

尿路感染症（主として *Escherichia coli* 感染症）に対する Sulfamethoxazole-Trimethoprim (5:1) 合剤の効果について

熊本悦明・水戸部勝幸

札幌医科大学泌尿器科教室

はじめに

Sulfamethoxazole (SMX) と trimethoprim (TMP) の5:1の配合剤であるST合剤は、最近欧米において、今までの抗生物質とideaの異なつた抗菌剤として注目され、かつその効果の優秀性もかなり評価されつつある新しい配合剤である。最近、本邦でも、本剤の基礎的、臨床的実験が行われている段階にあり、我々も泌尿器科の立場から、泌尿器科外来感染症起炎菌の75%を占める *Escherichia coli* に対し、本剤の配合成分であるSMXとTMPが、合剤による相乗効果を有するか否かを基礎的に検討するとともに、尿路感染症患者尿より分離した *Escherichia coli* に対する、本剤と他の抗生剤の抗菌力を比較検討したので報告する。

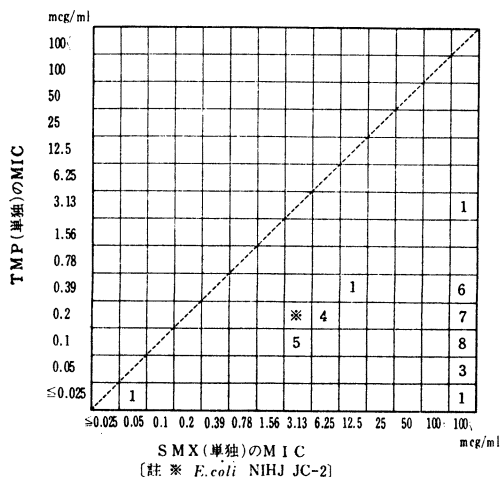
また、臨床的に使用し、本剤の治療効果と副作用についての経験をあわせて報告する。

基礎的検討

1. 材料および方法

標準菌株 *Escherichia coli* NIHJ JC-2 および尿路感染症患者よりの分離菌 *Escherichia coli* 37株に対し、SMX, TMP, SMX-TMP (5:1) の抗菌力 (MIC) を測定した。さらに、このうち30株については、TC, CP, SM, KM, ABPC, CER, NA のMICも同時に測定し、各種抗生剤の抗菌力を比較した。

図1 *E. coli* に対する SMX (単独) と TMP (単独) の MIC の比較



測定方法は、感受性測定用培地として、7.5%溶血性馬血液加 MUELLER-HINTON agar (栄研) を用い、平板希釈法によつた。37°C 18時間培養の菌液を、生理食塩水にて1000倍に希釈し、平板接種後20時間目に判定した。

薬剤標準液の調整は、化学療法学会 ST合剤研究会、MIC 測定法のための小委員会案に従がい、SMX-TMP の配合比は5:1とした。

2. 結果

a. SMX-TMP の MIC

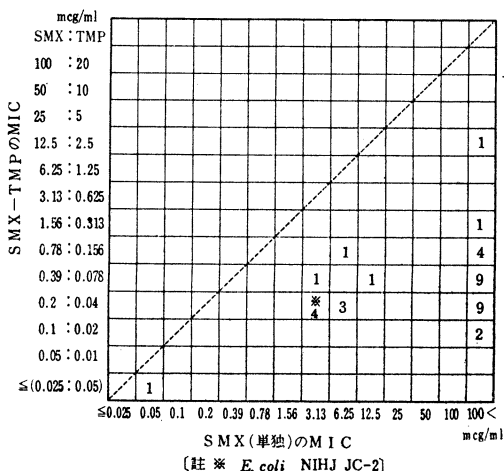
図1のとおり、*Escherichia coli* に対し、SMX 単独の MIC は

SMX 単独の MIC	≤ 0.025 mcg/ml	1株 (2.7%)
	3.13 mcg/ml	5株 (13.5%)
	6.25 mcg/ml	4株 (10.81%)
	12.5 mcg/ml	1株 (2.7%)
	>100 mcg/ml	26株 (70.3%)

