

外科領域における Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の 基礎的、臨床的研究

上村良一・石井哲也・横山 隆・伊藤一郎・岸 明宏・横山吉宏

広島大学医学部外科学第一教室

はじめに

本邦で開発され、広く臨床に用いられてきたサルファ剤である sulfamethoxazole (SMX) と欧米において研究の進められてきた trimethoprim (TMP) の合剤は、その作用起点から、理論的に相乗効果が期待されるユニークな合剤である。すなわち、SMX と TMP は、細菌の葉酸代謝経路のそれぞれ異なる反応点に作用、阻害し、しかも動物細胞に対しては弱く、細菌に対して特に強く働くという、選択作用をもつとされている^{1,2)}。

その配合比は SMX 5 に対して TMP 1 であり両者の血中半減期、尿中排泄率は類似している^{1,2)}。

我々は今回、本剤の臨床分離細菌に対する感受性、および臨床効果などを検討する機会を得たので、その成績を報告する。

以下、次のような略号を用いる。

sulfamethoxazole (SMX), trimethoprim (TMP),
sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST合剤),
最小発育阻止濃度 (MIC), 相関係数 (r), グラム(－)
桿菌 (GNB)

1. 感受性試験成績

A) 検査材料および測定方法

S.45年末から S.46年初めにかけて、外科的疾患患者から得られた臨床材料より分離、同定した *Staphylococcus aureus* 11株, *Proteus* 11株, *Escherichia coli* 18株, *Klebsiella* 5株, *Pseudomonas* 10株の計55株について、SMX, TMP, および ST合剤に対する感受性を、ST合剤研究会 MIC 測定法のための小委員会が定めた方法に準じて、以下の要領により測定した³⁾。

測定方法：増菌培地は MUELLER-HINTON broth pH 7.4±0.2 を用い、被検菌接種後、20時間、37°C 培養液を、*Staphylococcus aureus* では、滅菌生食水により100倍、GNB では1000倍に希釈した菌液を用いた。

感受性測定培地としては、MUELLER-HINTON agar に、7.5% の溶血馬血液を加え、各薬剤階段希釈平板を作製し、上記の希釈菌液を画線塗抹した。

判定は 37°C, 24時間培養後、菌の発育が完全に阻止された最低濃度をもって、MIC として示した。

なお、対照菌株として、グラム (+) 球菌については、*Staphylococcus aureus* FDA 209 P JC-1 (SMX 25

～50 mcg/ml, TMP 0.39～0.78 mcg/ml), GNB については、*Escherichia coli* NIHJ JC-2 (SMX 3.12～6.25 mcg/ml, TMP 0.1～0.2 mcg/ml) 株をそれぞれ用いた。

B) 臨床分離 *Staphylococcus aureus* の感受性

Staphylococcus aureus 11株の SMX に対する感受性を MIC であらわすと、図1のとおり、6.25 mcg/ml～>100 mcg/ml の間に分布しており、TMP に対する MIC は 0.05 mcg/ml～>0.78 mcg/ml に分布し、両者の

図1 *Staph. aureus* (11株)

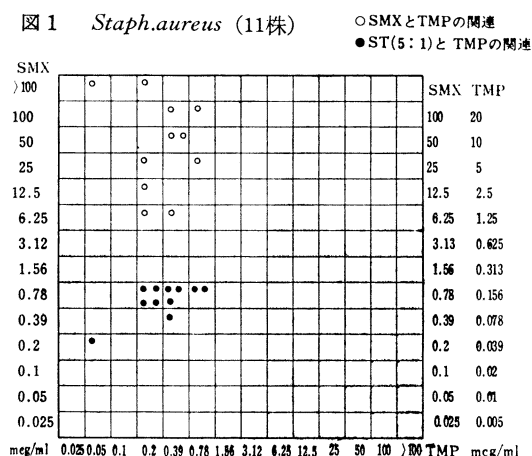
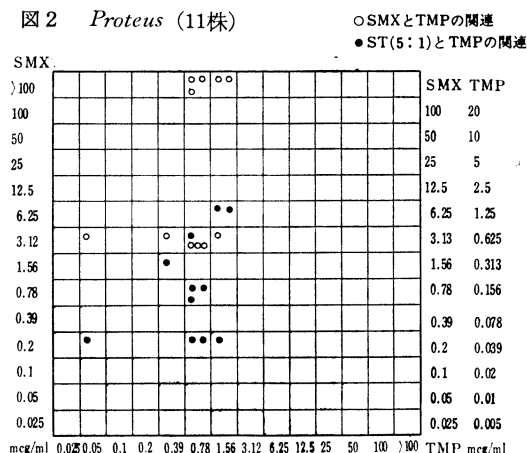


