

緑膿菌呼吸器感染症10例における Tobramycin の使用経験

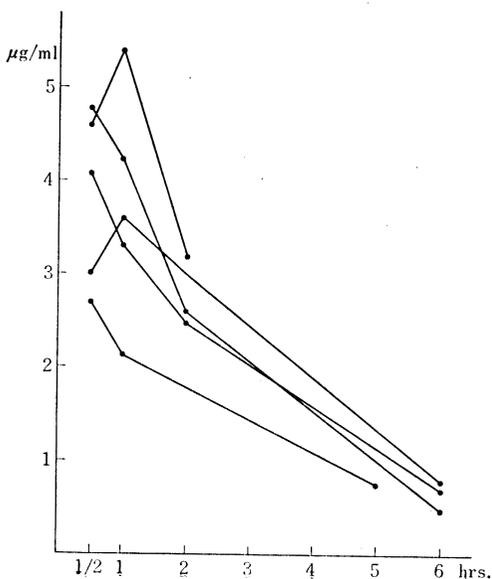
蒲田 英明・谷本 普一
虎の門病院呼吸器科

Tobramycin (以下 TOB と略記) は、米国イーライ・リリー社で開発された新アミノグリコシド系抗生物質で、*Streptomyces tenebrarius* によって産生される Nebramycin と呼ばれる抗生物質混合物の一つ (Nebramycin factor 6) である。本物質は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌の各種細菌に幅広い抗菌スペクトラムを有するが、とくに緑膿菌に対して強い抗菌力を示すといわれている¹⁾。さらに、本剤の腎および聴器に対する臓器毒性は GM と比較して弱いことが動物実験で認められている²⁾³⁾。今回、TOB を緑膿菌による呼吸器感染症に対して用いたので、その臨床効果と、同時に検討した血中濃度について報告する。

I. 血中濃度

TOB 40~50 mg (1 mg/kg) 筋注後、血中濃度の推移を成人5例について検討した。測定法は、*B. subtilis* ATCC 6633 を被検菌とする Disc plate 法を用い、TOB の標準曲線はモニター血清希釈により作成して測定した。筋注後30分、1、2、6時間における血中濃度は Fig. 1 に示すように、ピークは30分~1時間にあり、2.69~5.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、6時間後もなお

Fig. 1 Serum level of TOB after 1 mg/kg I.M.



0.49~0.80 $\mu\text{g/ml}$ の活性値を認めた (Fig. 1)。

II. 臨床成績

1) 臨床効果

対象疾患は Table 1 のとおりで、肺炎1例、気道感染9例の合計10例である。いずれも経気管吸引により下気道から直接緑膿菌が分離され、臨床的にも起因菌と考えられた症例である。

1日投与量は体重 1 kg 当り 3 mg を標準として、腎機能、聴力検査成績などを参考に適宜増減した。原則として、この量を1日3回に分割筋注した。投与期間は9日から20日間であるが、肺炎の1例は67日間の長期にわたった。

以下、治療効果の認められた3症例、副作用発現をみた1症例を呈示する。

症例 1 55才、男 (Fig. 2)。

脊髄性進行性筋萎縮症で呼吸筋麻痺があり、レスピレーターにより気管切開孔から補助呼吸を続けている患者である。すでに緑膿菌による気道感染があり、GM、CB PC を使用したが、これらを使用中にもかかわらず発熱し、胸部レ線両側下肺野に陰影が出現した (Photo. 1)。これらの薬剤に耐性を生じた緑膿菌による肺炎と考え、CL、SBPC に変更したが、無効で高熱が出現した。このため、TOB 1日 120 mg (3 mg/kg/日) を開始したが、5日目から解熱し、胸部レ線陰影の減少をみた (Photo. 2)。しかし、その後も喀痰中には緑膿菌が検出されている。つまり、肺炎に対しては著効をみたが、気道感染を完全に抑制したとはいえない。さらに以後、TOB の筋注を67日間使用した。腎機能は投与前、クレアチニンクリアランスで 48 ml/min と低下していたが、その後、肝、腎機能ともに悪化はなく、第8脳神経障害もみられなかった。

