

泌尿器科領域における Tobramycin の臨床使用経験

高木 健太郎・牛山 武久・斎藤 博
横川 正之

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

はじめに

泌尿器科領域における感染症、ことに複雑性尿路感染症の治療は容易なものではない。なんらかの基礎疾患をかならず有しており、また高齢者が比較的多いといった宿主側の条件を無視することはできず、したがって、基礎疾患の治療なくして感染の治療はありえないと考えてよい。ただ、起炎菌に対する適正な治療は、逆に基礎疾患の治療に不可欠なものであることもまた事実である。今回、均一の症例とはいえないが、我々の8症例に Tobramycin を使用する機会をえたので、その治療結果を報告する。

投与対象と方法

1) 投与対象

対象は東京医科歯科大学泌尿器科に入院中の患者で、7例がなんらかの基礎疾患を有する尿路感染症、1例が術後創部感染の計8例であった。Tobramycin の投与量

は、1回40あるいは80 mg を1日2回、朝夕の筋注で、1日量80あるいは160 mg とした。投与期間は、とくに一定でなく、症例によって異なるが、3日から7日間であった。なお、投与前後に起炎菌培養・感受性試験と尿検査を行なったが、起炎菌はいずれも 10^5 /ml 以上の菌数を有していた。ただし、3濃度ディスク法による感受性テストについては、Tobramycin のそれは行なわなかった。また、副作用のチェックには、末梢血液像、血清生化学検査および聴力検査を、Tobramycin 投与前後で実施した。

2) 血中濃度の測定

Tobramycin 40 mg, 80 mg 筋注時の血中濃度を、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、Disc plate 法により、標準 Tobramycin をモニター用血清希釈で作成した標準曲線を用いて測定し、血中濃度の推移を検討した。

3) 効果判定基準

臨床効果の判定は、症例の諸条件が一定でなく、宿主

Table 1 Results of Tobramycin treatment

No.	Age (yrs.)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Basal disease)	Tobramycin		Isolated organisms (Before) → (After)	Side effects	Results
					Daily dose (Total dose)	Duration (Days)			
1	81	M	55	Cystitis after catheterization (Prostatic carcinoma)	40 mg × 2 (560 mg)	7	<i>Pseudomonas</i> → (-)	(-)	Good
2	70	M	41	Chronic pyelocystitis (Left ureteroperineal fistula, Neurogenic bladder)	40 × 2 (440)	6	<i>Proteus</i> → <i>Rettingerella</i> <i>Pseudomonas</i> → <i>Cloaca</i> <i>St. faecalis</i> → <i>St. faecalis</i>	(-)	Poor
3	22	F	48	Chronic pyelonephritis (Bilateral ureteral stones)	80 × 2 (480)	3	<i>Klebsiella</i> → (-)	(-)	Good
4	60	M	67	Acute cystitis after catheterization (Benign prostatic hyperplasia, DM, Liver cirrhosis)	80 × 2 (1120)	7	<i>Morganella</i> → <i>Proteus</i> <i>Proteus</i> → <i>Rettingerella</i> <i>Cloaca</i>	(-)	Poor
5	62	M	52	Acute cystitis after catheterization (Prostatic carcinoma)	80 × 2 (1120)	7	<i>Proteus</i> → (-)	S-GOT 18 → 35	Good
6	29	F	49	Chronic pyelonephritis (Right ureteral stone)	80 × 2 (640)	4	<i>E. coli</i> → (-) <i>St. faecalis</i>	S-GOT 18 → 47	Good
7	26	F	45	Wound infection (Operated horse shoe kidney)	80 × 2 (800)	5	<i>Pseudomonas</i> → <i>Pseudomonas</i>	S-GPT 12 → 48	Poor
8	62	M	60	Prostatitis after TUR (Bladder neck contracture)	80 × 2 (800)	5	<i>Pseudomonas</i> → (-) <i>Proteus</i> <i>Morganella</i>	(-)	Good

での判定が困難であったため、尿あるいは膿の細菌培養および尿検査による起炎菌の消長に Tobramycin の効果のみられたもの、すなわち、菌の陰性化をみたものを有効 (Good) とし、他は無効 (Poor) とした。菌交代がみられた例は無効とした。

