

## 小児科領域における Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の 基礎的ならびに臨床的検討

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

大阪医科大学小児科

今日、細菌性感染症に対するサルファ剤の治療価値は多くの新しい抗生物質の発見と細菌の薬剤耐性獲得という点からも極めて低下していることは事実であろう。しかしながら、今日までサルファ剤に対する再検討も決して忘れられてはいなかつたが、主として吸収、排泄の面での検討が行なわれ、その結果、少量の投与量でよくかつ体内半減期の長い、いわゆる long acting sulfonamides が開発されてきた。しかしながら、その抗菌力については従来のものに比しとくにすぐれた点は見出されなかつた。ところが sulfamethoxazole (SMX) にジアミノピリミジン系の誘導体である trimethoprim (TMP) を配合した新しい抗菌剤が開発され、1969年の第6回国際化学療法学会においても海外より多くの有効成績が報告された。今度本邦においても sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST合剤) が検討されるようになった。SMX は本邦にて開発され、わが国のみならず、後に欧米でも広く使用されている。ところで本合剤は SMX と TMP を 5 : 1 に配合したものである。

本剤の作用機序は2種の薬剤による菌の核酸合成阻害であるとされている。すなわち SMX はパラアミノ安息香酸と dihydropteroate から dihydrofolic acid への

合成過程を阻害し、TMP は dihydrofolic acid から tetrahydrofolic acid への還元経路を阻害する。本合剤はこれら2剤の作用を合理的に組み合わせることにより抗菌力の相乗化を意図して作られたもので、哺乳動物での代謝阻害は少なく、細菌に対しては選択的に作用するといわれている。

著者らは今度本合剤を使用する機会を得て小児科領域においてその基礎的ならびに臨床的検討を行なつたのでその成績について述べる。

### 抗 菌 力

感受性測定は希釈平板法で行なつた。すなわち、菌は MUELLER-HINTON broth (Difco) pH 7.4 を用い 37°C 18時間培養で増菌し、グラム陽性菌は100倍に、グラム陰性菌は1000倍に生理食塩水をもつて希釈し、感受性試験用菌液とした。感受性試験培地としては、MUELLER-HINTON agar (栄研) に 7.5% 溶血性馬血液を加えたもの (pH 7.4) を使用した。

まず coagulase 陽性 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* の SMX, TMP に対する感受性をみると *Staphylococcus aureus* 31株では SMX 感受性分布ピークは 400 mcg/ml 以上で 31株中 26株が 200 mcg/ml

表1 *Staph. aureus*, *E. coli* の SMX, TMP に対する感受性

#### *Staph. aureus*

|     | 株数 | M I C (mcg/ml) |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |     |    |
|-----|----|----------------|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|----|
|     |    | 0.1            | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 |    |
| SMX | 31 |                |     |      |      |      |      | 2    | 2    | 1  |    |     |     | 11  | 15 |
| TMP | 31 | 1              | 20  | 9    | 1    |      |      |      |      |    |    |     |     |     |    |

*Staph. aureus* 209-P : SMX 12.5 mcg/ml, TMP 0.39 mcg/ml

#### *E. coli*

|     | 株数 | M I C (mcg/ml) |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |      |
|-----|----|----------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|------|
|     |    | 0.05           | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | ≥400 |
| SMX | 23 |                |     |     |      |      |      | 1    | 2    |      |    |    |     |     | 20   |
| TMP | 23 | 4              | 8   | 5   | 5    | 1    |      |      |      |      |    |    |     |     |      |

*E. coli* NIHJ JC-2 : SMX 6.25 mcg/ml, TMP 0.2 mcg/ml

以上濃度でないと発育阻止されなかつた。一方、TMPの抗菌力はすぐれ、全株 0.78 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止され感受性分布ピークは 0.2 mcg/ml であつた。

*Escherichia coli* 23 株については SMX では 23 株中 20 株が 400 mcg/ml 以上濃度でないと発育阻止されないが TMP では全株 0.78 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止され、感受性分布ピークは 0.1 mcg/ml であつた。

