

尿路感染治療剤としての Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤 の臨床細菌学的検討

小林 章男・高橋 公毅

千葉大学医学部付属病院検査部 (感染症)

(昭和 52 年 10 月 13 日受付)

Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤 (S T 合剤) は 1969 年頃から、欧州とくに英国で臨床的報告が発表され始め⁶⁾、すでに広く診療に用いられている。わが国¹³⁾および米国¹⁴⁾でも総合的な評価がなされ、最近市販されるようになった。

わが国で開発された持続サルファ剤 Sulfamethoxazole (SMX) は、動物細胞内では行なわれないが、細菌細胞内では行なわれる葉酸合成過程のうちで、*p*-アミノ安息香酸と、2 水素プテリジンから 2 水素葉酸が合成されるのを阻害すると考えられ、多種の細菌に広く抗菌力を有している。しかし最近では SMX に対する耐性菌がかなり増加してきている。

一方、Trimethoprim (TMP) も前述葉酸合成過程のうち、2 水素葉酸から 4 水素葉酸への代謝経路を阻害し、この物質もまた種々の細菌に広くより強い抗菌力を有している。この SMX と TMP を合併して細菌に作用させると相乗作用がみられ、単独にそれぞれ作用させた場合よりさらに強い抗菌力が得られる^{13,14)}。

S T 合剤の臨床的適応を考えると、この薬剤は結核菌、緑膿菌、梅毒トレポネーマ、嫌気性菌には無効なので、これらによる疾患には用いられない。前記菌以外のグラム陽性、陰性菌には広く有効ではあるが、前者には β -ラクタム抗生物質 (ペニシリン系、セファロスポリン系) が現在著効を示し、これらの抗生剤に過敏な患者以外 S T 合剤は、適応となり難い。しかしながら、グラム陰性桿菌は現在多くの抗生剤にしばしば耐性を示している。これらの菌にとくに有効であるアミノグリコシッド系抗生剤は経口投与は無効で、注射によらざるを得ず、副作用も時に重大であり、外来患者のグラム陰性桿菌症の治療には一般に適さない。

以上の点からみて、S T 合剤はグラム陰性桿菌で惹起されることの多い、尿路感染症の外來治療薬として、もっとも適していると考えられる。そこで本報では S T 合剤の尿路感染症治療剤としての効果を臨床細菌学的に検討した。

材料と方法

被検菌株：当検査室で最近分離した大腸菌、クレブシ

エラ、エンテロバクタ、変形菌を用いた。これらの菌株はいずれも 1 症例から 1 回分離されたものであり、繰り返し分離された株は避けた。しかし以下に述べる種々抗菌剤に耐性の株をなるべく多く選んだ。

感受性試験：

(a) 平板希釈法：TMP と SMX の合剤である S T 合剤は、本実験ではすべて SMX 20 に対して TMP 1 を含有するようにした。すなわち S T 合剤 100 μ g には SMX 95.2 μ g と TMP 4.8 μ g が含まれる。S T 合剤研究会の手技に従い²⁾、7.5% 溶血馬血液加感性ディスク用培地 (ニッスイ) に S T 合剤 100 μ g/ml から 1/2 ずつ段階的に減少した量を含ませた。

Aminobenzyl penicillin (ABPC), Tetracycline (TC), Cefalexin (CEX), Nalidixic acid (NA) および Sulfamethoxazole (SMX) の感受性測定は、馬血液を加えず日本化学療法学会指定¹⁾の方法によった。接種菌量は、1 夜培養菌液の 10^{-8} を、レプリカ法 (武藤器械・多目的アパラタス) により接種した。37°C 18 時間培養し、菌発育のみられぬ最小濃度を最小阻止濃度 (MIC) とした。

(b) 試験管希釈法：Nutrient broth (Difco) に溶血馬血清を 7.5% 加え、これに S T 合剤を前記と同様 100 μ g より 2 倍段階希釈して加えた。各希釈 1 ml に、1 夜培養菌液を生理食塩水で 1000 倍に希釈し、これの 0.05 ml を加えた。37°C で 24 時間培養後 4 mm 内径の 1 白金耳で各希釈液をとり、BTB 培地に継代培養し、菌発育状況を観察した。

(c) ディスク法：S T 合剤 25 μ g (SMX 23.75 μ g, TMP 1.25 μ g) を含有する SXT 25 (Oxoid) ディスクを用いた。被検菌株の 1 夜培養液の 10^{-8} 生理食塩水希釈液に綿棒をひたし、これで 7.5% 溶血馬血液含有および非含有感性ディスク用培地に塗布した。ついで上記ディスクをのせ 18 時間 37°C で培養し、生じた阻止円の直径を測った。

