

尿路感染症に対する Tobramycin の臨床的検討

——尿路留置カテーテルに伴う *Pseudomonas* 感染症を中心に——

高橋 陽一・岡部 達士郎・竹内 秀雄

大上 和行・大城 清

京都大学医学部泌尿器科

緒 言

泌尿器科領域では尿路に留置カテーテルを置く機会が多く、それに関係して後述のようにとくに *Pseudomonas* および *Proteus* の感染が比較的高頻度に認められ、多くは抗菌剤に対する抵抗性のため、その治療はかなり厄介な問題である。新しい Aminoglycoside 系抗菌剤である Tobramycin は広範囲の抗菌スペクトラムを有し、とくにグラム陰性菌群に抗菌力を示す^{1,2)}が、*in vitro*ではとくに *Pseudomonas* に対し Gentamicin 以上の抗菌力を有する³⁾とされるので、このような留置カテーテル状態における *Pseudomonas* 尿路感染症を中心に臨床的検討を行なった。

なお、Tobramycin はラットおよびヒトに投与された場合、尿中には Tobramycin 以外の代謝物質は認められず、そのまま尿中に出るものと考えられ、またラットに ¹⁴C-Tobramycin を投与して分布を調べると、とくに腎内に多く分布し、尿中排泄が主な排泄経路であることが認められている^{4,5)}。

感受性試験

尿路に留置カテーテルを伴った尿路感染症例の尿から

分離した *Pseudomonas aeruginosa* 14株、*Proteus* specie 10株について Tobramycin (TOB), Gentamicin (GM), DKB の MIC を測定した。方法は日本化学療法学会感受性測定標準法によった (Table 1)。

Pseudomonas aeruginosa に対する TOB の MIC は 1.56 µg/ml 以下が 14 株中 10 株であるのに対し、GM は 3 株、DKB は 5 株であった。また、TOB のピークは 1.56 µg/ml にあるのに対し、GM および DKB では 3.13 µg/ml にあり、TOB のほうがやや抗菌力が強いと考えられた。14 株中 1 株だけは 100 µg/ml の耐性を示したが、この株については GM, DKB はともに 100 µg/ml 以上の耐性を呈した。

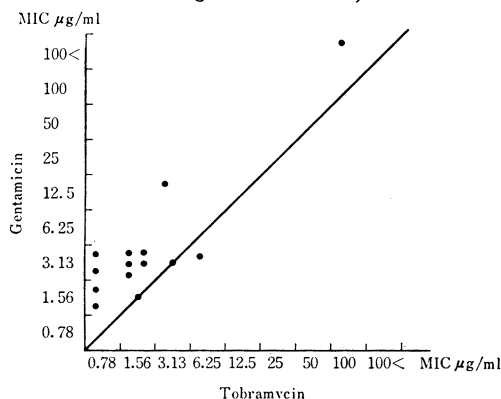
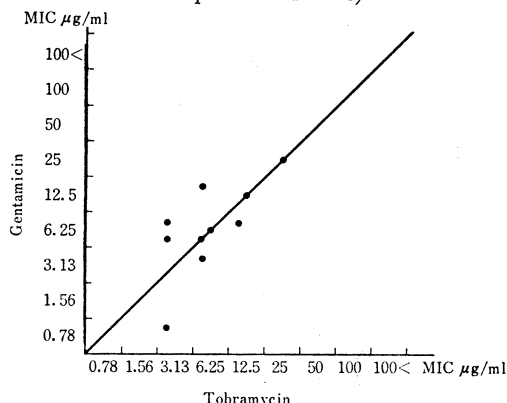
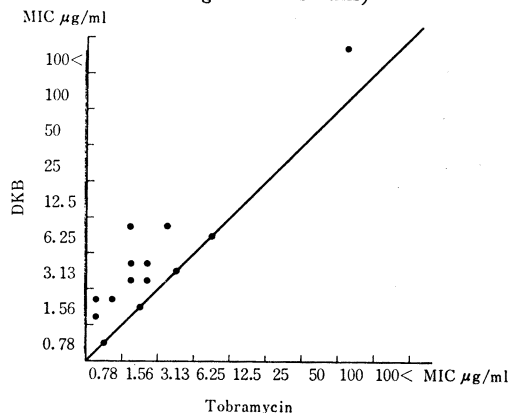
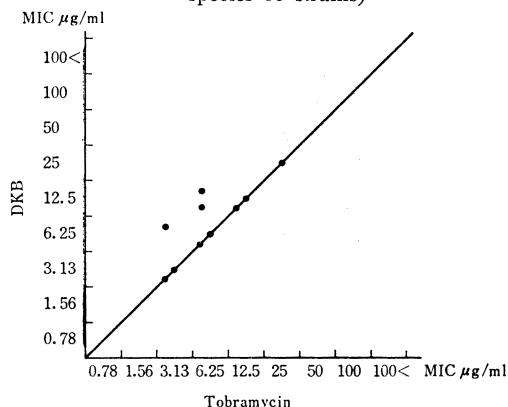
Proteus mirabilis 8 株については、TOB および GM では 6.25 µg/ml を中心に分布しており、両者について感受性の差はなかった。DKB については 12.5 µg/ml にピークがあった。

