

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・小田切繁樹・長谷川英之・栗原牧夫
後藤隆人・鈴木 修・高野 秀雄・関根重員

横浜市立大学医学部第一内科

(主任：福島孝吉教授)

I 緒 言

Sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) 合剤 (以下 ST 合剤と称す) 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 5:1 の割合に配合した新しい内服用抗菌剤で、細菌体内の葉酸代謝系経路を 2 カ所で阻害して核酸形成を抑制する作用機序により、相乗的抗菌力増大が期待されるといわれている。

今回、本剤について基礎的ならびに臨床的に検討する機会を得たので、それらについて報告する。

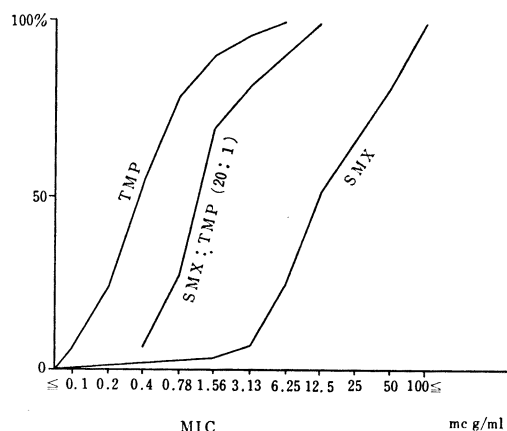
II 基礎的研究

1. 抗菌力測定法

抗菌力測定は、規定された測定法によつた。すなわち、増菌用培地として MUELLER-HINTON broth (Difco) pH 7.4 を用い、感受性測定培地には、MUELLER-HINTON agar (栄研) を用い、7.5% の割合に溶血性馬血液を加えた寒天平板希釈法によつた。試験菌は、増菌用培地に接種後 37°C、18~20 時間培養した菌液を、滅菌生理食塩水にて 100 倍に希釈し、この菌液の 1 白金耳量を約 2 cm の長さに感受性測定用培地に画線塗抹し、37°C、18~20 時間培養した。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。なお、対照株として、*Staphylococcus aureus* 209-P 株を用いた。

試験菌株は、本学中検細菌部より新鮮分離 *Staphylococcus aureus* 33 株の分与を受け、MIC を測定した。

2. 試験管内抗菌力 (表 1, 図 1)

図 1 *Staphylococcus aureus* の感受性累積分布

新鮮分離 *Staphylococcus aureus* 株 33 株につき、MIC を測定した。

SMX については、33 株中 31 株が、6.25 mcg/ml 以上の MIC に分布しており、TMP は、0.2~1.56 mcg/ml に 33 株中 28 株が分布している。しかし、SMX と TMP を 20:1 に混合した場合には、0.4~12.5 mcg/ml に分布し、SMX 単独より 2~3 段階低い MIC により、TMP 単独よりは、1~2 段階高い MIC によつて分布している。

なお、*Staphylococcus aureus* 209-P 株の MIC は、SMX 単独では、25 mcg/ml、TMP 単独では、0.78 mcg/ml、両者を 20:1 に混ぜた場合は、3.13 mcg/ml であった。

表 1 *Staphylococcus aureus* 33 株の感受性

	MIC (mcg/ml)											計
	≤0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤	
SMX					1	1	6	9	5*	5	6	33
TMP	2	6	10	8*	4	2	1					
ST(20:1)			2	7	14	4*	3	3				

* *Staphylococcus aureus* 209-P 株

III 臨床的研究

昭和45年12月より46年6月までの期間に当科入院中の諸感染症患者および外来通院中の気管支拡張症患者に本剤を投与し、臨床効果および副作用につき観察した。

対象症例は、入院患者10例、外来患者2例、計12例につき本剤を投与した。疾患としては、原因不明の高熱患者6例、髄膜炎、腎盂炎各1例、肺混合感染2例、気管支拡張症2例で、男7例、女5例である。

投与量は1日6錠投与が8例で最も多く、ついで1日4錠投与および2錠投与が各2例ずつある。投与期間は、最低3日、最長42日におよび平均投与回数は、13.7日、総投与量は最少16錠、最高252錠、平均70錠であった。

原因菌としては、不明熱疾患6例からは、頻回の動静脈血培養にもかかわらず、菌検出されなかったが、髄膜炎の髄液からは、グラム陽性球菌が、腎盂炎は大腸菌が検出され、気管支拡張症は2例とも緑膿菌による症例である。

臨床効果では、著効5例、有効5例、無効2例で、有効率は83.3%であった。

症例を示す。

症例1 27歳♂ 不明熱(胆のう炎?)

