

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

中野 巖・広川 勲

国立東京第一病院泌尿器科

Trimethoprimは単独では制菌作用があるのみであるがサルファ剤と併用するときには殺菌作用を発揮することが知られてから諸種の感染症に対して使用されるようになり、泌尿器科領域においてもすでにREEVES *et al.*¹⁾およびGRUNEBERG *et al.*²⁾の報告があり、いずれも優れた治療成績をあげている。

我々は遅ればせながら化療研究班より提供されたST合剤(Sulfamethoxazole:Trimethoprim, 5:1)を用いて1970年11月から1971年7月までに国立東京第一病院泌尿器科を訪れた患者について open method により治療を試みたのでその結果を報告する。

患者の適応および投与方法

患者はすべて通院患者であり適応を選んで投与した。適応としては外来患者であるため適当の間隔で通院が可能であることと症状があまり激しくないことである。症状の激しいものにはさらに有効な方法が必要だったからである。

投与方法はST合剤1日4錠を朝夕2回食後分服せしめた。原則として5日分を投与し、5日ごとに来院させて経過を観察した。胃腸薬の同時投与は行なわなかった。患者総数は22名の少数例にすぎなかった。症例は女子急性膀胱炎13例、その他の女子疾患4例と男子では前立腺炎5例に本剤を使用した。その結果は次のとおりである。

結 果

1. 女子急性膀胱炎13例(表1)

起炎菌としては大腸菌によるもの9例、その他大腸菌と緑膿菌の混合感染によるもの、*Proteus mirabilis*によるもの、腸内細菌類似菌によるものおよび病原菌不明のもの各1例ずつであった。

表中ST合剤に対する感受性の表現が不統一なのは遺憾であるが、(一)はdisc法を用いた場合まったく阻止円が認められなかったもので、mmはdiscによる阻止円の直径を示している。

症例5はまったく内服不能であったが、これを除き平均投与日数は11.25日、平均投与量は45錠である。女子急性膀胱炎に対するST合剤の効果については、5日目ごとの通院では効果の程度はあまり判然としない。すでに知られるとおり女子急性膀胱炎には自然治癒もあり、5日で軽快したからといって薬剤が有効であったと断定す

るのは必ずしも妥当ではないが、問診と尿所見とを総合して効果を判定した。その結果は従来の有効な抗生物質のように、投与翌日症状がまったく消失したというようないわゆる「著効」といえるものは極めて少なく、多くは数日のうちに軽快したもの、すなわち「有効」程度のものが多かった。すなわち、著効1例、有効10例、やや有効1例、副作用で内服で効果不明のもの1例であった。

副作用としては表中、症例5の67才の患者の1例では2錠内服後、悪心、頭痛、発熱をみ、内服の継続が不能であった。本症例はアレルギー体質であるとのことであった。

症例9は内服後胃部の疼痛があり、嘔吐が起つたが我慢して内服を続けたところ次第に慣れてきて内服できるようになったので終りまで続けて、有効であった。症例13は内服時口内の苦味を訴えたが内服を続け著効をみた。

2. その他の女子尿路感染症(表2)

症例1 。47才。女。初診:46年2月1日。病名:膀胱三角部炎。1週間前から頻尿毎時1回程度、常に尿意がある。排尿後不快感があるが排尿痛はない。尿は軽度混濁、蛋白30 mg/dl、赤血球(+),白血球(++)、細菌(-)、膀胱鏡検査所見:膀胱三角部に発赤があり、その中にところどころに痂皮の形成が見られる。ST合剤を投与したが、患者の誤解から1日2錠内服して5日後来院したときには尿中白血球はやや減少した程度で、症状には変化がなかった。ST合剤を1日4錠ずつとした後7日後には症状は軽快し尿はほとんど清澄となり、尿中白血球(±)の程度、膀胱鏡所見では三角部に軽度の発赤を残すのみとなり少数の膿胞が見られた。この例では生理痛様の痛みが副作用としてみられた。判定はやや有効。

