

難治性尿路感染症に対する Tobramycin による治療の経験

中 内 浩 二

東京都養育院附属病院泌尿器科

Tobramycin は、米国 Eli Lilly 社研究所にて開発された新 Aminoglycoside 系抗生物質で、*Streptomyces tenebrarius* によって産生される Nebramycin と呼ばれる抗生物質混合物のうちの一つ Nebramycin factor 6 である。

Tobramycin は広範囲の抗菌スペクトルをもち²⁾、とくにグラム陰性菌に対しすぐれており、緑膿菌に対しては、Gentamicin よりも強力であるとさえいわれている³⁾。いっぽう、副作用は Gentamicin に比し、質量ともに似たものと考えられている⁴⁾。

最近、老人の難治性尿路感染症に対する Tobramycin の効果を検討する機会をえたので、その成績を報告する。

方法および成績

1. 検査対象

検査の対象として、東京都養育院附属病院に入院中の、緑膿菌を主としたグラム陰性桿菌を起因菌とする複雑性尿路感染症患者12症例を選んだ。老人専門病院の性格上、対象は高齢者のみであり、62才から86才まで、平均75.6才であった。男女比は9対3である。症例のすべてが基礎疾患をもっており、前立腺肥大症、膀胱がん、尿路結石症、膀胱機能障害、子宮がん術後などがそれぞれある。カテーテル使用中のものは、腎臓、尿管瘻の各1例と、尿道留置の4例であった。

なお、腎臓をもつ K.Y. 例は、両側腎臓であるため、左右個々の腎につき評価をしており、検討に際しては2例として算えた。

2. 検査方法

原則として、Tobramycin 1回 60 mg を朝夕の2回、7日間連続で筋注した。一部には投与日数を短縮したもの、延長したもの、または 60 mg を朝昼夕の3回筋注したものもある。

薬剤の効果および副作用を調べるために、Tobramycin の投与前、投与中止時に尿細菌培養、尿一般および沈渣の検査、血算、肝機能検査、血清の尿素窒素、クレアチニンの検査を行なった。また、再発を調べるために、投与中止後1週間目の尿細菌培養を行なった。

臨床的な症状としては、膀胱症状、発熱、聴神経障害

による症状などを主として観察した。

3. 効果判定規準

老人の慢性尿路感染症では、一般に症状を訴えるものが少なく、とくに神経障害のあるもの、痴呆のあるものでは膀胱症状を参考にすることはできない。また、上部尿路に感染が及んでいると考えられるにもかかわらず発熱をみないことも少なくない。いっぽう膀胱内の異物、結石、尿道カテーテルの留置など、感染以外のものが炎症の原因となりうるために、尿中白血球の経過が必ずしも感染の経過に平行するとは限らないという⁵⁾。以上の理由に基づき、効果判定の規準として尿中細菌の変化を主とし、膿尿の変動を参考とした Table 2 をつくり、これに発熱、膀胱症状など臨床症状の明らかな改善をみた場合に、効果を1段階上げることとした。パラメーター判定の規準として、尿中細菌の菌数減少は、治療中止時の菌数が 10^3 /ml 以下となったものとした。ただし、治療前の起因菌が消失したにもかかわらず、重複感染として他菌が現われた場合も、菌株の相異とは無関係に、前後の菌数の相異のみから判定した。膿尿は、判定日の尿中白血球数が 30/hpf 以下を減少、10/hpf 以下を消失とした。

4. 臨床成績

1) 総合的效果判定

上記の判定規準に従って判定した結果は、Excellent 3例、Good 1例、Fair 3例、Poor 6例となり、Fair を含めた有効率は54%である。なお、S.D. 例は、治療終了時の尿培養検査が実施できず、終了後8日目の培養の結果では *Pseudomonas* は消失しながら、重複感染がおこっているもので、この間、Sulfa 剤を内服している。このため、尿中白血球の消長を参考として、やや有効と判定したものである。

重複感染をおこした症例は少なくない。そこで、重複感染と上記の効果判定の成績との関連をみると Table 3 のとおりであり、Fair または Poor とされたものは、C. N., K. Y.-Rt の2例を除いたすべてに重複感染が存在している。

2) 起炎菌に対する効果

起炎菌に対する Tobramycin の臨床効果をみると、Table 4 のとおりであり、Tobramycin 投与前に認めら

Table 1 Summary of 13 courses of therapy with Tobramycin in 12 patients with complicated urinary-tract infections.