症例 2 63才、男 (Fig. 3)。

びまん性汎細気管支炎症例で、すでに数年前から緑膿菌による気道感染が認められており、痰量の増加 (1日 100 g におよぶ) と 37~38°C の発熱を伴い、当科に入院した。TOB 1日 150 mg (3.2 mg/kg/日) を3回に分割筋注し、5日目から36°C台に解熱し、痰量も20~30 g まで減少した。しかし、TOB 継続使用中にもかかわらず

Table 1 Clinical results of TOB

Case No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis (Complication)	Organism Isolated (from TTA*)	MIC of TOB ($\mu\text{g/ml}$)	TOB dosage		Clinical effect	Side effect	Renal function Ccr. (ml/min)
						Daily dosis (mg/kg/day)	Duration (days)			
1	55. M.	40	Pneumonia (Progressive spinal muscular atrophy)	<i>Ps. aeruginosa</i>		40 mg x 3 (3.0 mg/kg)	67	Excellent	(-)	48
2	63. M.	47	Diffuse panbronchiolitis (D.M.)	<i>Ps. aeruginosa</i>		50 mg x 3 (3.2 mg/kg)	15	None	(-)	88
3	57. M.	43	Diffuse panbronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	0.78	60 mg x 3 (4.2 mg/kg)	38	Effective	(-)	78
4	72. M.	41	Diffuse panbronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	0.78	50 mg x 2 (2.4 mg/kg)	18	None	Hearing loss	48
5	33. M.	65	Diffuse panbronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	0.78	50 mg x 3 (2.3 mg/kg)	20	None	(-)	138
6	44. M.	52	Diffuse panbronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>		50 mg x 3 (2.9 mg/kg)	16	None	(-)	78
7	44. M.	60	Bronchiectasis	<i>Ps. aeruginosa</i>	3.13	80 mg x 2 (2.7 mg/kg)	10	None	(-)	63
8	55. M.	39	Bronchiectasis	<i>Ps. aeruginosa</i>	0.78	40 mg x 3 (3.1 mg/kg)	9	None	(-)	130
9	56. M.	46	Respiratory tract infection (Emphysema, Asthma)	<i>Ps. aeruginosa</i>	0.78	80 mg x 2 (3.5 mg/kg)	10	None	(-)	45
10	47. F.	48	Respiratory tract infection (Asthma)	<i>Ps. aeruginosa</i>		48 mg x 2 (3.0 mg/kg)	10	None	(-)	70

** TTA: transtracheal aspirates

Photo 1

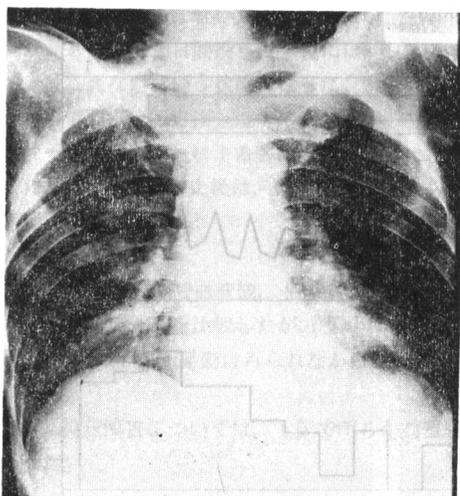
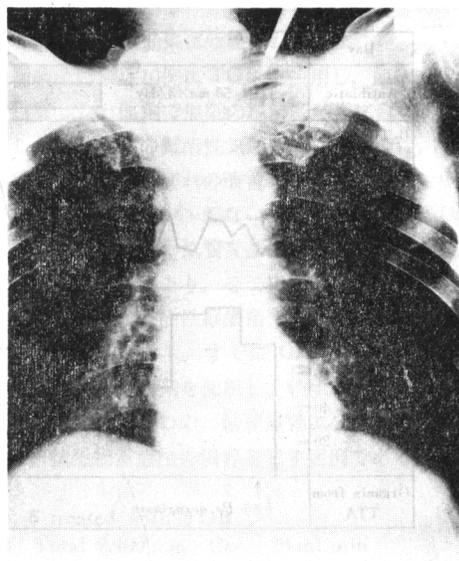