図2 *Proteus* (11株)



相関係数 $r = -0.1875$ で有意の相関はない。これを図の右側の数値に示すように、SMX と TMP の 5:1 配合比に基づく濃度段階での TMP の MIC と、TMP 単独の MIC とを比較すると ●印のように、前者の MIC は後者の 1~2 濃度段階低値を示し、試験管内での相乗作用が認められる。この成績は、SMX の作用を TMP が増強したというよりも、TMP の作用が SMX の存在によって、増強されたと考えるのが妥当であろう。

C) 臨床分離 *Proteus* の感受性

Proteus 11株では、SMX に対する MIC は図2に示すとおり、3.12 mcg/ml と >100 mcg/ml の両方にあり、2 峰性を呈しており、TMP の MIC は、0.05 mcg/ml ~1.56 mcg/ml の間に分布した。両者の相関係数 $r = 0.3975$ で有意の相関はない。

次に前の場合と同様に、TMP 単独の MIC と、ST 合剤中の TMP のそれを比較すると、TMP 1.56 mcg/ml 3株では、SMX 耐性の2株に ST 合剤の効果は期待できず、同様に TMP 0.78 mcg/ml の MIC を示して、SMX 耐性である1株も、著明な相乗効果を表わしていない。しかし、他はほぼ 1~3 濃度段階程度、TMP の MIC を低下せしめている。これは SMX の MIC が、3.12 mcg/ml を示す菌株に顕著であった。

D) 臨床分離 *Escherichia coli* の感受性

Escherichia coli 18株の SMX に対する MIC 分布は、3.12 mcg/ml 以下を示すものが5株にすぎず、13株 (72.2%) は、>100 mcg/ml 以上の高度耐性を示している。TMP については、MIC 0.78 mcg/ml 以下であり、両者の相関係数 $r = 0.6365$ でやや相関が認められた (図3)。

次に前と同様に、ST 合剤 5:1 配合比での TMP の MIC と TMP 単独のそれを比較すると、大略全株の MIC は、TMP の MIC を、1~2 濃度段階程度、下回っており、相乗効果を認めることができた。

E) 臨床分離 *Klebsiella* の感受性

Klebsiella について 検査することのできた菌株は、5株にすぎなかつたが、図4のように SMX の MIC は 12.5 mcg/ml ~ >100 mcg/ml であり、TMP のそれは、0.39 mcg/ml ~6.25 mcg/ml の間に分布した。

両者の MIC の相関係数 r は 0.3553 であり、有意の相関は認められない。

前項にしたがつて、TMP 単独の MIC と、ST (5:1) 中の TMP のそれを比較すると、5株ともに 6.25 mcg/ml から 0.313 mcg/ml へ、1.56 mcg/ml から 1.25 mcg/ml へ、0.78 mcg/ml から 0.156 mcg/ml へ、さらには 0.39 mcg/ml から 0.156 mcg/ml へと、4 から 1 濃度段階の幅をもつて、MIC の低下がみられ、相乗

図3 *E. coli* (18株)

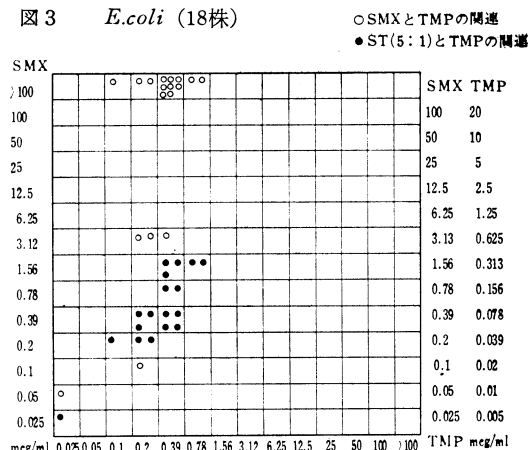


図4 *Klebsiella* (5株)

