

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の使用成績について

中川圭一・福井 洸・渡辺健太郎・可部順三郎・木原令夫

東京共済病院内科

Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST 合剤) は 1 錠中に sulfamethoxazole (SMX) 400 mg と trimethoprim (TMP) 80 mg を含有する新しい内服抗菌剤である。本剤の作用機序は、SMX と TMP が細菌体内の代謝過程における同一経路の相隣る 2 カ所を阻害し、核酸形成を阻害することにあるといわれている。

われわれは ST 合剤を呼吸器疾患を主とする 14 例の各種感染症に使用し、すぐれた臨床効果を得たのでここに報告する。

投与方法および対象

ST 合剤を投与したのは表 1 に示すように東京共済病院内科の外来および入院患者 14 名で、疾患は急性気管支炎 4 名、慢性気管支炎の急性増悪 2 名、気管支肺炎 2 名、急性肺炎 2 名、珪肺および肺結核の混合感染各 1 名、大腸炎 1 名、腎盂膀胱炎 1 名と、主に呼吸器感染症を主とするものであった。各患者の症状は表 1 に記したとおりである。

ST 合剤の投与方法はすべて 1 日量を 4 錠とし、これを朝夕 2 回に分けて服用させた。他の抗生物質の併用は避けて ST 合剤のみとしたが、発熱、咳嗽などに対しては、止むを得ず一般の下熱剤、鎮咳剤を併用したものである。

ST 合剤の投与期間は表 1 に示すように短いもので 4 日、長いもので 23 日であった。

ST 合剤の効果および副作用を判定するため、投与前後に細菌検査 (検出菌のうち原因菌と思われるものに対しては、サルファ剤に対する感受性試験を行なった。)、血沈値、CRP、胸部レントゲン、血算検査、検尿、血液生化学などを行なったが、一部外来患者では、これらの検査が充分行なえなかった。

投 与 成 績

1) 細菌学的効果

ST 合剤投与前に細菌検索を行なえたのは表 1 に示すように症例 5、6 を除いた 12 例であるが、そのうち原因菌と思われるものは 7 症例、8 種類であった (○印)。その内訳は、*Klebsiella* 3 例、*Diplococcus pneumoniae* 2 例、*Staphylococcus aureus* 2 例、*Escherichia coli* 1

例で、サルファ剤に対するディスクによる感受性は、*Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli* の各 1 例が耐性のほかは感受性であった。

ST 合剤投与後、これらの検出菌は、菌検索を行なえなかった症例 1 を除いて、6 例すべて陰性となった。特に注目すべきは、サルファ剤に対して耐性であった菌も ST 合剤投与後陰性化したことで、この点サルファ剤単独でなく、trimethoprim との合剤という点に意味があるのかも知れない (症例 3、症例 11)。

2) 臨床効果

14 例の患者の ST 合剤投与後の臨床経過は表 1 に示すとおりで、投与前から喀痰中の菌検出以外に臨床症状のない症例 11、12 の 2 例を除くと、臨床症状がすべて改善され、検査結果もともに改善された有効例 8 例、臨床症状の一部が改善されたか、あるいは検査結果のみ改善されたやや有効例が 4 例で、有効率 66.6%、やや有効のものまで含めると有効率 100% であった。今回、ST 合剤を投与した症例は呼吸器疾患でも比較的軽い気管支炎を多く含んでいるので、有効率が高いことは当然であるかも知れないが、肺炎の 1 例は ST 合剤の投与のみで症状がすべて改善したので、その症例について、次に少し詳しく説明する。

症例 10 34 歳の男子。既往歴で特に内科的著患なし。本年 3 月 9 日頃より 38°C の発熱、咳嗽激しく胸痛を伴った。感冒として処置するうち、症状次第に増悪し、胸部レ線で右肺下部に陰影を認め、肺炎として 3 月 16 日に当院の内科に入院した。入院時体温 37.9°C、咳嗽、喀痰多く胸痛を伴う。レ線で右肺下野に小児手掌大の陰影あり、白血球数 16900、血沈値 23 mm/時、CRP (++) で一日の喀痰量 10 ml 程度。培養で *Klebsiella* (+) であった。翌 17 日より ST 合剤 4 錠/日を投与開始したところ、4 日目で体温 37°C 以下となり、咳嗽、喀痰も減少し始め、図 1 に示すとおり 8 日～16 日の間に自覚症状はすべて消失し、血沈値は 3 月 24 日 10 mm/時、白血球数も 5100 と減少し、その百分率も正常となった。また、レ線像でも陰影は淡くなり、3 月 30 日より 4 月 1 日にかけての検査ではすべて正常範囲となり、喀痰の培養でも *Klebsiella* は検出できなかった。また、念のため行なった寒冷凝集反応は何れも陰性で、本症例が細菌感染によ

