各種尿路感染症に対する Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の臨床効果

熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科（主任 百瀬俊郎教授）

平田耕造・日高正昭

国立福岡中央病院泌尿器科

江本侃一・東間 紘

浜の町病院泌尿器科

原 三信・原 孝彦・後藤宏一郎・南里和成

三信会原病院泌尿器科

石津芳和

北九州市立門司病院泌尿器科

有吉朝美・楢橋勝利

国立小倉病院泌尿器科

永芳弘之

新日本製鉄八幡製鉄所病院泌尿器科

中山 宏・岩坪映二

国立別府病院泌尿器科

王丸鴻一・清原宏彦

県立宮崎病院泌尿器科

平田 弘・長田幸夫

広島日赤病院泌尿器科

緒 言

Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤（以下 ST 合剤と略）は sulfamethoxazole（以下 SMX と略）と trimethoprim（以下 TMP と略）の合剤であり内服投与の錠剤である。

SMX 5 : TMP 1 の割合で混合されており、その作用機序は SMX と TMP が細菌の核酸生成過程の葉酸形成を同一経路でしかも相隣る 2 カ所を阻害することにあるとされている。SMX, TMP とともに経口投与で吸収率高く血中濃度の推移を近似している。

すでに欧州においては本剤の尿路感染症に対する有用性が報告されているが¹⁻³⁾、本邦においてはまだその詳細な報告は行なわれていない。今回われわれは、各種尿路感染症に対する本剤の治療効果ならびに副作用を検討したのでその結果を報告する。

対象と方法

外来、入院患者を問わず尿路感染症を確実に有している症例を対象とした。年齢、性には特に制限を加えていない。原則として 1 日 4 錠、朝夕 2 回分服を行なった。自覚症状としては頻尿、排尿痛、発熱などの推移、尿所見としては尿中白血球数の推移、尿中細菌は培養同定を

行ないその推移を観察した。なお SMX, TMP の MIC 測定、併用効果をみるために box 法、FIC index の算出も可能な限り施行した。

感受性検査には MUELLER-HINTON agar（栄研）および感性ディスク用培地（ニッサン）に 7.5% 溶血性馬血液を加えたもの（pH 7.4）を培地となし画線塗抹法を行なった。

成 績

1) 症例

75 症例に投与したが、投薬途中で来院しなくなつたか投薬を中止した 3 例は検索より除外することにしたので表 1 に示すように対象例は 72 例となり女性 48 例、男性 24 例であつた。

年齢は 14 才より 83 才までかなり広範囲にわたつて投与されており、投与回数は大半が 5 日であつたが中には 45 日間投与されたものもあつた。

2) 効果判定基準

従来より九大泌尿器科で行なつてきた効果判定法を用いた。すなわち自覚症状、尿所見、尿中細菌のすべてが正常化したものを著効、いずれか 1 つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効、すべて無変化あるいは悪

表1 対象例 (b)

