

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・岩崎 哨・赤尾 満・尾崎達郎・杉山浩士

羽田 回・浅井俱和・川合焔英・久保研二

大阪市立大学医学部第一内科

(主任 塩田憲三教授)

東 朋嗣

大阪市立桃山市民病院第二内科

細菌の菌体内での代謝過程において、サルファ剤は *p*-aminobenzoic acid (PABA) と dihydropteroate から dihydrofolic acid への合成経路を阻害する作用を示し、一方、trimethoprim(以下 TMP と略す)は dihydrofolic acid より tetrahydrofolic acid への還元反応を阻害する作用を有するが、この菌体内での同一代謝経路の2カ所を阻害し、核酸合成を抑制する両薬剤を併用することによつて、抗菌作用の相乗効果を期待しようという考えのもとに、生体内での半減期が TMP とほぼ等しい sulfamethoxazole(以下 SMX と略す)と TMP との合剤がつけられた¹⁻⁴⁾。

SMX-TMP 合剤(以下 ST 合剤と略す)は、SMX と TMP を 5:1 に混合した合剤であるが、今回この ST 合剤について、基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に使用したので、それらの成績を報告する。

抗 菌 力

諸種の病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 30 株、*Escherichia coli* 24 株、*Klebsiella* 18 株、*Proteus* 9 株について、SMX および TMP およびこの両薬剤を併用した場合の抗菌力を測定し、*in vitro* において、両剤併用時に相乗効果が認められるか否かを検討した。

抗菌力の測定には、感受性測定培地として、7.5%に溶血馬血液を加えた MUELLER-HINTON agar を用いた寒天平板希釈法により、最小発育阻止濃度(以下 MIC と略す)を測定した。なお、増菌用培地としては pH 7.4の MUELLER-HINTON broth (Difco) を用い、約 18 時間培養後、グラム陽性球菌は 100 倍、グラム陰性桿菌は 1000 倍に、それぞれ滅菌生理食塩水をもつて希釈した後、感受性測定培地に画線塗抹し、37°C、18 時間培養後、菌の発育が完全に阻止された最低濃度をもつて MIC と判定した。SMX と TMP の併用時の抗菌力の測定は、便宜上 SMX と TMP の比を 20:1 にした場合について測定した。このような方法により測定した *Staphylococcus aureus* 209-P に対する SMX と TMP

の MIC はそれぞれ 25 mcg/ml および 0.78 mcg/ml であり、*Escherichia coli* NIHJ JC-2 に対する SMX と TMP の MIC は、それぞれ 6.25 mcg/ml および 0.05 mcg/ml である。

病巣分離 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* および *Proteus* の SMX, TMP および配合薬剤に対する感受性分布は、表1および図1~4に示すとおりである。

Staphylococcus aureus の SMX に対する感受性は、6.25~100 mcg/ml 以上、TMP に対する感受性は 0.39~0.78 mcg/ml に分布し、配合剤の MIC は SMX の濃度で 0.78~6.25 mcg/ml に分布する。

Escherichia coli に対する MIC は、SMX が 50~100 mcg/ml 以上、TMP が 0.1~0.78 mcg/ml、配合剤は SMX の濃度で 1.56~6.25 mcg/ml に分布する。

Klebsiella に対する MIC は、SMX が 50~100 mcg/ml 以上、TMP が 0.39~6.25 mcg/ml、SMX-TMP 併用では SMX 濃度で 3.13~12.5 mcg/ml に分布する。

Proteus に対する MIC は、SMX が 12.5 あるいは 100 mcg/ml 以上を示し、TMP は 0.39~3.13 mcg/ml、SMX-TMP 併用では SMX 濃度で 1.56~50 mcg/ml に分布する。

以上のように、SMX-TMP 併用時には、SMX および TMP それぞれ単独での MIC に比して、かなり MIC の低下するのを認め、相乗作用を認めることが出来た。

個々の菌株に対する、SMX および TMP それぞれ単独での MIC ならびに併用時の SMX と TMP の MIC を表2~表5に示したが、得られた成績より、併用時の MIC を単独使用時の MIC で除した値を SMX, TMP それぞれについて算出し、両薬剤についてのそれらの値の和をもつて fractional inhibitory concentration index (以下 FIC index と略す)を表わした。この FIC index が 1 より小さければ小さいほど、配合2剤の相乗作用が認められることになる。

Staphylococcus aureus 30 株中 1 株以外は表2のよう

表1 病巣分離菌 *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *Proteus* の SMX, TMP および ST (20:1) に対する感受性分布

		M I C (mcg/ml)											
		≤0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staph. aureus</i> 30株	SMX												
	TMP			18	12								
	ST(20:1)				10	9	2	9					
<i>E. coli</i> 24株	SMX												
	TMP			9	4								
	ST(20:1)	7	4			9	10	5			5		19
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 18株	SMX												
	TMP			12	1	2	2	1					
	ST(20:1)						5	6	7		9	1	8
<i>Proteus</i> 9株	SMX												
	TMP			2	5	1	1						
	ST(20:1)					3		3	4		1	2	5

