

重症感染症に対する Tobramycin 点滴静注療法

—その有効性と安全性—

佐々木博子・藤井新也・東野洋一・松田昌文・吉崎美樹

矢賀 健・加来浩平・兼子俊男

山口大学医学部第3内科

(昭和60年10月7日受付)

重症血液疾患に合併した重症感染症 21 例に対し、Tobramycin (TOB) の点滴静注療法 (5 mg/kg/day) を行ない、その有効性と安全性を検討し、以下の結果を得た。

1. 臨床効果判定可能症例 15 例中、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 4 例で、有効率は 66.7% であった。
2. TOB 血中濃度を測定しえた 10 例では、全例とも中毒域を下回り、有効血中濃度 4 $\mu\text{g/ml}$ 以上に達したものは 6 例であった。
3. 2 例で腎障害が出現して死の転帰をたどり、他の 5 例に一過性の皮疹、下痢、肝障害を認めしたが、TOB との直接的な因果関係は不明であった。

以上の結果より、重症感染症に対する TOB (5 mg/kg/day) 点滴静注療法は有効と考えられるが、今後さらに血中濃度モニタリングの活用による有効率の改善と安全性の確保が必要と思われた。

免疫能の低下に伴う感染症は、容易に重症化し、全身感染症、特に敗血症に進展する危険性をもちしばしば致命的になる^{1,2)}。そのため、感染症の早期より抗菌剤による強力な化学療法が必要となるが、起炎菌としてグラム陰性桿菌の占める割合が大きいため^{1,2)}もあり、一般に β -ラクタム系、アミノ配糖体系 (以下 AG 剤) 抗生物質が第一選択薬剤として用いられている。しかもその二者または三者併用が行なわれ、投与量も通常感染症より大量に用いられる³⁾。しかし、AG 剤は有効血中濃度の幅がせまく中毒域が近いため、臨床腎不全などの重篤な副作用の発現が問題となる。そのため投与量もしばしば有効量以下にとどまりがちであり、本剤の重症感染症治療における臨床的有用性については一定の見解を得ていないのが現状であろう。

今回、我々は造血器悪性腫瘍や再生不良性貧血を基礎疾患にもつ重症感染症に対して、AG 剤である Tobramycin (TOB, Tobracin[®]) (5 mg/kg/day) 点滴静注療法を行ない、その有効性と安全性につき検討を加えた。

I. 対象および方法

対象は、1984 年 9 月から 1985 年 5 月までに当科に入院した重症血液疾患例から選んだ。対象患者数 17 名で、男性 14 名、女性 3 名、年齢は 13~69 歳であった。基礎疾患の内訳は、白血病 10 例、悪性リンパ腫 3

例、骨髄異形成症候群 3 例、再生不良性貧血 1 例であった。対象感染症は 21 例であった (Table 1)。

TOB は、5 mg/kg/day を 1 日 3 回 (8 時間毎) に分割投与し、各々生理食塩水 100 ml に溶解、1 時間で点滴静注した。腎障害患者については、クレアチニンクリアランス 80~50 ml/min では 75~50%、50~10 ml/min では 50~25%、10 ml/min 以下では 25% に投与量を減量した。Case 15, 16 は、抗生剤投与開始時にクレアチニンクリアランスが不明であったため、3 mg/kg/day にて開始した。全例で、セフェム系あるいはオキサセフェム系、ペニシリン系抗生物質との二者または三者併用とし、症例によって Fosfomycin, ST 合剤、 γ -グロブリン製剤との併用も行なった (Case 7, 9, 12, 13, 17, 19, 21)。

起炎菌の検索は、抗生剤投与前の血液、咽頭粘液、喀痰、尿から行ない、必要に応じて投与中も繰り返した。また症例により膿、その他からも検索を行なった。

臨床効果の判定は、発熱などの臨床症状と CRP, ESR, 胸部 X 線その他の臨床検査成績に基づいて行なった。1 週間以内に両者とも著明に改善したものを著効 (卅), 改善に 1 週間以上要したものを有効 (卅), いずれも改善が一時的あるいは軽度か、いずれか一方の改善しか認められないものをやや有効 (+), それ以外のものを無効 (-) とした。