S T 合剤服用後の尿の抗菌力：青年男子 3 名に午前 9 時 S T 合剤 2 錠 (1 錠中 SMX 400mg, TMP 80mg 含有) を内服させ、午後 3 時採尿した。この間前半 1 回の

排尿は許し、これは実験には供さなかつた。3名の尿の等量を混じ、ザイツで100倍減菌した。なお対照尿として合剤服用直前の尿も同様に処置した。これらの尿に大腸菌 NIHJ JC-2 株を種々の菌数になるように加え、37°C に培養し経時的に各尿に含まれる菌数を測定した。

成績

ST 合剤と ABPC の MIC の比較

大腸菌 13 株、クレブシエラ 16 株、エンテロバクタ 12 株、変形菌 23 株、計 64 株についての ST 合剤と、ABPC の MIC を測定した結果は Fig.1 に示した。ABPC の MIC からみると、これらの菌株は大きく 2 群に分かれ、1 群は MIC が 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下である感受性菌であり、他群は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に MIC を有する耐性菌である。このような 2 群の菌株に対し、ST 合剤は ABPC 感受性菌のすべてを TMP 濃度で 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止していた。しかしながら、ABPC 耐性菌群とくに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に MIC を有した高度耐性菌

Fig.1 Correlation of MICs between SMX/TMP and aminobenzyl penicillin

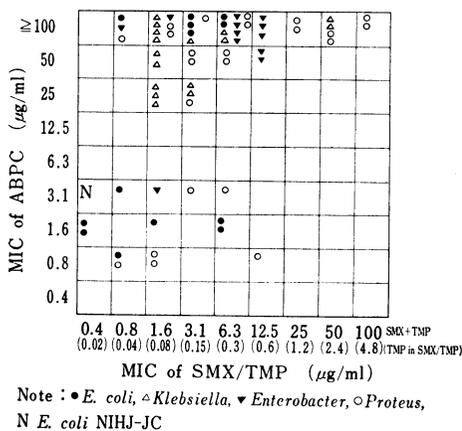
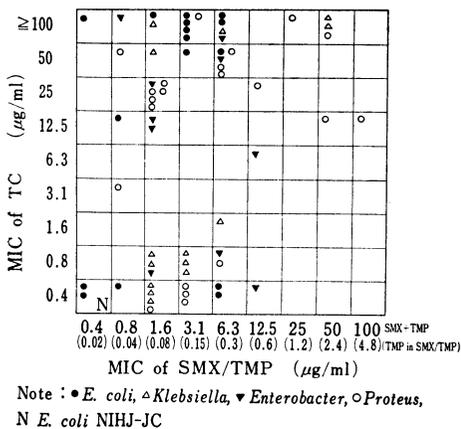


Fig.2 Correlation of MICs between SMX/TMP and tetracycline



群に対しては ST 合剤でも 36 株中 8 株 (22.2%) に TMP 濃度で 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を有する株がみられた。この ST 合剤耐性菌はクレブシエラ 2 株、変形菌 6 株であった。

ST 合剤と TC の MIC の比較

大腸菌 16 株、クレブシエラ 14 株、エンテロバクタ 10 株、変形菌 21 株、計 61 株についての ST 合剤と TC の MIC は Fig.2 に示した。TC の MIC からみると、これらの菌株は TC に 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下に MIC を有する TC 感受性菌群と、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上に MIC を有した TC 耐性菌群に大別された。前者の感受性菌群は、ST 合剤ではすべて TMP 濃度 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されていた。一方、TC 耐性菌群は 37 株中 9 株 (16.2%) に、ST 合剤 TMP 濃度で 1.2~4.8 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止される株がみられた。この菌種はクレブシエラ 2 株、変形菌 4 株であった。

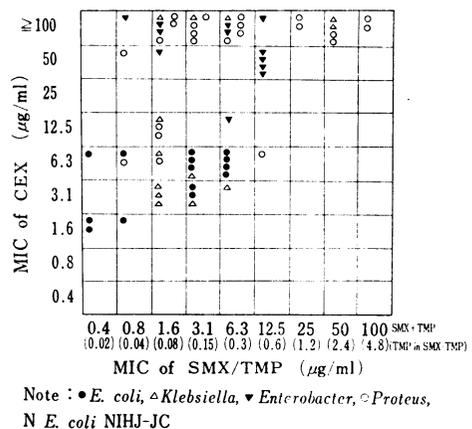
ST 合剤と CEX の MIC の比較

大腸菌 14 株、クレブシエラ 13 株、エンテロバクタ 12 株、変形菌 23 株、計 62 株についての ST 合剤と CEX の MIC を比較すると Fig.3 に示したようである。

