

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤による尿路感染症の治療

—血液像におよぼす影響について—

松岡謙二・川口憲明・見永武芳・村尾之義
草場昭彦・和多田光朗・嶺尾徹・山下修
中村充男・三品頼甫・丸本晋

京都府立医大第二内科

久世拓巳・鷲津良道・水谷昭夫

京都府立医大臨床検査部

(昭和47年11月20日受付)

はじめに

サルファ剤の Sulfamethoxazole (SMX) とジアミノピリミジン系の誘導体である Trimethoprim (TMP) とを5対1の比に配合した内服用抗菌剤は、1960年代後半まで英国でとりあげられ、本邦においても1969年東京で開催された第6回国際化学療法学会で多数の臨床成績が報告され、きわめて高い評価をえている。

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¹⁾、TMP はその次の段階である dihydrofolic acid から tetrahydrofolic acid への還元反応を阻害する²⁾。つまり dihydrofolic acid reductase の inhibitor である。細菌の DNA 合成過程の異なる2段階を阻害することにより相乗効果を発揮することが考えられる。しかし、これらが人間の葉酸代謝を阻害する量は正確には判つておらず、長期使用時の副作用の出現、なかでも hematopoiesis への影響に対する懸念が残るその追求はいまだ充分とはいえない。

今回、SMX と TMP の合剤 (ST 合剤) を臨床的に使用するにあたり、その基礎的ならびに臨床的効果に加えて特にこの面に重点をおいて検討した。

対象および方法

京都府立医大第二内科外来を訪れた尿路感染症患者を対象とし、この中にはこれまでに他の抗菌剤で治療を続けてきたものも含まれる。

細菌学的検討には患者の中間尿から分離した菌株を用い、日本化学療法学会 ST 合剤研究会によつて定められた方法⁴⁾に従つて、抗菌力 (MIC) の測定を行なつた。感受性測定培地には 7.5% の溶血馬血液を加えた MUELLER-HINTON agar (栄研) を用いた。

同一分離株についてディスク法と寒天平板稀釈法の2方法を行なつた。感受性ディスクは Oxoid 製のものを用い、1 ディスク中に SMX 23.75 μ g, TPM 1.25 μ g

の単独のもの、および両者を含有するものの3者を用い、SMX と TMP の配合による相乗作用の判定は BÖHNI の基準⁵⁾に従がい、SMX と TMP を 20 対 1 に配合したものの阻止円の径が TMP または SMX 単独のディスクの阻止円のそれより 4 mm 以上大きいものを (+2)、3~2 mm のものを (+1)、2 mm 以下を (-) とし、ST 合剤の感受性の判定は 12 mm 以上の阻止円を示したものを感受性ありとした。

MIC は ST 合剤研究会⁴⁾の指定の方法に従がい、SMX, TMP および両者を 20 対 1 の割合で配合したもののそれぞれについて測定した。

ST 合剤の投与を行なつた症例は腎機能障害、造血障害、出血傾向のあるものを除外し、高齢者を除いた年齢 19 歳から 63 歳の男女 17 症例 (Table 1) である。ST 合剤は 1 錠中に SMX 400 mg, TMP 80 mg を含有するものを用い、全例とも 1 日 4 錠を朝、夕 2 回食後に分服する方法をとり、連日投与した。投与期間は 4 日から 49 日にわたる。1 例のみは 22 日間連続投与後、34 日間の休薬期間をおいて再度 19 日間投与した (症例 15: H. U.)。

血液像への影響をみるため、治療の前、中、後にわたり、1 ないし 2 週間の間隔で来院のたびごとに検血した。

成 績

(1) 細菌学的検索

尿路感染症患者 19 症例の尿中から分離した 25 菌株について感受性試験を行なつた。

単離したものは、Table 2 に示すとおり、*Esch. coli* 10、*Proteus* 6、*Klebsiella* 1、*Staph. aureus* 4、*Str. faecalis* 4 株であつた。