Table 1 Clinical data

Case No.	Age/Sex	Underlying disease	WBC count	Infection	Isolated organism	TOB (mg×days)	Other anti-biotics	Effect Clinical/Bacterial
1*	62/♀	CML		Pneumonia	(-)	240×5	LMOX, TIPC	ND
2	63/♂	HCL		Unknown	(-)	300×5	CTT, PIPC	ND/
3	66/♂	AML		Pneumonia	<i>Flavobacterium 2 B</i> , non-fermentative GNB, <i>P. aeruginosa</i>	180×16	CZX, TIPC	-/+
4	60/♂	HL	↓	Periproctal abscess,	(-)	270×27	CPZ, TIPC	+ /
5	61/♂	HL	↓	Pneumonia	(-)	120×9	CPZ, TIPC	- /
6**	68/♂	ML		Unknown	<i>H. influenzae</i>	210×10	CZX	-/+
7**	68/♂	ML	↓	Hypodermic abscess Pneumonia	(-)	180×8	CPZ	- /
8	69/♀	EL		Pneumonia	<i>S. faecalis</i>	120×7	CMZ	-/+
9	25/♂	AML	↓	URI	<i>S. aureus</i>	270×9	CZX, PIPC FOM	+/+
10	62/♂	ML		Bronchitis	(-)	90×5	CEZ	+/
11	44/♂	AMMoL	↓	Periproctitis	(-)	300×15	CZX	+ /
12	65/♂	MDS	↓	Pneumonia	<i>S. aureus</i> <i>β-Streptococcus</i>	180×6	CMZ, PIPC	ND -
13***	29/♂	MDS	↓	Unknown	(-)	240×11	CZX, TIPC	ND
14	13/♂	APA	↓	Unknown	(-)	300×17	CZX, TIPC	+ /
15	46/♂	APL		Unknown	(-)	120×10	LMOX, PIPC	+ /
16	59/♂	MDS	↓	Unknown	<i>P. aeruginosa</i>	180×12	CBPC	+/+
17	55/♀	APL		URI	<i>S. epidermidis</i>	240×11	CZX, PIPC	ND -
18	55/♂	ML	↓	Unknown	(-)	50×7	CZX, TIPC	+/
19*	62/♀	CML		Unknown	<i>S. faecalis</i>	120×15	ABPC, FOM	ND +
20***	29/♂	MDS	↓	Pneumonia	(-)	240×25	LMOX, TIPC	+/
21***	29/♂	MDS	↓	Pneumonia	<i>S. epidermidis</i>	240×20	LMOX, TIPC	+/+

CML : Chronic myelocytic leukemia, HCL : Hairy cell leukemia, AML : Acute myelocytic leukemia, HL : Hypoplastic leukemia, ML : Malignant lymphoma, EL : Erythroleukemia, AMMoL : Acute myelomonocytic leukemia, MDS : Myelodysplastic syndrome, APA : Aplastic anemia, APL : Acute promyelocytic leukemia, URI : Upper respiratory infection, GNB : Gram-negative bacillus, LMOX : Latamoxef, TIPC : Ticarcillin, CTT : Cefotetan, PIPC : Piperacillin, CZX : Ceftizoxime, CPZ : Cefoperazone, CMZ : Cefmetazole, FOM : Fosfomycin, CEZ : Cefazolin, CBPC : Carbenicillin, ABPC : Ampicillin, ND : Not determined, *, **, *** : Same case, ↓ : Average neutrophil level <500/mm³.

なお、宿主要因の影響をみるために、投与開始から1週間の末梢血好中球数 500/mm³ 以下とそれ以上の症例に分けての有効率の比較も行なった。

投与期間については、著効、有効例では原則として解熱後も1週間は投与した⁴⁾。無効例についても臨床症状の著明な悪化や副作用を認めないかぎり、10日間は投与した。

安全性の検討では、TOB 投与中の臨床症状の変化を

観察するとともに肝機能、腎機能を原則として投与前、中、後に1週間に1~2回の頻度でチェックし、検尿、尿量測定は2日に一度は行ない抗生剤との関連性をみた。さらに10症例で、蛍光偏光免疫測定法のキット(ダイナボット PDX[®])を用い、TOBの血中濃度を測定した。

II. 結 果

1. 臨床効果

感染症の内訳は、Table 1 に示すように、肺炎が8例と最も多く、以下上気道炎2例、気管支炎、皮下膿瘍、肛門周囲膿瘍、肛門周囲炎各1例、感染巣不明8例であった。感染巣不明例を含めて敗血症様の臨床像がみられた症例においても、血液培養により起炎菌が同定できなかつたため、上記のように診断した。

21例のうち、6例を臨床効果判定不能としたが、その内訳は TOB 開始後7日以内に他剤に変更または死亡したもの (Case 1, 2, 12)、間質性肺炎が疑われ、ST 合剤投与開始により解熱したもの (Case 13)、TOB 投与中に基礎疾患の治療のための副腎皮質ホルモンにより、臨床症状の改善を認めた2例 (Case 17, 18) である。