Photo 2



ず、ふたたび痰量の増加と発熱をみるようになった。いったんは治療効果を認めたものの、最終的には TOB は無効と判定し、15日間で中止した。

この症例では、菌が早期に TOB に対して耐性を獲得したものと考えられるが、TOB の初期投与量を増し、感受性のある間に十分量を投与すれば、あるいは十分な治療効果を得たことも考慮される。

つぎの症例は、このような反省に基づき、4 mg/kg/日を投与したものである。

症例3 57才, 男。

びまん性汎細気管支炎のため、数年前から緑膿菌による気道感染をみていた症例で、1日30g以上の緑色膿性痰が認められた。TOB 1日180mg (4.2 mg/kg/日) 3回分割筋注の使用により、10日後に痰量は10g前後に減少し、自覚的にも息切れの軽減をみた。さらに、その後、SBPCを併用し、ほとんど痰の咯出をみないように

Fig. 2 Case 1 : K.H., 55 yrs. M.
Diag. : Progressive spinal muscular atrophy
Pneumonia

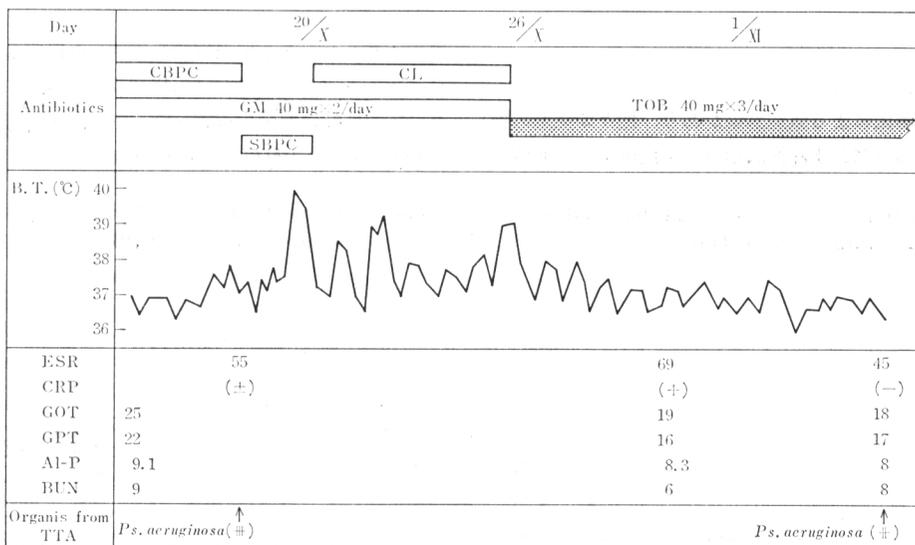


Fig. 3 Case 2 : M.S., 63 yrs. M.
Diag. : Panbronchiolitis

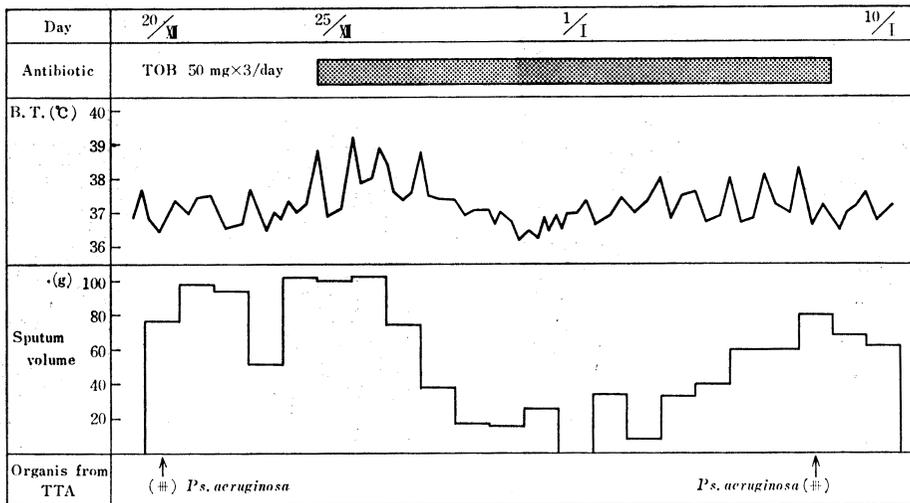


Table 2 Clinical laboratory tests before and after administration of TOB

Case No.	Blood										Liver						Renal			
	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (x10 ⁴)		Platelet (x10 ⁴)		WBC		ESR (1°)		S-GOT		S-GPT		Al-Pase		BUN	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	33	34	11.4	11.5	365	388	27.9	23	7500	6700	55	64	25	18	22	17	9.1	8	9	8
2	41	35.8	14.3	12.9	412	356	21.9	29.7	8100	8500	78		14	9	11	7	7.8	6.1	14	11
3	46.3	49	15.6	16.4	523	561	27.2	20.2	10300	7700	17	2	9	19	9	17	5.1	3.7	22	19
