

緑膿菌感染のみられた有癭性膿胸例に対する Tobramycin 使用の経験

倉 沢 卓 也・山 本 博 昭

京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科学部

(主任：寺松 孝教授)

は じ め に

トブラマイシン (TOB) は、*Streptomyces tenebrarius* の産生する抗生物質複合体 Nebramycin の Factor 6 であり、緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌、大腸菌などのグラム陰性菌およびブドウ球菌などのグラム陽性菌に対して、強い殺菌作用を有する新しいアミノ配糖体系抗生物質である¹⁾。とくに、緑膿菌に対する抗菌力は他剤に比して優れており²⁾³⁾、また、聴器および腎に対する臓器毒性はゲンタマイシン (GM) より弱いことが報告されている⁴⁾⁵⁾。

最近、我々は、緑膿菌感染を有する気管支膿胸の 1 例に TOB を使用する機会をえ、種々の投与方法ならびに他剤との効果の比較を行なった。一般的に、気管支膿を有する膿胸症例は、その病態からも保存療法は困難ではあるが、各種の抗生剤の使用により、ブドウ球菌や連鎖球菌に代って緑膿菌をしばしば検出する結果となる。しかも、全身状態の低下は、緑膿菌を起炎菌として吸引性肺炎を併発させたり、あるいは根治術の時期を遅らせる原因となることもある。本症例においても、同様の経過をたどり緑膿菌の排出をみるようになったものであるが、本剤の投与により緑膿菌の消失効果に著しい効果がみられたので以下報告する。

症例および検討方法

45才、体重 56 kg の男子で、約 20 年間、ビルの解体作業に従事しており、珪肺症の認定を受けている。昭和 45 年 9 月左自然気胸を発症、同月左開胸術を施行したが、術後血胸を生じ、これに対する処置を拒否したため、放置していた。

約 3 年後の昭和 48 年 8 月 31 日、突然 39℃ の発熱とともに、膿性血痰を大量に咯出し、気管支膿形成が考えられた。同時に、右上肺野に吸引性肺炎の所見が認められている。

以後、保存的療法を行ない、肺炎所見は軽快したが、体位に関連した血痰は持続し、さらに、CEX 服用後の肝機能障害も認められるようになった。

根治術を目的に、昭和 49 年 1 月中旬本院に転院した。転院時諸検査成績は Table 1 のとおりである。

Table 1 Laboratory tests before TOB therapy

RBC	412 × 10 ⁴ /mm ³
WBC	9300/mm ³
Ht	41 %
GOT	84 u
GPT	146 u
BUN	10.8 mg/dl
A/G	0.62
% VC	55.7
FEV _{1.0} %	92.2

喀痰中ならびに膿胸腔内から緑膿菌が検出され、TOB 試用の機会を得たので、下記の目的で効果を検討した。

- TOB 単独使用による緑膿菌の消長。
- 他剤 (DKB ならびに SBPC) との効果比較。
- TOB 全身投与だけと局所療法の併用効果についての比較。

検討方法：患者は入院患者であり、使用期間中の全身状態を常時観察するとともに、随時、GOT, GPT, BUN, 一般血液検査を行なうとともに、喀痰中ならびに根治術の術前処置として施行した膿胸腔開放療法後は、創部ガーゼから菌の検出を行なった。感受性の程度は、ディスク法によるゲンタマイシン (GM) のそれを示標として代用するとともに、MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。

