

## 尿路感染症における Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の 基礎的、臨床的検討

樋口正士・河田栄人・江藤耕作・重松 俊

久留米大学医学部泌尿器科学教室

### はじめに

Sulfamethoxazole (以下 SMX と略す) は、わが国で開発され、広く用いられている持続性サルファ剤であり、trimethoprim (以下 TMP と略す) は、ジアミノピリミジン誘導体の一種であり、本合剤 (以下 ST 合剤と略す) は、2種の細菌の核酸合成阻害剤を合理的に組み合わせることにより、抗菌力の相乗の増加を意図した製剤である。

ST 合剤に含まれる SMX は、パラアミノ安息香酸から、2水素葉酸の合成を阻害し、これに配合される TMP は、2水素葉酸から4水素葉酸への代謝経路をブロックする。

以上の原理に基づいて配合された本抗菌剤は、広い抗菌スペクトル、強力な抗菌作用が期待され、今回、尿路感染症に対し検討する機会を得たので、若干の基礎的、臨床的検索を報告する。

### 基礎的検討

#### 1) 体内濃度測定法

生物学的測定法、すなわち平板カップ法を用いて測定した。

MUELLER-HINTON agar (栄研) を滅菌後、56°C になつたところで、あらかじめろ液滅菌しておいた溶血性馬血液を7.5%の割合に溶解させる。同時に、増菌用培地にて37°C、18時間増菌していた日本化学療法学会指定の *Staphylococcus aureus* FDA 209P JC-1 を加え、シャーレに分注し、カップを置き測定用培地とした。

#### 2) 試料

標準曲線用試料としては、SMX および TMP を各々測定する必要もあろうが、本合剤の目的でもあり、SMX-TMP を5:1の割合で配合して使用した。

また、血清は、各時間に採血後、冷蔵庫に入れ、次いで遠沈後、血清を採取し、原液そのものを使用した。尿は、各時間に蓄尿をさせ、冷蔵庫に保存後、使用時100倍に希釈して使用した。

#### 3) 検索対象

健康成人 (女性) 3人を対象とした。各人に、ST合剤3錠 (SMX 1200 mg, TMP 240 mg) を経口投与した。

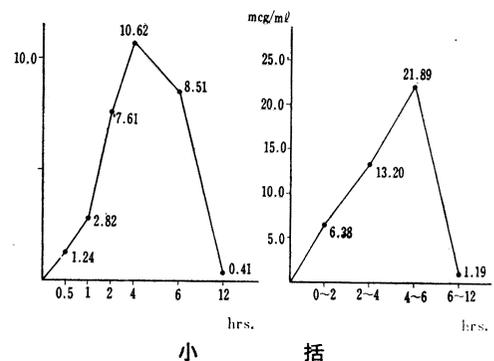
#### 4) 血清中濃度 (図1)

経口投与後、血清中活性物質濃度は、約4時間にてピーク (10.62 mcg/ml) に達する。

#### 5) 尿中濃度 (図1)

経口投与後、血清中濃度と比例し、4~6時間にて21.89 mcg/ml の最高濃度を示した。

図1 ST合剤血清中および尿中濃度  
(血清中) (尿中)



SMX は、経口投与されるとき腸管からの吸収はきわめてよく、投与後、血清中活性物質は4時間にて最高濃度を示し、このうち遊離の活性物質は約50%で、残りは蛋白結合体およびアセチル化体として存在する。SMX は、大部分が尿中に排泄される。一方、TMP は腸管から吸収され、4時間にて最高血清中濃度を示し、蛋白質結合能力は40~46%であり、尿中への排泄は、24時間以内に投与量の約70~85%が排泄され、この大部分は活性物質のままの形として存在するとされている。

われわれの検索においても、ST合剤の血清中濃度も4時間にて最高値を示し、6時間にて、8.51 mcg/ml を示した。また、尿中濃度においても、2~4時間目にて13.20 mcg/ml、4~6時間目にて21.89 mcg/ml と高値を示し、尿路感染症に対する有意義なる期待を持つ結果を得た。

