

皮膚科領域における Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の検討

谷奥喜平・徳丸伸之・小玉 肇

岡山大学医学部皮膚科（主任：谷奥喜平教授）

はじめに

皮膚科領域において化学療法の対象となるのは膿皮症である。この膿皮症は治療的な面から考えると、次のように2大別するのが便利である。すなわち、化膿巣が比較的表面に近く存在する表在性膿皮症と化膿巣が比較的深部に存在する深在性膿皮症である。原則的には表在性膿皮症には局所療法、深在性膿皮症には全身療法を行なうのが妥当である。皮膚科領域において思春期の男女にたびたび診られる尋常性痤瘡および膿疱性痤瘡は一応表在性膿皮症の項目の中にはいつているが、衆知のとおりこの疾患は単なる細菌感染のみによつて発症するのではなく、脂質およびその他種々の因子が関与して発症するといわれている。表在性膿皮症に属するとはいえ、本疾患は外用療法のみにては難治性で、全身療法として従来サルファ剤あるいはテトラサイクリン系の抗生物質の投与が試みられたが充分の効果をを得ることができなかつた。このたび開発された sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤（以下 ST 合剤と略す）は従来の持続性サルファ剤である sulfamethoxazole（以下 SMX と略す）にジミノピリミジン誘導体の一種である trimethoprim（以下 TMP と略す）を配合したものであり、本剤の尋常性

痤瘡および膿疱性痤瘡に対する臨床的效果および細菌学的検討を加えたので以下に述べてみる。

試験管内抗菌力

痤瘡患者の1～2個の膿疱または面皰から菌検出を試み *Staphylococcus epidermidis* は11名中の全ての検査材料より検出され、*Corynebacterium acnes* は15名中8名に検出された。かくしてえられた *Staphylococcus epidermidis* 14株と *Corynebacterium acnes* 14株について平板希釈法により、SMX 単独、TMP 単独と SMX と TMP を20対1に混合したものに対する感受性を測定した。なお感受性測定に際し、*Staphylococcus epidermidis* の場合は増菌用培地として MUELLER-HINTON broth (Difco) を使用し、感受性測定培地には MUELLER-HINTON agar (栄研) に7.5%の溶血馬血液を加えた。

Corynebacterium acnes の場合には増菌用培地として MUELLER-HINTON broth (Difco) に3%の溶血馬血液と0.03%のシステインを加えたものを使用し、感受性測定培地には MUELLER-HINTON agar (栄研) に7.5%の溶血馬血液を加えたものを使用し、72時間嫌氣的に培養後判定した。希釈段階は、*Staphylococcus epider-*

表1 *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力 (MIC の分布)

mcg/ml	0.1 \geq	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
SMX						4		1	3	3	3
TMP	6	6		2							
SMX・TMP 混合 (20:1)				12	2						

表2 *Corynebacterium acnes* に対する抗菌力 (MIC の分布)

mcg/ml	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SMX				1	1	1	2	1	1		7
TMP		1	1	3	1	1	1		3	2	1
SMX・TMP 混合 (20:1)		1		2		2	1	2	2	1	3

表3 *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力 (MIC の分布)

mcg/ml	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
SMX						1	2	8	6	4		2	5
TMP			16	11	1								
SMX・TMP 混合 (20:1)					6	16		5	1				

表4 臨床使用成績

症例	年令	性	病 名	投 与 量	経 過	副作用	効果
1	21	♀	尋常性痤瘡	4 Tab. 2×(12)	不変	—	—
2	19	♀	〃	4 Tab. 2×(7)	不変	—	—
3	19	♀	〃	4 Tab. 2×(7)	不変	—	—
4	30	♀	〃	4 Tab. 2×(3)	不変, 3日内服後季助部痛	+	?
5	14	♀	膿疱性痤瘡	4 Tab. 2×(14)	7日目には膿疱が著減したが, その後も散発性に発症	—	+
6	24	♀	〃	4 Tab. 2×(10)	新膿疱の発生減	—	+
7	23	♂	〃	4 Tab. 2×(11)	不変	—	—
8	38	♀	〃	4 Tab. 2×(7)	膿疱減	—	+
9	24	♀	〃	4 Tab. 2×(14)	丘疹, 膿疱なお発生	—	—
10	22	♀	〃	4 Tab. 2×(8)	4日後膿疱減, 8日後には消失, 内服中止後14日目には再発	—	+
11	21	♀	〃	4 Tab. 2×(7)	不変	—	—
12	15	♂	〃	4 Tab. 2×(1)	1日内服後胃部不快感と嘔吐	+	?