CEX の MIC からみると、これらの菌株は CEX に 1.6 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に MIC を有する CEX 感受性菌群と、CEX に 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上に MIC を有した CEX 耐性菌群に分けられた。前者の CEX 感受性菌群は、ST 合剤 TMP 濃度で 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下ですべて発育を阻止されたのに反し、CEX 耐性菌群では、34 株中 8 株 (23.5%) に、ST 合剤 TMP 濃度で 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上に MIC を有する株が認められた。この菌種はクレブシエラと変形菌で、それぞれ 2 株、6 株であった。

ST 合剤と NA の MIC の比較

Fig.3 Correlation of MICs between SMX/TMP and cefalexin

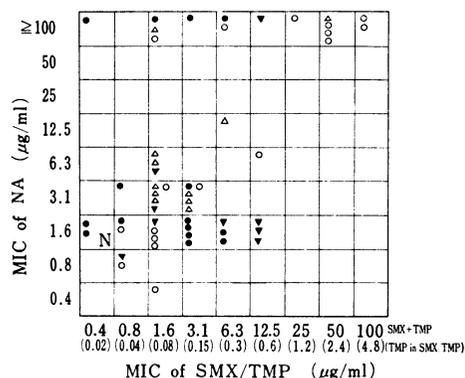


大腸菌 17 株, クレブシエラ 11 株, エンテロバクタ 11 株, 変形菌 21 株, 計 60 株の ST 合剤と NA の MIC を調べると Fig. 4 のようである。NA の MIC からみると NA 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の分布する菌群と, NA $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に MIC を有する高度耐性菌群とに分かれた。前者の菌群はすべて ST 合剤で TMP 濃度 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止されていたが, NA 高度耐性菌群では 15 株中 7 株 (46.7%) は ST 合剤の MIC が TMP 濃度で 1.2 から 4.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。その菌種はクレブシエラ 1 株, 変形菌 6 株である。

ST 合剤と SMX の MIC の比較

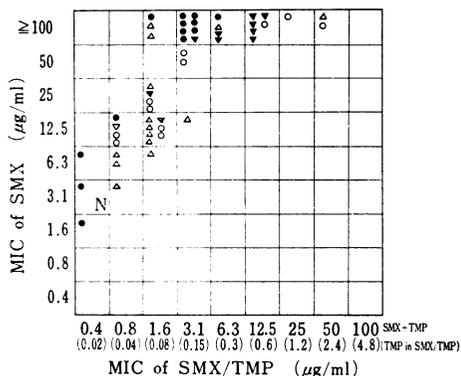
大腸菌 13 株, クレブシエラ 14 株, エンテロバクタ 11 株, 変形菌 11 株, 計 49 株について ST 合剤と SMX の MIC を調べると Fig. 5 に示したようである。SMX の MIC からみると, これらの菌株は MIC が 1.6 $\mu\text{g/ml}$ から $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。SMX の MIC

Fig. 4 Correlation of MICs between SMX/TMP and nalidixic acid



Note: • *E. coli*, Δ *Klebsiella*, ∇ *Enterobacter*, \circ *Proteus*, \circ *E. coli* NIHJ-JC

Fig. 5 Correlation of MICs between SMX/TMP and sulfamethoxazole



Note: • *E. coli*, Δ *Klebsiella*, ∇ *Enterobacter*, \circ *Proteus*, \circ *E. coli* NIHJ-JC

が 1.6 から 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布した株はすべて ST 合剤では TMP 濃度 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 以下に MIC を有していた。一方, SMX に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に MIC を有した株では, 25 株中 3 株 (12%) は ST 合剤の MIC が TMP 濃度で 1.2~2.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。クレブシエラ 1 株, 変形菌 2 株がこれに該当していた。

多剤耐性菌に対する ST 合剤の効果

ABPC, TC, CEX, NA の 4 剤中, 2 剤以上に同時に (多剤) 耐性であった, クレブシエラ, 変形菌, 大腸菌, エンテロバクター, 計 44 株に対し, ST 合剤はこのうちいく株に有効であったかを検討した。

