

複雑性尿路感染症に対する Tobramycin の臨床効果に関する検討

水戸部 勝幸・寺田 雅生・西尾 彰
宮本 慎一・生垣 舜二・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科
(主任：熊本悦明教授)

1 はじめに

米国イーライ・リリー社研究所で開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質である Tobramycin (TOB) は、*Pseudomonas aeruginosa* をはじめとする薬剤抵抗性の強いグラム陰性桿菌に対し、Gentamicin に劣らぬ強い抗菌力を示すといわれている⁷⁾⁸⁾。とくに、腎集中性の強い傾向を示す本剤は、近時増加の傾向を示す難治性尿路感染症に対し有効であることが充分予想される。

今回、我々は複雑性尿路感染症を中心とする臨床治験に本剤を使用して、良好な成績を得たので、若干の基礎的検討結果とともに報告する。

2 抗菌力 (in vitro)

材料および方法：尿路感染症患者尿から分離保存してある *Pseudomonas aeruginosa* 39 株について、Tobramycin (TOB), Dideoxykanamycin B (DKB), Gentamicin (GM), Kanamycin (KM) の抗菌力 (MIC) を測定し、各薬剤の抗菌力を比較した。

MIC は、化学療法学会標準法⁹⁾で測定した。増菌用培地は H.I.B. (Eiken) を用い、37°C、18 時間培養の 1% 菌量を接種菌液として点状接種した。感受性測定用平板は pH 7.2 H.I.A. (Eiken) を用い、菌接種 18 時間後 (37°C) に MIC を判定した。

また、Tobramycin と Carfecillin (Fujisawa K.K.) の抗菌力相乗効果の有無を検討した。供試菌は臨床分離株である *Pseudomonas aeruginosa* S46803 株を使用し Box 法で検討した。MIC 測定法は上述したとおりである。

結果：Tobramycin の MIC は、 $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ をピークとした。これは、ピークをそれぞれ $0.78 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$ とする DKB や GM よりも低く、MIC の範囲も上限が 2 者よりも低かった。KM とはいずれも著しい差がみられた (Fig. 1)。

KM, GM, DKB おのおの本剤の相関をみると、

Fig. 1 Antibacterial activity of TOB, DKB, GM and KM against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* (39 strains)

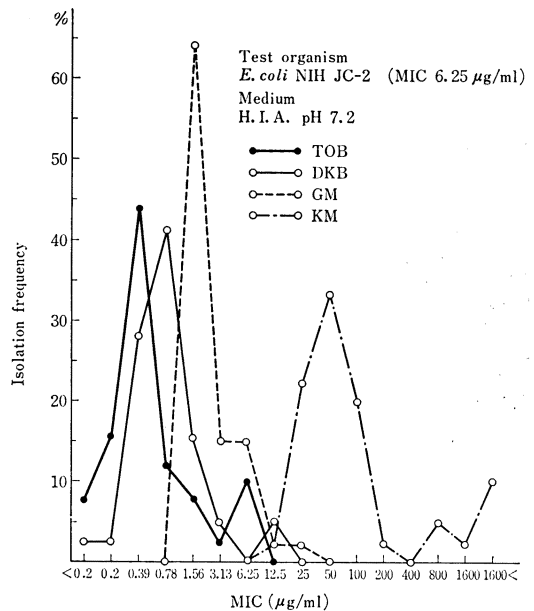


Fig. 2-a, b, c に示したとおり、KM とはまったく相関せず、GM とも相関はみられなかったが、DKB とはその傾向がみられた。

各菌株に対する抗菌力の比較をみると、TOB 対 KM ではすべての株に対し TOB は低い MIC を示し、TOB 対 GM では 39 株中 36 株まで TOB のほうが低く、2 株が同一 MIC で、残りの 1 株だけが TOB の MIC が高かった。TOB 対 DKB の比較では、TOB のほうが低い MIC を示したものが 23 株、同一 MIC 8 株、高い MIC のものが 8 株であった。

TOB と Carfecillin の *Pseudomonas aeruginosa* に対する相乗効果は、あまり強いとはいえないが認められた (Fig. 3)。

