

## 予防内服のための Sulfamethoxazole-Trimethoprim 内服後尿抗菌力の検討

小林章男・菅野治重

千葉大学医学部付属病院検査部

(昭和 54 年 10 月 11 日受付)

健康男子に sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) を 2, 1, 1/2 および 1/4 錠, または nitrofurantoin (NF) 100 mg を就寝前に 1 回内服させた。この内服直前と, 一定時間後に採尿し, これに大腸菌 NIHJ 株を少量および大量接種培養した。これらの尿中での菌発育状態から抗菌力を推察し, 合理的な予防内服量と投与間隔を知ろうとした。NF は尿での抗菌力持続が短時間で予防内服には不便と思われた。ST ではより長期間尿中に抗菌力が証明された。ST 1/2 錠投与後 48 時間, および 1/4 錠投与後 24 時間における尿でなお有意な抗菌力が認められた。ST 2, 1, 1/2 錠各投与 32 時間後までは, 尿の菌発育阻止力に著しい差はみられなかった。4 名中 1 名に尿抗菌力の持続の短いものがあった。ST を長期または短期に内服しても, 尿中抗菌力に著しい差はみられず, 16~32 倍に希釈した尿でも抗菌力が認められた。

以上から予防内服のためには, ST 1/2 錠を隔日, または 1/4 錠を 1 日ごとに就寝時に内服するのが合理的と思われた。さらに個人差のあるため尿の抗菌力を測定してから投与間隔を決めるのがよいと考えられた。

### はじめに

尿路感染症は気道感染症に次いで多く発生し, 人生のすべての年齢層で発生する。この感染症では反復感染することも多く, とくに女性で著しい。この場合, 尿結石や尿路の奇形などが無い限り多くは再感染によるとされている<sup>1)</sup>。膀胱尿管逆流現象が存在しこれに繰り返す感染があると, 腎はよりいっそう癒痕化しやすくなる<sup>2,3)</sup>。とくに成長期の小児でこれは重要な問題である<sup>2)</sup>。そこで再感染を予防するため, 薬剤を長期投与し, 腎障害発生を予防する方法が種々検討されている。われわれも学童の集団細菌尿検査を行い, 反復感染の多いことを認め<sup>4)</sup>, この対策を迫まられている。

この予防内服には ST が長期投与され効果の優れていることが報告されている<sup>5-11)</sup>。しかしその投与方法については確定した根拠がない。本実験では ST 内服後尿中どのくらいの抗菌力が, いく日持続するかを試験管内で調べ, これから投与量, 投与間隔について考察を加えた。なお従来, 尿路感染再発予防にしばしば用いられてきた NF<sup>5,6,10)</sup> についても, その服用後尿の抗菌力の推移を ST のそれと比較検討した。

### 方法と材料

4 名の健康青年男子を就寝前に排尿させこれを採取し, 次いで ST または NF を内服させ, 一定の時間後採尿した。これらの尿はミリポア® (0.22  $\mu$ m) で濾過滅菌し凍結保存した。検査時にはこれらを融解し大腸菌