ST (20:1) の MIC は SMX の濃度でもつて表示した。したがって、それぞれの SMX 濃度の 1/20 の TMP を含有するものである。

図1 病巣分離 *Staph. aureus* 30株の SMX, TMP および ST (20:1) に対する感受性累積分布

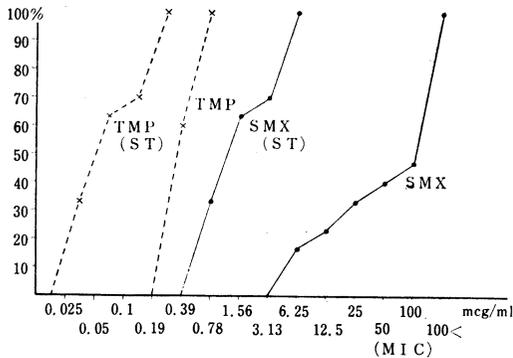


図3 病巣分離 *Klebsiella* 18株の SMX, TMP および ST (20:1) に対する感受性累積分布

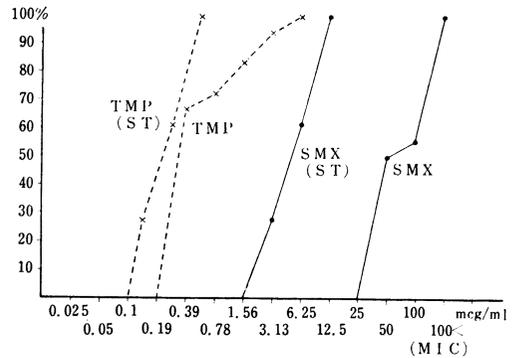


図2 病巣分離 *E. coli* 24株の SMX, TMP および ST (20:1) に対する感受性累積分布

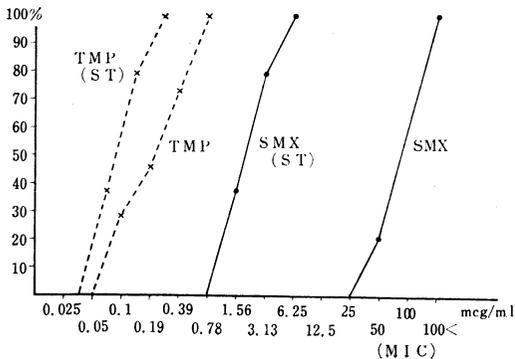
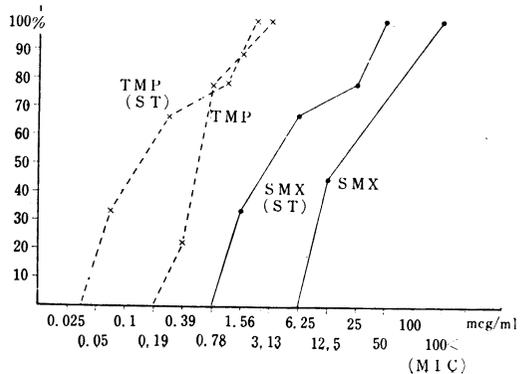


図4 病巣分離 *Proteus* 9株の SMX, TMP および ST (20:1) に対する感受性累積分布



に FIC index は 1 より小さい値を示し、ことに 25 株においては FIC index 0.5 以下とすぐれた併用効果を示した。

Escherichia coli 24 株においても表 3 に示したように、2 株以外は FIC index 1 以下を示し、9 株では 0.5 以下の FIC index を示した。

Klebsiella 18 株では、表 4 のように、14 株が FIC index 1 以下を示し、8 株では 0.5 以下を示した。

Proteus 9 株では、表 5 に示したように、FIC index が 1 以下を示すものは 5 株と、他の 3 菌種にくらべて、相乗作用の劣るのを認めた。

表 2 病巣分離 *Staph. aureus* 30 株に対する SMX, TMP および ST (20:1) の最小発育阻止濃度 (mcg/ml) ならびに FIC index

	SMX(a)	TMP(b)	SMX(a')+TMP(b')	$\frac{a'}{a}$	$\frac{b'}{b}$	FIC index
1	100<	0.78	3.13 : 0.156	0.0313	0.2000	0.2313
2	100<	0.78	6.25 : 0.313	0.0625	0.4013	0.4638
3	100<	0.78	0.78 : 0.039	0.0078	0.0500	0.0578
4	100<	0.78	1.56 : 0.078	0.0156	0.1000	0.1156
5	100<	0.39	1.56 : 0.078	0.0156	0.2000	0.2156
6	100<	0.39	1.56 : 0.078	0.0156	0.2000	0.2156
7	100<	0.78	6.25 : 0.313	0.0625	0.4013	0.4638
8	100<	0.78	6.25 : 0.313	0.0625	0.4013	0.4638
9	100<	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651
10	12.5	0.39	0.78 : 0.039	0.0624	0.1000	0.1624
11	6.25	0.39	1.56 : 0.078	0.2496	0.2000	0.4496
12	6.25	0.39	6.25 : 0.313	1.0000	0.8026	1.8026
13	12.5	0.39	1.56 : 0.078	0.1248	0.2000	0.3248
14	25	0.39	1.56 : 0.078	0.0624	0.2000	0.2624
15	100<	0.78	3.13 : 0.156	0.0313	0.2000	0.2313
16	100	0.78	1.56 : 0.078	0.0156	0.1000	0.1156
17	100<	0.78	0.78 : 0.039	0.0078	0.0500	0.0578
18	100<	0.39	0.78 : 0.039	0.0078	0.1000	0.1078
19	100<	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651
20	100	0.78	1.56 : 0.078	0.0156	0.1000	0.1156
21	6.25	0.39	0.78 : 0.039	0.1248	0.1000	0.2248
22	50	0.78	0.78 : 0.039	0.0156	0.0500	0.0656
23	25	0.39	0.78 : 0.039	0.0312	0.1000	0.1312
24	100<	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651
25	6.25	0.39	0.78 : 0.039	0.1248	0.1000	0.2248
26	100<	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651
27	6.25	0.39	0.78 : 0.039	0.1248	0.1000	0.2248
28	25	0.39	0.78 : 0.039	0.0312	0.1000	0.1312
29	50	0.39	1.56 : 0.078	0.0312	0.2000	0.2312
30	100<	0.78	6.25 : 0.313	0.0625	0.4013	0.4638

