

耳鼻咽喉科領域における Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤 に関する臨床的検討

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

緒 言

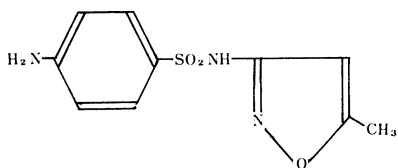
細菌感染症に対する化学療法剤は、最近もつぱら抗生物質の治療効果に依存してきた傾向が強く、したがって抗菌製剤の研究もまったく新しいものか、あるいは既知抗生剤からの誘導合成剤の開発に絞られてきた。

しかし他方、従来の抗生物質同志の併用の場合とは異なり、サルファ剤と他殺菌剤との組み合わせにより細菌の代謝過程で、その合成経路を遮断して薬剤の協力的ないし相乗効果を狙ったすぐれた合剤が出現してきた。

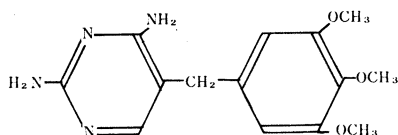
Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST 合剤) は、従来の sulfamethoxazole (以下 SMX と略記する) と trimethoprim (以下 TMP と略記する) との配合比が 5:1 の割合の併用合剤である。ST 合剤の組み合わせの理論的根拠は、まずサルファ剤が細菌の葉酸代謝経路中、dihydropteroate と PABA から dihydrofolic acid への生成に対して阻害的に作用し、さらに TMP が tetrahydrofolic acid への合成に関与する dihydrofolate reductase の拮抗性物質とされており、この SMX と TMP との併用により細菌感染症に対して相乗的治疗効果が期待されるという。

ST 合剤の組成は、1 錠中に SMX 400 mg および TMP 80 mg の割合で含有している製剤として発表されている。

図 1 両薬剤の化学構造式



Sulfamethoxazole (SMX)



Trimethoprim (TMP)

なお両剤の化学構造式は、それぞれ図 1 に掲示したとおりである。

今回、本合剤を耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して応用し、臨床的検討をおこなった結果、良好な治療成績をおさめたので報告する。

臨床使用成績

1) 使用対象：新抗菌性物質 ST 合剤を耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症、すなわち表 1 に掲示したとおり、急性化膿性中耳炎 9 例、耳癰 8 例、急性腺窩性扁桃炎 12 例および扁桃周囲膿瘍 3 例、総計 32 例 (男 18 例、女 14 例) を ST 合剤の投与対象とした。

表 1 ST 合剤の使用対象

臨床診断	性別	男	女	計
急性化膿性中耳炎		4	5	9
耳 癰		6	2	8
急性腺窩性扁桃炎		7	5	12
扁桃周囲膿瘍		1	2	3
計		18	14	32例

2) 使用方法：ST 合剤を成人は 1 日 4～6 錠、また小児には 3～4 錠を 2～3 回分服させ、臨床効果を検討した。なお、本合剤の治療効果を判定する関係上、他の化学療法剤の併用はいつさいおこなわなかった。

3) 治療効果の判定基準：ST 合剤投与による治療効果の判定基準は、一応便宜的に著効、有効、やや有効および無効の 4 段階に区分判定した。すなわち ST 合剤投与 5 日以内に全身状態回復し、病巣の菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 (卅)、同様状態が 10 日以内に消退治癒したものを有効 (卅)、ST 合剤投与 10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効 (+) とし、ST 合剤の治療開始後治癒改善傾向のまったくみとめられなかつたものを無効 (ー) と判定した。

4) 治療成績：前述の投与条件にしたがい治療効果を検討した結果、ST 合剤の治療成績は表 2、3 に掲示したとおりであるが、以下各疾患について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎：本疾患 9 例に対して ST 合剤

