

泌尿器科領域における Tobramycin の使用経験

藤村宣夫・香川征・黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 黒川一男教授)

はじめに

Tobramycin (TOB) は、米国 Lilly 研究所において開発されたアミノグリコシド系の新規抗生物質で、現存する同系の抗生物質と同様に広範囲スペクトルをもち、とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対しては、Gentamicin (GM) と比べて強力な抗菌力を有するとの報告が多い^{2,3)}。

このたび、われわれは、塩野義製薬株式会社より本剤の提供を受け、泌尿器科領域の感染症に使用する機会を得たので、その結果を報告する。

抗 菌 力

TOB 投与前、投与中の患者より分離された *Pseudomonas aeruginosa* 12 株に対する、TOB, DKB, GM の MIC を、日本化学療法学会標準法により測定した。

3 剤とも $0.78 \sim 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の幅広い分布を示したが、なかでも TOB は $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ 2 株、 $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 4 株、 $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ 4 株と高感受性株が 83.3 % に対して、DKB, GM は 1.56 , $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ がおののの 3 株で、50 % であった。

DKB と GM ではほぼ同様の MIC であったが、わずかに DKB が優っており、3 剤の感受性比較順位は TOB > DKB > GM の傾向を示した (Table 1)。

対象および投与法

対象患者は当院入院および外来患者 20 例で、その内訳は、急性腎孟腎炎 4 例、慢性腎孟腎炎の急性発症 6

例、急性淋菌性尿道炎 4 例、術創感染 3 例、急性前立腺炎、尿道外傷、急性睾丸炎各 1 例である。

投与法は 1 日に 80 mg を 1 ~ 3 回筋注し、投与日数は 3 ~ 10 日間であった。

なお、効果の判定は、下記基準により行なった。

急性腎孟腎炎および慢性腎孟腎炎の急性発症の場合：
著効：尿中細菌の消失、尿所見の正常化および発熱の正常化。

有効：尿中細菌の減少、尿所見および発熱の改善または正常化。

無効：尿中細菌の消失、減少のないもの。

(カテーテル留置の場合は、尿所見の判定は改善にとどまてもよいとした。)

急性淋菌性尿道炎の場合：

N. gonorrhoeae が 2 日以内に消失し、自覚症状が 3 日以内に消失したものを著効とした。

その他の感染症の場合：

種々の疾患があり、一律に基準を定めることはできないが、起炎菌の消長を最重要視し、著効は消失を必須とした。ついで、発熱の正常化、自覚症状の消失を基準とした。

臨床成績

急性腎孟腎炎：4 例中、3 例は手術後の患者で、症例 4 は両側腎瘻術後のカテーテル留置例である。

臨床効果は著効 2 例、有効 2 例で、全例に下熱効果がみられ、尿中白血球も症例 4 をのぞいて著明に改善した。

Table 1 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to TOB, DKB and GM (12 strains)

	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100 <
TOB			2	4	4				1	1	
DKB				3	3	3	2				1
GM				3	3	1	2	1			2

細菌学的には、症例1の *E. coli*, 症例4の *Proteus vulgaris* がわずかに残存したが、症例2, 3の *E. coli*, *Klebsiella* は消失した (Table 2)。

慢性腎盂腎炎: 6例とも複雑性感染症(腎瘻術後4例、腎結石2例)で、4例はカテーテル留置中である。

臨床効果は著効4例、有効2例で、下熱効果は全例にみられ、細菌学的には4例は消失し、2例に減少または交代がみられた。また、*Pseudomonas* は症例5, 6ともに消失した。尿中白血球は、カテーテル留置例では不变かやや減少したにとどまったが、腎結石の2例は明らかな減少を示した (Table 3)。

急性淋菌性尿道炎: 4例とも新鮮例であったが、1日1回、80 mg または 160 mg 投与で著効を得た。

排尿痛は24時間以内に消失し、膿汁分泌、*N. gonorrhoeae* も遅くとも3日目には認められなくなった。とく

に、160 mg を投与した症例13, 14は、経時的に効果がみられ、24時間後にはすべての症状が消失した (Table 4)。

その他の感染症: 術創感染3例からはすべて *Pseudomonas aeruginosa* が分離され、症例18は *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* ともに消失した著効例である。症例19は *Pseudomonas aeruginosa* から *Proteus vulgaris* に交代し、膿汁の分泌は持続し、症例20は *Pseudomonas aeruginosa* が *E. coli* に交代し、*Klebsiella* は減少、膿汁の分泌もやや軽減したが、下熱効果はみられなかった無効例である。

