

表3 発育阻止株数*

SMX mcg/ml	100	12	12	12	12	12	12	12	12
	50	9	10	12	12	12	12	12	12
	25	4	7	10	12	12	12	12	12
	12.5	4	5	7	8	12	12	12	12
	6.25	3	5	7	8	10	12	12	12
	3.13	2	5	7	8	10	12	12	12
	1.56	0	5	6	8	10	12	12	12
	0.78	0	2	6	8	10	12	12	12
	0.39	0	1	4	7	10	12	12	12
	0.20	0	0	2	7	9	12	12	12
	0.10	0	0	0	6	8	12	12	12
	0.05	0	0	0	4	8	12	12	12
	0.025	0	0	0	3	6	12	12	12
	0	0	0	0	2	5	12	12	12
		0	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56
		TMP mcg/ml							

*各濃度組み合わせにおいて発育阻止を示した株数

に階段状に右下りに2段階低下するがその落差の大きいもの、また *Escherichia coli* No.4, No.5 (SMX MIC 100 mcg/ml), (表5, 6)のように2~3段階低下するがその落差の非常に大きいものおよび *Escherichia coli* No.10 (SMX MIC 3.13 mcg/ml) のように数段階典型的階段状のパターンを示すもの(表7)の3つに分類された。12株はいずれもこの3つのパターンのいずれかに分類され、全株において配合による相乗効果が認められた。

この組み合わせによる効果としては、TMPの添加によるSMXのMICの変動とSMXの添加によるTMPのMICの変動があるが、表8に示すように、TMPの添加によるSMXのMICの変動のほうが大きく、意義の大きいことがわかる。SMXの添加によるTMPのMICの変動は25 mcg/ml以上において大きく現われる。

FIC (fractional inhibitory concentration) index について、配合効果を表わす指標として FIC, すなわち他剤併用時の MIC (a) を単独使用時の MIC (a₀) で

表4 *E. coli* No.1

SMX mcg/ml	100	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-	-	-
	25	±	±	-	-	-	-	-	-
	12.5	+	+	+	+	-	-	-	-
	6.25	+	+	+	+	±	-	-	-
	3.13	+	+	+	+	±	-	-	-
	1.56	+	+	+	+	±	-	-	-
	0.78	+	+	+	+	±	-	-	-
	0.39	+	+	+	+	±	-	-	-
	0.20	+	+	+	+	±	-	-	-
	0.10	+	+	+	+	±	-	-	-
	0.05	+	+	+	+	+	-	-	-
	0.025	+	+	+	+	+	-	-	-
	0	+	+	+	+	+	-	-	-
		0	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56
		TMP mcg/ml							

SMX alone MIC (a ₀)	TMP alone MIC (b ₀)	SMX/TMP (a/b)	FIC index (a/a ₀ +b/b ₀)
50	0.39	25/0.05	0.63
		25/0.10	0.75
		12.5/0.20	0.75

割つたもの (a/a₀) で表現し、2剤を配合した場合の FIC の和、すなわち a/a₀+b/b₀ を FIC index と称し、1より小さいほど配合効果の大きいとされている。われわれの検討した12株について FIC index を検索すると、表9のようにいずれも1より小であり、どのような組み合わせにおいても配合効果のあることが示されていた。

3. 小括および考察

本剤の作用機序としては SMX と TMP が細菌体内の代謝過程において同一経路の相隣る2カ所を阻害し、核酸合成を抑制する点にあるとされている。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 はその次の tetrahydrofolic acid への還元反応をブロックする。したがって、この両者を配合すれば、細菌の葉酸代謝過程は連続的に2カ所で阻害され、相乗的な抗菌力の増強がなされるというのが、DARRELL らの説であり、これを根拠とする *in vitro* の実験が発表されているが、いずれも配合効果を認めている。われわれの実験成績は

表5 *E. coli* No. 4

SMX mcg/ml	100	-	-	-	-	-	-	-
	50	±	±	-	-	-	-	-
	25	+	+	±	-	-	-	-
	12.5	+	+	+	-	-	-	-
	6.25	+	+	+	-	-	-	-
	3.13	+	+	+	-	-	-	-
	1.56	+	+	+	-	-	-	-
	0.78	+	+	+	-	-	-	-
	0.39	+	+	+	±	-	-	-
	0.20	+	+	+	±	-	-	-
	0.10	+	+	+	±	-	-	-
	0.05	+	+	+	±	-	-	-
	0.025	+	+	+	±	-	-	-
	0	+	+	±	±	-	-	-
	0	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56
	TMP mcg/ml							
SMX alone MIC (a ₀)	TMP alone MIC (b ₀)	SMX/TMP (a/b)		FIC index (a/a ₀ +b/b ₀)				
100	0.20	50/0.05		0.75				
		0.78/0.10		0.51				