### 臨床的検討

当科外来、入院患者50名を対象とし、うち細菌感受性テストを行なつた35名につき検索を行なつた。症例は、単純性下部尿路感染症15例、複雑性下部尿路感染症17

例, 上部尿路感染症3例である。

投与量は, 1日量6錠(SMX 2400 mg, TMP 480 mg)を2回に分服投与した。

投与期間は, 最短3日, 最長30日間である。

臨床的応用した症例は, 表1, 2, 3に示すとおりである。

これらを起炎菌別にて検討するに, *Escherichia coli* が最も多く20例を数え, その有効率60%, ついで *Staphylococcus* 7例で有効率は71.4%であった。その他は表4に示すとおりであり, 全菌株に対する有効率は68.5%であった。

症例を炎症別にみるに, 急性炎症8例, 慢性炎症26例, 亜急性炎症1例, 計35例であり, その有効率は, 急性炎症100%, 慢性炎症61.5%, 亜急性炎症は1例であり,

その効果は無効であった。

また, 単純性と複雑性に分けてみるに, 単純性炎症17例で有効率82.3%, 複雑性炎症18例で, 有効率55.5%が認められ, 複雑性炎症に対する治療の困難さがうかがわれる結果を得た(表5)。

臨床分離株に対する感受性ディスクによる評価と臨床効果をみるに, MUELLER-HINTON agar に7.5%に溶血馬血液を加えた平板に, ST合剤の感受性ディスクは, OXOID製のものを用い, 1ディスク中にSMX 50 mcg, TMP 2.5 mcgを含有するのを用い, 他は教室保存のディスクを用いた。結果は, 表6に示すとおり, *in vitro* における感受性と臨床的応用における臨床効果に若干の差を認める結果を得た。

臨床分離株のMICを検索するに, *Escherichia coli*

表1 単純性下部尿路感染症に対するST合剤の応用

No.	氏名	年齢	性	疾患名	起炎菌	投与量	方法, 期間	副作用	効果
1	G. I.	22	♂	急性出血性膀胱炎	<i>Staphylococcus</i>	6 Tab.	2×10日間	なし	著効
2	S. T.	35	♀	膀胱三角部炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×11 "	なし	著効
3	H. O.	59	♀	慢性膀胱炎	<i>Staphylococcus</i>	6 Tab.	2×10 "	胃腸障害	有効
4	T. I.	28	♀	悪急性膀胱炎	<i>Staphylococcus</i>	6 Tab.	2×11 "	なし	無効
5	I. I.	28	♂	出血性膀胱炎	<i>Staphylococcus</i>	6 Tab.	2×5 "	なし	有効
6	S. T.	47	♀	慢性膀胱炎	Gram(+) bacillus	6 Tab.	2×6 "	なし	著効
7	I. N.	54	♂	急性膀胱炎	( <i>E. coli</i> <i>Diplococcus</i> )	6 Tab.	2×16 "	なし	著効
8	K. B.	43	♂	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×10 "	なし	著効
9	S. Y.	78	♂	尿道狭窄, 急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×3 "	なし	著効
10	T. M.	49	♀	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×30 "	胃腸障害	無効
11	K. T.	42	♀	(急性腎盂腎炎 急性膀胱炎)	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×3 "	なし	著効
12	T. T.	34	♂	非淋菌性尿道炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×14 "	なし	有効
13	Y. Y.	37	♂	淋疾後尿道炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×3 "	なし	やや有効
14	K. U.	37	♀	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×8 "	なし	有効
15	T. H.	41	♀	膀胱周囲炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×10 "	なし	著効

表2 複雑性下部尿路感染症に対するST合剤の応用

No.	氏名	年齢	性	疾患名	起炎菌	投与量	方法・期間	副作用	効果
1	M. N.	54	♀	慢性膀胱炎, 尿道カルンクル	( <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus</i> )	6 Tab.	2×10日間	なし	有効
2	M. T.	23	♀	(女子再発性尿道膀胱炎 腎杯結石)	<i>Staphylococcus</i>	6 Tab.	2×3 "	なし	無効
3	I. E.	62	♂	慢性膀胱炎, 前立腺肥大症術後	<i>Klebsiella</i>	6 Tab.	2×12 "	なし	有効