4	34	33	11.9	12.2	392	384			8600	8700	27	21		21		12	11	11	33	29
5	35	33	10.8	10.9	411	398	17	46.8	12100	11400	51	18	10	1	6	1	4.2	1	14	18
6	42	41.5	14.1	14.0	478	473	36.9	33.1	8700	7800	20	8	12	9	7	6	5.8		19	
7	29	34	10.0	11.7	326	394	47.9	30.6	5000	3900	30	13	13	14	8	8	3.8	4.5	13	12
8	41	35	13.9	11.8	413	425	21.5	24.1	7200	4200	66	58	31	33	15	14	9.8	9.7	15	13
9	38		12.5		438		38.6		10900	12800	35	30	13	17	11	13	8.3	11	15	17
10	40		13.2		454		19.4		6100		7	12	17	19	8	11	6			17

なった。

症例 4 72才, 男。

2年来緑膿菌による気道感染があり, 種々の薬剤の投与も無効であったびまん性汎細気管支炎例である。他の

アミノグリコシド系抗生物質を使用した既応もあり, クレアチニンクリアランスが 48 ml/min と低下しており, すでに軽い難聴が認められ, 中耳炎の既応もある。

TOB を 1日 100 mg (2.4 mg/kg/日) を 2 回に分け

Fig. 4 Clinical laboratory data before and after administration of TOB

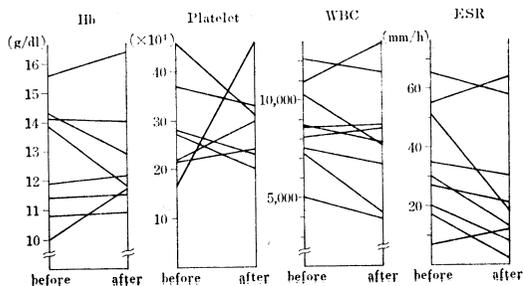
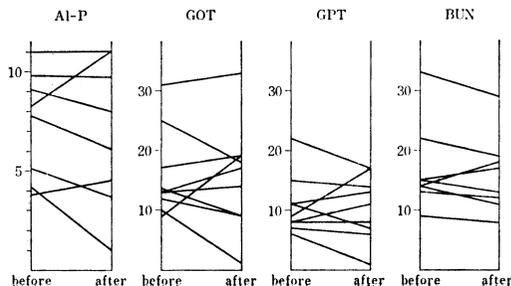


Fig. 5 Clinical laboratory data before and after administration of TOB



筋注したが、1日30gの痰量減少はみられなかった。使用開始10日目頃から、軽い耳鳴とともに難聴が進行する傾向が認められ、18日間投与終了後には、耳もとで話さない聞こえないという状態になった。患者は一般状態がきわめて悪く、聴力検査室への移動が困難であったので、オーディオメーターによる客観的なデータは得られなかった。TOB投与中止後は、難聴の進行はみられず、補聴器を使用した。

2) 副作用

TOB使用の前後で血液像、肝機能、腎機能について血液生化学データを比較したが、Table 2, Fig. 4, 5に示すように有意な変動はみられなかった (Table 2, Fig. 4, 5)。