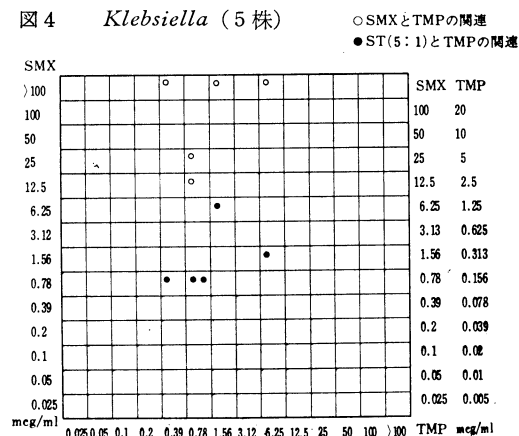
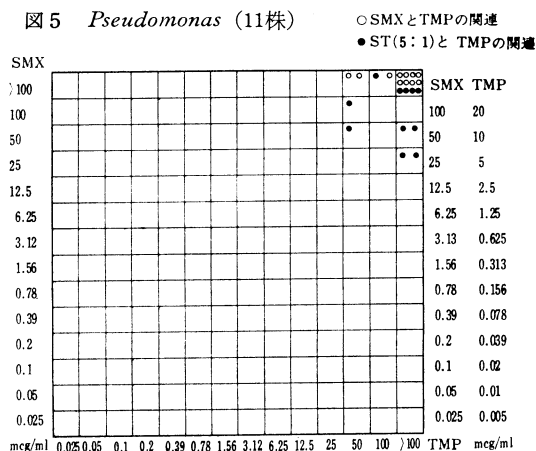


図5 *Pseudomonas* (11株)



効果を期待できると考える。

F) 臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa* の感受性

Pseudomonas aeruginosa 11株の SMX に対する感受性は、すべての株の MIC は > 100 mcg/ml であり、TMP についても、50 mcg/ml が2株、100 mcg/ml 1株、 > 100 mcg/ml 8株で、11株すべてが耐性株であった(図5)。

例によつて、TMP 単独の MIC と ST (5:1) 中の TMP の MIC を比較してみると、MIC の低下をみない菌株が6株あり、他の5株(45.5%)は、2~3濃度段階程度の MIC の低下があり、臨床使用にあつて、感染緑膿菌の種類、あるいは、感染創の状態によつて、その相乗効果に基づく治療効果を期待し得ると考える。

2. 臨床投与成績

ST 合剤の臨床効果の検討は、その成績が容易に判定できる疾患として、主として、外科的軟部組織感染症を対象に行つた。

対象とした患者は、表1に示すように24例で、最年少者12才、最年長者67才、男17名、女7名であつた。

治療効果の判定は、著効(卅)；投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの、有効(十)；投与後次第に症状の軽快をみたもの、やや有効(+)；投与後しだいに症状の軽快をみるが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの、無効(-)；症状の不变、もしくは増悪したもの、という当教室の基準にしたがつて判定した。

投与方法、全例に本剤(1錠中 SMX 400 mg, TMP 80 mg 含有)を2錠ずつ、1日2回、計4錠を経口的に投与した。

以下に各症例の経過について記述する。

症例1 右頬部から眼瞼にかけて発赤腫脹あり、疼痛強度にて開眼も困難であつた。分離された菌は *Staphylococcus aureus* であつたが、ST 合剤1日4錠3日間投与により、翌日から腫脹疼痛がとれ、著効を認めた。