NIHJ JC-2 株を一定の菌数になるよう接種し, 37°C で一定時間培養し, 1 ml あたりの菌数を測定した。この尿中菌数から尿の抗菌力を推察した。

なお以下に述べる 24, 48, 72, 96 時間尿とは, 薬剤内服後のそれぞれの時間における 1 回排泄尿を示す。

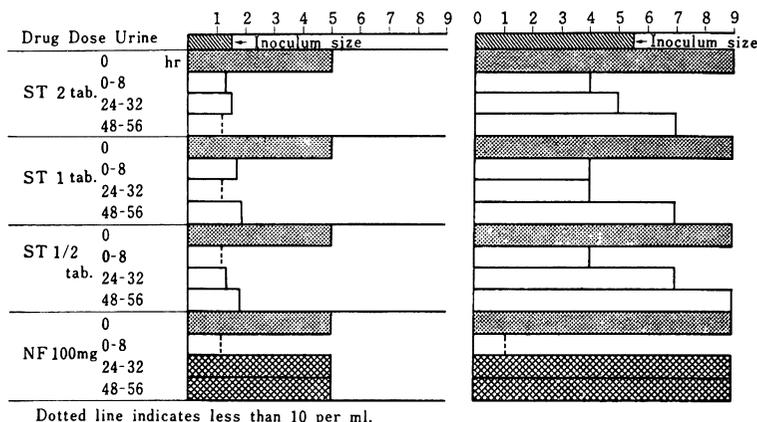
### 成 績

(1) ST 2 錠, 1 錠, 1/2 錠および NF 100 mg 1 回内服後の尿の抗菌力

4 名の青年の尿を取り, 次いで ST 2 錠 (1 錠中に sulfamethoxazole 400 mg および trimethoprim 80 mg を含有) 内服させ, その後 0~8 時間, 24~32 時間, 48~56 時間の尿をとり保存した。その後, 2 週間隔で ST 1 錠, ST 1/2 錠および NF 1 錠 (100 mg 含有) をそれぞれ内服させ, 前と同様に採尿し保存した。検査時にはこれら 4 名の尿を等量混じ滅菌し, 2 つに分け, 一方には大腸菌を尿 1 ml あたり 30 個になるよう加え, 他方には  $3 \times 10^5$ /ml になるよう加え 8 時間 37°C 培養後菌数を測定した。

Fig. 1 左に示したように, 大腸菌を少数, 30 個/ml 加えた場合, どの薬剤投与群でも内服直前対照尿では, 8 時間培養で  $10^5$ /ml に菌が増殖していた。一方, ST を 2 錠, 1 錠, 1/2 錠それぞれ内服した時, 内服後 0~8 時間, 24~32 時間, 48~56 時間に採取した尿中で菌の発育阻止がみられ, 接種菌数とほぼ同数の菌が存在していた。しかし NF では, 内服後 0~8 時間尿では菌発育が認

Fig. 1 Antibacterial activities of urine before and after administration of various dosages of sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) and nitrofurantoin (NF) Log number of *E. coli* per ml urine



められなかったが、内服後 24~32 時間および 48~56 時間尿では、内服前尿と同時の菌が存在し、菌発育阻止力が認められなかった。

大腸菌を大量、 $3 \times 10^5$ /ml になるよう対照尿と薬剤投与後尿に接種した場合、Fig. 1 右に示すように、内服前尿ではいずれも  $1 \times 10^9$ /ml に菌は 8 時間の培養で充分発育していた。一方、ST 2 錠、1 錠、1/2 錠内服後尿では、ST 1/2 錠内服後 48~56 時間尿以外、すべての分割の尿で菌数は内服前尿の菌数と比べ  $10^{-2}$ ~ $10^{-5}$  少なく、菌増殖阻止力が認められ、内服後時間がたつにつれて菌発育阻止力が弱まっていた。ST 1/2 錠内服 48~56 時間尿では阻止力は認められなかった。

これに反し、NF では、内服 0~8 時間尿では菌は認められなかったが、24~32 時間尿、48~56 時間尿では、内服前尿と等しい菌数が認められ菌発育阻止力はなかった。

(2) ST 1/2 錠 1 回内服後の各個人尿の抗菌力

前の実験で ST 内服後かなり長期間、尿中に抗菌力が認められたので、この実験では各個人の尿について抗菌力がどの程度の力、どのくらいの時間持続するかについて調べた。

Fig. 2 左に示したように、接種菌数を  $10^2$ /ml とした時、ST 内服前尿では 4 個人いずれの尿中でも大腸菌は 1 夜培養で充分増殖し  $10^9$ /ml に至っていた。一方、ST

Fig. 2 Antibacterial activity of urine before and after administration of 1/2 tablet of sulfamethoxazole-trimethoprim Log number of *E. coli* per ml urine