症例2 。26才。女。初診:44年10月8日、病名:慢性腎盂腎炎。経過:初診以来たびたび腎盂腎炎の再燃を繰返し、45年7月には内服用ABPC剤で軽快している。45年11月27日再来、2日前から右側腰痛があるが発熱はない。尿所見:混濁(+),蛋白痕跡陽性、赤血球(-),白血球(++)、細菌(++)。培養成績、*Escherichia coli* 1.2×10^8 /ml。感受性検査、SM(-),TC(++),CP(++),CL(-),KM(++),ABPC(++),NA(-),

表1 ST合剤による女子急性膀胱炎の治療成績

No.	症 年 令	症 状	起 炎 菌	感 受 性										MIC (mcg/ml)		投与量 1日 4Tab. (日) (全量)	経 過	判定	副作用	備 考	
				SM	TC	CP	CL	KM	ABPC	NA	CER	GM	ST	SMX	TMP						
1	,39	排尿痛, 終末痛, 血尿	<i>E.coli</i> 4×10 ⁶ /ml	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	6.25	0.39	10	40	5日目軽快	有効	(一)	
2	,49	頻尿, 終末痛	同 2×10 ⁶	—	—	—	卅	卅	卅	卅	—	卅	—	>100	<0.1	10	40	5日目殆ど治癒	有効	(一)	
3	,50	頻尿, 排尿後不快感	同 2×10 ⁴	+	—	—	卅	卅	—	—	+	卅	—	>100	0.78	15	60	5日目殆ど治癒	有効	(一)	
4	,31	終末痛, 残尿感	同 4.8×10 ⁶	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	30mm	0.2	10	40	5日目殆ど治癒	有効	(一)	
5	,67	排尿痛, 残尿感	同 4.8×10 ⁶	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	22mm	6.25	0.2	2	内服不能	不明	悪心, 頭痛, 発熱	アレルギー体質
6	,56	頻尿, 終末痛	同 5.7×10 ⁷	+	—	—	卅	卅	卅	—	—	卅	—	>100	0.78	20	80	5日目殆どよくなる	有効	(一)	
7	,26	頻尿, 終末痛	同 3300													10	40	2日目軽快 5日目治癒	有効	(一)	
8	,54	残尿感, 終末痛, 尿意促進	<i>E.coli</i> <i>P_s</i> 1.6×10 ⁵	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	6.25	0.39	15	60	5日目殆どよい	有効	(一)	
9	,50	頻尿, 排尿痛	腸内細菌類 似菌 5×10 ⁶	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	28mm		5	20	5日目軽快	有効	胃痛, 嘔吐	だんだんに慣れた
10	,24	頻尿, 残尿感, 終末痛, 血尿	—													10	40	10日目殆ど治癒	やや有効	(一)	
11	,46	排尿痛, 頻尿	<i>E.coli</i> 2.1×10 ⁷	+	—	卅	卅	卅	卅	卅	—	卅	卅			10	40	5日目殆ど治癒	有効	(一)	10日後 尿培養 <i>P_s</i> (+)
12	,27	終末痛	<i>Prot. mirab.</i> 1.4×10 ⁶	卅	—	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅			10	40	5日目軽快	有効	(一)	
13	,35	終末痛	<i>E.coli</i> 4.2×10 ⁷	+	卅	—	卅	卅	卅	—	—	卅	卅			10	40	1日で軽快	著効	口内苦味あり	

CER(+)、GM(+).

経過：ST合剤，1日4錠投与2日後腰痛軽快，5日目尿所見正常，10日目に同じく正常で軽快している。判定：有効。

症例3。26才。女。初診：46年3月1日。病名：慢性腎盂腎炎。経過：2年前から時々発熱があり，5日前38°Cの発熱，頻尿があつた。尿所見：尿は軽度混濁，蛋白痕跡陽性，赤白血球(+)，白血球(+)，検鏡では細菌を認めないが培養では *Pseudomonas* 1400/mlであつた。ST合剤投与5日目には発熱なく，頻尿なく，尿所見は正常となつている。判定：有効。

