

## 皮膚科領域における Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の使用経験

樋口謙太郎・利谷昭治・末永義則

九州大学医学部皮膚科教室

## はじめに

今回、sulfamethoxazole (SMX) と trimethoprim (TMP) の合剤 (以下 ST 合剤と略す) が開発され、使用する機会をえ、若干の知見をえたので報告する。

ST 合剤を構成する 2 種の薬剤のうち、SMX はすでに広く臨床に供されている薬剤で、その作用は細菌の核酸合成過程の中でパラアミノ安息香酸から 2 水素葉酸への経路をブロックするものである。一方、TMP は 2 水素葉酸から 4 水素葉酸への経路をブロックするものである。本剤はこれら 2 つの核酸合成阻害剤を組み合わせることにより、抗菌力をより強力に発揮させる目的で作られた薬剤である。その組み合わせは ST 合剤 1 錠中に SMX 400 mg, TMP 80 mg を配合したものであり、この組み合わせが生体にとりこまれたときに最大の抗菌作用を発揮することが基礎的研究で確かめられている。

## 抗菌力および臨床成績

われわれは九州大学付属病院皮膚科および福岡市内の浜の町病院、国立福岡中央病院、福岡赤十字病院の各皮膚科の協力をえて、その外来患者を対象にして本研究を行なった。すなわち各種膿皮症において、その病巣分離菌株の本剤への感受性および MIC の測定、ならびに本剤による臨床治療経過を観察した。

まず病巣よりえた菌株数は総計 49 株で、その内訳は *Staphylococcus aureus* 2 株、*Staphylococcus epidermidis* 20 株、 $\beta$ -*Streptococcus*、*Proteus*、*Enterobacter* 各 2 株、*Pseudomonas*、*Escherichia coli*、*Klebsiella* 各 1 株であった。これらのおのおのにつき SMX、TMP の MIC を測定するとともに FIC を出し、2 者の配合効果の有無につき検討し、さらに各種抗生物質に対する感受性についても検索した (表 1)。

SMX、TMP の MIC 測定には 7.5% 溶血性馬血液加 MUELLER-HINTON agar を用いた。SMX に対し 50 mcg/ml 以上の耐性を示す菌株は *Staphylococcus aureus* で 6 株、*Staphylococcus epidermidis* で 12 株、その他 5 株であった。TMP に対して 50 mcg/ml 以上の耐性を示した菌株は *Pseudomonas* の 1 株のみであった。

FIC index については表 1 に示すとおり、膿皮症の起因菌と考えられる *Staphylococcus aureus* においてはすべて 0.3 以下であり、SMX、TMP の 2 者の相乗

効果が少なくとも *in vitro* においては認められた。また PCG、ABPC、SM に耐性を示す 1 株を含む 6 株の SMX 高度耐性株においても同様の結果をえた。

臨床的には膿皮症患者 59 例に ST 合剤を投与した。投与量は成人に対しては 1 日 4 錠を朝夕 2 回投与、小児では 1 例のシロップを投与した例を除き、年令、症状に応じて 1 日 2~3 錠を投与した。

対象疾患の内訳は癬 12 例、癬腫症 3 例、毛包炎 3 例、尋常性および膿疱性痤瘡 19 例、膿痂疹 2 例、その他皮下膿瘍、二次感染および二次性膿皮症など 20 例である。えられた臨床成績は表 2 に一括して示した。

効果判定は一次性膿皮症においては 4~5 日を基準とし、それ以内に略治あるいは臨床症状の著明な改善を示したものを有効、皮疹の改善に何らかの良い効果を示したものをやや有効、ST 合剤投与にもかかわらず不変または増悪したもの、副作用発現のため投与中止のやむなきにいたつたものをすべて無効とした。二次感染例および二次性膿皮症を含む慢性化膿性皮膚疾患では、個々の疾患で原因あるいは経過が異なるので症例に応じて効果判定を行ない、有効、やや有効、無効とした。

抗菌剤の効果判定に最も適当と考えられる癬 12 例においては、経過不明の 1 例を除き、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 2 例の成績であった。無効 2 例のうち 1 例は油症の患者で投与にもかかわらず症状の悪化を抑制しえなかつた。局所的には *Proteus* の混合感染があり、全身的にも病変を増悪させる何らかの因子の関与があつたものと考えられる。

癬腫症 3 例のうち有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、毛包炎 3 例では有効 2 例、無効 1 例であり、膿痂疹 2 例ではいずれも有効であった。痤瘡群は抗菌剤の効果調べるには不適当な疾患であるかもしれないが 19 例に投与し、経過不明の 2 例を除き、有効 5 例、やや有効 5 例、無効 7 例という結果であり、一次性膿皮症に比し、成績はやや劣つた。その他の疾患では効果がかならずしも一定せず、明らかに二次感染と考えられる例にはある程度の効果を認めたものもあつた。