次に *Staphylococcus aureus* に対する ST 配合の抗菌力と SMX, TMP 配合比の関係をみると SMX : TMP 配合比 10 : 1 では ST の MIC は 3.13 mcg/ml 以下でピークは 3.13 mcg/ml にみられる。しかし、配合比 20 : 1 で MIC 6.25 mcg/ml のものは 31 株中 10 株、30 : 1 では 23 株となり、ST 混合物中の TMP の比率が増す程抗菌力はつよくなる。

*Staphylococcus aureus* の SMX-TMP 混合(20 : 1)と SMX ならびに TMP に対する感受性相関では SMX 感受性菌に対しては ST 配合により MIC は SMX 単独より  $2^3 \sim 2^4$  倍強くなる。すなわち、SMX-TMP 配合の SMX と SMX 単独をくらべた場合、配合により SMX の MIC は  $2^3 \sim 2^4$  倍強く現われる。SMX 耐性菌に対する SMX の MIC は配合により SMX 単独より  $2^6 \sim 2^7$  倍増強される。

TMP については SMX の場合と異なり混合物としての抗菌力は TMP 単独より  $1/2^4 \sim 1/2^5$  と弱くなる。しかし、混合物中の TMP のみの MIC は TMP 単独より若干小さくなつてゐる。

*Escherichia coli* に対する ST 配合の抗菌力と SMX : TMP 配合比をみると *Escherichia coli* では *Staphylococcus aureus* にくらべ配合比 10 : 1 と 20 : 1 の間の抗菌力の差は少なく、30 : 1 の配合比で SMX-TMP 配合として 10 : 1, 20 : 1 の場合より 1 ~ 2 濃度段階抗菌力は弱くなる。さらに SMX, TMP 配合比 20 : 1 における ST 混合物と SMX, TMP 単独に対する感受性相関を検討すると *Staphylococcus aureus* の場合よりバラツキが大きかつた。しかし、SMX 感受性菌では ST 配合により MIC は SMX 単独より  $2^3 \sim 2^4$  強くなる。

SMX 耐性菌では ST 配合の MIC は SMX 単独より  $2^6 \sim 2^{12}$  倍、すなわち平均  $2^{10}$  倍以上強くなる。混合物の抗菌力は TMP 単独のそれより  $1/2^3 \sim 1/2^4$  と弱くなる。しかし ST 混合物中の TMP のみの MIC は TMP 単独の場合より  $1/2^3 \sim 1/2^4$  と低下し、この点が *Staphylococcus aureus* のときと異なつてゐる。

臨床使用成績

小児各種細菌性感染症、すなわち扁桃炎 5 例、咽頭炎 6 例、咽頭炎・気管支炎 2 例、咽頭炎・気管支炎・顎下リンパ節炎 1 例、咽後膿瘍・顎下リンパ節炎 1 例、猩紅熱、細菌性

