

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する研究

青河寛次・皆川正雄・三好和彦

社会保険神戸中央病院産婦人科

松本安博・小林允子・松下幸子

清水美子・高田真弓

社会保険神戸中央病院臨床検査部

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

Sulfamethoxazole (SMX) と trimethoprim (TMP) は、ともに細菌体内の代謝過程における同一経路の相隣る2カ所を阻害し核酸形成を抑制する。したがって、この両剤を併用すれば細菌の葉酸代謝経路が連続的に阻害されるので、SMX と TMP 合剤 (ST 合剤) の化学療法剤としての併用意義を明らかにするため、臨床細菌学ならびに治療学の立場から、若干の検討を行なった。ST 合剤としては、SMX 400 mg, TMP 80 mg (5:1) 含有を使用した。

1. 検討方法

ST 合剤の臨床意義を明らかにするため、臨床分離株の感受性測定、体内抗菌力測定、人体における耐容性および臨床成績を、次の方法により検討した。

a) 感受性測定

MUELLER-HINTON broth (pH 7.4) 10 ml に被検菌を1白金耳接種後 37°C, 24 時間培養し、これを同培地で 10^6 bact./ml に希釈し、感受性試験用菌液とする。また、MUELLER-HINTON agar に 7.5% 溶血馬血清を加えた倍數希釈濃度段階の SMX-TMP または ST (20:1 に配合) を加え、それぞれの感受性測定培地とする。

被検菌液: 1白金耳量をこの感受性測定培地上に画線塗抹し、37°C, 24時間培養したのち、肉眼所見により菌の発育が完全に阻止された濃度をもって MIC とする。

被検菌株は、最近われわれが臨床病巣より分離した諸株である。

b) 体内抗菌力測定

SMX 800 mg または ST 合剤2錠 (SMX 800 mg + TMP 160 mg) を臨床例に対し空腹時1回経口投与し、血漿 (3時間後) および尿 (0~6時間) を採取する。この採取試料を、その体液を用いて希釈系列作製し、SR-medium を 1:3 量加える。次に、それぞれの症例分離菌を 10^3 /ml 接種し、37°C, 24時間培養したのち、体液の最大希釈系列濃度を以てその体内抗菌力を判定した。

c) 耐容性

ST 合剤、または trimethoprim 経口投与の人体諸機能への影響の有無を確かめるため、投与前後における臨床検査および副作用を追求した。臨床検査は、血液一般、血液生化学、尿、COOMBS test など通常の検査室 level における追求を行ない、一方、不妊症婦人の配偶者に対し精液への影響を観察した。副作用は、自覚症状、他覚所見にしたがつた。

d) 臨床成績

産婦人科領域における諸種感染症に対し ST 合剤を投与し、その臨床効果および副作用を検討した。臨床成績の検討は、(1) 尿路感染に対する SMX と ST 合剤の化学療法価値を比較するため、大越教授らによる全国規模における double blind controlled trial に共同参加しており、このほか、(2) 尿路を除く婦人性器感染症、(3) ST 合剤、SMX, TMP の sequential trial の初期治験は京阪神地区における有志グループの協力を得て、われわれが実施している。本稿では、(2) (3) につき述べる。

2. 検討成績

ST 合剤の臨床応用に関連して、その抗菌作用、体内抗菌力、耐容性、臨床成績など以下の知見を得た。

a) 抗菌作用

最近臨床分離した *Escherichia coli* 6 株の TMP および SMX に対する感受性を測定した。表1のように TMP は *Escherichia coli* に対し 0.2~6.25 mcg/ml, SMX に対し 25~400 mcg/ml の MIC を示したが、その比は 32~256 である。

いま、SMX+TMP のさいの MIC を求めると、 $3.12 + 0.1$ mcg/ml ~ $100 + 0.78$ mcg/ml であり、100~312:1 の範囲内にある。したがって、その FIC index は 0.083~0.05 となり、*in vitro* activity では ST 併用効果をみとめうる。

b) 臨床例における体内抗菌力の意義

SMX または ST により "standard chemotherapy"