症例15, 16, 17は、起炎菌の *Pseudomonas aeruginosa* はともに消失し、下熱効果、自覚症状の改善もみられた著効、有効例である (Table 5)。

以上、臨床効果をまとめると、20例中、著効13例 (65

Table 2 Clinical response in acute pyelonephritis

Case No.	Age & Sex	Body weight	Dose (mg) x Time/day Duration (days)	Organism		Urinary finding (WBC counts/HF)		Fever		Clinical response	Remark	Side effect
				Before	After	Before	After	Before	After			
1	67 ♂	60 kg	80 x 2 (5)	<i>E. coli</i> 10 ⁸	<i>E. coli</i> 10 ³	100	3 ~ 4	+	-	good	after OP	-
2	76 ♂		80 x 3 (7)	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	40 ~ 50	4 ~ 5	+	-	excellent	after OP	-
3	59 ♂	60 kg	80 x 3 (8)	<i>Kleb.</i> 10 ⁶	-	100 <	4 ~ 5	+	-	excellent		-
4	47 ♂	56 kg	80 x 3 (8)	<i>Morg.</i> 10 ⁷ <i>Prot.</i> 10 ⁵ <i>vul.</i>	<i>Prot.</i> 10 ³ <i>vul.</i>	100	20 ~ 30	+	-	good	after OP (catheter)	-

(catheter): During the use of urinary catheter

Table 3 Clinical response in chronic pyelonephritis (acute inflammation)

Case No.	Age & Sex	Body weight	Dose (mg) x Time/day Duration (days)	Organism		Urinary finding (WBC)		Subjective symptom (Fever)		Clinical response	Remark	Side effect
				Before	After	Before	After	Before	After			
5	65 ♂	48 kg	80 x 2 (7)	<i>Pseud.</i> (0.78) 10 ⁵	-	100	30 ~ 40	+	-	excellent	Nephrostomy (catheter)	-
6	37 ♀	30 kg	80 x 2 (8)	<i>Morg.</i> 10 ⁶ (6.25) 10 ³ <i>Pseud.</i> 10 ⁶ (3.13) 10 ³	<i>Morg.</i> (3.13) 10 ³ <i>S. aur.</i> 10 ³	50 ~ 100	50 ~ 100	+	-	good	Nephrostomy (catheter)	-
7	43 ♀	55 kg	80 x 2 (8)	<i>E. coli</i> 10 ⁷	-	100 <	20 ~ 30	+	-	excellent	Renal stone	-
8	65 ♂	44 kg	80 x 2 (10)	<i>Prot.</i> 10 ⁵ <i>mir.</i> <i>Rett.</i> 10 ⁶	<i>Prot.</i> 10 ³ <i>vul.</i>	100 <	100	+	-	good	Nephrostomy (catheter)	-
9	27 ♂	57 kg	80 x 3 (7)	<i>Prot.</i> 10 ⁶ <i>mir.</i> <i>Enter.</i> 10 ³	-	100	5 ~ 10	+	-	excellent	Renal stone Ureter stone	-
10	60 ♂	52 kg	80 x 3 (10)	<i>Rett.</i> 10 ⁶	-	100 <	5 ~ 6	+	-	excellent	Nephrostomy (catheter)	-

(): MIC of TOB

(catheter): During the use of urinary catheter

Table 4 Clinical response in acute gonococcal urethritis

Case No.	Age & Sex	Body weight	Dose (mg) x Time/day Duration (days)	Course	Subjective symptom		Gonococcus	Clinical response	Side effect
					Miction pain	Pus discharge			
11	24 ♂	62 kg	80 x 1 (4)	0 day	+	+	+	excellent	-
				1 day	-	+	+		
				2 days	-	-	-		
12	22 ♂	59 kg	80 x 1 (5)	0 day	+	+	+	excellent	-
				1 day	-	+	+		
				2 days	-	+	-		
				3 days	-	-	-		
13	26 ♂	68 kg	160 x 1 (3)	0 day	+	+	+	excellent	-
				1/4 day	-	+	+		
				1/2 day	-	-	+		
				1 day	-	-	-		
14	23 ♂	60 kg	160 x 1 (3)	0 day	+	+	+	excellent	-
				1 day	-	-	-		