となつている。これに対し、TMP 単独の MIC は、

TMP 単独の MIC	≤ 0.025 mcg/ml	2株 (5.4%)
	0.05 mcg/ml	3株 (8.1%)
	0.1 mcg/ml	13株 (35.1%)
	0.2 mcg/ml	11株 (29.7%)
	0.39 mcg/ml	7株 (18.1%)
	3.13 mcg/ml	1株 (2.7%)

図2 *E. coli* に対する SMX (単独) と SMX-TMP (5:1) の MIC 比較



となつている。

他方, SMX-TMP の MIC は

SMX	TMP		
≤ 0.025 +	0.005	(mcg/ml)	1株 (2.7%)
0.1 +	0.02	"	2株 (5.4%)
0.2 +	0.04	"	16株 (43.2%)
0.39 +	0.078	"	11株 (29.7%)
0.78 +	0.156	"	5株 (13.5%)
1.56 +	0.313	"	1株 (2.7%)
12.5 +	2.5	"	1株 (2.7%)

となつている。

この SMX-TMP の MIC を SMX-TMP 内 SMX 濃度で表わし, 単独 SMX の MIC と比較すると, 図2でみるように, SMX-TMP のほうが同一株に対する MIC が低く, SMX-TMP にかりな相乗効果が考えられる。また, SMX-TMP 内 TMP 濃度で, TMP 単独の MIC と比較すると, 図3のようになり, SMX ほど顕著ではないが, TMP についても相乗効果が期待される。

上述の data を, MIC 累積率曲線で図示すると図4のようになり, SMX-TMP の相乗効果は, 明確に示されている。

b. FIC index

次に SMX-TMP (5:1) の相乗効果を, より詳細にみるために, *Escherichia coli* の標準株と尿路感染症患者尿分離株についての FIC index (fractional inhibitory concentration index) を算出し, 図5に示した。その際, SMX 単独の MIC が 100 mcg/ml をこす *Escherichia coli* と, 100 mcg/ml 以下の *Escherichia coli* に分けて検討してみた。図5にみられるように, SMX 単独 MIC が 100 mcg/ml 以上の *Escherichia coli* 26株中3株 (12%) は FIC index が 1 以上で, 相乗効果がなく, かつまた FIC index 1~0.5 のものが7株 (27%) にみられた。

一方, SMX 単独 MIC が, 100 mcg/ml 以下のものは10株あり, FIC index 1 以上はなく, FIC index 1~0.5 のものもわずか1株 (10%) であるという興味ある data になつている。

検索した *Escherichia coli* 36株中3株 (8%) 以外の株は, 配合効果があることがわかったが, ことに SMX 単独 MIC 100 mcg/ml 以下の *Escherichia coli* では特に FIC index が低く, 相乗効果も顕著であることが証明できた。

一方, TMP 単独 MIC が 0.1 mcg/ml と 0.2 mcg/ml 以上に分けて FIC index を検討すると, FIC index 1~0.5 のものが, TMP 単独 MIC ≥ 0.2 mcg/ml 群では18株中2株 (11.1%), TMP 単独 MIC ≤ 0.1 mcg/ml

図3 *E. coli* に対する TMP (単独) と SMX-TMP (5:1) の MIC の比較

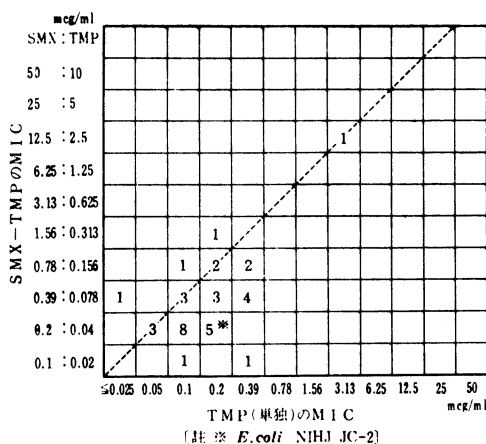


図4 *E. coli* の SMX 単独, TMP 単独および SMX-TMP (5:1) に対する感受性累積分布
E. coli 37株 (尿路感染症患者尿よりの分離株)