症例4。61才。女。初診：46年6月9日。病名

：慢性膀胱炎。これまでたびたび膀胱炎に罹患しており，本年1月から排尿痛あり医療によりやや軽快し初診時には排尿痛は消失していたが軽度の頻尿がある。

初診時尿所見：軽度混濁，蛋白(±)，赤血球(-)，白血球(++)，細菌(+)。培養成績，*Escherichia coli* および *Pseudomonas* (+) 1.6×10^8 /ml。膀胱鏡所見：膀胱三角部を中心に右寄りに限局性の発赤と多数の膿胞形成を認める。ST合剤1日4錠投与，7日目には症状軽快し，尿は清澄となり，尿中白血球はきわめて少数認めるのみで細菌を認めない。14日目の膀胱鏡所見では三角部のごく一部に限局した発赤を認めるのみとなり，膿胞も少数になつている。判定：有効。ただし本例では副作

表2 その他の女子尿路感染症のST合剤による治療成績

No.	症例	年令	病名	症状	起炎菌	投与量 日数，全量	経過	判定	副作用	備考
1		47才	膀胱三角部炎	頻尿，不快感	不明	12 40 日 Tab	尿混濁および白血球消失	やや有効	生理痛様疼痛	治療後膀胱鏡所見の改善あり
2		26才	慢性腎盂腎炎	右腰痛	<i>E. coli</i> 1.2×10^8 /ml	10 40	2, 3日で腰痛軽快	有効	—	
3		26才	慢性腎盂腎炎	発熱38°C 頻尿	<i>Ps.</i> 1400	10 40	5日目軽快，下熱	有効	—	
4		61才	慢性膀胱炎	5ヵ月前から 排尿痛あり	<i>E. coli</i> <i>Ps.</i> 1.6×10^8	14 56	7日目尿清澄，症状軽快	有効	胃炎	膀胱鏡にて発赤および膿胞の減少

表3 男子におけるST合剤治療成績

症例	病名	症状	尿所見	前立腺 分泌物所見	投与量	経過	効果	備考 (副作用)
1 40才	慢性前立腺炎	軽度の尿道痛	尿混濁(+) 蛋白(+) 赤血球(-) 白血球(-) 細菌(-)	白血球(++) 細菌(-)	2錠のみ	副作用のため内服1回で中止	不明	PCアレルギーあり(胸内苦悶)
2 37才	同上	軽度の頻尿 軽度の排尿困難	同上	白血球(++) 細菌(-)	1日4錠 15日間 計60錠	5日目排尿楽になる，10日目頻尿軽快，分泌物所見は不変	有効	(-)
3 33才	同上	下腹部の軽度の疼痛および重圧感	同上	白血球(++) 細菌(-)	1日2錠 10日間 計20錠	10日目疼痛軽減	有効	(-)
4 77才	同上	軽度の頻尿および排尿困難	尿混濁(±) 蛋白(±) 赤血球(-) 白血球(++) 細菌(-)	白血球(++) 細菌(-)	1日4錠 7日間 計28錠	7日目排尿困難はやや軽快 頻尿は不変	やや有効	(-)
5 52才	急性前立腺炎および膀胱炎	発熱(37.8°C) 尿混濁 排尿終末痛および終末時出血	尿混濁(+) 蛋白 30 mg/dl 赤血球(++) 白血球(++) 桿菌(+) 培養所見 <i>E. coli</i> (+) 1.8×10^7 /ml	白血球(++) 細菌(+) (桿菌)	1日4錠 30日間 計120錠	2日目下熱 5日目排尿痛(-)，出血(-)，尿は清澄，白血球(±)，細菌(-)，30日目症状(-)，尿所見正常，前立腺分泌物，白血球(+)，細菌(-)	著効	(-)

用として胃炎を起している。

3. 男子における感染症

我々は男子の尿路感染症中 ST 合剤治療の対象として前立腺炎を選んだ。その理由は後に述べるが、まだ 5 例の少数例であるが、その結果は表 3 のとおりである。初めの 4 例は慢性前立腺炎、症例 5 は急性前立腺炎である。

症例 1。40 才。男。初診：45 年 11 月 26 日。病名：慢性前立腺炎。この患者は以前からペニシリンアレルギーがあつたが、ST 合剤を 2 錠内服後間もなく胸内苦悶が起り内服の継続が不能なので効果は不明である。

