

Sulfamethoxazole と Trimethoprim 合剤の最適配合比に関する研究

牛嶋 彊・尾崎 良克
滋賀医科大学微生物学教室

(昭和 54 年 11 月 8 日受付)

好気性菌に対する Sulfamethoxazole (SMX) と Trimethoprim (TMP) 合剤の試験管内における最適配合比は、24:1、嫌気性菌に対しては逆に 1:24 であった。

この試験管内における最適配合比および、従来の報告にみられる SMX と TMP の経口投与後の生体内分布から推定して、実際に人に投与する合剤の最適配合比は、好気性菌に対しては 2-5:1、嫌気性菌に対しては 1:64-128 と考えられた。

序 文

Sulfamethoxazole (SMX) と Trimethoprim (TMP) は、細菌の葉酸合成過程の 2 カ所を連続的に阻害し、したがって、これら単剤に比べ、合剤とした場合、抗菌力の相乗的増加が認められるとされている^{1-3,5,7,9,11}。

試験管内、および生体内における SMX と TMP の合剤 (ST 合剤) の抗菌性に関して多くの報告がある。日本においては、特別に組織された ST 合剤研究会を中心に詳細な検討が行なわれ、それらの結果は、日本化学療法学会雑誌、21 巻 2 号、1973 年に特集号としてまとめられている。

毒性および抗菌性の面を考慮して、日本では、SMX:TMP=5:1 の合剤が製剤化されている。本合剤を人に経口投与した場合、血漿中の遊離 SMX と TMP の比は、20:1~40:1 程度に維持されるという。したがって、多くの報告は SMX:TMP が 5:1、または 20:1 の合剤を中心に検討を行っている。

本報告では、多数の好気性、および嫌気性菌に対する SMX と TMP 単剤、および合剤の抗菌性について検討し、その結果から、試験管内における合剤の最適配合比を求め、さらに、臨床的に使用する合剤の配合比についても考察を加えた。

材料と方法

1) 使用薬剤: Sulfamethoxazole および、Trimethoprim (白井松新薬提供)。SMX, TMP 共に必要量を 2 ml のジメチルホルムアミドに溶解後、滅菌蒸留水で 10 ml とし、これを原液とした。さらに蒸留水で 2 倍階段希釈し、各種濃度の液を作った。

2) 使用培地: 感受性測定用寒天平板培地として、MUELLER-HINTON Agar (栄研) に凍結融解して溶血させた馬血液 7.5 ml/dl^{4,5}、グルコース 50 mg, L-シス

テイン-塩酸塩 20 mg, Tween 80 0.025 ml を加え pH 7.0 として用いた。Chequer board titration 用培地は、MUELLER-HINTON broth (Difco) にグルコース 50 mg/dl, L-システイン-塩酸塩 20 mg, Tween 80 0.025 ml, ヘミン 0.5 mg, 寒天 0.1 g を加え pH 7.0 として用いた。

3) 菌の希釈液: 好気性菌用の希釈液は、NaCl 0.68 g/dl, KH₂PO₄ 0.07 g, Na₂HPO₄ 0.12 g, pH 7.0、嫌気性菌には、カザミノ酸 (ビタミン不含, 酸分解, Difco) 1g/dl, L-システイン-塩酸塩 20 mg, Tween 80 0.025 ml, pH 7.0 を用いた。

4) 使用菌株: 当教室保存の好気性菌 105 株 (Table 5)、嫌気性菌 47 株 (Table 6) を用いた。好気性菌の中で、Strain 表示の最後に“-C”としたものは、本学中央診療検査部細菌検査室において、最近臨床材料から分離した菌株である。日本化学療法学会指定の対照菌株⁶、*S. aureus* 209-P, JC と *E. coli*, NIHJ, JC-2 は、京都薬科大学微生物学教室から分与を受けた。

5) 接種菌液: 教室常用の保存培地に 15~24 時間培養の被検菌をまず McFarland No. 1 またはその 1/2 程度の濃度とし、さらにこれを 100 倍希釈して用いた。

6) 寒天平板希釈法による最小発育阻止濃度 (MIC) の測定: 薬剤の最高濃度は、単剤 200 μg/ml 合剤 100 μg/ml とし、これから 2 倍階段希釈された各種濃度の薬剤平板を作成した。マイクロプランター (佐久間) を用いて菌を接種し、好気性菌は 18~20 時間、嫌気性菌は CO₂, 5~10% N₂, 90~95% のガス環境下に 40 時間嫌気培養後判定した。

7) SMX と TMP の併用効果の検討: Chequer board titration method により検討した。12×120 mm 試験管に各種濃度の組合せの薬剤を含む培地 2 ml を分

注し (Table 1, 3), これに被検菌を1滴接種, 混合後, 37°C にて 20 時間培養して増殖の有無を調べた。その結果を基に Fractional inhibitory concentration(FIC) index^{5,6)} を計算し, 併用効果の有無, 強さを判定した。

結 果

1) SMX と TMP の併用効果

各種組合せ濃度の薬剤を含む培地に *E. coli* JC-2 を接種培養した Chequer board titration method の結果を Table 1 に示した。単剤の MIC は, SMX 6.25 μg/ml, TMP 0.2 μg/ml であった。この値は, SMX-TMP 合剤研究会の MIC 測定法のための小委員会が示している *E. coli* JC-2 に対する両剤の MIC 値と一致し, 測定が正常に行われていることを示している⁴⁾。両薬剤間に協力作用がない場合は, 点線で囲まれた範囲内の試験管では全て増殖をみるはずであるが, 実際には, 多くの試験管が増殖陰性であり, 協力作用の有ることが明らかである。嫌気性グラム陰性球菌の *V. alcalescens* (Table 3) についても同様の結果が得られた。

両薬剤の協力作用が最も強くあらわれるのは, どの濃度の組合せであるかを判定する方法として, Fractional inhibitory concentration(FIC) index の概念をとり入れて行った。FIC index が, 1 より小さければ, 両薬剤間に協力作用があり, その値が最小の時(minimum FIC index), 協力作用は最大となるとされている^{5,6)}。

E. coli JC-2 の minimum FIC index は, 0.125 であった (Table 2)。この時の合剤の MIC は, SMX 0.39 μg/ml と TMP 0.0125 μg/ml の和である。単剤の MIC が, SMX 6.25 μg/ml, TMP 0.2 μg/ml であるから, 合剤とした場合のそれぞれの薬剤の MIC は, 1/16 と非常に低値となった。また, SMX と TMP 単剤の MIC の比と, 合剤の minimum FIC index の場合の両側の MIC の比は, 共に 31 : 1 であった。