表3 病巣分離 *E. coli* 24株に対する SMX, TMP および ST (20:1) の最小発育阻止濃度 (mcg/ml) ならびに FIC index

	SMX(a)	TMP(b)	SMX(a') + TMP(b')	$\frac{a'}{a}$	$\frac{b'}{b}$	FIC index
1	100<	0.19	3.13 : 0.156	0.0313	0.8211	0.8524
2	100<	≦0.1	1.56 : 0.078	0.0156	0.7800	0.7956
3	100<	≦0.1	1.56 : 0.078	0.0156	0.7800	0.7956
4	100<	≦0.1	1.56 : 0.078	0.0156	0.7800	0.7956
5	50	≦0.1	1.56 : 0.078	0.0312	0.7800	0.8112
6	50	0.39	3.13 : 0.156	0.0626	0.0498	0.1124
7	100<	0.78	3.13 : 0.156	0.0313	0.2000	0.2313
8	50	0.39	1.56 : 0.078	0.0312	0.2000	0.2313
9	100<	0.78	3.13 : 0.156	0.0313	0.2000	0.2313
10	100<	0.39	1.56 : 0.078	0.0156	0.2000	0.2156
11	100<	0.39	1.56 : 0.078	0.0156	0.2000	0.2156
12	100<	0.78	3.13 : 0.156	0.0313	0.2000	0.2313
13	100<	0.39	1.56 : 0.078	0.0156	0.2000	0.2156
14	100<	≦0.1	1.56 : 0.078	0.0156	0.7800	0.7956
15	100<	0.19	3.13 : 0.156	0.0313	0.8211	0.8524
16	100<	0.19	3.13 : 0.156	0.0313	0.8211	0.8524
17	100<	0.78	6.25 : 0.313	0.0625	0.4013	0.4638
18	50	0.19	3.13 : 0.156	0.0625	0.8211	0.8836
19	100<	≦0.1	3.13 : 0.156	0.0313	1.5600	1.5913
20	100<	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651
21	100<	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651
22	100<	≦0.1	3.13 : 0.156	0.0313	1.5600	1.5913
23	50	0.39	6.25 : 0.313	0.1250	0.8026	0.9276
24	100<	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651

表4 病巣分離 *Klebsiella* 18株に対する SMX, TMP および ST (20:1) の最小発育阻止濃度 (mcg/ml) ならびに FIC index

	SMX(a)	TMP(b)	SMX(a') + TMP(b')	$\frac{a'}{a}$	$\frac{b'}{b}$	FIC index
1	50	0.39	3.13 : 0.156	0.0626	0.4000	0.4626
2	50	0.39	3.13 : 0.156	0.0626	0.4000	0.4626
3	100	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651
4	100<	0.39	6.25 : 0.313	0.0625	0.8026	0.8651
5	100<	0.39	12.5 : 0.625	0.1250	1.6026	1.7276
6	50	6.25	6.25 : 0.313	0.1250	0.0501	0.1751
7	100<	0.39	12.5 : 0.625	0.1250	1.6026	1.7276
8	100<	1.56	12.5 : 0.625	0.1250	0.4006	0.5256
9	50	0.39	6.25 : 0.313	0.1250	0.8026	0.9276
10	50	0.39	6.25 : 0.313	0.1250	0.8026	0.9276
11	100<	3.12	12.5 : 0.625	0.1250	0.2003	0.3253
12	100<	0.39	12.5 : 0.625	0.1250	1.6026	1.7276
13	100<	1.56	12.5 : 0.625	0.1250	0.4006	0.5256
14	50	0.39	3.13 : 0.156	0.0626	0.4000	0.4626
15	50	0.39	3.13 : 0.156	0.0626	0.4000	0.4626
16	50	3.12	6.25 : 0.313	0.1250	0.1003	0.2253
17	100<	0.39	12.5 : 0.625	0.1250	1.6026	1.7276
18	50	0.78	3.13 : 0.156	0.0626	0.2000	0.2626

表5 病巣分離 *Proteus* 9株に対する SMX, TMP および ST (20:1) の最小発育阻止濃度 (mcg/ml) ならびに FIC index