聴力検査は、京都大学医学部耳鼻科に依頼し、使用前後と比較した。

なお、TOB 局所投与としては、開放創中に TOB 60 mg を注入した。

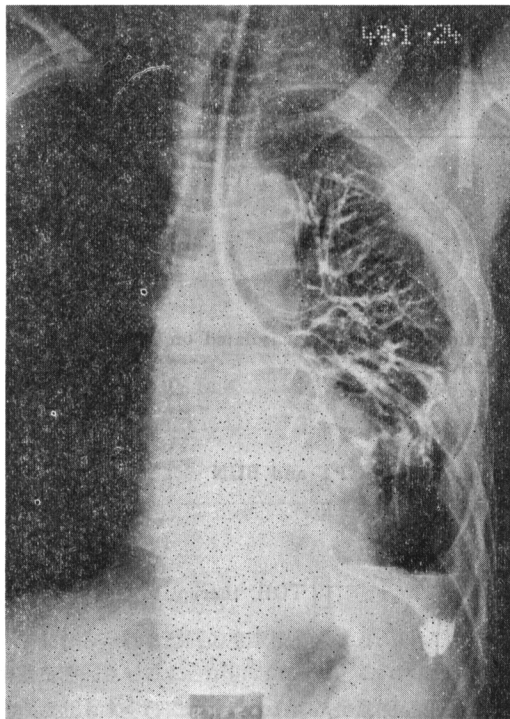
成 績

臨床経過：

入院後の気管支造影では、Fig. 1 に示すように、拡張した B₄ から膿胸腔と交通する気管支膿が認められる。

そこで、昭和 49 年 2 月 12 日、左第 6、7 肋骨を背側

Fig. 1 Bronchography before TOB therapy



で切除し、膿胸腔を開放にすることにより、腔内および肺実質の炎症を消滅せしめることとした。

膿胸腔開放後は、血痰咯出は止まり、全身状態は著明に改善されたが、抗生剤投与との関連によると思われる一過性の肝機能検査上での異常値は断片的に認められた。

膿胸腔開放により、膿胸腔内の廓清が十分となった5

月14日、筋肉弁充填術、気管支瘻の閉鎖を試みた。現在、なおわずかな遺残死腔が存在しており、近く二次の筋充などを考慮しているが、TOB 試用の期間中は発熱などを特に認めていない。

緑膿菌の推移：

Fig. 2 は、TOB 単独使用（2月5日～20日迄の期間、この間に膿胸腔開放を行なった）、SBPC 使用後 TOB 使用（3月15日～23日）、DKB 使用後 TOB 使用（5月4日～18日）の各期の TOB 使用法と主たる喀痰中検出菌の程度とその推移を示したものである。TOB 単独使用時（第1回投与時）には、開放療法による機械的な浄化も考えられるが、使用終了時には、緑膿菌は完全に消失した。また、DKB 使用後 TOB 使用時（第3回投与時）には、局所撒布を併用したが、TOB 使用後、速やかに緑膿菌は消失している。SBPC 使用後 TOB 使用時（第2回投与時）には、使用期間が他の投与期間にくらべ約半分であり、投与中止時にはなお少数の緑膿菌が検出されている。

DKB, SBPC の緑膿菌に対する効果は、我々の使用した投与量では、前者でやや有効、後者では無効と考えられ、いずれも、この後の TOB 使用により著明な効果が得られた。ただし、TOB は連鎖球菌にはまったく効果がなく、第2、3回投与時のように、緑膿菌の減少にともない増加を示す傾向がみられた。

検出緑膿菌の感受性検査ならびに MIC：

TOB の感受性検査用ディスクがないため、GM のそれを代用し、各時期における検出緑膿菌の GM に対する感受性テストを施行した (Fig. 3)。全経過中、GM に対し強度の感受性を有しているが、3月22日検出した菌についての MIC では、TOB 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, GM 6.25 $\mu\text{g}/$

Fig. 2 Bacteriological effects of TOB therapy

Numbers of *Ps. aeruginosa*, α -*Streptococcus* and *Neisseria* isolated from sputum of a patient with empyema thoracis were decreased by TOB therapy.