第8脳神経障害については、1例で明らかな難聴が認められた。

III. 考 察

1. 臨床治療効果について

緑膿菌感染症10例にTOBを使用し、臨床効果の検討を行なった。他剤で無効の緑膿菌肺炎にTOBは著効を示したが、慢性の難治性気道感染症9例では、1例に1日痰量の減少、息切れの改善をみただけで、治療効果は必ずしも十分とはいえない。これらは、いずれもびまん性汎細気管支炎、気管支拡張症などの広汎な気道破壊を示す基礎疾患があり、そこに緑膿菌気道感染が加わったものであり、難治性緑膿菌気道感染症である。さらに、9例の全例とも、すでにCBPC, GM, CL, SBPCなど既存の抗緑膿菌剤を使用し、いずれもいったんは臨床上の改善はみられたものの、結局無効になったものばかりであり、抗生物質療法の限界を示す症例である。これらの

Fig. 6 Audiogram of case No. 6 treated with TOB
Case 6 : 44 yrs. M., TOB 150 mg/day × 16 Total 2,400 mg, Ccr. : 78 ml/min

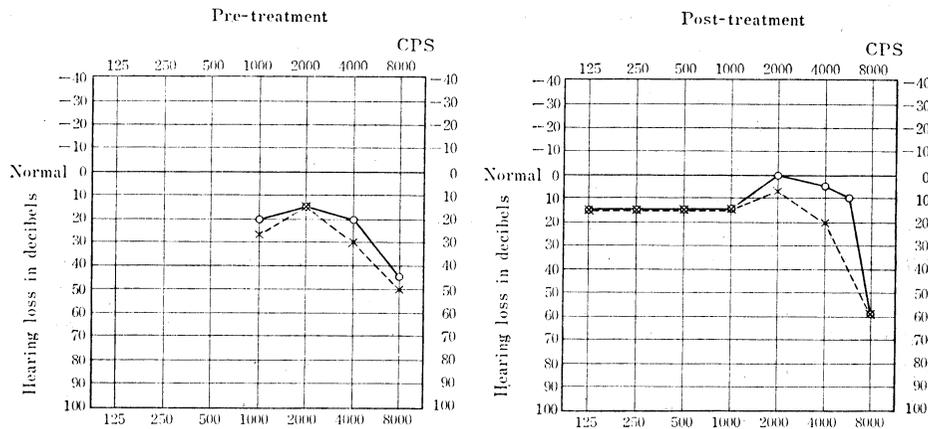
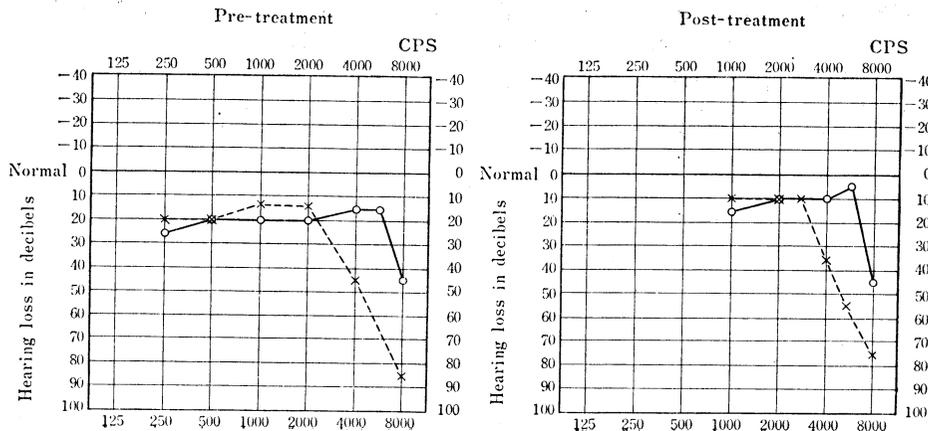


Fig. 7 Audiogram of case No. 8 treated with TOB
Case 8 : 55 yrs. M., TOB 120 mg/day × 9 Total 1,080 mg, Ccr. : 130 ml/min