Case	Age Sex	Diagnosis	Fundamental disease	TOB daily doses* x days	Pathogen				WBC in urine		Clinical symptom	Therapeutic efficacy	Side effect
					Pre-medication		Post-medication		Pre-	Post-			
					Species	Counts	Species	Counts					
1) K.H.	68 ♂	Cystitis	BPH(post-ope.)	120 mg x 7 days	<i>Pseudomonas</i> (++)	>10 ⁵ /ml	<i>Pseudomonas</i> (+) <i>Staph. epid.</i> (+)	>10 ⁵ /ml	many/hpf	many/hpf		Poor	None
2) S.Y.	78 ♂	Cystitis	Rt. renal pelvic stone, rt. ureteral stone, bladder stone, BPH (post-ope.)	120 mg x 7 days	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ /ml	(-)		many/hpf	10~20/hpf		Good	None
3) S.D.	77 ♂	Cystitis	Bladder ca.	120 mg x 3 days 180 mg x 4 days (+8 days)	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ /ml	<i>Staph. epid.</i> (+) <i>Enterococcus</i> (+)	1400	many/hpf	50~100/hpf		Fair	None
4) C.N.	86 ♂	Cystitis	BPH(post-ope.) [catheter (+)]	120 mg x 3 days	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ /ml	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ /ml	30~50/hpf	50~100/hpf		Poor	None
5) H.M.	62 ♀	Pyelonephritis	Neurogenic bladder [catheter (+)]	120 mg x 7 days	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ /ml	(-)		20~30/hpf	50~100/hpf	Fever improved	Excellent	None
6) R.K.	73 ♂	Cystitis	BPH [catheter (+)]	120 mg x 4 days	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ /ml	<i>Pseudomonas</i> (+) <i>Klebsiella</i> (+)	1,000	many/hpf	many/hpf		Fair	None
7) K.I.	76 ♂	Pyelonephritis	Bladder ca., ureterostomy [catheter (+)]	120 mgx14 days	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ /ml	<i>Flavobacter</i>	15,000	many/hpf	30~50/hpf	Fever improved	Fair	None
8) U.A.	75 ♂	Cystitis	BPH (post-ope.)	120 mg x 7 days	<i>E. coli</i>	5,000	<i>Pseudomonas</i>	>10 ⁵ /ml	many/hpf	many/hpf		Poor	None
9) M.K.	74 ♂	Pyelonephritis	BPH(post-ope.)	120 mg x 7 days	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /ml	(-)		many/hpf	50~100/hpf	Fever improved	Excellent	None
10) K.N.	85 ♀	Cystitis	Neurogenic bladder [catheter (+)]	120 mg x 7 days	<i>E. coli</i> (++) <i>Prot. mirabilis</i> (++) <i>Enterococcus</i> (++) α-hemo. <i>Strept.</i> (++)	>10 ⁵ /ml	<i>Micrococcus</i> (+) <i>Enterococcus</i> (+)	>10 ⁵ /ml	1~2/hpf	5~10/hpf		Poor	None
11) K.Y.-Rt.	74 ♀	Pyelonephritis	Uterus-ca.(post-ope.), bilat. ureterostomy [catheter (+)]	180 mg x 4 days 120 mg x 1 day	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /ml	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ /ml	many/hpf	5~10/hpf		Poor	None
12) K.Y.-Lt.		Pyelonephritis			<i>E. coli</i> (+) <i>Prot. vulg.</i> (++) <i>Enterococcus</i> (+)	>10 ⁵ /ml	<i>Prot. vulg.</i> (+) Yeast-like-bact.	>10 ⁵ /ml	many/hpf	many/hpf		Poor	None
13) H.A.	69 ♂	Pyelonephritis	BPH(post-ope.)	120 mg x 5 days	<i>Klebsiella</i>	>10 ⁵ /ml	(-)		5~10/hpf	50~100/hpf	Fever improved	Excellent	None

* 120mg = Divided in 2 doses.

180mg = Divided in 3 doses.