表6 *E. coli* No. 5

SMX mcg/ml	100	-	-	-	-	-	-	-
	50	±	±	-	-	-	-	-
	25	+	+	±	-	-	-	-
	12.5	+	+	+	±	-	-	-
	6.25	+	+	+	±	-	-	-
	3.13	+	+	+	±	-	-	-
	1.56	+	+	+	+	-	-	-
	0.78	+	+	+	+	-	-	-
	0.39	+	+	+	+	-	-	-
	0.20	+	+	+	+	-	-	-
	0.10	+	+	+	+	±	-	-
	0.05	+	+	+	+	±	-	-
	0.025	+	+	+	+	±	-	-
	0	+	+	+	+	±	-	-
	0	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56
	TMP mcg/ml							
SMX alone MIC (a ₀)	TMP alone MIC (b ₀)	SMX/TMP (a/b)		FIC index (a/a ₀ +b/b ₀)				
100	0.39	50/0.05		0.63				
		25/0.10		0.50				
		0.20/0.20		0.50				

Box 法による配合効果の検討で、いずれも階段状になっており、FIC index において明らかに配合による抗菌力の増強を認めることができた。SMX に対して比較的感受性の高い株では配合効果が高く、感受性の低い株では階段が減つて効果が少なくなる。すなわち、TMP の添加による SMX の MIC の変動のほうが SMX の添加による TMP の MIC の変動より大きいことであり、SMX に対する TMP の添加に意義があることがわかる。この場合、その配合比が問題になるが、われわれの検討した成績では、あらゆる組み合わせにおいて相乗効果を認めたが、一律ではなく、特定の配合比は算出し得なかつた。しかし、実際面においては ST 合剤を臨床的に投与した場合、体内において得られる濃度比との関連において配合比率が決められることにならうと考える。

臨床的検討

1. 実験対象および方法

産褥子宮内膜炎 2 例、急性膀胱炎 18 例に対し、1 錠中 SMX 400 mg, TMP 80 mg を含有する SMX-TMP

錠を 1 回 2 錠 1 日 2 回投与法で、効果を検討した。急性膀胱炎については、生亀氏考案による点数化による効果判定基準にしたがい判定した。すなわち、頻尿、排尿痛の自覚症状にそれぞれ 4 点、尿の混濁、蛋白、赤血球に 2 点、白血球に 8 点、尿の検鏡と培養による細菌に各 4 点を配点し、これらのものが治療前に比し明らかに改善をみた場合はいずれも治療前の点数の半分、消失、陰性化の場合は 0 点とした。これらの点数を導入すると、治療前の症状がそろつた場合は合計 30 点となり、著効は 0~6 点、有効は 4~10 点となる。

これらに対する投与期間は 3 日間ずつ 2 回、すなわち 6 日間を期限とし、4 日目および 7 日目に判定した。

2. 実験成績 (表 10)

産褥子宮内膜炎の 2 例はいずれも、下腹痛、熱感、圧痛、膿性帯下を主訴とし、子宮内容の培養により、*Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Krebsiella* を検出した混合感染例である。本剤による治療で、症例 1 は治療 4 日目には熱感なく、圧痛軽快し、分泌物の好転が認めら

表7 *E. coli* No.10

SMX mcg/ml	100	-	-	-	-	-	-	-	
	50	-	-	-	-	-	-	-	
	25	-	-	-	-	-	-	-	
	12.5	-	-	-	-	-	-	-	
	6.25	-	-	-	-	-	-	-	
	3.13	-	-	-	-	-	-	-	
	1.56	+	-	-	-	-	-	-	
	0.78	+	±	-	-	-	-	-	
	0.39	+	+	-	-	-	-	-	
	0.20	+	+	+	-	-	-	-	
	0.10	+	+	+	-	-	-	-	
	0.05	+	+	+	+	-	-	-	
	0.025	+	+	+	+	±	-	-	
0	+	+	+	+	±	-	-		
		0	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56
		TMP mcg/ml							
SMX alone MIC (a ₀)	TMP alone MIC (b ₀)	SMX/TMP (a/b)		FIC index (a/a ₀ +b/b ₀)					
3.13	0.39	1.56/0.025		0.56					
		0.39/0.05		0.25					
		0.10/0.10		0.28					
		0.05/0.20		0.52					