Fig. 2-a Correlogram of susceptibility between TOB and KM against *Pseudomonas aeruginosa* 39 strains

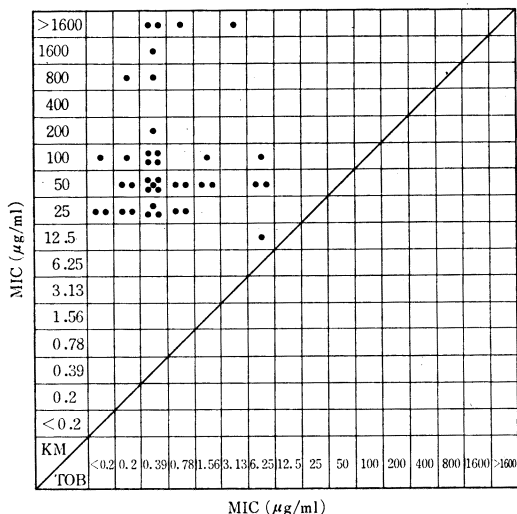


Fig. 2-c Correlogram of susceptibility between TOB and DKB against *Pseudomonas aeruginosa* 39 strains

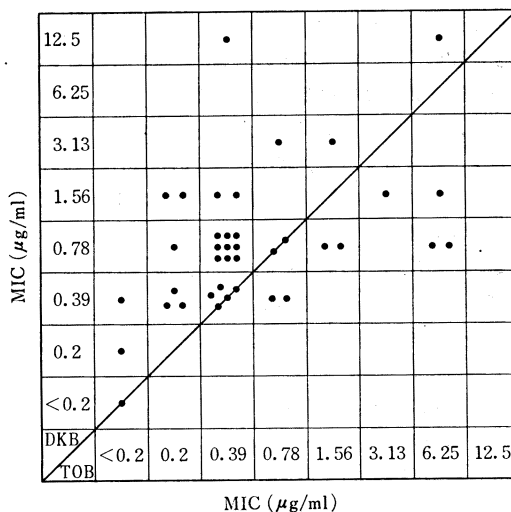


Fig. 2-b Correlogram of susceptibility between TOB and GM against *Pseudomonas aeruginosa* 39 strains

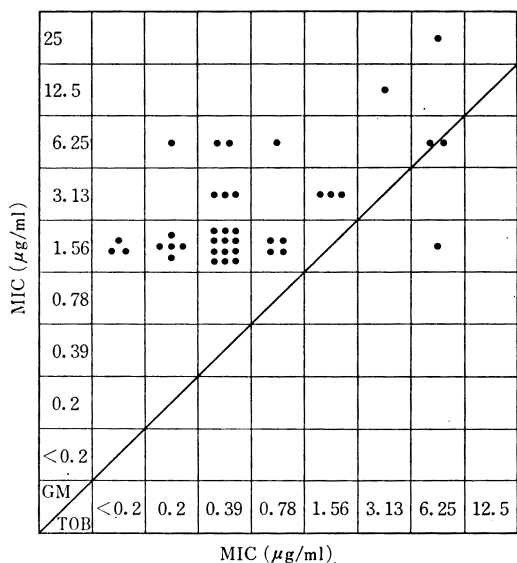
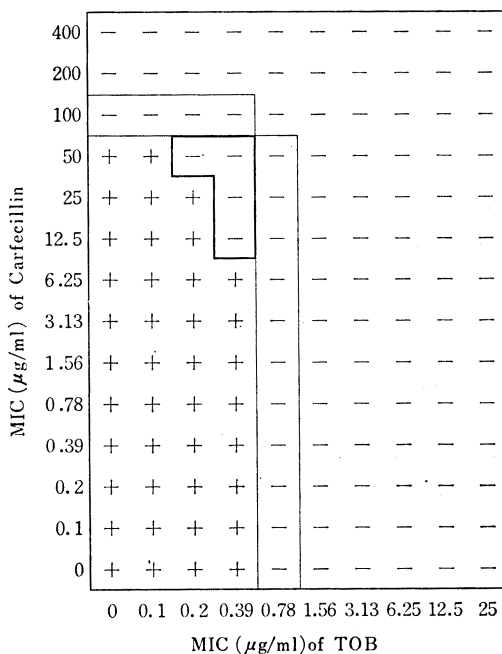