Table 1 に示したように, ST 合剤は 36 株 (82%) の前述多剤耐性菌を 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止していた。一方, 8 株 (18%) の多剤耐性菌には, 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 以上で発育を許していた。この場合の菌種はクレブシエラと変形菌であり, しかも 4 剤すべてに耐性という, 高度の多剤耐性菌が大部分を占めていた。

Table 1 Antibacterial activity of SMX/TMP against multiple drug (ABPC, TC, CEX and NA) resistant bacteria

	Multiple drug resistant organisms	No. of strain
SMX/TMP effective*	3 drugs resistant <i>Klebsiella</i>	2
	2 " "	3
	4 " <i>Proteus</i>	1
	3 " "	6
	2 " "	8
	3 " <i>E. coli</i>	2
	2 " "	7
	3 " <i>Enterobacter</i>	3
SMX/TMP not effective**	4 " <i>Klebsiella</i>	2
	4 " <i>Proteus</i>	4
	2 " "	2

* SMX/TMP inhibited the growth of bacteria at concentration less than 0.6 $\mu\text{g/ml}$ TMP.

** SMX/TMP allowed the growth of bacteria at concentration more than 1.2 $\mu\text{g/ml}$ TMP.

ST 合剤の抗菌力

ST 合剤に感受性的大腸菌, クレブシエラ, エンテロバクタ, 変形菌をそれぞれ 2~3 株, および *Pseudomonas cepacia* の 2 株について, 試験管法で最小阻止濃度と最小殺菌濃度を調べてみた。ここで用いた 7.5% 溶血馬血液加 Nutrient broth では, 肉眼的に菌発育の混濁が判定できないので, 継代培養で菌が多数発育 (++) しない最小の濃度を MIC とした。

実験で用いた菌株のすべては MIC が ST 合剤, TMP

Table 2 Antibacterial activities of SMX/TMP in several Gram negative bacilli

Organisms	TMP concentration in SMX/TMP combination ($\mu\text{g/ml}$)									
	4.8	2.4	1.2	0.6	0.3	0.15	0.08	0.04	0.02	0
<i>E. coli</i> NIH J	16	100	5	80	25	4	+	+	++	###
<i>E. coli</i> #1	28	64	140	140	64	++	###	###	###	###
<i>E. coli</i> #2	6	12	11	23	33	+	+	+	+++	###
<i>Klebsiella</i> #1	72	140	33	+	+	+++	###	###	###	###
<i>Klebsiella</i> #2	+	+	+	+	+++	###	###	###	###	###
<i>Enterobacter</i> #1	+	+	+	+	+	+++	###	###	###	###
<i>Enterobacter</i> #2	240	100	80	+++	###	###	###	###	###	###
<i>Proteus</i> #1	13	+	+	+++	###	###	###	###	###	###
<i>Proteus</i> #2	166	16	+	+++	###	###	###	###	###	+++
<i>Proteus</i> #3	45	46	46	++	+	+	+	###	###	###
<i>Pseudomonas cepacia</i> #1	11	4	50	++	+	###	###	###	###	###
<i>P. cepacia</i> #2	18	+	20	++	###	###	###	###	###	###

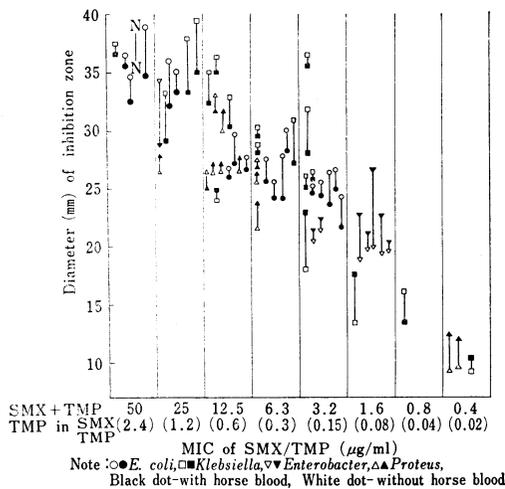
Note: — : MICs, +, ++, ### : Degree of growth of bacteria after subculture. No. in table indicates the number of grown colonies after subculture.

