

## Tobramycin の外科領域における臨床的検討

山口 晋・樫村 明・毛 受松 寿  
村上 忠重

東京医科歯科大学第1外科

## I. はじめに

抗生物質の開発は、外科手術成績の著しい向上をもたらした。しかし、菌交代症、あるいは、耐性菌感染の問題などが残り、細菌感染に対する対策が100%整ったということとはできない。緑膿菌の院内感染などはその最たるものの一つで、その対策の確立が急がれる。

今回、このような症例において、緑膿菌、グラム陰性桿菌などに、とくに強い抗菌力を有するといわれる Tobramycin (以下 TOB と略記する) を使用する機会を得たので、その使用成績を報告する。

TOB は、米国イーライ・リリー社研究所にて開発された新しい Aminoglycoside 系抗生物質である<sup>4)~5)</sup>。

## II 対 象

外科手術後の創傷感染を主な対象例とし、かつ、CP, ABPC, CET, KM など投与しても、なお、細菌培養が陽性である例を対象とした。問題の性質上、下部消化管手術例が主となった。対象例の原疾患、術式の内訳は Table 1 のとおりで、直腸癌の直腸切断術後の会陰創2例、同腹式前方切除例(ドレーン挿入)3例、同人工肛

門造設後の腹腔内限局性膿瘍1例、直腸重複症(Duplication of the rectum)の直腸切断術後の会陰創1例、直腸癌を合併した大腸ポリポージスによる大腸全切除後の会陰創1例、および、胃癌の胃切B II法後の縫合不全にともなう汎発性腹膜炎兼膿胸1例の計9例である。

## III. 投 与 量

TOB の投与量は3~4 mg/kg/day を基準とし、成人に対し、通常1回80 mg 1日2回筋注を行ない、重症感染症に対しては、1回80 mg 1日3回筋注とした。投与日数は、その効果に応じて5~7日としたが、最長投与例は12日であった。

## IV. 効果判定の基準

1) 創傷の分泌物の減少ないし清浄化した場合、2) 肉芽の良化した場合、3) 解熱が認められた場合、4) 白血球数の正常値に戻る場合、などにより判定し、臨床的に改善を認めると同時に、菌の消失をみても有効(Excellent)とした。さらに、菌の消失を認めなくても、これらの条件の2~3を満足する場合を、やや有効(Good)とした。

Table 1 Results of TOB treatment

No.	Sex	Age	Disease	Organism	Dose/day	Days	Other drugs	Clinical effect	Side effect
1	F	67	Postoperative infected wounds (Carcinoma of the rectum)	<i>Pseudomonas</i>	80 mg x 2	7	5FU	Excellent	GOT↑
2	F	53	" (Duplication of the rectum)	<i>Klebsiella Cloaca</i>	"	7	CET	"	(-)
3	F	68	" (Carcinoma of the rectum)	(-)	"	5	5FU	"	Oppression on the chest
4	M	57	" ( " )	<i>E. coli</i> , GNB <i>Pseudomonas</i>	"	7	(-)	Poor	(-)
5	M	57	" ( " )	<i>Pseudomonas E. coli</i>	"	12	5FU	Good	(-)
6	M	70	" ( " )	<i>Pseudomonas Proteus, E. coli</i>	"	12	(-)	Poor	(-)
7	M	53	" (Polyposis of the colon & Ca. of the rectum)	<i>E. coli</i>	"	7	(-)	Good	(-)
8	F	43	" (Carcinoma of the rectum)	<i>Klebsiella Pseudomonas</i>	"	5	CER NA SFU	Excellent	GOT↑ GPT↑ Al-P↑
9	M	56	Postoperative pyothorax & peritonitis (Carcinoma of the stomach)	<i>Klebsiella Cloaca</i>	80 mg x 3	12	TC	Good	Al-P↑

V. 結 果

TOB 単独使用例は6例で、有効2例、やや有効2例、無効2例であった。他剤を併用した症例2, 8, 9では、有効2例、やや有効1例であった。症例6, 7は、直腸切断術後の会陰創で、膿汁の排出状態が不良であったために、菌が消失しなかったが、症例7では、分泌物の減少がみられ、やや有効と判定された。症例9は、胃切