No.	氏名	診断名	性	年齢	外来入院	合併症	投与量(錠/日)	期間(日)	頻尿前後	排尿痛前後	発熱前後	白血球前後	菌種前後	感受性SMX-TMP	感受性TMP	感受性SMX-TMP	F I C	副作用	効果
28		急性膀胱炎	♀	46	外来	/	4	5	++	++		++	<i>E. coli</i>	>100	0.19	12.5/0.09	>0.500~<0.625	-	著効
29		"	"	52	"	/	"	"	++	++		++	"	"	"	0.09/0.09	>0.500~<0.501	"	"
30		"	"	32	"	/	"	"	++	++		++	<i>E. coli</i>	"	0.78	0.09/0.39	>0.500~<0.501	"	有効
31		"	"	21	"	/	"	"	++	++		++	<i>E. coli</i>	"	"	"	"	"	著効
32		"	"	70	"	/	"	"	++	++		++	"	>100	0.19	0.09/0.09	>0.500~<0.501	"	"
33		"	"	24	"	/	"	10	++	++		++	<i>Staph. aureus</i>	50	0.39	3.12/0.022	0.126	"	有効
34		"	"	36	"	心疾	"	5	++	++		++	<i>E. coli</i>	>100	0.78	12.5/0.19	>0.250~<0.375	"	"
35		"	"	35	"	/	"	"	++	++		++	"	"	"	"	"	"	"
36		"	♂	76	"	/	"	10	++	++		++	グラム陰性桿菌	>100	0.19	-	-	"	著効
37		"	♀	25	"	/	"	"	++	++		++	<i>E. coli</i>	"	0.09	25/0.045	>0.500~<0.750	"	"
38		"	"	34	"	/	"	5	++	++		++	"	"	0.78	0.09/0.19	>0.250~<0.251	"	"
39		"	"	36	"	/	"	"	++	++		++	<i>Staph.</i>	"	0.78	6.25/0.045	>0.063~<0.126	"	"
40		急性腎盂腎炎	"	39	入院	/	"	10	++	++	+	++	<i>E. coli</i>	"	0.39	0.09/0.19	>0.500~<0.501	"	"
41		慢性膀胱炎	"	59	外来	/	"	5	++	++		++	<i>E. coli</i>	"	0.19	0.09/0.09	>0.500~<0.501	"	"
42		"	"	46	"	/	"	7	++	++		++	"	"	"	0.39/0.09	>0.500~<0.504	"	有効
43		慢性腎盂腎炎	"	59	"	/	"	21	++	++		++	<i>Citrobacter</i>	"	0.39	25/0.09	>0.250~<0.500	"	著効
44		左腎慢性腎盂腎炎	♂	30	"	/	"	45	++	++		++	<i>Pseud.</i>	>800	>200	-	-	全身瘡痒感	無効
45		慢性腎盂腎炎	♀	14	"	/	2	10	++	++		++	<i>E. coli</i>	"	"	-	-	"	著効
46		再発性膀胱炎	"	69	"	腎下垂	4	5	++	++		++	"	>100	0.19	-	-	"	"
47		慢性尿道膀胱炎	"	44	"	/	"	7	++	++		++	"	>100	0.39	25/0.09	>0.250~<0.500	"	"
48		尿道膀胱炎	"	32	"	/	"	"	++	++		++	<i>E. coli</i>	>100	0.78	0.09/0.39	>0.500~<0.501	"	有効
49		急性前立腺膀胱炎	♂	38	"	/	"	5	++	++		++	<i>E. coli</i>	>100	0.78	0.09/0.39	>0.500~<0.501	"	無効
50		急性膀胱炎	♀	40	"	腎石, 腎下垂, 肝	"	"	++	++		++	<i>E. coli</i>	>100	0.78	25/0.19	>0.250~<0.500	"	著効
51		"	♂	75	"	前立腺肥大	"	"	++	++		++	菌種不明	>800	100	0.03/50	>0.500~<0.5001	"	有効
52		"	"	46	"	尿路狭窄	"	"	++	++		++	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	"	無効
53		急性腎盂腎炎	♀	54	"	左腎	"	15	++	++	+	++	<i>E. coli</i>	>100	0.19	25/0.09	>0.500~<0.750	"	著効
54		"	"	52	"	右腎	"	10	++	++	+	++	"	"	0.39	-	-	"	"

表 1 对 象 例 (c)

