

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の基礎的臨床的検討 第1報

大井好忠・角田和之・坂本日朗

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

結 言

Trimethoprim (TMP) は 2, 4-diamino-5 (3, 4, 5 trimethoxybenzyl) pyrimidine なる化学名をもつ pyrimidine 誘導体であり、葉酸拮抗剤として知られている。試験管内で TMP の抗菌力は sulfamethoxazole (SMX) の 10~20 倍といわれているが、両者の half-life time は近似しており、2 者の合剤は (以下 ST 合剤と略す) 相乗作用があると報告されている。

今回、ST 合剤の恵与をうけたので、主として複雑性膀胱炎に用いた臨床成績ならびに若干の基礎的検討について報告する。

基礎的検討

1. 材料ならびに方法

対照菌として教室保存の *Escherichia coli* NIHJ 株, *Staphylococcus aureus* 209 P 株, 病巣分離株として尿路感染症患者から分離された *Escherichia coli* 19 株, *Staphylococcus* 1 株, *Klebsiella* 2 株, *Proteus* 3 株, *Pseudomonas* 11 株, *Alcaligenes* 7 株, 計 45 株について SMX, TMP, ST 合剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

MIC の測定方法は本剤小委員会から連絡をうけた, SMX, TMP およびその混合物の *in vitro* 抗菌力に関する manual にしたがった。

Agar dilution method を用い, MUELLER-HINTON agar (栄研) に 7.5% 馬血清を加えて PH 7.4 に修正したものを感受性測定培地として, 37°C, 18 時間で判定した。

薬剤濃度段階は TMP は 100 mcg/ml から 2 倍希釈で 0.1 mcg/ml まで 11 段階, SMX は 400 mcg/ml から 1.56 mcg/ml まで 9 段階の 2 倍希釈液を作製した。ST 合剤が SMX 5 と TMP 1 の比で配合されているので, TMP 20 mcg/ml, SMX 100 mcg/ml の混合液から 2 倍希釈で TMP 0.07 mcg/ml, SMX 0.39 mcg/ml まで 8 段階濃度の混合液を調製し使用した。

2. 実験結果

対照株と病巣由来 *Escherichia coli* 19 株の SMX, TMP, SMX-TMP の MIC を表 1 に一覧し, 表 2 にその分布をしめす。

SMX-TMP の MIC は SMX 濃度で表示した。対照菌株 *Escherichia coli* NIHJ は TMP に 0.78 mcg/ml,

SMX に 12.5 mcg/ml の MIC であつた。病巣分離 *Escherichia coli* の MIC は TMP では 1 株をのぞき, 0.78 mcg/ml から 12.5 mcg/ml の間に分布し, 19 株中 8 株が 3.12 mcg/ml の感受性であつた。SMX については全株 50 mcg/ml 以上の MIC であり, 400 mcg/ml 以上の耐性株が 19 株中 17 株にみられた。

14 株について SMX-TMP 5:1 混合液の MIC を測定した。SMX 濃度としては MIC は 3.12 mcg/ml から 25 mcg/ml に分布し, 一見, SMX の抗菌力が TMP より相乗されたかに見えるが, TMP 濃度としては MIC は 0.62 mcg/ml から 5 mcg/ml に分布し, TMP 単独の MIC と近似した。本剤の主役が TMP であると考えれば, *in vitro* においては TMP の MIC は SMX によつてほとんど影響されないといえる。

Staphylococcus, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes* の成績を表 3, 4 に一括した。

Staphylococcus, *Klebsiella*, *Proteus* 6 株について TMP 単独, SMX 単独, SMX-TMP の MIC を測定し

表 1 MIC (mcg/ml)

Bacterial strains	SMX	TMP	SMX 5 : TMP 1
<i>E. coli</i> NIHJ	12.5	0.78	3.12 + 0.62
<i>E. coli</i> 1	400<	1.56	6.25 + 1.25
" 2	100	1.56	6.25 + 1.25
" 3	400<	0.78	3.12 + 0.62
" 4	400<	1.56	12.5 + 2.5
" 5	400<	1.56	6.25 + 1.25
" 6	50	1.56	12.5 + 2.5
" 7	400<	3.12	6.25 + 2.5
" 8	400<	0.78	6.25 + 2.5
" 9	400<	12.5	25.0 + 5.0
" 10	400<	3.12	12.5 + 2.5
" 11	400<	3.12	12.5 + 2.5
" 12	400<	3.12	
" 13	400<	100<	
" 14	400<	12.5	25.0 + 5.0
" 15	400<	12.5	25.0 + 5.0
" 16	400<	3.12	12.5 + 2.5
" 17	400<	3.12	
" 18	400<	3.12	
" 19	400<	3.12	