	SMX(a)	TMP(b)	SMX(a') + TMP(b')	$\frac{a'}{a}$	$\frac{b'}{b}$	FIC index
1	100<	3.12	50 : 2.5	0.5000	0.8013	1.3013
2	100<	0.78	6.25 : 0.313	0.0625	0.4013	0.4638
3	100<	0.78	6.25 : 0.313	0.0625	0.4013	0.4638
4	100<	0.78	50 : 2.5	0.5000	3.2051	3.7051
5	100<	0.78	25 : 1.25	0.2500	1.6026	1.8526
6	12.5	0.39	6.25 : 0.313	0.5000	0.8026	1.3026
7	12.5	0.78	1.56 : 0.078	0.1248	0.1000	0.2248
8	12.5	0.39	1.56 : 0.078	0.1248	0.2000	0.3248
9	12.5	1.56	1.56 : 0.078	0.1248	0.0500	0.1748

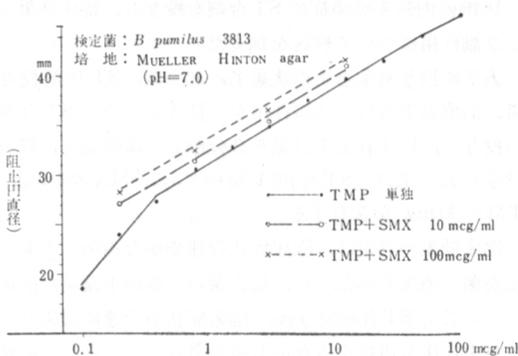
吸収ならびに排泄

健康成人に空腹時 ST 合剤2錠, すなわち SMX 800 mg および TMP 160 mg を1回経口投与した後の血清中および尿中の SMX と TMP 濃度を測定した。

SMX の濃度は BRATTON-MARSHALL 法により, 遊離型および全量を化学的に定量した。

TMP の測定は *Bacillus pumilus* を検定菌としたカップ法による bioassay により行なつた。MUELLER-HINTON agar を用い, heart infusion broth (HIB) 16時間培養 *Bacillus pumilus* 菌液 0.1% 接種によるカップ法の標準曲線は図5のとおりで, TMP 単独に比して, SMX を 10 mcg/ml および 100 mcg/ml 添加時には発育阻止円直径の増大が認められ, TMP と SMX の併存時に TMP のみを測定することが不可能であるため, 測定培地に *p*-aminobenzoic acid (PABA) 100 mg/L および 200 mg/L を添加し, 併存する SMX の作用の除去をはかつた。PABA 100 mg/L 添加時の標準曲線は図6に示したとおり, SMX 10 mcg/ml 併存の影響は認められないが, SMX を 100 mcg/ml に増加すると TMP による阻止円は, わずかに増大するのを認めた。これに

図5 TMP 標準曲線 (カップ法)



対して, PABA 200 mg/L 添加の場合は, 図7のように, SMX 10 mcg/ml 添加時および 100 mcg/ml 添加時, いずれも TMP 単独時と差のない阻止円直径を示した。したがつて, 以後の TMP の測定には, PABA 200 mg/L 添加培地を使用して, 併存する SMX の影響を除去し, TMP の抗菌活性を測定した。また TMP を pH 7.0 磷酸緩衝液にて希釈した場合と, 人血清および兔血清で希

図6 TMP 標準曲線 (カップ法)

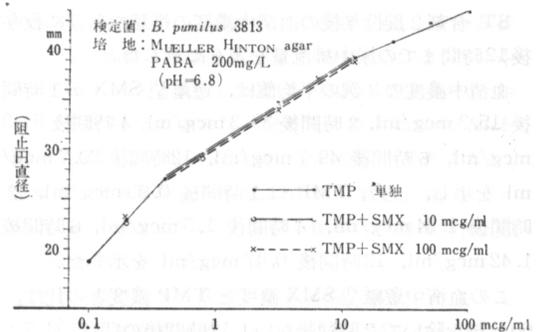


図7 TMP 標準曲線 (カップ法)

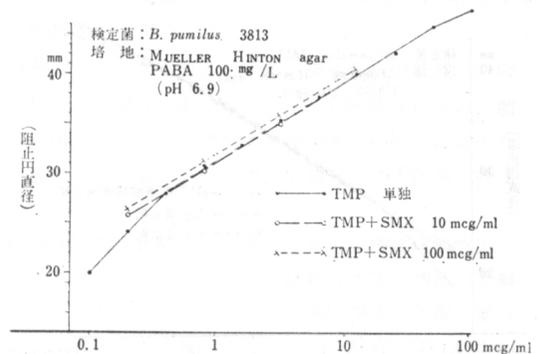


表6 ST合剤2錠 (SMX 800mg, TMP 160mg) 1回経口投与後の血清中濃度と尿中排泄量

年 齢	性 別	体 重 kg	薬 剤		血 清 中 濃 度 (mcg/ml)					尿 中 排 泄				
					1時間	2時間	4時間	6時間	12時間	0~6時間		6~12時間		
										濃度	排泄量	濃度	排泄量	
I	42	♂	60	SMX	Free	15	42	55	50	22	296 ^{mcg/ml}	72 ^{mg}	210 ^{mcg/ml}	74 ^{mg}
					Total	15	43	58	55	30				
				TMP	1.02	1.25	1.45	1.45	0.45	104	42	98	38	
II	34	♂	68	SMX	Free	13	36	50	46	19				
					Total	13	40	55	50	25				
				TMP	0.68	1.02	1.2	1.14	0.32					
III	30	♂	62	SMX	Free	18	40	58	53	21	315	66	280	68
					Total	18	43	64	59	26				
				TMP	1.1	1.45	1.86	1.68	0.64	96	36	92	30	
平均値				SMX	Free	15.3	39.3	54.3	49.7	20.7	305.5	69	245	71
				Total	15.3	41	59	54.7	27.0	602	135.5	655	194.5	
				TMP	0.93	1.24	1.5	1.42	0.47	100	39	95	34	