Proteus species 10株 (*mirabilis* 8株 + *vulgaris* 1株 + *morganii* 1株) についてもほぼ *mirabilis* だけの場合と同様で、TOB, GM は 6.25 µg/ml を中心に、DKB は 12.5 µg/ml を中心に分布した。*Proteus* については、50 µg/ml 以上の耐性菌は認められなかった。

つぎに、それぞれの株について Cross sensitivity をみ

Table 1 Comparison of susceptibility of bacterial isolates to Tobramycin (TOB), Gentamicin (GM) and DKB

Organism	No. of strains tested	Antibiotics	No. of strains inhibited (MIC µg/ml)									
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	TOB	4	6	2	1				1		
		GM		3	9		1				1	
		DKB	1	4	5	3					1	
<i>Proteus mirabilis</i>	8	TOB			2	3	2	1				
		GM	1		1	3	2	1				
		DKB			1	2	4	1				
<i>Proteus species</i>	10	TOB			3	4	2	1				
		GM	1		1	5	2	1				
		DKB			2	3	4	1				

Fig. 1 a Cross sensitivity (*Pseudomonas aeruginosa* 14 strains)Fig. 1 c Cross sensitivity (*Proteus* species 10 strains)Fig. 1 b Cross sensitivity (*Pseudomonas aeruginosa* 14 strains)Fig. 1 d Cross sensitivity (*Proteus* species 10 strains)

ると (Fig. 1), *Pseudomonas aeruginosa* について, TOB と GM では GM の感受性が勝っているのは1株だけで, 等価が2株あり, あとはすべて TOB のほうが優れていた (Fig. 1 a)。また TOB と DKB では, 等価の4例以外すべて TOB の感受性が高かった (Fig. 1 b)。*Proteus* species について, TOB と GM は等価が4株, TOB が優れていたのが3株, GM が優れていたのが3株では両者は似た感受性を示す (Fig. 1 c)。TOB と DKB では, 7株等価で, 残り3株は TOB が優れていた (Fig. 1 d)。

結局, 尿路感染症新鮮分離菌の MIC 測定結果からは, *Pseudomonas aeruginosa* については TOB>GM, TOB>DKB, *Proteus* species については GM=TOB>DKB の順で感受性が高かった。

臨床使用成績 (Table 2)

1. 対象患者

尿路留置カテーテルに伴う頑固な尿路感染症のうち, 尿培養で *Pseudomonas aeruginosa* が検出された12例と, *Proteus mirabilis* が検出された4例の合計16例に TOB を使用した。いずれも感染の主たる原因菌であり, これら症例の中にはこのほか *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Enterobacter* が混合感染をしていた例を含んでいるが, いずれも少数菌で, 主たる原因菌ではないと考えられた。