24 株についてディスク法により感受性を検討したが、SMX と TMP を配合したものでは全例 12 mm 以上の阻止円を示した。

SMX と TMP の相乗作用について阻止円の差が 4 mm

Table 1

症例	性別	年齢	起炎菌	疾患名	細菌学的検査		投与日数	症	状	治療効果	症状経過	副作用
					MIC (mcg/ml)	細菌学的検査 (SMX/TMP) / ディスタク法 / 阻止円径 (mm) / 相乗効果						
1	M.M.	女	44	(1)Staph. aur. (2)Pr. mirab.	肥入症 膀胱炎	0.56 23.13	(1)22 (2)22	(1)+2 (2)+2	全身倦怠, 下腹部不快感 尿沈渣白血球(+), 上皮細胞(+)(++)	著効	自覚症状消失 尿沈渣白血球(-)(±), 上皮(+), 細菌培養(-)	
2	K.K.	男	19	Staph. aur.	慢性腎炎 膀胱炎	3.13	18	+1	全身倦怠 尿蛋白(+), 沈渣赤血球(+), 白血球(+)	著効	尿沈渣白血球(-)(±), 細菌培養(-)	
3	S.M.	女	36	(1)E. coli (2)Staph. faecal.	腎盂腎炎	10.39 20.39	(1)26 (2)28	(1)+2 (2)+1	発熱, 白血球増多(12,300) 尿沈渣白血球(+), 上皮細胞(+)(+)	著効	解熱 尿沈渣白血球(+)(±), 上皮(+), 細菌培養(-)	
4	H.K.	女	50	E. coli	腎盂腎炎	0.39	26	+2	排尿困難 尿蛋白(+), 沈渣赤血球(+)(+), 白血球(+)	著効	自覚症状消失 尿蛋白(-), 沈渣(-), 細菌培養(-)	
5	S.O.	女	23	E. coli	腎盂腎炎	0.39	24	+1	全身倦怠, 顔面浮腫 尿沈渣赤血球(+)(+), 白血球(+)(+)	有効	尿沈渣白血球(+), 白血球(+), 上皮(+)	嘔気 胃部不快感
6	S.S.	女	38	E. coli	尿管結石 腎盂腎炎	0.39	25	+1	発熱 尿沈渣赤血球(+)(+), 白血球(+)(+)	有効	尿沈渣白血球(+), 白血球(+)	
7	Y.K.	女	46	E. coli	胆囊炎 腎盂腎炎	0.78	20	-	排尿痛, 残尿感, 頻尿, 腰痛, 微熱 尿沈渣赤血球(+), 白血球(+)(+)	無効	自覚症状改善せず 尿沈渣赤血球(-)(±), 白血球(+)(+)	全身皮膚発疹 痒痒感
8	S.K.	男	53	E. coli	膀胱炎		28		排尿痛, 残尿感, 血尿, 白血球増多(15,400) 尿蛋白(+), 沈渣赤血球(+), 白血球(+)(+)	著効	自覚症状消失 尿蛋白(-), 沈渣(-)	
9	T.K.	女	23	E. coli	膀胱炎	0.78	22	+2	排尿痛, 頻尿 尿沈渣赤血球(+), 白血球(+)(+)	有効	自覚症状消失 尿沈渣赤血球(-), 白血球(-)	再燃
10	M.T.	女	22	E. coli	腎盂腎炎	1.56	23	+1	排尿痛, 残尿感, 腰痛	判定不明	4日以後来院せず	食欲不振 下痢
11	T.B.	女	63	E. coli	腎盂腎炎	3.13			腰痛, 下腹部不快感 尿蛋白(+), 沈渣赤血球(+), 白血球(+)	著効	自覚症状消失 尿細菌培養(-)	
12	S.S.	女	58	E. coli	三叉神経痛 膀胱炎	6.25	21	+1	排尿痛, 残尿感, 頻尿 尿蛋白(+), 沈渣白血球(+)	有効	残尿感, 腰痛消失, 頻尿残存 尿沈渣白血球(-)	
13	H.T.	男	62	E. coli	膀胱炎		21		発熱, 残尿感, ぶらつき 尿蛋白(+), 沈渣赤血球(+)(+), 白血球(+)(+)	有効	解熱, 残尿感消失 尿蛋白(-), 沈渣赤血球(-), 白血球(+)	
14	U.M.	女	47	(1)E. coli (2)Pr. mirab.	真性多血症 腎盂腎炎	13.13 212.5	(1)21 (2)13	(1)- (2)+1	尿蛋白(+), 沈渣赤血球(+)(+), 白血球(+)(+), 赤血球(+)(+)	著効	尿蛋白(-), 沈渣赤血球(-), 白血球(+)	
15	H.U.	女	40	Pr. vulg.	ネフロゲン症候群 腎盂腎炎	0.78	25	+2	発熱, 下腹部不快感 尿沈渣白血球(+)(+), 上皮(+), 蛋白(+)	有効	解熱, 下腹部不快感消失 尿蛋白(+), 沈渣白血球(+)(-)	再燃
16	Y.T.	女	28	Pr. reigelli.	腎盂腎炎	0.78	19	+2	頻尿 尿沈渣白血球(+)(+)	有効	頻尿改善中消失, 中止7日より頻尿残存(+), 尿沈渣白血球(+), 中止14日より白血球(+)(+)	再燃 全身皮膚発疹 痒痒感
17	M.O.	女	53	Morganella	腎盂腎炎	0.39	29	+2	頻尿, 排尿痛, 残尿感, 血尿, 腰痛, 発熱 尿沈渣, 白血球(+)(+), 蛋白(+)	有効	自覚症状消失, 尿蛋白(+), 細菌培養(+)	再燃

* 2回にわたりS/T合剤治療を行なった。(初回22日間, 34日間の休薬期間ののち再治療19日間)