積した場合の標準曲線は、図8に示したようにほとんど差を認めないので、血清中および尿中濃度はいずれも磷酸緩衝液希釈の標準曲線により算出した。

ST合剤2錠投与後の血清中濃度の推移ならびに投与後12時間までの尿中排泄量を表6に示した。

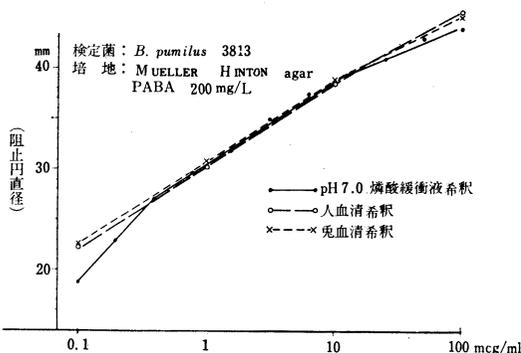
血清中濃度の3例の平均値は、遊離型SMXが1時間後15.3mcg/ml、2時間後39.3mcg/ml、4時間後54.3mcg/ml、6時間後49.7mcg/ml、12時間後20.7mcg/mlを示し、一方、TMPは1時間後0.93mcg/ml、2時間後1.24mcg/ml、4時間後1.5mcg/ml、6時間後1.42mcg/ml、12時間後0.47mcg/mlを示した。

この血清中遊離型SMX濃度とTMP濃度との比は、60分後を除いて2時間後ないし12時間後の間は、31.7:1~44:1を示した。SMXの化学的定量値は、SMX投

与11時間以内においては、生物学的活性値と大差がないとする成績⁵⁾もあるが、一方、血清蛋白との結合によって、生物学的活性値は、化学的に定量した遊離型SMX濃度の50%内外を示すとの成績⁶⁾もある。後者の成績をとれば、ST合剤投与後の血清中SMX、TMP濃度比は略20:1を示すこととなり、前述の*in vitro*でのSMXとTMPの併用効果を検討した場合の両薬剤配合比20:1に近い値である。

ST合剤投与後の尿中SMXおよびTMP濃度は2例の被検者について測定したが、投与時6時間までの遊離SMX濃度は平均305.5mcg/ml、一方、TMPは平均100mcg/ml、6時間~12時間では、遊離SMXは平均245mcg/ml、TMPは95mcg/mlと両薬剤の濃度比は略3:1を示す成績を得た。

図8 TMP標準曲線 (カップ法)



臨床成績

16例の内科系感染症にST合剤を投与し、臨床効果および副作用について検討を加えた。

表7に投与対象とその疾患名、起炎菌、ST合剤投与量、治療効果ならびに副作用を一括表示した。ST合剤の投与は、いずれも1日量を2分割し、12時間毎に経口投与した。なおST合剤1錠中にはSMX 400mg、TMP 80mgを含有する。

臨床効果の判定は、臨床症状の速やかな消失とともに起炎菌の消失をみたもの、起炎菌の把握が不確実な症例においてもST合剤投与後、臨床症状が急速に消失し、投与中止後も再燃をみないものを著効(+)とし、症状

表7 臨床成績

症例番号	氏名	年齢	性別	疾患名	合併症 (基礎疾患)	起炎菌	1日 投与量	投与 回数	効果	副作用
1	M. K.	20	♀	急性咽頭炎	—	?	4 T	5日	++	—
2	K. K.	20	♀	〃	—	?	〃	5	++	—
3	M. T.	20	♀	〃	—	?	〃	4	+	発疹
4	H. E.	23	♀	〃	—	?	〃	3	—	—
5	I. A.	58	♀	急性気管支炎	糖尿病	?	〃	7	—	—
6	F. K.	52	♀	気管支拡張症	—	<i>Klebsiella</i>	〃	21	+	—
7	N. I.	19	♀	〃	—	<i>Klebsiella</i>	〃	1.5	?	発疹
8	K. Y.	26	♀	〃	—	<i>Haemophilus</i>	〃	14	—	—
9	F. S.	60	♀	〃	副鼻腔炎	<i>E. coli</i>	〃	14	+	食欲不振
10	S. U.	60	♂	肺化膿症	—	<i>Staph. aureus</i>	6 T	20	++	—
11	T. T.	43	♂	〃	肺 癌	<i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas</i>	〃	35	+	—
12	A. R.	65	♂	〃	縦隔腫瘍	<i>Klebsiella</i>	4 T	60	+	—
13	M. S.	61	♀	急性膀胱炎	ネフローゼ症候群	<i>E. coli</i>	〃	8.5	++	—
14	K. M.	59	♀	〃	糖尿病	<i>Klebsiella</i>	〃	6	++	—
15	K. M.	59	♀	〃	〃	<i>Enterobacter</i>	〃	10	+	—
16	H. M.	42	♀	慢性膀胱炎	〃	<i>Klebsiella</i>	〃	7	+	—