症例 2。37 才。男。初診：46 年 1 月 19 日。病名：慢性前立腺炎。軽度の排尿困難と頻尿があり、前立腺分泌物中に多数の白血球を認めたが細菌を認めない。

ST 合剤 1 日 4 錠、15 日間投与した。5 日目に症状は軽快しているが前立腺分泌物の所見はこの期間には変化がなかつたが臨床的には有効と思われる。

症例 3。33 才。男。初診：46 年 5 月 12 日。病名：慢性前立腺炎。下腹部の軽度の疼痛および重圧感を訴えて来院した。前立腺分泌物中に多数の白血球を認めるが細菌を認めない、本例では ST 合剤 1 日 2 錠内服 10 日間で疼痛は軽減している。判定：有効。

症例 4。77 才。男。初診：46 年 6 月 2 日。病名：慢性前立腺炎。軽度の頻尿と排尿困難を訴えて来院、本例は年令から考えて、その症状は前立腺肥大症を思わせるが前立腺はやや大の程度でやや硬く、前立腺分泌物中に多数の白血球を認めたが、細菌を認めない。尿中白血球中等度陽性であるが細菌を認めない。ST 合剤 1 日 4 錠 7 日間内服後、排尿困難はやや軽快したが、頻尿は不変であつた。判定：やや有効。

症例 5。52 才。男。初診：46 年 6 月 3 日。病名：急性前立腺炎および膀胱炎。本例の経過は図 1 に示すとおりである。2 日前から 37.8°C の発熱があり、排尿終末痛および出血と軽度の尿混濁がある。

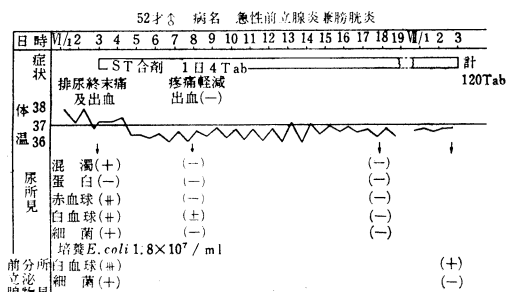
尿所見：軽度混濁、蛋白 30 mg/dl、赤血球 (++)、白血球 (++)、桿菌 (+)。培養成績、*Escherichia coli* 1.7×10^7 /ml。感受性検査、SM (++)、TC (++)、CP (++)、CL (++)、KM (++)、ABPC (++)、NA (++)、CER (++)、GM (++)。ST (SMX : TMP = 5 : 1) の MIC は 0.39、SMX は 6.25、TMP は <0.39。

前立腺はやや腫脹し硬く、前立腺分泌物中白血球 (++)、桿菌 (+) を認めた。

ST 合剤 1 日 4 錠投与して経過を観察した。投与開始 2 日目下熱、5 日目来院時には排尿終末痛は軽減し、下腹部重圧感のみとなつた。その後の経過は良好で、15 日目来院時には症状はまったく消失し、尿所見は正常となつている。30 日後には尿所見は正常で、前立腺分泌物中

の白血球は極めて少数となり細菌を認めない。ほとんど治癒していた。副作用はなかつた。

図 1 症例



総括ならびに考按

女子急性膀胱炎 13 例、その他の女子尿路感染症 4 例および男子では前立腺炎の 5 例、計 22 例に ST 合剤を open method により投与した。その結果は著効 2 例、有効 15 例、やや有効 3 例、不明 2 例で、著効有効合わせて 17 例 (77%) であつた。不明の 2 例は胃腸障害などにより内服不能なものであつた。

症例の大半を占める女子急性膀胱炎についてはすでに述べたとおり効果の発現が緩徐であつて、我々が近年慣用している多数の抗生物質に比較してよりすぐれているとはいひ難い。また少数例の経験のため断定はできないが副作用が多いように思われるので急性膀胱炎に際して第 1 に選ぶべき薬剤とは思われぬ。

その他の女子尿路感染症については、膀胱三角部炎の 1 例ではやや有効の程度、腎盂腎炎の 2 例に有効であつたがそのうち 1 例では緑膿菌 (1400/ml) となつているが、はたしてこれが真に起炎菌かどうかは疑わしい。この点の検討はまだ不充分である。慢性膀胱炎の 1 例では起炎菌は *Escherichia coli* が主で、*Pseudomonas* が混入していたもので ST 合剤が有効であつたが胃腸害のため長期の使用は不可能であつた。

