

Tobramycin の 使用 経 験

— とくに造血器悪性腫瘍患者に合併した感染症に対して —

下 山 正 徳・井 深 田 鶴 子・湊 啓 輔
木 村 蘭 代 二

国立がんセンター病院内科

は じ め に

造血器悪性腫瘍患者の死因の5～6割は感染症であり、これら感染症の起炎菌の6～7割はグラム陰性桿菌で、緑膿菌はその半数を占めていることを報告してきた¹⁾。このような感染症を治療するためには、グラム陰性桿菌に有効な抗生物質が必要である。

今回、Tobramycin の臨床効果について、主として造血器悪性腫瘍患者に合併した感染症に対し検討したので、それらの成績を報告する。

研究方法

対象：腎孟腎炎3例、膀胱炎1例、気管支肺炎1例、口内炎1例、前胸部皮下蜂窩織炎1例の計7例を治療の対象とした。これらの症例の基礎疾患は慢性骨髓性白血病(CML)2例、ホジキン病(HD)1例、形質細胞性白血病1例、腹腔内偽粘液腫(腺癌)1例、再生不良性貧血1例、口腔底癌の肺転移1例である。

治療方法：Tobramycin は80mg筋注を朝夕2回、または60mg筋注を8時間おき1日3回投与した。投与日数は平均11日間(4～25日)である。

効果判定基準：尿路感染症では起炎菌の消失、臨床所見の正常化、呼吸器感染症ではX線像による陰影の消失と臨床所見の正常化を著効とした。上記の改善を一時的に得たもの(投与中止後再燃例)は有効とした。臨床所見だけの改善や、起炎菌だけの消失とかX線像の一部消失はすべて無効と判断した。

研究成績

1. 治療効果

治療効果の概要是症例と共にTable 1に要約した。尿路感染症4例中4例、気管支肺炎1例に著効、口内炎1例は有効であった。前胸部の腫瘍性潰瘍を形成し、その部分に緑膿菌感染症を起こしたホジキン病の1例では、*Pseudomonas aeruginosa*は消失したが、菌交代現象(*Proteus morganii*)を起こし、炎症症状は改善しな

かった。

これらの症例は全例Table 1に示したような基礎疾患があるが、白血球数が4,000/cm³以下に低下している症例は形質細胞性白血病の1例だけであった。

起炎菌は尿路感染症の4例とも*E. coli*であり、全例著効を示した。その他の感染症の起炎菌として、*Pseudomonas aeruginosa*および*Enterobacter*があるが、いずれもTobramycin投与で菌は消失した。

起炎菌の感受性は、すべてGentamicin(GM)に対し(++)であった。Kanamycin(KM)に対しては*E. coli*の3例は(++)、1例は(+)、*Pseudomonas aeruginosa*は(-)、*Enterobacter*(-)であり、Tobramycinの臨床効果はGMで測定した感受性度と相関し、KMとはあまり相関がみられないように見える。

2. 症例検討

有効例の代表に症例1を示す。

症例1. 56才 女性 (Fig. 1)

昭和48年11月、*Pseudomyxoma peritonaci*で、腫瘍の一部の切除を受けた。49年2月になり発熱、頻尿あり、膀胱炎としてCP 1g/dayの経口投与を受け症状が消失した。しかし、3月7日から、再び39℃の発熱、腰痛、嘔気、嘔吐が出現し、尿の細菌検査で*E. coli*を検出した。Tobramycin 80mg×2/day筋注投与し、3月9日解熱、臨床症状改善し、3月12日に症状消失した。治療10日間で中止したが、再燃はない。この*E. coli*のCPに対する感受性は(-)であった。

3. 副作用

赤血球、白血球、血小板数、血液像、肝機能検査では血清総蛋白量、アルブミン、TTT、ZTT、Bilirubin、Cholesterol、GOT、GPT、Alkaline phosphatase、LDH、腎機能検査としてPSP、Urea N、電解質などをTobramycinの使用前後に行ない、本剤の造血器、肝、腎に対する臨床的な副作用を調べた(Table 2)。症例5で、投与中Alkaline phosphataseが2.5→6.8(正常値2.9以下)、GPTが3→14(正常値10以下)と軽度上昇した。投与後漸次正常に復したので、Tobramycin