Fig. 3 Synergism of Tobramycin with Carfecillin against *Pseudomonas aeruginosa*

Test organism: *Pseudomonas aeruginosa* S46803,
Medium: H. I. A. pH 7.2



3 臨床的検討

対象および方法：複雑性尿路感染症10例と術後感染予防の1例を加えた計11例を対象とした。疾患の内容は、下部尿路感染症として恥骨上式前立腺摘出術後膀胱炎4例、上部尿路感染症として腎盂腎炎6例であるが、腎盂腎炎は尿路結石摘出術後3例、腎外傷後1例、回腸導管

1例、長期臥床による臀部褥瘡を合併した1例である。投与方法は、Tobramycin 1日 160 mg を12時間ごと分2回筋注した。投与期間は6日から15日間で、総量

960 mg から 2,400 mg であった。

本剤投与の臨床経過として、尿所見、腎機能、肝機能(血清トランスアミナーゼ)、末梢血白血球数、体温の変化のほか、聴神経、前庭神経機能に關与する症状、尿道膀胱症状の変化、筋注部位の疼痛、発赤、硬結、アレルギー反応、胃腸症状などの有無を觀察した。

なお、腎機能検査法には、血中尿素窒素、血清クレアチニン、フィッシュバーグ尿濃縮試験のほか、実施可能であった PSP 排泄試験(15分値)、24時間クレアチンクリアランスまたは PSP₆₀²⁾ のいずれか1つを採用した。

効果判定法は、複雑性尿路感染症に關する薬剤効果の判定基準として、以下のスコア法によった。スコアは、つぎの3項目の改善度に応じて点数を与えて、その総合点で決める。

- 1) 発熱: 解熱4, 改善2, 不変0。
- 2) 尿中細菌(培養): 消失2, 減少1, 不変0。
- 3) 尿中白血球数: 消失2, 減少1, 不変0。

ただし、菌交代は尿中細菌の減少と同程度とする。

著効: 8, 有効: 7~5, やや有効: 4~3,
無効: 2~0。

結果: 複雑性尿路感染症患者10例中著効3, 有効7で、術後感染予防の1例を加えて、11例全例(100%)が有効であった。

上部尿路と下部尿路、あるいはカテーテル留置施行群と非留置群、また菌種や薬剤感受性などの間で有効性に差異があるかどうかを検討するには、症例数、検査とも不充分のため不明であった(Table 1)。

つぎに、臨床症状や検査所見の経過についてみると、Table 2に示したとおり、尿所見、菌の消失程度に明確な差異を生じさせたとと思われる因子は認めなかった。

起炎菌の変化は、治療経過中に2株(Case 4, 9)にみられ、それぞれ同定不能 GNR および *Proteus mirabilis* であったが、いずれも陰転化した。

投与終了後に検出された4株(Case 2, 5, 6, 8)はそれぞれ *Staphylococcus epidermidis* 1株, *Proteus mirabilis* 2株, 同定不能 GNR 1株で、*Staphylococcus epidermidis* は 2.2×10^3 /ml と菌数も少なく Contamination と考えられたが、他の3株はいずれも有意の菌数を示した。

S-GOT, S-GPT の異常上昇、腎機能の異常低下、白血球数の異常増減はなく、体温は全例正常化した。自覚症状は2例の下部尿路感染症(Case 1, 2)においてわずかながら残存した。

副作用と認められる明らかな症状は1例もなかったが、注射後1時間位ごく軽度のめまいを訴えた例(Case 2)があった。しかし、無処置のまま4~5回注射を続けて経過をみているうちにまったく症状は消失し、無事

治療を完了することができた。

4 考 案

複雑性尿路感染症は、尿路の生理的機能や形態に異常をきたしているため、抗生物質が病巣に到達し難く、細菌の増殖そのものにも好都合な条件があらかじめ形成されている。さらに、本疾患群の起炎菌は急性単純性尿路感染症のそれにくらべ、薬剤抵抗性の菌が多いため³⁾⁴⁾⁵⁾、複雑性尿路感染症は、同時に難治性であることが多い。