4	K. I.	58	♂	慢性膀胱炎, 前立腺結石術後	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×7 "	胃腸障害	無効
5	Y. K.	55	♂	慢性膀胱炎, 前立腺肥大症術後	( <i>E. coli</i> <i>Staphylococcus</i> )	6 Tab.	2×7 "	なし	有効
6	S. M.	28	♀	(女子再発性尿道膀胱炎 亜急性膀胱炎)	( <i>E. coli</i> Gram(+) bacillus <i>E. coli</i> )	6 Tab.	2×6 "	なし	著効
7	M. M.	50	♀	左腎嚢胞, 濾胞性膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×7 "	なし	有効
8	M. K.	75	♂	前立腺肥大症術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×7 "	胃腸障害	やや有効
9	T. T.	55	♂	膀胱腫瘍術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×7 "	なし	無効
10	M. T.	60	♂	膀胱腫瘍術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×7 "	なし	有効
11	K. T.	30	♀	術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×18 "	なし	無効
12	S. I.	43	♀	(女子再発性尿道膀胱炎 右腎盂腎炎)	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×7 "	なし	有効
13	T. M.	24	♂	(慢性海綿体炎 ターバー氏腺炎の疑い)	<i>Staphylococcus</i>	6 Tab.	2×13 "	なし	有効
14	S. M.	78	♂	前立腺肥大症術後膀胱炎	Gram(+) bacillus	6 Tab.	2×7 "	なし	やや有効
15	K. N.	52	♀	術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×14 "	なし	無効
16	Y. E.	65	♂	術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×14 "	なし	有効
17	T. K.	76	♂	術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×7 "	なし	やや有効

表3 上部尿路感染症に対するST合剤の応用

No.	氏名	年齢	性	疾患名	起炎菌	投与量	方法・期間	副作用	効果
1	Y. I.	42	♀	慢性腎盂腎炎	<i>E. coli</i>	6 Tab.	2×7日間	なし	有効
2	K. H.	31	♀	慢性腎盂腎炎 腎下垂	<i>Staphylococcus</i>	6 Tab.	2×5 "	なし	有効
3	T. H.	23	♂	右腎結核の疑い	(-)	6 Tab.	2×24 "	なし	有効

表4 起炎菌別による効果判定

起炎菌	症例	著効	有効	やや有効	無効	効果(%)
<i>E. coli</i>	20	5	7	3	5	60
<i>Staphylococcus</i>	7	1	4		2	71.4
<i>Klebsiella</i>	1		1			100
Gram(+)bacillus	2	1		1		50
<i>E. coli</i> + <i>Diplococcus</i>	1	1				100
<i>E. coli</i> + <i>Staphylococcus</i>	2		2			100
<i>E. coli</i> + Gram(+)bacillus	1	1				100
Bacteria free	1		1			100

表5 炎症別効果判定

	症例	著効	有効	やや有効	無効	効果(%)
急性	8	5	3			100
亜急性	1				1	0
慢性	26	4	12	4	6	61.5
計	35	9	15	4	7	68.5

症例別効果判定

	症例	著効	有効	やや有効	無効	効果(%)
単純性	17	8	6	1	2	82.3
複雑性	18	1	9	3	5	55.5
計	35	9	15	4	7	68.5

図2 臨床分離 E.coli 63株の MIC の関係

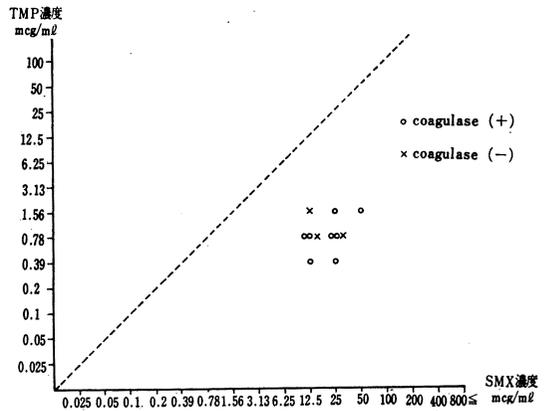
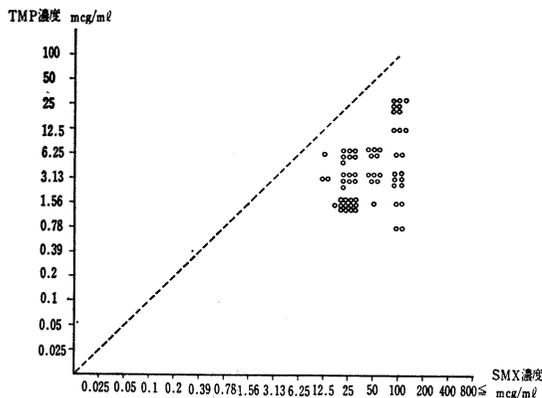