疾患別にみると膀胱炎10例, 腎盂腎炎6例であり, *Pseudomonas aeruginosa* 分離例では膀胱炎8例, 腎盂腎炎4例, *Proteus mirabilis* 分離例では膀胱炎2例, 腎盂腎炎2例であった。患者の年齢は3才~81才に分布し, 男女別では男13例, 女3例であり, すべて何らかの基礎疾患ないしは合併症を有する尿路感染症例である。なお, 総腎機能低下のある患者は投与対象から除外した。

2. 投与方法

いずれの症例も本剤を単独で筋肉内注射したが, その

Table 2 Summary of cases treated with Tobramycin

No.	Case Name	Age Sex	Clinical diagnosis		Causative organism		Tobramycin		Organism after medication	Subjective symptoms			Clinical effect	Side effect
			Basal disease	Infection	Organism	TOB MIC	Daily dose (mg)	Total Days		Pyuria (Pre) → (Post)	Fever (Pre) → (Post)	Bladder symptoms (Pre) → (Post)		
1	K.S. (52 kg)	69 M	Benign prostatic hypertrophy	Cystitis	<i>Ps. aeruginosa</i>		80 x 2	7	(-)	(+++) → (+)	(-) → (-)	(+) → (+)	Good	(-)
2	H.I. (63 kg)	43 M	Penile cancer	"	"	(μ g/ml) 1.56	80 x 3	3	(-)	(+++) → (-)	(-) → (-)	(+) → (+)	Excellent	Elevation of GOT 55 → 84
3	G.A.	65 M	Prostatic cancer	"	"	1.56	80 x 2	7	(-)	(+++) → (-)	(-) → (-)	(+) → (-)	Excellent	(-)
4	S.T. (45 kg)	50 F	Neurogenic bladder	"	"	1.56	80 x 2	7	<i>Pr. vulgaris</i>	(+++) → (++)	(-) → (-)	(-) → (-)	Good	(-)
5	T.T.	71 M	Prostatic cancer	"	"		80 x 2	7	<i>S. epidermidis</i>	(+++) → (-)	(-) → (-)	(+) → (-)	Good	(-)
6	T.N.	59 M	Rupture of bladder	Pyelonephritis	"		60 x 2	7	(-)	(+++) → (-)	(+) → (-)	(-) → (-)	Excellent	Elevation of GOT 47 → 72
7	T.K.	66 F	After ureterocutaneousostomy	"	"		60 x 2	7	(-)	(+++) → (+)	(-) → (-)	(-) → (-)	Good	(-)
8	K.A.	77 M	Bladder cancer	"	"		60 x 2	6	(-)	(+++) → (+)	(+) → (-)	(-) → (-)	Good	(-)
9	M.T.	80 M	Benign prostatic hypertrophy	Cystitis	"	1.56	60 x 2	7	(-)	(+++) → (-)	(-) → (-)	(+) → (+)	Excellent	(-)
10	S.T.	81 M	"	"	"	0.78	60 x 2	7	(-)	(+++) → (-)	(-) → (-)	(+) → (+)	Excellent	(-)
11	U.M.	78 M	Neurogenic bladder	"	"	3.13	60 x 2	5	(-)	(++) → (+)	(-) → (-)	(-) → (-)	Good	(-)
12	K.S.	7 M	After pyeloplasty	Pyelonephritis	"	0.78	40 x 2	4	<i>Enterobacter</i>	(+++) → (+)	(-) → (-)	(-) → (-)	Good	(-)
13	K.S.	7 M	Urethral stricture	Cystitis	<i>Pr. mirabilis</i>		60 x 2	5	<i>Enterobacter</i>	(++) → (+)	(-) → (-)	(+) → (-)	Good	(-)
14	R.O.	3 M	l-Renal stone	Pyelonephritis	"	6.25	40 x 2	4	(-)	(+++) → (-)	(-) → (-)	(-) → (-)	Excellent	Elevation of GOT 55 → 250 ↑
15	T.H.	36 F	Exstrophy	Cystitis	"	6.25	80 x 2	7	(-)	(+++) → (-)	(-) → (-)	(-) → (-)	Excellent	(-)
16	T.K.	50 M	l-Ureteral stone	Pyelonephritis	"	12.5	80 x 2	5	<i>Enterobacter</i>	(+++) → (+)	(-) → (-)	(-) → (-)	Good	(-)