このような複雑性尿路感染症の治療に有効な薬剤は少ないが、Tobramycin は1回 80 mg 1日2回投与方法で10例とも良好な成績を示した。これらの疾患の治療に關与する諸因子のうち、まず、本剤の体液内濃度と起炎菌のMICの2点から検討してみたい。BLACK ら⁶⁾の報告によると、平均 1.14 mg/kg を1回筋注したばあい、1時間後の血中濃度が 2.68 μg/ml であり、2時間後でもなお 1.86 μg/ml を維持していた。また、尿中濃度は最初の6時間の平均が 54.1 μg/ml であったという。当科における11例の治療症例中、体重の最高重量は 62.5 kg であるから、少なくとも 1.28 mg/kg 以上の量を筋注したことになり、同程度以上の血中、尿中濃度が得られたと考えられる。

また、Tobramycin は *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* などに強い抗菌力を示すが、*E. coli*, *Proteus species* にはこれらよりやや劣るといふ(TRAUB ら⁷⁾, DIENSTAG ら⁸⁾)。

著者らの検討では、*Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は、保存株の場合、0.78 μg/ml までのMIC累積率は79%であった。また、今回の治験例からの新鮮分離株の場合にもMICは0.2 μg/ml~1.56 μg/mlであった。すなわち、いずれも血中・尿中濃度よりも低いMICであり、このことが良好な臨床成績を示した因子として重要であろう。

他の菌種においても、多くの場合、尿中濃度と比較すれば、MICはそれを超えることは少ない。しかし、尿中濃度とMICだけでは臨床効果を説明することが不可能な場合がしばしばみられる。Table 2で示したように、最初に検出された菌と異なった菌が検出された6株のうち、*Proteus species* が3株も含まれていた理由の1つとして、Tobramycin の抗菌力が *Proteus* にはそれほど強くないという点を挙げることができようが、Case 6は腸管利用代用膀胱を使用し、Case 5, 9の2例は留置カテーテル施行中という、疾患の特殊性も考慮しなければならぬであろう。

留置カテーテル施行者に対する化学療法成績は悪い

Table 1 Clinical results of complicated urinary tract infection and chemoprophylaxis with TOB

Case	Diagnosis	Organism	Sensitivity GM* TOB**	Daily dose x days	Indwelly catheterisation	Effectiveness				Side effect
						Excellent	Good	Fair	None	
1	Cystitis after supra-pubic prostatectomy	<i>P. aeruginosa</i> (5.2×10^8 /ml)	+	160 mg x 7	-		○			-
2	Cystitis after supra-pubic prostatectomy	G NR (6.1×10^6 /ml)	+	160 mg x 7	-		○			-
3	Cystitis after supra-pubic prostatectomy	G NR (7.2×10^7 /ml)	+	160 mg x 7	-	○				-
4	Cystitis after supra-pubic prostatectomy	<i>P. aeruginosa</i> (6.3×10^8 /ml)	+	160 mg x 7	-		○			-
5	1) Pyelonephritis 2) Lt. renal stone 3) Neurogenic bladder	G NR ($>10^5$ /ml)	+	160 mg x 15	Transurethral		○			-
6	1) Pyelonephritis 2) Ileal conduit	<i>Pr. vulgaris</i> ($>10^5$ /ml)	++	160 mg x 8	-		○			-
7	Pyelonephritis after renal injury	<i>E. coli</i> ($>10^5$ /ml)	+	160 mg x 6	-		○			-
8	Acute pyelonephritis after ureterolithotomy	<i>P. aeruginosa</i> ($>10^5$ /ml)	+	160 mg x 6	-		○			-
9	Pyelonephritis after pyelolithotomy	<i>P. aeruginosa</i> ($>10^5$ /ml)	+++	160 mg x 8	Nephrostomy		○			-
10	1) Pyelonephritis 2) Decubitus of hip	G NR ($>10^5$ /ml)	+	160 mg x 11	-		○			-
11	Lt. renal calyceal diverticulum with stone	-		160 mg x 10	-		○			-

