

## Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の臨床検討

山作房之輔・武田 元・薄田芳丸・庭山冒俊

川島士郎・木下康民

新潟大学医学部第二内科

土田 亮・渡部 信

県立津川病院

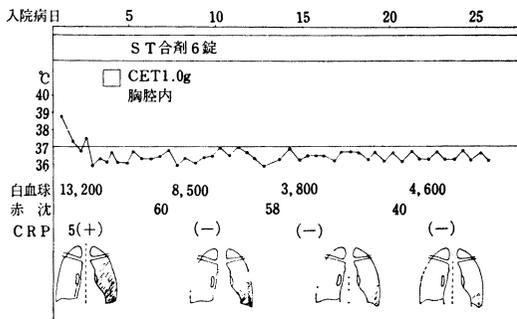
Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST合剤) は sulfamethoxazole と trimethoprim の2種類の細菌核酸合成阻害剤を合理的に組み合わせることにより、抗菌力の相乗的増加を意図した製剤である。本剤を10症例に使用したので、その治療成績、副作用等について報告する。

## 症 例

## 症例1 S.T. 32歳 女 左膿胸 (図1)

発熱、呼吸困難、咳、動悸あり。昭和46年3月1日入院、白血球数13200, CRP 5(+), 左胸腔内に高度の胸水貯留あり、試験穿刺で7mlの血液膿性胸水を得た。直ちにST合剤1日6錠使用し、翌日より下熱。全身状態も改善してきた。しかし、呼吸困難が持続したので再び穿刺し50mlの膿血性胸水を排除し、CET 1.0gを胸腔内へ注入した。その後はST合剤、非ステロイド性消炎剤、利尿剤で治療し、8日目の胸部X線写真では胸水の著明な減少がみられ、白血球数8500, CRP(-)となった。14日目には胸水はさらに減少し、白血球数3800, 赤沈58mm/h, CRP(-)。22日目の胸部X線写真では胸水はほとんど消失し白血球数4600, 赤沈40mm/h, CRP(-)。32日目より1日4錠に減量し、良好な経過をとった。

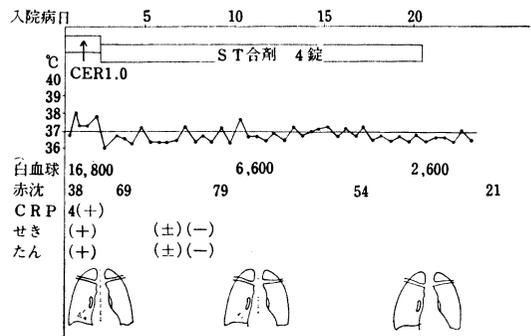
図1 S.T. 32才 ♀ 左膿胸



## 症例2 K.T. 64歳 女 肺炎 (図2)

発熱、咳あり。胸部X線写真で右下肺野に陰影あり。昭和46年2月12日入院、白血球数16800, 赤沈38mm/h, CRP 4(+)。喀痰の細菌学的検査では常在菌のみ。CET 1.0g 2日間使用したが臨床症状の改善はみられず3日目よりST合剤1日4錠使用し、下熱した。10日目の胸部X線写真では陰影の改善がみられ、白血球数6600, 赤沈79mm/hとなり、合計18日間投与し、白血球数2600, 赤沈21mm/h, 胸部X線写真で陰影は消失した。本剤服用中、食欲不振が続いた。

図2 K.T. 64才 ♀ 肺炎



## 症例3 K.S. 19歳 女 肺炎

高熱、咳、呼吸困難で入院。胸部X線写真で右上肺野に陰影あり。白血球数23000, 赤沈84mm/h, CRP 6(+). ST合剤1日6錠使用、同時にCET 1日1.0g静注を併用した。翌日より平熱となり他の自覚症状も改善した。14日目の胸部X線写真で陰影は著明に改善し、白血球数5400, CRP(-), 赤沈45mm/hとなったので1日4錠に減量した。

## 症例4 K.I. 44歳 男 急性咽頭炎

咽頭痛、発熱、頸部リンパ節腫脹あり。治療うけるも改善せず、第9病日よりST合剤1日4錠投与、翌日より諸症状改善した。

## 症例5 T.H. 31歳 女 肺結核混合感染

左上肺野に肺炎様陰影があり。ST合剤1日4錠投与した。喀痰中に結核菌がフキー6号と判明したので、ST合剤は5日間で投与中止した。胸部X線写真で混合感染と考えられる陰影の改善がみられた。

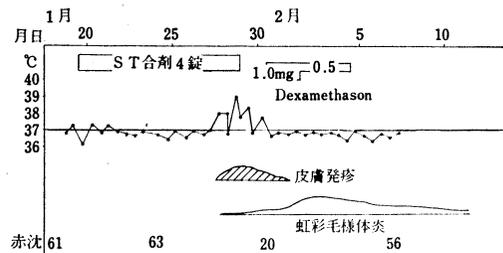
**症例6** S.S. 25歳 女 単純性頸部リンパ節炎+? (図3)