図1 *Staph. aureus* に対する ST 混合の抗菌力と SMX : TMP 配合比

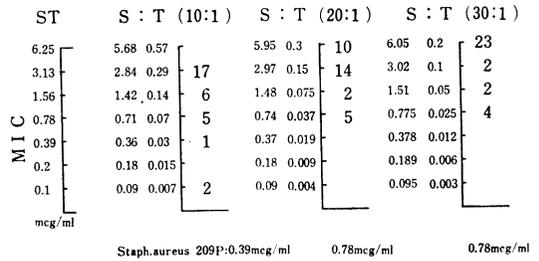


図2 *Staph. aureus* の SMX, TMP 混合と SMX ならびに TMP に対する感受性相関

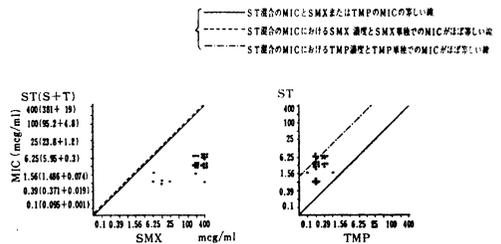


図3 *E. coli* に対する ST 混合の抗菌力と SMX : TMP 配合比

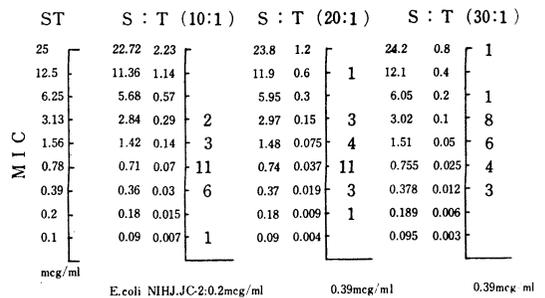
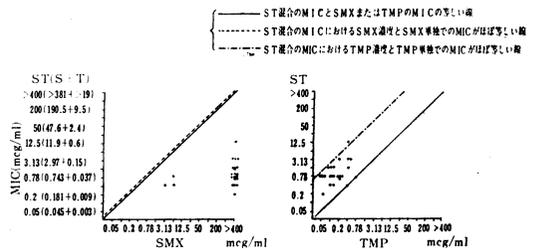


図4 *E. coli* の SMX, TMP 混合と SMX ならびに TMP に対する感受性相関



赤痢各々1例, 計17例に対して本剤の投与を試みた。対象年齢は8ヵ月~10才2ヵ月, 1日投与量は3~4錠(1錠中 SMX 400 mg TMP 80 mg 含有)ないし7~15 ml (1 ml 中 SMX 40 mg TMP 8 mg 含有)で SMX 280~800 mg, TMP 56~160 mg, 投与剤型は錠剤12例,

水剤5例である。そして1日2~3回に分け2~7日間投与した。臨床効果判定は気道感染症では, 投与後72時間までに菌消失し臨床症状の改善されたものを有効, 72時間へても症状の改善なきものを無効と判定した。その他の疾患においては菌の消失, 白血球数, 血沈値を指標

表2 ST合剤治療成績

| 症例 | 病名                  | 年齢<br>(才, 月) | 体重<br>(kg) | ST                               |    | 検出細菌   | 病状改善<br>までの日数 | 効果 | 副作用 |
|----|---------------------|--------------|------------|----------------------------------|----|--|---------------|----|-----|
|    |                     |              |            | 1日投与量                            | 期日 |  |               |    |     |
| 1  | 扁桃炎                 | 3,0          | 13.5       | 15ml<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg   | 4  | <i>Strept. hem.</i><br><i>Strept. viridans</i>   | 2             | 有効 | —   |
| 2  | "                   | 3,8          | 12.5       | 3 Tab.<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg | 4  | <i>Strept. viridans</i>                          | 2             | 有効 | —   |
| 3  | "                   | 5,1          | 17         | 3 Tab.<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg | 5  | <i>Strept. viridans</i>                          | 2             | 有効 | —   |
| 4  | "                   | 5,9          | 17         | 3 Tab.<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg | 6  | <i>Strept. viridans</i>                          | 2             | 有効 | —   |
| 5  | "                   | 10,2         | 35         | 4 Tab.<br>{ S 800 mg<br>T 160 mg | 4  | <i>Staph. epider.</i><br><i>Strept. viridans</i> | 3             | 有効 | —   |
| 6  | 咽頭炎                 | 1,9          | 11         | 7 ml<br>{ S 280 mg<br>T 56 mg    | 2  | <i>Strept. viridans</i>                          | 2             | 有効 | —   |
| 7  | "                   | 2,11         | 12         | 15ml<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg   | 5  | <i>Staph. aureus</i>                             | —             | 無効 | —   |
| 8  | "                   | 7,0          | 18         | 3 Tab.<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg | 6  | <i>Staph. aureus</i>                             | —             | 無効 | —   |
| 9  | "                   | 7,9          | 21         | 3 Tab.<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg | 5  | <i>Strept. viridans</i>                          | 2             | 有効 | —   |
| 10 | "                   | 12,3         | 32.5       | 4 Tab.<br>{ S 800 mg<br>T 160 mg | 4  | <i>Staph. aureus</i>                             | 3             | 有効 | —   |
| 11 | "                   | 14,2         | 41         | 4 Tab.<br>{ S 800 mg<br>T 160 mg | 4  | —  | —             | 無効 | —   |
| 12 | 咽頭炎・気管支炎            | 0,8          | 8.5        | 12ml<br>{ S 480 mg<br>T 96 mg    | 2  | <i>Staph. aureus</i><br><i>Strept. viridans</i>  | —             | 無効 | —   |
| 13 | "                   | 2,3          | 11         | 15ml<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg   | 3  | <i>Staph. aureus</i><br><i>Strept. viridans</i>  | 2             | 有効 | —   |
| 14 | 咽頭炎・気管支炎<br>顎下リンパ節炎 | 3,2          | 14         | 3 Tab.<br>{ S 600 mg<br>T 120 mg | 3  | <i>Strept. hem.</i><br><i>Strept. viridans</i>   | —             | 無効 | —   |
| 15 | 咽後膿瘍<br>顎下リンパ節炎     | 8,5          | 26.2       | 4 Tab.<br>{ S 800 mg<br>T 160 mg | 7  | <i>Staph. aureus</i><br><i>Strept. viridans</i>  | 3             | 有効 | —   |
| 16 | 猩紅熱                 | 4,6          | 16.5       | 4 Tab.<br>{ S 800 mg<br>T 160 mg | 5  | <i>Strept. hem.</i><br><i>Staph. aureus</i>      | 3             | 有効 | —   |
| 17 | 細菌性赤痢               | 7,5          | 18.0       | 4 Tab.<br>{ S 800 mg<br>T 160 mg | 7  | <i>Sh. sonnei</i>                                | —             | 無効 | —   |