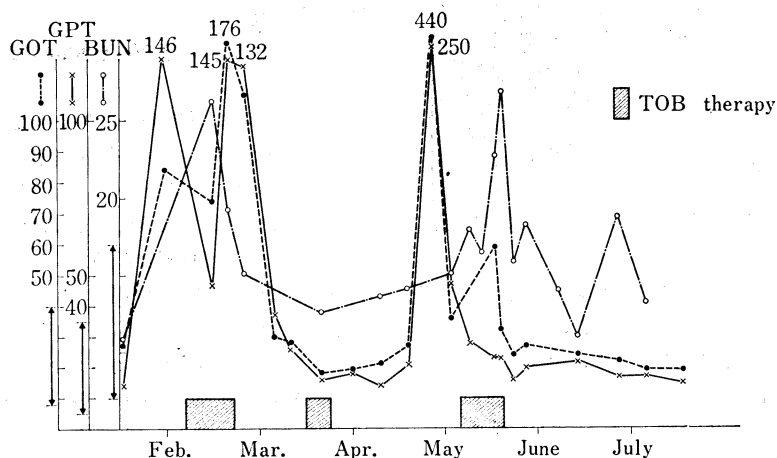
	1 st.					2 nd.					3 rd.				
	80 mg×2 14 days					60 mg×3 8 days					60 mg×3 14 days				
	TOB					TOB					TOB				
						6 g 10 days					100 mg 7 days				
						SBPC					DKB				
<i>Ps. aeruginosa</i>	+	+	+	+	-	+	+	±	±		+	+	±	±	-
α - <i>Strept.</i>	+	+	+	+	+	-	-	+	+		-	-	+	+	-
<i>Neisseria</i>	+	+	+	+	-	-	-	+	+		-	-	+	+	-

Fig. 3 Disc susceptibility of *Ps. aeruginosa* isolated from sputum of a patient with empyema thoracis

Therapy	TOB			SBPC	TOB			DKB			TOB		
Date	Feb.			Mar.	※			Apr.			May		
Disc	8. 9.	12. 13.		6.	20.	22.	29.	17. 18.			4.	7.	25. 31.
GM	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##
KM	##	##	##	+	-	-	-	+	+		+	+	
CP	+-	-	-	-	+	-	-	-	-		-	-	-
PC	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-

* MIC values of GM, DKB and TOB against *Ps. aeruginosa* isolated on March 22 were 6.25, 3.13 and 1.56 μ g/ml respectively.

Fig. 4 Relations between TOB therapy and GOT, GPT and BUN



ml であり、この点から、TOB は GM にくらべ、より有効であることが考えられた。

副作用：

Fig. 4 は、全期間の GOT, GPT ならびに BUN の経過を示したものである。TOB 使用により断片的に GOT, GPT の上昇を認めたが、いずれも一過性であった。BUN も軽度の上昇を認めたが、投与中止により回復している。

血液成分に関する異常は、とくに認められず、一過性の膀胱炎併発時、白血球数の一時的増加がみられた程度である。

聴力障害に関しては、自覚的には異常なく、使用前後のオーディオメーターによる測定では、Fig. 5 に示すように、使用前から職業性難聴の所見を有しており、TOB 使用後、高音部の低下がややみられるが有意と考えられ