症例2 診断名は顔面感染性粉瘤腫で、数日前より左

表1 ST 合剤投与例

2 Tab. $\times$ 2 / 日

No.	症 例	年 令	性	病 名	投与 期間	併用薬剤	起 炎 菌	併用 処置	効 果	副 作 用			
										血液 所見	発熱	発疹	胃腸 障害
1	M. Y.	23	♀	顔 面 癰	3 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	(-)	(卅)	異常なし	-	-	-
2	T. S.	67	♂	顔面感染性粉瘤	12 日	Lincocine	G(+)桿菌	(-)	(十)	"	-	-	-
3	S. M.	28	♂	腹壁膿瘍	3 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(十)	"	-	-	-
4	Y. N.	22	♂	右腋窩リンパ腺炎	6 日	(-)	<i>Staph. epid.</i>	(-)	(+)	"	-	-	-
5	T. S.	38	♀	腹壁術後創化膿	7 日	(-)	G(-)桿菌	洗滌	(-)	"	-	-	+
6	K. H.	12	♀	左 鼻 癰	3 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	(-)	(卅)	"	-	-	-
7	Y. O.	61	♂	多発性頭部癰	6 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(卅)	"	-	-	-
8	T. K.	23	♀	肛門膿瘍	4 日	(-)	不 明	切開	(卅)	"	-	-	-
9	K. K.	42	♂	左耳介化膿性粉瘤	4 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(卅)	"	-	-	-
10	K. G.	24	♀	腹壁術後創化膿	3 日	(-)	<i>Staph. epid.</i> G(-)桿菌	(-)	(卅)	"	-	-	-
11	M. S.	20	♂	右第3趾瘻疽	8 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(十)	"	-	-	-
12	M. H.	27	♂	右示指瘻疽	3 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	(-)	(卅)	"	-	-	-
13	T. Y.	42	♀	右化膿性乳腺炎	6 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	(-)	(十)	"	-	-	-
14	E. W.	14	♀	右下腿慢性化膿創	4 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	(-)	(-)	"	-	-	-
15	S. Y.	56	♂	頭部多発性癰	4 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(卅)	"	-	-	-
16	M. N.	12	♂	右膝関節部膿瘍	4 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(卅)	"	-	-	-
17	T. O.	67	♂	左臀部感染性粉瘤	5 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(卅)	"	-	-	-
18	H. M.	21	♂	前額部感染性粉瘤	3 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(十)	"	-	-	-
19	M. K.	31	♂	右示・左拇指瘻疽	8 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	(-)	(卅)	"	-	-	-
20	K. I.	28	♂	右側頭部癰	10 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(十)	"	-	-	-
21	T. I.	30	♂	肛門膿瘍	7 日	(-)	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staph. epid.</i>	切開	(十)	"	-	-	-
22	H. K.	30	♂	右耳後部感染性粉瘤	3 日	(-)	<i>Staph. epid.</i>	切開	(卅)	"	-	-	-
23	Y. I.	23	♂	感染性趾間白癬	8 日	(-)	<i>Staph. aureus</i> β - <i>Streptococcus</i>	(-)	(十)	"	-	-	-
24	Y. S.	18	♂	右臀部癰	4 日	(-)	<i>Staph. aureus</i>	切開	(十)	"	-	-	-

顔面全体の腫脹疼痛があり、開口制限があつたが、ST合剤1日4錠12日間投与により、3日目より疼痛腫脹緩解、漸次順調な経過をたどり18日目に治癒した。検出菌は、嫌気性グラム(+)菌であつた。

症例3 腹壁に発赤を伴う腫瘤形成があり、圧痛が著明であつた。切開排膿（分離菌は *Staphylococcus aureus*）およびST合剤1日4錠3日間投与により、排膿は翌日より、また疼痛も軽減、3日目から排膿がほとんどなくなり、10日目に治癒した。

症例4 右腋窩部にリンパ腺の腫脹があり、皮膚と癒着して圧痛発赤を認めた。ST合剤を1日4錠6日間投与したが、6日目より排膿が続き、ADKM, ABPCに切りかえた。

分離は2回行つたが、グラム(−)菌および *Staphylococcus epidermidis* で、感受性試験では ABPC, KM, CP, TC に強い感受性を示した。

症例5 子宮筋腫の術後で、20日目頃から創部の腫脹、発赤疼痛あり、排膿を認めた。1日4錠7日間ST合剤投与したが、瘻孔を形成し、排膿が持続するようになった。本剤投与のため、一過性に食思不振はあつたが、その他のたいした副作用は認められなかつた。

