

## 尿路感染症における Tobramycin の使用経験

植 田 覺

熊本大学医学部泌尿器科教室

(主任：池上奎一教授)

### はじめに

尿路感染症は起炎菌の大部分がグラム陰性桿菌であり、尿の定量培養が容易で、原因菌の確定、抗生剤の選択、効果の確認が行なえるため比較的化学療法が実施しやすいが、反面、耐性菌の出現や菌交代現象が起こりやすく<sup>1),2)</sup>、ことに、最近、変形菌、緑膿菌による感染症が増加しており、治療に困窮することが少なくない。

Tobramycin<sup>3)</sup> (以下 TOB と略す) は最近開発され

たアミノグルコシド系抗生物質で、広い抗菌スペクトルを有し、とくに緑膿菌感染症に有効とされる<sup>4)</sup>。著者は尿路感染症に対し本剤を使用する機会を得たので、少数例ではあるがその効果、副作用について報告する。

### 対象ならびに方法

昭和49年1月より6月までの6か月間に熊本泌尿器科に入院した尿路感染症患者のうち、単純性感染症2例、複雑性感染症10例の計12例を対象とした (Table

Table 1. Cases and clinical results

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Complication or operation	Dosage (days)	Clinical effect	Side effect
1	44 M	c. u. t. i.	ureterocutaneostomy (1)	80 mg x 2 (10)	(++)	(-)
2	22 M	c. u. t. i.	cystocutaneous fistule (1)	80 mg x 2 (7)	(-)	(-)
3	47 M	c. u. t. i.	nephrolithotomy (2)	80 mg x 2 (3)	(+)	(-)
4	60 M	c. u. t. i.	hypospadi (post-op.)	40 mg x 2 (5)	(+)	(-)
5	58 M	prostatic abscess		80 mg x 2 (7)	(++)	(-)
6	73 M	chronic cystitis	B. P. H. (pre-op.)	80 mg x 2 (7)	(++)	(-)
7	73 M	c. u. t. i.	prostatectomy (1)	80 mg x 2 (7)	(-)	(-)
8	69 M	c. u. t. i.	prostatectomy	80 mg x 2 (6)	(+)	(-)
9	34 M	c. u. t. i.	renal calculi (pre-op.)	80 mg x 2 (7)	(+)	(-)
10	83 F	acute cystitis		60 mg x 3 (4)	(++)	(-)
11	74 M	c. u. t. i.	diverticulectomy (bladder) (1)	80 mg x 2 (10)	(-)	(-)
12	61 M	c. u. t. i.	ilial conduit	60 mg x 3 (8)	(-)	(-)

(1) with indwelling catheter

(2) with residual urine in pelvis

c.u.t.i. complicated urinary tract infection

1)。症例は臨床症状、検尿、尿培養で明らかに尿路感染症が認められたもので、原疾患を有するものでは治療または術後管理のため尿路にカテーテルを留置中のものが多く、すべてが諸種抗生物質の使用で菌交代を惹起し、あるいは無効であったものである。

TOB は成人で1日 160 mg を2ないし3回に分けて筋肉内深層に注射し、7日間連続投与するのを原則とした。

TOB 投与前、投与中および投与終了後3日以上を経ってから、それぞれ尿中細菌の定量培養、菌株の同定、CER, KM, GM に対する3濃度 Disk 法による薬剤感受性を観察、併せて尿所見、血液像、赤血球沈降速度、肝機能、腎機能、血液生化学的所見を検査した。