* : Disc ** : MIC (μ g/ml) Δ : Not measured

Table 2 Clinical and laboratory findings before and after administration of TOB

Case	Urinalysis WBC/Org.		Isolated organism		Transaminase S-GOT/S-GPT		Renal function BUN/S-Creatinine		Osmol. of urine* / †		Blood Leucocytes		Clinical symptom and body temperature	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 77 y. ♂	+++ ++	+ +	<i>P. aeruginosa</i> → 5.2 x 10 ⁶ /ml	Negative	81 77	41 44	11 ⊖	11 ⊖	624 69	P ₆₀ → 711 70	8300 →	9300	++ →	±
2 56 y. ♂	15-20 ++	0-4 -	GNR → 6.1 x 10 ⁶ /ml	<i>S. epidermidis</i> 2.2 x 10 ⁷ /ml	46 44	47 39	11 ⊖	9 ⊖	537 143C	→	6400 →	7100	+ →	±
3 56 y. ♂	20-30 +++	- -	GNR 7.2 x 10 ⁷ /ml	Negative	73 62	72 50	10 ⊖	10 ⊖	633 143C	→	7200 →	6600	+ →	-
4 63 y. ♂	+++ -	0-5 ±	<i>P. aeruginosa</i> → 6.3 x 10 ⁸ /ml	Negative	56 16	74 25	14 ⊖	10 ⊖	⊖ P ₁₅	→	8100 →	6600	+ →	-
5 22 y. ♂	10-20 +	2-3 +	GNR >10 ⁵ /ml	<i>Pr. mirabilis</i> >10 ⁷ /ml	20 25	17 22	18 1.2	15 1.3	601 10 ¹⁵	→	15300 →	8100	38.5°C →	36.9°C
6 65 y. ♂	5-6 +	- -	<i>Pr. vulgaris</i> >10 ⁷ /ml	<i>Pr. mirabilis</i> >10 ⁷ /ml	27 18	23 11	13 0.9	12 1.0	566 ⊖	→	9800 →	8200	37.6°C →	36.5°C
7 30 y. ♂	+++ ++	- -	<i>E. coli</i> >10 ⁵ /ml	Negative	70 17	26 26	14 0.9	16 1.3	831 299C	→	⊖ →	⊖	38.3°C →	37.0°C
8 34 y. ♂	10-15 ++	2-3 +	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁵ /ml	GNR >10 ⁵ /ml	39 17	32 17	20 1.0	19 1.2	920 116C	→	6700 →	6300	37.8°C →	36.6°C
9 32 y. ♀	10-20 +++	0-1 -	<i>P. aeruginosa</i> → >10 ⁵ /ml	<i>Pr. mirabilis</i> >10 ⁵ /ml	52 25	35 9	11 0.8	5 0.5	828 75 ⁶⁰	→	⊖ →	⊖	38.4°C →	36.5°C
10 70 y. ♂	+++ +	10-15 +	GNR >10 ⁵ /ml	Negative	146 42	52 24	31 12	20 1.5	⊖ ⊖	→	11600 →	8400	38.6°C →	36.5°C Plus discharge from decubitus → decreased
11 55 y. ♀	3-4 -	- -	Negative	Negative	21 14	36 32	14 ⊖	16 ⊖	⊖ P ₁₅	→	12500 →	5700	No fever-up	

B : Before administration

A : After administration

* : Maximum concentration of Fishberg test

† : P₁₅ = value of PSP₁₅, P₆₀ = PSP₆₀, C = 24 °Ccr.