No.	氏名	診断名	性	年令	外来入院	合併症	投与量 (錠/日)	期間 (日)	頻尿 前→後	排尿痛 前→後	発熱 前→後	白血球 数 前→後	菌種 前→後	感受性 SMX	感受性 TMP	感受性 SMX-TMP	F I C	副作用	効果
55		慢性膀胱炎	♂	81	入院	—	4	28	+	+	—	++→—	<i>E. coli</i> → —	>100	0.39	0.09/0.19	>0.500~<0.501	—	著効
56		"	"	75	外来	尿路狭窄	"	14	+	—	—	+→++	<i>Prot. mirabilis</i> → —	"	0.78	0.39/0.39	>0.500~<0.504	"	"
57		"	"	73	入院	/	"	"	—	—	—	++→+	<i>E. coli</i> → — <i>Pseud.</i> → —	"	0.19	3.12/0.09	>0.500~<0.531	"	無効
58		"	"	83	"	/	"	21	—	—	—	++→++	<i>Kleb.</i> → —	"	0.78	1.56/0.39	>0.500~<0.516	"	有効
59		"	"	73	外来	前立腺腫瘍	"	14	+	—	—	++→++	<i>E. coli</i> → —	"	1.56	0.78/0.39	>0.250~<0.258	腫痛	有効
60		慢性腎盂腎炎	"	33	入院	/	"	6	—	—	+	++→++	<i>Enterobacter</i> → <i>Kleb.</i>	"	"	—	—	—	無効
61		"	♀	49	外来	尿管結石 左サング状結石	"	14	—	—	—	+→++	<i>E. coli</i> → +	"	0.19	—	—	"	"
62		"	"	48	"	腎結石	"	10	—	—	—	++→—	<i>Strept.</i> → ?	"	"	—	—	"	有効
63		再発性腎盂腎炎	"	61	"	両下垂腎	"	5	+	+	—	++→—	<i>E. coli</i> → —	100	0.19	6.25/0.09	>0.500~<0.563	"	著効
64		慢性尿路感染症	♂	80	入院	前立腺肥大症 膀胱結石	"	16	—	—	—	++→—	<i>Enterococcus</i> → —	"	0.09	25/0.045	>0.500~<0.750	"	有効
65		"	"	81	外来	前立腺肥大症	"	5	—	—	—	++→++	<i>Prot. mirabilis</i> → —	"	0.78	—	—	"	無効
66		"	"	44	"	両腎結石	"	10	—	—	—	++→++	<i>Pseud.</i> → +	>800	"	"	—	"	"
67		"	"	14	"	尿路通過障害	"	"	—	+	+	++→++	<i>Pseud.</i> → +	"	"	50/50	>0.250~<0.313	食欲不振	"
68		"	"	63	"	前立腺肥大症	"	5	+	+	—	++→++	<i>Kleb.</i> → +	>100	1.56	0.09/0.39	>0.250~<0.251	—	"
69		術後膀胱炎	"	59	"	前立腺肥大症 術後 4 W	"	"	+	—	—	++→±	<i>Citrobacter</i> → —	"	0.19	0.09/0.09	>0.500~<0.501	"	著効
70		術後膀胱炎 (前立腺肥大症 大症剔出)	"	64	"	/	"	"	+	+	—	++→++	<i>E. coli</i> → + <i>Pseud.</i> → +	>400	"	—	—	"	著効
71		慢性膀胱炎	"	73	入院	前立腺腫瘍 虚血性心臟病	"	"	—	—	—	+→—	<i>Kleb. Enterococcus</i> → —	12.5	0.78	0.78/0.045	0.126	"	有効
72		尿路感染症	"	63	"	前立腺肥大症	"	"	—	—	—	++→++	<i>Staph. Bacterium antratum</i> → —	>100	0.19	12.5/0.025	>0.125~<0.250	"	"
73		術後腎盂腎炎	"	38	"	下股リンパ管炎	"	"	—	—	—	++→++	<i>Kle.</i> → +	50	1.56	12.5/0.19	0.375	"	"
														>100	0.19	0.09/0.19	>1.000~<1.001	"	無効

表2 疾患別臨床効果

	著効	有効	無効	計
急性膀胱炎	32	6		38
急性腎盂腎炎	1			1
慢性膀胱炎	1	1		2
慢性腎盂腎炎	2		1	3
再発性膀胱炎	1			1
慢性尿道膀胱炎	1	1		2
急性前立腺炎 + 膀胱炎			1	1
小計	38	8	2	48
急性膀胱炎	1	1	1	3
急性腎盂腎炎	2			2
慢性膀胱炎	2	2	1	5
慢性腎盂腎炎		1	2	3
再発性腎盂腎炎	1			1
術後膀胱炎	1	2	1	4
術後腎盂腎炎			1	1
慢性尿路感染症		1	4	5
小計	7	7	10	24
計	45	15	12	72

化したものを無効と判定した。

3) 臨床効果

表2に示すように著効45例(62.5%)、有効15例(20.8%)、無効12例(16.7%)で総有効率は83.3%であった。

疾患別に判定すると単純性尿路感染症48例では著効38例(79.1%)、有効8例(16.7%)、無効2例(4.2%)、総有効率95.8%であり、複雑性尿路感染症24例では著効7例(29.2%)、有効7例(29.2%)、無効10例(41.5%)、総有効率58.5%であった。