症例6 左鼻前庭部に発赤腫脹があり、圧痛著明、鼻汁と共に排膿を認めた。ST合剤1日3錠3日間投与により、発赤腫脹消失し、疼痛も認められず、著効と思われた。

症例7 3,4日前より、後頭部、頭頂部に多発性の膿瘍を形成し、疼痛著明、一部膿の流出等の症状があつた。ST合剤1日4錠6日間投与により、疼痛、発赤、腫脹は、3日目頃から著明に軽減、著効と思われた。

症例8 4,5日前より肛門部疼痛があり、排便時に特に増強されていた。局所所見としては、肛門周囲に発赤腫脹があり、波動が証明された。切開排膿およびST合剤を1日4錠ずつ4日間投与したところ、疼痛、腫脹が2日目より消失し、著効を認めた。

症例9 左耳介後部に腫瘤があつたが、2,3日前より当部に発赤を認め、漸次疼痛が増強して来た。検出菌は、*Staphylococcus aureus* で、ST合剤1日4錠ずつ4日間投与、症状の軽減を認め、著効と思われる。

症例10 回盲部手術を行つたが、術後4日目頃から、創部発赤、縫合糸の周囲に膿瘍を認めるようになった。創処置と同時にST合剤1日4錠3日間投与を行つたところ、2日目より発赤腫脹が著明に減少した。

症例11 3日前より右第3趾が腫脹し膿の流出があり、当側鼠径リンパ節の腫脹圧痛が伴つていた。患部より分離された菌は、*Staphylococcus aureus* で、ST合剤1日4錠8日間投与した。3,4日目頃より腫脹軽減、排膿

消失し、鼠径部リンパ腺の圧痛が消失し、有効と思われた。

症例12 2日前より、指先部に膿瘍形成、周辺部発赤、搏動痛を憶えるようになった。ST合剤1日4錠3日間投与により、疼痛消失発赤軽減を認めた。

症例13 数日前より、右乳房上部に腫瘤を形成、圧痛発赤を認めた。波動はなく切開にて排膿はなかつた。検出菌は *Staphylococcus aureus* で、ST合剤1日4錠6日間投与にて発赤消失、疼痛がなくなつた。有効と思われた。

症例14 約6カ月前に右膝外側に癰を形成、その後治癒に至らず慢性化膿創として残つた。排膿が続き、ST合剤1日4錠4日間投与するも症状軽快せず、無効と思われた。

症例15 原因は髪染で、頭部に皮膚炎を起し、それによって頭部の感染を来したものである。分離菌は *Staphylococcus aureus* で、ST合剤1日4錠4日間投与したところ、疼痛発赤が消失、著効を認めた。

症例16 2,3日前より、右膝部前方に発赤腫脹があり、疼痛を認めた。一部に膿瘍を認め分離菌として、*Staphylococcus aureus* を検出した。ST合剤1日4錠4日間投与したところ、2日目より発赤が軽減、疼痛も消失し著効だつたと思われる。

症例17 数年前より、左臀部に6×6cmの腫瘤ができ、なんら症状はなかつたが、数日前より腫瘤に発赤を認めるようになった。ST合剤を1日4錠3日間投与したところ、3日目より発赤消失を認めた。

症例18 前額部に粉瘤を形成、発赤、波動を認めるようになった。ST合剤を1日4錠3日間投与により、漸次発赤の消失を認めた。

症例19 右示指および左中指に膿瘍を形成し発赤、疼痛を認めるようになった。ST合剤1日4錠投与、2日目より発赤軽減、疼痛軽減を認めた。

症例20 5日前より右側頭部に発赤腫脹、頂上部に膿瘍形成あり、圧痛著明、切開と同時に、ST合剤を1日4錠ずつ投与した。2日目頃から疼痛消失し、腫腫も軽減した。

症例21 約10日前より、肛門周辺部に発赤著明なる圧痛を認めるようになった。切開排膿を行なうと同時にST合剤1日4錠7日間投与した。その結果、疼痛消失し、腫脹発赤も認められなくなつた。

症例22 右耳殻後部に腫瘤があり、最近発赤を伴うようになった。軽度の疼痛があつたが、切開腫瘍剔除後ST合剤1日4錠3日間投与により治癒した。

症例23 数年前より両側足趾間に白癬症があつたが、細菌感染を伴うようになり、疼痛が持続するようになった。

た。ST合剤を1日4錠8日間投与し、4日目より、疼痛消失した。

症例24 6日前より右臀部に約4×4cm²の硬結が認められ、発赤疼痛および排膿があつた。切開排膿をし、ST合剤を1日量4錠4日間投与した。経過良好で、発赤腫脹が軽減、治癒に至つた。