Table 5 Clinical response in other infections

Case No.	Age & Sex	Body weight	Diagnosis	Dose (mg) x Time/day Duration (days)	Organism		Fever		Subjective symptom	Clinical response	Side effect
					Before	After	Before	After			
15	46 ♂	61 kg	Acute prostatitis (after Nephrolithotomy)	80 x 2 (7)	<i>Pseud.</i> 10 ⁶	-	+	-	Pain on urination ++	excellent	-
16	30 ♂	60 kg	Urethral rupture (catheter)	80 x 3 (7)	<i>Pseud.</i> 10 ⁷	-	+	-	Cloudy urine ++	excellent	-
17	76 ♂	54 kg	Acute orchitis (after Prostatectomy)	80 x 3 (7)	<i>Pseud.</i> 10 ⁷	-	+	-	Scrotal pain ++	good	-
18	24 ♀	42.5 kg	Wound infection (after Nephrectomy)	80 x 2 (5)	<i>Pseud.</i> 10 ⁷ (3.12) <i>Prot. vul.</i> 10 ³ (100)	-	-	-	Pus discharge ++	excellent	-
19	16 ♀	52 kg	Wound infection (after Pyeloplasty)	80 x 2 (7)	<i>Pseud.</i> 10 ⁶ (3.12)	<i>Prot. vul.</i> 10 ³	-	-	Pus discharge ++	poor	-
20	52 ♂	52 kg	Wound infection (after Total-cystectomy)	80 x 3 (7)	<i>Pseud.</i> 10 ⁷ (1.56) <i>Kleb.</i> 10 ⁶ (1.56)	<i>E. coli</i> 10 ³ <i>Kleb.</i> 10 ⁴	+	+	Pus discharge ++	poor	-

(): MIC of TOB

%), 有効5例(25%), 無効2例(10%)で、有効率は90%であった(Table 6)。

副 作 用

細菌学的効果

分離された26株中、菌消失18株(69.2%), 減少4株(15.4%), 菌交代4株(15.4%)で、個々には、*Pseudomonas aeruginosa*は9株中、消失6株、交代3株(*Proteus vulgaris* 1, *E. coli* 1, *Staph. aureus* 1), *N. gonorrhoeae*は4株とも消失、その他の菌種では、株数は少なかったが、ほぼ同程度の結果が得られた(Table

投与前後に検討したBUN, S-GOT, S-GPTの12例、Alk-Paseの6例については、BUN, Alk-Paseはすべて正常範囲内の変動にとどまり、S-GOTの2例、S-GPTの1例に中等度の上昇がみられたが、いずれも前立腺摘除術後の患者であり、退院時には正常化しており、TOBの影響かどうかは明らかでなかった(Fig. 1～4)。

Table 6 Clinical results

	Number of cases	Excellent	Good	Poor	Effective-rate
Acute pyelonephritis	4	2	2	0	100
Chronic pyelonephritis (Acute inflammation)	6	4	2	0	100
Acute urethritis (Gonorrhoea)	4	4	0	0	100
Wound infections	3	1	0	2	33.3
Others	3	2	1	0	100
Total	20	13	5	2	90

Table 7 Bacteriological results (26 strains)

	Number of strains	eradicated	decreased	colonized
<i>Pseudomonas</i>	8	5	0	3
<i>N. gonorrhoeae</i>	4	4	0	0
<i>E. coli</i>	3	2	1	0
<i>Proteus vul.</i>	2	1	1	0
<i>Proteus mir.</i>	2	1	0	1
<i>Rettgerella</i>	2	2	0	0
<i>Morganella</i>	2	1	1	0
<i>Klebsiella</i>	2	1	1	0
<i>Enterococcus</i>	1	1	0	0
Total	26	18	4	4
(%)	(100.0)	(69.2)	(15.4)	(15.4)

Fig. 1

BUN (12 cases)

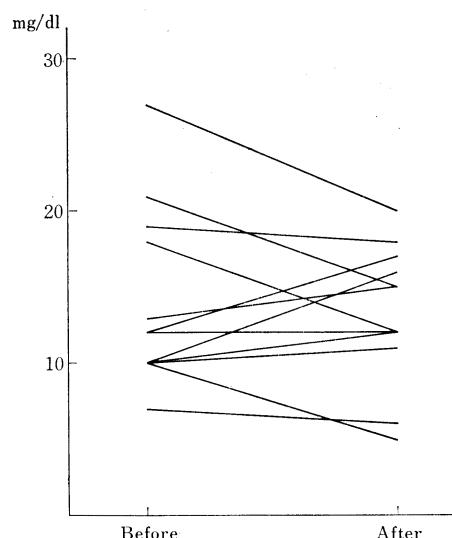


Fig. 2

Alk-ase (6 cases)