V. alcalescens に対する minimum FIC index は, 上記の株と同じ, 0.125 であった。単剤の MIC は, SMX 0.2 μg/ml, TMP 25 μg/ml, 合剤では, SMX 0.0125 μg/ml, TMP 1.56 μg/ml で, やはりそれぞれ

Table 1 Enhancement of antibacterial activity for *Escherichia coli* NIHJ, JC-2 by various combination of SMX and TMP

TMP (μg/ml)	0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.1	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.05	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	0.025	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	0.0125	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	0.00625	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	0.00313	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	0.00156	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	0.00078	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
			0	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.125
		SMX (μg/ml)									

Table 2 Calculation of FIC index

MIC of alone and in combination	Ratio of MIC		FIC index $\left(\frac{a}{a_0} + \frac{b}{b_0}\right)$
	SMX	TMP	
Alone	6.25 ^(a)	0.2 ^(b)	31 : 1
Combination	1.56 ^(a) + 0.00313 ^(b)		500 : 1
	0.78 + 0.00625		125 : 1
	0.39 + 0.0125		31 : 1
	0.2 + 0.025		8 : 1
	0.1 + 0.05		2 : 1
			0.25 + 0.0157 = 0.266
			0.125 + 0.031 = 0.156
			0.062 + 0.063 = 0.125*
			0.032 + 0.125 = 0.157
			0.016 + 0.25 = 0.266

* Minimum FIC index

Table 3 Enhancement of antibacterial activity for *Veillonella alcalescens* ATCC 10790 by various combination of SMX and TMP

TMP ($\mu\text{g/ml}$)	25	—	—	—	—	—	—	—	—
	12.5	+	—	—	—	—	—	—	—
	6.25	+	+	—	—	—	—	—	—
	3.125	+	+	+	—	—	—	—	—
	1.56	+	+	+	—	—	—	—	—
	0.78	+	+	+	+	—	—	—	—
	0.39	+	+	+	+	+	+	—	—
	0.2	+	+	+	+	+	+	+	—
	0	+	+	+	+	+	+	+	—
	0	0.0031	0.006	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	
	SMX ($\mu\text{g/ml}$)								

Table 4 Calculation of FIC index

MIC of alone and in combination	Ratio of MIC		FIC index $\frac{a}{a_0} + \frac{b}{b_0}$
	SMX	TMP	
Alone	0.2 ^(a)	25 ^(b)	1 : 125
Combination	0.1 ^(a) + 0.39 ^(b)		1 : 4
	0.025 + 0.78		1 : 31
	0.0125 + 1.56		1 : 125
	0.0125 + 3.125		1 : 250
	0.0063 + 6.25		1 : 1000
	0.0031 + 12.5		1 : 4000

* Minimum FIC index

濃度は 1/16 である。また SMX と TMP の MIC の比は、単剤、合剤共に 1 : 125 であった。

同様の関係は、Table には示さなかったが、*Salmonella typhimurium* (TL-2), *S. enteritidis* (No. 11), *Enterobacter aerogenes* (ATCC 8329), *E. cloacae* (Hirai), *Staphylococcus aureus* (FDA 209-P) においても確認された。

以上のとおり、単剤の MIC 比と、合剤の最も協力作用の強い場合、すなわち minimum FIC index の場合の配合比が一致することが明らかとなった。したがって、SMX, TMP 単剤の MIC 比を測定することにより、両剤の最も有効な配合比を推定できる。

2) 多数の好気性菌、嫌気性菌に対する SMX, TMP 単剤の MIC とその比の分布

単剤の MIC を測定することにより、被検菌に対する試験管内における合剤の最適配合比を推定し得ることが明らかとなったので、多数の菌株に対する両剤の MIC とその比を求めた (Table 5, 6)。

SMX の MIC は、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌を除外すると、好気性菌は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ 、嫌気性菌は 0.0125~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、嫌気性菌により感受性の高い菌株が多い傾向を示した (Table 7, 8)。200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は、好気性菌では、*Pseudomonas aeruginosa*, *P. cepacia*, その他 *Escherichia*, *Proteus*, *Serratia* 等の臨床分離株の一部、嫌気性菌では、*Clostridium*, *Eubacterium*, *Peptococcus* に少数認められた (Table 5, 6)。

一方、TMP の MIC は、好気性菌は、0.0125~100 $\mu\text{g/ml}$ が主で、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は SMX に比べ少なかった。嫌気性菌は 0.2~200 $\mu\text{g/ml}$ に分布し SMX とは逆に、好気性菌に感受性の高い菌株が多かった。200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌の分布は、SMX と類似のパターンを示した。

SMX と TMP の MIC の比の分布をみると (Table 9)、好気性菌は、63 : 1~8 : 1 に大きな、そして 1 : 1~1 : 2 に小さなピーク、嫌気性菌では、逆に 1 : 8~1 : 63