Table 2 Sensitivity to sulphamethoxazole and trimethoprim

Species	Disk (mm)				MIC (mcg/ml)			
	SMX	TMP	COMP		SXM	TMP	COMP* (SMX/TMP)**	
<i>Staph. aureus</i>	22	22	35	+2	1.56	0.1	0.2	(0.19/0.01)
<i>Staph. aureus</i>	15	19	33	+2	
<i>Staph. aureus</i>	0	19	22	+2	25	0.1	1.56	(1.48/0.08)
<i>Staph. aureus</i>	0	16	18	+1	50	0.2	3.13	(2.96/0.16)
<i>Str. faecalis</i>	15	12	25	+2	
<i>Str. faecalis</i>	27	27	35	+2	6.25	0.39	0.39	(0.37/0.02)
<i>Str. faecalis</i>	13	13	27	+2	≧100	0.1	0.39	(0.37/0.02)
<i>Str. faecalis</i>	18	27	28	+1	≧100	0.1	0.39	(0.37/0.02)
<i>Esch. coli</i>	17	16	26	+2	1.56	0.39	0.39	(0.37/0.02)
<i>Esch. coli</i>	15	21	24	+1	3.13	0.1	0.39	(0.37/0.02)
<i>Esch. coli</i>	16	22	25	+1	3.13	0.2	0.39	(0.37/0.02)
<i>Esch. coli</i>	20	20	26	+2	≧100	0.1	0.39	(0.37/0.02)
<i>Esch. coli</i>	0	18	22	+2	≧100	0.1	0.78	(0.74/0.04)
<i>Esch. coli</i>	0	19	20	-	≧100	0.78	0.78	(0.74/0.04)
<i>Esch. coli</i>	10	20	23	+1	≧100	0.39	1.56	(1.48/0.08)
<i>Esch. coli</i>	0	21	21	-	≧100	0.1	3.13	(2.97/0.16)
<i>Esch. coli</i>	≧100	0.2	3.13	(2.97/0.16)
<i>Esch. coli</i>	0	18	21	+1	≧100	0.39	6.25	(5.96/0.29)
<i>Pr. mirabilis</i>	13	19	22	+2	≧100	0.39	3.13	(2.97/0.16)
<i>Pr. mirabilis</i>	15	16	25	+2	≧100	0.2	3.13	(2.97/0.16)
<i>Pr. mirabilis</i>	0	11	13	+1	≧100	0.78	12.5	(11.90/0.60)
<i>Pr. vulgaris</i>	16	17	25	+2	3.13	0.39	0.78	(0.74/0.04)
<i>Retgella</i>	12	14	19	+2	3.13	0.78	0.78	(0.74/0.04)
<i>Morganella</i>	17	15	29	+2	6.25	0.2	0.39	(0.37/0.02)
<i>Klebsiella</i>	16	19	26	+2	6.25	0.39	0.39	(0.37/0.02)

* COMPは、SMXとTMPを20：1に配合した場合のMICを示す。
 ** (SMX/TMP) は、SMXとTMPを20：1に配合した場合の各成分のMICを示す。

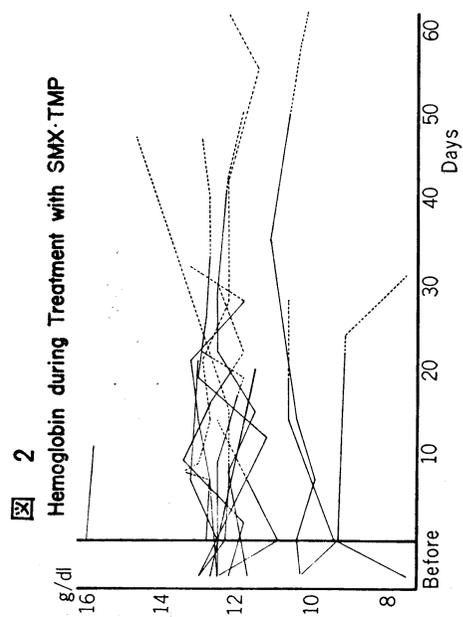
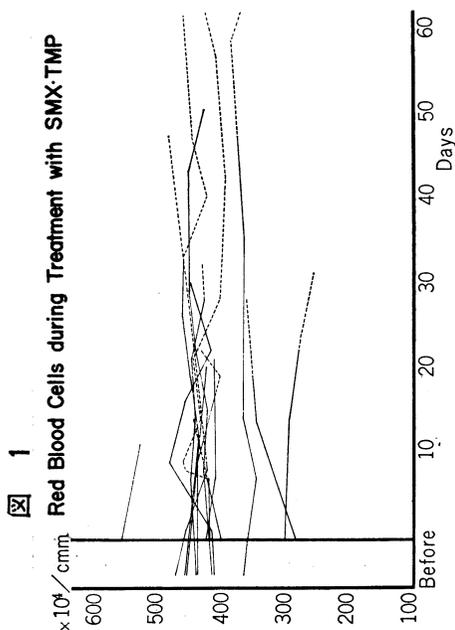
以上の(+2)と判定したものの15株、3~2mmの(+1)は7株、阻止円の拡大を認めぬ判定(-)のもの2株であった。

Table 2に示すように、MICは諸家の報告と大差ない成績で、SMX耐性株にもSMXとTMPを配合したものでは各成分のMICはSMX、TMP単独のいずれのMICよりも低下がみられ、良好な相乗作用を認める。

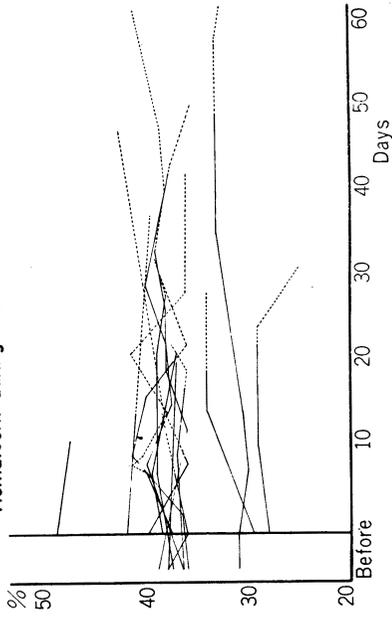
(2) 臨床的成績

ST合剤の投与を行なったものは17症例で、臨床成績はTable 1に示したとおりである。多くの症例は治療開始とともに臨床症状は速やかに消失し、起炎菌の陰性化を認めた。