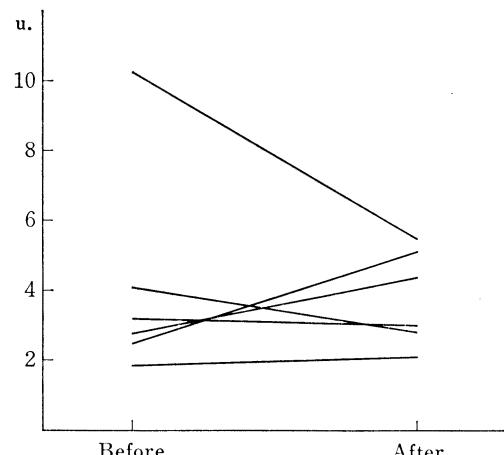


Fig. 3

S-GOT (12 cases)

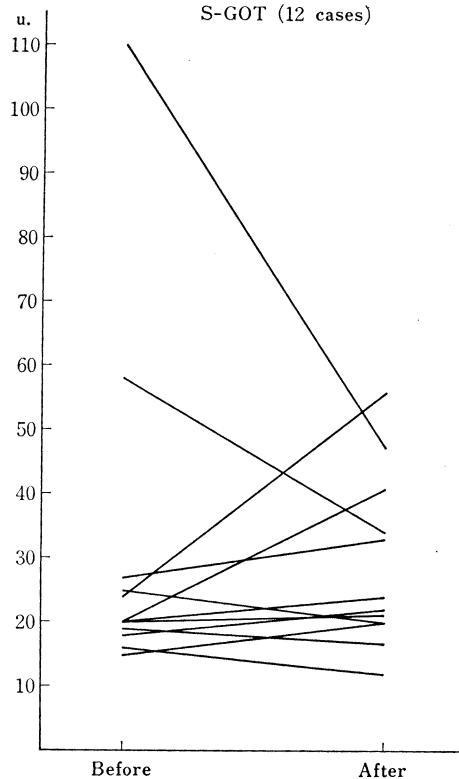


Fig. 4

S-GPT (12 cases)