Table 5-1 MICs of SMX and TMP for aerobes

No.	Species (strain)	MIC(μ g/ml)		Ratio of MIC SMX : TMP
		SMX	TMP	
1	<i>Escherichia coli</i> (NIHJ, JC-2)	3.125	0.2	16 : 1
2	<i>E. coli</i> (K-12)	1.56	0.2	8 : 1
3	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	25	0.78	32 : 1
4	<i>E. coli</i> (Tanizawa-1-c)*	>200	0.2	>1,000 : 1
5	<i>E. coli</i> (Tsukamoto-1-c)	>200	0.39	>500 : 1
6	<i>E. coli</i> (Naya-2-c)	6.25	0.1	62 : 1
7	<i>E. coli</i> (Sakurai-c)	>200	0.2	>1,000 : 1
8	<i>E. coli</i> (Ichino-2-c)	>200	0.2	>1,000 : 1
9	<i>E. coli</i> (Tanizawa-2-c)	>200	0.2	>1,000 : 1
10	<i>Enterobacter aerogenes</i> (ATCC 8329)	6.25	0.2	32 : 1
11	<i>E. cloacae</i> (ATCC 23355)	12.5	0.39	32 : 1
12	<i>E. cloacae</i> (Hiraiwa-2-c)	3.125	0.39	8 : 1
13	<i>E. cloacae</i> (Okada-2-c)	3.125	0.2	16 : 1
14	<i>E. cloacae</i> (Naya-1-c)	12.5	0.39	32 : 1
15	<i>E. cloacae</i> (Hiraiwa-1-c)	6.25	0.39	16 : 1
16	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 13883)	6.25	0.78	8 : 1
17	<i>K. pneumoniae</i> (H)	6.25	0.05	125 : 1
18	<i>K. aerogenes</i> (Okada-1-c)	1.56	0.1	16 : 1
19	<i>K. aerogenes</i> (Naya-4-c)	12.5	0.39	32 : 1
20	<i>K. aerogenes</i> (Ichino-3-c)	6.25	0.39	16 : 1
21	<i>K. aerogenes</i> (Yoshida-1-c)	12.5	>200	1 : 16<
22	<i>K. aerogenes</i> (Kitai-1-c)	3.125	1.56	16 : 1
23	<i>Citrobacter freundii</i> (IFO 12681)	6.25	0.05	125 : 1
24	<i>Proteus vulgaris</i> (ATCC 13315)	12.5	1.56	8 : 1
25	<i>P. vulgaris</i> (OX-19)	6.25	0.78	8 : 1
26	<i>P. inconstans</i> (Fukao-1-c)	>400	1.56	>250 : 1
27	<i>P. inconstans</i> (Fukao-2-c)	>200	3.125	>64 : 1
28	<i>P. mirabilis</i> (Fukao-3-c)	>200	0.78	>250 : 1
29	<i>P. mirabilis</i> (Inoue-1-c)	3.125	>200	1 : 64<
30	<i>P. mirabilis</i> (Hata-1-c)	>200	>200	—
31	<i>P. mirabilis</i> (Inagaki-1-c)	12.5	0.39	32 : 1
32	<i>P. rettgeri</i> (Kishida-2-c)	>200	1.56	>125 : 1
33	<i>Serratia marcescens</i> (ATCC 8100)	12.5	1.56	8 : 1
34	<i>S. marcescens</i> (Ichino-1-c)	>200	0.39	>500 : 1
35	<i>Serratia</i> sp. (Nakai)	25	0.78	32 : 1
36	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (Shimizu-2-c)	0.78	>200	1 : 250<
37	<i>A. calcoaceticus</i> (ATCC 23055)	0.39	0.78	1 : 2
38	<i>Agrobacterium radiobacter</i> (ATCC 17983)	1.56	100	1 : 64
39	<i>Flavobacterium</i> sp. (c)	>200	12.5	>16 : 1
40	<i>Alcaligenes faecalis</i> (NCTC 8582)	>200	>200	—
41	<i>Comamonas percolans</i> (NCTC 1937)	12.5	1.56	8 : 1
42	<i>Moraxella osloensis</i> (ATCC 19976)	25	25	1 : 1
43	<i>M. phenylpyruvica</i> (NCTC 10526)	3.125	6.25	1 : 2
44	<i>Shigella flexneri</i> 1b (Yoken)	1.56	0.1	16 : 1

*c : isolated from clinical specimen recently

Table 5-2 MICs of SMX and TMP for aerobes

No.	Species (strain)	MIC(μ g/ml)		Ratio of MIC SMX : TMP
		SMX	TMP	
45	<i>S. sonnei</i> (Ishida)	6.25	0.1	62 : 1
46	<i>Salmonella typhi</i> (Ishida)	1.56	0.05	32 : 1
47	<i>S. paratyphi</i> B	12.5	0.05	250 : 1
48	<i>S. typhimurium</i> (TL-2)	12.5	0.2	62 : 1
49	<i>S. typhimurium</i> (ATCC 14028)	12.5	0.1	125 : 1
50	<i>S. enteritidis</i> (No. 11)	12.5	0.1	250 : 1
51	<i>S. pullorum</i> (O 2)	12.5	0.05	250 : 1
52	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 14203)	>200	>400	—
53	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	>200	>200	—
54	<i>P. aeruginosa</i> (Asano-1-c)	>200	>200	—
55	<i>P. aeruginosa</i> (Hata-2-c)	>200	0.39	>500 : 1
56	<i>P. aeruginosa</i> (Yamamoto-1-c)	>200	>200	—
57	<i>P. aeruginosa</i> (Hirao-1-c)	>200	>200	—
58	<i>P. aeruginosa</i> (Nomura-1-c)	>200	0.78	>250 : 1
59	<i>P. aeruginosa</i> (Uchida-1-c)	>200	50	>4 : 1
60	<i>P. aeruginosa</i> (Mogi-1-c)	50	0.78	64 : 1
61	<i>P. aeruginosa</i> (Ikari-1-c)	>200	6.25	>32 : 1
62	<i>P. aeruginosa</i> (Iwase-c)	>200	1.56	>125 : 1
63	<i>P. aeruginosa</i> (Kishida-1-c)	>200	>200	—
64	<i>P. putrefaciens</i> (ATCC 8071)	6.25	0.1	63 : 1
65	<i>P. cepacia</i> (ATCC 10856)	200	0.39	500 : 1
66	<i>P. fluorescens</i> (ATCC 15553)	25	25	1 : 1
67	<i>P. pseudoalcaligenes</i> (ATCC 17440)	6.25	6.25	1 : 1
68	<i>P. stutzeri</i> (ATCC 17588)	>200	100	>2 : 1
69	<i>P. mendocina</i> (ATCC 25411)	6.25	6.25	1 : 1
70	<i>Pseudomonas diminuta</i> (NCTC 8545)	12.5	25	1 : 2
71	<i>P. testosteroni</i> (NCTC 10698)	6.25	25	1 : 4
72	<i>Staphylococcus aureus</i> (FDA 209-p, JC)	12.5	0.39	32 : 1
73	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	12.5	0.39	32 : 1
74	<i>S. aureus</i> (Taguchi-1-c)	12.5	0.39	32 : 1
75	<i>S. aureus</i> (Taguchi-2-c)	6.25	0.2	32 : 1
76	<i>S. aureus</i> (Oohira-c)	12.5	0.39	32 : 1
77	<i>S. aureus</i> (Yamane-2-c)	25	0.39	64 : 1
78	<i>S. aureus</i> (Fukuda-c)	25	0.39	64 : 1
79	<i>S. aureus</i> (Ta-c)	50	0.78	64 : 1
80	<i>S. aureus</i> (Kase-6-c)	6.25	0.39	16 : 1
81	<i>S. aureus</i> (Oose-c)	12.5	0.39	32 : 1
82	<i>S. aureus</i> (Tari-c)	12.5	0.39	32 : 1
83	<i>S. aureus</i> (Kochi-c)	25	0.39	64 : 1
84	<i>S. aureus</i> (Kase-3-c)	6.25	0.39	16 : 1
85	<i>S. aureus</i> (Kochi-c)	25	0.39	64 : 1
86	<i>S. aureus</i> (No. 39-c)	200	0.39	512 : 1
87	<i>S. aureus</i> (YE-2-c)	6.25	0.39	16 : 1
88	<i>S. aureus</i> (HE-c)	6.25	0.39	16 : 1
89	<i>S. aureus</i> (Fukuda-c)	12.5	0.39	32 : 1