残る15例では著効1例(6.7%)、有効5例(33.3%)、やや有効4例(26.7%)、無効5例(33.3%)であった。無効例ではいわゆる終末感染を思わせる臨床像を呈するものが多くみられた。

末梢血好中球数による治療効果の比較では、TOB 投与開始後1週間の平均好中球数が、 $500/\text{mm}^3$ 以下であった症例での有効率(著効+有効+やや有効)は80%、 $500/\text{mm}^3$ 以上の場合の有効率は40%であった (Table 2)。

2. 細菌学的効果

9症例において、12株が分離同定されたが、12症例においては有意な菌は検出できなかった。分離菌の内訳は、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* 各々2株、B 群 β -streptococcus, *Hemophilus influenzae*, *Flavobacterium* 2B, 非発酵性グラム陰性桿菌が各々1株であった。

分離菌が得られた9症例のうち、細菌学的に著効の5例は、臨床的には著効1例、有効2例、無効2例であった。細菌学的に有効の2例では、臨床的に無効1例、判定不能1例であった。細菌学的に無効の2例は、臨床的には判定不能であった。細菌学的に無効で臨床的に有効であったものはみられなかった (Table 1)。また、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上であった6例のうち、2例が細菌学的に著効、2例が有効、2例が無効で、 $500/\text{mm}^3$ 以下であった3例はすべて細菌学的には著効であった。

3. 血中濃度

10例において、投与開始後第2日または第3日に TOB の血中濃度を測定した (Table 3)。点滴開始直前の値 (trough 値) は、全例で $1\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。点滴終了直後の値 (peak 値) は、有効血中濃度 $4\mu\text{g}/\text{ml}^{19}$ に達した症例は6例のみであった。peak 値 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 以

Table 2 Effects of TOB in 15 cases

Efficiency	Neutrophil*		Total (%)
	< $500/\text{mm}^3$	$\geq 500/\text{mm}^3$	
Excellent	1	0	1 (6.7)
Good	4	1	5 (33.3)
Fairly good	3	1	4 (26.7)
Poor	2	3	5 (33.3)

*. Average number for 7 days after start of treatment.

Table 3 Concentration of TOB in blood

Case No.	Peak level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Trough level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
2	4.94	0.21
4	4.75	0.40
5	2.40	0.30
9	5.14	low
10	1.90	0.65
13	4.22	0.05
14	4.15	0.03
15	3.33	0.20
18	1.30	low
21	6.37	0.21

上の6例では、臨床的には著効1例、有効1例、やや有効2例、判定不能2例であり、 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ 未満の4例は、有効2例、やや有効1例、無効1例であった。

peak 値が、有効血中濃度以下であった4例のうち、3例は投与前よりクレアチンクリアランスが低下していたため、投与量を補正した症例であり、1例は投与開始時にクレアチンクリアランスが不明のため投与量を $3\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とした症例であった。

起炎菌が検出された9例中3例で、血中濃度を測定したが細菌学的に有効であった2例では、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と有効血中濃度に達しており、臨床的にも有効であった。

好中球数と有効率の関連では、先のとおり $500/\text{mm}^3$ 以下の群でより有効率が高かったが、臨床的に有効の8例中4例は有効血中濃度に達していた。1例は有効血中濃度以下、3例は未測定であった。無効2例では、有効血中濃度以下1例、未測定1例であった。 $500/\text{mm}^3$ 以上の群では、2例が臨床的に有効であったが、ともに有効血中濃度以下であった。残る無効例3例は未測定であった。

4. 副作用

TOB 投与後、2例 (Case 7, 11) において腎障害を認めた。Case 7 では、投与開始後4日目のクレアチンクリアランスが $95.11/\text{day}$ より $57.21/\text{day}$ に低下してい

たため、TOB 1日投与量を240 mgより180 mgに減量したが、8日目の血清クレアチニン 2.2 mg/dl, BUN 34 mg/dl であり、TOB 投与を中止した。しかし、10日目には死亡した。死因は心不全および呼吸不全であり、DIC 準備状態も合併していた。本例での腎障害と TOB の直接的な関連は明確ではないが、心不全を含む全身状態の悪化による腎障害が、TOB により増悪した可能性は否定できない。Case 11 では、開始後15日目に TOB を中止し、他の AG 剤に変更したが、翌16日目に尿蛋白(++)、顆粒円柱出現という尿所見の異常を認めた。AG 剤を減量したが、腎障害は進行し、19日目に血清クレアチニン 5.7 mg/dl, BUN 60 mg/dl となり死亡した。本例も DIC を合併しており、腎障害と TOB の関連性は必ずしも明確ではない。下痢も認められたが、抗悪性腫瘍剤または抗生物質によるものと思われる。