TOB の効果判定は、尿培養で菌の消失を見、尿所見の著しい改善を認めたものを著効、尿培養で菌の消失をみたが尿所見の著しい改善をみなかったもの、または尿

Table 2. Results of urine cultures

Case No.	Bacteria		Drug sensitivity		
	before treatment	after treatment	CER	KM	GM
1.	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. vulgaris</i> (7 x 10 <sup>6</sup> /ml)	(0/ml)	(-)	(+++)	(+++)
2.	<i>Prot. vulgaris</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	<i>Cloaca</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(-)	(++)	(++)
3.	<i>Ps. aeruginosa</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	<i>Ps. aeruginosa</i> (410/ml)	(-)	(-)	(++)
4.	<i>Ps. aeruginosa</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	<i>Ps. aeruginosa</i> (10 <sup>2</sup> /ml)	(-)	(+)	(+)
5.	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(0/ml)	(++)	(+++)	(+++)
6.	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(0/ml)	(+++)	(+)	(+++)
7.	<i>Ps. aeruginosa</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	<i>Prot. vulgaris</i> <i>Ps. aeruginosa</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(-)	(-)	(+)
8.	<i>Ps. aeruginosa</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(0/ml)	(-)	(-)	(++)
9.	<i>Prot. mirabilis</i> <i>Streptococcus</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(0/ml)	(-)	(+++)	(+++)
10.	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(0/ml)	(+++)	(+++)	(+++)
11.	<i>Morganella</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	<i>Prot. vulgaris</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(-)	(+++)	(+++)
12.	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Cloaca</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	<i>Ps. aeruginosa</i> (10 <sup>5</sup> /ml)	(-)	(-)	(-) (-)

Table 3. Results of urine examination

Case No.	Protein		Hematuria		Pus cells		Bacteria	
	before	after	before	after	before	after	before	after
1	(+)	(-)	(+)	(-)	(++)	(-)	(+)	(-)
2	(++)	(+++)	(++)	(-)	(++)	(+++)	(+)	(+)
3	(++)	(±)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+++)	(+)
4	(+)	(-)	(+)	(-)	(+++)	(-)	(+++)	(+)
5	(+)	(-)	(+)	(-)	(++)	(-)	(+)	(-)
6	(±)	(-)	(-)	(-)	(++)	(-)	(+)	(-)
7	(±)	(-)	(-)	(-)	(++)	(-)	(++)	(+)
8	(+)	(++)	(+)	(+)	(++)	(++)	(+++)	(-)
9	(±)	(-)	(+++)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
10	(+)	(+)	(+++)	(-)	(+++)	(-)	(+++)	(-)
11	(+)	(-)	(++)	(-)	(++)	(-)	(+)	(+)
12	(++)	(+)	(+++)	(-)	(++)	(+)	(++)	(+)

所見が著しく改善し、尿培養で菌数の減少をみたが、完全消失に至らなかったものを有効、その他を無効とした。

副作用は臨床的観察と検査所見で判断した。

### 成 績

#### 1) 尿培養成績 (Table 2)

定量培養では全例  $10^5$ /ml 以上の菌数を示した。12例中3例に混合感染がみられ、分離菌は *Pseudomonas aeruginosa* 6株, *Escherichia coli* 3株, *Proteus vulgaris* 2株, *Proteus mirabilis*, *Morganella*, *Cloaca*, *Streptococcus* 各1株であった。

薬剤感受性試験成績は、GER に対しては *Escherichia coli* 3株のみが感受性を示した。KM に対しては *Pseudomonas aeruginosa* 3株と *Cloaca* 1株が、GM では *Pseudomonas aeruginosa*, *Cloaca* 各1株が感受性を示さなかった。

TOB 投与後は、*Escherichia coli* 全例のほか *Pseudomonas aeruginosa* 1例, *Pseudomonas aeruginosa* と *Proteus vulgaris* の混合感染1例, *Proteus mirabilis* と *Streptococcus* の混合感染1例の計6例に菌の消失をみたほか、*Pseudomonas aeruginosa* の2例に菌の減少がみられた。他の4例中3例に菌交代が認められた。なお無効の1例は投与前後で KM, GM に対し感受性が認められなかった。

#### 2) 尿所見 (Table 3)

尿蛋白は12例中8例で、血尿は10例中9例で消失、膿尿は12例中8例で軽減または消失、細菌は12例中10例で軽減または消失を認め、臨床症状もほぼ平行して改善をみたが、尿培養成績とは必ずしも一致しなかった。

#### 3) 疾患別効果 (Table 1)

単純性感染症では2例(症例5, 10)とも著効、複雑性感染症では尿路通過障害の改善された症例(症例1, 6, 8, 9)および尿道下裂術後の1例(症例4)では有効ないし著効の成績を得たが、留置カテーテルの機能不良または尿路に残尿のある症例(症例2, 3, 7, 11)では、尿所見および尿培養成績の十分な改善は得られなかった。

#### 4) 副作用

副作用と考えられる臨床症状は全くみられず、血液像、肝・腎機能、血液生化学的所見でも投与後異常値を呈した例はなく (Table 4)、赤血球沈降速度が投与前より亢進した症例が若干あったが、いっぽう GOT, アルカリ性フォスファターゼなどはむしろ正常化の傾向がみられた。