Table 5-3 MICs of SMX and TMP for aerobes

No.	Species (strain)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Ratio of MIC SMX : TMP
		SMX	TMP	
90	<i>S. aureus</i> (Ko-2-c)	6.25	0.39	16 : 1
91	<i>S. epidermidis</i> (Ushida-c)	12.5	0.39	32 : 1
92	<i>S. epidermidis</i> (E-c)	6.25	0.1	64 : 1
93	<i>S. epidermidis</i> (E-c)	12.5	3.125	4 : 1
94	<i>S. epidermidis</i> (ATCC 12228)	400	0.05	8,000 : 1
95	<i>Aerococcus viridans</i> (NCTC 8251)	0.78	0.05	16 : 1
96	<i>Streptococcus pyogenes</i> (ATCC 19615)	3.125	0.1	32 : 1
97	<i>Streptococcus</i> group A	0.78	0.1	8 : 1
98	<i>Streptococcus</i> group B	0.39	0.39	1 : 1
99	<i>S. faecalis</i> (Inagaki-3-c)	6.25	>200	—
100	<i>Micrococcus flavus</i> (ATCC 10240)	1.56	0.78	2 : 1
101	<i>Lactobacillus plantarum</i> (17-5)	0.78	0.0063 >	125 : 1 >
102	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (G)	6.25	0.1	62 : 1
103	<i>Listeria monocytogenes</i>	3.125	0.2	16 : 1
104	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6051)	6.25	0.2	32 : 1
105	<i>Bacillus subtilis</i> (natto, SK-004)	1.56	0.05	32 : 1

Table 6-1 MICs of SMX and TMP for anaerobes

No.	Species (strain)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Ratio of MIC SMX : TMP
		SMX	TMP	
1	<i>Bacteroides fragilis</i> (VPI 33)	3.125	25	1 : 8
2	<i>B. fragilis</i> (Ju-1)	12.5	100	1 : 16
3	<i>B. fragilis</i> (Ju-3)	3.125	50	1 : 16
4	<i>B. distasonis</i> (Ju-11-1)	3.125	50	1 : 16
5	<i>B. distasonis</i> (Ju-11-2)	3.125	50	1 : 16
6	<i>B. distasonis</i> (VPI 34)	6.25	50	1 : 8
7	<i>B. thetaiotaomicrons</i> (Ju-20-2)	12.5	100	1 : 8
8	<i>B. melaninogenicus</i> (ATCC 25845)	0.39	25	1 : 64
9	<i>B. melaninogenicus</i> (ATCC 25846)	0.2	1.56	1 : 8
10	<i>Fusobacterium varium</i> (ATCC 8501)	0.78	50	1 : 64
11	<i>F. nucleatum</i> (B-1)	12.5	>200	1 : 16 <
12	<i>F. nucleatum</i> (8-FM)	12.5	>200	1 : 16 <
13	<i>F. nucleatum</i> (4-FM)	3.125	200	1 : 64
14	<i>F. russii</i> (Sn-233)	0.39	50	1 : 125
15	<i>F. gonidiaformans</i> (2377-m)	6.25	100	1 : 16
16	<i>F. gonidiaformans</i> (Tomo-176)	0.78	50	1 : 64
17	<i>F. mortiferum</i> (J-2-55)	0.025	1.56	1 : 64
18	<i>F. mortiferum</i> (ATCC 9817)	0.025	1.56	1 : 64
19	<i>Acidaminococcus fermentans</i> (ATCC 25088)	12.5	>200	1 : 16 <
20	<i>Veillonella alcalescens</i> (ATCC 17745)	0.2	6.25	1 : 32
21	<i>V. alcalescens</i> (ATCC 10790)	0.1	1.56	1 : 16
22	<i>Peptococcus prevotii</i> (ATCC 9321)	6.25	6.25	1 : 1
23	<i>P. variabilis</i> (ATCC 14955)	6.25	>200	1 : 32 <

Table 6-2 MICs of SMX and TMP for anaerobes

No.	Species (strain)	MIC($\mu\text{g/ml}$)		Ratio of MIC SMX : TMP
		SMX	TMP	
24	<i>P. asaccharolyticus</i> (ATCC 14963)	>200	>200	—
25	<i>P. niger</i> (W-8893)	1.56	1.56	1 : 1
26	<i>P. niger</i> (W-8878)	1.56	1.56	1 : 1
27	<i>P. niger</i> (W-7953)	1.56	1.56	1 : 1
28	<i>P. saccharolyticus</i> (NCTC 9819-2)	12.5	100	1 : 8
29	<i>P. parvulus</i> (Moore 5229)	0.0125	0.78	1 : 64
30	<i>Propionibacterium acnes</i> (ATCC 11827)	0.2	0.39	1 : 2
31	<i>P. granulosum</i> (ATCC 25564)	3.125	6.25	1 : 2
32	<i>P. avidum</i> (ATCC 25577)	6.25	3.125	2 : 1
33	<i>P. lymphophilum</i> (1041)	0.2	3.125	1 : 16
34	<i>P. acidi-propionici</i> (1051)	0.05	0.39	1 : 8
35	<i>Eubacterium limosum</i> (ATCC 8486)	>400	>200	—
36	<i>E. aerofaciens</i> (ATCC 25986)	0.39	6.25	1 : 16
37	<i>E. alactolyticum</i> (ATCC 23263)	12.5	200	1 : 16
38	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> (ATCC 15703)	1.56	1.56	1 : 1
39	<i>B. adolescentis</i> (ATCC 15706)	0.2	0.78	1 : 4
40	<i>Arachnia propionica</i> (Moore 0026)	0.78	0.2	4 : 1
41	<i>Actinomyces bovis</i> (ATCC 13684)	3.125	50	1 : 16
42	<i>A. viscosus</i> (ATCC 15987)	3.125	25	1 : 8
43	<i>A. israelii</i> (ATCC 10048)	0.1	3.125	1 : 32
44	<i>Clostridium perfringens</i> type A (VPI 5201)	25	>200	1 : 8<
45	<i>C. botulinum</i> type A (VPI 7124)	>400	>200	—
46	<i>C. tetani</i> (Yoken)	>400	>200	—
47	<i>C. septicum</i> (Yoken)	0.2	6.25	1 : 32

