，そのうちの 3 例の再発例を除き，最終的には 10 例が完全に治癒した。この 10/18 という率は他の薬剤 (TC，CP，SA，NF) による最終治癒

表 3 *E. coli* (59 株) の感受性

MIC	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
SMX				5		8	8	6			5	27
TMP	1	3	3	46	2	2			1		1	
ST(5:1)				31	11	6	1					
			(TMP:	0.13	0.26	0.52	1.04)					

表 4 *Staph. aur.* (44 株) の感受性

MIC	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
SMX				4	5	8	17	1	4	5
TMP	12	27	5							
ST(5:1)		36	6	2						
	(TMP:	0.13	0.26	0.52)						

率に比べ有意の差を持つて優れていると報告した。

呼吸器感染症について HUGHES<sup>8)</sup> は各種の細菌 (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus*, その他) による肺炎20例を1日投与量の TMP と SMX の比率をいろいろに変えて治効を観察し, 20例中無効例は2例であったが, それは1日量が TMP 200 mg, SMX 2000 mg の症例であつたと記している。BAM<sup>10)</sup> らは急性および慢性気管支炎, 気管支拡張症, 肺炎など計48例を ST 合剤 (27例) および TC 剤 (21例) で, 二重盲験による治療効果を調べ, 合剤は TC と同等の治効を示したという。また別に72例に使用し, 69例に良効を認め, 胸部感染症に対し第1線にたつべき薬剤であるという。その他 DREW<sup>6)</sup>, FOWLE<sup>7)</sup> らも慢性気管支炎に対する良効を報告している。

副作用について嘔気, 嘔吐(1/72)<sup>10)</sup>, 発疹(1/7200)<sup>8)</sup>, 胃腸障害(2/7200)<sup>8)</sup>などが報ぜられているが, MÜSSNER<sup>9)</sup> は50例中, 副作用をまったく認めなかつたのは38例で, 胃障害4例, 発疹1例, 栓球減の1例, 白血球減少1例をあげている。BOEHNI<sup>13)</sup>, HOIGNE<sup>12)</sup>, BRUMFITT<sup>14)</sup> は認むべき副作用はなかつたという。

私らは若干例の尿路感染症, 呼吸器感染症その他に ST 合剤を試み, また病巣分離の *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* について多少の細菌学的検査をおこなつたが, 症例を重ねてさらに検討を加えたいと考えている。一般に合剤が臨床効果のうえでも有意に有利であることを実証することは, はなはだ難しいと思われる。

## む す び

私どもは sulfamethoxazole-trimethoprim 配合剤 (1錠中 SMX 400 mg, TMP 80 mg) を, 内科領域でみられた尿路感染症, 呼吸器感染症, その他の患者18例に使用し, 有効7例, やや有効6例, 無効5例という成績を得た。副作用として軽度の胃障害を3例に認めた。なお症例を重ねて検討すべき必要がある。

## 文 献

- 1) Leading Article : Trimethoprim. Brit. Med. J. II : 380, 1968
- 2) DARRELL, J. H. *et al.* : Trimethoprim : Laboratory and clinical studies. Journal of Clinical Pathology 21 : 202, 1968
- 3) BUSHBY, S. R. M. : *In vitro* sensitivity of 384 strains of bacteria. V International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1967
- 4) GARROD, L. P. *et al.* : The possible scope of

trimethoprim-sulfonamide treatment. Proc. Conf. Roy. Col. Phys. London, 1969

- 5) KNIGHT, G. J. : Kinetic studies with a trimethoprim/sulfonamide combination. V International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1967
- 6) DREW, C. D. M. *et al.* : Long term treatment of chest infections with a combination of trimethoprim and sulfonamide, the clinical, bacteriological and haematological effects. V International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1967
- 7) FOWLE, A. S. E. *et al.* : Effective treatment of chronic bronchitis with short term trimethoprim and sulfamethoxazole. V International Congress of Chemotherapy, Vienna, 1967
- 8) HUGHES, D. T. D. : The successful treatment of pneumonia with a combination of trimethoprim and sulfamethoxazole. VI International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969
- 9) MÜSSNER, G. : Klinische Ergebnisse mit dem Kombinations Präparat Sulfamethoxazole + Trimethoprim. VI International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969
- 10) BAM, W. J. *et al.* : Combination of trimethoprim and sulfamethoxazole (BACTRIM) in the treatment of acute and chronic bronchitis. VI International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969
- 11) PECHERE, J. C. : Combination of trimethoprim with sulfamethoxazole : A study of antibacterial activity *in vivo* and comparison with gentamycin in the treatment of urinary tract infections. VI International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969
- 12) HOIGNE, R. *et al.* : A comparison of chemotherapy in patients with urinary tract infections using trimethoprim alone, and in combination with sulfamethoxazole. VI International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969
- 13) BOEHNI, E. : Sensitivity testing and outcome of therapy with the combination trimethoprim and sulfamethoxazole in patients with

- urinary tract infections. VI International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969
- 14) BRUMFITT, W. : Trimethoprim-sulfamethoxazole combinations in the treatment of urinary infections in hospital and domiciliary patients. VI International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969
- 15) HITZENBERGER, G. *et al.* : Results of chemotherapy of chronic pyelonephritis with a combination of trimethoprim and sulfamethoxazole. VI International Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969
- 16) Proceedings of a conference on synergy of trimethoprim and sulfamethoxazole. London, 1969
- 17) NOALL, E. W. *et al.* : Successful treatment of a case of proteus septicaemia. Brit. Med. J. 2 : 1101, 1962
- 18) BUSHBY, S. R. M. *et al.* : Trimethoprim : a sulfonamide potentiator. Brit. J. Pharmacol. 33 : 72, 1968

## CLINICAL EXPERIENCE WITH SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT IN INTERNAL MEDICINE

GYOICHI KOYA and TAKAYUKI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, The First National Hospital of Tokyo

MASAO NAKAMURA

Department of Clinical Laboratory, The First National Hospital of Tokyo

Sulfamethoxazole-trimethoprim combination product has been tried in 18 patients with infections of the urinary tract, respiratory tract and other organ systems. Therapeutic response was classified as effective in 7, fair in 6 and ineffective in 5 patients.

Mild gastrointestinal disturbance was observed in 3 cases. This product appears to deserve further extended clinical evaluation.