以上の臨床成績を疾患別にまとめると表 3 のようになり、有効率は経過不明のものを除き、有効のみでは 48%、やや有効を加えると 73% であつた。癬、癬腫症、毛包炎、膿痂疹など一次性膿皮症のみでは有効率は有効のみで





表2 臨床成績

症例	年齢	性別	病名	部位	投与量×日数	経過	効果	副作用
1	9	♂	癩	左 腎 部	2錠×9	3日後排膿消失, 発赤・腫脹軽快, 9日後完治	有効	-
2	22	♂	"	項 部	4×7	7日後発赤, 腫脹消失	"	-
3	24	♀	"	上 唇	4×12	5日後癬略治, 毛包炎の新生あるも12日後治癒	"	-
4	21	♀	" (油症)	左 窩	4×28	2週間後やや軽快するも, その後増悪, 排膿増加	無効	-
5	20	♀	"	前 額	4×5	以後来院なく, 経過不明	?	-
6	55	♀	"	背 部	4×7	3日目には疼痛・発赤軽減	有効	-
7	20	♀	"	右 頰	4×4	2日目には疼痛消失, 4日目には略治	"	-
8	46	♀	"	背 部	4×6	2日目には疼痛消失, 3日目には腫脹消褪	"	-
9	20	♀	"	右 側 胸	4×5	2日目には発赤軽減, 5日目には略治	"	-
10	49	♀	"	上 唇	4×3	3日目には発赤, 腫脹軽減以後来院なし	やや有効	-
11	36	♂	"	左 外 側	4×5	発赤腫脹ほとんど不変	無効	-
12	34	♂	"	鼻 部	4×5	3日目には発赤, 疼痛軽減5日目には略治	有効	-
13	27	♂	腫 症	左 大 腿	4×12	12日後発赤・腫脹軽快	やや有効	-
14	21	♀	癩	顔 部	4×7	発赤・腫脹やや軽快するも新生あり	無効	-
15	25	♂	"	顔 部	4×13	2日目頃より疼痛軽快, 11日目には略治	有効	-
16	26	♀	毛 包 炎	項 部	4×13	5日目には発赤, 疼痛軽快, 13日後には色素沈着のみ	"	-
17	29	♀	"	前 額	4×10	10日目頃より膿疱消失	"	-
18	64	♂	"	頸 部	4×21	7日目一部軽快するも, その後皮疹の新生あり	無効	-
19	22	♂	尋 常 性 瘰 瘡	背 部	4×14	7日目はばば不変, 14日目膿疱の発生をみる	"	-
20	18	♀	"	両 下 顎	4×19	14日目なお残存, 19日目増悪	"	-
21	24	♀	"	両 頰	4×42	14日目膿疱の消失, その後は結節平坦化	有効	-
22	20	♀	"	前 額	4×14	2週間には症状はばば軽快	"	-
23	23	♂	"	両 頰	4×7	3日目より背に赤褐色斑, 一部水疱化以後中止	無効	固定疹
24	32	♀	"	両 下 顎	4×28	ほとんど不変	"	胃腸障害
25	21	♀	"	両 頰, 下 顎	4×7	以後来院なく経過不明	?	-
26	19	♂	膿 疱 性 瘰 瘡	前 額, 両 頰	4×10	膿疱・小紅結節減少	有効	-
27	35	♀	"	前 額, 両 頰	4×7	膿疱消失	"	-
28	32	♀	"	両 頰, 下 顎	4×14	ほとんど不変で膿疱の新生をみる	無効	-
29	24	♂	"	両 頰, 下 顎	4×14	不変	"	-