に大きな、1:1~1:2 に小さなピークが認められた。したがって、好気性菌と嫌気性菌を総合すると、およそ 24:1, 1:1, 1:24 の比を中心とする3つのピークを有することになる。

3) 好気および嫌気培養における MIC の比較

好気性菌と嫌気性菌において、SMX と TMP の MIC の比の分布が、まったく逆になっていることが明らかになったので、被検好気性菌株から 27 株を選び、好気培養と嫌気培養において MIC が異なるのではないかと考え、検討を加えた (Table 10)。

多くの被検菌株は、好気条件、嫌気条件に関係なく、ほとんど同じ MIC であった。しかし *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 14203) では、SMX, TMP 共に嫌気条件下における MIC が低値となり、一方、*Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Streptococcus* Group A, *Lactobacillus plantarum* (17-5) などでは、TMP の MIC が、嫌気条件下で 8~16 倍大きい値を示した。神谷らも類似の傾向を示す菌株の存在を報告

している⁷⁾。

4) SMX と TMP の混合比 24:1, 1:1, 1:24 の合剤の有効性の比較

SMX および TMP 単剤の MIC の比の分布が、24:1, 1:1, 1:24 を中心とした3つのピークを形成した (Table 9)。一方、SMX と TMP 単剤の MIC の比の合剤において FIC index は最小となった。すなわち、この混合比の合剤において最も協力作用が大であった (Table 2, 4)。そこで、上記3種の混合比の合剤の MIC を測定し、FIC index 値を算出しその有効性を検討した (Table 11, 12)。

Table 11 は、好気性菌についての結果である。各々の菌株によって最も有効な、すなわち FIC index が最小の合剤は異なったが、これを全体として比較する意味で、FIC index の平均値を算出した。SMX:TMP の比 24:1, 1:1, 1:24 の FIC index の平均値は、それぞれ 0.24, 0.5, 0.76 であった。したがって、好気性菌に対しては、24:1 の合剤が最も有効で、他の比の

合剤の協力作用は、かなり弱いといえる。

嫌気性菌についての結果は Table 12 に示した。SMX:TMP の比 24:1, 1:1, 1:24 の FIC index の平均

値は、0.52, 0.36, 0.25 であり、全体としてみた場合、好気性菌とは、まったく逆の SMX:TMP=1:24 の合剤が最も有効であった。

考 察

SMX と TMP が細菌の葉酸合成系の 2 カ所を連続的に阻害することから推定されたとおり、これらを合剤とすると、単剤に比べて抗菌力が相乗的に増強されることは、すでに多くの報告で認められている事実である^{1-3,5,7,9,11}。

我々も、やはり両薬剤の強い協力作用を再確認した。協力作用の強さを判定する方法として、Fractional Inhibitory Concentration Index (FIC index) の概念をとり入れた。すなわち、SMX と TMP 単剤の MIC を、各々 a_0, b_0 、合剤とした場合の各々の薬剤の MIC を a, b とすると、 $FIC\ index = \frac{a}{a_0} + \frac{b}{b_0}$ で表わされる。そして、この値が、1 より小さい場合、相互に協力作用があり、最小値 (minimum FIC index) の時に両薬剤の協力作用が最も強いとされている^{5,6}。

好気性の *E. coli* と嫌気性の *V. alcalescens* について、chequer board titration method により測定された SMX と TMP 単剤、およびそれらの合剤の MIC (Table 1, 3) から計算された minimum FIC index は

Table 7 Distribution of MICs of SMX for aerobes and anaerobes

$\mu\text{g/ml}$	Aerobes	Anaerobes	Sum
>200	26*	4	30
200	2		2
100			
50	2		2
25	8	1	9
12.5	23	8	31
6.25	23	5	28
3.125	8	8	16
1.56	7	4	11
0.78	4	3	7
0.39	2	3	5
0.2		6	6
0.1		2	2
0.05		1	1
0.025		2	2
0.0125		1	1
0.0063			
0			

* Number of strains

Table 8 Distribution of MICs of TMP for aerobes and anaerobes

$\mu\text{g/ml}$	Aerobes	Anaerobes	Sum
>200	12*	9	21
200		1	1
100	2	4	6
50	1	7	8
25	4	3	7
12.5	1	1	2
6.25	4	5	9
3.125	2	2	4
1.56	7	8	15
0.78	10	3	13
0.39	30	2	32
0.2	12	1	13
0.1	11		11
0.05	8		8
0.025	1		1
0.0125			
0			

* Number of strains

Table 9 Distribution of MIC ratio; SMX alone: TMP alone

Ratio of MIC SMX:TMP	Aerobes	Anaerobes	Sum
>1,000:1	5*		5
1,000:1			
500:1	2		2
250:1	3		3
125:1	3		3
63:1	12		12
32:1	20		20
16:1	14		14
8:1	8		8
4:1	1	1	2
2:1	1	1	2
1:1	5	5	10
1:2	3	2	5
1:4	1	1	2
1:8		8	8
1:16		10	10
1:32	1	3	4
1:63		7	7
1:125		1	1