男子では前立腺炎に対して本剤を使用してみた結果、慢性前立腺炎 4 例中、有効 2 例、やや有効 1 例、不明の 1 例は副作用のため内服ができなかつた例である。慢性前立腺炎はその名の通り長い経過をとるものであるから短期間の治療で効果を判定することは無理かも知れない。急性前立腺炎兼膀胱炎の 1 例には著効を認めた。

次にわれわれが ST 合剤治療の対象として前立腺炎を選んだ理由を少し述べることにしたい。

急性前立腺炎は臨床的にかなりはつきりした疾患で治療によく反応し治療しやすい疾患である。これに反して慢性前立腺炎ははなはだ、あいまいな疾患であるにかかわらずわれわれは日常相当数の慢性前立腺炎の診断を下

している。慢性前立腺炎には非細菌性のものがかなりあるといわれている。1937年 MOORE は前立腺の非感染性細胞浸潤の原因として白血病, 硬化性萎縮, 前立腺管の閉塞による液の停滞などをあげている (GHORMLEY *et al.* による³⁾)。

われわれが日常経験する慢性前立腺炎は下腹部の鈍痛や会陰部の不快感など不特定の症状があり, 尿所見は一般にはほとんど正常であり前立腺の触診ではほとんど正常かまたは大きさは正常であるがやや硬い程度で, 軽度の圧痛があることが多い。前立腺を圧迫したとき排出される分泌物には多数の白血球を認めるが, 細菌は認めないかまたは極めて少数に認めることがあるが, はたしてこれが前立腺に由来するものか尿道等から混入したものを判定することは極めて困難である。

STAMEY⁴⁾ らによれば前立腺液にはかなりの殺菌力があるといわれ, 前立腺液は大腸菌に対しては 10^{-3} ~ 10^{-4} の希釈で殺菌力を示し, そのほか *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhi* などにも制菌力があることが知られている。すなわち前立腺には細菌感染に対して, ある程度の自然の防禦機構が備わっているという (GUPTA *et al.*⁵⁾)。

また一方, 慢性前立腺炎を伴う尿路感染症の場合に化学療法を行なうと尿所見はすみやかに改善されるが, 前立腺分泌物所見は容易には変化を示さないのが常である。HUGGINS は前立腺上皮は血清から前立腺液への薬剤の浸透を妨げる柵であるといっている (MEARES, STAMEY⁶⁾)。DUNN, STAMEY⁷⁾ (1967) は ampicillin や nitrofurantoin は前立腺液中には充分な量が出ないがサルファ剤は比較的入り易いという。

われわれは慢性前立腺炎の治療として従来は主として持続性サルファ剤である sulfamethoxazole (SMX) を使用していたが, 症例中には比較的短期間に症状の軽快するものと, ほとんど効かないものとがあつた。症状が軽快してくるものは細菌性のものではないかと考えている。MEARES, STAMEY⁶⁾ は急性前立腺炎は劇的な疾患であるが慢性細菌性前立腺炎は微妙な (subtle) しかも稀な疾患であり, その前立腺分泌物に含まれる細菌の量は極めて少なく一般的検査では発見が困難であり, 化学療法により根治せしめることは至難であるといっている。

1970年 REEVES, CHILCHICK⁸⁾ は犬を用いた実験で trimethoprim (TMP) を投与した場合に前立腺分泌物中にかなりの量の TMP が排泄されることを証明した。そして WINNINGHAM, NEMOY, STAMEY⁹⁾ らの仮説, すなわち薬剤が前立腺液中で濃縮されるには塩基であることと脂溶性であることが必須条件であるというが TMP

はまさにこの条件に合致する物質であるという。投与した TMP が前立腺液中に排泄される濃度は尿中のそれに比較すれば 1/100 の少量であるが血清中の量に比較するとほぼ 2 倍に達するので, 同じく前立腺液中に比較的多く排泄される SMX と併用すれば細菌性前立腺炎の治療に際して効果が期待されるといつている。以上の理由から, われわれは今回少数例ではあるが前立腺炎に対して ST 合剤を使用してみた。その結果, 1 例の急性細菌性前立腺炎については著効を認めた。慢性前立腺炎 4 例中 2 例には有効であつたが, これらの症例が細菌性であつたという確認はしていない。