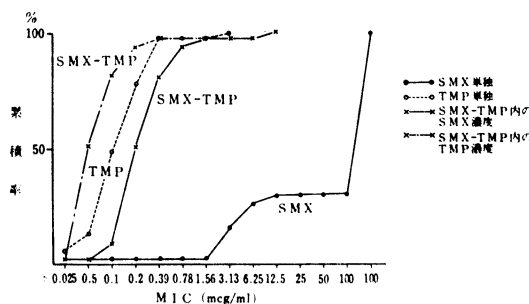
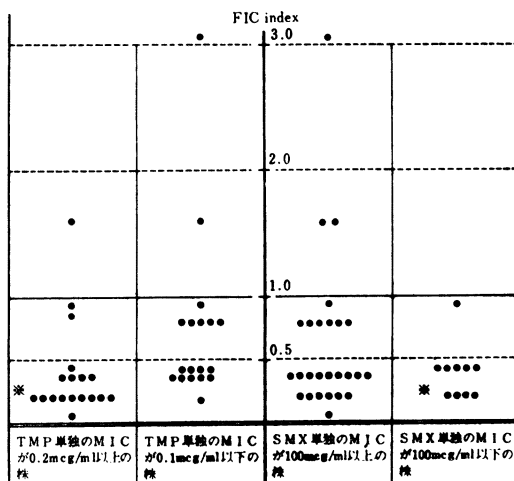


図5 *E. coli* に対する SMX-TMP の FIC index



(註 ※ *E. coli* NIHJ JC-2)

群では18株中6株(33.3%)となり、SMXの場合とは逆になっている。

c. ST合剤と他抗生物質の比較

ST合剤の *Escherichia coli* 治療剤としての地位をみるために、*Escherichia coli* の本剤および各種抗生剤に対する感受性累積分布を検討し図6に示した。

この図で知れるように、SMX-TMP の *Escherichia coli* に対する抗菌力は、他の一般に使用される各種薬剤より強く、ことに今まで最も MIC 分布の低かつた Co-lymycin より MIC が低いということは注目されるところである。

臨床的検討

1. 治療成績

二重盲検試験実施 (SMX のみ または ST合剤投与) の25例以外に、open trial で ST合剤を使用した症例は7例である。その治療経過は表1に示した。

なお、使用したST合剤はSMX 400 mg, TMP 80 mg の配合剤で、1日4錠服用せしめた。治療効果判定は高安、西浦¹⁾の基準にしたがった。

急性膀胱炎5例中4例は二重盲検用薬剤使用により効果なく細菌消失をみなかったものに、ST合剤を使用し、効果を得たもので興味深い。

急性淋菌性尿道炎 (症例6) も二重盲検用薬剤で効果なく、ST合剤使用で有効であつたものである。

使用例数は少ないが、全例有効で、前述の基礎的検討の data と一致する成績といえよう。

2. 副作用

軽度の悪心、食欲不振、頭痛を認めたものもあるが、極めて軽微のため、ほとんど無視しえた。

発疹が症例2および症例6にみられた。

症例2 本剤内服3日目に、小豆大程度の発疹が出現した。しかし、一旦投薬を中止し、皮膚症状の消失後、本剤の再投与を行なつてみたところ、10日以上連続投与したが何ら副作用は認めなかつた。

症例6 重症副作用出現例

尿道分泌物を伴う膀胱症状を訴えて来院した21才男子淋菌性尿道炎患者である。アレルギーの既往はない。規定どおり、二重盲検用薬剤7日間投与により無効と判定したので、本剤にきりかえた。二重盲検用薬剤投与中、軽微な食欲不振、頭痛を認めているが、自分では意識せず、問診により判明した程度であつた。表1のように、一旦治癒したと判定したので、本剤を中止した。しかし、その後7日目に前立腺分泌物検査施行したところ、細菌を証明しなかつたが、多数の膿球を認めたので、本剤の再投与を行なつた。