* Number of strains

Table 10 Comparison of MICs in aerobic and anaerobic cultivation

No.	Species (strain)	SMX		TMP	
		Aerobic	Anaerobic	Aerobic	Anaerobic
1	<i>Escherichia coli</i> (NIHJ, JC-2)	6.25	3.125	0.2	0.1
2	<i>E. coli</i> (K-12)	1.56	1.56	0.2	0.1
3	<i>Enterobacter aerogenes</i> (ATCC 8329)	3.125	3.125	0.39	0.2
4	<i>Salmonella typhi</i> (Ishida, C. S.)	1.56	6.25	0.05	0.05
5	<i>S. paratyphi</i> (B)	6.25	6.25	0.05	0.1
6	<i>S. typhimurium</i> (TL-2)	12.5	12.5	0.2	0.2
7	<i>S. enteritidis</i> (No. 11)	25	6.25	0.1	0.1
8	<i>S. pullorum</i> (02)	12.5	25	0.2	0.39
9	<i>Shigella flexneri</i> (1 b)	3.125	3.125	0.2	0.2
10	<i>S. sonnei</i> (Ishida, C. S.)	6.25	6.25	0.2	0.2
11	<i>Citrobacter freundii</i> (IFO 12681)	3.125	3.125	0.05	0.1
12	<i>Enterobacter cloacae</i> (Hiraiwa, C. S.)	6.25	3.125	0.39	0.39
13	<i>Proteus vulgaris</i> (OX-19)	6.25	3.125	0.2	0.2
14	<i>P. inconstans</i> (Fukao, C. S.)	>200	>200	3.125	1.56
15	<i>Serratia</i> sp. (Nakai)	12.5	50	0.78	0.78
16	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (H)	3.125	3.125	0.1	0.05
17	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 14203)	>200	12.5	>200	25
18	<i>Staphylococcus aureus</i> (FDA 209-p)	12.5	12.5	0.78	1.56
19	<i>S. epidermidis</i> (ATCC 12228)	>200	>200	0.05	0.39
20	<i>Micrococcus flavus</i> (ATCC 10240)	3.12	—	0.39	—
21	<i>Streptococcus</i> group A	0.78	0.78	0.2	1.56
22	<i>Streptococcus</i> group B	0.78	0.78	1.56	0.78
23	<i>Lactobacillus plantarum</i> (17-5)	6.25	12.5	0.025	0.39
24	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (Gravis)	6.25	6.25	0.2	0.39
25	<i>Listeria monocytogenes</i>	6.25	3.125	0.2	0.2
26	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6051)	6.25	6.25	0.2	0.39
27	<i>B. subtilis</i> (natto, SK 004)	3.125	6.25	0.025	0.025

共に 0.125 と非常に小さい値であった。この場合に協力作用が最も大で、*E. coli* に例をとるならば、SMX と TMP 単剤の MIC は、6.25 $\mu\text{g/ml}$ と 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、minimum FIC index における合剤の MIC は約 0.4 $\mu\text{g/ml}$ で、これは SMX 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と TMP 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ の和である。したがって、この場合、単剤に比べて合剤の MIC は 1/16 となり、非常に低濃度において増殖阻止作用を示すことが明らかである。FIC index が最小値から隔たるにつれて、一方の薬剤の相対濃度が増し、他方が減少した。すなわち、どちらか一方の薬剤に依存した抗菌力を示すようになる。

さて、この minimum FIC index を示す SMX と TMP の混合比が、合剤の最適配合比とすると、多数の菌株について、この minimum FIC index を求めなければならない。これを chequer board titration method により求めるとなると、多数の試験管を要し、大変な仕

事量となる。しかし、幸いなことに、minimum FIC index のときの合剤の SMX と TMP の混合比が、これら薬剤単剤の MIC の比に等しいことが既に報告されており⁵⁾、また我々も、それを再確認した。したがって、逆に SMX と TMP 単剤の MIC を測定し、その比をとれば、それがすなわち合剤の最適配合比となる。

そこで、多数の菌株について、SMX と TMP 単剤の MIC を測定し、その比の分布を調べたところ、>1,000:1~1:124 と非常に巾広い分布を示した。しかし、好気性菌では、64-8:1(中心は 24:1)に大きな、そして 1:1-2 に小さな分布のピークがあり、逆に嫌気性菌では、1:8~64(中心は 1:24)に大きな、そして、やはり 1:1~2 に小さなピークがあった。

SMX:TMP の MIC の比が 1:1-2 のピークを構成している菌種は、Table 5,6 から明らかとなっており、好気性菌では、*Acinetobacter*, *Moraxella*, *Pseudomonas*,

Table 11 MICs of SMX and TMP alone and in combination for aerobes

No.	Species (strain)	MIC alone			MIC in combination (FIC index)		
		SMX	TMP	Ratio of MIC SM : TMP	SMX : TMP 24 : 1	SMX : TMP 1 : 1	SMX : TMP 1 : 24
1	<i>Escherichia coli</i> (NIHJ, JC-2)	6.25	0.2	31 : 1	0.39(0.14)	0.2 (0.52)	0.2 (0.96)
2	<i>Enterobacter aerogenes</i> (ATCC 8329)	6.25	0.39	16 : 1	0.78(0.2)	0.2 (0.27)	0.2 (0.5)
3	<i>Salmonella typhi</i> (Ishida)	6.25	0.1	32 : 1	0.39(0.22)	0.1 (0.51)	0.05(0.48)
4	<i>S. paratyphi-B</i>	12.5	0.1	125 : 1	0.39(0.19)	0.1 (0.50)	0.05(0.48)
5	<i>S. enteritidis</i> (No. 11)	25	0.1	250 : 1	0.78(0.34)	0.2 (1.00)	0.1 (0.96)
6	<i>Enterobacter cloacae</i> (Hiraiwa)	12.5	0.78	16 : 1	0.78(0.1)	0.39(0.28)	0.39(0.48)
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (H)	6.25	0.1	63 : 1	0.39(0.22)	0.1 (0.51)	0.1 (0.96)
8	<i>Staphylococcus aureus</i> (FDA 209-p, JC)	25	0.39	64 : 1	0.78(0.11)	0.39(0.51)	0.39(0.95)
9	<i>Micrococcus flavus</i> (ATCC 10240)	3.125	0.78	4 : 1	0.78(0.28)	0.39(0.32)	0.78(0.97)
10	<i>Streptococcus</i> group A	1.56	0.1	16 : 1	0.2 (0.2)	0.05(0.27)	0.05(0.48)
11	<i>Streptococcus</i> group B	0.39	0.39	1 : 1	0.2 (0.51)	0.1 (0.26)	0.2 (0.69)
12	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (G)	6.25	0.1	63 : 1	0.78(0.43)	0.2 (1.02)	0.1 (0.96)
13	<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6051)	6.25	0.2	31 : 1	0.39(0.14)	0.2 (0.52)	0.2 (0.96)
Mean FIC index					(0.24)	(0.5)	(0.76)