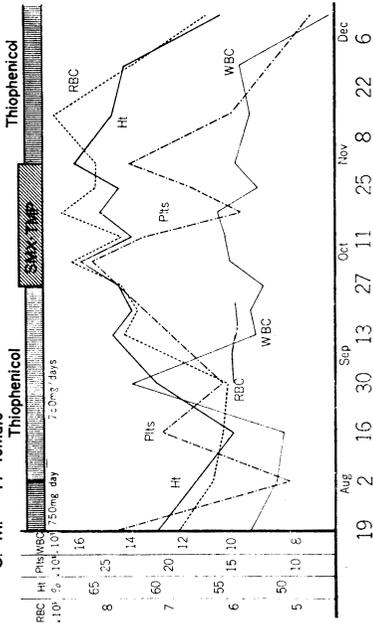
治療効果をST合剤についてのシンポジウムで報告された臨床効果の判定基準⁶⁾をもとにして判定すると、著効7、有効8、無効1例で、判定不能のものが1例ある。有効と判定した8例のうちには、投与中止後まもなく再燃を認めたもの5例が含まれている。



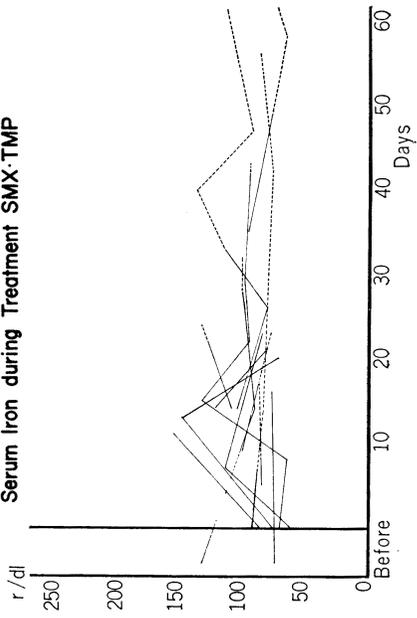
☒ 3 Hematocrit during Treatment with SMX-TMP



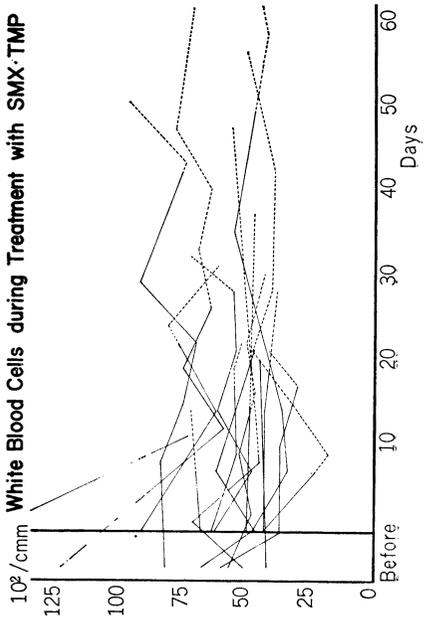
☒ 4 U. M. 47 female



☒ 5 Serum Iron during Treatment SMX-TMP



☒ 6 White Blood Cells during Treatment with SMX-TMP



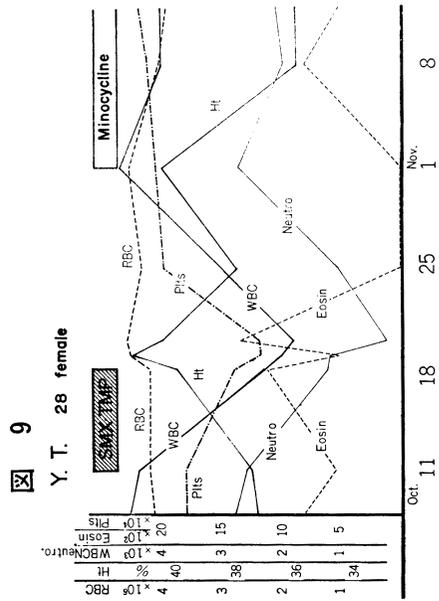
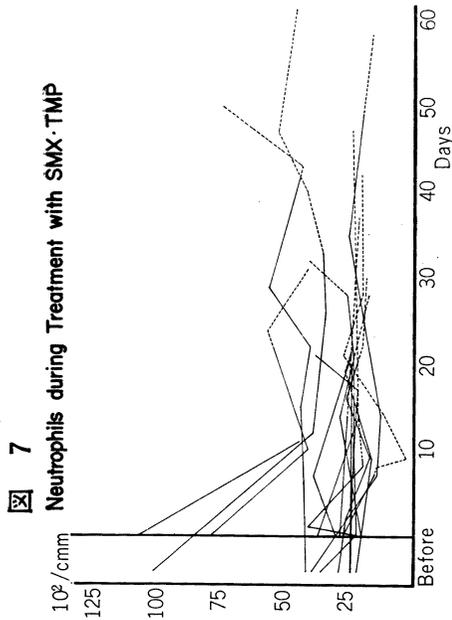
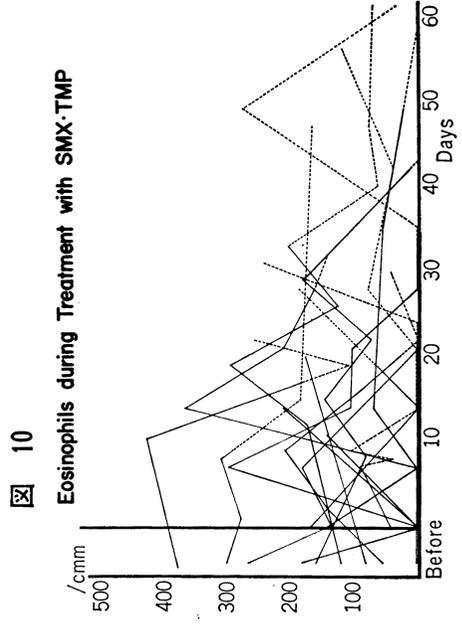
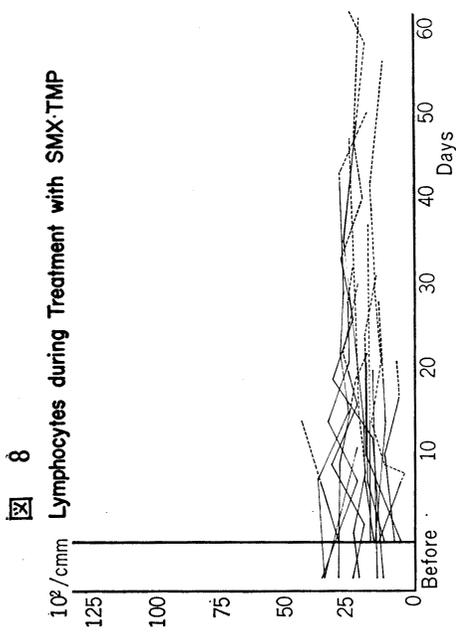
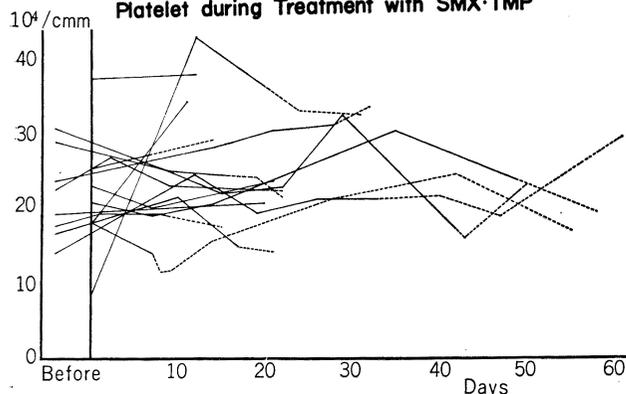