の改善をみても起炎菌の消失をみないもの、症状、起炎菌ともに消失しても、ST合剤投与中止後速やかに再燃をみたもの、起炎菌の把握が不確実な症例においても、薬剤投与後自然治癒の程度をこえて症状改善をみたものを有効(+)と判定し、症状の改善を認めないものを無効(-)、何らかの理由により効果判定困難なものを判定不能(?)とした。

全症例16例中、著効5例、有効7例、無効3例、判定不能1例であり、著効、有効を併せた有効率は76.5%である。

以下、個々の症例について概略の経過を記載する。

症例1, 症例2 いずれも急性咽頭炎であるが、ST合剤投与翌日より、咳嗽、咽頭痛、全身倦怠感、発熱、咽頭発赤等の自覚所見は消失し、著効と判定した。

症例3 咽頭痛、鼻汁、咳嗽あり。ST合剤を投与した。投与3日後には咽痛の消失をみたが、投与4日目より顔面にじんま疹様発疹を認めたのでST合剤の投与を中止した。なお発疹はST合剤投与中止によつて消失した。

症例4 咽頭痛、咽頭発赤、38°C内外の発熱あり。ST合剤を投与、体温は37.2°C内外に下降したが、3日後もなお咽頭痛が持続し、咽頭発赤も軽快せぬため無効と判定、他剤に変更した。

症例5 糖尿病コントロール中、咳嗽、喀痰、咽頭痛、頭痛を訴え、体温37°C、咽頭発赤著明。ST合剤7日間投与を行なつたが、症状の改善を認めなかつたため

無効と判定した。

症例6 約2年前より膿性、時に血性痰が持続、時々発熱あり。喀痰より*Klebsiella*を分離した。ST合剤投与により、喀痰は非膿性となり、血痰は消失、喀痰中*Klebsiella*も消失したが、喀痰量の減少は認められなかつた。ST合剤投与中止後、間もなく再び喀痰中*Klebsiella*が出現し、中止3週間後には、症状の再燃をみた。

症例7 3カ月前より咳嗽、喀痰が持続、喀痰より*Klebsiella*を分離した。ST合剤2錠ずつ3回服用後、頸部に発疹出現のため服用を中止した。

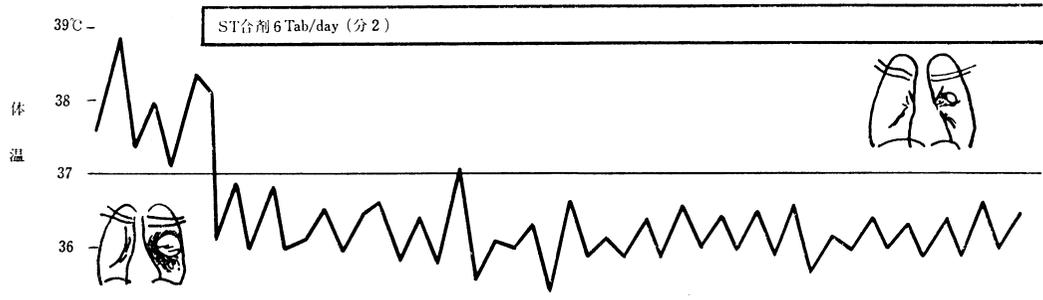
症例8 数年前より咳嗽、喀痰持続、喀痰より主としてグラム陰性桿菌を分離、適合抗生剤の投与により、一時的な症状軽快をくり返していた患者である。症状の悪化とともに喀痰中に*Haemophilus*を検出した。ST合剤2週間投与継続したが、症状改善せず、喀痰中*Haemophilus*も残存した。

症例9 2~3年前より咳嗽、膿性喀痰が持続し、時々発熱する気管支拡張症である。ST合剤投与により、膿性は非膿性となり、喀痰中*Escherichia coli*も消失したが、食欲不振を来たしたため、2週間でST合剤の投与を中止した。

症例10 約20日前より咳嗽、悪臭ある膿性喀痰喀出。漸次喀痰量は増加し、その他の症状も次第に増悪。左胸痛出現。39°C内外の発熱が持続。某医受診、加療を受けたが症状改善せず当科へ入院した。入院時100~150mlの悪臭ある膿性喀痰を連日喀出し、38~39°Cの発熱、胸

図9 症例10

60才 ♂ 肺化膿症



喀痰量ml	100	100	100	150	100	150	100	150	110	80	90	50	20	10	20	50	20	30	30	40	50	50	50	20
喀痰性状	膿	膿	膿	膿	膿	膿	膿	膿	膿	膿	膿	膿	膿	粘膿	粘	粘	粘	粘	粘	粘	粘	粘	粘	粘
喀痰悪臭	#	#	#	#	#	#	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数	14000				11000				9000				8800				6100							
血沈(1時間値)	112				85				56				17											