投与方法の内訳は、1回 80 mg 1日3回合計 240 mg 3日間が1例、1回 80 mg 1日2回合計 160 mg 7日間で5例、同じく5日間で1例、1回 60 mg 1日2回合計 120 mg 7日間で4例、同じく6日間で1例、同じく5日間で2例、1回 40 mg 1日2回合計 80 mg 4日間で2例であった。ただし、120 mg-5日間の1例と80 mg-4日間の2例は小児である。総投与量は成人では、600~1,120 mg、小児では 320~600 mg であった。

3. 効果判定

①尿中原因菌の消失、②尿中白血球の消失、③自覚症状の消失の3点にポイントをおいて判定した。ただし、③については発熱と膀胱刺激症状に着目したが、発熱のほうを重視し、膀胱刺激症状は参考とするにとどめた。その理由は、留置カテーテルの刺激のために膀胱刺激症状が細菌性炎症に由来するものかどうかの判定が困難なためである。尿中原因菌の消失、尿中白血球の消失および自覚症状の消失の三点が認められたものを著効とし、原因菌消失と自覚症状消失は認められたが、尿中白血球数が減少にとどまったものは有効とした。また本剤の投与によっても改善のみられないもの、あるいは悪化したものは無効と判定した。

4. 投与結果

症例の臨床結果は Table 2 に示すとおりである。

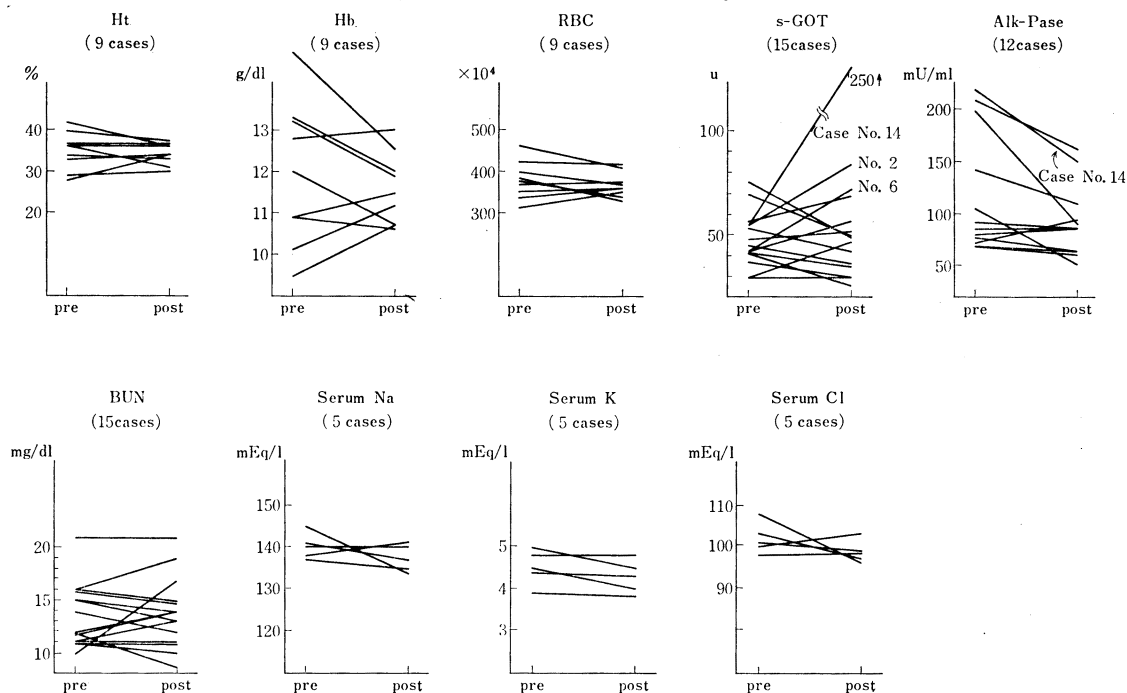
Pseudomonas 感染症例 12 例中原因菌の消失は全例に認められた。尿所見の改善は同様に全例に認められたが、白血球が完全には消えていない例が6例あり、カテーテル留置例ではある程度やむをえない結果と考えられる。発熱が2例に認められ、いずれも TOB 投与開始後2日以内に下熱をみた。2例とも発熱の原因は腎盂腎炎であり、TOB 投与に先だって Ampicillin, Cephalothin, Nalidixic acid, Carbenicillin が投与されており、これらの薬剤に頑固に抵抗を示した例である。