図 11
Platelet during Treatment with SMX-TMP



副作用として胃部不快感、嘔気、食欲減退、下痢を訴えたものがあるが、このために ST 合剤の投与を中止しなければならないほど重篤なものもなかったが、全身皮膚に紅斑の出現をみたため投与を中止したものが 3 例ある。しかし、このうち 1 例はいつたん休薬ののち再投与を試みたが紅斑は出現せず、初回投与時に出現した紅斑が必ずしも ST 合剤によるものとは断じ難い。

(3) 血液学的検索

ST 合剤投与時の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の推移を、それぞれ Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3 に示す。図の実線は ST 合剤投与期間中の推移をあらわし、これにつづく破線は投与中止後の推移を示す。赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の投与前値は症例 14, 15 の 2 例を除いた全ての症例が正常範囲内にあつた。

症例 14 は真性多血症の症例で赤血球 776 万、血色素量 19.0 g/dl、ヘマトクリット 63% であり、その症例の経過は Fig. 4 にまとめて示した。

症例 15 はネフローゼ症候群患者で、治療前は赤血球 302 万、血色素量 9.4 g/dl、ヘマトクリット 28% と貧血を認めるが、出血傾向、腎機能障害はなく、この状態が長く続いていた。この症例は 22 日間投与の時点で全身に紅斑の出現をみたため投与を中止し、34 日後に再投与を試みた。この経過は初回、再投与と分けて記載した。

Fig. 1, 2, 3 に示す赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値はいずれも正常範囲内での変動を示すのみで、ST 合剤投与によると思われる著明な変化は認められない。

Fig. 4 の症例 14 は Thiophenicol 750 mg の連日投与で赤血球数減少、ヘマトクリットの低下を認めたが、ST 合剤投与時にはこの傾向は認められない。また、いずれの症例の網赤血球にも著明な変化はみられなかった。

血清鉄の推移を Fig. 5 に示すが、60~160 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の正常範囲を大きく逸脱するものもなく、鉄結合能も同様に変動を認めない。血清鉄とともに一部の症例に測定した血清銅も ST 合剤投与によると思われる変化は認められない。

白血球数、好中球数、リンパ球数の変化を Fig. 6, 7, 8 に示す。Fig. 6 の白血球数で治療前 10,000 以上の白血球増多を示したものは 2 例(症例 3, 8)であり、他は全例が正常範囲内にあつた。白血球増多を示した 2 例は ST 合剤の投与により急速に正常化し、その後は症例 16 の 1 例を除いた他の症例と同様に正常範囲内での小さな変動のみみただけである。

Fig. 7 の好中球数は Fig. 6 の白血球数の推移とよく平行しているが、Fig. 8 のリンパ球数にはほとんど大きな変動がみられない。

このような白血球の推移の中で、ただ 1 例症例 16 だけは ST 合剤投与で白血球が正常値下限以下に減少した。症例 16 (Fig. 9) は 28 歳の女性で、治療前白血球数 4,400、好中球 61%、好酸球、好塩基球各々 1%、リンパ球 32%、単球 5% であつた。ST 合剤の投与を開始して 7 日目、痒痒感を伴う全身皮膚の発疹を訴えて来院した際、白血球数が 2,300 に減少しているのが認められ直ちに ST 合剤の投与を中止したが、その翌日 2,000、翌々日にはさらに 1,800 にまで減少した。しかし特別の処置をすることなしに中止後 7 日目に 3,000、14 日目には 4,700 と治療前値に復した。好中球では治療前 2,680 であつたものが、投与 7 日目に 1,400、投与中止 2 日目には 250 にまで激減したが、中止後 2 週間で 2,700 に回復した。