とし、あわせて臨床症状の改善より効果を判定した。

小児細菌性感染症 17 例についてこの基準にしたがって効果を判定すると有効 11 例、無効 6 例で有効率 64.7%であった。疾患別では上気道感染症は 11 例中有効 8 例、無効 3 例で有効率 72.7%であるが下気道感染症では症例がなお少ないが有効率は低下している。淋巴節炎では 2 例中有効 1 例、無効 1 例、猩紅熱には有効であったが、細菌性赤痢は再排菌のため無効と判定した。

次に病巣よりの分離細菌と臨床効果の関係をみると表に示すように *Staphylococcus aureus* を検出した 6 例では有効 3 例、無効 3 例でこの 6 例中 3 例は *Streptococcus viridans* 混合感染症例で有効 2 例、無効 1 例であった。*Streptococcus hemolyticus* 検出症例は 3 例で、うち 2 例は各々 *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* の混合感染を認めたが、本菌検出症例は 3 例中 2 例有効であった。

なお *Streptococcus viridans* 検出症例 5 例は全例有効であったが *Shigella sonnei* を証明した赤痢症例は再排菌のため無効であった。

なお本合剤における TMP の臨床効果におよぼす影響を検出細菌の SMX 感受性とその臨床効果からみると表 5 のような結果がえられた。すなわち、分離菌 13 株中 SMX-TMP 感受性を検討した 11 株について SMX の MIC 0.78~12.5 mcg/ml を感受性株、400~800 mcg/ml 以上のものを耐性株として臨床効果をしらべた。なお TMP の MIC は *Streptococcus viridans* で 25,50 mcg/ml の 2 株を除けば 0.1~6.25 mcg/ml であった。*Staphylococcus aureus* では SMX 感受性菌によるものは 3 例とも有効、耐性菌の場合は 2 例とも無効、*Streptococcus hemolyticus* は 2 例とも感受性菌であったが、1 例有効、1 例無効で、無効例は *Streptococcus viridans* の混合感染があり、その MIC は SMX 100 mcg/ml, TMP 0.78 mcg/ml であった。*Streptococcus viridans* では SMX 感受性菌によるもの 1 例有効、耐性菌によるものは 3 例とも有効であった。

次に症例について経過の概要を述べる。

症例 7 急性咽頭炎 2 才 11 か月 女児

発熱 39.0°C 咳嗽、鼻汁の主訴で来院する。体温 38.3°C、咽頭発赤著明、白血球数 7700/mm<sup>3</sup>、咽頭炎の診断にて ST シロップ 1 日 15 ml (SMX 600 mg, TMP 120 mg) を投与した。翌日より咳嗽軽減し、体温も 36.4~36.6°C となつたが、投与 3 日目より再び発熱、咽頭発赤も軽快しなかつた。なお治療開始前の咽頭培養にて *Staphylococcus aureus* を検出、ST 感受性検査では、MIC は SMX 400 mcg/ml, TMP 0.78 mcg/ml であった。

