

## 尿路感染症にたいする Tobramycin の検討

上村計夫・樋口正士・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科教室

(主任：江藤耕作教授)

### 緒言

尿路感染症における化学療法は、最近著しい進歩をとげてきたが、複雑性尿路感染症に対する化学療法には、多くの問題が残されている。とくに、難治性の変形菌、緑膿菌感染に対する薬剤選択は、今後の課題と思われる。

今回、われわれは、新アミノグリコシド系抗生物質 Tobramycin (以下 TOB と略す) を塩野義製薬より提供を受け、主に複雑性尿路感染症で、起炎菌が緑膿菌および大腸菌の症例に使用し、その臨床効果について検討した。

### 臨床的検討

投与対象：久大泌尿器科入院患者中、複雑性尿路感染症を有する9症例、外来患者中、難治性慢性膀胱炎2例、計11例に投与した。このうち、起炎菌は、緑膿菌8例、大腸菌3例で、Gentamicin (以下 GM と略す) 感受性菌株の培養された症例を投与対象とした。

とくに、8例の緑膿菌感染症より分離した4株について、TOB およびアミノ配糖体抗生剤である DKB, GM の MIC を日本化学療法学会標準法により測定し、比較検討を行なった。Table 1 に示すように、GM より2管、DKB より1管低い値を得たことは、TOB の臨床的効果が期待される。

投与対象患者の年齢は24才より75才で、男性7例、女性4例である。

Table 1 Antibacterial activity of TOB, DKB and GM against *Pseudomonas*

Case	Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		TOB	GM	DKB
1 S.Y.	<i>Pseudomonas</i>	3.13	12.5	6.25
2 Y.S.	<i>Pseudomonas</i>	3.13	12.5	6.25
3 Z.T.	<i>Pseudomonas</i>	1.56	6.25	6.25
4 T.S.	<i>Pseudomonas</i>	1.56	3.13	3.13

投与方法：原則として、TOB 40 mg を1日2回ないし3回筋肉内に注射した。総投与量は、最少投与量240 mg、最大投与量1,800 mgであった。

### 臨床効果判定基準

臨床効果判定は、自覚的症状および他覚的所見(尿中細菌、尿所見)の改善および消失したものを著効、どちらか一方の改善および消失したものを有効、どちらも認めなかったものを無効と判定した。

### 臨床成績

11症例の臨床成績は、Table 2 に示すように、著効2例、有効5例、無効4例、有効率は63.6%であった。このうち、複雑性尿路感染症9例中、著効1例、有効5例、無効3例、有効率66.7%、単純性尿路感染症2例中、著効1例、無効1例、有効率50%である。

起炎菌別成績は Table 3 に示すように、緑膿菌感染8例中(1例は変形菌との混合感染)、著効1例、有効4例、有効率62.5%、大腸菌感染3例中、著効1例、有効1例、有効率66.7%であった。

### 副作用

9症例について、本剤投与前後の BUN, Creatinine, GOT, GPT を測定した。投与量に関係なく、測定値は多少の変動は認められたが、すべて正常範囲内の変動で、とくに懸念された腎障害は認めなかった(Table 4)。臨床症状においては、聴力障害および胃腸障害を訴えた2症例を経験した。とくに、聴力障害を訴えた症例について以下に報告する。

症例 40才、主婦。

診断名：両側尿管狭窄、慢性膀胱炎。

既往歴：子宮癌根治術＋放射線療法。

入院経過：両側尿管狭窄の診断で、両側尿管回腸・回腸膀胱吻合術を施行した。術後、CER, CBPC を使用したが、尿中には緑膿菌 ( $10^5$  以上/ml) を認め、尿の混濁が持続するために、TOB 1日80 mg の投与を試みた。投与3日目より、軽度の耳鳴り、嘔声を訴え、4日