昭和45年11月下旬発熱あり。1週間の治療で改善したが、12月再び発熱したのでT病院で受診し、肺結核の疑いで精査のため、12月24日入院した。両側頸部に小指頭大のリンパ節が3~4コずつ触れ、硬、圧痛なし。比較的よく動き、胸部X線写真では左上肺野に小さな硬化巣を認めたが活動性の病変はなかつた。赤沈 50mm/h, CRP (-), RA (-), 血清蛋白 8.4g/dl (Al 54.3%,  $\alpha_1$ -G 2.1%,  $\alpha_2$ -G 6.5%,  $\beta$ -G 6.7%,  $\gamma$ -G 30.4%), 白血球数 5400 (桿状核8, 分葉核46, リンパ球43%, 単球3), 赤血球  $400 \times 10^4$ , Ht 33%, リンパ節の組織学的所見はリンパ濾胞が腫大し、全般にわたり lymphretikular の細胞の増加がみられ、*eudothel* の増生もあり。*sinusretihulose* の所見はないので、むしろリンパ行性よりは血行性に何か作用して反応性の増殖を呈しているものと考えられた。悪性あるいは特異病変を示す変化はなく、単純性リンパ節炎と診断された。入院時37~38°Cの発熱があつたので ABPC 1.0g と下熱剤等(スルピリン, アリメジン)の投与を行ない、入院3日目より平熱となつた。12月30日に頸部リンパ節試験切除を行なつた後、sulfamethoxazole 2.0g 2日間外科より投与された。翌31日嘔気、顔面紅潮、頸部痒感あり。昭和46年1月1日、食欲は改善したが発疹は持続し、3日よりABPC, スルピリン等の副作用も考えてこれ等薬剤を中止した。8日頃には発疹、痒痒も消失した。

入院してからリンパ節腫張の改善はみられず、赤沈促進、血清蛋白異常も続き、微熱も時々出現した。1月20日よりST合剤1日4錠を使用した。翌21日に頭痛、微熱、発汗ありキョーリン AP<sub>2</sub> を服用し軽快した。28日朝より発熱(38°C)、頭痛、咳、顔面と前腕の発赤浮腫が出現し、スルピリン注射で下熱し発赤も軽快した。しかし、夕食後再び全身発赤発熱(39°C)、頭痛、嘔気、眼球充血あり。スルピリン, CETの静注で下熱し気分もよくなつた。29日午前中、再び発熱、発疹が出現し、ST合剤を中止した。発疹は次第に軽快し始めたが31日よりデキサメサゾン 1mg 2日間、2月2日より0.5mg 2日間投与し発疹はほとんど消失した。しかし、結膜充血は残っており2月2日頃より眼痛、流涙、羞明が激しくなつた。2月4日眼科を受診し、緑内障前期の診断をうけ、ダイアモックス内服、ピロカルピン点眼を行なつた。症状は軽快してきたが6日の再診で虹彩毛様体炎の診断

で、CM-ハイドロコチゾン点眼薬を使用した。翌日より自覚症状消失。しかし、眼科的検査では2月20日はまだ少し前房浸出物が残っており、27日には消失した。検査成績では1月29日赤沈 20mm/h, 2月3日、血清蛋白 7.4g/dl (Al 50.7,  $\alpha_1$ -G 3.1,  $\alpha_2$ -G 8.2,  $\beta$ -G 7.3,  $\gamma$ -G 30.7%)。2月13日、赤沈 34mm/h, 血清蛋白 8.0g/dl (Al 59.8,  $\alpha_1$ -G 2.0,  $\alpha_2$ -G 7.6,  $\beta$ -G 7.0,  $\gamma$ -G 23.6%)であつた。

図3 S.S. 25才 女 単純性頸部リンパ節炎



**症例7** K.H. 28歳 女 慢性腎盂腎炎

昭和39年頃より膀胱炎として時々治療を受けていたが、45年9月~11月当科へ入院。起因菌は *Klebsiella* で *vistamycin* 1.0g 1カ月間使用し、臨床症状消失、検査成績も正常となつた。左尿管結石を経尿道的に除去した。その後1カ月、再び排尿後不快感、微熱あり。尿培養で *Escherichia coli* を検出し、薬剤の投与を受け軽快した。昭和46年1月、当科受診し、尿培養で *Streptococcus faecalis*  $10^8$ /ml 以上を検出、これはサルファ剤にも感受性あり。ST合剤1日4錠使用し、1週間には菌陰性となつた。25日間で中止し、中止後2週間で自覚症状なく尿培養でも *Streptococcus faecalis*  $10^3$ /ml 以下で良好な経過をとっている。