帰宅後、本剤2錠を服用したところ、約1時間後に、

図6 病原分離菌 *E. coli* の各種抗生剤に対する感受性累積分布
E. coli 30株 (尿路感染症患者尿よりの分離株)

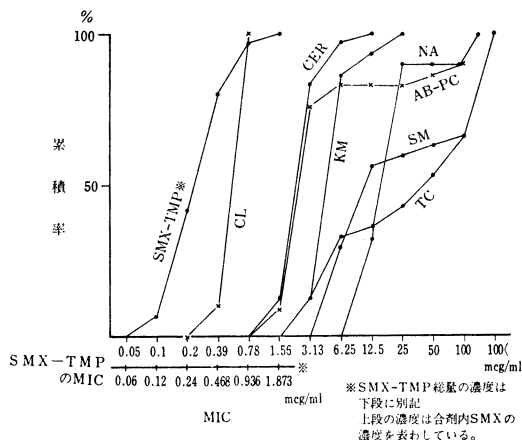
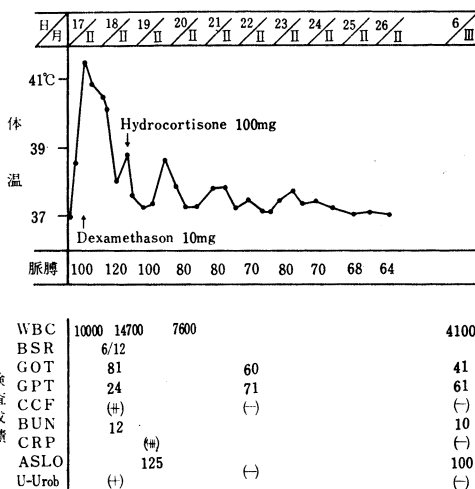


図7 症例6 21才の副作用 (ST合剤投与によると思われる) の臨床経過



突然、悪寒とともに全身に紅斑を生じた。2時間後には38°Cを超える発熱と悪心が出現してきたので、急患として来院した。即座に、本剤による副作用の疑いで入院させた。

入院後経過は図7に示したとおりである。

入院時所見：視診上、全身に紅斑様発赤あり、顔面は、瞼結膜、球結膜共浮腫様となり著明な充血をみとめ、流涙を伴う結膜炎様を呈した。耳鼻咽喉頭に著変なく、腹部は肝脾を触れず、腎部圧痛もない。胸部では聴打診上異常なく、X線検査にも異常を認めない。

血圧110/70 mmHg, 脈搏90/min, 整、緊張良好であつた。

表1 ST合剤の臨床治療成績

治 療 開 始 前 所 見														治 療 後 所 見	効 果	副 作 用							
疾患名	症 例 No. および 年 令	自覚症状、来院までの日数				尿鏡検所見				感受性（ディスク，MIC）							ST合剤投与前の化学療法	ST合剤投与量 （錠/日数）					
		排 尿 痛	頻 尿	残 尿 感	日 数	蛋 白 血 球	赤 血 球	桿 菌	起炎菌	ABPC	CER	SM	KM						GM	EN	CP	TMPmg/EL	SMXmg/EL
急性膀胱炎	①51♀	+	+	+	7	-	+	-	E.coli	+	+	-	+	+	+	-	-	0.2	2. ST （盲検用）	4/5	1） 2日後症状尿所見正常化 2） 7日間投薬中止後再発なし	著効	（-）
	②26♀	+	+	+	17	+	+	+	E.coli	+	+	-	+	+	+	-	-	0.2	2. ST （盲検用）	4/15	1） 3日後症状尿所見共正常化 2） 投薬中止後7日目再発	有効	四肢に皮疹 Challenge testにて陰性
	③31♀	+	+	+	5	-	+	+	E.coli	+	+	-	+	+	+	+	+	0.39	1. ST （盲検用）	4/5	1） 3日後尿所見正常化 2） 4日以後も残尿感認める	有効	（-）
	④55♀	+	+	+	5	+	+	+	E.coli	+	+	-	+	+	+	+	+	0.1	2. ST （盲検用）	4/4	来院せず，フンケート回答による2日後症状消失	有効	（-）
	⑤44♀	+	+	+	7	+	+	+	E.coli	+	+	-	+	+	+	+	+	≤0.025	（-）	4/5	1）翌日症状軽減 2）2日目症状尿所見共正常化 3）7日間投薬中止後再発なし	著効	（-）
急性淋菌性尿道炎	⑥21♂	+	+	+	1	-	-	-	N. gonorrhoeae	+	+	+	+	+	+	+	+	1. ST （盲検用）	4/5	1）翌日尿道分泌物認めず 2）2日目自覚症状完全消失するも，前立腺液中にG（-）双球菌あり 3）5日目前立腺液所見正常化	有効	全身紅斑 結膜炎，発熱 および血圧下降	
	⑦18♀	+	+	+	1	-	-	-	N. gonorrhoeae	+	+	+	+	+	+	+	+	（-）	4/5	1）2日目尿所見正常化，自覚症状著明に改善 2）5日目陰分泌物少量認める	有効	（-）	