39°C台の稽留熱、軽度の白血球増多があり、血沈1時間

76mmと亢進、CRP 6(+), 動静脈培養をくり返すが菌検出されなかった。

ABPC 1.0gr 内服6日間で多少下熱傾向を示すが、38°C台の高熱続き、そこでSMX 1.0grを単独で投与した。しかし発熱はまったく変わらず、15日目より本剤を投与したところ、分利的に下熱をみ、以後発熱はみられなかった。

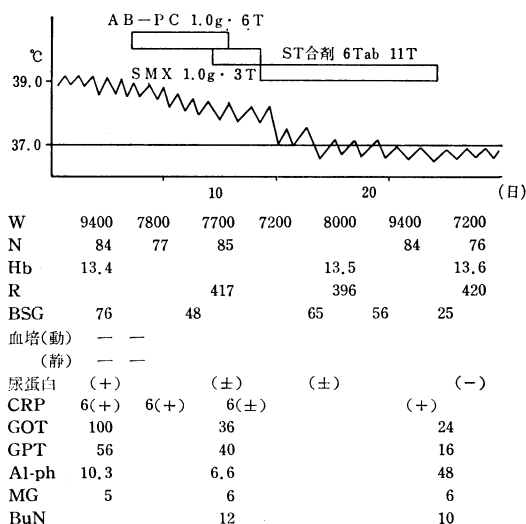


表2 ST 合剤による臨床成績

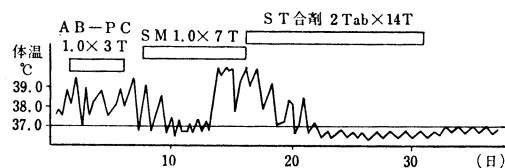
No.	症 例	病 名	1 回 投 与 量 (錠)	1 日 投 与 回 数	1 日 投 与 量 (錠)	総 投 与 日 数	総 投 与 量			原 因 菌	効 果	副 作 用	
							総量 (錠)	SMX (g)	TMP (g)				
1	27♂	高 熱	2	3	6	11	66	26.4	5.28	—	著効	—	分利的に下熱, ABPC, SMX 無効
2	25♀	〃	1	2	2	14	28	11.2	2.24	—	〃	—	分利的に下熱, ABPC, SM 無効
3	16♂	〃	2	2	4	7	28	11.2	2.24	—	〃	—	分利的に下熱, CP 無効
4	52♂	〃	2	3	6	9	54	21.6	4.32	—	有効	—	徐々に下熱, CET 無効
5	63♂	〃	2	3	6	14	84	33.6	6.72	—	無効	—	下熱せず白血球数不 変, 投与中止して下熱
6	60♀	不明熱(皮膚筋炎)	1	2	2	16	32	12.8	2.56	—	有効	—	再発熱
7	15♀	髄 膜 炎	2	3	6	3	18	7.2	1.44	G(+)球菌	無効	—	下熱せず, 白血球数不変
8	25♀	腎 盂 炎	2	3	6	8	48	19.2	3.84	E. coli	著効	—	下熱, 尿所見改善, 尿細 菌消失, 白血球数正常化
9	43♀	肺結核+混合感染	2	3	6	8	48	19.2	3.84	—	有効	—	下熱, SM 併用
10	48♂	〃 〃	2	2	4	4	16	6.4	1.28	—	著効	—	〃 〃
11	54♂	気管支拡張症	2	3	6	42	252	100.8	20.16	P. aerugi- nosa	有効	—	痰量減少, 外来投与
12	56♂	〃	2	3	6	28	168	67.2	13.44	〃	〃	—	〃 〃

血沈亢進も徐々にへつていき、CRP も 1(+) となったが、白血球増多は、なお軽度に認められた。しかし、投与中止後には、正常化した。入院当初、GOT, GPT, Alphos. がやや高かったが、本剤投与前後に正は常化し、投与後も異常値は認められなかった。

発疹その他の副作用も特に認められなかった。

症例 2 25歳♀ 発熱(敗血症?)

入院当初、39°C 台におよび弛張熱のみを主症状とし、動静脈血培養でも菌検出されず、白血球増多は認められなかったが、幾分、好中球増多は認められた症例である。ABPC 投与で発熱は変わらず、SM 筋注で下熱したようにみえたが、再び高熱が続き、そこで、本剤を 1 日 2 錠分 2 で内服させたところ、徐々に下熱をみ、以後発熱はみられなくなった。副作用としては、特に認められなかった。