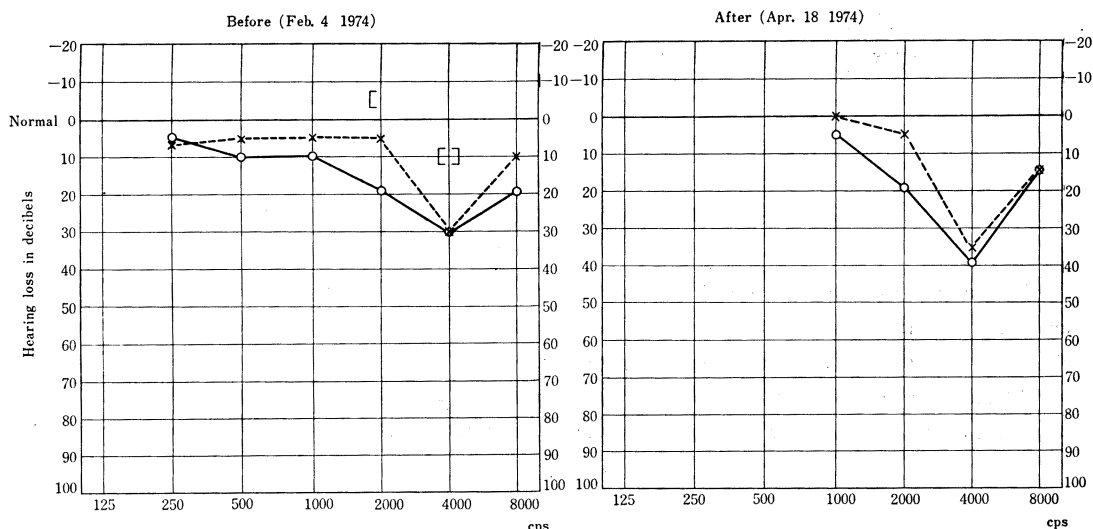
ない。

考 案

これまで、緑膿菌感染に対する抗生剤として、いくつかの薬剤が使用されていたが、その副作用の面から、使用し難い抗生剤の一つと考えられているようである。さらに、一面では、緑膿菌感染症自体が、臨床的に大きな問題でなく、全身状態の改善等で自然に緑膿菌の消失をみることも、日常臨床においてよく経験することである。

しかし、いっぽう、膿胸腔開放療法や空洞切開術の開放創面に緑膿菌が感染し、治療期間を長期化させ、しかも各種抗生剤に抵抗を示すことから、開放療法の欠点の1つとしてもあげられてきた⁶⁾。しかし、今回の TOB 試用の経験は、これまでの抗緑膿菌剤に対する考えを改

Fig. 5 Audiograms before and after TOB therapy



めるに値するものである。

すなわち、約2週間の全身投与により、ほぼ完全に緑膿菌を消失させることが可能であり、これは類似薬剤の効果よりもすぐれていた。さらに、全身投与と局所投与を併用することにより、いっそう早期に菌消失がみられた。このことは、膿胸腔開放療法中の緑膿菌感染の問題が今後問題とならなくなるのではないかと考えさせる。

しかも、憂うべき副作用もなく、間歇的投与を行なったにもかかわらず、感受性の程度に変化はみられなかったこと、他剤に比較してそのMICが著明に低いことは、緑膿菌に対するTOBの効果がすぐれていることを裏付けるものであろう。

結 論

有癰性膿胸で、緑膿菌感染のみられた45才男子の1例に、TOBを間歇的に3期間にわたって投与し、各時期ともに著効をあげた。

また、その効果をDKB, SBPCと比較したが、TOBがより有効であった。

しかも、副作用の面において特記すべきものはなく、有癰性膿胸の開放療法中における創面の緑膿菌感染は、より短期に治療しうようになったと考えられる。

付記：本症例に用いたトブラマイシンは、塩野義製薬の御好意により供与されたものである。

文 献

1) WICK, W.E. & J.S. WELLES: Nebramycin, a new

broad-spectrum antibiotic complex IV. *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 341~348, 1967

- 2) WAITZ, J.A.; E.L. MOSS JR., C.G. DRUBE & M.J. WEINSTEIN: Comparative activity of sisomicin, gentamicin, kanamycin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2(6): 431~437, 1972
- 3) KARNEY, W.; K.K. HOLMES & M. TURCK: Comparison of five aminocyclitol antibiotics *in vitro* against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(3): 338~342, 1973
- 4) WELLES, J.S.; J.L. EMMERSON, W.R. GIBSON, R. NICKANDER, N.V. OWEN & R.C. ANDERSON: Preclinical toxicology studies with tobramycin. *Toxicol. & Applied Pharmacol.* 25: 398~409, 1973
- 5) BRUMMET, R.E.; D. HIMES, B. SAINES & J. VERNON: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. *Arch. Otolaryng.* 96: 505~512, 1972
- 6) 沢村 献児, ほか: 有癰性膿胸に対する根治手術—われわれの方針とその問題点—。 *胸部外科* 25: 305, 1972

CLINICAL EFFECT OF TOBRAMYCIN IN A CASE OF EMPYEMA THORACIS WITH *PSEUDOMONAS* INFECTION

TAKUYA KURASAWA and HIROAKI YAMAMOTO

Chest Disease Research Institute, Kyoto University.

Department of Thoracic Surgery (Head: Prof. T. TERAMATSU)

Tobramycin was admitted as a trial to a 45 years old patient with empyema thoracis and *Pseudomonas* infections. It was observed that tobramycin was more effective than 3', 4'-dideoxykanamycin B or sulbenicillin and side effect of tobramycin was not significant.

Although *Pseudomonas* infections on the surface of the pleural space have been considered as one of a weak point of the open treatment for the empyema thoracis, this problem will be solved by tobramycin treatment.