4) 起炎菌別効果

Escherichia coli 43株, *Staphylococcus* 6株, *Klebsiella*, *Citrobacter*ともに5株, *Pseudomonas*, *Proteus*ともに4株, グラム陰性桿菌3株, *Enterococcus* 2株, *Streptococcus*, *Bacterium antratum*, *Enterobacter*ともに1株, 菌種不明1株が治療前に尿中より分離されたが本剤の投与により表3に示すような推移が確認された。76株中消失したものは57株(75.0%)、存続したものは16株(21.0%)、菌交代現象を発生したものは2株(2.7%)、推移不明が1株(1.3%)であった。

5) 感受性検査

SMXおよびTMPそれぞれ単独のMICと、横軸にTMP、縦軸にSMXをとつたBox法による抗菌作用の併用効果をみると同時にFIC indexを可能な限り算出した。その成績は表1に示している。

表3 起炎菌の推移

	消失	存続	不明	菌交代	計
<i>E. coli</i>	35	6	1	1	43
<i>Staphylococcus</i>	5	1			6
<i>Klebsiella</i>	3	2			5
<i>Citrobacter</i>	5				5
<i>Pseudomonas</i>	1	3			4
<i>Proteus</i>	4				4
<i>Enterococcus</i>	1	1			2
<i>Streptococcus</i>		1			1
<i>Bact. antratum</i>	1				1
<i>Enterobacter</i>				1	1
Gram negative bacillus	1	2			3
Not identified	1				1
計	57	16	1	2	76

6) 副作用

表1に示しているとおりの3例に認めたが、脱落症例の中にも1例認めているので発現率は4/75(5.3%)となる。脱落症例のものは食欲不振であったので食欲不振2例、腹痛1例、全身痒痒感1例であった。

考 察

基礎的データおよび欧州における臨床報告より考えて本剤が尿路感染症に有効であろうとは予測されていたが、われわれの成績も総有効率83.3%とかなりの高率を示している。単純性尿路感染症に有効症例が多いのは当然であるが、95.8%の総有効率は極めてよい成績である。複雑性尿路感染症に対しても58.5%の総有効率であり著効も29.2%に認められたのは留意してよい成績である。

菌種別に検討した結果は表3のとおり混合感染があつたので72例の76株が追求できたがその大半がグラム陰性桿菌であった。総括すると本剤投与で菌が消失したものが57/76(75.0%)、存続が16/76(21.0%)であった。もつとも多く分離されたのは*Escherichia coli*の43株であったが本剤投与により消失したものが35株(81.4%)、存続したものが6株(13.9%)、推移不明1株、*Pseudomonas*に菌交代をなしたものが1株であった。*Pseudomonas*は4株中1株しか消失せず、3株は存続していた。*Klebsiella*も5株中2株が存続していたが、*Proteus*は4株すべてが消失していた。*Enterobacter*1株は*Klebsiella*に菌交代をなしていた。

今回の成績に他の症例より分離された菌種も加えSMXとTMPのMICを検討したが(表4)、*in vitro*においても*Pseudomonas*は耐性であり、他の菌種もほぼ菌の推移に一致する成績を示していた。

本剤はサルファ剤を含む合剤であるので培地には先述のような溶血性馬血液を加えるなどその感受性検査は充分の考慮を払って施行した。SMX と TMP おのおのの MIC を測定すると同時に SMX と TMP の combination の MIC を Box 法で測定し、FIC index を求め *in vitro* における併用効果を検討しているが、表 1 に示すとおり、*in vitro* における併用効果は大半の症例に認められていた。

最後に副作用であるが、脱落症例も含め 4/75 (5.3%) に認められた。しかし、食欲不振を訴えたため投与を中止した 1 例を除き、他の 3 例は投与を中止するにはいたらなかった。1 例全身痒痒感を訴えたがこれも投与終了により特別の治療なく消失している。