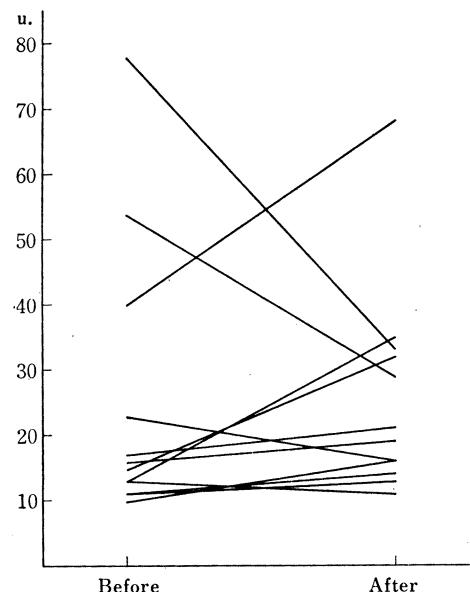


Fig. 5 Case No. 9 : Age 27, Sex ♂, 240 mg/day × 7 days

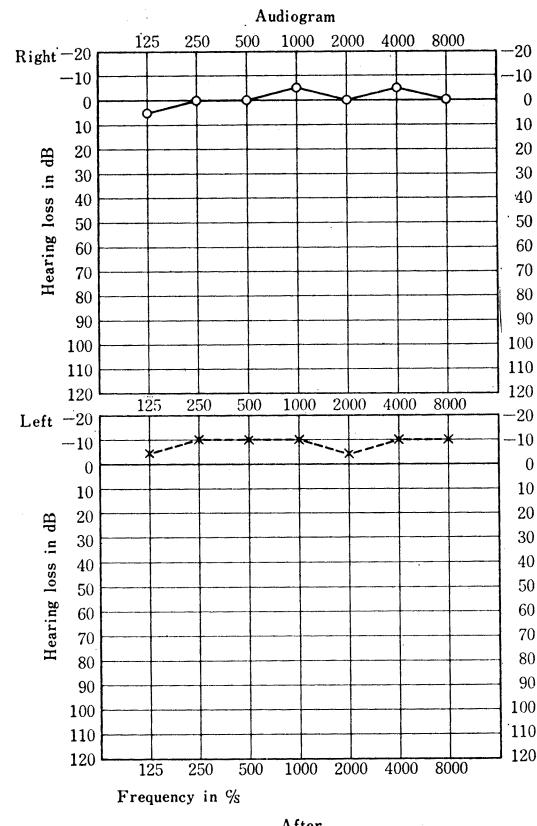
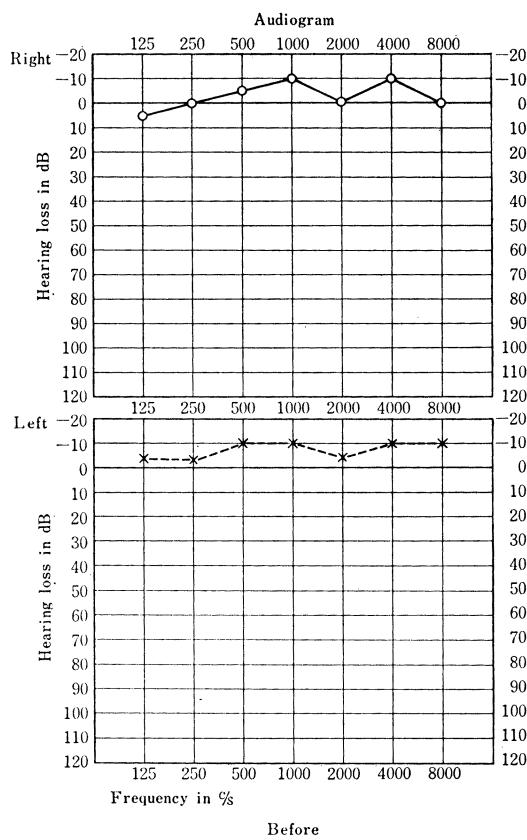