表1 Susceptibility of isolated strains to TMP and SMX

Isolated strain	MIC (mcg/ml)		Ratio So/To	MIC (mcg/ml) SMX+TMP		SMX: TMP	FIC index (S/So+T/To)
	SMX (So)	TMP (To)		(S)	(T)		
<i>E. coli</i> 70-85	100.	1.56	64	50.	+ 0.39	125:1	0.083
<i>E. coli</i> 70-86	25.	0.78	32	3.12	+ 0.1	312:1	0.050
<i>E. coli</i> 70-89	400.	6.25	64	100.	+ 0.78	128:1	0.058
<i>E. coli</i> 70-93	25.	0.2	120	6.25	+ 0.05	125:1	0.058
<i>E. coli</i> 71-02	50.	0.39	128	12.5	+ 0.05	250:1	0.058
<i>E. coli</i> 71-04	100.	0.39	256	25.	+ 0.025	100:1	0.053

表 2-1 SMX または ST 治験例における体液内抗菌力の臨床意義

	臨 床 効 果		MIC (mcg/ml)		
	SMX → ST		SMX	TMP	ST(20:1)
Case 1 亜急性膀胱炎	無効:3日	有効:3(+4)日	>200	0.39	3.13
2 急性膀胱炎	有効:3(+4)日		25	1.56	6.25
3 急性腎盂腎炎	無効:3日	有効:7日	>200	0.78	3.13

表 2-2

負荷薬剤	血漿抗菌力 (3時間後)		尿中抗菌力 (0~6時間)	
	Cont.	SMX ST	Cont.	SMX ST
Case 1	×4>~×4>~×16		×4>~×8	×32
2	×4>~×4>~×4>~		×4	×8 ×8
3			×4>~×4>~×64	

を行ってその臨床効果および菌の感受性を確認しておき、さらに、その症例における SMX または ST 負荷時の血漿抗菌力および尿中抗菌力を測定することにより、体内抗菌力の臨床意義を追求した。すなわち、表 2-1 のとおりである。

尿路感染 3 例に対し、SMX 800 mg×2/day 投与により有効 1 例、無効 2 例だったので、後者に対し、ST 2 錠 (S 800mg+T 160mg)×2/day を投与したところいずれも有効であった。

これら症例の尿中分離菌の MIC は、SMX 25~>200 mcg/ml, TMP 0.39~1.56 mcg/ml, ST (20:1) 3.13~6.25 mcg/ml である。

次に、SMX 800 mg または ST 2 錠を 10 日間隔をおき、これら治験例に対し空腹時 1 回のみ負荷し、血漿 (3 時間後)、尿 (0~6 時間) を採取し、それぞれの分離菌に対するその体液内抗菌力を測定した。(表 2-2 にあるとおり) 血漿抗菌力は、SMX が ×4>~ で control に等しく ST では 1 例が ×16 であったが、対照時にも ~<×4 の抗菌力をみとめ、これは血漿自体の抗

菌力を示す作用物質も関与すると考えられるので、ST 合剤とこの作用物質が共に関与することも考えられるであろう。尿中抗菌力は、SMX が ×4>~×8 に対し、ST では ×8~×64 であるから、血漿抗菌力に比し、尿では抗菌力の明らかな増強をみとめた。

臨床効果と菌の感受性をみると、SMX 25 mcg/ml 株分離例が SMX 投与により有効、>200 mcg/ml 例が SMX 投与にて無効であったが、ST 併用により、良好な結果をえた。

一方、臨床効果と尿中抗菌力との関係を SMX 無効 ST 有効例でみると、体内抗菌力の上昇による臨床効果発現の経移が明らかである。

e) 耐容性

TMP 0.7 g/day を 7 日間、健康婦人 3 例、正常産褥で貧血を伴う婦人 1 例に対し投与し、血液一般、血液生化学、PSP、尿一般、COOMBS test に及ぼす影響を検討したところ、表 3 のとおりである。すなわち、健康人では血液の形態学的変化はまったくなく肝腎機能などに何らの異常を呈さなかつた。軽度貧血を伴う婦人に TMP を投与した例では、血色素、ヘマトクリット値、赤血球数、網赤血球数に投与直後の検査値に若干変動を示したが、投与後 10 日目には旧に復していた。また、白血球系、肝機能などにはすべて異常なかつた。