表1 ST合剤投与成績

症 例	性別・年齢	診 断	症 状	検 出 菌 投与前	菌 投与後	ST 投与量	症 状、経 過	原因菌の サルファ感受性	細菌学的 効果	臨床効果	副作用
1. H. I.	♀ 34	急性気管支炎	39°C, 咳嗽, 咯痰, 胸痛	○Klebs. (++)→未検	○Klebs. (++)→未検	4Tab.×4日	4日後咳嗽, 咯痰, 軽快, 下熱, 胸痛治癒	(++)	不明	有 効	な し
2. K. K.	♀ 36	急性気管支炎	39°C, 咳嗽, 咯痰, 喘鳴	Neiss. (++)→未検 Str. virid. (+)	Neiss. (++)→未検 Str. virid. (+)	4Tab.×8日	3日目下熱, 咳嗽減少, 咯痰喘鳴減少	常在菌	不明	やや有効	な し
3. H. A.	♀ 70	急性気管支炎	咳嗽, 咯痰	○E. coli (+)→(-) Staph. epid. (++)→(-)	○E. coli (+)→(-) Staph. epid. (++)→(-)	4Tab.×9日	咳嗽, 咯痰やや減少	(-)	有効	やや有効	な し
4. K. O.	♂ 21	急性気管支炎	咳嗽, 咯痰, 喘鳴, 咽頭痛	○Dip. pneum. (+)→(-) 未 検	○Dip. pneum. (+)→(-) 未 検	4Tab.×11日	咳嗽消失, 咯痰減少, 咽頭痛軽減	(+)	有効	有 効	な し
5. C. M.	♀ 51	慢性気管支炎の急性増悪	咳嗽, 咯痰	未 検	未 検	4Tab.×7日	咳嗽略減少		不明	やや有効	な し
6. C. I.	♀ 61	同上	37.8°C, 咳嗽, 咯痰	未 検	未 検	4Tab.×7日	下熱, 咳嗽, 咯痰消失		不明	有 効	な し
7. S. M.	♂ 72	気管支肺炎	X-P右上・下野軽陰影, 咳嗽, 咯痰, B. S. G. 114 mm/時 CRP (++)	Neiss. (++)→(++) Str. virid. (+)→(++) Saph. epid. (+)→(++)	Neiss. (++)→(++) Str. virid. (+)→(++) Saph. epid. (+)→(++)	4Tab.×14日	5日目咳嗽略減少, 9日目 X-P 陰影消失, B. S. G. 24 mm/時 CRP (-)	常在菌	不明	有 効	な し
8. H. N.	♀ 78	同上	咳嗽, 咯痰軽度, X-P右上・下野軽陰影, B. S. G. 73 mm/時 CRP 4(+)	Neiss. (++)→(++) Str. virid. →(++) Staph. epid. →(+)	Neiss. (++)→(++) Str. virid. →(++) Staph. epid. →(+)	4Tab.×10日	5日目下熱, 咳嗽略痰消失, 9日目 X-P 陰影減少, B. S. G. 92 mm/時 CRP (+)	常在菌	不明	有 効	嘔 気
9. S. K.	♂ 70	急性肺炎	咳嗽, 咯痰, 呼吸困難, X-P右ビマン性陰影	○Dip. pneum. (++)→(-) ○Staph. aur. (+)→(-)	○Dip. pneum. (++)→(-) ○Staph. aur. (+)→(-)	4Tab.×8日	咳嗽, 咯痰, 呼吸困難減少, X-P 陰影減少	(+)	有効	有 効	な し
10. H. K.	♂ 34	同上	38°C, 咳嗽, 咯痰, 胸痛 X-P右下野陰影, B. S. G. 23 mm/時, CRP 2(+) ワイセ, 16, 900	○Klebs. (+)→(-) Neiss. (+)→(++) Str. virid. (+)→(++)	○Klebs. (+)→(-) Neiss. (+)→(++) Str. virid. (+)→(++)	4Tab.×18日	4日目下熱, 咳嗽, 咯痰, 胸痛 8~16日で消失, X-P 陰影14日目消失, B. S. G. 10 mm/時 CRP (-) ワイセ 6100	(++)	有効	有 効	な し
11. S. T.	♂ 59	珪肺, 肺性心混合感染	症状なし	○Staph. aur. (+)→(-) Str. virid. (+)→(++)	○Staph. aur. (+)→(-) Str. virid. (+)→(++)	4Tab.×14日		(-)	有効	判定不能	な し
12. M. S.	♀ 59	肺結核, 混合感染	症状なし	○Klebs. (+)→(-) Neiss. (++)→(++) Str. virid. (++)→(++) Staph. epid. (+)→(-)	○Klebs. (+)→(-) Neiss. (++)→(++) Str. virid. (++)→(++) Staph. epid. (+)→(-)	4Tab.×15日		(++)	有効	判定不能	な し
13. Y. T.	♀ 37	大腸炎	下痢, 腹痛, シブリ腹	陰 性	陰 性	4Tab.×7日	下痢, 腹痛, シブリ腹, 消失		不明	有 効	発熱, 嘔気 疹, 嘔気
14. T. T.	♂ 23	腎盂膀胱炎	CRP 3(+), B. S. G. 83 mm/時 自覚症なし	陰 性	陰 性	4Tab.×23日	CRP (-) B. S. G. 7 mm/時		不明	やや有効	な し