Table 2 Clinical response of TOB

No.	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Underlying disease	TOB (mg/day x days)	Organism (MIC: µg/ml)	Quantity		Subjective symptoms	Urine findings	Side effect	Response
								Before	After				
1	75	♂	56	Chronic cystitis	Bladder tumor Left kidney tumor	80 x 7	<i>Pseudomonas</i>	$10^5 <$	0	Improved	Improved	—	Excellent
2	24	♂	50	Chronic cystitis	(—)	120 x 9	<i>E. coli</i>	$10^5 <$	0	Improved	Improved	—	Excellent
3	72	♂	51.5	Chronic cystitis	Prostatic calculi (after op.)	120 x 7	<i>Pseudomonas</i> (1.56)	$10^5 <$	<i>E. coli</i> $10^5 <$	Slightly improved	Slightly improved	—	Good
4	42	♀	43	Chronic cystitis	Incontinence of urine	80 x 3	<i>Pseudomonas</i> (3.13)	$10^5 <$	<i>Staph. albus</i> $3 \times 10^2$	Unchanged	Slightly improved	Loss of appetite, Nausea	Good
5	72	♂	60	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy (after op.)	80 x 6 120 x 5	<i>E. coli</i>	$10^5 <$	0	Unknown (catheter)	Improved	—	Good
6	70	♂	55	Chronic cystitis	Bladder tumor (after cutaneous ureterostomy)	80 x 9	<i>Pseudomonas</i> <i>Proteus vulgaris</i>	$10^5 <$ $10^5 <$	<i>Proteus vul.</i> $8 \times 10^2$	Improved	Improved	—	Good
7	74	♂	49.5	Chronic cystitis	Carcinoma of the prostate	80 x 7	<i>Pseudomonas</i>	$10^5 <$	<i>Proteus vul.</i>	Unchanged	Improved	—	Good
8	40	♀	40	Chronic cystitis	Bilateral ureter stricture Bilateral uretero-ileo-neocystostomy	80 x 4	<i>Pseudomonas</i>	$10^5 <$	<i>Proteus vul.</i> $10^5 <$	Unchanged	Unchanged	Tinnitus Hoarseness	Poor
9	69	♂	65	Chronic cystitis	Left kidney tumor (after op.)	80 x 2 120 x 9	<i>Pseudomonas</i>	$10^5 <$	$10^5 <$	Unchanged	Unchanged	—	Poor
10	38	♀	52	Chronic cystitis	(—)	80 x 6	<i>Pseudomonas</i> (3.13)	$10^5 <$	$10^5 <$	Unchanged	Unchanged	—	Poor
11	60	♀	50	Chronic cystitis	Vesicovaginal fistula	80 x 6 120 x 11	<i>E. coli</i>	$10^5 >$	$10^5 >$	Unchanged	Unchanged	—	Poor

Table 3 Clinical results classified by organisms

Organism	No. of strains	Excellent	Good	Poor
<i>Pseudomonas</i>	8	1	4	3
<i>E. coli</i>	3	1	1	1

目 (320 mg 投与時) には、難聴および嘔声が増悪したために、投与を中止した。副作用は、投与中止後自然に改善し、約2週間で完全に回復した。副作用発症時のオーゾグラム測定は不可能であったが、退院時のオーゾグラムは正常所見であった。TOB 投与中止後、CBPC

の投与を続けるも、副作用は認めなかった。なお、本症例は、過去に Streptomycin によるきわめて軽度の同様の副作用を経験している。

本症の経過を Fig. 1 に一覽した。

### 考 按

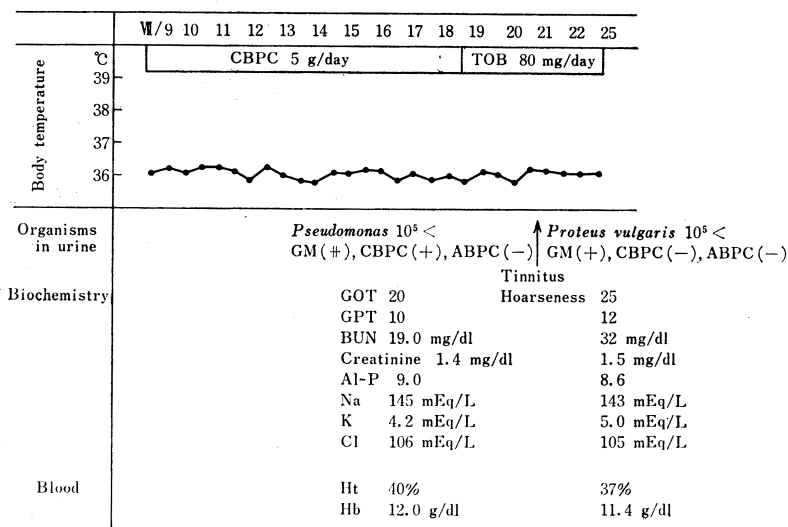
Tobramycin は *Streptomyces tenebrarius* により産生され、化学式は  $C_{18}H_{37}N_5O_9$  で、主としてグラム陰性桿菌、とくに緑膿菌にすぐれた抗菌力を有している抗生物質である。

今回、本抗生剤を、主に複雑性尿路感染症で、緑膿菌および大腸菌感染の難治性尿路感染症を投与対象とし

Table 4 Clinical laboratory findings

Case	Total TOB (mg)	BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		GOT		GPT	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 S.Y.	560	14.5	20	1.8	0.9	23	21	18	16
2 Z.T.	840	13	13	1.1	1.3	16	23	14	18
3 T.S.	1080	13	12	1.5	1.3	21	21	19	13
4 H.O.	720	25	30	1.8	1.7	25	27	10	7.5
5 Y.I.	560	19	32	1.4	1.5	20	25	10	12
6 T.K.	320	7	14.5	1.2	1.5	17	24	19	23
7 M.M.	1240	17.0	15.0	1.2	1.0	18	23	12	10
8 Y.K.	480	14	11	1.3	1.3	20	23	13	16
9 T.I.	1800	9.5	9.6	0.6	0.6	70	76	51	44