表2 MIC of *E. coli*

TMP												
mcg/ml	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	100.0	100<
Number of strains	0	0	0	2	5	8	0	3	0	0	0	1
SMX												
mcg/ml	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	100	200	400	400<		
Number of strains	0	0	0	0	0	1	1	0	0	17		
ST (5:1)												
mcg/ml	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	100.0			
Number of strains	0	0	0	1	6	5	3	0	0			

たが、上述の *Escherichia coli* に類似した。 *Pseudomonas* 11株のMICは全株SMXで400 mcg/ml以上、TMPで100 mcg/ml以上であつた。 *Alcaligenes* 7株中各1株がSMXに400 mcg/ml、TMPに100 mcg/mlのMICを示したが、他はすべてSMXに400 mcg/ml以上、TMPに100 mcg/ml以上の耐性であつた。

臨床的検討

当科外来ならびに入院患者14例にST合剤1日4錠(1錠中SMX400 mg, TMP80 mg含有)を3~7日間投与した。対象とした疾患は今回は主として基礎疾患を有する複雑性膀胱炎に限定し、その10例と急性膀胱炎1例、女子尿道三角部炎1例、淋菌性尿道炎2例、計14例である。

効果の判定は、複雑性膀胱炎では単純性膀胱炎と異なり、自覚症状は軽微なことが多く、かつ基礎疾患により影響されやすいこと、また基礎疾患による炎症の存続のために尿中白血球の消長も影響されることを考慮して、尿中細菌定量培養の結果のみから以下のとおり判定した。

有効：尿中細菌の消失または尿中細菌が有意の減少を示し 10^3 以下になつたもの

無効：尿中細菌数が不変または増加したもの

急性単純性膀胱炎は自覚症状、尿中細菌、尿中白血球を指標にして自然治癒を考慮に入れて3日以内に3者の消失したものを著効、5日以内に消失したものを有効とした。

尿道炎は自覚症状、排膿、分泌液中細菌、白血球を指標にして単純性膀胱炎に準じて判定した。

臨床成績は表5に一括した。複雑性膀胱炎の起炎菌は *Staphylococcus* 1株、 *Escherichia coli* 4株、 *Proteus* 1株、 *Pseudomonas* 2株、 *Alcaligenes* 2株である。

複雑性膀胱炎では10例中5例は有効であり、5例は無

表3 MIC (mcg/ml)

Bacterial strains	SMX	TMP	SMX 5 : TMP 1
<i>Staph. aur.</i> 209P	50.0	3.12	12.5 + 2.5
<i>Staph. aur.</i> 1	200.0	3.12	12.5 + 2.5
<i>Klebsiella</i>			
"	1	400<	25.0
"	2	400<	12.5
"			100.0 + 20.0
"			50.0 + 10.0
<i>Proteus</i>			
"	1	400<	6.25
"	2	400<	100<
"	3	400<	3.12
"			50.0 + 10.0
<i>Pseudomonas</i>			
"	1	400<	100<
"	2	400<	100<
"	3	400<	100<
"	4	400<	100<
"	5	400<	100<
"	6	400<	100<
"	7	400<	100<
"	8	400<	100<
"	9	400<	100<
"	10	400<	100<
"	11	400<	100<
<i>Alcaligenes</i>			
"	1	400<	100<
"	2	400<	100<
"	3	400<	100<
"	4	400<	100<
"	5	400<	100<
"	6	400	100<
"	7	400<	100

表4 MIC

TMP											
mcg/ml	0.10	0.20	0.39	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	100	100<
<i>Staphylococcus</i>					1						
<i>Klebsiella</i>							1	1			
<i>Proteus</i>					1	1					1
<i>Pseudomonas</i>											11
<i>Alcaligenes</i>										1	6

SMX											
mcg/ml	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	100	200	400	400<	
<i>Staphylococcus</i>								1			
<i>Klebsiella</i>										2	
<i>Proteus</i>										3	
<i>Pseudomonas</i>										11	
<i>Alcaligenes</i>									1	6	