好酸球 (Fig. 10) は ST 合剤の投与時に増減いずれともはつきりした一定の傾向はみられず、10% をこえる変化を示したものは 1 例もなかった。

栓球数 (Fig. 11) の正常値は 160,000~340,000 で多くのものはこの範囲内にあるが、症例 15 の初回投与時に 87,000 から 545,000 と激増、その後は休薬時、再投与時を通じて 300,000 台を維持している。白血球減少を示した症例 16 は、ST 合剤の投与で栓球数も 180,000 から 120,000 にまで減少したが、2 週間後に前値に復した (Fig. 9)。

考 察

ST 合剤は、抗菌スペクトラムの異なる抗菌剤の組合せにより抗菌スペクトラムの拡大を目標としたものではなく、ときに薬酸代謝阻害剤であるが作用点の異なる SMX, TMP を併用することにより、試験管内で抗菌力の相乗的効果を期待した点に興味ある製剤である。

多剤耐性菌の広く分布する今日、化学療法剤の評価はグラム陽性菌は黄色ブドウ菌、グラム陰性菌は大腸菌に対する作用で決まるが、サルファ剤に感受性を示すものは少ない。

今回、私どもが対象とした臨床分離株にも多くの SMX 耐性菌を認めるが、これらに TMP は単独でも強い抗菌力を示すことが認められる、さらに SMX と TMP を配合したものの各成分の最小発育阻止濃度 (MIC) は、SMX, TMP 単独のいずれの MIC よりも低下する傾向がみとめられる。

この傾向はディスク法にて同様に、判定基準に従って相乗効果 (+2) と判定したものが 24 株中 15 株、相乗効果 (+1) も含めれば 22 株であつた。この *in vitro* での協合作用は臨床面での成績に期待をもたせたが、これまで他の抗菌剤で治療を続けてきたものも含めて、16 症例の尿路感染症患者に対し、著効 7 例、有効 8 例、無効 1 例という成績は良好なものといえる。しかし、有効例の中に、比較的短時日のうちに再燃を認めたものが 5 例あり、再燃の問題は他の抗菌剤の場合同様、今後問題を残している。

治療効果について、ALLISON ら⁷⁾ は 25 例の尿路感染症に ST 合剤を 7 日間投与して、その 95% が 5 日目までに感染菌の消失を認めたと報告し、尿路感染症の短期間治療に効果的であるとしている。また、O'GRADY ら⁹⁾ は Ampicillin, Tetracycline, Nitrofurantoin で効果のなかつた症例に ST 合剤を長期に投与してよい成績をえている。

本邦でも昭和 46 年 6 月の新薬シンポジウムでの三木⁶⁾の集計によれば、急性尿路感染症 96.7%、慢性尿路感染症 55.6% の有効率が報告され、ST 合剤が尿路感染症に優れた臨床効果を示すことが認められている。このように ST 合剤はたしかにサルファ剤耐性菌の症例に対しても有効例のみられた点注目に値するが、その真の臨床的效果が確認されるためには、やはり客観性をもつた、2 重盲検法を用いた臨床試験をまたねばならないであろう。

いつぱう、ST 合剤の毒性については、SMX, TMP のいずれもマウス、ラットに対する急性、亜急性ならびに慢性毒性は比較的少ないとされている^{10,11)}。人に対しての副作用については、新薬シンポジウムの野田¹²⁾の報告によれば、986 例中 84 例 (8.52%) と少なく、内訳として胃腸障害が主で、ついで発熱、発疹などのアレルギー性のものが副作用の 20~30% を占めている。今回の私どもの症例にも胃腸症状を訴えたものがあるが重篤なものはない。

しかし、全身皮膚に掻痒感を伴う紅斑を認めたもの

が 17 例中 3 例あり、このためにいずれも投与を中止した。投与中止後に比較的速やかに、色素沈着などを残さずに消退したが、前記のように再投与時に発疹をみながつたものもあり、必ずしも ST 合剤だけの副作用とはいえない。

副作用中もつとも問題となる点は、野村¹³⁾が ST 合剤 2 錠を 4 週間投与して、老人 6 人中半数に赤血球、ヘマトクリット、血色素量の低下を認めたという報告であり、長期投与時には特に造血臓器への影響には注意を払わねばならない。今回、私どもの症例は肝腎機能障害例を除いて、ST 合剤を投与したが、その中には極端な高齢者は含まれていない。

その結果、真性多血症 1 例、軽度の貧血を示すもの 1 例を含む対象例は、いずれも赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量に有意の変化を認めず、網赤血球数、血清鉄、血清銅にも ST 合剤によると考えられる変化はみられなかつた。HANLEY¹⁴⁾ は約 750,000 人の ST 合剤の投与例中に 1 例再生不良性貧血を認めたことを報告しているが、私どもの症例の投与期間にみるかぎり ST 合剤の赤血球系への影響は少ないと考えられる。