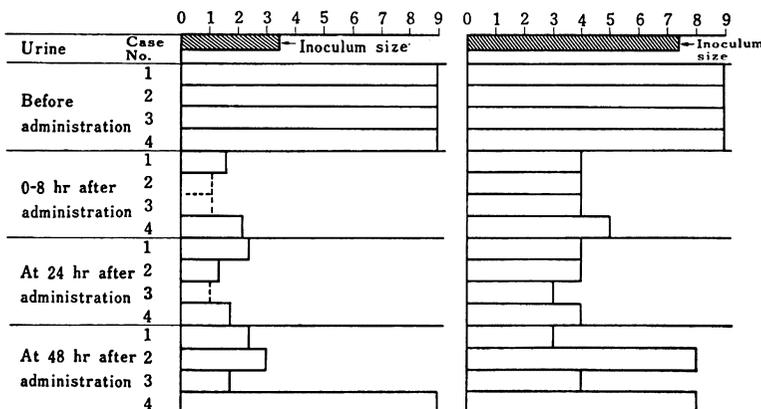




Table 1 Antibacterial activity of diluents of urine after daily continued administration of sulfamethoxazole-trimethoprim at bed time

| Urine* | Inoculum size per ml | Dilution of urine |     |     |     |      |      |      |       |
|--------|----------------------|-------------------|-----|-----|-----|------|------|------|-------|
|        |                      | 1:1               | 1:2 | 1:4 | 1:8 | 1:16 | 1:32 | 1:64 | 1:124 |
| A      | 3×10                 | 0                 | 0   | 6   | 2   | 30   | +    | +    | +     |
|        | 3×10 <sup>8</sup>    | 10                | 6   | 55  | 30  | +    | +    | +    | +     |
| B      | 2×10 <sup>2</sup>    | 0                 | 0   | 3   | 7   | 20   | +    | +    | +     |
|        | 2×10 <sup>8</sup>    | 50                | 100 | 100 | 100 | 200  | 300  | +    | +     |
| C      | 2×10 <sup>2</sup>    | 0                 | 1   | 2   | 11  | 10   | 37   | 300  | +     |
|        | 2×10 <sup>8</sup>    | 100               | 100 | 100 | 200 | 300  | 300  | +    | +     |

\* Urine was obtained 24 hrs after the last administration of the drug.

A : 1/4 tablet per day administered for 2 days. B : 1/4 tablet per day administered for a month. C : 1/2 tablet administered for 2 months. Numbers in the figure indicate the number of colonies of *E. coli* present and +, ++, +++ indicate light, moderate and heavy growth, respectively, when a loop of urine was cultured.

種で 64 倍, 大量接種で 32 倍に尿を希釈しても菌発育抑制がみられた。すなわち ST 内服日数が長くと、短かくとも菌発育抑制制度にはそれほど大きな差はみられなかった。

#### 考 察

尿路感染で、再感染が起りやすいことはよく知られている<sup>1)</sup>。STAMEY ら<sup>12)</sup>は陰前庭に大腸菌群の定着 (colonization) しやすい症例に尿路感染が反復発生する傾向を報告している。この定着菌が尿路に入り感染を惹起する誘因としては性交がもっとも可能性として高い。BUCKLEY ら<sup>13)</sup>は性交前後で尿中菌が 10 倍以上増加したものは被検者の 30% にみられたと述べている。性交以外の因子には加齢、妊娠、さらに排尿の頻度、時期、残尿、その他が指摘されている<sup>14)</sup>。

尿路系に細菌が入る頻度と菌数については BRAN ら<sup>15)</sup>は婦人科手術前に尿道をしぼったり、尿道中に綿棒を挿入することで検討している。このような操作で 24 例中 9 例に、しかもしばしば尿道外口に常在していたと同じ菌が膀胱内にはいることを証明した。この場合の侵入菌数は最高で 10<sup>8</sup>/ml であり菌種は表皮ブドウ球菌であった。大腸菌は 3 名で膀胱内に入っていたが菌数はいづれも 1ml 中 1 個以下であったと報告している。

このように女性では少量ではあるが尿道口の菌が膀胱内に入る機会が多い。そこで反復する尿路感染では常用量を充分投与し治療させてから、少量を長期予防投薬する方法が種々検討されている。予防内服薬としては、ST<sup>5-11)</sup>, NF<sup>5,6,10)</sup>, Methenamin mandelate<sup>8,16)</sup>, または hippurate<sup>9)</sup>, サルファ剤<sup>9)</sup>が用いられてきた。このうち ST<sup>7)</sup>がより有効であったとする報告が多い<sup>5,6,8,10)</sup>。しかしその投与量は研究者により種々で、小児では体重