ST (5:1)									
mcg/ml	0.39	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	100	
<i>Staphylococcus</i>					1				
<i>Klebsiella</i>							1	1	
<i>Proteus</i>						1	1		

効であつた。起炎菌が *Escherichia coli*, *Staphylococcus* のもの5例がすべて有効であり, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes* には無効であつた。

急性単純性膀胱炎, 尿道三角部炎には有効である。急性淋菌性尿道炎の1例では淋菌は24時間後に消失, 排尿痛は5日後に消失したが排膿, 分泌液中白血球は存続した。

本剤投与14例中自覚的に副作用をみとめたものは胃腸症状を訴えた1例のみであつた。

少数例ではあるが, ST合剤投与前後の分離菌のMICを測定したところ, 表6のように *Proteus* を起炎菌とする複雑性膀胱炎の1例でTMPのMICが6.25 mcg/mlから投与後100 mcg/ml以上となつた。

10例についてST合剤投与前後の肝腎機能をBUN, Creatinine, GOT, GPTで検索した。症例9では投与前GOT81, GPT109であつたが, 1週間後肝庇護療法をすることなくGOT, GPT値とも正常に復したが, 本剤による効果か否か不明である。他の9例の成績はすべて正常範囲内の変動であり, 本剤1週間投与後に異常値をみとめた症例はなかつた(表7)。

まとめ

各種抗生物質, 化学療法剤が次々に開発され, 治療に供されてきた結果, また交代菌に対する抗菌スペクトラム, 耐性獲得のためサルファ剤の評価は後退してきた。一方, サルファ剤を局所に大量応用してその意義をみとめている報告もある。しかし, R因子伝達による耐性の獲得が認められながらも, 今なお実地医家はサルファ剤をかなり使用し, ある程度の臨床効果をみとめているのが現状であろう。ST合剤が薬力学的にかなり理想的な合剤であり, 相乗効果が得られるということから, 本剤が臨床的にかなり有用であればサルファ剤を救う1つの方向と考えられる。

本合剤中のTMPは葉酸拮抗剤であり, かなり広い抗菌スペクトラムがあることがみとめられている。その抗菌力はわれわれの実験でもかなりすぐれたものである。

副作用防止の目的で合剤中のTMP含量が少ないにしても, 本剤の抗菌力の主力をなすものは明らかにTMPである。合剤におけるMICでは一見, SMXのMICが単独測定値に比べ, はるかに感受性側に移動するかに

表 5-1 Effect of ST on complicated cystitis

No. Patient	Basic disease	Dosage	Bacteria	Bacterial count		Evaluation	Side effect
				Before	After		
1 S. T.	Bladder stone	4T×7	<i>Proteus</i>	5×10 ⁵	3×10 ⁵	not effective	no
2 S. Y.	Bladder tumor	4T×7	<i>E. coli</i>	3×10 ⁷	0	effective	no
3 M. Y.	Neur. bladder	4T×7	<i>Alcalig.</i>	4×10 ⁶	8×10 ⁶	not effective	no
4 K. F.	Prostate ca.	4T×7	<i>Pseudo.</i>	10 ⁵	5×10 ⁵	not effective	no
5 T. U.	Prost. hypert.	4T×7	<i>Pseudo.</i>	2×10 ³	4×10 ³	not effective	Gastric disorder
6 M. Y.	"	4T×7	<i>Alcalig.</i>	10 ⁵ <	4×10 ⁶	not effective	
7 S. F.	Cystitis chro.	4T×7	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0	effective	no
8 Y. S.	Prost. hyper.	4T×6	<i>Staph. ep.</i>	6×10 ⁵	0	effective	no
9 Y. Y.	Neur. bladder	4T×7	<i>E. coli</i>	2×10 ⁶	1×10 ³	effective	no
10 S. H.	Bladder neck contracture	4T×7	<i>E. coli</i>	2×10 ⁶	0	effective	no

表 5-2 Effect of ST on other urinary tract infections

No. Patient	Diagnosis	Dosage	Bacteria		Urinalysis		Symptom		Evaluation	Side effect	Remarks
			Before	After	Before	After	Before	After			
11 Y. I.	acute cystitis	4T×6	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <	—	WBC ### Bact ##	— —	m. p. ### —	—	excellent	—	
12 E. H.	Urethro-cystitis	4T×7	<i>E. coli</i> 6×10 ⁵	—	WBC ## Bact ++	— —	m. p. ++ freq. +	—	good	—	
13 H. I.	Urethritis gonorrhoea	4T×4	<i>Gono.</i>	—	WBC ## Bact +	+ —	m. p. + —	—	good	—	discharge continues
14 T. Y.	Urethritis postgono.	4T×3	—	—	WBC ## ##	## ##	m. p. — —	—	poor	—	discharge continues