1968年 MEARES, STAMEY⁶⁾ は尿を部分的に採取する方法で細菌学的に慢性細菌性前立腺炎を正確に診断する方法を考案した。しかし, われわれの多忙な外来においてはこの方法を実行することはきわめて困難であるので, 一応在来の方法で慢性前立腺炎の診断を行なっている。前立腺分泌物の培養は前記の理由から行なわなかつたので細菌学的に厳密な診断法とはいえず単に臨床的観察の域を出ない。今後は症例を増すとともにでき得る限り細菌学的診断法を実施したいと考えている。

結 語

22例の尿路感染症に ST 合剤を投与して臨床的観察を行ない, 17例 (77%) に効果を認めた。副作用は 6 例に認められ, やや多い感じである。主なものは消化器障害で 4 例に認められた。そのほか胸内苦悶, 生理痛様疼痛を訴えたものがあつた。

女子急性膀胱炎に対する効果は緩徐であり, 抗生物質より優れているとはいえない。男子については前立腺炎の治療に本剤を使用して効果があつた。少数例のため結論を得られないが TMP が前立腺液中に比較的多く排泄されることから今後が期待されるので, これについて考察を行なつた。

文 献

- 1) REEVES, D. S.; M. C. FAIERS, R. E. PURSELL & W. BRUMFITT : Trimethoprim-sulphamethoxazole : Comparative study in urinary infection in hospital. Brit. Med. J. 1 : 541~544, 1969
- 2) GRUNEBERG, R. N. & R. KOLBE : Trimethoprim in the treatment of urinary infection in hospital. Brit. Med. J. 1 : 545~547, 1969
- 3) GHORMLEY, K. O.; E. N. COOK & G. M. NEEDHAM : Bacterial flora in chronic prostatitis. Am. J. Clin. Pathol. 24 : 186~193, 1954
- 4) STAMEY, T. A.; W. R. FAIR, M. M. TIMOTHY & H. K. CHUNG : Antibacterial nature of

- prostatic fluid. *Nature* 218:444~447, 1968
- 5) GUPTA, S.N.; I. PERKASH, S.C. AGARWAL & S.S. ANAND : Antibacterial activity of human prostatic fluid. *Invest. Urol.* 5: 219~222, 1967
- 6) MEARES, E.M. & T.A. STAMEY : Bacteriologic localization pattern in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest. Urol.* 5:492~518, 1968
- 7) DUNN, B.L. & T.A. STAMEY : Antibacterial concentration in prostatic fluid. I. Nitrofurantoin. *J. Urol.* 97:505, 1967
- 8) REEVES, D.S. & M. CHILCHICK : Secretion of the antibacterial substance TMP in the prostatic fluid of dogs. *Brit. J. Urol.* 42: 66~72, 1970
- 9) WINNINGHAM, D. G.; N. J. NEMOY & T.A. STAMEY : Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* 219: 139~143, 1968

TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS BY SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT

IWAO NAKAO and ISAMU HIROKAWA

Department of Urology, National First Hospital of Tokyo

Sulfamethoxazole (SMX) -trimethoprim (TMP) combination product was given in a trial of 22 out-patients comprising 13 females with acute cystitis, 4 females with other urinary tract infections and 5 males with prostatitis. The drug was administered for a period of 5 days and the response was followed every 5 days.

In acute cystitis, the response was classified as markedly effective in 1, effective in 10, fair in 1 and undetermined in 1. In other varieties of female urinary tract infections, the drug therapy was judged as effective in 3 and fair in 1. For the treatment of prostatitis, the combination product was markedly effective in 1, effective in 2, fair in 1 and undetermined in 1. The overall effective rate was 77%. Two patients with allergic diathesis developed untoward reactions and the drug administration was therefore discontinued.

Side effects, mainly those of gastro-intestinal disturbance, were observed in 6 patients. Although the number of treated cases is small, the effect of this combination preparation in prostatitis was impressive.