kg あたり sulfamethoxazole 10 mg および trimethoprim 2 mg<sup>10)</sup>, 成人では 1 錠<sup>9)</sup>, または 1/2 錠<sup>5,8)</sup>を 1 日 1 回就寝時連日内服させ予防に有効であったとしている。さらに 1/2 錠を週 2 回, または 1 錠を週 1 回成人に投与し有効性を認め、前者の有効率のほうが後者のそれより高かったとも述べられている<sup>9)</sup>。これらの予防内服は多くは半年~1 年間連続投与されている。ST 内服では量が多ければ副作用が増加することは当然考えられ、BÖSE ら<sup>17)</sup>は血小板の減少を 55 名中 10 名の小児で観察している。一方、STAMEY ら<sup>5)</sup>は 1/2 錠 1 日 1 回半年ないし 1 年間の内服で、腎、肝、造血機能に異常をみなかったと報告している。いずれにせよ長期内服では少量投与が望ましい。しかし前述の長期 ST 予防内服ではどの治療実験群でも尿中の抗菌力または濃度を測定しておらず、投与量は経験によっている<sup>5-10)</sup>。

本実験では尿道から膀胱への菌侵入は前述の BRAN ら<sup>15)</sup>の示したように少数であることを考慮に入れ、薬剤内服後尿に大腸菌を 10~10<sup>8</sup>/ml 加えた少量接種群と、最悪の場合を考慮した大量 (10<sup>5</sup>~10<sup>7</sup>/ml) 接種群とで抗菌力の消長を観察した。

まず NF では、就寝時内服後翌朝までの尿には強い抗菌力がみられたが、次回就寝時(24時間後)から翌朝までの尿にはまったく抗菌力は認められず、持続が短かい点から予防内服には不利と思われた。実際の患者の予防内服でも本剤は ST より再発予防効果が劣っている<sup>5,6)</sup>。

これに反して ST は少量 1 回内服でもかなり長期間、抗菌力のある尿が排泄されていることを本実験は示した。CATTELL ら<sup>18)</sup>も細菌尿の患者に trimethoprim を投与した時、ABPC, CER, SM, NF 投与時より長期間尿中に菌を証明しなかったと報告している。本実験で

は少数菌に対しては、ST 1/2 錠内服後 48 時間の尿でも充分菌発育阻止力を有していた。72 時間尿では 4 名中 1 名 (No. 4 例) で抗菌力が認められなかったが、他の 3 名ではまだ抗菌力が存在していた。しかし 96 時間の尿中にはいずれの尿にも、もはや抗菌力はなかった。また ST 1/4 錠内服 24 時間後尿までは少量菌に対し 4 名中 4 名とも抗菌力が認められたが、48 時間では 4 名中 1 名 (No. 4 例) に抗菌力が認められなかった。No. 4 例は ST 早期不活者か、尿中に ST 不活物質を有するものか、あるいは ST の腸等からの吸収が不良のためと思われる。早期多量排泄者でないことは、0~8 時間尿でも他の人より抗菌力が低いことから推測され、このことは実際の治療にあたり注意すべきと思われる。個人差のあることから ST 内服開始時、抗菌力が幾日持続するかを測定するのが望ましい。この測定法は内服後尿をミリポア® で滅菌し、一定菌量を加え培養し、菌発育で混濁がでるか否かをみるだけの方法ゆえ簡単に検査できる。

興味あることは、ST を 2 錠投与しても、1/2 錠投与しても、さらに 1/4 錠投与しても、その 8~24~48 時間後尿の抗菌力にほとんど差がみられなかったことである。この機序は不明であるが、この結果からすると、成人の尿路感染に ST 1 日 4 錠を投与するのは過量のように考えられる。生体では尿の膀胱外への流出があるため、抗菌力はさらに増強されよう。RONALD ら<sup>9)</sup>は ST 1/2 錠 1 週 2 回投与で患者 1 年あたり 0.4 回の尿路感染発生を、ST 1 錠 1 週 1 回投与で 1.3 回の発生をみている。1 週間のうち尿中に ST 効力のない日が存在しても感染の機会のないこともあろうし、たとえあっても次回の ST 投与で菌発育阻止がおこり流出されることも考えられる。RONALD ら<sup>9)</sup>の成績はわれわれの試験管内実験の結果からみて充分納得できるものである。