れ、7日目には圧痛、自発痛消失、分泌物の培養成績も陰性となり有効と判定された。症例2は治療前の自発痛、圧痛、膿性帯下が3日目より軽快し、5日目にはほとんど消失して有効と判断された。2例とも副作用はなかつた。

急性膀胱炎は18例で、治療前カテーテル尿の定量培養により *Escherichia coli* 10株, *Staphylococcus* 2株, *Streptococcus viridans* 1株, *Enterococcus* 1株, *Proteus* 1株, *Klebsiella* 1株を検出した。本剤の投与期間は3日間ずつ2回、計6日間で、治療前、治療3日後(4日目)、治療6日後(7日目)に前述のように自他覚症状、尿所見、菌の消長を検索し、前述のような採点法で判定した。

膀胱炎症例 No.1は *Escherichia coli* 10⁴個が検出され、SMX 感受性菌で、治療前、排尿痛4点、頻尿4点、尿蛋白2点、尿沈渣赤血球2点、白血球8点、細菌鏡4点、培養4点で計28点となり、治療3日後は改善されて6点、6日後は4点で、著効と判定された。

膀胱炎症例 No.5は、*Staphylococcus aureus* 10⁵個が検出された子宮頸癌放射線療法後の症例で、菌はSMX 抵抗性である。治療前の点数は28点、3日後24点、6日後18点で無効と判定された。

膀胱炎症例 No.8は、*Klebsiella* 10⁸個が検出された急性膀胱炎症例で、菌はSMX 抵抗性である。

治療前の点数は28点、3日後は8点、6日後8点で、有効と判定された。

以上のような方法による成績は表11に示したとおり、膀胱炎18例中、著効6例、有効6例、不明2例、無効4例で、不明2例を除いた有効率は75%であった。

副作用としては症例 No.2に、服用1日後全身に蕁麻疹

表8 *E. coli* 12 strains の Box titration の結果

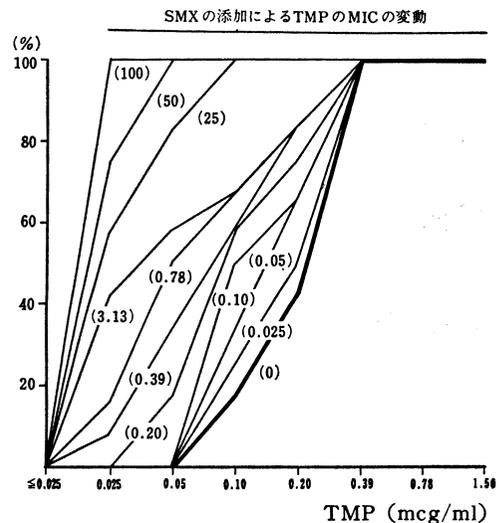
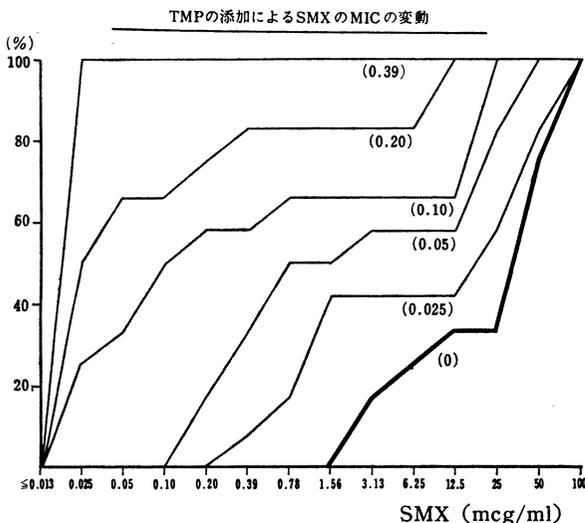