表 3 疾患別臨床効果

|          | 症例数 | 有効 | 無効 | 有効率               |
|----------|-----|----|----|-------------------|
| 扁桃炎      | 5   | 5  |    | } 8/11<br>(72.7%) |
| 咽頭炎      | 6   | 3  | 3  |                   |
| 咽頭炎・気管支炎 | 2   | 1  | 1  |                   |
| 顎下淋巴節炎   | 2   | 1  | 1  |                   |
| 猩紅熱      | 1   | 1  |    |                   |
| 細菌性赤痢    | 1   |    | 1  |                   |
| 計        | 17  | 11 | 6  | 64.7%             |

表 4 検出細菌と臨床効果

| 検出細菌                           | 例数 | 有効 | 無効 |
|--------------------------------|----|----|----|
| <i>Staph. aureus</i> *         | 6  | 3  | 3  |
| <i>Staph. epidermidis</i> **   | 1  | 1  |    |
| <i>Strept. hemolyticus</i> *** | 3  | 2  | 1  |
| <i>Strept. viridans</i>        | 5  | 5  |    |
| <i>Sh. sonnei</i>              | 1  |    | 1  |
| (-)                            | 1  |    | 1  |

有効 無効

|                                |   |   |   |
|--------------------------------|---|---|---|
| * <i>Staph. aureus</i>         |   |   |   |
| * <i>Strept. viridans</i>      | 2 | 1 |   |
| ** <i>Staph. epidermidis</i>   |   |   |   |
| ** <i>Strept. viridans</i>     | 1 |   |   |
| *** <i>Strept. hemolyticus</i> |   |   |   |
| *** <i>Strept. viridans</i>    |   |   |   |
| *** <i>Strept. hemolyticus</i> |   |   | 1 |
| *** <i>Staph. aureus</i>       |   |   |   |

表 5 検出細菌の SMX 感受性と臨床効果

| 細菌                         | SMX 感受性 | 例数 | 有効 | 無効 |
|----------------------------|---------|----|----|----|
| <i>Staph. aureus</i>       | 感受性     | 3  | 3  |    |
|                            | 耐性      | 2  |    | 2  |
|                            | 未検      | 1  |    | 1  |
| <i>Strept. hemolyticus</i> | 感受性     | 2  | 1  | 1* |
|                            | 耐性      |    |    |    |
| <i>Strept. viridans</i>    | 感受性     | 1  | 1  |    |
|                            | 耐性      | 3  | 3  |    |
|                            | 未検      | 1  | 1  |    |

\* *Strept. viridans* 混合……SMX 耐性

\*\* SMX { 感受性……0.78~12.5 mcg/ml  
耐性……400~800 < mcg/ml

症例 8 急性咽喉炎 7才 女児

来院1週間前より発熱 38.9°C あり、食欲不振よく、咽喉痛を訴えていた。来院時体温 37.2°C、咽喉炎の診断にてST合剤1日3錠を投与した。

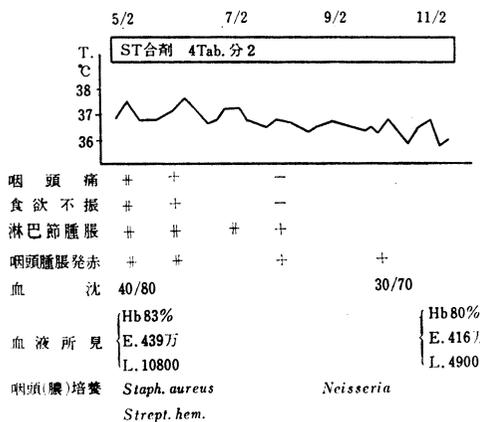
2日目には食欲も好転、体温も 37.0°C となつたが5日目再び発熱、咽喉発赤の改善なく6日間の投与で抗生物質に変更した。なお来院時白血球数 8600/mm<sup>3</sup>、血沈値1時間45、2時間65、咽喉培養にて *Staphylococcus aureus* を検出した。なお本菌に対する SMX, TMP の MIC は各々 800 mcg/ml 以上、0.2 mcg/ml であつた。