B II法後の十二指腸断端縫合不全で、急性腹膜炎に膿胸を合併し、再開腹術後に腹膜炎の限局化をはかれなかった症例である。

分離菌別にみると、症例1, 2において、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Cloaca* の消失を認めた。さらに、他の症例では、菌の消失を認めなくとも、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Cloaca* による感染創の臨床的な改善がみられた。

Table 2 Clinical laboratory tests before and after administration of TOB

Case No.	Blood										Liver function						Renal function			
	WBC		Ht (%)		Hb (%)		RBC (x 10 <sup>4</sup> )		Platelet (x 10 <sup>4</sup> )		S-GOT		S-GPT		Al-P-ase		BUN		S-Creatinine	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	4100	2800	40	38	80	80	405	371	15	12	39	102	30	81	49	59	22	17	1.0	1.1
2	9500	10900	43	36	90	85	421	358	20		77	56	63	32	110	112	8	11	0.6	
3	7000	5300	39	37	85	80	378	382	19		24	60	27	36		64	8	6	0.6	0.4
4	5200		42		80		420				26		23		83					
5	5400	5100	42	39	90	80	418	374	30	25	28	28	33	18	131	57		8		0.7
6	5600	6500	33	34			453	350	25		26	24	23	22		78	18	14		
7	4500		32		70		335		17		51	30	33	16	77	47	12	9		
8	8800	4800	39	44	74	97		471			32	276	20	241	60	282	7	5	0.8	0.4
9	10100	8700	42	38	80	76					27	51	27	59	116	261	29	12	1.5	0.9

Fig. 1 Values of WBC, hematocrit and hemoglobin before and after TOB administration

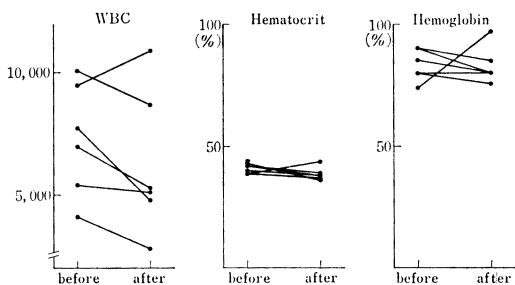


Fig. 2 Values of RBC and platelet before and after TOB administration

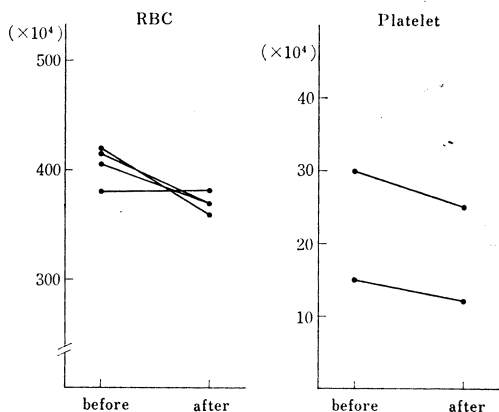


Fig. 3 Values of GOT, GPT and Al-P before and after TOB administration

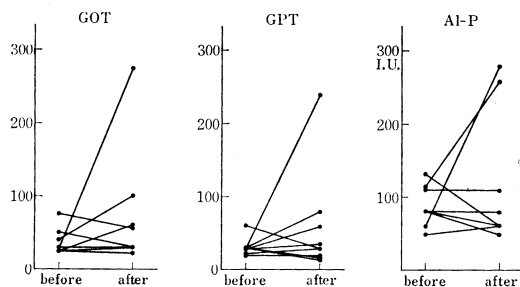
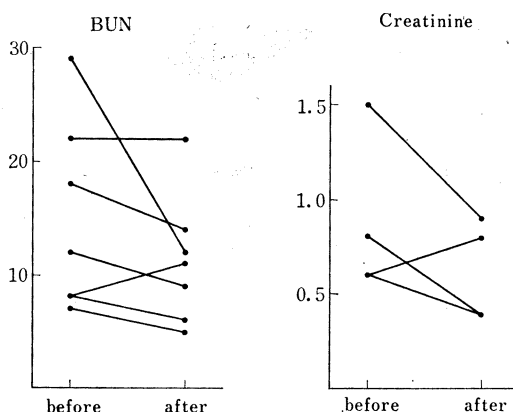


