

泌尿器科領域における Tobramycin の治療

新 村 研 二

静岡赤十字病院泌尿器科

緒 言

Tobramycin (以下 TOB) は広範囲スペクトラムを持つ新アミノ配糖体系抗生物質で、グラム陰性桿菌および *Streptococcus* を除くグラム陽性菌に強い抗菌力があり、その作用は殺菌的である¹⁾。

とくに従来の抗生物質の奏効しにくかった *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* 群にも強い抗菌力を持つため、各種泌尿器科領域感染症、なかんずく難治性尿路感染症に対し期待のもてる薬剤である。

今回、TOB を臨床的に応用する機会を得たので、その成績を報告する。

研究対象ならびに方法

対象症例は、静岡赤十字病院泌尿器科入院中の患者 14 例、いずれも尿路生殖器に基礎疾患を有する慢性尿路感染症で、年齢は 24 才から 71 才、性別は男 10 例、女 4 例である。

尿培養によって細菌数が 10^4 /ml 以上で、同時に尿所見、自覚症状、臨床所見の著しい症例に限定した。また大部分の症例は、尿路感染症でよく用いられる Sulfa 剤、Nitrofurantoin、Nalidixic acid、合成 Penicillin、Cephalosporin 系薬剤の無効例、またはこれらによって十分な効果の得られなかったものである。

投与方法は、TOB 60 mg または 80 mg を 1 日 1 回ないし 2 回筋注で、連続 5 日間から 12 日間使用し、総投与量は 400 mg~960 mg であった。この間、消炎剤、抗菌性薬剤、解熱剤、鎮痛剤などの併用は行っていない。

効果の判定は、自覚症状、臨床所見の改善を目安とした。すなわち、排尿痛、頻尿、会陰部痛、腰部痛、局所の発赤腫脹、発熱に対する効果を検討した。治療によって、これらの症状が著明に改善したものを著効、明らかに改善したものを有効、改善程度の不充分なもの、および効果のなかったものを無効とした。

他覚的所見については、尿中白血球、起炎菌の消失を検討した。顕微鏡的所見が消失し、起炎菌の認められなくなった例を著効、顕微鏡的所見が改善し、起炎菌の減少したものを有効、これに至らぬものを無効とした。

副作用に関しては、TOB 投与中、臨床的に注意深く観察を行ない、全例に対し、血液像、血液生化学値を治療の前後において比較検討した。

治 療 成 績

全症例の成績は、一括して Table 1 に示す。

症例 1 は、慢性前立腺炎、慢性副睾丸炎を原疾患とし、頑固な排尿痛、会陰部痛を訴える慢性尿路感染症で、尿より *Staphylococcus aureus* を分離したが、ABPC、CP、TC にて効果が得られず、TOB 使用にて、自覚症状の軽快と尿中菌消失、尿所見の改善をみた。

症例 2, 9, 14 はいずれも基礎疾患が前立腺肥大症。症例 2 は、残尿が多く、*Pseudomonas aerug.* 感染による慢性膀胱前立腺炎、症例 9 は、尿閉のため長期間カテーテルを留置して、*Proteus m.*, *E. coli* による慢性尿路感染症の状態であり、術前に、これらの感染をおさえる目的で TOB 使用、自覚症状の軽減、尿所見の改善、尿中菌の減少をみた。術後に、尿路感染症に起因する合併症はみられず、2 例とも術後は順調であった。

症例 14 は、経尿道的前立腺切除術施行したが、術後 3 日目より高熱が続き、ABPC、CER にて解熱せず、TOB 使用し、2 日目より劇的に平温に復した。尿培養では *Pseudomonas aerug.* を認めた。

症例 4 は、恥骨上前立腺摘出術後の膀胱周囲膿瘍で、切開排膿、ABPC、CP、CER 投与により発熱など臨床症状は軽快したが、緑膿菌感染による尿路感染症が残り、頑固な会陰部痛、排尿痛を認めた。TOB 投与により、自覚症状の消失と尿中菌の陰性化をみた。

症例 6 は、陰茎癌術後の尿道狭窄。尿道拡張術を行なうも、排尿痛、排尿時不快感をともなった緑膿菌感染症による慢性膀胱尿道炎が残り、ABPC、TC、CER で十分な効果が得られず、TOB 使用にて、自覚症状の消失と尿所見の改善、尿中菌の消失をみた。

症例 7, 11, 12 は、基礎疾患が腎結石で、いずれも慢性腎盂腎炎を併発していた。症例 11 は、緑膿菌感染による慢性腎盂腎炎で、腎部分切除術を予定していたので、尿路感染はできるかぎりおさえておく必要があり、TOB 使用した。自覚症状の軽減と尿中菌の減少、尿所見の改善をみた。術後に併発を心配した腎盂腎炎、腎周