濃度で 0.04 $\mu\text{g/ml}$ から 1.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。しかしいずれの菌株も TMP 4.8 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でも菌をすべて殺すことはできず、少数の菌がなお生存していた。このため最小殺菌濃度を求めることはできなかった (Table 2)。

ディスク阻止円直径と MIC との関係

馬血液を含んだ、および含まぬ感性ディスク用培地にそれぞれ MIC 既知の種々被検菌を接種し、S T 合剤ディスクを置き、生じた阻止円の直径を比較すると Fig. 6

Fig. 6 Correlation between MIC and diameter of inhibition zone in SMX/TMP



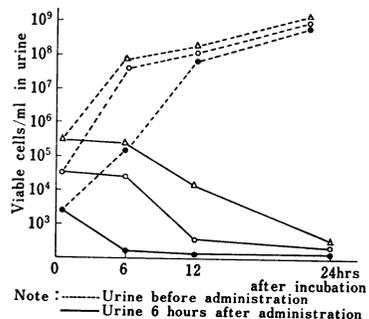
のようである。両者の培地で直径が一致した場合、血加培地での直径が長い場合、逆に短い場合など種々であった。また両培地での阻止円の直径の差は 0 mm から 7 mm に及んでいた。

S T 合剤 TMP 濃度で 0.02 $\mu\text{g/ml}$ に MIC を有した菌株のディスクでの阻止円の直径は 8 mm から 13 mm に分布し、S T 合剤 TMP 濃度で 0.08 $\mu\text{g/ml}$ に MIC を有した菌株の多くはディスクの阻止円の直径は 19 mm から 26 mm に分布していた。TMP 濃度 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 以上に MIC を示した菌株はすべて 23 mm 以上の阻止円の直径を有していた。

S T 合剤服用後尿の抗菌力

S T 合剤服用前および後の尿に種々の菌数の大腸菌を混入し培養したところ、対照尿である前尿ではいずれの

Fig. 7 Growth curves of *E. coli* in urine after oral administration of SMX/TMP combination (SMX 800 mg, TMP 160 mg)



接種菌量でも急速な大腸菌の増殖がみられた(Fig.7)。

服用後の尿では、6時間培養後では接種菌 10^5 /ml, 10^4 /ml の場合著しい菌数の減少はみられず、 10^3 /ml 接種の場合では菌数は 1/10 に減じていた。しかし 12 時間培養後ではいずれの接種菌量の場合でも 1/10 から 1/100 に菌数が減じ、24 時間後ではいずれの場合でも菌培養不能となっていた。

細菌尿における S T 合剤適応菌種の分布

尿路感染原因菌のうちで S T 合剤の対象となる菌種としては腸内細菌、腸球菌、ブドウ球菌が、非対象菌としては緑膿菌、カンジダがあげられる。

そこでこれらの菌種が最近千葉大病院に入院または外来受診した尿路感染症患者の尿中にどのように分布しているかを調べた。さらにこれら 2 群の菌が経口尿路感染治療剤; ABPC, TC, CEX, NA, Chloramphenicol, Nitrofurantoin に、どのくらい同時に耐性を示すかを検討した。入院患者からは 2 種類以上の菌種が混在することも多いが、この場合にはすべての菌を総合して多剤耐性を判定した。

Table 3 に示したように、入院、外来患者ともほぼ 10% 前後の症例が S T 合剤非対象の菌を有しており、このような症例の約 80% は泌尿器科に属していた。入院患者で S T 合剤の対象となる菌が分離されたとき、その 6.8% は前記経口尿路感染治療剤 6 剤にすべて耐性であった。また 15.3% の患者は前記 6 薬剤中 5 剤に同時に耐性であった。また入院患者は外来患者に比べ、高度多剤耐性菌を有する者が多かった。

考 察

初回罹患の尿路感染症を診察することの多い内科外来では、大腸菌の分離が著しく高い¹²⁾。これに反し、慢性反復性尿路感染症や、入院患者の尿路感染症からはクレ

ブシエラ、変形菌、腸球菌の分離が高まり、尿道操作の行なわれることの多い泌尿器科の尿路感染では緑膿菌の分離が多い¹²⁾。このことから S T 合剤は尿道操作後の尿路感染以外に適応が多いと考えられる。

ところで、S T 合剤耐性菌とは MIC でどの程度以上を指すか検討する必要がある。S T 合剤常用量 (SMX 400 mg, TMP 80 mg 含有錠 2 錠) 服用時の血中濃度は、TMP 濃度で最高 $1.9 \mu\text{g/ml}$, SMX 濃度で $50.2 \mu\text{g/ml}$ であり、9 時間で半減すると報告されている³⁾。尿中濃度は TMP で約 20 倍、SMX で約 6.5 倍血中より高い濃度が得られている³⁾。尿路感染症では尿中濃度も治効力に大きく関係しているといわれているが、前述の血中濃度から TMP 濃度で $0.6 \mu\text{g/ml}$ 以下に MIC を有する株を感受性株とすれば、临床上にはまったく問題がないと考えられる。