投与終了後いったん *Pseudomonas* が陰性化したのに1~2 W後の尿培養で再び同菌が検出された例が、8例の培養中4例あった。このことは留置カテーテルの継続と関係が深いものと思われる、この様な症例の治療の今後の問題点であろう。また、*Pseudomonas* 感染症例の投与終了後 *Proteus vulgaris*, *Enterobacter*, *Staphylococcus epidermidis* を各1例ずつ検出したが、いずれも少数菌であった。

投与量については、成人では 240 mg-3日、160 mg-7日、160 mg-5日、120 mg-7日、120 mg-6日、120 mg-5日など各種の投与でいずれも菌の消失をみており、この点からすると1日 120 mg (1回 60 mg 朝夕2回筋注) 5~7日間でも尿路 *Pseudomonas* 感染については十分有効と考えられる。

Proteus mirabilis 感染の4例については全例菌の消失

Fig. 2 Laboratory tests before and after Tobramycin administration



をみ、Pyuria の改善を認めたが、白血球の消失は完全ではなかった。感染による自覚症状は、4例とも認められなかった。

以上のように7例で著効、9例で有効の成績が得られ、16例全例について TOB 投与は効果が顕著と考えられた。

5. 副作用

TOB の投与前後で末梢血液一般検査 (Ht, Hb, RBC), 血液生化学 (S-GOT, Alk-Pase, BUN), 血清電解質 (Na, K, Cl) などを測定比較した。一部の症例では測定できなかった項目もあるが、S-GOT を除いて異常と思われる変動を示した例はなかった (Fig. 2)。Pseudomonas 感染症の2例 (Case No. 2, 6) と Proteus mirabilis 感染症の1例 (Case No. 14) で、S-GOT の上昇が認められた。Case 2 と Case 6 では S-GOT が 55→84 単位、47→72 単位と変動したが、同時に測定した Alk-Pase はそれぞれ 92→88 mU/ml, 74→94 mU/ml で正常範囲内であり、基礎疾患を考慮すると、この2例での S-GOT の上昇は比較的軽度なものと考えられた。また、以後の測定では正常に復しており、S-GOT の上昇は一過性のものと考えられた。Case 14 は Pr. mirabilis による腎盂腎炎の症例で、基礎に腎結石を有する3才の幼児である。投与前と投与終了後5日目に測定した S-GOT は 55→250 単位以上に上昇していたが、同時に測定した Alk-Pase は 216 以上→151 mU/ml とむしろ減少していた。また、Bilirubin は 0.4→1.0 mg/dl, LDH は 221→270 Z 以上と上昇傾向を示していた。本症例 (体重約 12 kg) に対する TOB の1日投与量は 80 mg であり、体重 kg 当たりでは約 7 mg/kg/日に相当し、他の成人例の場合がほぼ 2~4 mg/kg/日であるのに比べてかなりの大量であり、TOB 投与による肝機能異常例と考えられる。なお、本症例についてその後の測定は行なわれなかったが、臨床的には順調な経過をたどって退院しており、検査値の異常は一過性のものと推測された。この他に、患者の自覚した副作用として注射部位の痛みを強く訴えた例が1例あっただけで、胃腸症状、皮膚症状などもまったく認められなかった。オーゾグラムは投与前後に検査した1例 (Case 4) と、投与後にだけ施行した1例 (Case 3) の計2例で観察したが、いずれも正常所見であった。