Table 1 Clinical results of TOB in urinary tract infections

No.	Case	Sex	Age (yrs)	Body wt. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	TOB dosage		Urinalysis				Clinical symptom	Response	Side effect
								mg/day	Days	Before		After				
										WBC	Bact. count	WBC	Bact. count			
1	A.T.	M	42	49	Chronic UTI	Chronic prostatitis & epididymitis	<i>Staph. aur.</i>	80 mg x 1	5	++	$10^4 <$	1-2/GF	0	Miction pain & pain on the perineal region; disappeared.	Excellent	None
2	O.M.	M	70	50	Chronic cystitis & prostatitis	Prostatic hypertrophy	<i>Ps. aerug.</i>	80 mg x 1	7	+++	$10^5 <$	30-40/	10^3	Miction pain & hypogastric pain; disappeared.	Good	None
3	S.N.	F	34	50	Chronic pyelonephritis	Vesico-ureteral reflux	<i>Ps. aerug.</i>	80 mg x 1	7	++	$10^4 <$	3-4/	0	Lumbago; disappeared.	Excellent	None
4	Y.K.	M	65	60	Chronic cystitis	Perivesical abscess post prostatectomy	<i>Ps. aerug.</i>	80 mg x 1	11	+++	$10^5 <$	20-30/	0	Miction pain & hypogastric pain; disappeared.	Excellent	None
5	T.Y.	M	24	61	Chronic pyelonephritis	Ureteral calculus & wound abscess	<i>Ps. aerug.</i>	80 mg x 1	9	++	$10^5 <$	0-1/	10^3	Wound & lumbar pain; disappeared.	Good	None
6	K.S.	M	69	45	Chronic cystitis	Urethral stricture post-amputation for penis cancer	<i>Ps. aerug.</i>	80 mg x 1	5	+++	$10^4 <$	2-3/	0	Miction pain & discomfort; disappeared.	Excellent	None
7	M.K.	F	34	42	Chronic pyelonephritis	Lt.-renal stone	<i>Proteus mir. Enterococ.</i>	80 mg x 1	12	++	$10^4 <$	10-20/	0	Lumbago; disappeared.	Good	None
8	N.H.	M	46	46	Acute cystitis & prostatitis	Prostatic stone & chronic epididymitis	<i>E. coli Klebsiella</i>	80 mg x 1	7	++	$10^4 <$	7-8/	0	Miction pain & inguinal pain; disappeared.	Good	None
9	S.S.	M	57	54	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	<i>Proteus mir. E. coli</i>	80 mg x 1	7	+++	$10^5 <$	20-30/	$10^4 >$	Pain on hypogastric & perineal region; disappeared.	Good	None
10	K.K.	M	48	48	Chronic pyelonephritis	Ureteral stone	<i>Ps. aerug.</i>	80 mg x 2	5	++	$10^5 <$	5-8/	10^3	Lumbago; disappeared.	Good	None
11	H.M.	F	35	48	Chronic pyelonephritis	Renal stone	<i>Ps. aerug.</i>	80 mg x 1	7	++	$10^4 <$	7-10/	10^3	Lumbago; disappeared.	Good	None
12	N.M.	M	37	56	Chronic pyelonephritis	Renal stone	<i>Ps. aerug.</i>	60 mg x 2	7	++	$10^4 <$	7-8/	10^3	Lumbago & miction pain; improved.	Good	None
13	O.T.	F	26	53	Chronic pyelonephritis	Vesico-ureteral reflux	<i>Ps. aerug.</i>	60 mg x 2	5	+++	$10^4 <$	10-20/	0	Lumbago; disappeared.	Excellent	None
14	W.T.	M	71	58	Chronic cystitis & prostatitis	Prostatic hypertrophy	<i>Ps. aerug.</i>	60 mg x 2	7	++	$10^4 <$	10-15/	10^3	Hypogastric & miction pain; improved.	Good	None

囲膿瘍，創部感染症などはみられず術後経過は良好であった。

症例7は，腎結石に対し腎部分切除術施行したが，術後 *Proteus mir.* と *Enterococcus* の混合感染による腎盂腎炎，創部感染症に対し，ABPC, CEZ, KM を投与したが，十分な効果が得られず，TOB 投与にて，自覚症状の軽減，尿所見の改善，尿中菌の消失，創傷治癒をみた。症例12は，腎盂切石術後4日間高熱が続き，ABPC, GET, CEZ にて効果が得られないので，TOB 使用し，2日目より解熱の傾向をみ，4日目に平熱に復し，自覚症状の改善をみた。尿培養にて緑膿菌を分離した。