表6 臨床分離株に対する感受性ディスクによる評価

	臨床分離株	ABPC	CEX	GM	TC	CL	EM	NA	DOT	SM	ST	効果
1	<i>Staphylococcus</i> (コアグララーゼ (+))	卅	卅	卅	-	卅	+	+	-	-	卅	著
2	"	卅	卅	卅	+	+	-	-	+	-	+	有
3	"	卅	+	卅	-	卅	-	+	+	+	卅	有
4	"	卅	+	卅	-	+	-	+	-	-	-	無
5	"	卅	+	-	-	+	+	-	+	-	+	有
6	"	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	-	+	卅	無
7	<i>Staphylococcus</i> (コアグララーゼ (-))	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	有
8	"	卅	卅	卅	-	-	-	卅	卅	+	卅	有
9	<i>E. coli</i>	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	有
10	"	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	著
11	"	-	+	卅	-	+	-	-	-	-	+	有
12	"	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	無
13	"	卅	+	-	-	+	-	+	+	+	+	有
14	"	卅	-	+	-	+	-	+	-	-	-	有
15	<i>Klebsiella</i>	卅	+	卅	-	+	-	+	+	-	-	有
16	Gram(+)bacillus	-	+	卅	-	+	-	-	-	-	卅	著
17	"	卅	-	+	-	+	-	+	-	-	-	有

図3 臨床分離 *Staphylococcus* 11株の  
MIC の関係



63株, *Staphylococcus* 11株, *Klebsiella* 2株, グラム陽性桿菌2株において, いずれも SMXにかたよる傾向を示した(図2, 3, 4)。

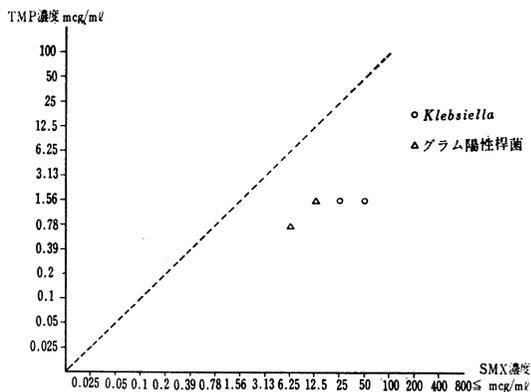
#### 小 括

尿路感染症35症例にST合剤を応用し, 急性炎症100%, 慢性炎症61.5%, 単純性炎症82.3%, 複雑性炎症55.5%の有効率をみた。

臨床分離株に対する *in vitro* と *in vivo* の関係においては有意の差があり, MICにおいては, SMXにかたよる傾向を示した。

副作用については, 自覚的には胃腸障害が4例に認められたが, 投薬を中止するほど重篤ではなかつた。他覚

図4 臨床分離 *Klebsiella* 2株,  
グラム陽性桿菌2株の MIC の関係



的副作用については, 主に外来患者を対象にした関係上, 十分な検討を加えていない。

#### 文 献

- 1) DARRELL, J. H. *et al.*: J. Clin. Path. 21: 202, 1968
- 2) BUSHBY, S. R. M. *et al.*: Brit. J. Pharm. Chemotherapy 33: 72, 1968
- 3) SCHWARTZ, D. E. *et al.*: Postgraduate Med. J. Suppl. 45: 32, 1969
- 4) HOLL, K. M.: Chem therapy Suppl. 14: 30, 1969

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF A NEW ANTIMICROBIAL AGENT, SULFAMETHOXAZOLE-TRIMETHOPRIM COMBINATION PRODUCT

MASAHITO HIGUCHI, TAKETO KAWADA, KOSAKU ETOH and SHUN SHIGEMATSU

Department of Urology, School of Medicine, Kurume University

Experimental and clinical investigations of a new antimicrobial agent, sulfamethoxazole (SMX)-trimethoprim (TMP) combination product, were carried out. The peak serum levels were recorded 4 hours after oral administration, whereas urinary concentrations reached at peak at 4 to 6 hours post-dose. Thirty-five patients with urinary tract infections were treated by SMX-TMP combination product. The effective rate in acute inflammation was 100%, that in chronic infection 61.5%, that in uncomplicated infection 82.3% and that in complicated infection 55.5%. Four patients complained of gastro-intestinal disturbance.