Fig. 6 Case No. 2 : Age 76, Sex ♂, 240 mg/day × 7 days

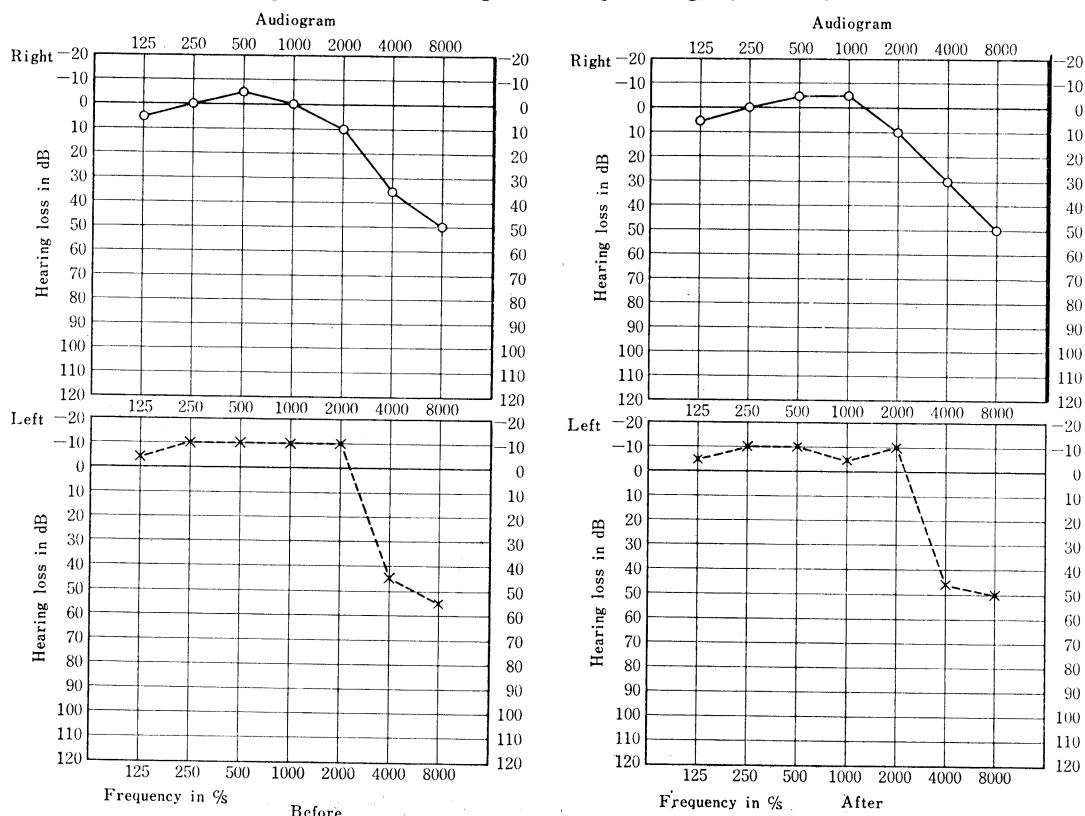


Fig. 7 Case No. 17 : Age 76, Sex ♂, 240 mg/day × 7 days