**症例8** S.W. 67歳 女 胆のう炎

3年前に胆石が発見されている。3カ月前より上腹部不快感あり。胆汁培養で *Escherichia coli* が多数検出された。ST合剤を1日4錠使用し自覚症状が消失した。15日間で投与を中止し中止後4日目の胆汁培養で菌は陰性であった。

**症例9** G.S., 67歳, 男, 胆のう炎

1カ月前に悪寒戦慄、高熱、右季肋部痛あり。治療により消失した。今回、再び右季肋部痛と微熱が出現し、胆汁培養で *Escherichia coli* が中等度検出された。ST合剤を1日4錠使用し3日目より舌痛、味覚低下を訴えた。そのため15日で投与を中止した。

**症例10** Y.K. 45歳 女 腸チフス保菌者

食品業従事者、検便で腸チフス保菌者と判明。他病院で治療し一旦、菌陰性となつたが、再排菌、胆のう造影

では胆のうはほとんど造影されず総胆管の拡張と胆石が認められた。ABPC, T-ran を使用したが間もなく再排菌, ST 合剤を1日6錠10日間使用すると, 約1カ月間糞便中排菌なく, 以前使用した ABPC, T-ran に比較して糞便中排菌停止期間が長かつた。胆汁培養で菌腸性であつたので, 1日8錠投与したが3日目に嘔気があり中止した。

### 薬 剤 効 果

症例1は3日目に CET 1.0g 胸腔内に注入しているが1回のみであり, これのみでこのような重症感染が治癒するとは考えにくく, 著効とした。

症例2は CER を使用した最初の2日間, 臨床症状の改善がみられなかつたのに ST 合剤使用した日より下熱, 以後経過良好であつた。CER の効果が3日目になつて出たとも考えられるが, その後の経過からみても ST 合剤が有効であつたと考えられる。

症例3は CET を併用しているので効果判定は不能である。

症例4, 5は有効

症例6は10日目に副作用のため中止したが, この間リンパ節の縮小等のみられなかつたので無効と判定した。

症例7, 8, 9は臨床症状, 細菌学的検査で改善がみられているので有効とした。

症例10は ST 合剤により腸チフス菌を完全に除菌できなかつたが, 糞便中排菌停止期間が ABPC, T-ran に比較して長かつたことより, やや有効とした。

### 副 作 用

症例2の食欲不振は投与前より続いていたが, 投与前の食欲不振は肺炎によるものと考えられるので, 一応, 本剤の副作用としておく。症例6の発熱, 発疹, 虹彩毛様体炎は臨床経過より本剤によるものと考えられる。かなり重い副作用であるので充分注意する必要がある。症例9の舌炎は投与中止後1週間目も相当な舌痛と味覚低下があつた。症例10は6錠投与中副作用はなかつたが, 8錠に増加したら嘔気をきたした。その他の症例では, 症例1, 3のように長期間投与したのもでも臨床的に副作用はなかつた。

症例2では18日間使用後に白血球数2600に減少したが間もなく改善し, 症例3では3000になつたが使用を続けていて正常にもどつた。

腎, 肝障害は調べた範囲内では認められなかつた。

### 考 察

症例3の場合は臨床症状が激しく, 本剤のみの投与では治療効果が期待できるかどうか不安であり, 他の有効と考えられる薬剤を併用したが, 症例1にみるとおり重症感染症でも ST 合剤で充分治療効果を期待できるものとする。この症例1の胸水は明らかに膿性であつたが菌培養陰性, 嫌気性培養も行なつていれば検出できたかもしれない。

サルファ剤の副作用として皮膚の発疹はかなり生ずる。目におこる副作用としては一過性近視, 調節麻痺, 遠視, 急性球後視神経炎等が報告されている。羞明, 毛

表1 ST 合 剤 臨 床 成 績

症 例			病 名	検 出 菌	使用量 (錠×日)	効 果	副作用	備 考
番号	氏名	年, 性						
1	S. T.	32♀	左 膿 胸	(-)	6×31 4×36	著 効	(-)	CET 1.0g 胸腔内 CET 1.0g I. V.
2	K. T.	64♀	肺 炎	常 在 菌	4×18	有 効	(±)	食 欲 不 振
3	K. S.	19♀	肺 炎	常 在 菌	6×18 4×28	判 定 能	(-)	CET 1.0×35 日
4	K. I.	44♂	急 性 咽 頭 炎	常 在 菌	4×5	有 効	(-)	
5	T. H.	31♀	肺結核混合感染	G-6 <i>Staph. aur.</i>	4×5	有 効	(-)	
6	S. S.	25♀	単純性頸部 リンパ節炎	<i>Staph. epid.</i>	4×10	無 効	(+)	皮 膚 発 疹 虹 彩 毛 様 体 炎
7	K. H.	28♀	慢性腎盂腎炎	<i>Strep. faecal.</i>	4×25	有 効	(-)	sulfa (-) ST 35 mm
8	S. W.	67♀	胆 の う 炎	<i>E. coli</i>	4×15	有 効	(-)	sulfa (++)
9	G. S.	67♂	胆 の う 炎	<i>E. coli</i>	4×15	有 効	(+)	舌 炎
10	Y. K.	45♀	腸チフス保菌者	<i>Salm. typhiosa</i>	6×10 8×3	やや有効 中 止	(-) (+)	嘔 気 sulfa (++) ST 35 mm