表2 ST合剤の治療成績

No.	症例	年 令	性	臨床診断	分離菌	投与方 法			主症状 消失(日)	治療 日数	副作用	治療 効果
						1日量 (錠)	期間(日)	総量 (錠)				
1	T. K.	58	F.	急性化膿性 中耳炎	<i>Diplococcus pneumoniae</i>	6	6	36	?	?	—	—
2	K. C.	8	M.	"	no growth	3	8	24	3	6	—	+
3	M. H.	8	F.	"	"	3	3	9	3	5	—	+
4	M. M.	8	F.	"	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	6	18	3	6	—	+
5	S. K.	9	F.	"	"	4	6	24	4	7	—	+
6	M. U.	8	M.	"	no growth	4	5	20	3	7	—	+
7	M. N.	12	F.	"	"	4	6	24	3	6	—	+
8	M. H.	8	M.	"	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4	16	3	6	—	+
9	T. S.	23	M.	"	<i>Proteus mirabilis</i>	4	6	24	3	6	—	+
10	T. T.	47	M.	耳 癰	<i>Staph. aureus</i>	6	5	30	3	5	—	+
11	T. H.	32	M.	"	"	6	4	24	3	5	—	+
12	S. M.	27	M.	"	"	4	5	20	3	7	—	+
13	T. T.	19	F.	"	"	4	9	36	?	?	—	—
14	K. K.	46	M.	"	"	4	9	36	6	11	—	+
15	Y. K.	22	F.	"	"	4	6	24	3	7	—	+
16	J. I.	11	M.	"	"	4	6	24	4	7	—	+
17	H. I.	11	M.	"	"	4	5	20	3	6	—	+

1日3～6錠を2～3回分服させた結果、表2に掲示したとおり、投与期間は4～8日間(平均6日間)、投与総量は9～36錠(平均21錠)であった。耳痛、耳漏流出、鼓膜膨隆、菌培養陰転化などの主病変は有効例では3～4日、平均3日で軽快し、鼓膜穿孔、発赤などは5～7日、平均6日で閉鎖消退し治療した。耳漏中5例より *Staphylococcus aureus* 3株、*Diplococcus pneumoniae* 1株および *Proteus mirabilis* 1株を分離同定したが、他の4例は菌培養陰性であった。本症の治療効果は、著効1例、有効7例および無効1例となつた。

ii) 耳癰：本症8例に対してST合剤1日4～6錠を2～3回分服させた結果、表2に掲示したとおり、有効例では投与期間が4～9日間(平均6日間)、投与総量は20～36錠(平均25錠)、疼痛軽快、排膿停止し、菌培養陰性化に3～6日(平均3日間)、外耳道の発赤、腫脹消退に5～11日(平均6日間)を要した。膿汁よりの分離菌はすべて *Staphylococcus aureus* を分離同定した。

iii) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患12例に対してST合剤1日4～6錠を2～3回分服させた結果、表3に掲示

したとおり、投与期間は3～6日(平均4日間)、投与総量12～36錠(平均22錠)、咽頭痛、嚥下痛軽快、下熱、扁桃膿栓子消失に2～3日(平均3日間)、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは5～6日間(平均5日間)で消退治療した。扁桃膿栓子よりの分離菌は、*Streptococcus hemolyticus* 2株、*Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus hemolyticus*+*Neisseria* 8例、*Streptococcus hemolyticus*+*Staphylococcus aureus* 1例がみとめられた。本症の治療効果は、著効9例および有効3例の好結果をえた。

iv) 扁桃周囲膿瘍：膿瘍切開排膿、ST合剤1日6錠を3回分服させた結果、表3に掲示したとおり、投与期間は6～9日(平均7日間)、投与総量36～54錠(平均46錠)、咽頭痛、嚥下痛、下熱、排膿、浮腫性腫脹は投与4～6日(平均4日間)で軽快消失がみられ、菌培養陰性化、切開創閉鎖、発赤などは7～12日(平均9日間)で消退治療した。切開膿汁よりの菌培養では、3例とも *Streptococcus hemolyticus* を分離同定した。

以上ST合剤投与32例の治療成績は、疾患別では表4

表3 ST合剤の治療成績

No.	症例	年令	性	臨床診断	分離菌	投与方法			主症状 消失(日)	治癒 日数	副作用	治療 効果
						1日量 (錠)	期間(日)	総量 (錠)				
1	K. S.	35	F.	急性腺窩性扁桃炎	<i>Strept. hemol.</i> <i>Neisseria</i>	6	6	36	3	6	—	+
2	H. T.	42	M.	"	"	6	5	30	3	5	—	+
3	K. Y.	18	M.	"	<i>Strept. hemol.</i>	6	5	30	3	5	—	+
4	G. T.	52	M.	"	"	6	3	18	3	5	—	+
5	Y. M.	27	F.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemol.</i>	6	3	18	3	5	—	+
6	T. S.	45	M.	"	<i>Strept. hemol.</i> <i>Neisseria</i>	6	3	18	3	5	—	+
7	Y. U.	41	F.	"	"	6	5	30	3	5	—	+
8	T. H.	23	M.	"	"	4	3	12	2	5	—	+
9	Y. H.	13	F.	"	"	4	4	16	2	5	—	+
10	H. M.	32	F.	"	"	6	3	18	3	6	—	+
11	S. I.	20	M.	"	"	4	3	12	2	5	—	+
12	S. G.	42	M.	"	<i>Staph. aureus</i>	6	6	36	3	6	—	+
13	Y. Y.	26	M.	扁桃周囲膿瘍	<i>Strept. hemol.</i>	8	8	48	4	8	—	+
14	U. S.	46	F.	"	"	6	9	54	6	12	—	+
15	H. S.	31	F.	"	"	6	6	36	4	7	—	+