以上のような見地から、S T 合剤の緑膿菌をのぞく尿路感染原因菌に対する抗菌力を検討してみる必要がある。この薬剤は大腸菌に対しては、著しく有効で、わが国の 11 施設¹³⁾ で調べた大腸菌 374 株中 TMP 濃度で $1.2 \mu\text{g/ml}$ 以上に MIC を有した株は、1 施設⁵⁾ だけでみられた 8 株 (2.1%) だけで、米国⁴⁾ での 36 株および本報でのなるべく他剤に高度耐性を示した大腸菌を集めて調べた場合でも、耐性菌は見出されなかった。S T 合剤耐性菌のみられた前記 1 施設⁵⁾ では、他剤に高度耐性の菌株を多数用い S T 合剤の感受性をみている。これは S T 合剤耐性菌を考える上で興味深い。

クレブシエラに対しては、わが国の 5 施設で調べた 55 株はすべて TMP の濃度で $0.6 \mu\text{g/ml}$ 以下に MIC を有していた¹³⁾。しかし岸川ら¹⁵⁾ は 18 株中 2 株が 1.2 および $4.8 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示したと報告し、BACH ら⁴⁾ も 33 株中数株で $1.6\sim 3.1 \mu\text{g/ml}$ の MIC の株をみて

Table 3 Indication of SMX/TMP against the organisms isolated from urinary tract infections

Multiplicity of drug ¹⁾ resistance	In-patient		Out-patient	
	No. of SMX/TMP indication strain ²⁾	No. of SMX/TMP not indication strain ³⁾	No. of SMX/TMP indication strain ²⁾	No. of SMX/TMP not indication strain ³⁾
6	13 (6.8)%	16 (72.7)%	4 (2.2)%	20 (95.2)%
5	29 (15.3)	2 (9.1)	6 (3.3)	1 (4.8)
4	18 (9.5)	1 (4.5)	14 (7.8)	0
1~3	109 (57.4)	3 (13.6)	106 (58.9)	0
0	21 (11.1)	0	50 (27.8)	0
Total	190 (100.0)	22 (100.0)	180 (100.0)	21 (100.0)

1) includes ABPC, CP, TC, CEX, NA and NF.

2) includes *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Staphylococcus* and *Enterococcus*.

3) includes *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida*.

いる。本報でも MIC が $2.4 \mu\text{g/ml}$ であった2株を経験し、これは他剤にも高度耐性であった。FLEMING⁷⁾は、クレブシエラはサルファ剤に多く耐性で、TMPにも比較的多く耐性であり、この耐性は伝達できることを述べている。ST合剤が将来多く使われるようになった時は、この菌への耐性を注目する必要があるであろう。

エンテロバクターに対しての成績は少ないが、BACH⁴⁾の成績も本報も耐性菌を経験していない。

変形菌、とくにインドール陽性の変形菌は、しばしば他の抗生剤に耐性を示し治療上問題となる。わが国の3施設での50株¹³⁾はいずれもST合剤に感受性菌であった。しかし、他の3施設^{15,16,17)}の24株中7株にTMP濃度で $1.2\sim 2.4 \mu\text{g/ml}$ のMICを有する耐性菌が報告されている。BACH⁴⁾も5%前後に耐性をみている。本報でも 2.4 および $4.8 \mu\text{g/ml}$ にMICを有する耐性菌をそれぞれ2株ずつ分離した。変形菌種の間では感受性には著しい差はないようである⁴⁾。プロピデンスでは耐性菌が約30%みられている⁴⁾。従ってST合剤は変形菌群にも少数ながら耐性菌がみられ今後問題となるかもしれない。

慢性尿路感染の原因菌には以上の他に腸球菌、セラチアも問題となるが、ST合剤はこれらの菌にも有効なことが証明されている⁴⁾。

Pseudomonas cepacia は尿路感染、敗血症などを起こすことが知られており、Chloramphenicol 以外種々の抗生剤に耐性のことが多く⁹⁾、近年院内感染原因菌⁹⁾として注目されている。ST合剤はこの菌にも有効で、さらに Polymyxin B を併用すると相乗効果のあることが述べられている⁹⁾。本報においても2株はST合剤に比較的感受性であった。

前述したように、ST合剤は経口尿路感染治療剤中、もっとも広範囲の菌に有効な薬剤の1つである。強いて他剤に耐性な菌を多く集めて行なった本報のST合剤の抗菌性の成績をみると、少数株で耐性菌がみられたが、これらはおもに著しい多剤耐性菌であった。逆に多剤耐性菌でもST合剤に感受性の株がいくつもみられた。