30	♀	21	膿疱性痤瘡	前額, 頰	4 × 7	7日目には膿疱減少	やや有効	—
31	♀	20	〃	面	4 × 14	小紅結節・膿疱やや減少	〃	—
32	♂	19	〃	前額, 頰	4 × 14	2週間後には膿疱減少	〃	—
33	♀	20	〃	両頰	4 × 10	10日目頃には膿疱消失	〃	—
34	♀	30	〃	両頰	4 × 7	5日目には膿疱やや減少, 7日目頃より副作用出現	無効	—
35	♀	21	〃	前額	4 × 10	10日目膿疱減少, 以後来院なし	やや有効	食欲不振, 嘔気
36	♀	20	〃	両頰	4 × 5	以後来院なく経過不明	?	—
37	♀	34	〃	頰	4 × 28	1週間後膿疱消失, その後投与中止すると再発, 投与中は軽快	有効	—
38	♂	5	膿瘡	顔	12 ml × 6 (シロップ)	3日目には皮疹はほぼ乾燥化	〃	—
39	♂	3	〃	左下肢後	2錠 × 6	3日目には乾燥し, 落屑のみ, 6日目略治	〃	—
40	♂	29	皮下膿瘍ケロイド	項, 背	4 × 14	切開を加え, 排膿, 14日目には略治	〃	—
41	♀	10	皮下膿瘍膿孔形成	右腎部	4 × 13	5日目には膿孔・発赤消失	〃	—
42	♀	29	類丹毒	右手関節部	4 × 7	3日目より腫脹・紅斑消失	〃	—
43	♂	39	感染性粉瘤	右背	4 × 9	切開後4日目になお排膿持続	無効	—
44	♂	17	多発性毛包嚢胞症	背	4 × 12	5日目排膿減少, 12日目略治	有効	—
45	♂	46	2次感染	背	6 × 20	排膿持続	無効	—
46	♀	68	皮膚カンジダ症	項, 背	4 × 7	7日目膿疱減少	やや有効	—
47	♀	33	2次感染	右第3指	4 × 20	5日目頃より膿汁の排出消失	有効	食欲不振
48	♂	31	2次感染	右第2指	4 × 5	3日目より疼痛・発赤消失	〃	—
49	♂	39	趾間白癬・リンパ管炎	右第4趾間, 右足背	4 × 12	8日目疼痛・発赤減少12日目には白癬を残すのみ	やや有効	—
50	♀	48	瘰癧	右第3趾間, 右足背	4 × 6	切開後2日目に疼痛消失, 6日目には発赤・腫脹消失	有効	—
51	♂	43	びらん性湿疹	左第2指	4 × 14	2週間後にもほぼ不変	無効	—
52	♂	22	貨幣状湿疹, 自家感受性皮膚炎	左下腿	4 × 7	1週間後膿疱消失, 紅色局面, 掻痒残存	やや有効	—
53	♀	23	感染性湿疹様皮膚炎	ほぼ全身	4 × 7	膿疱消失, 紅斑やや残存	〃	—
54	♀	8	ジュエーリンゲン瘡疹	背, 胸, 上腕	2 × 28 3 × 14	使用中一時軽快するも再発あり, 中止すると再発著明, 再使用にて効果あり	有効	—
55	♂	28	化膿性肉芽腫	右鼻翼部	4 × 35	3週間頃頃より, 出血・排膿消失	やや有効	—
56	♀	49	顔面難治性潰瘍	眉間	4 × 7	1週間後潰瘍乾燥化	〃	—
57	♀	37	細菌疹	ほぼ全身	4 × 5	3日目には皮疹乾燥化	無効	—
58	♂	36	膿皮症	右第1, 2, 3趾, 左第1趾	4 × 14	ほとんど不変	無効	—
59	♂	21	〃	左下腿	4 × 7	7日目分泌物なく, 乾燥化	有効	—

表3 疾患別臨床成績

疾患名	例数	有効	やや有効	無効
癬	11	8	1	2
癬腫症	3	1	1	1
毛包炎	3	2	0	1
膿痂疹	2	2	0	0
尋常性および膿疱性痤瘡	17	5	5	7
その他	20	9	7	4
計	56	27	14	15
有効率		48%		
		73%		

68%, やや有効を加えると78%であり, かなりの成績を示した。

副作用は4例において認められ, そのため中止のやむなきにいたつたものは2例であつた。4例中3例は胃腸障害を訴えたものであり, 1例は投与3日目頃より, 背

部に固定疹の発現をみたものである。

#### まとめ

1. 病巣由来のブドウ球菌に対する SMX, TMP の MIC は, SMX で 0.78~100 mcg/ml 以上であり, TMP では 0.022~3.12 mcg/ml であつた。FIC index は SMX 耐性菌を含めていずれも 0.4 以下であり, 少なくとも *in vitro* での相乗効果が認められた。その他の菌株でも  $\beta$ -*Streptococcus* の 1 株, *Escherichia coli* の 1 株を除き FIC は 0.4 以下であつた。

2. 膿皮症 59 例のうち経過不明の 3 例を除く 56 例で有効率は有効のみで 48%, やや有効を含めると 73% であつた。一次性膿皮症のみでは 68%, 78% であつた。

3. 副作用は 4 例に認め, 3 例は胃腸障害を, 1 例は固定疹の発現をみた。

(稿を終るに臨み, 本研究に御協力下さつた浜の町病院皮膚科 矢幡敬部長, 国立福岡中央病院皮膚科 幸田弘部長, 福岡赤十字病院皮膚科 都外川幸雄部長に謝意を表す。)

## CLINICAL TRIALS OF SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION ON SOME INFECTIOUS SKIN DISEASES

KENTARO HIGUCHI, SHOJI TOSHITANI and YOSHINORI SUENAGA  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

The following results were obtained by our clinical studies on sulfamethoxazole-trimethoprim combination:

1) The combination of sulfamethoxazole and trimethoprim was effective *in vitro* to *Staphylococci* isolated from infectious skin lesions.

2) ST tablets were given to 56 cases of pyoderma. The therapeutic results were effective in 27 cases, moderately effective in 14 cases and not effective in 15 cases, but were effective in 13 cases of 19 cases of primary pyoderma.

3) Side effects were observed in 4 cases, that is, gastrointestinal symptom in 3 cases and fixed drug eruption in 1 case.