考 按

尿路に持続的にカテーテルを留置している39名の患者の尿中分離菌と、その頻度を Table 3 に示すが、一般の尿路感染症とかなり様相が異なり、Pseudomonas や Proteus など抗菌剤に抵抗性を示す菌の感染が異常に多

Table 3 Isolated microorganisms from urine (39 pts. with indwelling catheter)

Organism	No. of pts.	% (No. of pts./39 pts.)
<i>Proteus mirabilis</i>	4	10.3
<i>Proteus vulgaris</i>	1	2.6
<i>Morganella</i>	2	5.1
<i>Enterobacter</i>	4	10.3
<i>Enterococcus</i>	18	46.2
<i>Escherichia coli</i>	9	23.1
<i>Providencia</i>	1	2.6
<i>Citrobacter</i>	4	10.3
<i>Klebsiella</i>	4	10.3
<i>Pseudomonas</i>	14	35.9
<i>Streptococcus viridans</i>	1	2.6
<i>Staphylococcus</i>	5	12.8
no organism	4	10.3

くなっている。また、菌の種類ということのほかにかテーテルが存在すること自体が感染準備状態を作っているため、このような患者の感染症治療は一般に困難である。しかし、TOB の投与では *Pseudomonas aeruginosa* に対しても *Proteus* species についても全例菌の消失がみられ、留置カテーテル症例としては満足すべき結果を得たと考えられる。しかし、TOB 投与中止後比較的早期に同種菌による感染が再発することは今後に残すところであろう。

In vitro では、*Pseudomonas* に対しては TOB は GM よりすぐれ⁶⁻¹¹⁾、*Serratia*^{7,12)}、*Klebsiella*^{9,10)}、*Proteus*^{8,13)} に対しては劣るとされている。我々の場合、臨床例について *Pseudomonas* では同様の傾向がみられ、*Proteus* については GM と比べ、遜色なしと考えられた。DKB に対しては、両菌種について TOB がすぐれていた。

投与方法については1日投与回数、1回投与量、投与日数の3因子が相互に関連するわけであるが、1例について行なったように1日3回筋注は患者側に苦痛があり、筋注後6時間程で1 µg/ml 程の血中濃度になる点から3回の方が理論的であろうが、2回筋注が実際である。1日投与量は、160 mg と 120 mg とで尿路感染症に対しては、差がないと考えている。投与日数は7日を目標に投与したが、48時間以内に24例中21例に除菌をみたとの報告があり¹⁴⁾、我々の症例の4~5日投与でも臨床的に有効であったことから、やむをえない場合は7日より短い投与日数も可と考えている。

ま と め

1) 留置カテーテルに伴う尿路感染症例の尿からの新

鮮分離菌 *Pseudomonas aeruginosa* 14 株, *Proteus* species 10 株について TOB, GM, DKB の MIC を測定比較した。

2) MIC 測定結果から, その感受性は, *Pseudomonas aeruginosa* について TOB>GM, TOB>DKB, *Proteus* species について GM=TOB>DKB であった。