再感染の起った場合、この起因菌は本実験で用いたように ST に著しく感受性の株とは限らない。われわれの使用した大腸菌 NIHJ 株は Sulfamethoxazole 0.4  $\mu$ g/ml と trimethoprim 0.02  $\mu$ g/ml の組合わせが MIC であった。種々抗生剤になるべく耐性の菌株を集め、これらに対する ST の MIC を調べたところ、大部分の菌株は NIHJ 株に対する MIC の 32 倍以内であったことをわれわれは経験している<sup>20)</sup>。ST を 1/2~1/4 錠を 1 日 1 回長期または短期内服後尿は、32 倍に希釈しても抗菌力がみられた。従ってこの尿はかなりの耐性菌にも有効と推測された。また本実験で ST の 1/2 錠 2 カ月間内服、1/4 錠 1 カ月間内服、1/4 錠 2 日間内服後尿いずれでも、抗菌力に著しい差がみられず、ST の連用によって著明な蓄積作用は抗菌力のうえからは認められなかった。

ST の長期予防内服で糞便中または陸前庭の定着菌の減少ないし消失が予防に有利と指摘されている<sup>5,7,19)</sup>。しかし菌が尿路系に入って感染が成立するため、尿自体の抗菌力が最も予防効果に関係すると思われる。また糞便中の菌の ST 耐性化が問題であり<sup>9)</sup>、長期予防中に再発がみられたら ST への感受性検査を行うべきであろう。

ST 予防内服中、再発の起こりにくいことは多くの報告で述べられている<sup>5~10)</sup>。STAMEY ら<sup>9)</sup>はこの内服中止後も再感染率は 56% におさえられたと報告し、SMELLIE ら<sup>10)</sup>は内服中止後、68% の者に反復感染が起らず、内服を行わなかった対照群では 36% に反復感染が起らなかったと報告し有効性を証明している。また腎の瘢痕化を促進する、感染を伴った小児の膀胱尿管逆流現象も予防内服で減少または消失させ得ることが述べられている<sup>2)</sup>。従って現在 ST の予防効果に期待するところは大きい。

本実験の結果からみると、ST 1/4 錠を 1 日 1 回就寝時内服か、ST 1/2 錠を隔日同様に内服するのが合理的と考えられた。投与量、投与間隔をさらに正確に決めるには個人ごとに尿中の抗菌力の持続を測定するのが望ましい。

#### 文 献

- 1) STAMEY, A.: A clinical classification of urinary tract infections based upon origin. *South. Med. J.* 68: 934~939, 1975
- 2) SMELLI, J. M. & I. C. S. NOMAND: Experience of follow-up of children with urinary tract infection. *Urinary Tract Infection*. ed. by O'GRADY, F. & BRUMFITT, W. Oxford Univ. Press, p.123~138, 1968
- 3) HODSON, C. J.: "Chronic atrophic pyelonephritis" or "Infected reflux nephropathy" Infections of the Urinary Tract. ed. KASS, E. & BRUMFITT, W. p.197~200, Univ. Chicago Press, 1978
- 4) 小林章男, 遠藤博志, 安田耕作, 森川二郎, 福井昇, 田中 伸: 女子小・中学生における無症候性細菌尿. *日本医事新報* 2787: 19~25, 1977
- 5) STAMY, T. A.; M. CONDY & G. MIHARA; Prophylactic efficacy of nitrofurantoin macrocrystals and trimethoprim-sulfamethoxazole in urinary infections. *New Engl. J Med.* 296: 780~783, 1977
- 6) RONALD, A. R.; G. K. M. HARDING, R. MATHIAS, C. K. WONG & P. MUIR: Prophylaxis of recurring urinary tract infection in females. *Canad. Med. Ass. J.* 112: 13 s~16 s, 1975
- 7) SMELLI, J. M.; R. N. GRENBERG, A. LEAKEY & W. S. ATKIN: Long-term low-dosage co-trimoxazole in the management of urinary tract