直ちにブドウ糖の輸液を行ないつつ経過をみていたが、4時間後には体温が40°Cを超え、全身はあますところなく紅潮した。これに対し、steroidを投与し、間もなく下熱傾向を示した。ところが夜半、突然収縮期血圧60 mmHgと下降をみた。しかし、昇圧剤と補液により、次第に回復した。

第2病日夕刻より、次第に全身状態が回復し、紅斑様皮膚症状は急速に消退しはじめた。

結膜炎様眼症状は、皮膚症状の消退より少し遅れ、第3病日頃より、急速にひきはじめた。第8日目に紅斑の完全消退をみた。

なお、入院時血液像は、軽度好中球増多をみとめるが好酸球増多はみとめなかつた。

第7病日、SMX, TMPの皮内反応を行なつたがともに陰性であつた。

総括ならびに考察

1. 基礎的検討

図4、図5にふれたように、SMX-TMPの配合効果は、尿路感染症患者より分離した*Escherichia coli*に関して、かなりよいことが明らかにされた。

SMX-TMPのMIC分布は、含有TMPと同量のTMP単独のMICよりも、SMXを配合することにより、1段階ないし2段階程低くなっていることに気がつく。

そして合剤のMICは図4にみるように、TMP単独のMICに大きく影響されているような感がある。ところが図5をみるとわかるようにSMX単独のMICが100 mcg/ml以上の*Escherichia coli*に対する配合効果FIC indexは、100 mcg/ml以下のものに比して悪い。

ところが、TMP単独のMICの値のほうは、上述のSMX単独のMICの場合とは逆に、TMP単独のMICが、0.2 mcg/ml以上の群が、0.1 mcg/ml以下の群より配合によるFIC indexが低く、TMP単独のMICが高い群に、より合剤が有効というdataとなつており、その解釈はむづかしいが、きわめて興味深い知見と考える。

2. 臨床的検討

元来、配合剤の臨床効果や副作用を検討する場合、合剤ならびにその配合成分のおおのについて実験すべきであるが、本邦には、TMP単剤は使用されていない。

a. 治療効果

Coxら²⁾は、尿路感染症患者を対象とするSIX, TMP, SIX-TMPの逐次試験において、それぞれ投与薬剤の各群に分けて、臨床効果を検討している。これによると、SIX単独投与群では80例中41例(51.4%)、TMP単独投与群では、SIX単独投与で無効の39例中16例(41%)、に菌の消失をみているが、一方、SIX-

TMP投与群ではSIX, TMPそれぞれ単独投与で無効であった23例中18例(78.3%)と、前2者より高率に菌の消失をみている。

彼らは、さらに興味あるdataを報告している。これによると、上部尿路感染症11例中5例に、膀胱炎および前立腺炎の12例全例にST合剤を投与し菌の消失をみているが、これら23症例は、合剤投与前に行なつたSMX単独使用および、またそれに続くTMP単独使用により、まったく効果なく、菌の消失をみなかつたものである。ということは、本剤が尿路感染症に有効であることを意味しているように思われる。