Fig. 4 Values of BUN and creatinine before and after TOB administration



## VI. 副作用

自覚症状では、症例3に胸部圧迫感を認めたが、TOB投与中1回のみで、かならずしもTOBによる副作用とは考えられず、また、他に異常を認めた症例はなかった。

血液検査では、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数については著しい減少をきたしたものはない。白血球数では、症例2で増加したが、臨床的効果は良好であり、創部の菌の消失を認めており、他の症例では、白血球数の正常化を認めた (Table 2, Fig. 1, 2)。

肝機能検査では、症例1, 8, 9でGOT, GPTの上昇、症例8, 9でAl-Pの上昇を認めた。しかし、術後に5FUを併用しており、また、麻酔による副作用ないし輸血などを考えると、かならずしもTOBの副作用とは言えない (Table 2, Fig. 3)。

その後、症例1ではGOT 102→50, GPT 81→60, 症例8ではGOT 276→29, GPT 241→16, Al-P 282→61, 症例9ではGOT 51→35, GPT 59→36, Al-P 261→444と症例9のAl-Pを除いて、正常値に復している。

腎機能検査では、BUNおよびCreatinineで、異常を認めたものはない。症例1では、術前PSP 15分値15%, 2時間値60%と軽度の腎機能障害があったが、TOB投与後、蛋白尿やBUN, Creatinineの上昇は認めなかった (Table 2, Fig. 4)。

聴力検査では、TOB投与前後に検査できたのは6例で、Fig. 5に示される症例4のように、TOBの使用に

より聴力の低下を認めた症例はなかった。腎機能障害のある症例1においては、のちに述べるように、TOBの高い血中濃度を認めたが、TOB使用後の聴力検査では老人性難聴以外に障害は認められなかった (Fig. 6)。

## VII. TOB 血中濃度および尿中濃度

TOB 80 mg 筋注後、血中濃度は1/2, 1, 2, 4, 6時間後に、尿中濃度は2, 4, 6時間後に測定した。測定方法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするDisc plate法により、血中濃度は標準TOBをモニター血清希釈で作成した標準曲線を用い、尿中濃度は標準TOBをPhosphate buffer (pH 8.0) 希釈で作成した標準曲線を用いて測定した。血中濃度は、ほとんどの症例で、TOB投与開始後30分で最高値を示し、3.2~9.17  $\mu\text{g/ml}$ であり、1時間後2.99~9.10  $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、症例1は腎機能障害があり、1時間後の血中濃度は16.6  $\mu\text{g/ml}$ で異常に高く、6時間後も4.0  $\mu\text{g/ml}$ と他とくらべて高く、血中に蓄積する傾向がみられた (Fig. 7)。

尿中濃度は、筋注後2時間で最高値を示し、症例2では656  $\mu\text{g/ml}$ を示し、かつ、6時間後にもかなりの排出がみられた。腎機能障害のある症例1では、2時間後224.2  $\mu\text{g/ml}$ と症例2とくらべて低く、TOBの尿中への排出が悪いものと思われた (Fig. 8)。

