

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する 2, 3 の実験

河盛勇造・西沢夏生

国立泉北病院内科

緒 言

Trimethoprim (TMP) をサルファ剤または抗生物質と併用した場合、抗菌作用を増強し得る事実については、REISBERGら¹⁾、GRUENEGERGら²⁾による基礎的研究ならびにDARRELLら³⁾の実験的および臨床的研究をはじめ、多数の成績が報告されており、ことに1969年にはTMPとサルファ剤併用による相乗効果に関するカンファレンスが、ロンドンで開催されている⁴⁾。

私どももTMPとsulfamethoxazole (SMX)の合剤の提供を受けたので、これら両剤単独の抗菌作用と、両者併用によるそれを比較するとともに、合剤内服後の患者血清の抗菌作用を、SMX単独投与後と対比検討したので、それらの成績を報告することとした。

大腸菌に対する SMX, TMP 各単独
ならびに併用による発育阻止効果

大腸菌 NIHJ 株および患者由来の田中株を用い、glucose-SIMMONS 液体培地に 5 代継代後、各剤を種々濃度に含有せしめた。

glucose-SIMMONS 寒天培地上に画線培養し、24 時間後に集落の発生を観察判定した。

表 1 大腸菌に対する SMX, TMP 単独および併用の MIC (mcg/ml)

菌 株	単独時 MIC		併用時 MIC SMX+TMP	併用：単独比	
	SMX	TMP		SMX	TMP
NIHJ	6.25	0.156	1.56+0.078	1/4	1/2
田 中	12.5	0.625	3.12+0.078	1/4	1/8

その結果は表 1 に示したとおりで、SMX 単独の MIC は 6.25~12.5 mcg/ml であり、また TMP の MIC は 0.156~0.625 mcg/ml であったが、両者を併用した場合は SMX の 1/4 と TMP の 1/2 ないし 1/8 の濃度において発育阻止を来し得ることが知られた。すなわち試験管内においては、SMX と TMP の併用は大腸菌に対する抗菌力を、相乗的に増強すると言い得る。

SMX 単独および SMX-TMP 合剤投与後
血清の大腸菌に対する抗菌作用

次に SMX-TMP 合剤を投与した患者の血清の、大腸菌に対する抗菌力を、SMX 単独投与後と比較検討した。

大腸菌株は前記 2 株を用いた。抗菌効果の検討には、まず血清を glucose-SIMMONS 液体培地によつて 4 倍ないし 128 倍まで倍数希釈し、その各 5 ml に各菌株の液体培地 18 時間培養 100 倍希釈液 0.1 ml を接種して 24 時間孵温においた後、各培地にメチルレッド液を滴下して培地の赤変によつて菌の増殖を判定した。

別に同一血清希釈液に菌液を接種した後 4, 8 および 24 時間後に各 0.1 ml をとり、中性寒天平板上に定量培養して、発生集落数を数えた。ともに投与前血清を対照とした。

すなわち前者の方法によつて、血清の静菌作用を、また後者によつて大腸菌の増殖曲線に対する影響を知り、殺菌作用を推測し得ると考える。

検討は 3 症例について行ない、各々に SMX 単独および合剤を投与し、それぞれ 4 時間後に採血して血清を実験に供した。なお SMX は 800 mg、合剤には SMX 800 mg および TMP 160 mg を含有している。

成績は表 2 のように、指示菌として何れの菌株を用いた場合も、また 3 症例ともに、SMX 単独投与後血清と、TMP 併用投与後血清との間に、大腸菌の発育阻止効果に差が見られなかった。

また症例 1 および 2 の投与 4 時間後血清について、大腸菌接種 4, 8 および 24 時間後の菌数を定量培養によつて調べた成績は、図 1 (a) および (b) に示している。

すなわち症例 1 では、4, 8 および 16 倍希釈ともに、NIHJ 株接種 4 時間後では SMX 単独および TMP 併用間に菌数の差をみないが、8 および 24 時間後では併用後血清で、ほぼ 10 分の 1 程度の菌数減少が見られている。さらに田中株接種の場合は、4 および 8 倍希釈において 4 および 8 時間後に合剤投与後血清は、単独投与後血清よりも 1/100 程度に菌数が少なかった。