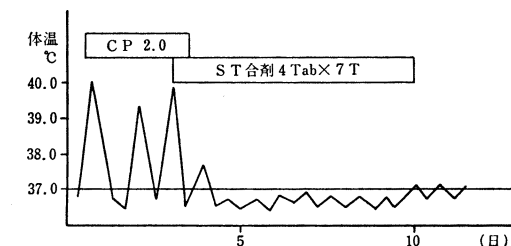


W	3500	4100	2800	3400	5400	4300	4600
N	73	61	70	59	80	44	40
R	380	393	291	388	336	318	303
Hb	11.2	10.6	8.2	9.6	9.0		
Th	14.8				20	26.6	18.2
BSG	8	20		52	38	36	29
血液培養							
静	—	—					
動	—						

症例 3 16歳♂ 発熱

この症例も不明熱の症例で、40°C におよび弛張熱を示し、CP 2.0gr 投与で下熱せず、本剤 4 錠投与で、著しい下熱を示し、血沈も正常化した。なお、血液培養は陰性であった。

特に副作用は認められなかった。



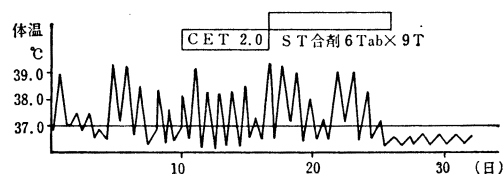
W	7400		7300		5500
N	34		35		43
BSG	55			10	13
血液培養	—	—			

症例 4 52歳♂ 発熱+高血圧

高血圧症の治療中に突如弛張熱が続き、白血球増多も

認められた症例で、CET 2.0gr 静注で発熱はまったく変わらず、本剤 1 日 6 錠投与したところ、5~6 日間下熱をみなかったが、投与後 7 日目より下熱し、以後発熱はみられなかった。それに伴い血沈も正常化し、CRP も陰性化した。なお、血液培養は陰性であった。

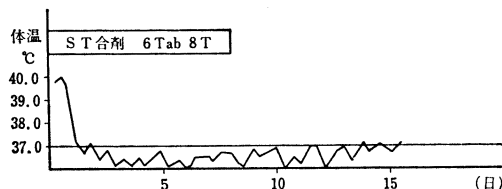
この症例も原因不明の高熱に本剤を用いて下熱とともに、他の症状も正常化した症例であるが、今までの症例とちがつて、下熱までの期間がやや長く要している点が多少異っている。



W	8200	9400	9700	7000	7400	6500
N	57	64	70		64	58
R				350		404
Hb	78			71		76
						84000
BSG	63		39	34	33	14
Blut		(-)		(-)		
CRP		卅				
尿 Ew	卅	+	±		+	+

症例 8 35歳♀ 腎盂炎

40°C の高熱、白血球増多、尿沈渣に多数の白血球、尿培養で *Escherichia coli* を検出した腎盂炎で、当初より ST 合剤 6 錠投与により、下熱し、白血球数正常化、尿所見改善、菌陰性化をみた例である。

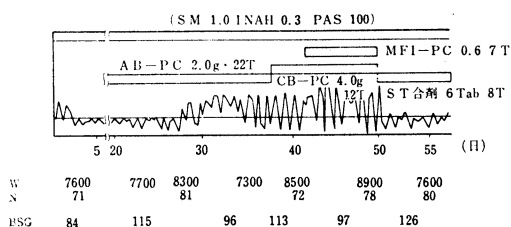


W	10700	4000		44600
N	67	72		70
Hb	12.9	35		32
Ht	40	380		365
R	415			
Harn F.w (+)	—			—
Sed.w	多数	—		—
Bacillen (卅) E.coli(-)				
BSG	20		14	16

症例 9 43歳♀ 肺結核+混合感染

肺結核の治療中、高熱が続いた症例で、ABPC, CBPC, MFIPC 等の投与を行なうもまったく変わらず、軽度の白血球増多および喀痰増量がみられ、50 病日より本剤 6 錠を投与したところ、20 日以上も続いた弛張熱が、なくなつた症例である。血沈は、なお亢進していた。

特に副作用は認められなかった。



以上のように数例症例を示したが、このST合剤は、あたかも下熱剤のように、臨床的には下熱作用が目立ち、臨床症状の改善は多少遅れる感じがなくてもない。SMX 単独ではそのような作用は認められないので、TMP による作用なのか、あるいは、この両者が合剤となつたために生じた作用なのかかわからないが、大変興味深く、普通の抗生物質とは、多少違った様相を示した感じを受けた。

IV 副作用 (表3)

本剤投与前後に検査し得る限り、白血球数、赤血球数、血色素、血小板数および GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、尿蛋白等につき検査を行なつた。

検査し得た範囲では、いずれも正常範囲内の変動であり、本剤によると思われる異常値は認められなかつた。

また、薬疹をはじめ、消化器症状も特に認められなかつた。

V 結 語

ST合剤につき基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1. 臨床分離 *Staphylococcus aureus* 33株につき、MIC 分布をみると SMX と TMP を 20:1 の割合で