Table 12 MICs of SMX and TMP alone and in combination for anaerobes

No.	Species (strain)	MIC alone			MIC in combination (FIC index)		
		SMX	TMP	Ratio of MIC SMX : TMP	SMX : TMP 24 : 1	SMX : TMP 1 : 1	SMX : TMP 1 : 24
1	<i>Bacteroides fragilis</i> (VPI 33)	6.25	25	1 : 4	3.125(0.49)	1.56 (0.16)	6.25 (0.28)
2	<i>B. distasonis</i> (VPI 34)	6.25	50	1 : 8	1.56 (0.24)	1.56 (0.14)	3.125(0.08)
3	<i>B. melaninogenicus</i> (ATCC 25845)	0.39	6.25	1 : 16	0.2 (0.49)	0.2 (0.27)	0.2 (0.05)
4	<i>Fusobacterium varium</i> (ATCC 8501)	0.78	25	1 : 32	0.78 (0.96)	0.78 (0.52)	0.78 (0.07)
5	<i>Veillonella alcalescens</i> (ATCC 17745)	0.2	6.25	1 : 32	0.1 (0.48)	0.1 (0.26)	0.39 (0.14)
6	<i>Megasphaera elsdenii</i> (ATCC 25940)	25	3.125	8 : 1	6.25 (0.32)	1.56 (0.28)	1.56 (0.48)
7	<i>Clostridium septicum</i> (Yoken)	0.2	12.5	1 : 63	0.2 (0.96)	0.39 (1.02)	1.56 (0.43)
8	<i>Propionibacterium acnes</i> (ATCC 11827)	0.1	0.39	1 : 4	0.05 (0.47)	0.05 (0.31)	0.1 (0.29)
9	<i>P. acidi-propionici</i> (1051)	0.2	0.39	1 : 2	0.1 (0.49)	0.1 (0.38)	0.2 (0.53)
10	<i>Eubacterium aerofaciens</i> (ATCC 25986)	0.78	6.25	1 : 8	0.39 (0.48)	0.39 (0.29)	0.78 (0.16)
Mean FIC index					(0.52)	(0.36)	(0.25)

Micrococcus, 嫌気性菌では, *Peptococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* などに属する一部の菌種であり, それらは, 本来非病原性と考えられているものがほとんどである。

したがって, SMX と TMP の MIC の比, 24 : 1 を中心とする分布のピークには, 病原性の好気性菌, 1 : 24 のピークには, 病原性の嫌気性菌のほとんどが含まれていることになる。

理想的には, 個々の菌株に最適の配合を有する合剤を用いるべきであるが, 現実には, そのような合剤を作る

ことも, また用いることも困難である。そこで 1, 2 種の配合比の合剤を作らざるを得ないことになる。

Table 2, 4 から明らかなおお, minimum FIC index の場合の配合比, すなわち, 合剤の最適配合比よりも, 3~4 段階配合比がずれたとしても, FIC index は 0.5 あるいは, これよりも小さい値の場合が多く, なお協力作用のあることを考慮に入れるならば, ST 合剤の配合比は, 好気性菌に対しては, 64-8 : 1 のピークの中心, 24 : 1, 嫌気性菌に対しては, 1 : 8-64 のピークの中心 1 : 24 にするのが良いと考えられる。

以上、試験管内における合剤の最適配合比に関する考察である。

臨床的に実際に使用される合剤の配合比は、上記試験管内での検討結果をもとに、さらに、SMX, TMP それぞれの吸収性、血中あるいは各種臓器への移行性、毒性等を考慮して決定しなければならない。

我々は、これらの点に関して、全く検討を加えていないので、従来の報告にみられるデータを参考にして考察を加える。

SMX, TMP 共に経口投与された場合の消化管からの吸収は非常に速やかであるとされている⁹⁾。吸収された薬剤は、血中、さらに各臓器に移行する。現在臨床的に使用されている合剤 SMX : TMP = 5 : 1 を経口投与すると、人では、2~6 時間後に血中濃度は最高となり、以後次第に減少し、半減期は、9~10 時間とされている⁹⁾。

一方、血中の SMX と TMP の濃度比は、少なくとも、投与後 6 時間頃までは、20-40 : 1 にあるとされている⁹⁾。しかし、投与量の少ない場合においては、より顕著に、時間の経過につれて、TMP の相対濃度が減少するとされている^{9,10)}。逆に言えば、SMX の相対濃度が増加することになる。

各種臓器、肝、腎、肺、脾、筋肉などでは、投与後 2 時間においては、SMX : TMP の濃度比が、2-10 : 1 とされ、これは、投与した合剤の配合比とほぼ同一である。血中に比べて、TMP の濃度が数倍高く、逆に SMX が 1/2~1/3 と低いためである。しかし、6 時間においては、濃度比が 10-100 : 1 となり、やはり、TMP の相対濃度が低下する例が多いとされている^{9,10)}。

好気性菌に対する試験管内における合剤の最適配合比の分布をみると、先述のとおり、SMX : TMP が 8-64 : 1 に大きなピークが存在し、被検菌株の 68% が、これに属した。

したがって、人に SMX : TMP = 5 : 1 の合剤を投与した時、少なくとも各種臓器においては、上記好気性菌群のほとんどの菌株に対する最適濃度比となる時間帯があるものと考えられる。しかし、血中においては、最適配合比 8 : 1 に対応する時間帯はないものと考えられる。したがって、この配合比または、これ以上 SMX の相対濃度の低い配合比を最適とし、しかもとくに、SMX と TMP の血中濃度に近い MIC の菌株では、合剤の協力作用が十分に発揮されないことになるであろう。

片桐ら¹¹⁾によれば、試験管内での SMX と TMP 単剤の *Klebsiella pneumoniae* に対する MIC は、6.25 と 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。したがって MIC の比は、8 : 1 であり、この比が、すなわち合剤の最適配合比でもあ

る。本菌株によるマウスの感染実験で、足蹠浮腫では、合剤の SMX : TMP の配合比が、2 : 1, 5 : 1, 10 : 1 の順でわずかながら生残率の低下が認められたが、全ての組合せにおいて、かなり強い協力作用があったとしている。しかし、腹腔内接種による敗血症では、2 : 1, 5 : 1, 10 : 1 の順で生残率が低下したのは、上の例と同様であったが、10 : 1 の合剤では、全く協力作用がなく、5 : 1 においても弱い協力作用が認められたにすぎないとしている。その他、*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* に対する最適配合比は、それぞれ 32 : 1, 32 : 1, 156 : 1 であったが、これらのマウスの腹腔内接種による感染例では、やはり 2 : 1, 5 : 1, 10 : 1 の合剤の順で生残率が低下したのが 2 例、残りは、ほとんど変化しなかったが、全ての合剤において強い協力作用を認めている。

これらの結果は、先に述べた 5 : 1 の合剤を投与した時の血中と各種臓器における SMX と TMP 濃度の相対比の違いによる治療効果の差を示しているものと推定される。

以上のことから、好気性の病原菌に対する最も有効な合剤の配合比は、すでに臨床面で実用化されている SMX : TMP = 5 : 1 のもの、あるいは、とくに敗血症の治療を主目的とする場合は、5 : 1 よりも、むしろ 2 : 1 の配合比のほうがより有用とも考えられる。両者の優劣については、さらに詳細な検討が必要である。