尿路感染症患者にST合剤を投与し、24時間後には菌陰性となった症例が報告されている¹⁸⁾。本実験では、ST合剤1回内服時に最高尿濃度を含むような時間帯³⁾で採尿し、この尿中での抗菌力を大腸菌を用い検討した。本剤を連日内服した時の尿中濃度は、この時間帯の濃度に近いと考えたからである。その結果、大腸菌は24時間で尿中で消失していた。

小林¹⁰⁾は正常人の種々抗菌剤の常用量投与後尿に大腸菌を加え、その消長をみ、これらの薬剤は3群に分けら

れることを示している。TC, NA, Chloramphenicol, Nitrofurantoin では投与後尿で24時間培養しても菌がなお生存し静菌的に作用していた。Cephaloridine, CEX, ABPC, Gentamicin 投与後尿では、24時間培養後には菌を検出し得ず、殺菌的に作用し、Colistin, Kanamycin ではさらに強い殺菌的作用が観察されている。ST合剤は上記の第2群に入ると考えられる。欧米での多くの尿路感染症に対するST合剤の臨床効果は、ABPCやCEXと同等かまたはそれ以上であることが示されている^{6,11,19)}。

本報でみられたST合剤耐性菌はTMP濃度ですべて $4.8 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。ST合剤常用量服用後の尿中濃度は $10 \mu\text{g/ml}$ は充分保たれるので、ST合剤耐性菌とはいっても尿路感染症に限ってみれば臨床的にはかなり効果が期待できるのではあるまいか。

ST合剤でも当然ディスクによる簡易感受性試験が望まれる。本剤の感受性試験にはミューラーヒントン培地に馬血清を添加することが薦められている²⁾。しかし日常検査でこの培地を用いることは労力を要し、困難と思われる。本報では馬血液を含まない感性ディスク用培地(ミューラーヒントン培地の変法)を用いても、20mm以上の阻止円の直径がみられたら、感受性菌であると考えられた。ST合剤を不活性化物質に拮抗するとされている馬血液を含んだ培地で、とくにST合剤に高いMICを示した株で、むしろ阻止円の直径が短い現象がみられた。その機序は不明である。

入院、外来の尿路感染症の原因菌の90%がST合剤の対象菌であり、軽ないし中等尿路感染症には本剤は第1選択剤になりうると考えられた。原因菌の感受性が判明してから、当該な適合剤に、変更したらよからうと考えられた。

ま と め

経口投与で尿路感染症に有効な Aminobenzyl penicillin, Tetracycline, Cephalixin, Nalidixic acid, Sulfamethoxazole に耐性な大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、変形菌をなるべく多く集め、Sulfamethoxazole-Trimethoprim (ST) 合剤のこれらの菌に対する感受性検査を行なった。クレブシエラと変形菌で少数ながらST合剤に耐性の菌を検出したが、大腸菌、エンテロバクターでは耐性菌を検出できなかった。ここで検出した耐性菌の多くは、前記種々抗菌剤にも同時に耐性を示した。また *Pseudomonas cepacia* 2株にもST合剤は有効に作用した。ST合剤の抗菌作用は殺菌的ではあったが、それほど著明ではなく、このことは Nutrient broth およびST合剤服用後尿で証明された。入院および外来患者での尿路感染から分離された菌種は、ともに