不妊症婦人の配偶者の 5 例に対し ST 合剤 4~8 錠/day×7~14 日間投与し、投与前後 5 回にわたり、精液量、精子運動性、精子数、奇形率を観察した。禁欲期間 3~8 日間をおいた表 4 の成績では、この投与量の範囲

表3 Trimethoprim 経口投与時の臨床検査

Case No.		1		2		3		4			
性 年 令 臨床診断		F 22 健康人		F 18 健康人		F 19 健康人		F 27 正常産褥, 貧血症			
検査時期		前	後	前	後	前	後	前	後	後10日	
血 液	血 色 素	13.4	12.7	12.0	12.5	12.8	12.0	8.0	6.4	8.2	
	ヘマトクリット	39.2	40.5	37.6	36.3	39.6	38.1	30.3	25.2	31.7	
	赤 血 球 数	410万	430	390	390	420	390	330	240	310	
	網 赤 血 球 数	16	11	14	7	13	18	12	4	11	
	白 血 球 数	7200	8500	5500	6200	6800	7700	13000	9400	8600	
	白 血 球 分 画	B	0	0	1	0	0	1	0	0	1
		E	3	3	2	4	3	2	3	2	3
		J	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		N St	12	16	18	19	13	14	16	17	12
		Seg	31	49	43	37	38	29	30	40	36
画	Ly	46	27	29	34	41	48	42	36	40	
	M	8	5	7	6	5	6	8	5	8	
	血小板	24万	30	18	15	27	21	17	14	14	
出血時間	2'30"	2'30"	3'00"	2'30"	3'30"	3'00"	3'30"	3'00"	3'00"	3'00"	
凝血時間	7'00"	5'00"	9'00"	8'30"	10'00"	9'30"	7'30"	8'30"	10'00"	10'00"	
血 液 生 化 学	血液比重	1056	1054	1060	1057	1054	1054	1026	1030	1032	
	血清総蛋白	7.6	7.3	7.2	7.4	7.0	7.4	6.1	6.0	6.2	
	ビリルビン	総 直接	0.4	0.5	0.7	0.5	0.6	0.6	0.7	0.8	0.7
			0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3
	TTT	3	2	3	2	2	2	2	3	3	
	Kunkel R.	5	4	7	5	6	6	6	7	7	
	Al-P	10	8	7	9	12	13	10	10	10	
	GOT	10	10	12	10	8	8	12	9	10	
	SGPT	7	9	10	10	6	6	10	10	8	
	T-Ch	240	225	210	220	190	195	250	230	242	
S-Fe	115	96	103	110	125	106	54	63	60		
BUN	12	10	8	8	8	10	14	12	13		
PSP(15分値)		42	36	45	48	42	30				
尿	蛋 白 尿	-	-	-	-	-	-	±	-	-	
	糖 尿	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	ウロビリノーゲン尿	正常	//	//	//	//	//	//	//	//	
	アセトン尿	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
	尿 沈 渣	異常なし	//	//	//	//	//	//	//	//	
Coomb'St.	直 接	-	-	-	※-	-	-	-	-	-	
	間 接	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

※ 初回(+)?につき再検2回(-)のため(-)と最終判定

表4 ST合剤投与症例における精液検査成績

Case No.	症 例 臨床診断	体 重 (kg)	禁 欲 期 間 (日)	ST投与との間隔 およびST投与量 (1日量×日数)	精液採取 後時間	精液量 (ml)	精 子 検 査			判 定
							精子運動 性 % (1時間 以内)	精子数 (×10 ⁶)	奇形率 (%)	
1	原発性不妊症 (F)	52	7	前 35日	1°15'	4.0	91	83	5	影響なし
			3	14日	50'	3.5	78	87	5	
			5	4 T×7日直後	45'	3.2	80	75	4	
			5	後 7日	55'	3.8	75	72	4	
			7	21日	45'	3.5	84	81	6	
2	"	48	4	前 21日	50'	2.7	74	120	9	影響なし
			8	14日	50'	3.8	66	106	6	
			4	8 T×7日直後	1°10'	4.0	86	82	3	
			4	後 4日	1°00'	4.2	72	90	4	
			4	14日	55'	3.6	80	113	8	
3	1) " 2) 急性尿道炎	64	5	前 30日	50'	3.5	72	98	4	影響なし
			4	18日	50'	4.0	68	120	5	
			5	8 T×14日直後	55'	3.5	75	72	9	
			4	後 8日	1°00'	3.8	81	81	3	
			5	21日	50'	3.3	68	87	4	
4	1) " 2) 慢性尿道炎	55	6	前 43日	1°00'	3.0	75	126	6	影響なし
			4	27日	55'	2.5	88	115	2	
			7	8 T×7日直後	1°00'	2.8	84	92	4	
			5	後 7日	50'	2.5	78	107	5	
			5	24日	1°10'	3.0	82	96	4	
5	1) " 2) 亜急性咽頭炎	59	4	前 35日	50'	3.2	85	140	6	影響なし
			4	10日	55'	4.0	84	97	3	
			5	8 T×14日直後	50'	4.5	92	110	6	
			4	後 7日	45'	4.0	90	108	3	
			5	16日	1°00'	4.2	93	123	4	