混ぜた時は、ほとんどが 0.4~12.5 mcg/ml に分布し、SMX 単独より2~3段階低い MIC により、TMP 単独より1~2段階高い MIC によつている。

2. 内科領域感染症12例に投与し著効5例、有効5例、無効2例で88.3%の有効率であつた。
3. 臨床的には、本剤は下熱効果が著しい感じを受けた。すなわち、原因不明の高熱患者6例に用い、5例に著しい下熱効果がみられている。臨床症状の改善は、下熱より多少遅れる傾向がある。
4. 末梢血液、肝、腎機能で検査し得た範囲では、本剤投与によると思われる異常値は認められなかつた。
5. その他、特に副作用は認められなかつた。

以上より、症例を選んで本剤を投与すれば、今までの抗生物質と一見、異なる機序が考えられるため、有用な化学療法剤であるといえよう。また、著しい下熱効果は、興味深いものがあり、なお今後、さらに検討する必要がある。

本論文の要旨は、第19回日本化学療法学会総会 ST合剤シンポジウムで誌上発表およびアンケートにより発表した。また、東京で開かれた研究会においても発表した。

御指導、御校閲をいただいた福島孝吉教授に深謝し、各症例を担当された医局の先生方に感謝する。

表3 ST合剤投与前後の末梢血液、肝、腎機能

	白血球数		赤血球数(万)		血色素(g/dl)		血小板数(万)		GOT		GPT		アルカリフォスファターゼ		尿素窒素		尿蛋白	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	7700	7200	417	420		13.6			36	24	40	16	6.6	4.8	12	10	±	—
2	5400	4600	336	303	9.0		20	18.2	24	26	19	17	6.8	7.2	12	12	—	—
3	7400	5500		472		14.7			36	33	37	34	7.3	7.8	8	9	—	—
4	7000	7100	350	392	11.3	11.8		8.4	6	12	3	7	9.5	7.5	24	9	+	+
5	15800	12400	343	307	8.8	8.8		6.6	25	24	19	17	9.3	9.1	18	18	+	—
6	10700	7800	380	370	11.8	11.4			85	92	55	50	7.2	8.6	12	13	±	±
7	10500	17700			12.5	12.0	36		21	34	8	18					—	—
8	10700	4600	415	365	12.9	11.8				28		17		7.2		12	+	—
9	8900	7100		360	12.5	12.5			15	23	5	9	5.5	5.6	9	8	+	+
10	7600	3800	380	392	12.0	11.8			19	21	12	14	4.0	4.6	14	12	+	+
11		5800		450		13.5			25	26	20	13	9.6	9.3	13	15	—	—
12		4100		480		14.5						6		8.8		15		—

VI 文 献

1. GARROD, L. P.; D. G. JAMES & A. A. G. LEWIS: The synergy of trimethoprim and sulphonamides. Postgrad. Med. J., Suppl.

45: 1969

2. 第19回日本化学療法学会総会 シンポジウム 東京, 1971
3. ST合剤研究会 (1971年4月東京) 配布資料

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON THE COMBINED ACTIVITIES
OF SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIMAKIRA ITO, SHIGEKI ODAGIRI, HIDEYUKI HASEGAWA, MAKIO KURIHARA,
TAKATO GOTO, OSAMU SUZUKI, HIDEO TAKANO and SHIGEKAZU SEKINEFirst Department of Internal Medicine, Yokohama Municipal University, Medical School
(Chief: Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

Laboratory and clinical studies on sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination have been performed. Laboratory studies are based on the determination of minimal inhibitory concentrations (MICs) of SMX and TMP, alone and in combination ratio of 20:1 (SMX:TMP) in 33 clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus*. MICs of the combination of SMX and TMP ranged from 0.4-12.5 mcg/ml, which were lower by 2-3 folds than those of SMX alone and higher by 1-2 folds than those of TMP alone.

A clinical trial of SMX-TMP combination product included 12 patients with bacterial infections in the field of internal medicine. The effective response was obtained in 83.3% of the clinical material. This preparation appeared to have antipyretic activity as evidenced by defervescence in 5 of 6 patients with high-fever of unknown origin. Obvious clinical improvement followed a little later than the beginning of defervescence. No untoward clinical reactions to the medication were recorded, and examinations of blood counts, liver and renal function did not reveal abnormalities ascribable to the drug administration. Because of its unique mechanism of action, this preparation appears to be a useful addition to the armamentarium of chemotherapeutic agent. The prompt antipyretic effect appears to warrant further studies.