うち2例において、TOBが奏効したことはかなりの臨床的意義をもつものと考えられる。

つぎに投与量の問題である。投与量だけで解決できるものとは考えられないが、3 mg/kg/日よりも4 mg/kg/日のほうが良いかもしれない。すなわち、3 mg/kg/日ではほとんどの例は無効であったが、4 mg/kg/日投与した1例では効果を認めた。少数例で結論づけられないが、今後、投与量について、慢性気道感染症などの難治性感染症に対しては、投与量の増量を検討する必要がある。

2. 副作用について

第8脳神経障害については、アミノグリコシド系抗生物質の大量投与時に起こりうる副作用であり、TOBでも例外ではない。今回TOBを投与した10例中5例について、オージオグラムにより第8脳神経系への影響を綿密に観察したところ、1例でTOBに起因すると考えられる難聴を認めた。聴力障害発現の一要因として、腎機能の低下が問題となる。難聴発現例では、投与量は2.4 mg/kg/日と少なく、症例1のように同程度の腎機能障害例でも3 mg/kg/日を67日間投与してまったく聴力障害の症状発現をみなかった例もあり、いちがいに腎機能と投与量との2点だけから聴力障害発現を予測することはできない。

つぎに問題になるのは、TOB投与前から難聴傾向がある場合であるが、症例6、症例8のように聴力障害を有する例にTOB投与しても、障害の進行はみられなかった。

症例6は中耳炎の既往があり、TOB使用前から8,000 cpsの高音部に40~50 dBの低下がみられたが、クレアチンクリアランスは78 ml/minとほぼ正常で、TOB 1日150 mg (2.9 mg/kg/日)、16日間、合計2,400 mgの投与後においても変化は認められなかった (Fig. 6)。

症例8はSM, KMの使用歴があり、高音部の聴力障害がかなり著明であった。しかし、TOB 1日120 mg (3.1 mg/kg/日)、9日間、合計1,080 mgの投与後においても変化は認められなかった (Fig. 7)。

これらの検討から、症例4においては、TOB投与前に軽い聴力障害を有していたことと、腎機能が低下していたことが重なり、難聴が進行したものと考えられる。

アミノグリコシド系抗生物質による聴力障害の発現には種々の要因があろうが、TOBの使用に当たっても、腎機能障害のある場合や、難聴傾向のある場合には、十分な注意が必要である。

IV. む す び

緑膿菌呼吸器感染症10例におけるTOBの治療効果を検討し、肺炎の1例と気道感染症の1例に臨床的改善を認めた。

副作用として、腎機能障害を有する1例に難聴を認めたが、肝機能、腎機能については、まったく障害を認めなかった。

参 考 文 献

- 1) MEYER, R.D.; *et al.*: Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Microbiol. 22 (6): 1147~1151, 1971
- 2) WELLES, J.S.; *et al.*: Preclinical toxicology studies with tobramycin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 25: 398~409, 1973
- 3) BRUMMETT, R.E.; *et al.*: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. Arch. Otolaryng. 96: 505~512, 1972
- 4) MEYERS, B.R.; *et al.*: Pharmacologic studies on tobramycin and comparison with gentamicin. J. Clin. Pharmacol. 12: 321~324, 1972
- 5) PENNINGTON, J.E.; *et al.*: Tobramycin in bronchial secretions. Antimicrob. Agents & Chemother. 4 (3): 299~301, 1973
- 6) 谷本普一, ほか: 難治性緑膿菌気道感染症。日本胸部臨床 30: 6, 1971
- 7) 谷本普一: 緑膿菌感染の治療・呼吸器疾患。感染症 2: 130, 1972

CLINICAL APPLICATION OF TOBRAMYCIN ON *PSEUDOMONAS*
INFECTIONS IN RESPIRATORY SYSTEM

HIDEAKI KAMATA and HIROICHI TANIMOTO

Chest Clinic of Toranomon Hospital

A new antibiotic, tobramycin, was clinically applied to 10 cases of respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa*. All cases were injected intramuscularly and doses differed from 2.3 mg to 4.0 mg per body weight (kg).

Tobramycin was effective in the case of pneumonia and one of the bronchial infections while 8 cases of bronchial infections resisted to this antibiotic.

Hearing loss was noted in one patient who had mild renal dysfunction prior to this therapy. In other cases, no renal, hepatic and hematological disturbances were noted.