### 考 按

TOB は腎組織内で高い濃度を示し、また体内で代謝

Table 4 Clinical laboratory findings

Case No.	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		SGOT (u)		S-GPT (u)		AK-Pase (u)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	39	43	13.0	14.1	420	467	8,700	16,900	48	46	80	54	118	72	14	16	0.8	0.9	140	143	4.1	4.7	98	98
2	34		10.9	9.9	389	346	4,600	7,200	34	26	14	12	83		23	7.5	0.92	1.2	140	142	4.1	3.8	100	102
3	38.6	37	13.0	12.5	421	405	7,000	10,800	32	24	20	36	46	76	12	10	0.8	0.9	144	139	3.9	5.5	104	95
4*	42	47	14.1	16.0	421	475	7,200	8,000	46	82	38	64	128	118	11	9	0.9	0.65	143	139	5.3	4.6	105	101
5	44	44	14.3	15.2	471	491	6,800	6,200	78	46	58	38	170	90	12	15	0.8	0.9	141	142	4.3	4.8	101	101
6	42	39	14.7	13.3	491	425	11,300	7,500	12	18	10	16	93	88	16	13	0.9	0.8	144	143	4.2	3.9	108	106
8	41	47	13.6	15.6	441	505	11,700	9,700	60	20	74	20	68	57	9	11	1.2	1.2	142	140	4.5	4.9	107	101
9	45	44	14.3	14.5	455	420	5,800	5,000	58	68	52	56	90	75	14	15	0.75	1.0	142	141	4.1	3.7	101	104
12	58.4	48.3	19.9	16.4	593	501	14,500	10,900	46	40	22	50	80	73	9	23	1.0	0.85	138	138	3.5	4.4	97	99

\* blood transfusion

されず高い尿中濃度で排泄される。また、*Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は GM, DKB より幾分低い値を示すとされ、尿路の緑膿菌感染症に有用な薬剤であるといわれる<sup>4)</sup>。著者の成績では TOB 投与後 *Pseudomonas aeruginosa* 6 例中 2 例に菌の消失を、他の 2 例に菌の減少をみており、緑膿菌に有用な薬剤の一つということができよう。また、大腸菌感染では全例著効がみられ、*Proteus vulgaris* および *Proteus mirabilis* の各 1 例にも有効であった。無効例はすべて複雑性感染症で、残尿の存在、留置カテーテルの機能不良など他の要因が強く影響したことも考慮に入れる必要がある。

TOB の副作用としては第 8 脳神経障害、肝機能および腎機能障害などが挙げられているが、著者の少数例では全く経験しなかった。

少数例の経験であり結論を下すことは差控えるが、TOB はグラム陰性桿菌ことに緑膿菌感染などによる難治性尿路感染症に有用な薬剤の一つと考える。

#### 結 語

尿路感染症患者 12 例に Tobramycin を投与し、以下

のような成績を得た。

1) 12 例中単純性感染症 2 例を含め 4 例に著効、4 例に有効の成績を得た。

2) Tobramycin 投与により *Escherichia coli* 3 株全例、*Pseudomonas aeruginosa* 6 株中 2 株 (うち 1 例は *Proteus vulgaris* と混合感染)、*Proteus mirabilis* 1 株に菌消失を、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株に菌数の減少を認めた。

3) 副作用は認められなかった。

#### 文 献

- 1) 上田 泰：抗生剤の使い方。医薬の門，1970，東京
- 2) 岡直 友：腎・尿管疾患の薬物療法。金原出版，1965，東京
- 3) KOCH, K.F. & J.A. RHOADES: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 309~313, 1970
- 4) 新薬シンポジウム Tobramycin：第 22 回日本化学療法学会総会，1974，東京

## EFFECT OF TOBRAMYCIN IN URINARY TRACT INFECTION

SATORU UEDA

Department of Urology, Kumamoto University Medical School

(Director: Prof. K. IKEGAMI)

Twelve cases of urinary tract infection, ten of them suffered from secondary complicated one, were treated with 80 mg of tobramycin intramuscularly two times daily for seven days and the following results were obtained.

1) The clinical result was excellent in four cases including two cases of simple infection and effective in another four cases.

2) Disappearance of all stems of three *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*, disappearance of two stems and diminution of another two of six *Pseudomonas aeruginosa* were observed in urine cultures.

3) No side effects were observed.