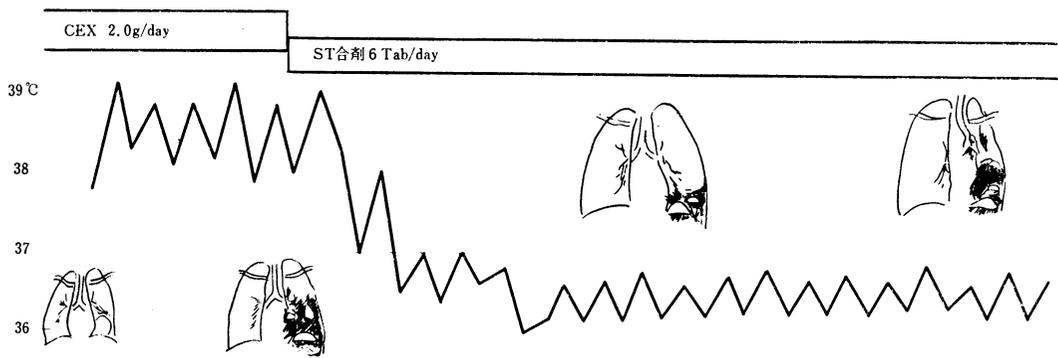
喀痰分離菌

Staph. aureus
Haemophilus
α-hemolytic strept.
Neisseria

α-hemolytic strept.
Neisseria

図10 症例11

43才 ♂ 肺がん+肺化膿症



喀痰量	60	50	50	75	170	210	140		65	100		
喀痰性状	膿	膿血	膿血	膿血	粘膿	粘膿	粘膿		粘膿	粘膿		
咳 嗽	#	#	#	#	#	#	±	±	+	±	±	±
胸 痛	#	#	#	#	+	+	-	-	-	-	±	-
白血球数	17400				10800				11200		8100	
血沈(1 ^h)	90				51				26			

喀痰分離菌

Proteus mirab.
Pseudomonas
α-streptoc.
Neisseria

α-streptoc.
Neisseria

部レ線像にて、右中野に空洞を含んだ滲出性陰影を認め、喀痰中に *Staphylococcus aureus* を起炎菌として認めた。ST 合剤投与翌日より、図9に示したように下熱し、喀痰の悪臭も急速に消失し、ST 合剤投与開始後、約10日目には喀痰非膿性となり、白血球数、赤沈値も漸次正常化し、起炎菌も消失、胸部レ線像も著明に改善した。

症例11 約6カ月前より咳嗽、喀痰が持続し、3カ月前より時々発熱、気管支拡張症あるいは肺炎などと診断されて治療中、左肺下野に空洞3コ出現。39°C内外の発熱が持続するため CEX 1日 2g の経口投与をうけていたが、無効、喀痰より *Proteus* および *Pseudomonas* を分離した。ST 合剤投与翌日より、図10に示したように下熱し始め、4日後にはまったく無熱となり、膿性喀痰も消失した。喀痰中の *Proteus* および *Pseudomonas* も消失、赤沈値も改善したが、胸部レ線像は、左下葉の膨張不全像を来した。なおこの症例は、その後気管支鏡検査によつて、肺癌の存在を確認した。

症例12 縦隔腫瘍に対して、ベータートロン照射中、右肺上葉の肺化膿症を合併。40°C内外の発熱、咳嗽、喀痰、右胸痛を訴え、喀痰より *Klebsiella* を分離した。CER 1日 3g の筋注を行なつたが、発熱継続、症状の軽快を認めないため、ST 合剤の投与に変更したところ、翌日より下熱し、一般状態の改善をみた。しかしながら、ST 合剤投与約50日後に再び発熱、症状の悪化をみた。

症例13 残尿感、尿意頻度を訴え、尿中白血球無数 $10^6/\text{ml}$ 以上の *Escherichia coli* を認め、ST 合剤投与により急速に自覚症状消失、尿中白血球および *Escherichia coli* も消失した。

症例14 糖尿病コントロール中、頻尿、残尿感あり。尿中白血球多数、*Klebsiella* を $10^6/\text{ml}$ 以上に検出、ST 合剤投与によつて *Klebsiella* 消失、尿中白血球も激減した。

症例15 症例14と同一症例であるが、前回治療、約2週間後に再び同様の症状が出現し、尿より *Enterobacter* を $10^6/\text{ml}$ 以上に検出、ST 合剤投与によつて自覚症状は軽快したが、尿中白血球はなおかなり残存した。尿中 *Enterobacter* は消失した。

症例16 約1年前より残尿感持続し、時々発熱あり。尿中白血球多数、*Klebsiella* を $10^6/\text{ml}$ 以上に検出。ST 合剤の投与を行なつたが、自覚症状、尿所見の改善を認め得なかつた。

以上の臨床成績より明らかなように、ST 合剤は、従来サルファ剤の投与対象と考えられていた軽症感染症のみならず、肺化膿症のような、重症感染症に対しても、

かなりすぐれた効果をもたらすものようである。特に本合剤の奏効する場合には、かなり速やかにその効果の出現が認められ、他の抗生物質に無効の症例に対しても、効果の認められる場合の少なくないことが注目される。特に3例の肺化膿症においては、ST 合剤投与開始後、極めて速やかに下熱することが認められ、本合剤に抗菌作用以外に、下熱作用があるのではないかと疑われるような成績であつた。