われわれの急性膀胱炎症例では、SMX-TMPに高度感受性を有する*Escherichia coli*による炎症であつたためか、少数例ではあるが全例有効であつた。*Escherichia coli*は、外来尿路感染症で最も高頻度に検出されていることからみても、活用されうる薬剤であろう。

淋疾については、CSONKAら³⁾が、245例の男子淋疾に検討を加えている。サルファ剤では31~33%が有効、TMP単独投与では全例無効、ST合剤投与群では83~93%有効であつたという。これは、penicillinやtetracyclineに匹敵するというが、最近では、penicillin無効の淋疾も出現してきており、今後はさらに期待される薬剤であろうと思われる。自験症例6は、表記しなかつたが、penicillinに対し、disc法で感受性(一)であつたことは、興味深いと考えている。

b. 副作用

配合成分の1つであるサルファ剤の副作用について言うと、最近の新しいサルファ剤は、以前に比し著しく副作用が少なくといわれている。主として、悪心、食欲不振、下痢等の胃腸症状であり、それに頭痛やめまいなどがみられる程度であるといわれている^{4,5)}。

サルファ剤の薬疹、中毒疹は、皮膚科外来患者にみられる各種薬疹、中毒疹の約10%前後を占めると考えられ、以前のsalvarsan疹にとつてかわつて増加してきている⁶⁾という。

貝田ら⁷⁾は、1日2.0 g内服者に胃腸障害(15~20%)と、アレルギー(8%)がみられ、1.0 g内服者には、何らの副作用もなかつたという。

第8回日本化学療法学会シンポジウムでのサルファ剤に関する報告をみると、増田⁸⁾、石井⁹⁾の報告を合わせても、悪心などの副作用は3~5%前後であり、皮疹などのアレルギーは1%に満たない。

しかし、三浦ら⁸⁾は、SMX 3.0 g投与中の15才女子例に、重篤な症状を呈した、まれな症例を報告している。

一方、TMP単独投与での副作用は、症例が少ないためもあるが、ほとんど報告がない。WHITEMAN⁹⁾は、

1日1000mgのTMP投与した10例のうち、1例のみに悪心を訴えたが、500mgに減量することにより、4週間連続投与可能であつたという。

ST合剤による副作用は、報告者によつて、あるものと、ないものがある。

PINESら¹⁰⁾の報告をみると、TMP 320mg, SMX 1600mg投与者31例中1例に発疹をみとめ、TMP 480mg, SMX 2400mg投与者124例中11例(約10%)に発疹を、12例に悪心がみられたという。発疹の大部分は第2週目の治療中に出現しているため、第1週目には高用量を与え、第2週目より減量を行なうとよいかも知れないと述べている。

ST合剤の問題点は、SMXのアレルギー反応をTMPが増強するのではないか、ということである。

その点に関しては、McGUINESS¹¹⁾は400例のサルファ剤使用例中6例に紅斑出現をみているが、ST合剤では100例中1例にしか出現しなかつたと述べており、その増強効果を否定している。

また、HANLEY¹²⁾は、全副作用出現頻度は、0.04%、記載もれを見込んでも、たかだか1%であり、それはむしろサルファ剤単独使用時に報告されているものより低い頻度であると報告している。

副作用のうち多いものは、皮疹、悪心および嘔吐などの順で、これらは副作用全体の62%になつている。

われわれの症例では、症例2の場合、二重盲検用薬剤投与時に出現せず、本剤を投与したときに出現したので、当初は、TMPの作用が関与しているものと考えた。しかし、challenge testでまづたく発疹をみとめなかつた。同様に、症例6の場合皮内反応がSMX, TMPともに陰性であった。このようなことから、McGUINESSのいう、非特異性反応を否定し得ないが、この点については、さらに症例を検討していきたいと考えている。

結 語

1. SMX-TMP (5:1) の、*Escherichia coli* に対する抗菌力を測定した。

2. SMX-TMP は、SMX, TMP の配合効果が、*Escherichia coli* に関する実験では、91%に効果があり、ことにSMX単独で100mcg/ml以下のMICの*Escherichia coli* に対して配合効果の著しいことがわかつた。