白血球に対しては、治療開始前に著明な白血球増多を認めた 2 例が ST 合剤の投与で急速に減少正常化し、以後は他のほとんどすべての症例と同様に正常範囲内での変動を示すだけであつた。しかし 1 例だけ 1 週間の ST 合剤投与で、正常値下限と考えられる 3,500 をこえて 1,800 にまで減少し、なかでも好中球の著明な減少が目立つた。同時にこの症例は栓球減少をも伴つた。このような変化を示した症例は文献中にもみられ、白血球減少、好中球減少^{15-19,23)}、顆粒球減少^{25,26)}、栓球減少^{17,18,21-23,26)}、栓球減少性紫斑病^{17,23)}などが報告されている。私どもの症例の白血球減少、栓球減少は ST 合剤の投与中止により 2 週間で前値に復したが、他の報告者の多くも血液像の異常は可逆的变化であるとしている。これら副作用の出現頻度は、投与の量、方法、期間などにも左右されるであろうが、HOIGNE¹⁵⁾ らは 59 例の尿路感染症患者に 3 週間投与して 6 例に白血球減少を認め、WEGMULLER¹⁷⁾ は 35 例に 2 週間使用して 10 例の白血球減少、4 例の栓球減少、1 例の紫斑病の出現をみている。

また、さきのシンポジウムの集計報告には 3 例の好酸球増多が報告されているが、私どもの症例には発疹の出現をみとめた 3 例も含めて、著明な好酸球増多を示したものはなかつた。症例 14 として Thiophenicol 750 mg を連日、または隔日に投与して赤血球、ヘマトクリット、血色素量が投与方法に応じて変化しているのに対し、ST 合剤 1 日 4 錠の投与では変化のない例を示したが、

作用点が SMX, TMP と異なり, 細菌の蛋白合成の阻害にある Chloramphenicol, Thiophenicol には, 貧血, 白血球減少, 栓球減少が比較的高率にみられるのにくらべると, ST 合剤は赤血球系への影響は無視しうるといえよう。

また, 白血球, 栓球減少についてもその頻度は少ないようである。

HITCHINGS ら²⁷⁾の認める *in vitro* での TMP の安全性は, あくまでも人と細菌の dihydrofolic acid reductase に対する阻害力の差をもとにした量的なものであり, 決して質的なものではないという点からも投与量, 投与期間のちがいから血液像への影響に差が出来ることは当然と考えられるが, 副作用の出現は必ずしも長期投与群にみられるとは限らず, 私どもの症例のように白血球, 栓球の減少を投与 7 日目という比較的早期に認めたことから投与の量, 期間のみではその出現頻度を論じえないようである。いずれの薬剤治療の場合においても薬剤の腸管での吸収, 組織内濃度, 非活性化には著明な個人差がみとめられ, この個人差を無視して治療の安全性は考えられない。治療開始の時点から症例の 1 例 1 例について慎重な観察と安全性のチェックという努力が必要である。副作用について熟知し, 充分な対策がなされてはじめてそのもつ優れた特性を生かすことができるといえる。

ま と め

今回, Sulfamethoxazole と Trimethoprim の配合剤を臨床的に使用するにあたり, その基礎的ならびに臨床的効果に加えて, 特に血液像への影響について検討した。

(1) SMX, TMP の配合剤は *in vitro* においてサルファ剤耐性の菌に対しても優れた相乗作用を示し, SMX, TMP の単独の場合に比し, SMX と TMP を配合したものは最小発育阻止濃度の低下, ディスク法では阻止円の径の拡大を認めた。