約 90% が S T 合剤の適応となる菌種であった。また馬血液無添加のミュラーヒントン培地でも、S T 合剤ディスクで感受性株を選別できた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最少発育阻止濃度測定法。Chemotherapy 23 (8)：巻頭，1972
- 2) S T 合剤 MIC 測定法小委員会：Sulfamethoxazole と Trimethoprim の感受性測定法。Chemotherapy 21：67~76，1973
- 3) 大久保一衛，太田正富，竹山茂之，小野保利，栗田口重美，早坂治男，小川保直，北風猛：Sulfamethoxazole と Trimethoprim の研究。ヒトにおける両薬剤の血中濃度および尿中排泄量。Chemotherapy 21：241~245，1973
- 4) BACH, M. C. ; M. FINLAND, O. GOLD & C. WILCOX : Susceptibility of recently isolated pathogenic bacteria to Trimethoprim and Sulfamethoxazole separately and combined. J. Inf. Dis. 128 : S 508~S 533, 1973
- 5) 石山俊次，中山一誠，岩本英男，岩井重富，川辺隆道，村上不二哉：外科における S-T 配合剤の抗菌力，吸収排泄および臨床応用について。Chemotherapy 21：410~419，1973
- 6) BRUMFITT, W. ; M. C. FAIERS, R. E. PURSELL, D. S. REEVES & A. R. TURNBULL : Bacteriological, pharmacological and clinical studies with trimethoprim-sulphonamide combination. Postgrad. Med. J. 45 (Suppl.) : 56~61, 1969
- 7) FLEMING, M. P. ; N. DATTA & R. N. GRÜNBERG : Trimethoprim resistance determined by R-factors. Brit. Med. J. 1 : 726~728, 1972
- 8) RAPKIN, R. H. : *Pseudomonas cepacia* in an intensive care nursery. Pediat. 57 : 239~243, 1976
- 9) RAHAL, J. J. ; M. S. SIMBERKOFF & P. J. HYAMS : *Pseudomonas cepacia* tricuspid endocarditis : treatment with trimethoprim, sulfonamide and polymyxin B. J. Inf. Dis 128 : s 762~s 767, 1973
- 10) KOBAYASI, A. : Comparative study on antibacterial activity of urine following administration of chemotherapeutics. Prog. Antimicrob. Anticancer Chemotherapy. Univ. Tokyo Press. p. 553~554, 1970
- 11) FINLAND, M. & E. H. KASS : Summary and comments on the conference of Trimethoprim-Sulfamethoxazole. J. Inf. Dis. 128 : s 792~s 816, 1973
- 12) 小林章男：診療外来，入院別にみた尿路分離菌と薬剤感受性。医学のあゆみ 72 : 402~406, 1970
- 13) Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤論文特集号。Chemotherapy 21 (2) : 68~530, 1973
- 14) J. Inf. Dis. 128 : Supplement Oct. 1973
- 15) 岸川基明，山本俊幸，堤泰昭，岡田和彦，春日井将夫，花木英和，後藤幸夫，小沼賢：Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 21 : 324~330, 1973
- 16) 浅羽理代子，宮崎亮之助，伊東俊一，水原春郎，藤井俊宥，島田佐仲，藤森一平，山田良成，斉藤敏明，菅野卓郎，長田宏，岩田嘉行，坂本裕，山本泰秀，海野良二，山本浩，勝正孝：Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する研究。Chemotherapy 21 : 300~307, 1973
- 17) 三木文雄，岩崎峻，赤尾満，尾崎達郎，杉山浩士，羽田回，浅井俱知，川合植英，久保研二，東朋嗣：Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 21 : 331~340, 1973
- 18) 藤井良知，紺野昌俊，生方公子：Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の小児領域における基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 21 : 374~381, 1973
- 19) BRUMFITT, W. ; J. M. T. HAMILTON-MILLER & J. KOSMIDIS : Trimethoprim-Sulfamethoxazole : The present position. J. Inf. Dis. 182 : s 778~s 791, 1973

BACTERIOLOGICAL STUDIES ON SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM COMBINATION AS URINARY ANTIMICROBIAL AGENT

AKIO KOBAYASI and KOHKI TAKAHASHI

Department of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital, Chiba

Bacteriological studies on the sulfamethoxazole-trimethoprim combination (SMX/TMP) as urinary antimicrobial agent revealed following results :

1) Minimal inhibitory concentrations (MICs) of SMX/TMP were compared with that of ABPC, TC, CEX, NA and SMX against 13 strains of *E. coli*, 16 strains of *Klebsiella*, 12 strains of *Enterobacter*, and 23 strains of *Proteus*. There were no resistant strains to SMX/TMP in *E. coli* and *Enterobacter*.

In *Klebsiella*, 2 strains (12.5%), and in *Proteus* 6 strains (26.1%) showed MICs more than 1.2 $\mu\text{g/ml}$ in concentration of trimethoprim in SMX/TMP combination. About half of these strains used in this experiment were resistant to ABPC, TC, CEX, NA and SMX, respectively. (MICs more than 12.5 $\mu\text{g/ml}$).

2) Antibacterial activity of SMX/TMP against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas cepacia* was bacteriostatic and small number of the organisms survived even at concentration of 4.8 $\mu\text{g/ml}$ TMP in SMX/TMP.

3) The urine of healthy males following oral administration of usual dose of SMX/TMP had good bactericidal effect against *E. coli* NIHJ strain.

4) Correlations between MICs of SMX/TMP and diameter of inhibition zone of the sensitivity disc were determined using the plate with or without horse blood. We feel that sensitivity testing by the disc can be carried out using MÜLLER-HINTON media without horse blood.