## VIII. 考案

外科領域においては、創傷感染の治療には、その状態が大きな比重を占める。TOBの使用に際しても、創傷

Fig. 5 Audiograms of case No. 4 treated with TOB

Case 4 : S.K. 57 yr. M. 51 kg  
TOB 160 mg/day  $\times$  7 ; total 1,120 mg

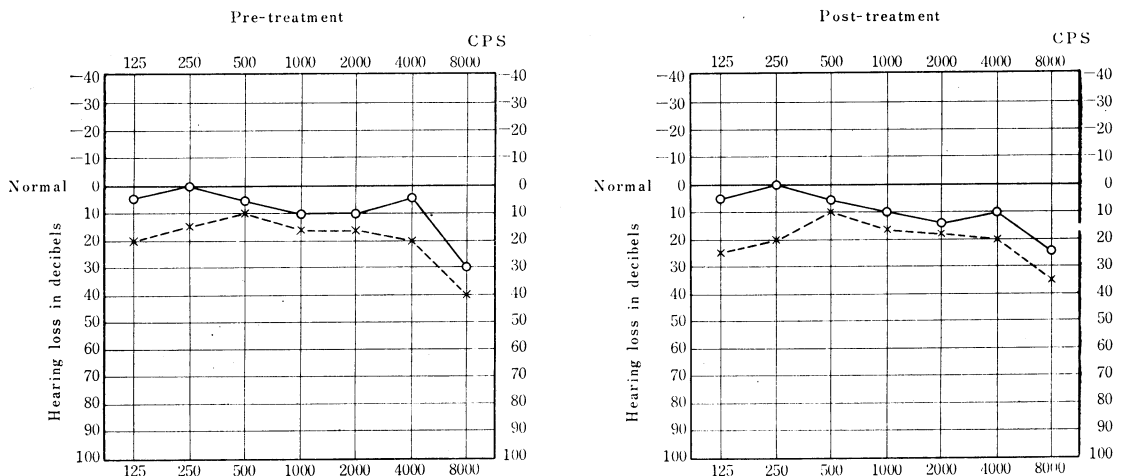


Fig. 6 Audiogram of case No. 1 treated with TOB

Case 1 : M.T. 67 yr. F. 37 kg  
TOB 160 mg/day × 7 ; total 1,120 mg

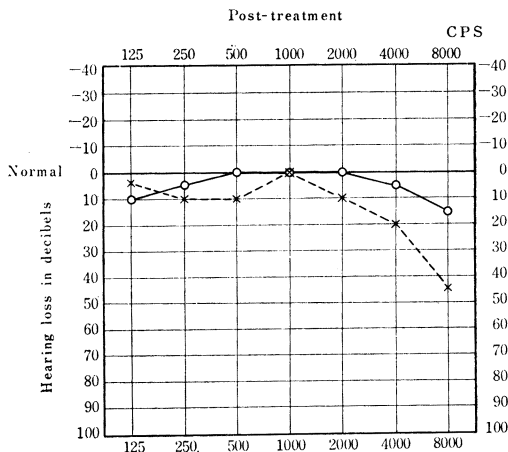
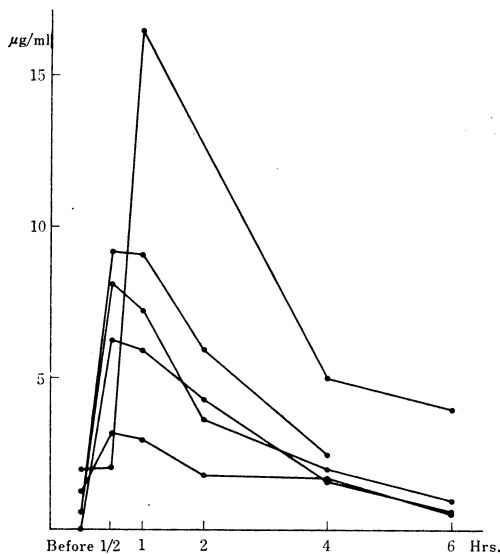