以上を総括すると著効12例、有効9例、やや有効1例無効2例であり、著効有効例が全体の87.5%を占めていた。

著効例中 症例7, 8, 9, 15, 16, 17, 22の7例は併用処置として切開を加えている。著効例の起炎菌をみると *Staphylococcus aureus* 9例と最も多く、*Staphylococcus epidermidis* とGNBの混合例1, *Staphylococcus epidermidis* 1, 不明1とそのほとんどが *Staphylococcus* であつた。

無効例を検討するとその起炎菌はGNB, *Staphylococcus aureus* の各1例であり、症例5は予防的にかなり抗生剤を投与した例であつた。

3. 副作用

本剤の臨床投与にあたっては、投与前の全身状態を可及的に詳しく把握し、投与開始後、異常の有無を逐時精査した。その項目は、一般に従来、サルファ剤投与時に副作用として現われ得るとされている、次のような症状を重点的にあげて調査した。

(1) 神経系障害

多発性神経炎、知覚異常、中枢神経障害

(2) 造血器障害

再生不良性貧血型、溶血性貧血型、メトヘモグロビン型

(3) 紫斑型

栓球減少型、血液型、抗甲状腺作用

(4) 腎障害

(5) 肝障害

肝細胞障害型、溶血性黄疸型、胆汁停滞型等々。

本合剤のSMX、およびTMPはその作用機序として、細菌の葉酸代謝経路に作用し効力を発揮するものとされている。すなわちSMXは第1段階であるp-aminobenzoic acid と dihydropteroate から、dihydrofolic acid への経路を阻害し、TMP は次の dihydrofolic acid から tetrahydrofolic acid への還元反応を阻害する。

そこで人体においても特に造血器障害あるいは催奇形成発現の可能性も考えられる。

我々は、今回の臨床検討を試みるにあたって、妊婦および妊娠の可能性のある婦人への投与を避けると同時に、副作用の検討に当つては特に血液所見を重視して観察した。

その結果は、今回我々が対象とした24例全例に、血液所見、その他副作用と見なされる症状の発現を見たものではなく、ただ1例、症例5に、投与開始後3日目から、内服直後の心窩部痛を短時間訴えたが、投与を中止する必要は認めなかつた。

結 語

SMX と TMP の合剤は臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus* 等に対し、強い抗菌力を示し、また臨床使用例でも、外科的軟部組織感染症患者の治療において、87.5%の有効率であつた。なお投与24例において特記すべき副作用はほとんど認められなかつた。

文 献

- 1) DARRELL, J. H., *et al.*: Trimethoprim: laboratory and clinical studies. *J. Clin. Path.* 21: 202~209, 1968
- 2) BUSHBY, S. R. M., *et al.*: Trimethoprim, a sulphonamide potentiator., *Brit. J. Pharm. Chemoth.* 33: 72-90, 1968
- 3) ST合剤研究会, MIC測定法のための小委員会: Sulfamethoxazole と trimethoprim の感受性測定法. *Chemotherapy* 投稿中

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PREPARATION IN SURGERY

RYOICHI UEMURA, TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA,
ICHIRO ITO, AKIHIRO KISHI and YOSHIHIRO YOKOYAMA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

A total of 55 bacterial strains freshly isolated from clinical materials were investigated as to their sensitivity to sulfamethoxazole (SMX), trimethoprim (TMP) and their 5:1 combination mixture. The tested organisms comprised 11 strains of *Staphylococcus aureus* and *Proteus*, respectively, 18 strains of *Escherichia coli*, 5 strains of *Klebsiella* and 10 strains of *Pseudomonas*. The SMX-TMP combination was highly active against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus* and *Klebsiella*; the activity was potentiated by the combination.

A total of 24 patients mainly with surgical soft tissue infections has been treated with SMX-TMP combination preparation. The response was classified as markedly effective in 12, effective in 9, fair in 1 and ineffective in 2; an effective rate of 87.5%. No significant untoward reactions have been encountered.