Table 2 Criteria of therapeutic efficacy

Pyuria Bacteria in urine	Disappeared	Decreased	Unimproved
Eradicated	Excellent	Good	Good
Decreased	Good	Good	Fair
Persisted	Poor	Poor	Poor

Table 3 Relationship between therapeutic efficacy and super-infection

Super-infection Efficacy	Negative	Positive
Excellent	3	
Good	1	
Fair		3
Poor	2	4
Total	6	7

Table 4 Therapeutic efficacy to the initial pathogens

Initial pathogen	Eradicated	Decreased	Persisted	Total
<i>Pseudomonas</i>	4	2	1	7
<i>E. coli</i>	4		1	5
<i>Prot. mirab.</i>	1			1
<i>Prot. vulg.</i>		1		1
<i>Klebsiella</i>	1			1
<i>Enterococcus</i>	1	1		2
α -hemolytic <i>Strept.</i>	1			1
Total	12	4	2	18

れた菌は、全体で18菌株あり、そのうちの12菌株 (67%) が菌陰性化、4菌株 (22%) が有意に減少している。個々の菌については、*Pseudomonas* で57%, *E. coli* で80%の陰性化率であり、*Pseudomonas* では有意減少例を加えると86%有効となる。なお、重複感染として出現してきた菌は、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Flavobacterium*, *Micrococcus*, 酵母様菌、各1株、*Enterococcus*, *Staphylococcus* 各2株と球菌が多かった。

3) 投与方法と臨床効果

Tobramycin の投与期間または投与量と総合的効果の関係については、統計的処理を行なえるほどの症例数ではないが、しかし、*Pseudomonas* についてみると、菌陰性化不能であった3例中の菌減少の1例と不変の1例は、それぞれ120 mg×3日と120 mg×4日の症例であ

り、*E. coli* の菌数不変および *Proteus vulgaris* の菌数不変の症例は、K. Y. 症例のうちの右腎尿および左腎尿のものであり、5日間ではあるが、総計840 mgの Tobramycin を使用した例であり、偶然かもしれないが、これら効果の悪い症例は投与日数が少ないようである。

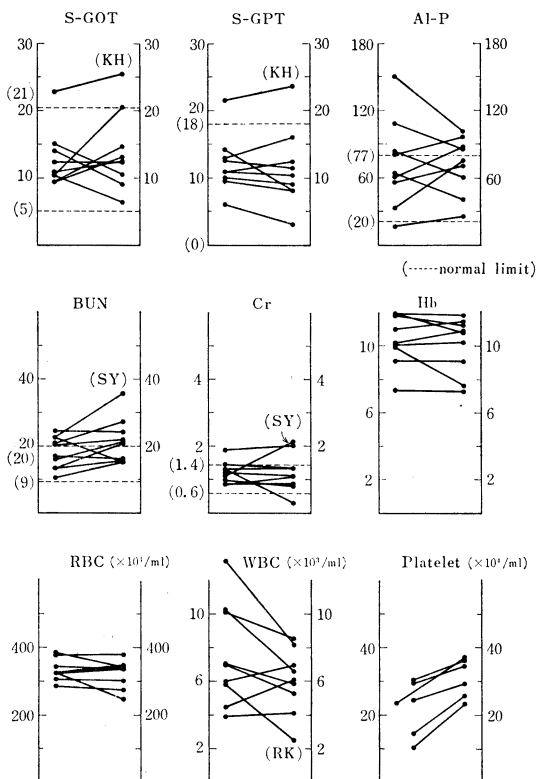
4) 投与中止後再感染

Tobramycin 投与中止後は、ほぼすべての症例においてなんらかの抗菌剤を投与しており、このなかには CBPC も含まれているが、少なくとも、*Pseudomonas* が一度消失しながら再燃したものは、約10日間の追跡調査でみる限り、1例のみであり、菌数減少したものが、再び増加した症例が1例あった。

5. 副作用

肝機能、腎機能および骨髓機能に関する成績は Fig. 1 に示すとおりである。K. H. 例は血清肝炎治療中であり、他の時期の検査でも、GOT, GPT の変動が激しく、この値と Tobramycin 投与とがかならずしも関係あるとはいえない。S. Y. 例は腎盂・尿管・膀胱結石と前立腺肥大症があり、手術を行なった症例で、全身状態、排尿状態が改善したにもかかわらず細菌尿が無くな

Fig. 1 Effect of Tobramycin on the functions of liver, kidney and bony medulla in 9 cases.