様充血, 前房浸出物を生じた虹彩薬疹の報告もあるが稀である<sup>1)</sup>。症例6にみられた副作用は1月28日朝よりST合剤投与を繰返すたびに出現していることからみて本剤によるものと考えられる。土佐<sup>2)</sup>の報告した例は本例に類似している。すなわち, スルファイソキサゾール点眼薬で結膜充血, 全身皮膚発疹, 羞明, 毛様充血をおこした。その後, アセトスルファミンの注射をうけ結膜充血と羞明をおこし, 翌年, イルガフェン内服で激しい羞明, 毛様充血, 前房浸出物を生じた。本合剤に含まれる sulfamethoxazole で虹彩毛様体炎がおきたという報告は見当たらないが, いろいろな種類のサルファ剤で虹彩毛様体炎がおこる可能性はある。本症例で12月30日に頸部リンパ節試験切除後, sulfamethoxazole が投与され, 翌日, 顔面, 頸部に発疹, 嘔気, 食欲不振をきたしたが, 2日間投与と中止した時は食欲は改善している。しかし, 発疹が続いたので ABPC, スルピリン等の副作用も考え, これら薬剤を中止しているが, 経過からみて sulfamethoxazole による副作用が主体と考えられる。このことを考え合わせると, 1月28日よりおきた副作用が sulfamethoxazole 単独による可能性は充分あるが, trimethoprim が何らかの影響を与えている場合や trimethoprim によつておこされたとも考えられる。しかし本剤の副作用として虹彩毛様体炎をおこした症例が少ない<sup>3)</sup>ことも考え合わせると sulfamethoxazole 単

独による副作用の可能性が強い。今後充分注意する必要がある。

## 結 論

ST合剤を内科領域の感染症10例に使用して, その効果, 副作用等について検討した。

(1) 臨床効果として著効1例, 有効6例, やや有効1例, 無効1例, 判定不能1例という成績をえた。

(2) 臨床上4例に副作用があつた。軽度の胃腸障害2例, 舌炎1例, 虹彩毛様体炎1例, 虹彩毛様体炎は sulfamethoxazole によるものと考えられる。

(3) 白血球減少を認めたものが2例あつたが, その為に投与中止したものはなかつた。1例は投与終了後, 1例は継続投与中に改善した。

(4) 肝, 腎障害は検査した範囲内では認められなかつた。

## 文 献

- 1) 庄司義司: 新眼科薬用異変。金原出版 東京 132, 1968
- 2) 土佐紀生: スルファミン剤中毒による虹彩薬疹の1例に就て。眼臨 51: 842, 1957
- 3) 野田一雄: ST合剤の副作用。第19回日本化学療法学会総会シンポジウム, 1971, 東京

## CLINICAL STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM

FUSANOSUKE YAMASAKU, HAZIMU TAKEDA, YOSHIMARU USUDA,

MASATOSHI NIWAYAMA, SHIRO KAWASHIMA and YASUTAMI KINOSHITA

The 2nd Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

RYO TSUCHIDA and MAKOTO WATANABE

Tsugawa Hospital

Sulfamethoxazole-trimethoprim combination product was used orally 4-8 tablets daily for 5-67 days, in 10 patients (empyema 1, pneumonia 2, acute pharyngitis 1, co-infection of pulmonary tuberculosis 1, lymphadenitis colli simplex 1, chronic pyelonephritis 1, cholecystitis 2, typhoid fever carrier 1).

(1) The results were excellent in 1 patient (empyema), good in 6 patients, fair in 1 patient (typhoid fever carrier), poor in 1 patient (lymphadenitis colli simplex) and uncertain (because of simultaneous use of CET) in 1 patient (pneumonia).

(2) Side effects were observed in 4 patients, nausea 1, poor appetite 1, glossitis 1, skin rash, fever and iridocyclitis (maybe the side effects of sulfamethoxazole) 1.

(3) Two patients showed leucopenia, one became soon normal after the finish of the treatment, another became also normal in spite of using the drugs.

(4) No disturbance of liver and renal function was detected.