表9 臨床分離 *E. coli* 12株の FIC index

Strain No.	SMX alone MIC (a ₀)	TMP alone MIC (b ₀)	SMX/TMP (a/b)	FIC index $\left(\frac{a}{a_0} + \frac{b}{b_0}\right)$
No. 1	50	0.39	25/0.05	0.63
			25/0.10	0.75
			12.5/0.20	0.75
No. 2	3.13	0.10	0.39/0.025	0.38
			0.20/0.05	0.31
No. 3	50	0.20	0.39/0.05	0.26
			0.025/0.10	0.50
No. 4	100	0.20	50/0.05	0.75
			0.78/0.10	0.51
No. 5	100	0.39	50/0.05	0.63
			25/0.10	0.50
			0.20/0.20	0.50
No. 6	50	0.10	1.56/0.025	0.28
			0.20/0.05	0.50
No. 7	12.5	0.39	0.78/0.025	0.13
			0.78/0.05	0.19
			0.10/0.10	0.26
			0.025/0.20	0.50
No. 8	50	0.39	25/0.025	0.56
			0.39/0.2	0.51
No. 9	100	0.20	25/0.025	0.38
			3.13/0.05	0.28
			0.025/0.10	0.50
No. 10	3.13	0.39	1.56/0.025	0.56
			0.39/0.05	0.25
			0.10/0.10	0.28
			0.05/0.20	0.52
No. 11	50	0.39	25/0.05	0.63
			12.5/0.2	0.75
No. 12	6.25	0.39	1.56/0.025	0.27
			0.78/0.05	0.25
			0.20/0.10	0.28
			0.05/0.20	0.51

疹様発疹と痒疹を訴えた1例があり投与中止により消失した。胃腸障害は1例にあつたが軽微なものであり、腎障害も検査の範囲内で認めなかつた。

小括および考察

ST 合剤の淋菌をはじめとする性器感染症、尿路感染症に対する臨床治療成績については、1969年5月 Lon-

don において行われた本合剤に関する研究会において、750例以上の報告があり、すぐれた成績が得られている。すなわち、BRUMFITT らは尿路感染症に77%前後の有効率、Cox らは78.3%、WILLIAMS らは妊婦の尿路感染症に対し、87%の効果をあげ、CSONKA は淋疾に対し男性89%、女性79.6%の有効率で procain PC と略

表10 臨床成績

病名	氏名	年齢	11期 回数	11日 量	總 量	使用前 症狀	治療後 3日後	治療後 6日後	培養前	培養後 3日後	培養後 6日後	尿沈澱 前	尿沈澱 3日後	尿沈澱 6日後	主症狀 消退日	副作用	効果	
子宮 内膜炎	1	27才	2 4 6 錠	2 4 錠	24 錠	熱感 痛 膿性帶下	一 輕快 好転	— — —	<i>E. coli</i> <i>Enterocc.</i> 卅	— — —	— — —	尿蛋白 赤血球 白血球	— 1~3 少—	— — —	4日	なし	有効	
	2	36	2 4 4 錠	2 4 錠	16 錠	下腹痛 膿性帶下	輕快 輕快 輕快	— — —	<i>E. coli</i> <i>Enterocc.</i> 卅 <i>Klebsiella</i> 卅	— — —	— — —	— — —	— — —	— — —	3日	なし	有効	
急性 膀胱 炎	1	26	2 4 6 錠	2 4 錠	24 錠	排尿痛 頻尿	輕快 輕快	— —	<i>E. coli</i> 10 ⁴	— —	— —	赤血球 7~8/ 白血球 6~7/ 細菌 卅	— 1~3/ —	— 1~2/ —	6日	なし	著効	
	2	24	2 4 3 錠	2 4 錠	12 錠	排尿痛 頻尿	+ —	— —	—	— —	— —	赤血球 1~2/ 白血球 1~2/ 細菌 卅	1~2/ 2~3/ —	— — —	— — —	じん麻疹	無効	
	3	29	2 4 6 錠	2 4 錠	24 錠	排尿痛 頻尿	? ?	— —	<i>E. coli</i> 10 ⁵	— —	— —	赤血球 10~15/ 白血球 20~/ 細菌 +	— — —	— — —	— — —	なし	不明	
	4	23	2 4 6 錠	2 4 錠	24 錠	排尿痛 頻尿	± ±	± ±	<i>Staphyloc.</i> 10 ⁵ <i>Strept. viri.</i> 10 ³	— —	— —	赤血球 2~3/ 白血球 2~3/ 細菌 +	0/ 2~3/ —	— — —	— — —	なし	著効	
	5	74	2 4 6 錠	2 4 錠	24 錠	排尿痛 頻尿	± +	± +	<i>Staphyloc.</i> 10 ⁵	— —	— —	赤血球 3~5/ 白血球 多数/ 細菌 +	20/ 15~20 少数	10~15 10~ —	— — —	なし	無効	
	6	27	2 4 6 錠	2 4 錠	24 錠	排尿痛 頻尿	+ +	+ +	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>Enterocc.</i> 10 ⁴	— —	— —	赤血球 1~2/ 白血球 25~30/ 細菌 卅	0/ 0~1/ —	0 1~2/ —	— — —	2日	なし	著効
	7	25	2 4 6 錠	2 4 錠	24 錠	排尿痛 頻尿	+ +	+ +	<i>Proteus</i> 10 ⁴	— —	— —	赤血球 20~30/ 白血球 15 細菌 +	0 1~3 —	0 1~3 —	— — —	3日	なし	著効
	8	58	2 4 6 錠	2 4 錠	24 錠	排尿痛 頻尿	+ +	+ +	<i>Klebsiella</i> 10 ³	— —	— —	赤血球 10~15/ 白血球 多数/ 細菌 卅	0 1~5/ —	0 1~3/ —	— — —	— — —	なし	有効