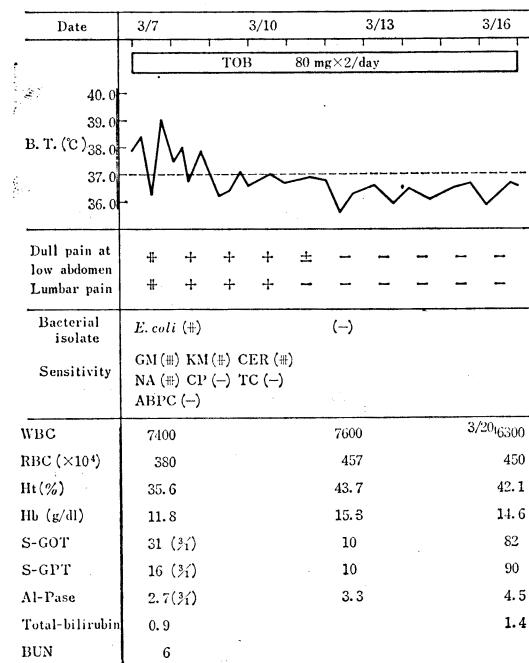
Table 1 Clinical effects of Tobramycin

Case	Age	Sex	Disease	Infection	Causative organism	Tobramycin administration Dose/day	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	56	F	Pseudomyxoma peritonei	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	80 mg x 2	10	Excellent	—
2	44	F	Serum hepatitis	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	80 mg x 2	13	Excellent	—
3	62	M	Aplastic anemia	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	80 mg x 2	4	Excellent	—
4	30	M	CML	Cystitis	<i>E. coli</i> (CP ineffective)	60 mg x 3	10	Excellent	—
5	64	F	Metastatic lung cancer	Bronchopneumonia	Unknown	80 mg x 2	10	Excellent	GPT 3 → 14 Al-Pase 2.5 → 6.8
6	21	M	Hodgkin's disease	Plelgmone	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+ ABPC)	80 mg x 2	25	None	—
7	71	F	Plasma cell leukemia	Stomatitis	<i>Enterobacter</i> (+ TC)	80 mg x 2	14	Good	—

Table 2 Clinical laboratory findings before and after Tobramycin administration

Case	Age	Sex	Underlying disease	WBC		RBC (x 10 ⁴)		Platelet (x 10 ⁴)		SGOT		Alk-P-ase		BUN	
				before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1. 56	F.		Pseudomyxoma peritonei	7400	6300	380	450	33.4	33.3	31	82	16	90	2.7	4.5
2. 44	F.		Serum hepatitis	3300	2900	217	268	5.6	12.9	9	6	5	4	2.3	1.7
3. 62	M.		Aplastic anemia	24x10 ⁴	321x10 ⁴	324	216	1.1	5.0	27	25	72	39	5.4	10.0
4. 30	M.		CML	10000	18500	293	338	40.4	24.3	10	11	11	10	11	16
5. 64	F.		Metastatic lung cancer	9200	5100	351	326	26.7	23.5	5	5	3	5	2.5	2.9
6. 21	M.		Hodgkin's disease	6000	11100	321	295	21.8	18.3	4	3	3	3	1.8	9
7. 71	F.		Plasma cell leukemia	2500	1400	244	264	0.5	1.5	17	14	11	11	5.7	7.6

Fig. 1 F.I. 56 yrs. F. Pyelonephritis

(Pseudomyxoma peritonaei)
(Serum hepatitis)

投与による影響を考えたい。症例1で GOT 31 → 82, GPT 16 → 90 と上昇しているが基礎疾患として血清肝炎があるため、以前から変動があり、今回もその一過程と判定した。その他腎機能障害や神経系の障害はまったくみられなかった。

総括

数少ない症例による経験であるが、尿路感染症4例中4例、気管支肺炎1例、口内炎1例に有効であった。これらの症例の基礎疾患は主として造血器腫瘍患者である。造血器悪性腫瘍患者の死因の大半はグラム陰性桿菌を主体とする感染症であるので、これらに対し有効な Tobramycin は臨床的に有意義な薬剤と考える。副作用はほとんどないが、肝機能障害が1例にみられた。

謝辞

血液化学療法グループの各位の御協力を深謝いたします。

文献

- 1) 木村祐代二、下山正徳：造血器悪性腫瘍患者の感染症。第22回日本化学療法学会総会シンポジウム「免疫不全状態における化学療法とグロブリン」発表、1974
- 2) PRESTON, D.A.; *et al.* : Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. *Antimicr. Agents & Chemoth.* : 322~327, 1970
- 3) BLACK, H.R.; *et al.* : Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicr. Agents & Chemoth.* : 314~321, 1970
- 4) JAFFE, G.; *et al.* : Clinical study of the use of the new aminoglycoside tobramycin for therapy of infections due to gram-negative bacteria. *Antimicr. Agents & Chemoth.* 5(1): 75~81, 1974

CLINICAL EXPERIENCE WITH TOBRAMYCIN IN THE INFECTION COMPLICATED WITH NEOPLASTIC DISEASE

MASANORI SHIMOYAMA, TAZUKO IBUKA, KEISUKE MINATO and KIYOSHI KIMURA

Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital

A new antibiotic, tobramycin, was applied clinically to 7 cases of infection complicated with neoplastic disease. Tobramycin was administered intramuscularly at daily dose of 160 to 180 mg (80 mg x 2/day or 60 mg x 3/day). The results were obtained as follows; excellent in 5 cases, good in 1 case.

Liver function test got worse in one case during administration, but returned to normal gradually after termination. No other side effect was observed.