表 6 MIC before and after treatment

No. Patient	Dosage	Bacteria	Before treatment		After treatment	
			SMX	TMP	SMX	TMP
1 T. U.	4T×7	<i>Pseudomonas</i>	400<	100<	400<	100<
2 K. F.	4T×7	<i>Pseudomonas</i>	400<	100<	400<	100<
3 M. Y.	4T×7	<i>Alcaligenes</i>	400<	100<	400<	100<
4 S. T.	4T×7	<i>Proteus</i>	400<	6.25	400<	100<

思えるが、SMXはTMPの抗菌力を増強するものではなく、TMPの抗菌力による成績が合剤として得られるために、見かけ上SMXの抗菌力が増したに過ぎぬ。われわれの測定成績ではTMP単独と合剤中TMPのMICはほぼ一致した。

TMPは*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*に感受性であり、これらの感染症には有効と考えられるが、複雑性膀胱炎の1例で*Proteus*にたいして早期に耐性の獲得がみとめられた。

併用療法の効用として耐性菌の出現防止、毒性の軽減、

表7 Blood chemicals before and after ST administration

No.	Age	Sex	Before treatment				After treatment			
			BUN	Creatinine	GOT	GPT	BUN	Creatinin	GOT	GPT
1	65	♂	22.5	1.2	20	15	20	2.0	25	20
2	74	♂	20	0.8	23	16	25	2.1	24	17
3	62	♂	27.5	1.3	23	16	30	2.1	17	12
4	62	♂	12.5	0.8	11	2	15	0.7	6	9
5	65	♂	25.0	1.5	13	5	30	1.7	16	9
6	81	♂	22.5	1.5	15	4	20	1.1	17	13
7	61	♂	17.5	1.0	17	13	15	0.8	10	9
8	62	♂	20.0	2.8	20	19	20	1.0	21	20
9	69	♂	18.0		81	109	18		31	34
10	72	♂	14.0		24	7	15		31	5

抗菌スペクトラムの拡大, 相乗効果があり, 本剤の主目的がTMPの毒性軽減, SMXとTMPの相乗効果であることはいうまでもない。本剤投与による副作用については, 今回は自覚所見と肝腎機能で判定したが, 短期間投与では何ら重篤な副作用はみとめなかつた。

文 献

- 1) 上田 泰: 抗生剤の使い方。医薬の門発行所, 東京, 昭和45年
- 2) 角田和之: 急性膀胱炎にたいする sulfamethoxazole (Sinomin) 膀胱内注入療法。皮と泌 30: 414~418, 1967
- 3) BUSHBY, S. R. M. & G. H. HITCHINGS:

Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. Br. J. Pharmac. Chemother. 33: 72~90, 1968

- 4) DARRELL, J. H.; L. P. GARROD & P. M. WATERWORTH: Trimethoprim: laboratory and clinical studies. J. Clin. Path. 21: 202~209, 1968
- 5) REISBERG, B.; J. HERZOG & L. WEINSTEIN: *In vitro* antibacterial activity of trimethoprim alone and combined with sulphonamides. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 424~429, 1966

CLINICAL AND FUNDAMENTAL STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM

YOSHITADA OHI, KAZUYUKI TSUNODA and NICHIRO SAKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

We presented some fundamental and clinical studies on the combined drug of sulfamethoxazole and trimethoprim. MIC was measured with total of 45 strains; *Escherichia coli* NIHJ, *Staphylococcus aureus* 209P and others.

Escherichia coli, *Staphylococcus* and *Klebsiella* revealed sensitivity against trimethoprim, while *Proteus* showed relative sensitivity.

However, *Pseudomonas* and *Alcaligenes* were resistant to trimethoprim as well as sulfamethoxazole. No synergistic action was observed between trimethoprim and sulfamethoxazole.

Clinical studies showed that urinary tract infection caused by *Escherichia coli* and *Staphylococcus* were satisfactorily controlled with the drug.

No side effect on subjective symptom, liver and kidney function, except a case with gastric disorder, was marked with the administration of this combined drug.