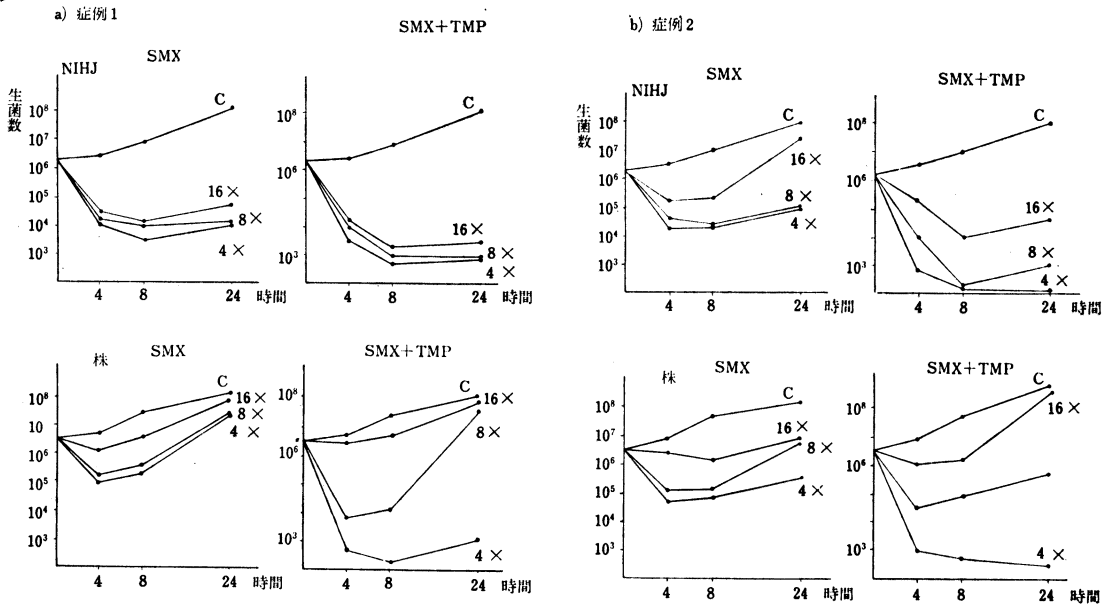
症例 2 についても同様で、両菌株接種後共に、各時間

表2 SMX 単独および SMX-TMP 合剤投与後血清の静菌力

NIHJ 株	SMX 800 mg MIC.....3.13 mcg/ml							SMX 800 mg + TMP 160 mg MIC.....S 1.56 + T 0.078 mcg/ml							
	血清希釈倍数								血清希釈倍数						
症 例	C	4×	8×	16×	32×	64×	128×	C	4×	8×	16×	32×	64×	128×	
I ♀ 43歳 57kg	++	-	-	-	-	+	++	++	-	-	-	-	+	++	
II ♀ 64歳 50kg	++	-	-	±	+	++	++	++	-	-	±	+	++	++	
II ♂ 34歳 50kg	++	-	-	±	+	++	++	++	-	-	±	+	++	++	

株	MIC.....12.5 mcg/ml							MIC.....S 3.13 + T 0.078 mcg/ml							
	血清希釈倍数								血清希釈倍数						
症 例	C	4×	8×	16×	32×	64×	128×	C	4×	8×	16×	32×	64×	128×	
I ♀ 43歳 57kg	++	-	±	+	+	++	++	++	-	±	+	+	++	++	
II ♀ 64歳 50kg	++	-	±	+	++	++	++	++	-	±	+	+	++	++	
III ♂ 34歳 50kg	++	-	±	+	++	++	++	++	-	±	+	++	++	++	

図1 SMX 単独および SMX-TMP 合剤投与後血清の殺菌作用



培養後菌数が、合剤投与後に明らかに少数であった。

総括および考案

以上述べたとおり、私どもが行なった実験では、TMP を SMX に併用した場合、試験管内においては SMX 単独よりも、強い大腸菌発育阻止作用が認められた。すなわち SMX 単独では 6.25 ないし 12.5 mcg/ml の MIC が得られたのに対し、TMP をその MIC の 1/2 ないし 1/3 加えることにより、単独時の 1/4 の SMX 濃度で発育阻止効果が証明されたのである。

しかし他方、SMX 単独 800 mg の内服と、これに TMP 160 mg を併用内服せしめた後、それぞれ 4 時間の血清について大腸菌の発育阻止作用を検討した結果は、3 症例ともに NIHJ 株に対しては 16 倍または 32 倍、株に対しては 8 倍希釈までに効果を認め、単独投与後および併用時の間にまったく差をみなかつたのである。ただこれらの血清について、大腸菌接種後の菌数推移を定量培養によって観察すると、併用後血清において 1/10 ないし 1/100 程度少なく、単独投与後血清よりも殺菌効果が多少強いことが認められた。

投与した薬剤が、SMX 800 mg と、これに TMP 160 mg を付加した合剤であるから、この差を相乗作用と言うべきか、あるいは相加作用と解すべきかは、さらに検討を要すが、この両剤の併用が SMX 単独よりも、生体内における大腸菌に対する殺菌作用を幾分増強していることは、確実と言えよう。

ただし、試験管内で証明されている両剤併用による相当強い相乗効果にくらべて、併用投与後血清の抗菌力は、それ程強力とは考えられない。少なくとも発育阻止効果に関しては、単独投与時とまったく同程度であつたわけで、このような試験管内実験の成績と、投与後血清についての抗菌力の検討結果が、必ずしも一致していないことの原因については明らかではなく、今後の研究を要すると考える。

摘 要

TMP を SMX に併用した場合、試験管内においては、大腸菌に対する発育阻止作用を、各単独使用時よりも増強し得た。

SMX-TMP 合剤を内服せしめた患者の血清は、同一患者に SMX 単独投与した後の血清と、ほぼ同程度の大

腸菌発育阻止作用を有するに過ぎなかつたが、大腸菌の増殖曲線に対する影響は合剤投与後血清が強く、殺菌作用が多少強いことが推測された。

本報告の概要は、第19回日本化学療法学会総会（昭和46年6月、東京）において発表した。

文 献

- 1) REISBERG, B.; J. HERZOG & L. WEINSTEIN: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 424, 1966
- 2) GRUNEBERG, E. & W. F. DELORFNZO: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 430, 1966
- 3) DARRELL, J. H.; L. P. GARROD & P. M. WATERWORTH: *J. Clin. Path.* 21: 202, 1968
- 4) The synergy of trimethoprim and sulfonamides; *Proceedings of a conference held on Friday, May 9, 1969 at the Royal College of Physicians, London*

STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT

YUZO KAWAMORI and NATSUO NISHIZAWA

Department of Internal Medicine, Senboku National Hospital

The growth inhibitory activity of sulfamethoxazole (SMX) against *Escherichia coli in vitro* was potentiated by the addition of trimethoprim (TMP). The growth inhibitory activity (*Escherichia coli*) of sera of a patient following oral administration of SMX-TMP combination product was similar to that of the same patient after a dose of SMX alone. However, the effect of the sera on *Escherichia coli* reproduction curve was more potent with those following administration of SMX-TMP combination product than with those after SMX alone, indicating potentiation of the bactericidal activity by the combination.