3. SMX-TMP (5:1) の配合で、*Escherichia coli* に対しては、他の抗生剤よりも、優れた抗菌力を示す。

4. 臨床使用経験について、急性膀胱炎および淋菌性尿道炎に対して有効であつた。

5. ST合剤の副作用は、症例が少なく、結論は出せないが、6例中2例に皮疹をみ、特にその1例がかなり重篤な症状を呈した。

文 献

- 1) 高安久雄, 西浦常雄, 寺脇良郎, 細井康男: 化学療法の効果判定基準について。日泌尿会誌 57: 491~495, 1966
- 2) Cox, C.E. & W.G. MONTGOMERY: Combined trimethoprim-sulfisoxazole therapy of urinary infections. Postgraduate Medical J. Supplement 45: 65~71, 1969
- 3) CSOKA, G.W. & G.J. KNIGHT: Therapeutic trial of trimethoprim as a potentiator of sulphonamides in gonorrhoea. Brit. J. Vener. Dis. 43: 161~165, 1967
- 4) 石神襄次: サルファ剤の進歩。総合臨床 12: 2019~2023, 1963
- 5) CRIEP, L.H.: Dermatologic allergy. Saunders Company, Philadelphia, 1967
- 6) 野北通夫: 薬疹, 中毒疹。皮膚科学特論, 樋口健太郎編, 南山堂, 1969
- 7) 貝田勝美 杉山浩太郎: 新サルファ剤 Sulfisoxazole (Sinomin) の抗結核剤として結核症に及ぼす作用について。最新医学 15: 1338~1357, 1960
- 8) 日本化学療法学会第8回総会 昭和35年7月 [シンポジウム] 持続性サルファ剤の臨床。Chemotherapy 8: 507~523, 1960
- 9) WHITEMAN, E. N.: Effects in man of prolonged administration of trimethoprim and sulfisoxazole. Postgraduate Med. J. Supplement 45: 46~51, 1969
- 10) PINES, A.; J. S. B. GREENFIELD, H. R. AAFAT, M. RAHMAN & A. M. SIDDIGUI: Preliminary experiments with trimethoprim and sulfamethoxazole in the treatment of purulent chronic bronchitis. Postgraduate Med. J. Supplement 45: 89~90, 1969
- 11) McGUINESS, B.W.: A combination of trimethoprim and sulfamethoxazole in upper respiratory infection. Postgraduate Med. J. Supplement 45: 99~101, 1969
- 12) HANLEY: 淋疾に関する Discussion より引用。Postgraduate Med. J. Supplement 45: 84~86, 1969

CLINICAL EXPERIENCE WITH SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT IN GENITO-URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIAKI KUMAMOTO and KATSUYUKI MITOBE

Department of Urology, Sapporo Medical College

Experimental and clinical studies on sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination product indicated the following conclusion. The combination ratio of the 2 active principles used throughout this study was 5 to 1 (SMX : TMP).

1. Potentiation of anti-microbial activities was demonstrated in 91% of *Escherichia coli* strains investigated. Potentiation was particularly marked with FIC index remaining below 0.5 in 90% of the strains primarily sensitive to SMX alone with MIC below 100 mcg/ml.

2. The anti-microbial activities of SMX-TMP combination against *Escherichia coli* strains *in vitro* were more potent than those of TC, CP, SM, KM, ABPC, CER and NA; in particular, MIC of SMX-TMP was lower by 1~2 times than that of CL.

The majority of pathogenic organisms isolated from outpatients with acute cystitis at this urology clinic was *Escherichia coli*; during the period 1965~1969, 65~78% of the strains isolated from our outpatients were *Escherichia coli*. Accordingly, the potential of this combination product in clinical practice is promising.

3. Our clinical experience confirmed its efficacy in patients with acute cystitis and acute gonorrheal urethritis.

4. Untoward dermatological reactions were observed in 2 patients, one of whom developed severe manifestations.