表4 ST合剤の疾患別治療効果

臨床診斷	治療効果	著効	有効	やや有効	無効	計
急性化膿性中耳炎	1	7			1	9
耳 癰	2	4	1		1	8
急性腺窩性扁桃炎	9	3				12
扁桃周囲膿瘍		2	1			3
計		12	16	2	2	32例

28例 87.5%

に揭示したとおり、著効12例、有効16例、やや有効2例および無効2例の結果がえられ、その治効率は著効、有効例を加算すると28例(87.5%)の好成績をおさめえた。また病巣分離菌別の治療効果は、分離菌が主として *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus hemolyticus* などのグラム陽性球菌が大多数で有効例となつた。

ST合剤の副作用：ST合剤内服による臨床的副症状の発現はまったくみとめられなかつた。なおST合剤1日

表5 ST合剤の分離菌別治療効果

分離菌	治療効果	著効	有効	やや有効	無効	計
<i>Staphylococcus aureus</i>			3			3
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	2	2	1			5
(<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Neisseria</i>)	6	2				8
(<i>Strept. hemolyticus</i> <i>Staph. aureus</i>)	1					1
<i>Diplococcus pneumoniae</i>					1	1
<i>Proteus mirabilis</i>			1			1
<i>Staph. aureus</i>	2	5	1	1		9
no growth	1	3				4
計	12	16	2	2		32例

図2 Audiogram of H. S., 3 ly., F.

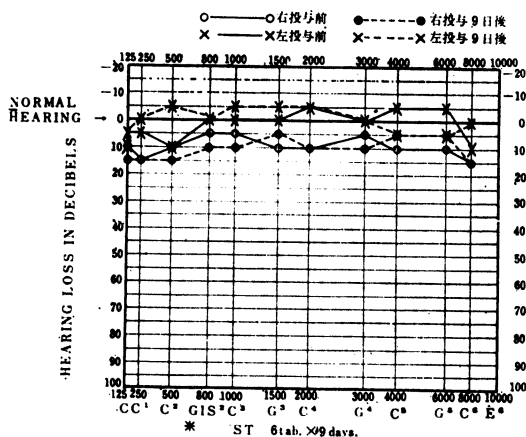
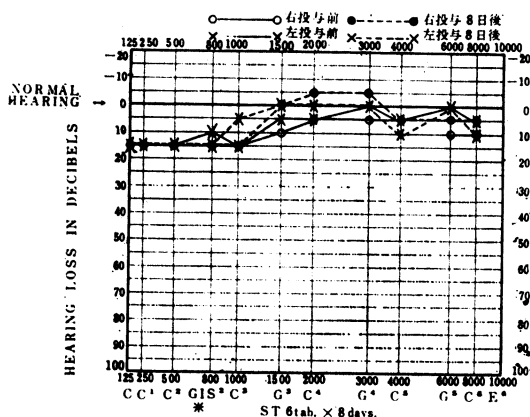


図3 Audiogram of U. S., 46 y., F.



6錠を8～9日間服用症例では、図2、3に揭示したとおり、本合剤服用前後のオーディオグラムの比較では何ら悪影響はみられなかった。

總括ならびに考按

化学療法剤の併用に関する問題は、第1に2種以上の病原菌の混合感染、病原菌の分離不能あるいは耐性菌感染症の治療の場合、抗菌スペクトラムを異にする2種以上の化学療法剤の併用により抗菌スペクトラムを拡大し、抗菌力の増強により治療効果をたかめえる。第2に2剤以上の併用によりSM, KM, PAS, INHなどの抗結核剤の併用療法にみられるとおり、併用各剤にすべて耐性化する危険率が減少し、耐性菌の出現防止が可能となる。第3に2剤以上の化学療法剤の併用によりそれぞれの薬剤の和の効果がみとめられる場合を相乗作用といい、また両薬剤の和以上の効果が発揮できる場合を相乗作用といい一般に臨床的に相乗作用を期待し得ることは少ないとされている。たとえばサルファ剤に尿素を併用すれば