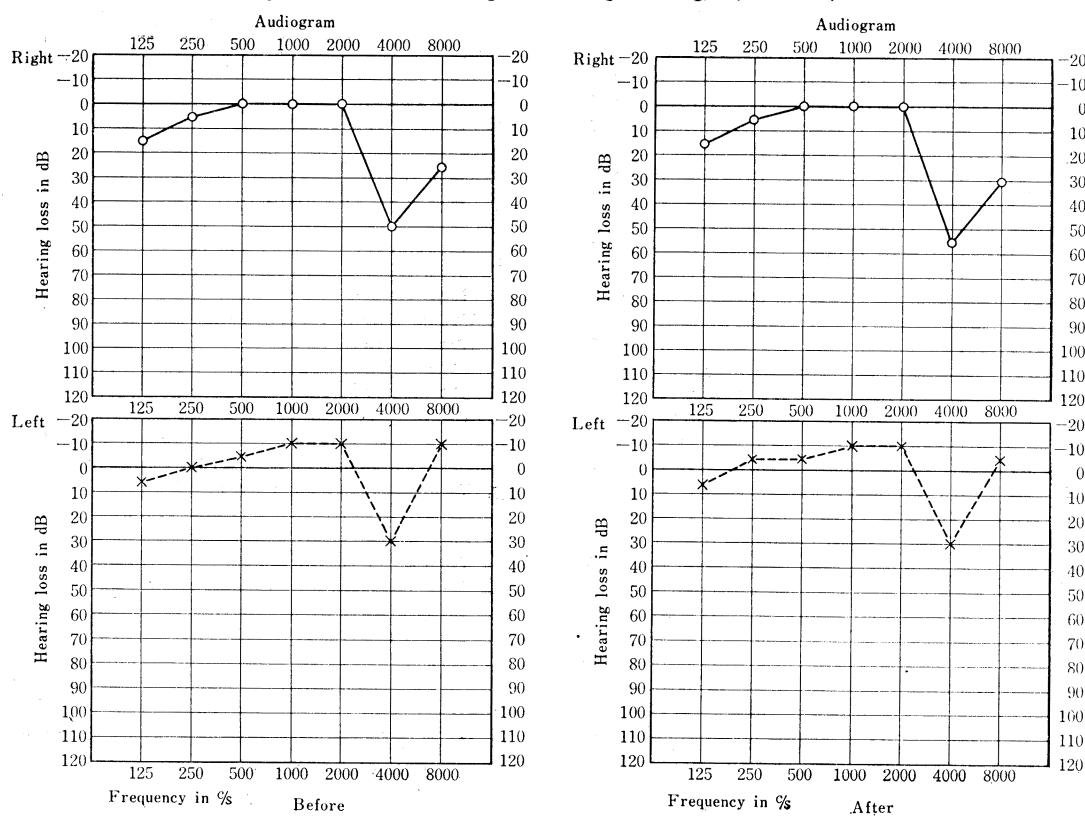


Fig. 8 Case No. 4 : Age 47, Sex ♂, 240 mg/day × 8 days

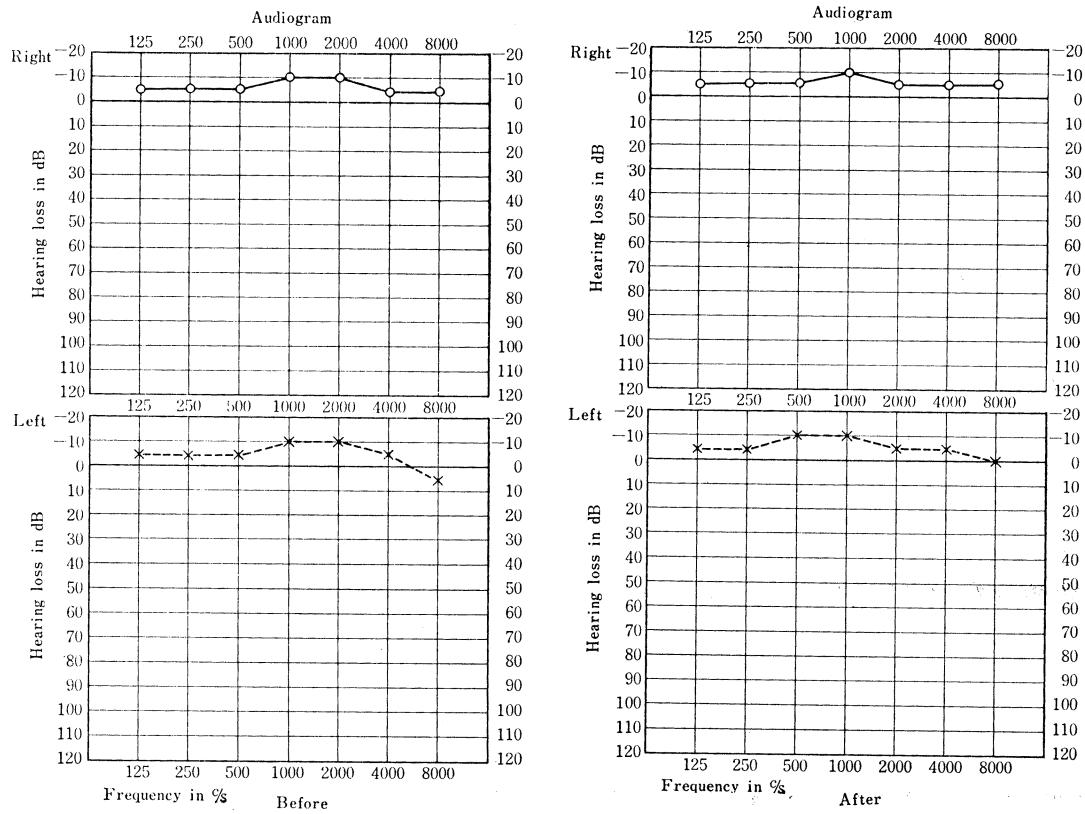
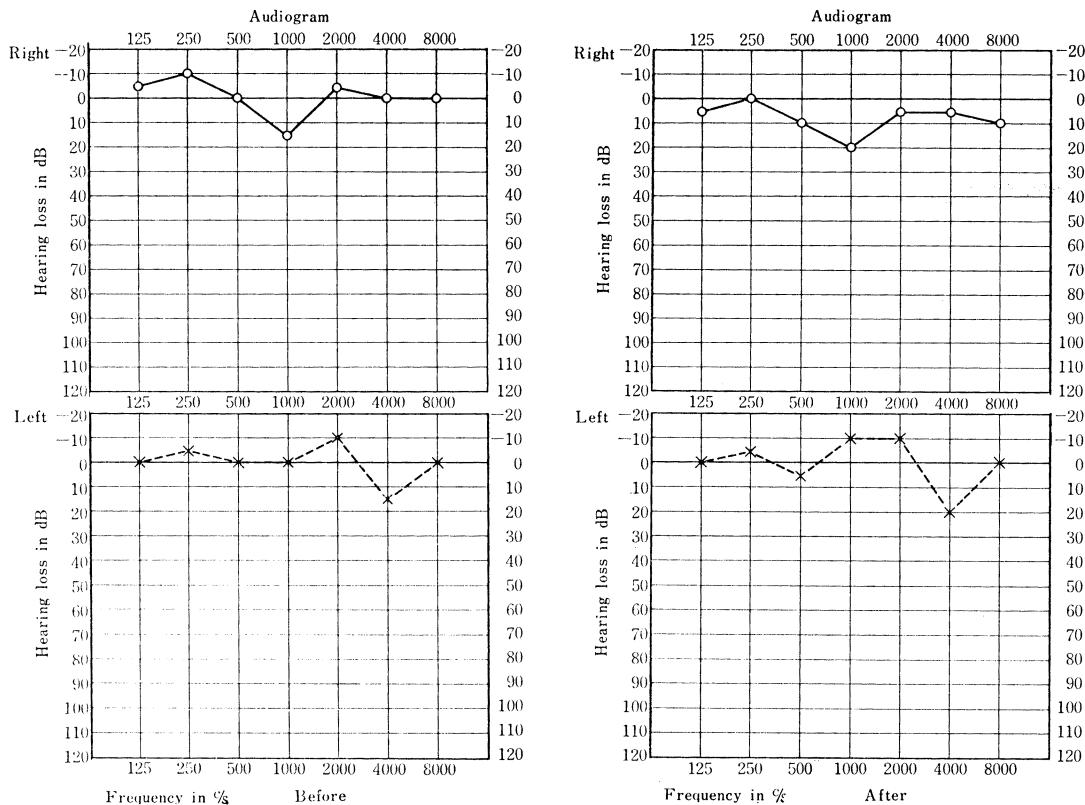