症例5, 10は，尿管結石に腎盂腎炎の併発した症例。症例5は，尿管切石術後，腎盂腎炎の急性増悪，発熱，創部膿瘍を形成した。尿，膿より緑膿菌を分離した。TOB 使用にて，尿中菌減少，解熱，排膿消失，創部の治癒をみた。

症例10は，疼痛発作強く，慢性腎盂腎炎の急性増悪で，高熱が持続した。SBPC, CEZ にて十分な効果が得られないので，TOB 使用し，2日目より解熱し，3日目に平熱に復した。尿培養で *Pseudomonas aerug.* を認めた。保存的治療により，結石は自然排出された。

症例3, 13は，膀胱尿管逆流症による慢性腎盂腎炎，慢性尿路感染症。症例3は，両側尿管に逆流を認め，根治術施行，術後緑膿菌感染による尿路感染症を併発，SBPC, CBPC にて十分な効果が得られないので，TOB 使用し，自覚症状，尿所見の改善とともに，持続していた微熱も平熱となる。症例13は，根治術後，尿管カテーテル抜去と同時に高熱を発し，CEZ, SBPC が奏効しないため，TOB 使用。3日目に平温に復した。自覚症状の改善と尿中 *Pseudomonas* の消失をみた。

症例8は，前立腺結石，慢性副睾丸炎の基礎疾患に急性膀胱炎，前立腺炎の急性増悪を起こした例で，TOB 使用にて，解熱，自覚症状の改善と尿中菌の消失を見た。

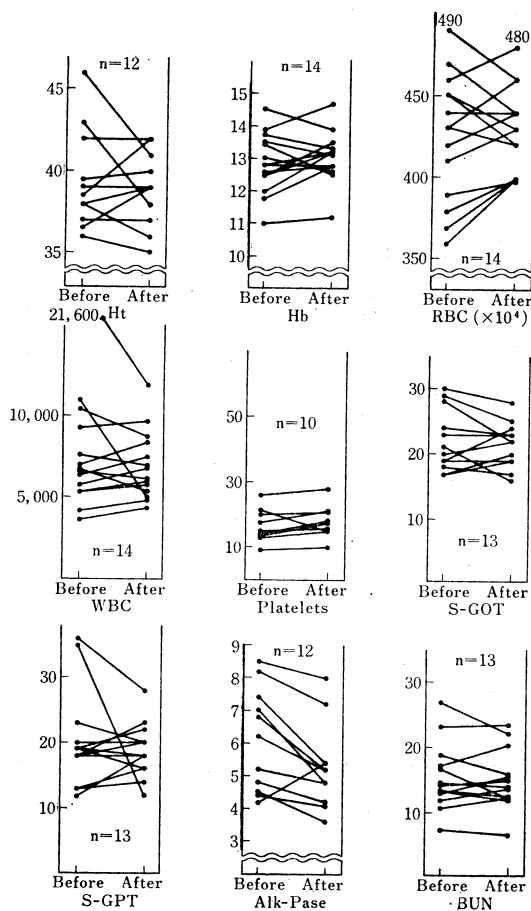
以上，起炎菌別にみると，14例中，10例は *Pseudomonas aerug.*, *Proteus m.* と *Enterococcus*, *Proteus m.* と *E. coli* が各1例，*Klebsiella* と *E. coli* が1例，*Staphylococcus aur.* が1例であった。

基礎疾患は，前立腺肥大症3例，腎結石3例，尿管結石2例，膀胱尿管逆流症2例，膀胱周囲膿瘍，尿道狭窄，前立腺結石，慢性前立腺炎各1例である。

効果の判定は，著効5例，有効9例であり，無効例は認められなかった。

副作用に関しては，TOB 投与中特に認めなかった。すなわち，蕁麻疹，発疹，ショック，目まい，耳鳴りなどは認めない。

Fig. 1 Effects of TOB on clinical laboratory tests



全例に対し，血液像，血液生化学値を治療の前後において比較検討した。これらの成績は，Fig. 1 に示す。

赤血球，白血球，ヘマトクリット，血色素，血小板に関し，TOB 使用前後に著明な変化を認めていない。

TOB 使用前後の BUN の変化にも著変は認めない。GOT, GPT, Alkaline phosphatase の変化は，GOT, GPT で著変はなく，Al-Pase は使用後下降の傾向を示すものが見られた。