結 果

1) 臨床成績

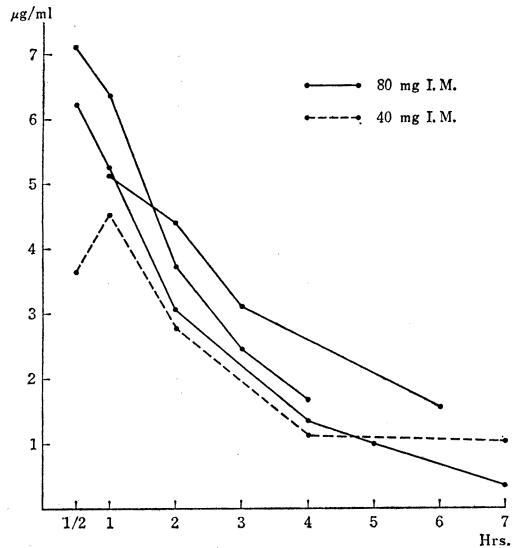
8 症例における Tobramycin 投与成績は、Table 1 に示すように、有効 5 例、無効 3 例であった。起炎菌別では、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* の単独感染および *E. coli*, *St. faecalis* と *Pseudomonas*, *Proteus*, *Morganella* の混合感染に有効であり、無効例では *Pseudomonas* と *Proteus*, *Pseudomonas*, *St. faecalis* および *Morganella*, *Proteus*, *Cloaca* による感染であった。*Pseudomonas* だけに限れば、その消失に関して、有効 3 例 (菌交代の 1 例を含む)、無効 1 例である。この無効例は、投与中止後他剤 (CBPC) を 1 週間使用したが、なお膿は *Pseudomonas* 陽性所見を呈していた。

1 日投与量については、80 mg では、有効、無効各 1 例、160 mg では、有効 4 例、無効 2 例であった。また総投与量では、有効例では、480, 560, 640, 800, 1,120 mg、無効例では、440, 800, 1,120 mg であった。

2) 血中濃度 (Fig. 1)

Tobramycin の血中濃度の測定は、前記の方法により、4 例 (Case 1, 3, 6, 7) に実施したが、その血中濃度の Peak は 30 分から 1 時間にある。80 mg 投与例では、平均濃度が 30 分 6.66, 1 時間 5.58, 2 時間 3.29 $\mu\text{g/ml}$ であり、その後は漸減し、最終的には 1.55 と 0.33 $\mu\text{g/ml}$ (6 および 7 時間後) であった。いっぽう、40 mg 投与例は、30 分 3.64, 1 時間 4.52, 2 時間 2.75 $\mu\text{g/ml}$ で、7 時間後は 1.21 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、他の 40 mg 投与例 (Case 2) でも、30 分、1 時間および 7 時間後の血中濃度を測定して、3.71, 3.67, 0.95 $\mu\text{g/ml}$ の結果を得て

Fig. 1 Serum concentrations of Tobramycin after intramuscular administration



いる。これらの成績から、注射後 1 時間までの Tobramycin の血中濃度は、40 mg 投与例に比較して、80 mg 例では有意に高いといえる。

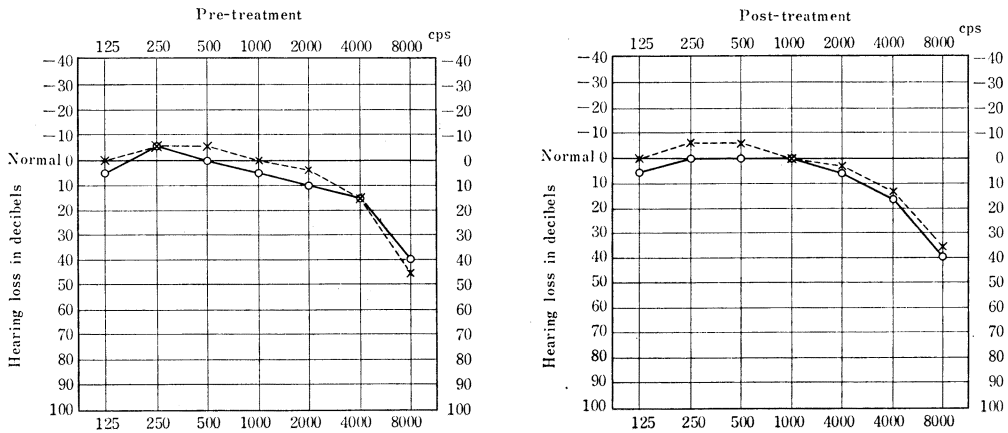
3) 副作用

末梢血液の Ht, Hb, 赤血球、白血球および血清生化学的にみた肝・腎機能検査の結果は、Table 2 に示すとおりであった。このうち、Case 8 にみられる投与後の貧血は、投与中に TUR 後の後出血をみたものである。また、血清生化学的に、症例 5, 6, 7 で S-GOT や S-GPT の軽度の上昇が認められたが、投与中止後数日にしていずれも正常域に復した。また、症例 4 の DM と肝硬変の合併例においては、投与前の S-GOT 80, S-GPT 47 が、投与後にもそれぞれ 76, 47 と変化せず、他の Al-Pase, Bilirubin などを含めて異常値ではあるが、Tobramycin の 1 週間投与前後でほとんど変化のないも

Table 2 Clinical laboratory tests

No.	Blood								Liver function								Renal function			
	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC($\times 10^4$)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-Pase		Bilirubin		BUN		Creatinine	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	34	40	10.9	11.8	356	348	4200	6300	56	46	44	35	64	54	0.2	0.2	14	15	1.1	1.1
2	33	37		12.3	370	362	6400	9800	25	6	22	18	64	102	0.7	1.0	11	12	1.0	1.0
3	39	47	13.6	11.8	406	438	12000	9700	16	22	5	5	53	59	0.3	0.9	11	14	0.9	1.2
4	Not examined								80	76	47	47	93	105	1.3	1.7	13	12	0.9	0.8
5	38	37	13.2	14.0	420	429	11900	10500	18	35	12	18	86	71	0.4	0.4	14	17	1.2	1.1
6	33	37	11.1	11.2	379	390	8400	5500	18	47	7	22	74	74	0.5	1.9	14	12	0.9	0.7
7	54	51	14.2	15.4	523	519	5300	8600	29	30	12	48	94	86			16	12	0.8	0.8
8	36	30	11.2	9.6	368	311	10900	7000	18	23	12	11	88	95	0.7	0.3	16	13	0.8	0.6