⊖ : Not examined

ことが多い。Case 5は、尿所見の改善、解熱などを加味して効果有りとして判定したが、有意の菌数で菌交代がみられたことは、成績が必ずしも良好だったとはいえないであろう。

このような症例には、Tobramycin と他剤との併用療法も検討していく必要があると思われる。アミノ配糖体系抗生物質と合成ペニシリンの併用療法が有効であるという報告⁹⁾をみるが、著者らは Tobramycin と Carfencillin の併用効果を *in vitro* でみたところ、不十分なから協力効果があるという結論を得た。*In vitro* におけるこの種の実験にはまだいくつかの問題が残されており、今後も検討を重ねていく必要がある。

副作用は、アミノ配糖体系抗生物質である以上、とくに聴神経、前庭神経、腎機能に対する障害を考慮しなければならないが、腎機能障害のない症例では、1日投与量 160 mg では、長期連続投与も不可能ではないと考えられる。

5 結 語

1. *Pseudomonas aeruginosa* 39株に対する Tobramycin の抗菌力は、Gentamicin, Dideoxykanamycin B, Kanamycin のそれより強く、MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の範囲にあり、ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、0.78 $\mu\text{g/ml}$ までの累積率は 79% であった。

2. Tobramycin と Carfencillin の併用効果は、*Pseudomonas aeruginosa* を使用した *in vitro* の実験で相乗効果ありと考えられた。

3. 複雑性尿路感染症10例、術後感染予防の1例に対し、Tobramycin を1日 160 mg、分2回筋注したところ、100%の有効率であった。

4. しかし、菌交代をおこした症例が3例みられ、尿路の解剖学的条件やカテーテルの留置などを行なっている例における感染症の改善は必ずしも充分であるとはいえないようであった。

5. 副作用と明らかに認められた例は1例もなく、注

射部位の疼痛は少なく、発赤・硬結等の異常もみとめられなかった。

文 献

- 1) 小酒井 望, ほか: 化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 2) 古屋聖児, 田宮高宏, 熊本悦明: 血漿 PSP 減衰率 (PSP Index) および血漿 PSP 60 分値 (PSP₆₀) の臨床的検討. *日泌尿会誌* 63: 626~640, 1972
- 3) 熊本悦明, 島村昭吾, 水戸部勝幸, 藤田征爾, 永井竜男: 泌尿器科領域における病巣分離菌と耐性菌; 最近5年間の年次変遷. 第17回日本化学療法学会東日本支部総会 (昭和45年10月)
- 4) 熊本悦明, 島村昭吾, 水戸部勝幸, 井川欣市: 尿路感染症に対する Aminodeoxykanamycin の効果検討. *Chemotherapy* 19: 294~298, 1971
- 5) 熊本悦明, 水戸部勝幸, 西尾 彰: 尿路感染症分離 *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* を起炎菌とする原疾患別薬剤耐性の検討. 第20回日本化学療法学会総会 (昭和47年6月)
- 6) BLACK, H.R. & R.S. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 314~321, 1970
- 7) TRAUB, W.H. & E.A. RAYMOND: Evaluation of the *in vitro* activity of tobramycin as compared with that of gentamicin sulfate. *Applied Microbiology* 23: 4~7, 1972
- 8) DIENSTAG, J. & H.C. NEU: *In vitro* studies of tobramycin, an aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 41~45, 1972
- 9) SONNE, M. & E. JAWETZ: Combined action of carbenicillin and gentamicin on *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. *Applied Microbiology* 17: 893~896, 1969

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN IN THE FIELD OF UROLOGY

KATSUYUKI MITOBE, MASAIKU TERADA, AKIRA NISHIO,
SHINICHI MIYAMOTO, SYUNJI IKEGAKI and YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. YOSHIAKI KUMAMOTO)

1. Antibacterial activity of tobramycin (TOB) against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* was examined. The results were as follows:

1) MIC of TOB against *P. aeruginosa* 39 strains was distributed to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less, and peak of MIC was at 0.39 $\mu\text{g/ml}$ in them.

2) Antibacterial activity of TOB against *P. aeruginosa* was more excellent than that of kanamycin, gentamicin and dideoxykanamycin B.

3) Combined action of TOB and carfecillin was supposed to be synergistic *in vitro*.

2. Ten cases with complicated urinary tract infections and one case for prophylaxis of postoperative infection were treated with intramuscular administration of TOB at a daily dose of 160 mg. Of ten cases with urinary tract infections, excellent response was obtained in three cases and good in seven cases. Prophylactic effect was observed, though in only one case.

3. No remarkable side effects to be mentioned were observed.