考 按

各種抗菌物質の開発はめざましく，泌尿器科領域においても種々の抗菌性薬剤が使用され，日常診療に確実な効果と進歩をもたらしている。いっぽう菌交代現象，多剤耐性菌，変形菌の出現などにより，難治性尿路感染症がより重要な問題として注目され，宿主側，細菌側を含め，この問題の解決が急務である。

新アミノ配糖体系抗菌物質 TOB は既存の抗菌物質が

奏効しにくかった *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* 群に対し抗菌力を持ち、投与に関しても、比較的安全に用いられる薬剤として期待されている。動物実験で臓器内濃度を検討するに、腎、血液、肺、肝の順に高値であり²⁾、体内で代謝を受けることなく、腎より大部分が排泄されるので³⁾、腎、尿路感染症の治療に適した薬剤と考えられる。

今回の臨床経験では、基礎疾患を有する難治性尿路感染症14例、うち緑膿菌感染症10例、*Proteus* との混合感染2例、*Klebsiella* との混合感染1例、多剤耐性 *Staphylococcus* 感染1例に TOB を使用し、臨床所見、尿所見、尿細菌学的検索により、著効5例、有効9例のきわめて満足すべき成績を得た。ただし、これらの尿路感染症には基礎疾患があり、手術的またはなんらかの方法により、原疾患を処置した例は比較的予後良好であるが、そうでないものは長期にわたる観察が必要である。この点に関しては、今後の検討を要す。

今回の治験で、とくに印象深く感じたことは、症例3, 5, 10, 12, 13, 14 で示したように、緑膿菌感染による頑固な熱発に対し、TOB はすみやかに効果を発揮し、解熱と臨床所見の改善を示したことである。今後、TOB の使用頻度が増加した場合の臨床効果につき注目したい。

副作用に関しては、TOB 投与中、とくに認められず、全例に対し血液像、血液生化学値を治療の前後において比較したが、いずれも著変は認められなかった。これらの血液生化学値からみた肝機能、腎機能への影響からは、本剤は比較的安全に投与可能な薬剤と考えられる。しかし、アミノ配糖体系抗生物質は、第8脳神経に対する障害とともに腎に対する毒性が他の薬剤に比較し強いこと⁴⁾、また、大部分は腎より排泄されるため、腎機能障害時は蓄積を起こしやすく、血漿増量剤等との併用により腎障害を起こしやすいこと⁵⁾ などが指摘されている。TOB 使用に際しても、当然、これらの点に留意すべき

と思われる。

結 語

1) 静岡赤十字病院泌尿器科で経験した難治性尿路感染症の14例に、TOB 投与を行なった。

2) 起炎菌別にみると、緑膿菌感染症10例、*Proteus m.* との混合感染2例、*Klebsiella* との混合感染1例、多剤耐性 *Staphylococcus* 感染1例である。

3) 尿細菌の消失と臨床所見に著効を示した例は5例、尿所見の改善、尿細菌の減少と臨床所見に効果を示した有効例は9例と、きわめて満足すべき結果を得た。

4) とくに、緑膿菌感染による頑固な発熱に対し、TOB は著効を示し、すみやかに平熱とした。

5) 投与中、副作用は認められなかった。また、TOB 使用前後の血液像、BUN、肝機能の変動を調べたが、TOB によると思われる変化はなかった。

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.* 3:41~348, 1967
- 2) 第22回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウム、トブラマイシン (1974. 6. 29)
- 3) SIMON, V.K.; E.U. MÖISNGER & V. MALERCZY: Pharmacokinetic studies of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(4): 445~450, 1973
- 4) 新村研二：腎毒性の研究、各種抗生物質の腎毒性について。日泌尿会誌 62: 417~430, 1971
- 5) 管 孝幸：薬剤の腎における影響について。血漿増量剤と抗生物質製剤による腎障害。日泌尿会誌 64: 651~672, 1973

CLINICAL INVESTIGATION OF TOBRAMYCIN
IN UROLOGICAL FIELD

KENJI NIIMURA

Urological Clinic, Shizuoka Red Cross Hospital

1) Tobramycin was used for treatment of 14 cases of complicated urinary tract infections composing of 10 cases of *Pseudomonas* infection, 2 cases of *Proteus* infection, each 1 case of *Klebsiella* and *Staphylococcal* infection.

Sixty or 80 mg of tobramycin was given intramuscularly to patients every 12 hours or daily for 5 to 12 days with 400 mg to 960 mg of total dosis.

2) Excellent effects were obtained in 5 cases, but the remainders of 9 cases demonstrated good therapeutic response.

Bacteriological cures were 50 %.

3) No significant side reactions were observed.