midis の場合は100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39, 0.2, 0.1 mcg/ml とし, *Corynebacterium acnes* の場合は100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39, 0.2 mcg/ml とした。成績は表1, 表2にあげる。SMX の *Staphylococcus epidermidis* に対するMIC の分布は 3.13 mcg/ml から 100 mcg/ml の間に存在し, 感受性は悪い。

TMP の *Staphylococcus epidermidis* に対するMIC の分布は ≤ 0.1 mcg/ml から 0.78 mcg/ml の間に存在し, 優れた感受性を示している。SMX と TMP を 20 対 1 に混合したものの *Staphylococcus epidermidis* に対するMIC の分布は 0.78 mcg/ml に12株, 1.56 mcg/ml に2株存在し, 両剤の相乗効果が認められる。次に SMX の *Corynebacterium acnes* に対するMIC の分布は 1.56 mcg/ml から > 100 mcg/ml の間に存在し, 100 mcg/ml $<$ で7株と多数を示した。TMP では 0.39 mcg/ml から > 100 mcg/ml の間に少数ずつ存在し, 20 対 1 に混合したものでは 0.39 mcg/ml から > 100 mcg/ml の間に存在し, 一定の傾向は見出せないが *Corynebacterium acnes* に対しても抗菌力の上で両剤の相乗効果が一部認められるようである。

次にその他の膿皮症の患者より採取した教室保存の *Staphylococcus aureus* 28 株について, SMX, TMP, ST 合剤に対する感受性を *Staphylococcus epidermidis* に対して検したと同じ操作にて測定した。成績は表3に掲げるとおり, MIC の分布は *Staphylococcus epidermidis* とほぼ同じ傾向を示し, 同じく両剤による相乗効果は認められる。

臨床使用成績

表4に掲げるとおり, 尋常性痤瘡4例, 膿疱性痤瘡8

例の計12例に使用した。効果判定は本疾患の難治性を考えて7日を基準として7日以内に治癒または著明な改善を示したものを著効(卅), かなりの改善を示したものを有効(十), 軽度の改善を示したものをやや有効(+), 不変および悪化したものを無効(一)とした。尋常性痤瘡4例中3例はいずれも無効で, 1例は内服3日目に季助部痛を訴え, 投薬を中止したので判定不能とした。膿疱性痤瘡8例中有効1例, 3例にやや有効, 3例は無効, 1例は内服1日目に胃部不快感と嘔吐があつたので内服を中止し, 判定不能とした。以上12例中判定可能のものは10例でそのうち効果の認められたものは4例であつた。尋常性痤瘡には無効で, 膿疱性痤瘡では効果も期待できないという成績であつた。本疾患に対してST合剤の効果がよくないのは, やはり本疾患が単なる細菌感染のみによって発症するのではない点を考慮しなければならないと思われる。

ま と め

a) *Staphylococcus epidermidis* 14 株, *Corynebacterium acnes* 14 株, *Staphylococcus aureus* 28 株に対する抗菌力を平板希釈法で調べた。*Staphylococcus epidermidis* と *Staphylococcus aureus* ではMICのパターンがほぼ同じ傾向を示しSMXでは悪いがTMPでは良好である。両剤を20対1に混合したものでは両剤による相乗効果は認められた。*Corynebacterium acnes* ではMICの分布に特有な傾向は見出せなかつたがやはりSMXで悪く, TMPの方が良好で, 両剤による相乗効果は前株ほどではないが一部認められた。

b) 尋常性痤瘡4例, 膿疱性痤瘡8例に使用し判定可能10例のうち4例に有効であつた。なお2例に副作用が認められた。

STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT IN DERMATOLOGICAL PRACTICE

KIHEI TANIOKU, SHINZI TOKUMARU and HAZIME KODAMA

Department of Dermatology, Okayama University, Medical School

(Director : Prof. KIHEI TANIOKU)

a. Antibacterial activities of sulfamethoxazole (SMX) and trimethoprim (TMP) alone and in 20:1 combination, have been studied against 14 strains of *Staphylococcus epidermidis*, 14 strains of *Corynebacterium acnes* and 28 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from pyodermic lesions. *In vitro* antibacterial activities were assessed by the agar dilution method. Minimal inhibitory concentrations (MICs) for strains of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* were found to be similarly distributed, *i. e.*, SMX exhibiting low activity while TMP registering marked activities. The potentiation of antimicrobial activities by the combination of SMX and TMP was demonstrated in these strains. A similar tendency has also been found in the sensitivity pattern of *Corynebacterium acnes* against SMX and TMP alone and in combination.

b. A clinical trial in 4 cases of acne vulgaris and 8 cases of acne pustulosis revealed that SMX-TMP combination product was effective in 4 of the 10 evaluable cases. Two patients complained of subjective side effects, *i. e.*, epigastric pain in 1 and epigastric discomfort associated with nausea in another.