内でST合剤の影響はないものと考えられる。

一方、耐容性検査の目的で、TMP投与婦人4例中、1例に軽度の食思不振、悪心を自覚し、また、ST合剤8錠×14日投与男子の1例に食思不振をきたしたが、これ以外は何らの自、他覚症状の発現をみとめなかつた。

d) 臨床成績

婦人性器感染：表5のとおり9例に対しST合剤4錠/日×7～10日間経口投与したところ、有効5例、やや有効1例、無効3例の結果をえた。副作用は全くみとめず、投与前後における臨床検査に異常なかつた。

急性産褥乳腺炎では、投与4日後に乳房発赤、疼痛が消失し、従来サルファ剤の適応外と考えられていた本症に有効だつた。また、産褥子宮内感染、子宮付属炎の諸例にもほぼ期待した効果を得た。

次に、SMX、TMP、ST合剤の臨床効果を比較検討するため、該当する投与薬剤が無効なさいには、a群：T→ST→S、b群：S→ST→T、c群：S→T→STの順に、同一患者に交互に化学療法を試みてみた。すなわち、慢性尿路感染に対し、SMX 2g×5日、TMP 0.7g×5日、ST合剤4錠×5日を各々投与し、細菌尿、膿尿を主な指標としてその臨床効果を判定した。初期試験として各群2例ずつを観察したところ、表6のとおりである。投与直後の症状、尿所見の変化からみた臨床効果（一次効果）は、SMX投与4例中1例、TMP投与4例中2例、ST投与5例中4例に有効である。投与終了10日まで追求の遠隔成績では、SMX有効1例に、TMP有効2例中1例に再発を認めしたが、ST有効の4例は全例に再発を認めなかつた。この一次効果および～10日～後に

表5 ST合剤臨床成績(尿路系を除く)

臨床診断	投与例数	ST投与	臨床効果					副作用	臨床検査 (前→後)
			+	+	±	-	?		
産褥乳腺炎	1	4T×7日	1					(-)	異常なし
産褥子宮内感染	3	4T×7~10日	2			1		(-)	〃
子宮付属器炎	4	4T×10日	1	1		2		(-)	〃
術創感染	1	4T×10日	1					(-)	〃
計	9		0	5	1	3	0		

表6 SMX, TMP, ST合剤の Sequential trial 成績
S: SMX 2g×5日, **T**: TMP 0.7g×5日, **ST**: ST合剤4錠×5日 (+:有効 -:無効)

治療群		1次 効果	遠隔成績		1次 効果	遠隔成績		1次 効果	遠隔成績	
			~10~	20~30日		~10~	20~30日		~10~	20~30日
a 群	Case1	T (-)	→		ST (+)→	→		S (-)→		
	Case4	(+)→	(-)		(+)→	(+)→	(+)			
b 群	Case5	S (-)	→		ST (+)→	→		T (+)		
	Case8	(-)			(+)→	(+)→	(-)			
c 群	Case3	S (+)→	→		T (+)→	→		ST (+)		
	Case7	(-)	(-)		(-)			(-)		

おける follow up では、ST併用の優位性を示すのに好都合な知見といえる。投与終了10日前後まで、再発を認めなかつた例を引続いて30日前後まで観察を続けST有効の4例のうち2例に再発を認めた程度である。そして、遠隔成績の判定を、投与終了後のどの時点で行なうのが慢性感染症の化学療法効果とよく相関するか否かについては、今後検討すべき問題と思われる。