表 2 ST 合剤投与患者検査成績

症 例	血 沈		CRP		Hb		赤 血 球		白 血 球		尿						尿素 N		ZTT		GOT		GPT	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	蛋 白	赤 血 球	白 血 球	円 柱	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1. H. I.																								
2. K. K.																								
3. H. A.		13.1		13.5		383		391	6200	4900		正												
4. K. O.																								
5. C. M.																								
6. C. I.					11.9		375		8800															
7. S. M.	114	24	(+)	(-)	14.6	438	386	3900	4000		±	(-)		(+)			16.9	16.8			35	21	14	14
8. H. N.	73	92	(++)	(+)	12.2	385	351	7600	5400		(+)	(-)	(-)	(+)			22.2	23.5	8	7	19	19	8	6
9. S. K.					10.0	343	374	6800	8600		(+)	(+)	1~2				16.8				32		5	
10. H. K.	23	10	(+)	(-)	14.4	457	437	16900	6100		(+)	(±)	1~2	(±)			21.7	17.1	3	3	14	13	6	11
11. S. T.			(-)	(-)	14.8	468	437	6100	7300		(+)	(+)	11~20	(+)			15.8	20.7			9	13	5	6
12. M. S.	52	24	(-)	(-)	14.6	442	450	7200	6100		(±)	(±)	0	(-)			15.9	20.1			12	15	5	6
13. Y. T.																								
14. T. T.	83	7	(++)	(-)	16.9	530	542	8900	6400		(±)	(+)	3~5	(+)			17.8	17.4	8	7	21	10	29	6

る肺炎であることを示した。ST合剤の投与は18日間中止し、4月10日にレ線、血沈、寒冷凝集反応を行なったが、何れも異常所見なく、治癒したものと認められた。その間副作用と考えられる所見は見られなかった。

副作用

ST合剤を4日から23日間投与した14症例の各検査結果は表2に示すように、この程度の短期間の投与では特に造血系、肝、腎に重大な障害を及ぼすものとは考えられなかった。しかし、自覚的に1例で8日目頃より嘔気を感じたものがあり(症例8)。またサルファ剤に対して過敏症のある1例で、1週間投与後一旦休業し、8日目再投与したところ、発熱、発疹などのアレルギー性反応を起した症例もあつたので、これについて少し詳しく述べる。