Fig. 2 Audiograms of a patient treated with Tobramycin
Case 5 : Y. Y. 62 yr. M. 52 kg TOB : 160 mg/day × 7, total 1,120 mg



のもあった。また、聴力検査では、全例投与前後にオーディオメーターにより検査を実施したが、変化はなかった。あらかじめ老人性難聴所見を示した症例 1, 2, 4, 5でも、投与後のオーディオグラムに異常は認められなかった (Fig. 2)。

考 按

尿路感染症に占めるグラム陰性桿菌の比重は大きい。新しい Aminoglycoside である Tobramycin は、このグラム陰性桿菌、とくに *Pseudomonas* に、Gentamicin に比べより強い作用を有することが、*in vitro* で確認されている。

今回の Tobramycin 使用例中、*Pseudomonas* による感染症では、*Pseudomonas* の消滅だけに関して、有効 3 例、無効 1 例であった。しかし、今回の臨床例だけでは、投与量と効果発現の関係はかならずしも明確ではないと思われる。

結局、各症例が必ずしも均一の条件でなく、全例で有効 5 例、無効 3 例の結果であったが、無効例はそれぞれ神経因性膀胱、糖尿病と肝硬変、創部感染といった感染治療に不都合な状態にあり、これらの治療には時日を要するため、短期の Tobramycin 投与では、十分な効果をあまり期待できないところであろう。このような症例では、やはり基礎疾患とか全身の条件の改善治療とともに、薬剤の増量投与とか他剤との併用を考慮すべきである。逆にいえば、感染を惹起している状態が、さほど複雑でなく、重篤なものでない尿路感染症ならば、Tobramycin の投与量が 1 日 80 mg であっても感染治療に十分効果を示すことは予想される。データから、有効例での Tobramycin の 1 日投与量は、体重 1 kg あたりそれ

ぞれ 1.45, 2.66, 3.07, 3.26, 3.33 mg であるのに対し、無効例では 1.95, 2.38, 3.55 mg であった。すなわち、比較的容易に治療可能と考えられる尿路感染症には、おおよそ 2~3 mg/kg/日の投与量でよいと考える。

副作用では、投与後の聴神経機能異常は全例に認めなかった。また、末梢血液値に投与前後である程度の変動が認められるが、これは、手術を含む泌尿器科学的操作とか感染症の程度を勘案すれば、特別な異常値であるとはみなし難い。S-GOT, S-GPT の一過性の軽度上昇を 3 例に認めたが、ただし、他の血清化学値には異常はなく、投与中止後にすぐに正常値化していること、および投与前 S-GOT, S-GPT 上昇の DM, 肝硬変合併の他例で、投与中と後もこれらがとくに上昇することなくその値は不変であったことから、とくに問題にならないものと思われる。

ま と め

- 1). 尿路感染症 7 例と術後創部感染 1 例に対し、Tobramycin を 1 日量 80 あるいは 160 mg の筋注で、3 ないし 7 日間投与した。
- 2). 細菌学的に、起炎菌の消失をみた有効例は 5 例、無効は 3 例であった。
- 3). 副作用では、一過性に S-GOT か S-GPT の軽微な上昇をみた 3 例の他には、重篤なものは認めなかった。

おわりに、本治療の聴力検査に御協力いただいた本学難治疾患研究所聴覚機能疾患研究部の阿瀬雄博博士に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) PRESTON, D.A. ; *et al.* : Tobramycin (nebramycin factor 6), *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Microbiol. 22(6): 1147~1151, 1970
- 2) BLACK, H.R. ; *et al.* : Preliminary studies with nebramycin factor 6. Antimicrob. Agents & Chemother. 314~321, 1970
- 3) KLASTERSKY, J. ; *et al.* : Comparative clinical study of tobramycin and gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemother. 133~138, 1974

CLINICAL EVALUATION OF TOBRAMYCIN
IN THE FIELD OF UROLOGYKENTARO TAKAGI, TAKEHISA USHIYAMA, HIROSHI SAITO
and MASAYUKI YOKOKAWADepartment of Urology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine
(Director : Prof. MASAYUKI YOKOKAWA)

Tobramycin was administered intramuscularly to 7 cases of complicated urinary tract infections and one case of postoperative wound infection at the daily dose of 80 or 160 mg for 3 to 7 days.

The results were bacteriologically good in 5 cases and poor in 3 cases.

No serious side effects were noted except for the temporary slight elevation of S-GOT or S-GPT in 3 cases.