これを要するに、以上の3種の薬剤投与終了後の一次効果と~10日~までの再発状況からみてST合剤は単剤投与より明らかに優れた成績であつた。しかも、普通1日投与のST合剤中のTMP量0.32gは、今回投与のTMP1日量0.7gの45.7%にあたることからSMXの併用により、効果が相乗されたことを示すものといえよう。

3. むすび

SMXとTMPの併用意義を明らかにするため、臨床検討を行ない、以下の所見を得た。

1. 臨床分離大腸菌の *in vitro* activity は、0.05~0.083のFIC indexである。
2. 試験例の体内抗菌力を測定したところ、尿中抗菌力はST併用によりSMXの数倍程度の増強をみとめ、

SMX無効例に対する臨床効果発現の経移を推定しうる成績である。

3. TMP 0.7g×7日間投与における正常人3例の血液、肝機能、腎機能などへの影響はまったく認めなかつたが、貧血症患者についてはさらに検討を要すると考えられる。また、ST合剤の臨床での通常投与量の範囲では精液への影響をみとめなかつた。

4. 産婦人科領域感染症にST合剤を使用し、良好な臨床効果を示した。またSMX1日2g, TMP1日0.7gおよびST合剤1日4錠(SMX 1.6g+TMP 0.32g)を交互に5日間ずつ投与する sequential trial の試験でも、SMX, TMPに比しST合剤で明確な併用効果を見た。

本論文の要旨は、昭和46年6月、東京都における第19回日本化学療法学会総会で発表した。

臨床成績の検討にさいし、貴重な症例提供に御協力いただいた京阪神地区諸病院産婦人科に感謝する。

文 献

1) DARRELL, J. H.; L. P. GARROD & P. M. WATERWORTH: Trimethoprim, laboratory and clinical studies. J. Clin. Path. 21:202.

- 1968
- 2) REISBERG, B.; J. HERZOG, & L. WEINSTEIN :
In vitro antibacterial activity of trimethoprim alone and combined with sulfonamides. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 424, 1966
- 3) COX, C. E. & W. G. MONTGOMERY : Combined trimethoprim-sulfisoxazole therapy of urinary infections. *Postgraduate Med. J.* 45: 65, 1969
- 4) CSONKA, G. W. : Therapeutic trial of some genital infections with trimethoprim-sulfamethoxazole. *ibid.* 45: 77, 1969
- 5) GRUNEBERG, R. N. & R. KOLBE : Trimethoprim in the treatment of urinary infections in hospital. *Brit. Med. J.* 1: 545, 1969
- 6) ST合剤研究会 (昭45—46)

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA and KAZUHIKO MIYOSHI

Clinic of Obstetrics and Gynecology, Kobe Health Insurance Central Hospital
YASUHIRO MATSUMOTO, MITSUKO KOBAYASHI and YUKIKO MATSUSHITA

Department of Clinical Laboratory, Kobe Health Insurance Central Hospital
YOSHIKO SHIMIZU and MAYUMI TAKADA

Kinki Mothers and Children's Infectious Disease Center

Clinical studies were carried out to investigate the nature of potentiation of antimicrobial activity of sulfamethoxazole (SMX) by trimethoprim (TMP). The results are summarized as follows;

1. FIC indices of the SMX-TMP combination against *Escherichia coli* isolated from clinical materials ranged 0.05 to 0.083.
2. The antibacterial activity of urine collected from patients following administration of SMX-TMP combination product was potentiated by a few times than that of SMX alone, indicating therapeutic efficacy of this combination product in SMX-resistant infections.
3. Detail blood counts and tests of the liver and renal function in healthy volunteers revealed no detectable abnormalities after 7 day treatment of 0.7 g TMP daily. Further evaluation along the similar line in anemic patients may be of value. No untoward effects on spermatogenesis were detected after 7 to 14 days of treatment with SMX-TMP combination product in an ordinary dosage.
4. The results of SMX-TMP combination product in infections of the female reproductive system confirmed its therapeutic efficacy. The efficacy of the combination of SMX-TMP was found to be clearly superior to that of SMX or TMP alone in a preliminary sequential trial.