症例 15 咽後膿瘍、顎下淋巴節炎 8才5カ月 女児

来院1週間前より 37.8°C 発熱、咽喉痛よく顎下淋巴節腫脹する。来院時体温 36.7°C、咽喉発赤著明、咽喉圧迫により膿汁分泌を認める。

顎下淋巴節指頭大触知圧痛は著明であつた。ST合剤1日4錠投与、7日間継続した。投与2日間発熱は続き37°C 台であつたが、3日目より下熱。この頃より咽喉痛も著明に軽減し、淋巴節も縮少した。5日目には咽喉発赤も殆ど消失した。来院時白血球数 10800/mm<sup>3</sup>、血沈値1時間40、2時間80、咽喉膿汁より *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* を検出した。*Staphylococcus aureus* に対する SMX, TMP の MIC は各々 12.5 mcg/ml, 0.39 mcg/ml で投与4日目の培養では陰性であつた。

図5 症例15 8才5カ月 ♀ 26.2 kg  
咽後膿瘍、顎下淋巴節炎

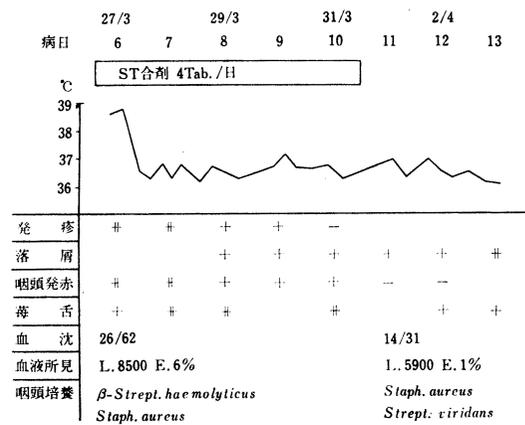


症例 16 猩紅熱 4才6カ月 男児

発熱、発疹にて来院した。来院時体温 38.6°C 全身に粟粒大の発疹あり、口囲蒼白をみとめた。咽喉発赤著明で、莓状舌あり、猩紅熱と診断。ST合剤1日4錠を投与した。白血球数 8500/mm<sup>3</sup> 白血球百分率では、好酸球8%, 血沈値1時間26、2時間62、ASLO値625T.U.,

咽喉培養にて  $\beta$ -*Streptococcus hemolyticus*, *Staphylococcus aureus* を検出した。ST合剤投与翌日より下熱、2日前より咽喉痛も軽くなり、発疹も減少、落屑を認めるようになった。4日目には落屑をみるのみで発疹消失、咽喉痛もなく、咽喉発赤も殆ど消失した。なお5日目の咽喉培養では *Streptococcus hemolyticus* 陰性、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* を検出した。白血球数 5900/mm<sup>3</sup>、好酸球1%となり、有効な経過をたどつた。

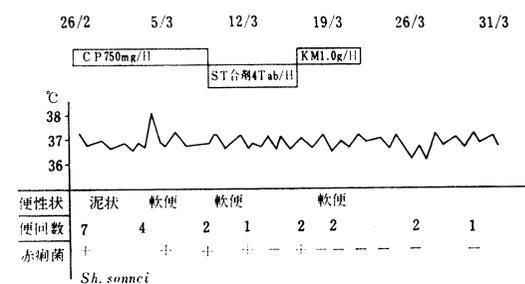
図6 症例16 ♂ 4才6カ月 猩紅熱



症例 17 細菌性赤痢 7才5カ月 女児

入院3日目より頻回の水様粘血便あり、来院時体温 37.4°C、便は液状で、血液はみとめられなかつた。糞便培養にて *Shigella sonnei* を検出。CP投与で便性状、回数の改善をみたが依然排菌が続くため、入院8日目よりST合剤1日4錠7日間投与した。投与5日目には一旦菌陰性となつたが、7日目再び排菌、そこでKM投与に変更、菌の陰性化を認めることができた。