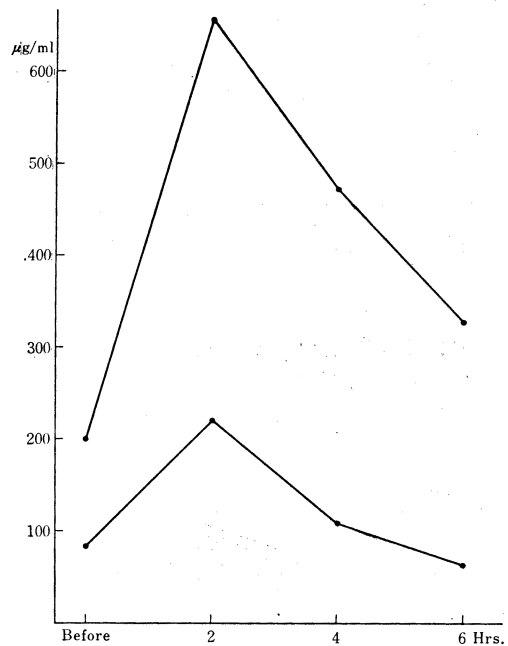
Fig. 7 Serum concentrations of TOB



の膿汁の排出の不良な状態,あるいは,異物の介在は,出現菌の消失を不良にして,かつ創傷の治癒を阻止する。

私どもの症例は,直腸癌,大腸ポリポージス,直腸重複症,胃癌の術後で,CP, ABPC, GET, KM などの投与後も,なお,創傷に細菌の感染を認めた症例であり, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus*, *Cloaca* を検出した。TOB 使用后, 2, 3 の症例において, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Cloaca* の消失を認め,さらに,菌の消失を認めなくとも, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, *Cloaca* による感染創において,分泌物の減少,清浄化,

Fig. 8 Urine concentrations of TOB



解熱などが認められ, TOB はこれら感染症に有効と判断された。

副作用については,すでに多種多様の抗生剤の副作用が問題視されており, Aminoglycoside 系抗生剤においては,第8脳神経障害,腎毒性などが共通に認められている。TOB 使用中,明らかに TOB 使用による副作用と思われる自覚症状はなかった。血液検査,肝機能検査,腎機能検査においては,肝機能検査で Transaminase, や Al-P の上昇を認めた症例が3例あったが,術後であり,5FU など他剤との併用もあり,TOB が原因であるとは断定できない。これら, Transaminase, Al-P 値も著明な上昇を認めず,重篤な副作用の発現はなかった。また,聴力検査で異常を認めた症例はなかった。しかし,すでに動物実験において,耳毒性および腎毒性が認められており,症例1のように,腎機能障害のある症例では,TOB の蓄積する可能性があり,十分注意して使用する必要がある。

## IX. 結 語

外科領域における術後の創傷感染に対して, TOB を使用し,その臨床的検討を加え,つぎのとりの結論を得た。

1) 臨床例9例中,有効4例,やや有効3例,無効2例であった。

2) 分離菌別では, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Cloaca* の

消失をみた。

3) 副作用については、術後であり、かつ他剤併用のため、TOB の副作用は明らかにし得なかった。

4) 血中濃度は、TOB 80 mg 筋注後30分で高値を示し、6時間にてほとんど排出された。

5) 腎機能障害のある症例には十分な注意が必要である。

聴力検査に御協力頂きました、本学難治疾患研究所感覚機能疾患研究部門、阿瀬雄治先生に感謝します。

#### 文 献

- 1) 塩田憲三：抗生物質の現況—特性と問題点を中心として—、Aminoglycoside 系抗生物質。総合臨床 21 (12) : 2841~2848, 1972

2) 石山俊次：外科領域における感染症と最近の化学療法。外科治療 29 (1) : 24~31, 1973

3) 柴田清人、ほか：グラム陰性桿菌症とその対策。外科治療 29 (1) : 32~41, 1973

4) MEYER, R.D.; *et al.* : Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Microbiol. 22(6): 1147~1151, 1971

5) BLACK, H.R.; *et al.* : Preliminary studies with nebramycin factor 6. Antimicrob. Agents & Chemother. 314~321, 1970

6) KLASTERSKY, J.; *et al.* : Comparative clinical study of tobramycin and gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemother. 5(2): 133~138, 1974

## CLINICAL STUDIES OF TOBRAMYCIN IN SURGICAL INFECTIONS

SUSUMU YAMAGUCHI, AKIRA KASHIMURA, MATSUTOSHI MENJO  
and TADASHIGE MURAKAMI

The First Surgical Department, Tokyo Medical and Dental University

Tobramycin was administered to 9 cases of postoperative infections. Although it should be considered that therapeutic effects might be influenced by surgical incision or drainage, excellent result was obtained in 4 patients, good in 3 and poor in 2.

Some abnormal fluctuations of liver functions were noted. But as they might be influenced by operation and other concomitant drugs, these fluctuations could not be considered obviously due to tobramycin. No other serious side effects were observed, but tobramycin should be used carefully in patients with renal disturbance.