近年、サルファ剤に対する耐性菌の増加、一方では、多くのすぐれた抗生物質の出現によつて、重症感染症に対してサルファ剤単独により治療を行なうことが皆無の状態であり、直接 SMX 単独の臨床効果と、ST 合剤の臨床効果を、肺化膿症のような重症感染症において比較することは不可能であるが、少なくとも、今回得られた ST 合剤の臨床効果は、かなりすぐれたものといえよう。

副 作 用

臨床成績の項で記載したように、臨床使用16例中、2例に発疹、1例に食欲不振を認めた。

発疹の2例は、いずれも ST 合剤の投与中止によつて、自然に消退した。

以上の3例のほか、自覚的に何らの副作用は認められず、症例9～16の8例については ST 合剤投与前後に末梢血液像、尿、肝機能および腎機能を検査したが、いずれも ST 合剤投与の影響は認められなかつた。

ま と め

SMX と TMP の合剤について検討を行ない、以下の成績を得た。

1) 病巣分離ブドウ球菌30株、大腸菌24株、肺炎桿菌18株、変形菌9株について、SMX、TMP および両剤配合時の抗菌力を測定した結果ブドウ球菌では29株、大腸菌は22株、肺炎桿菌は14株、変形菌は5株について *in vitro* における SMX と TMP の抗菌力の相乗作用が認められた。

2) ST 合剤2錠（1錠中 SMX 400mg、TMP 80mg）1回経口投与後の血清中 SMX および TMP 濃度は、投与2時間ないし6時間後にわたつて、遊離型 SMX はほぼ 40～50 mcg/ml を、TMP は 1.24～1.5 mcg/ml を維持し、12時間後には、やや低下して遊離 SMX は略 20 mcg/ml、TMP は 0.47 mcg/ml を示した。

投与後12時間までの尿中遊離 SMX 濃度はほぼ 250～300 mcg/ml、TMP は 95～100 mcg/ml を示した。

16例の内科系感染症に ST 合剤を投与し、著効5例、有効7例、無効3例、判定不能1例の成績を得た。肺化膿症3例中1例著効、2例有効と、重症感染症にもすぐ

れた効果を示すことが注目された。

16例中2例に発疹, 1例に食欲不振を認めた以外, 他に特記すべき副作用は認められなかつた。

文 献

- | | |
|--|---|
| <p>1) DARRELL, J. H. <i>et al.</i> : Trimethoprim : laboratory and clinical studies. <i>J. Clin. Path.</i> 21 : 202, 1968</p> <p>2) BUSHBY, S. R. M. <i>et al.</i> : Trimethoprim, a</p> | <p>sulphonamide potentiator. <i>Brit. J. Pharmac. Chemotherapy</i> 33 : 72, 1968</p> <p>3) SCHWARTZ, D. E. <i>et al.</i> : Assay and pharmacokinetics of trimethoprim in man and animals. <i>Postgraduate Med. J. Suppl.</i> 45 : 32, 1969</p> <p>4) 酒井克治ほか : 最新医学 14 : 842, 1959</p> <p>5) 岡本三郎 : 最新医学 15 : 1882, 1960</p> <p>6) 酒井克治ほか : 最新医学 14 : 3139, 1959</p> |
|--|---|

STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT : BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL INVESTIGATION

FUMIO MIKI, TAKASHI IWASAKI, MITSURU AKAO, TATSUO OZAKI, HIROSHI SUGIYAMA, MEGURU HADA, TOMOKAZU ASAI, MICHIHIDE KAWAI and KENZI KUBO

First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

(Director : Prof. KENZO SHIOTA)

TOMOTUGU HIGASHI

Second Department of Internal Medicine, Osaka Municipal Momoyama Hospital

This investigation evaluated bacteriological activities, human pharmacokinetic profile and therapeutic effects of sulfamethoxazole (SMX) and trimethoprim (TMP) in combination.

Bacteriological : Antibacterial activities of SMX and TMP, alone and in combination were studied in clinically isolated strains; *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Proteus* organisms. The potentiation of activities by combination *in vitro* was demonstrated in 29 of the 30 strains of *Staphylococcus aureus*, 22 of the 24 strains of *Escherichia coli*, 14 of the 18 strains of *Klebsiella* and 5 of the 9 strains of *Proteus* organisms.

Pharmacokinetic : Three healthy adults received a single oral dose of 2 tablets of SMX-TMP combination product (400 mg SMX and 80 mg TMP per tablet). Drug concentrations in the serum specimens, 2~6 hours following the drug administration ranged between 40 and 50 mcg/ml for free SMX and 1.24~1.5 mcg/ml for TMP. The concentrations of free SMX in the serum was approximately 20 mcg/ml and that of TMP averaged 0.47 mcg/ml at 12 hour post-dosing. The concentrations of free SMX in the urine during the first 12 hours remained approximately 250~300 mcg/ml and those of TMP in the range of 95~100 mcg/ml.

Clinical : SMX-TMP combination product was therapeutically tried in 16 patients. Of these 16 patients, excellent response was achieved in 5, effective response in 7 and no response in 3. A trial in 1 patient was judged as not evaluable. Of interest was the response of 3 patients with serious pulmonary infections, 1 of these achieved remarkable response and the remaining 2 were satisfactory responders. Unwanted reactions included exanthema in 2 and anorexia in 1 patient.