Fig. 1 Case No. 8 T.K. ♀ 40 yrs. 40 kg  
Cystitis after bilateral uretero-ileo-neocystostomy for bilateral ureter stricture  
Previous history of drug allergy : SM



て、投与した。

臨床成績は、11症例中、著効2例、有効5例、無効4例であり、有効率は63.6%であった。このうち、複雑性尿路感染症9例の有効率は66.7%であり、緑膿菌感染8例の有効率は62.5%であった。難治性尿路感染症で、とくに、緑膿菌感染については、CBPC、GMが有効であることは知られているが、とくにGMについては、きわめて有効率の高い報告(高安らは78.3%、石神らは75%、大越らは60%、平田らは78.3%)がある。TOBは、GMと同様に難治性尿路感染症、とくに緑膿菌感染にきわめて有効であることを確認した。

副作用については、本剤がアミノ配糖体抗生物質であることより、腎機能、肝機能、耳毒性について充分注意する必要があるが、9症例について本剤投与前後に、腎機能、肝機能の検査を行なった結果では、投与量に関係なく著明なる変動は認めなかった。とくに、長期間使用例(17日間)についても、腎機能、肝機能、自覚症状などの副作用は認めなかった。

臨床的副作用としては、難聴、嘔声と胃腸障害をそれぞれ1例ずつ経験した。難聴、嘔声を訴えた症例については、過去にSMによる軽度の同様の副作用を経験しており、アミノ配糖体抗生物質による副作用の既往がある症例については、副作用の軽重にかかわらず、アミノ配糖体抗生物質の投与をしないことが理想である。なお、本剤による副作用は可逆性のようで、投与中止後、ほとんど完全に回復している。

## 結 語

1) 難治性尿路感染症11例に使用し、著効2例、有効5例、無効4例、有効率63.6%を得た。このうち、複雑性尿路感染症9例の有効率は66.7%であった。起炎菌別成績では、緑膿菌感染に対する有効率は62.5%であった。

2) 副作用を腎機能、肝機能、耳毒性について検討した。腎機能、肝機能については、投与量に関係なく著変を認めなかった。臨床症状では、難聴、嘔声と胃腸障害をそれぞれ1例ずつ経験したが、投与中止後、自然に回復している。

## 文 献

1) STARK, W.M.; M.M. HOEHN & N.G. KNOX:

- Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Detection and biosynthesis. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 314~323, 1967
- 2) HIGGINS, C.E. & R.E. KASTNER: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. II. Description of *Streptomyces tenebrarius*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 324~331, 1967
- 3) THOMPSON, R.Q. & E.A. PRESTI: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. III. Isolation and chemical-physical properties. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 332~340, 1967
- 4) PRESTON, D.A. & W.E. WICK: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 322~327, 1970
- 5) MEYER, R.D.; L.S. YOUNG & D. ARMSTRONG: Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.* 22(6): 1147~1151, 1971
- 6) 高安久雄, 新島端夫, 寺脇良郎, 細井康男, 西村洋司: 難治性尿路感染症の Gentamicin 療法 (特に緑膿菌, 変形菌分離症例を中心として)。 *Chemotherapy* 15: 383~389, 1967
- 7) 石神襄次, 福田泰久, 正司武夫, 齊藤 博, 速見晴朗, 福原 公, 小林 稔: 泌尿器科領域における Gentamicin の応用。 *Chemotherapy* 15: 401~407, 1967
- 8) 平田耕造, 日高正昭: 難治性尿路感染症に対する Gentamicin の使用経験。 *西日本泌尿器科* 34: 247~254, 1972
- 9) 坂本日朗, 大井好忠, 角田和之, 中山 健, 川島尚志: 尿路感染症にたいする Gentamicin の検討。 *西日本泌尿器科* 34: 446~451, 1972
- 10) OHKOSHI, M.; Y. NAIDE, T. KAWAMURA, K. SUZUKI, T. KAWAKAMI & I. NAGAKUBO: Gentamicin: activity *in vitro* against gram-negative organisms and clinical experiences in the treatment of urinary tract infections. *Chemotherapy* 15: 390~395, 1967

## CLINICAL STUDIES OF TOBRAMYCIN ON URINARY TRACT INFECTION

KAZUO UEMURA, MASAHITO HIGUCHI and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

(Director: Prof. K. Eto)

1) Tobramycin was administered to a total of 11 patients with intractable urinary tract infections. It showed excellent effect in 2 cases and good effect in 5 cases, and failed in 4 cases with the 63.6% effectiveness. For 9 cases of the complicated in these cases, effectiveness was 66.7% and it was 62.5% for infections due to *Pseudomonas aeruginosa*

2) No significant adverse reaction on renal and hepatic functions and audiogram was observed regardless of dosage administered. Clinically, each one case of impaired hearing, hoarse voice and gastrointestinal disturbance was observed. However, these side effects disappeared spontaneously after discontinuance of administration.