(2) 臨床面でも尿路感染症患者 16 例中著効 7, 有効 8, 無効 1 と良好な治療成績を示した。

(3) 副作用としては胃腸症状が主であったが, 重篤なものはなかった。3 例に全身皮膚紅斑の出現をみた。投与中止後速やかに消退した。

(4) 血液像への影響として, 赤血球数, ヘマトクリット値, 血色素量に著明な変化を認めず, 網赤血球, 血清鉄, 血清銅にも著変を認めなかった。

(5) 白血球減少と同時に栓球減少を示した 1 例を認めたが, その変化は可逆的で, 投与中止により比較的容易に回復した。

(6) 好酸球の推移には一定の傾向はみられなかった。

文 献

- 1) EINGOLD, D. S. : Antibacterial chemotherapeutic agent. *New Engl. J. Med.* 269 : 900, 1963
- 2) ROTH, B., FALCO, E. A., HITCHINGS, G. H. & BUSHBY, S. R. M. : 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidines as antibacterial agents. Synthesis and antibacterial activity *in vitro*. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* 5 : 1103, 1962
- 3) BAKER, B. R. & HO, B. T. : Differential inhibition of dihydrofolic reductase from different species. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 53 : 1137, 1964
- 4) 日本化学療法学会 ST 合剤研究会 MIC 小委員会 : Sulfamethoxazole, Trimethoprim の MIC 測定法。(Chemotherapy 投稿中)
- 5) BÖHNI, E. : Vergleichende bakteriologische Untersuchungen mit der Kombination Trimethoprim/Sulfamethoxazol *in vitro* und *in vivo*. *Chemotherapy suppl. ad. Vol. 14* : 1, 1969
- 6) 三木文雄 : Sulfamethoxazole/Trimethoprim 合剤, 臨床成績(内科系), 第 19 回日本化学療法学会総会, 1971
- 7) ALLISON, M. E. M., KENNEDY, A. C., MC GEACHIE, J. & MC DONALD, G. A. : Sulfamethoxazole-trimethoprim therapy in urinary tract infection with reference to its haematological effects, *Scottish Medical Journal* 14 : 355, 1969
- 8) KENNEDY, A. C., ALLISON, M. E. M., BRIGGS, J. D. & MC GEACHIE, J. : A comparative study of the treatment of urinary tract infection. *Scottish Medical Journal* 14 : 71, 1969
- 9) O'GRAY, F., CHAMBERLAIN, D. A., STARK, J. E., CATTEL, W. R., SARDESON, J. M., KELSEY FRY, I., SPIRO, F. I. & WATER, A. H. : Long-term low dosage, trimethoprim-sulphonamide in the control of chronic bacteriuria. *Postgraduate Medical Journal* 45 (Suppl. Nov.) : 61, 1969
- 10) Trimethoprim-Sulphamethoxazole (3,4 Toxicity) *Drugs* 1 : 42, 1971
- 11) UDALL, V. : Toxicology of sulphonamide-trimethoprim combinations. *Postgraduate Medical Journal* 45(Suppl. Nov.) : 42, 1969
- 12) 野田一雄 : SMX/TMP 合剤の臨床成績 (3. 副作用), 第 19 回日本化学療法学会総会, 1971
- 13) 野村武夫 : 血液障害, 第 19 回日本化学療法学会総会, 1971
- 14) HANLEY, T. : Discussion on reported adverse reactions. *Postgraduate Medical Journal* 45 (Suppl. Nov.) : 85, 1969
- 15) HOIGNE, R., MULLER, U. & SCHNEIDER, H. R. : Bacterium Roche, ein Kombinations Präparat von Sulfamethoxazole und Trimethoprim. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*

- 99 : 1511, 1969
- 16) PAULLEY, J. W. : Drug neutropenia. *British Medical Journal* 2 : 364, 1970
- 17) WEGMULLER, E. : Treatment of chronic relapsing urinary tract infection with trimethoprim/sulphamethoxazole (Eusaprim). *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 100 : 1537, 1970
- 18) KAHN, S. B., FEIN, S. A. & BRODSKY, I. : Effects of trimethoprim on folate metabolism in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 9 : 550, 1968
- 19) MC CARTHY, O. R. : Neutropenia after trimethoprim/sulphamethoxazole for bronchitis. *British Medical Journal* 3 : 113, 1969
- 20) FOWLE, A. S. E. & ZORAB, P. A. : *Esch. coli* endocarditis successfully treated with oral trimethoprim and sulphamethoxazole. *British Heart Journal* 32 : 127, 1970
- 21) HAMMETT, J. F. : Thrombocytopenia following administration of 'Bactrim'. *Medical Journal of Australia* 2 : 200, 1970
- 22) MOSSNER, G. : Clinical results with the combined preparation sulphamethoxazol+trimethoprim. *Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy, Tokyo. All-2* : 250, abstract (1969)
- 23) JENKINS, G. C., HUGHES, D. T. D. & HALL, P. C. : A haematological study of patients receiving long-term treatment with trimethoprim and sulphonamide. *Journal of Clinical Pathology* 23 : 392, 1970
- 24) KAMAT, S. A. : Evaluation of therapeutic efficiency of trimethoprim-sulphamethoxazole and chloramphenicol in enteric fever. *British Medical Journal* 3 : 320, 1970
- 25) EVANS, D. I. K. & TELL, R. : Agranulocytosis after trimethoprim and sulphamethoxazole. *British Medical Journal* 1 : 578, 1969
- 26) MOHAN, P. : Thrombocytopenia and agranulocytosis following 'Seprin'. *Practitioner* 202 : 553, 1969
- 27) HITCHINGS, G. H. : Species differences among dihydrofolate reductase as a basis for chemotherapy. *Postgraduate Medical Journal* 45 (Suppl. Nov.) : 7, 1969

EFFECTS OF SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM ON THE URINARY TRACT INFECTIONS. SOME INFLUENCES ON THE BLOOD PICTURE

KENJI MATSUOKA, NORIAKI KAWAGUCHI, TAKEYOSHI MINAGA,
YUKIYOSHI MURAO, AKIHIKO KUSABA, MITSURŌ WATADA,
TŌRU MINEO, OSAMU YAMASHITA, MITSUO NAKAMURA,
YORITOSHI MISHINA and SUSUMU MARUMOTO

The Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

TAKUMI KUZE, YOSHIMICHI WASHIZU and AKIO MIZUNOYA

The Central Clinical Laboratory, Kyoto Prefectural University of Medicine

Authors investigated antibacteriological effects of sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination product and its clinical effects, especially the influences on blood picture.

1) *In vitro* bacteriological studies, lower concentration in MIC and larger inhibitory area in disk method were observed in combination ratio of 20 : 1 (SMX : TMP) than those of SMX and TMP alone. It was also recognized that the combination showed to potentiate action against sulfa drug-resistant bacteria.

2) SMX-TMP combination product was therapeutically tried on 16 patients with urinary tract infection. Therapeutic response was classified into excellent in 7, effective in 8 and ineffective in 1 case.

3) As side effects, mild gastrointestinal disturbance was observed in 7 cases. General skin rash was observed in 3 cases, though it disappeared soon after having ceased the drug administration.

4) As regards the effects on blood picture, there was no significant change in RBC, Ht, Hb, reticulocytes, Fe and Cu. The decrease of leucocytes was also observed in 1 case with the decrease of thrombocytes. But they returned to normal level without difficulty after having ceased the drug administration. There was no certain tendency to eosinophilic transition.