さて、嫌気性菌に対する合剤の配合比であるが、上記 5 : 1 の合剤に協力作用を期待することは不可能である。なぜなら、嫌気性菌に対する試験管内における合剤の最適配合比の分布は、好気性菌とは、全く逆の 1 : 8-64 に大きなピークを有し、ここに被検菌の 70% 以上が属したからである。

嫌気性菌に有効な合剤は、したがって、TMP の相対濃度の高い配合でなければならない。好気性菌についての合剤の最適配合比の考察から推定すれば、嫌気性菌用合剤は、少なくとも、SMX : TMP の配合比を、1 : 64-128 とすべきであろう。この合剤の投与後 2~4 時間における体内分布比は、血中で、SMX : TMP が 1 : 8-16、各種臓器が、1 : 32~128 となり、時間の経過につれて、SMX の相対濃度が増すと考えられる。したがって、多くの嫌気性菌に対して最も強い協力作用を発揮する濃度比の時間帯を生ずるものと考えられる。しかし、これはあくまでも推定である。実際に合剤を投与し、血中あるいは、各種臓器の薬剤濃度の推移を詳細に検討した上で、最適配合比を決定しなくてはならない。

さらに、マウスに対する LD₅₀ では、むしろ SMX のほうが小値、すなわち毒性がわずかながら大であったと

されているが、ラット、兎に対しては、むしろ TMP のほうが数倍毒性が大であったとされている^{12,13}。治療のために人に投与する量は LD₅₀ の数 10 分の 1 以下であるとしても、上記のような TMP の配合比がきわめて高い合剤を実用化するかどうかは、将来の検討を待つほかない。

なお、現在実用化されている合剤、SMX(400 mg)、TMP(80 mg) を 2~4 錠、人に投与した場合、投与後数時間の TMP の血中濃度は、1.5~3 µg/ml 程度とされている^{8,9,10}。一方、試験管内における TMP の MIC が 1.56 µg/ml ≤ である嫌気性菌が、被検菌の 90% 前後であったことから、血中における TMP の抗菌力は多くの場合ほとんど無いものと推定される。しかし、SMX の血中濃度は、45~60 µg/ml 前後とされ、試験管内における SMX の MIC が、4 菌株の 200 µg/ml 以上の耐性株を除けば、全て 25 µg/ml またはこれ以下であったことから、嫌気性菌に対して合剤の協力作用は、ほとんど発揮されないと考えられるが、合剤中の SMX 単剤の抗菌作用だけによって、充分な増殖抑制、または阻止を受けるものと推定される。

臨床分離株を分与願った本学中央診療検査室の立脇憲一氏に感謝します。

文 献

- 1) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS: Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Brit. J. Pharm. Chemoth.* 33: 72~90, 1968
- 2) GRUNBERG, E. & F. DELORENZO: Potentiation of sulfonamides and antibiotics by trimethoprim[2, 4-diamino-5-(3, 4, 5-trimethoxybenzyl)pyrimidine]. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 430~433, 1966
- 3) BÖHNI, E.: Chemotherapeutic activity of the combination of trimethoprim and sulphamethoxazole in infections of mice. *Postgrad. Med. J. Suppl.* 45: 18~21, 1969
- 4) 藤井良知: Sulfamethoxazole と Trimethoprim の感受性測定法。 *Chemotherapy* 21(2): 67~75,

1973

- 5) 粟田口重美, 白根千賀子, 真山三賀雄, 永田 弘, 金沢喜代治, 吉田 正, 片桐 謙: Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究。基礎的検討 I。試験管内抗菌作用に関する基礎的検討。 *Chemotherapy* 21(2): 137~149, 1973
- 6) ELION, G. B.; S. SINGER & G. H. HITCHINGS: Antagonists of nucleic acid derivatives. VII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. *J. Biol. Chem.* 208: 477~488, 1954
- 7) 神谷春子, 渡辺邦友, 二宮敬字, 上野一恵, 鈴木祥一郎: Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の嫌気性菌に対する抗菌作用。 *Chemotherapy* 21(2): 128~136, 1973
- 8) 大久保一衛, 太田正富, 竹山茂之, 小野保利, 粟田口重美, 早坂治男, 小川保直, 北風 猛: Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究, ヒトにおける両薬剤の血中濃度および尿中排泄量。 *Chemotherapy* 21(2): 241~245, 1973
- 9) 清水喜八郎, 国井乙彦, 島田 馨: Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する基礎的ならびに臨床的研究。 *Chemotherapy* 21(2): 265~271, 1973
- 10) 真下啓明, 加藤康道, 矢島 戔, 中山一朗, 富沢磨須美, 出内秀人: Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の研究。 *Chemotherapy* 21(2): 246~253, 1973
- 11) 片桐 謙, 島岡 登, 松浦真三, 砂川則雄, 坂東孝, 田中 融, 粟田口重美, 川野嘉滋, 吉田弘嗣: Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究。基礎的検討。IV。感染動物実験における作用。 *Chemotherapy* 21(2): 163~169, 1973
- 12) 本多一裕, 丸山大徹, 御手洗宏子, 中村孝子, 太田栄子, 手島吉彰: Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の急性および亜急性毒性試験。 *Chemotherapy* 21(2): 175~186, 1973
- 13) 武田 寛, 上田元彦, 松田三郎, 川上 勝, 金城アキ子: Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究。Sulfamethoxazole, Trimethoprim およびその混合物の薬理作用について (第 2 報)。 *Chemotherapy* 21(2): 197~215, 1973

THE OPTIMUM RATIO OF SULFAMETHOXAZOLE TO
TRIMETHOPRIM IN THE MIXTURE FOR
IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES AND
SOME DISCUSSION ON *IN VIVO* ACTIVITY

Tsutomu Ushijima and Yoshikatsu Ozaki

Department of Microbiology, Shiga University of Medical Science,
School of Medicine, Otsu

The optimum ratio of sulfamethoxazole (SMX) to trimethoprim (TMP) in the mixture for *in vitro* antibacterial activity to pathogenic aerobes was 24:1 and in contrast that to anaerobes was 1:24.

The optimum ratio of SMX to TMP in the mixture for oral administration was considered to be 2~5:1 for aerobes and 1:64~128 for anaerobes. These values were estimated from the results in the present experiment and the data reported by many investigators on the level of drug concentration in blood or organs following the oral administration of the drugs.