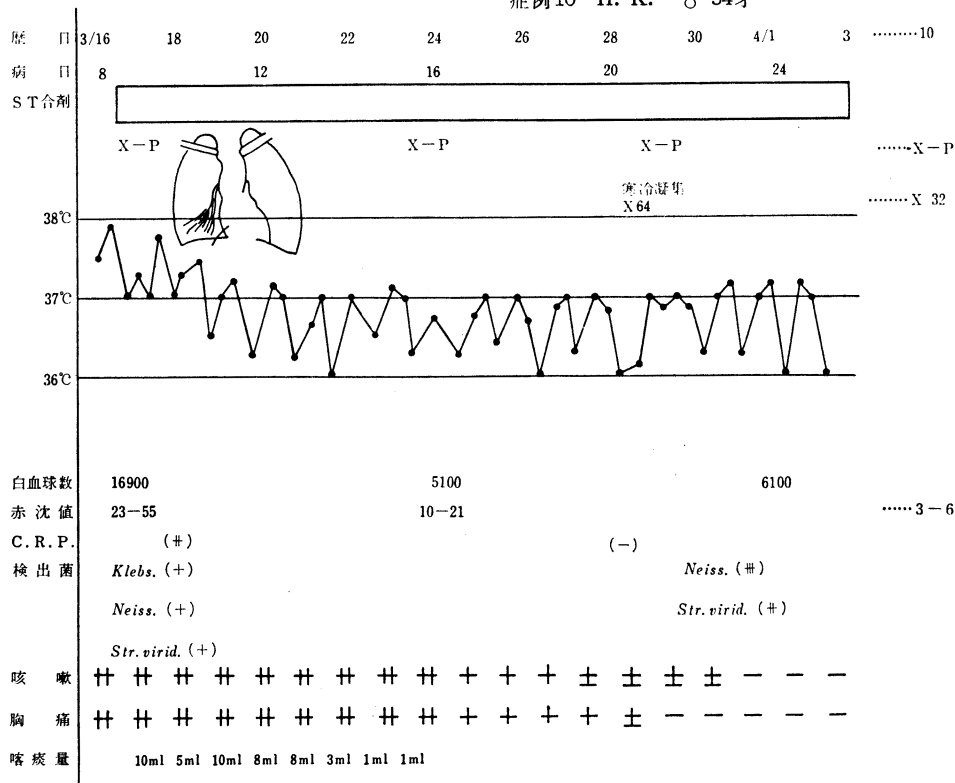
症例13 37歳の女子。従来よりしばしば下痢、腹痛あり。3月初旬にも下痢、腹痛があつて、chloramphenicol 1g/日の投与を受け、1週間で軽快す。3月16日より再び腹痛、下痢、悪寒があり。外来を受診してST合剤の投与を受け、7日間で症状軽快したので服用を中止した。3月30日にまた同様の症状があつたのでST合

剤を2錠投与したところ、6時間程して38.5°Cに発熱し、全身に粟粒大の痒痒感ある発疹が出現し、嘔気、嘔吐を伴つたので、以後のST合剤の服用を中止した。発熱、発疹などは次第に減少し、2日後にはほとんど回復した。この患者は数年前にもサルファ剤らしい薬剤で発熱、発疹を見たことが後に判明したので、今回の症状もサルファ剤に対する過敏症であつたと思われる。

考 察

Sulfamethoxazole 400mg と trimethoprim 80mg を含有するST合剤の1日量4錠を、肺炎2名を含む呼吸器疾患12例、消化器疾患、泌尿器疾患各1例の計14例に4~23日間投与した結果、原因菌と思われる菌を検出し得た6例全例で、投与後菌の陰性化をみ、また臨床効果でも、判定し得た12例中、有効8例、やや有効4例で、やや有効まで含めた有効率は100%であつた。これらの症例のうちには、特に抗生物質を投与しないでも自然治癒の見込まれた軽症例も含まれてはいるが、明らかに胸部レ線で陰影の認められた肺炎も、ST合剤の単独投与で治癒し得たことは、サルファ剤の使用が減少している今日、一考を要することであろう。さらにサルファ剤に

図1 ST合剤投与症例経過
症例10 H. K. ♂ 34才



対し耐性である菌を検出した症例でも、ST合剤の投与後菌が消失している事実は、trimethoprimの配合によつて抗菌力が増大されたことを証明するものとして重要であると考えられる。

一方、1例ずつではあるが、嘔気とサルファ剤に対する過敏症の副作用のあつた点、さらには、trimethoprim本来の作用から考えて、長期間の投与には充分の注意を払う必要があり、長くとも2週間前後の投与で効果の得られる疾患をその適応とするのがよいと考えられる。

結 論

呼吸器疾患を主とする14症例にST合剤1日量4錠を4～23日間投与し、投与前後で細菌学的検査を施行し得た6症例では、全例菌が陰性化し、また臨床的にも12例中有効8例、やや有効4例であつた。

副作用としては嘔気1例、サルファ剤過敏症と思われる発熱、発疹、嘔吐、1例があつたが、各検査の所見からは、この程度の投与期間では造血系、肝、腎には障害が見られなかつた。

CLINICAL STUDIES OF SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT

KEIICHI NAKAGAWA, HIROSHI FUKUI, JUNZABURO KABE and NORIO KIHARA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

A trial of sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination product was conducted in 14 patients, mainly consisting of cases with respiratory tract infections. The drug was given 4 tablets daily for 4～23 days. Bacteriological cure followed in all of the 6 patients, in whom bacteriological studies were possible before and after the treatment. Of 12 clinically evaluable cases, 8 patients were classified as good responders and 4 as fair.

One patient complained of nausea and another developed probable sulfa-sensitivity manifested by fever, skin eruption and emesis. No hematological or hepato-renal disturbance was observed.