らないために Tobramycin を使用したもので、BUN は上昇しているにもかかわらず、Creatinine 値はほとんど変動していない。血液一般検査では、R. K. 例で白血球数が異常値にまで減少しているが、赤血球数、血小板数では異常を認めない。以上のように、我々が行なった検査の限りでは、二、三の異常値も認められるが、それが Tobramycin による肝・腎・骨髓機能の障害によるものとは断定できなかった。聴力検査は行なわなかったが、U. A. 例で、Tobramycin 投与中は明らかでなかったが、そのうち Gentamicin 総計 2,240 mg を75日間使用し、難聴をきたした症例があり、両薬剤が相加作用として作用した可能性が考えられる。その他には、明らかにこの薬剤の副作用と考えられる症状を呈した症例はなかった。

考 按

複雑性尿路感染症をもつ老人12症例に対し、13回の Tobramycin による治療を行ってみた。この結果、有効率は、著効、有効例を合わせて全体の31%、これにやや有効例を含めても54%であった。この値は、Tobramycin の新薬シンポジウムにおける泌尿器科部門の集計⁶⁾にみられた、合併症を伴う上部または下部尿路感染症の著効と有効の合計がそれぞれ72.5%、72.9%であるのに比し、著しく低率である。つぎに起炎菌に対する除菌効果をみると、上記集計では合併症のない症例を含めた全症例についてであるが、*Pseudomonas* の菌消失が67%、菌減少も含めると84%となり、我々の症例における57%、81%と差がない。また、*E. coli* についても、集計における菌消失が91%であるのに比し、我々の症例では80%であった。以上の結果から、我々の統計においては除菌効果は優れているにもかかわらず、臨床効果の判定ではあまりよい効果があげられなかったといえる。我々の症例で臨床効果判定上、成績を悪くした要素として、Superinfection の存在が考えられる。

我々の症例では、13回の検討において9菌株の Supe-

rinfection が認められ、1例あたり0.7菌株となるのに比し、上記集計では、全症例188例中に Anaerobic bacteria も含めて43菌株あり、このうちの合併症なしを35例としてこれを除外しても、153例中に43菌株、1症例あたり0.3菌株以下となり、両者間に著しい差がみられる。我々の取扱った集団の特長は、すべて慢性の複雑性尿路感染症をもつこととともに、すべて高齢者であることが問題であると考えられる。高齢者では、体力低下に伴ない感染に対する防禦力が下降すると予想されるが、それとともに、カテーテルの取扱い、陰部の清潔さの保持などが問題になるのではないかと考える。以上より、Tobramycin を臨床的に使用した結果、老人の難治性尿路感染症においても、他症例と同様な除菌効果がえられることを確認した。

参 考 文 献

- 1) BLACK, H.R. & R.S. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*: 314~321, 1971
- 2) PRESTON, D.A. & W.E. WICK: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*: 322~327, 1970
- 3) MEYER, R.D.; L.S. YOUNG & D. ARMSTRONG: Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.* 22: 1147~1151, 1971
- 4) MEYERS, B.R. & S. Z. HIRSCHMAN: Tobramycin: *in vitro* antibacterial spectrum of a new aminoglycoside. *J. Clin. Pharmacol.* 12: 313~320, 1972
- 5) KAYE, D.: *Urinary tract infection and its management*. PP 46, Mosby Co. St. Louis, 1972
- 6) 石神襄次: 第22回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム・Tobramycin. 昭49, 6, 29,

TOBRAMYCIN THERAPY IN DIFFICULT URINARY TRACT INFECTIONS

KOJI NAKAUCHI

Department of Urology, Yoikuin Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Tobramycin was administered to 13 courses of therapy in 12 cases of aged patients with chronic complicated urinary tract infections. In this group, therapy with this drug resulted in excellent, good and fair outcome in 7 of 13 completed courses (57 %). On the other hand, good therapeutic efficacy on bacteria was obtained in 16 strains of 18 initial pathogens in all (89 %), 6 of 7 in *Pseudomonas* (86 %) and 4 of 5 in *E. coli* (80 %). After the 7 courses of therapies, 9 strains of superinfected pathogens were noted. This phenomenon appeared to be characteristics for aged patients with chronic complicated urinary tract infections.

Tobramycin appeared to be effective antibiotic for the treatment of difficult urinary tract infections in aged.