- infection in children. *J. Antimicro. Chemo.* 2 : 287~291, 1976
- 8) HARDING, G. K. M. & A. R. RONALD : A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *New Engl. J., Med.* 291 : 597~601, 1974
- 9) KALOWSKI, S.; R. S. NANRA, A. FRIEDMAN, N. RADFORD, H. STANDISH & P. KINCAID-SMITH : Controlled trial comparing co-trimoxazole and methenamine hippurate in the prevention of recurrent urinary tract infections. *Med. J. Aust.* 1 : 585~589, 1975
- 10) SMELLI, J. M.; G. KATZ & R. N. GRENBERG : Controlled trial of prophylactic treatment in childhood urinary-tract infection. *Lancet II* ; 175~178, 1978
- 11) 藤井充広, 中野 博, 林 陸雄, 仁平寛己 : 女子再発性尿路感染症の再発予防に関する臨床的研究。第27回日本化学療法学会総会, 福岡, 1979
- 12) STAMEY, T. A.; M. TIMOTHY, M. M. MILLAR & G. MIHARA : Recurrent urinary infections in an adult woman. *Calif. Med.* 115 : 1~19, 1971
- 13) BUCKLEY, R. M.; M. MCGUCKIN & R. R. MACGREGOR : Urine bacterial counts after sexual intercourse. *New Engl. J. Med.* 298 : 321~324, 1978
- 14) KUNIN, C. M. : Sexual intercourse and urinary infections. *New Engl. J. Med.* 298 : 336~337, 1978
- 15) BRAN, J. L.; M. E. LEVISON & D. KAYE : Entrance of bacteria into the female urinary bladder. *New Engl. J. Med.* 286 : 626~629, 1972
- 16) 佐藤重明, 小林章男, 坂巻 皓, 布施吉弘, 伊藤達雄 : 反復性尿路感染に対する Hexamin mandelate の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 21 : 1213~1219, 1973
- 17) BOESE, W.; A. KARAMA, G. LINZENMEIER, H. OLBING & P. WELLMANN : Controlled trial of co-trioxazole in children with urinary tract infection. *Lancet II* : 614~616, 1974
- 18) CATTELL, W. R.; J. M. SARDESON, M. B. SUTCLIFFE & F. O'GRADY : Kinetics of urinary bacterial response to antibacterial agents. *Urinary Tract Infection.* ed. by O'GRADY, F. & BRUMFITT, W. p.212~226, Oxford Univ. Press, 1968
- 19) GRENBERG, R. N.; J. M. SMELLI, A. LEAKEY & W. S. ATKIN : Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection : bacteriological aspects. *Brit. Med. J.* 2 : 206~208, 1976
- 20) 小林章男, 高松公毅 : 尿路感染治療剤としての Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の臨床細菌学的検討。 *Chemotherapy* 26 : 329~336, 1978

## ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF URINES AFTER ADMINISTRATION OF SULFAMETHOXAZOLE- TRIMETHOPRIM

AKIO KOBAYASHI and HARUSHIGE KANNO

Clinical Laboratories, Chiba University Hospital, Chiba, Japan

In order to establish a rational dosage and interval of administration of sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) for the prophylaxis of urinary infections, the antibacterial activities against *Escherichia coli* were determined in the urine after administration of the drug. Four healthy male adults were administered dosages of 2, 1, 1/2 or 1/4 tablets of the drug and 100 mg of nitrofurantoin (NF), respectively. Small and large amounts of the organisms were inoculated into the sterilized urine obtained from persons who had taken the above drugs. The inoculated urine samples were cultured overnight, then the number of the organisms was counted to estimate the antibacterial activities.

NF does not seem to be suitable for prophylaxis, because of its short duration of activity in the urine. On the contrary, the activity of ST continued for a long time in the urine, even when administered in smaller dosages. Significant activity was recognized in the urine obtained after administration of 1/2 tablet at 48 hr or 1/4 tablet at 24 hr later. However, there was remarkable individual difference in the duration of activity of urine after that time.

Urine diluted 1 : 16 and 1 : 32 showed almost the same activities against the organisms after the administration of 1/4 tablet of ST per day for a month or just 1/4 tablet per day for 2 days. These facts seem to suggest that the administration of 1/2 tablet of ST at 2 day intervals or 1/4 tablet daily is rational.