総 括

- 1) 九大泌尿器科を中心とする 10 病院泌尿器科において各種尿路感染症患者 75 例に ST 合剤を投与した。
- 2) 脱落 3 症例を除く 72 例 (女性 48 例, 男性 24 例) の臨床効果は著効 45 例 (62.5%), 有効 15 例 (20.8%), 無効 12 例 (16.7%) であり総有効率は 83.3% であつた。
- 3) 単純性尿路感染症は 48 例であり、総有効率は 95.8%, 複雑性尿路感染症は 24 例であり、総有効率は 58.5% であつた。
- 4) 感染菌は大半がグラム陰性桿菌であり、菌種別にその推移をみたが *Escherichia coli* を始め多くの菌は消失していたが、*Pseudomonas*, *Klebsiella* には存続例がかなり認められた。
- 5) 感受性については、SMX, TMP おのおのの MIC と SMX と TMP の combination の MIC を Box 法により測定し FIC index を検討したが、多くの例に併用効果を認めた。
- 6) 副作用は、脱落症例も加え 4/75 (5.3%) に認められたが 1 例の全身痒痒感を除き他はすべて胃腸障害であつた。
- 7) 以上より、経口投与でよいことも考えあわせると ST 合剤は尿路感染症には使い易く有用な薬剤と考える。

文 献

- 1) BRUMFITT, W. *et al.*: Bacteriological, pharmacological and clinical studies with trimethoprim-sulphonamide combinations with particular reference to the treatment of urinary infections. *Postgr. Med. J.* 45: Suppl. 56~61, 1969
- 2) CATTELL, W. R. *et al.*: Long-term control of bacteriuria with trimethoprim-sulphonamide. *Brit. Med. J.* 1: 377~379, 1971
- 3) GRÜNEBERG, R. N. *et al.*: Trimethoprim in the treatment of urinary infections in hospital. *Brit. Med. J.* 1: 545~547, 1969
- 4) HOIGNÉ, R. *et al.*: Die Beurteilung des Behandlungserfolgs bei Harnwegsinfektionen auf Grund quantitativer Bestimmung von Bakteriurie und Leukocyturie. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 98: 1939~1944, 1968
- 5) O'GRADY, F. *et al.*: Long-term, low-dosage, trimethoprim-sulphonamide in the control of chronic bacteriuria. *Postgr. Med. J.* 45: Suppl. 61~64, 1969
- 6) REEVES, D.S. *et al.*: Trimethoprim-sulfamethoxazole: Comparative study in urinary infection in hospital. *Brit. Med. J.* 1: 541~544, 1969
- 7) SCHNAARS, P. *et al.*: Behandlungsergebnisse akuter und chronischer Harnwegsinfekte mit Bactrim bzw. dessen Einzelkomponenten Sulfamethoxazole und Trimethoprim. *Praxis* 58: 1279~1283, 1969
- 8) WILLIAMS, J.D. *et al.*: The treatment of bacteriuria in pregnant women with sulfamethoxazole and trimethoprim. *Postgr. Med. J.* 45: Suppl. 71~76, 1969

CLINICAL EXPERIENCES OF SULFAMETHOXAZOLE- TRIMETHOPRIM COMBINATION ON URINARY TRACT INFECTION

JYOICHI KUMAZAWA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology (Director Prof. S. MOMOSE), Kyushu University

KOZO HIRATA and MASAACKI HIDAKA

Department of Urology, Fukuoka National Hospital

KANICHI EMOTO and HIROSHI TOMA

Department of Urology, Hamanomachi Hospital

SANSHIN HARA, TAKAHIKO HARA, KOICHIRO GOTO and KAZUNARI NANRI

Sanshinkai Hara Hospital

YOSHIKAZU ISHIZU

Department of Urology, Kitakyushu Shiritsu-Moji Hospital

ASAMI ARIYOSHI and KATSUTOSHI NARAHASHI

Department of Urology, Kokura National Hospital

HIROYUKI NAGAYOSHI

Department of Urology, Shinnihonseitetsu Yahata Hospital

HIROSHI NAKAYAMA and EIJI IWATSUBO

Department of Urology, Beppu National Hospital

KOICHI OMARU and HIROHIKO KIYOHARA

Department of Urology, Miyazaki Kenritsu Hospital

HIROSHI HIRATA and YUKIO OSADA

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

In order to test the value in the treatment of urinary tract infection, 72 patients with infections of varying severity and due to a wide range of organisms were treated with SMX-TMP combination product.

SMX-TMP combination product was administered orally 2 tablets two times daily.

Satisfactory results were obtained in 95.8% of 48 non-specific urinary tract infection cases, whereas 58.5% of 24 complicated cases. In total, satisfactory results were 83.8%. No side effect was obtained except 4 cases.

It is evaluated that SMX-TMP combination product is a useful antibacterial agent for the urinary tract infection.