グラム陰性桿菌や赤痢菌に対して相乗作用がみとめられるといわれている。

SMX と TMP との配合剤は、*in vitro* で両剤に感受性を示す菌に対してすべて相乗効果を示し、抗菌スペクトラムは SMX 単独の示す抗菌範囲に有効であり、TMP 添加により抗菌力の著しい増強がみられるという。

すでに ST合剤に関して、その基礎的あるいは臨床的研究は諸外国で検討され、国際化学療法学会でも大きくとりあげられて、SMX と TMP との併用合剤の有効性について高い評価が下されている。

耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症32例に対して ST合剤1日3～6錠を2～3回にわたり投与をおこない、本合剤の臨床効果を検討した結果、著効12例、有効16例、やや有効2例および無効2例の好成績で、その有効率は著効および有効例を合算した場合、28例(87.5%)のたかい治療効果がえられた。とくに ST合剤の内服症例は、グラム陽性球菌を多く検出した急性腺窩性扁桃炎の場合がもっとも有効率がたかく、ついで耳癰、急性膿性中耳炎であり、さらに扁桃周囲膿瘍の順に有効であつた。

耳鼻咽喉科領域の急性感染症に対して抗菌剤を応用した場合、感染症症状の程度、病原菌の種類などにも影響されるが、現在、常識的に特殊な疾患を除きサルファ剤単独投与ではたかい臨床効果を期待しがたいことは周知のとおりである。

しかし、SMX と TMP の5:1の組み合わせ理論は、いまだ問題を残しているが、薬剤耐性化および毒性が指摘されている TMP の量的減少とサルファ剤の作用機序を利用しての両剤の併用は今後の新しい抗菌剤開発のあり方を示唆したものとして注目に値する。

今回の本合剤の臨床的応用例では、まったく臨床的副症状の発現やオーディオグラムには悪影響はみとめられなかったが、本合剤の投与中に貧血などの報告もあり、今後臨床応用に際しては慎重な投与がのぞましい。

耳鼻咽喉科領域の感染症に対して ST合剤は臨床的に応用した場合たかい治療効果が期待しえるものと思われる。

結 論

耳鼻咽喉科領域の代表的感染症、すなわち急性化膿性中耳炎、耳癰、急性腺窩性扁桃炎および扁桃周囲膿瘍など32症例に対して、SMX(400mg)とTMP(80mg)との併用による ST合剤を1日3～6錠を2～3回分服させ臨床効果を検討した結果、著効12例、有効16例、やや有効2例および無効2例の好結果がえられ、その有効率は著効、有効例を合算すると28例(87.5%)の好成績がえられた。なお臨床的副作用の発現はまったくみとめられなかった。またオーディオグラムにも何ら悪影響

をおよぼさなかつた。

なお本稿の要旨は、第19回日本化学療法学会総会(1971)において発表した。

文 献

- 1) 真下啓明：化学療法必携 金原出版 1968
- 2) 新薬シンポジウム：Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤。第19回日本化学療法学会総会(1971)

thoprim 合剤。第19回日本化学療法学会総会(1971)

- 3) 岩沢武彦：持続性 Sulfa 剤 Sulfisomezole の耳鼻咽喉科領域における使用効果。耳鼻咽喉科 34(1): 83~85, 1962

CLINICAL EXPERIENCE WITH SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

The following report is based on a clinical trial of the combination product of sulfamethoxazole (SMX) and trimethoprim (TMP) in a total of 32 patients, 18 males and 14 females, with infections in otorhinolaryngology. Clinical materials are composed of 9 cases of acute purulent otitis media, 8 cases of furuncle of the ear, 12 cases of acute lacunar tonsillitis and 3 cases of peritonsillar abscess. SMX-TMP combination product was administered orally in daily doses of 3 to 6 tab., according to the age of the patient, divided in 2 doses. The drug therapy was markedly effective in 12, moderately effective in 15, slightly effective in 2 and ineffective in 2 cases. The effective rate including marked and moderate totaled 87.5%. No significant adverse reactions have been recorded during the study.