図7 症例17 ♀ 7才5カ月 細菌性赤痢



副作用

内服は容易で、とくに副作用と思われる所見は認められなかつた。全例に投与前後の血液所見を検討したが異常所見はみられなかつた。

## むすび

今日、サルファ剤が ST 合剤という形でとり上げられ、その作用機序にみられる SMX と TMP が細菌の代謝過程における同一経路の相隣る 2 カ所を阻害して、核酸形成を抑制するという特徴が感染症治療効果にどのような影響を与えるか、もしそれがすぐれた効果にむすびつかならば、再びサルファ剤に新しい門戸が開かれたと考えてよいであろう。

すでに 1969 年 第 6 回国際化学療法学会において多くの ST 合剤の有効成績が発表されたことは記憶に新しい。今回の ST 合剤の SMX は本邦において開発され広く国内外で用いられているサルファ剤である。また本剤の SMX, TMP の配合比は細菌学的、動力学的、毒性および臨床成績などの結果から 5:1 になっている。

とくに各種細菌に対する抗菌力は SMX, TMP 配合により SMX 単独にくらべ著明に増強されている。著者の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* における成績でも同様に TMP 量が増し、SMX, TMP の配合の割合が 1:1 に近くなるほど抗菌力は強くなる。ただ著者の成績では *Staphylococcus aureus* の場合にくらべて *Escherichia coli* では SMX, TMP 配合比 10:1 と 20:1 の間に抗菌力に著明な差は見られなかつた。ところで本剤の吸収は速やかで、小児における ST 合剤 2 錠投与時の血中濃度推移をみても 2 時間に濃度ピークがあり 8 時間後でもなお free SMX 80 mcg/ml, TMP 1.5 mcg/ml 前後の値を示している。そして血中における SMX, TMP の活性型の濃度比は SMX:TMP 配合比 5:1 の製剤を内服した場合、ほぼ 20~30:1 となり、*in vitro* での抗菌力の増強効果の範囲に入っている。この点はさらに臨床成績においても確められており、HUGHES 等は慢性気管支炎を主とする気道感染症で GRUENEBERG 等は尿路感染症で SMX:TMP 配合差による臨床効果を検討し、5:1 の配合比で使用した場合最も臨床効果がすぐれていたと報告している。著者らの本剤使用成績は 17 例中有効 11 例、無効 6 例で有効 64.7% であつた。とくに上気道感染症についてみると臨床効果は 11 例中有効 8 例、無効 3 例となり有効率 72.7% となつている。

検出細菌の中で起炎菌と考えられる *Staphylococcus aureus* についてその SMX 感受性と臨床効果をみた成績からも SMX 耐性菌の場合全例無効で、有効例はすべて感性菌であつた。

中沢の *Escherichia coli* および *Staphylococcus aureus* による実験的感染に対する SMX, TMP および ST 混合物の効果実験成績において、*in vitro* 抗菌力がすぐれているわりには TMP 単独の抗菌成績は劣つているが抗菌力の強弱と抗感染のための TMP 投与量との間に

は相関関係がみられている。しかし、TMP 単独の抗感染効果はただ、TMP 抗菌力だけでなく、菌の種類によつても差があり *Escherichia coli* より *Staphylococcus aureus* のほうが抗感染効果が劣つており、また SMX 抗菌力にも関係があるのではないかも考えられる。このような成績をみると ST 合剤の研究においては従来の抗生物質の研究方針とは別の観点からみて、実施すべきであるとの印象を受ける。今後の臨床例の集積により起炎菌の種類、SMX および TMP の MIC と臨床効果の関係を分析していくべきであろう。

著者らは *Escherichia coli* 感染症に対する投与例をもたないため *in vitro* における SMX, TMP 配合効果の極めてすぐれた成績と *in vivo* でのこのような成績との差異点を明らかにすることは出来ないが、今後生体内における TMP の感染に対する動態を究める必要があろう。

副作用についてはこれまでの報告では一般に少なく、嘔吐、悪心、発疹、まれに可逆性貧血、白血球・血小板減少が指摘されている。著者らの症例では副作用と思われるものはみられていない。

サルファ剤に対する新たな認識の喚起と期待をもつて開発された本剤にはまだ検討されるべき点が多い。あくまで著者らの少数例の成績をもとに本剤の気道感染症に対する臨床効果をみた場合 SMX のそれとの間に大きい差があるように思えない。今後二重盲検法による成績にまたれるところが大きい。