Fig. 9 Case No. 10 : Age 60, Sex ♂, 240 mg/day × 10 days



また、5例に投与前、投与20～30日後に聴力検査を行なった結果、全例なんらの変化もみられなかった(Fig. 5～9)。

考 按

TOBは、GM, Kanamycin, Neomycin, Paromomycinなどの現存するアミノグリコシド系抗生物質と同様に広範囲の抗菌スペクトルをもち、しかも *Pseudomonas aeruginosa* に対しては、GMより強力であるとの諸家の報告に接する。

われわれも、本剤の投与の対象となった患者より分離された *Pseudomonas aeruginosa* 12株に TOB, DKB, GMのMICを測定した結果、TOBはDKB, GMに比べて1管程度低いMICを示した。

急性腎孟腎炎および慢性腎孟腎炎の急性発症10例では、全例に下熱効果がみられ、著効6例、有効4例と満足すべき結果が得られた。

急性淋菌性尿道炎はわずか4例であったが、いずれも発症後ただちに受診した新鮮例で、1日80mgおよび160mg投与例ともに著効を示し、ことに160mg投与例は経時的な治癒経過をとり、24時間後には自他覚症状ともにまったく消失し、本疾患に対しては、KM 1g投与より優れた効果を示した。

尿路感染症以外の急性前立腺炎、尿道損傷による感染、急性睾丸炎、術創部感染の6例は、すべて *Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌であったが、4例(66.7%)に効果がみられ、無効の2例も細菌学的には *Pseudomonas aeruginosa* は消失しており、抗菌力は充分であることが実証された。

全体的な臨床効果は、対象疾患が比較的難治性、複雑性の感染症であったにもかかわらず、有効率が20例中18例90%に達したことは、この薬剤の効果を物語っていると考える。

細菌学的にも、26株中18株(69.2%)が消失し、不

変または増加したものは1株もなかった。

副作用では、この系統の薬剤で最も注目されることは、腎毒性と聴力障害である。

腎障害については、12例にBUNを測定した結果、全例、投与前後の変動は正常範囲内にとどまった。

聴力障害では、5例に投与前および投与1カ月後に Audiometryを施行した。TOBの投与量は1日240mg、投与日数は7～10日である。聴力毒性については、薬剤に対して著しい個体差があり、少量の使用でも高度の障害を起こすことがあり、とくに特異体质や腎機能障害者にはその傾向が強いが、GMの日常投与量のほぼ2倍量を使用した結果では、いずれも聴力障害を認めなかった。

結 語

1) 泌尿器科領域の感染症20例(急性腎孟腎炎4例、慢性腎孟腎炎の急性発症6例、急性淋菌性尿道炎4例、その他の感染症6例)にTOBを使用し、著効13例、有効5例、無効2例(有効率90%)の結果を得た。

2) 細菌学的効果は、26株中、消失株18株、減少4株、交代4株であった。

3) 副作用では、BUN, S-GOT, S-GPT, Alk-Paseについては、本剤の影響と考えられるものではなく、聴力障害も全例に認められなかった。

文 献

- 1) Tobramycin 成績検討会記録
- 2) BRITT, M.R.; et al.: *In vitro* activity of tobramycin and gentamicin. Antimicr. Agents & Chemoth. 2: 236～241, 1972
- 3) BRUMMETT, R.E.; et al.: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. Arch. Otolaryng. 96: 505～512, 1972

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN IN UROLOGICAL FIELD

NOBUO FUJIMURA, SUSUMU KAGAWA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

(Director: Prof. K. KUROKAWA)

Experimental and clinical studies of tobramycin (TOB) have revealed the following results.

- 1) The minimum inhibitory concentration (MIC) of TOB to 12 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the patients of urological field, ranged from 0.78 to 100 μ g/ml.
- 2) TOB was administered at the dosage of 80 to 240 mg for 3 to 10 days to 20 patients, including 4 acute pyelonephritis, 6 chronic pyelonephritis, 4 acute gonococcal urethritis, 3 wound infections and 3 other infections. Clinical results were excellent in 13 (65 %), good in 5 (25 %) and poor in 2 (10 %). The good and excellent rate was 90% in a total of cases.
- 3) In bacteriological studies, there were eradication of the organisms in 18 (69.2 %), decrease in 4 (15.4 %), eradication but colonization in 4 (15.4 %) out of 26 strains.
- 4) No side effect was observed in all cases.