3) 留置カテーテルに伴う尿路感染症中, *Pseudomonas aeruginosa* 感染 12 例と, *Proteus mirabilis* 感染 4 例, 合計 16 例に TOB を使用した。使用総量は成人で, 600~1,120 mg, 小児で 320~600 mg, 投与日数は 3~7 日であった。

4) 16 例全例に原因菌の消失をみ, 膿尿および自覚症状のある場合はその改善がみられ, *Pseudomonas aeruginosa* だけでなく, *Proteus mirabilis* についても臨床的に満足すべき結果を得た。

5) S-GOT の変動が 3 例にみられた以外, 副作用は, 検査所見, 自覚症状とも認められなかった。

文 献

- 1) BLACK, H.R. & R.S. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. Antimicrob. Agents & Chemother. 314~321, 1971
- 2) PRESTON, D.A. & W.E. WICK: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. Antimicrob. Agents & Chemother. 322~327, 1970
- 3) TRAUB, R.H. & E.A. RAYMOND: Evaluation of the *in vitro* activity of tobramycin as compared with that of gentamicin sulfate. Appl. Microbiol. 23 (1): 4~7, 1972
- 4) MEYERS, B.R. & S.Z. HIRSCHMAN: Pharmacologic studies on tobramycin and comparison with gentamicin. J. Clin. Pharmacol. 12: 321~324, 1972
- 5) Lilly Res. Lab., personal communication
- 6) BODEY, J.P. & D. STEWART: *In vitro* studies of tobramycin. Antimicrob. Agents & Chemother. 2: 109~113, 1972
- 7) BRITT, M.R.; et al.: *In vitro* activity of tobramycin and gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemother. 1: 280~281, 1972
- 8) DIENSTAG, J. & H.C. NEU: *In vitro* studies of tobramycin, an aminoglycoside antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 1: 41~45, 1972
- 9) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU & L. DE MARTELARE: Comparative study of tobramycin and gentamicin with special reference to their anti-*Pseudomonas* activity. Clin. Pharmacol. Ther. 14: 104~111, 1973
- 10) LEVISON, M.E.; R. KNIGHT & D. KAYE: *In vitro* evaluation of tobramycin, a new aminoglycoside antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 1: 381~384, 1972
- 11) WATERWORTH, P.M.: The *in vitro* activity of tobramycin compared with that of other aminoglycosides. J. Clin. Path. 25: 979~983, 1972
- 12) TRAUB, W.H. & E.A. RAYMOND: Evaluation of the *in vitro* activity of tobramycin as compared with that of gentamicin sulfate. Appl. Microbiol. 23: 4~7, 1972
- 13) SHADOMY, S. & C. KIRCHOFF: *In vitro* susceptibility testing with tobramycin. Antimicrob. Agents & Chemother. 1: 412~416, 1972
- 14) SCHOUTENS, E.; M.P. VANDERLINDEN & E. YORASSOWSKY: Tobramycin: Clinical and microbiological evaluation. Int. J. Clin. Pharmacol. 83: 207~215, 1973

CLINICAL EVALUATION OF TOBRAMYCIN: TREATMENT OF PATIENTS WITH INDWELLING CATHETER TO URINARY TRACT

YOICHI TAKAHASHI, TATSUSHIRO OKABE, HIDEO TAKEUCHI,
KAZUYUKI DAIJOH and KIYOSHI OHSHIRO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Twelve cases of urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and 4 cases by *Proteus mirabilis* with indwelling catheter to urinary tract were treated with tobramycin in total doses of 320 to 1,120 mg. Excellent effects were noted in all the cases 4 to 7 days after administration of the drug. Elimination of pathogens, improvement of urinary findings and subsidence of subjective symptoms were obtained in all the cases treated. No side effects were noted except 3 cases of S-GOT elevation.

In vitro antibacterial activity of tobramycin against 14 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the urine of patients was more sensitive than that of gentamicin or DKB. Against *Proteus* species, tobramycin and gentamicin appeared to be equally sensitive and they were more sensitive than DKB.