## 文 献

- 1) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS: Trimethoprim, a sulfonamide potentiator. Brit. J. Pharma. Chemother. 33: 72~90, 1968
- 2) HOLL, K. M.: *In vitro*-Testung von Ro6-2580-9 bzw-11 mit dem Disc-Test. Chemother. 14: 30, 1969
- 3) BÖHNI, E.: Chemotherapeutic activity of the combination of trimethoprim and sulfamethoxazole in infection of mice. Postgrad. Med. J. 45: 18~21, 1969
- 4) HUGHES, D. T. D.: The successful treatment of pneumonia with a combination of trimethoprim and sulfamethoxazole. Progress Antimicro. Anticancer. Chemo. 1: 1002, 1970
- 5) GRUENEBERG, R. N. & R. KOLBE: Trimethoprim in the treatment of urinary infections in hospital. Brit. Med. J. 5643: 545

- ~554, 1969
- 6) BAM, W. J.; M. A. DEKOCK & A. EKSTEEN :  
Combination of trimethoprim and sulfamethoxazole (Bactrim) in the treatment of acute and chronic bronchitis. *Progress Antimicro. Anticancer Chemo.* 1:1004, 1970
- 7) 中沢昭三：第19回日本化学療法学会総会シンポジウム Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤。抄録集, 1971

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT IN PEDIATRICS

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI and YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

Experimental and clinical studies of sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination product have revealed the following results:

The assessment of bacterial sensitivity to SMX-TMP combination was made according to agar plate dilution method employing MUELLER-HINTON agar (pH 7.4) added with 7.5% hemolyzed horse blood. The sensitivity of most of coagulase-positive Staphylococcal strains was 400 mcg/ml or more. Twenty-six out of 36 strains demonstrated minimum inhibitory concentrations (MICs) in excess of 200 mcg/ml of SMX. The peak distribution of TMP sensitivity ranged in the area of 0.2 mcg/ml. Twenty of 23 *Escherichia coli* strains demonstrated MICs higher than 400 mcg/ml of SMX but the growth of all strains was inhibited by TMP concentrations less than 0.78 mcg/ml. The peak MIC distribution of SMX was found at 0.1 mcg/ml. The activity of SMX-TMP combination against *Staphylococci* was enhanced as the ratio of TMP content within the combination increase. For SMX-sensitive *Staphylococci* the activity of SMX was potentiated by  $2^3$ - $2^4$  times by combination with TMP in a ratio of 20:1. The growth of SMX-resistant *Staphylococci* were also inhibited by potentiation by the combination in the order of  $2^6$ - $2^7$  times. The activity of TMP in the combination was reduced by  $2^{\frac{1}{4}}$ - $2^{\frac{1}{5}}$  times in comparison with that of TMP when employed alone. The activities against *Escherichia coli* strains are subject to greater fluctuations than those seen with *Staphylococci*. The combination of SMX-TMP demonstrated potentiated activities against SMX-sensitive *Escherichia coli* greater by  $2^3$ - $2^4$  times than those of SMX alone. The activity against SMX-resistant strains was also strengthened by an average of  $2^{10}$  times, while the activity of TMP in the combination was reduced by  $2^{\frac{1}{3}}$ - $2^{\frac{1}{4}}$  times than that of TMP alone.

A clinical trial of SMX-TMP combination product in 17 pediatric patients with bacterial infection (ages ranging from 8 months to 10 years and 2 months) revealed 11 effective and 6 ineffective cases, an effective rate of 64.7%. The correlation between *in vitro* sensitivity of clinically isolated strains and therapeutic response was studied in 11 instances. All 3 patients from whom SMX-sensitive *Staphylococcus aureus* had been isolated responded to the combination. Two cases infected with SMX-resistant *Staphylococci* strains were classified as non-responders. Two strains of  $\beta$ -hemolytic *Streptococci* were sensitive to SMX and 1 of them was a responder and the other a non-responder. SMX-TMP combination product was effective in all 4 patients with *Streptococcus viridans* infection, only one of which was sensitive and the other 3 were resistant to SMX. No untoward reactions were recorded.