表 11 Clinical trial of SMX-TMP complex on urogenital infections

Number of disease	No. of pathogenic organism	Clinical effect	Side effect
Acute cystitis(18 cases)	<i>E. coli</i> 10	Excellent 6 Good 6 Fair 0 Failed 6	Nausea } Stomach pain } Vomiting } Urticaria 1
	<i>Staphylococcus</i> 2		
	<i>Strept. virid.</i> 1		
	<i>Enterococcus</i> 1		
	<i>Proteus</i> 1		
	<i>Klebsiella</i> 1		
1 Endometritis	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i>	Good	—
2 Endometritis	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>	Good	—

同程度の効果であると述べており、SCHOFIELD もほぼ同程度の成績を報告している。これらは、それぞれ、配合比の異なるものもあり、治療基準、効果判定基準も異なるので、一律に比較し難いが、おおむね性病、尿路感染症に対しては70%を上回る有効成績をあげている。そして、SMX または TMP 単独に対しては耐性の菌でも効果をあげたのは配合効果によるものとしている。

われわれは2例の性器感染症に効果を認め、急性膀胱炎に対しては、75%の有効率をあげることができた。これは、諸家の報告とほぼ同等であり、本剤が急性膀胱炎に対し、効果を期待できるものといえると考えられる。

副作用としては、蕁麻疹の1例と、軽い胃腸障害1例のみで、著明なものは経験しなかつた。ただし妊婦に対する使用はTMPが葉酸代謝拮抗剤であることから、充分慎重であらねばならない。WILLIAMS らは妊婦に使用してその生児に何ら奇形を認めなかつたと述べているが、彼らも、今後の慎重な検討と観察を要すると述べている。

む す び

SMX-TMP の種々の配合比における抗菌力を検討し、

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT IN THE OBSTERICAL AND GYNECOLOGICAL FIELD

NANKUN CHO, TADAAKI SAITOH, MORIYOSHI FUKADA, NOBUYUKI METOKI,
IWAO YAMAGUCHI, CHIKATSU ISHII and KAZUMI KANI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Showa University

In vitro anti-microbial activities of SMX and TMP combined at various ratios were investigated. Potentiation of antibacterial activities was demonstrated in the majority of strains tested. Clinical trials of SMX-TMP combination product in patients with infections of the genito-urinary tract confirmed its therapeutic efficacy. Minimal side effects were observed.

配合による抗菌力の増強効果を認めることができた。産婦人科領域において、性器感染症、尿路感染症に使用し、臨床効果を認めた。副作用は少なかつた。

文 献

- 1) DARRELL, J. H. *et al.*: J. Clin. Path. 21: 202, 1968
- 2) BUSHBY, S. R. M. *et al.*: Brit. J. Pharmac. Chemoth. 33:72, 1968
- 3) HITCHINGS, G. H.: The synergy of trimethoprim and sulfonamides. Proceedings of a conference held on Friday, May 9, 1969, London.
- 4) BRUMFITT, W. *et al.*: *ibid.* 56
- 5) O'GRADY, F. D. A. *et al.*: *ibid.* 61
- 6) COX, C. E. *et al.*: *ibid.* 65
- 7) WILLIAMS, J. D. *et al.*: *ibid.* 71
- 8) CSONKA, G. W.: *ibid.* 75
- 9) SCHOFIELD, C. B. S. *et al.*: *ibid.* 81
- 10) 生亀芳雄: 臨泌 24 (5):441, 1970