Case 13 でも、下痢が発現したが止痢剤の併用により治癒した。その他の副作用では、Case 5 で皮疹と一過性の GOT, GPT の上昇、Case 17, 20, 21 でも一過性の肝障害を認めた。しかし、腎障害以外の副作用の原因としては、むしろ併用薬ならびに原疾患、輸血との関連が除外できない。耳鳴、難聴など、第8脳神経障害は認められなかった。

III. 考 察

感染症の化学療法の基本は、起炎菌を同定し、感受性のある抗菌剤を投与することである。しかし、一般に起炎菌の検出頻度は低く(本研究では21例中9例)、しかも細菌検査の結果を待たずに投与を開始せざるを得ない場合が多い。重症感染症における起炎菌には、グラム陰性桿菌が多い^{1,2)}ことより、AG 剤が有効⁹⁾であり、通常感染症に比べてより大量使用が望まれる⁹⁾。しかし、腎不全などの重篤な副作用を考慮して、実際には有効量以下の投与量にとどまっているのが現状である。一般にはβ-ラクタム系薬剤との併用によって、AG 剤の使用量を少量におさえる試みがなされているが、このような重症感染症治療において AG 剤のもつ意義は極めて大きく、可能なかぎり高い血中濃度を維持すべきであることはいうまでもない。

今回、TOB (5 mg/kg/day) 点滴静注療法を行なった結果、臨床的な有効率は 66.7% であり、平均好中球数 500/mm³ 以下の症例でも 10 例中 8 例 80% に有効で、これらは不良な宿主条件を考慮した場合、良好な成績といえる。細菌学的にも、分離菌の得られた 9 例中 7 例 77.8% に有効性を認め、臨床的有効性をあわせて考えた場合、TOB (5 mg/kg/day) 点滴静注療法は有用性が高いものと判断された。

一方、今回の症例中 7 例 (33.3%) に副作用(腎障害、肝障害、下痢、皮疹)を認めた。血中濃度測定は全例には実施していなかったが、これら 7 例においてはいずれも TOB との因果関係は明確ではなかった。本研究のように、重症血液疾患が対象の場合、AG 剤以外にも他の抗生剤、抗悪性腫瘍剤、免疫抑制剤などが投与されていることが多く、原因薬剤の確定は多くの場合、困難である。しかし、むしろ多少の副作用は覚悟しても強力な総合的治療が必要となる。したがって、このような症例においては、重篤な副作用の発現を監視するため、血中濃度モニタリングを積極的に活用し、蓄積傾向の有無をチェックすることが望まれる。

AG 剤の血中濃度の測定は、近年、酵素免疫測定法や高速液体クロマトグラフィー法などが用いられ、施設によっては比較的容易に実施できるようになってきており、有効血中濃度の確認にとどまらず、副作用発現の予防手段として測定結果を投与法の調節に反映させることが推奨されている⁷⁾。今回、血中濃度を測定した 10 例中、8 例で peak 値は 5 μg/ml 以下で、最高値は 6.4 μg/ml であった。これは中毒域とされる peak 値 12 μg/ml⁵⁾ をはるかに下回っている。trough 値は、中毒域が 2 μg/ml⁵⁾ であるのに対し、全例が 1 μg/ml 以下であった。一方、有効血中濃度については一般に 4~5 μg/ml 以上^{5,9)}とされるが、今回 4 μg/ml 以上に達した症例は 6 例であった。好中球数 500/mm³ 以下にもかかわらず臨床上有効であった 8 症例のうち、血中濃度を測定しえた 5 例中 4 例では有効血中濃度に達していたという結果は、AG 剤の有効血中濃度の達成が臨床効果発現に重要であることを示唆するものともいえる。いずれにせよ 5 mg/kg/day という今回の投与量は、中毒域および有効血中濃度を考えた場合、決して大量とはいえずさらに増量の可能性すら考慮しうるものと思われる。

厚井ら⁹⁾は、14 例に TOB 6.0~8.0 mg/kg/day の点滴静注を、また永井ら³⁾は、64 例に TOB 180~360 mg/day を投与した結果、有効率はそれぞれ 68.8%、50% で、副作用も一過性であったことから TOB 大量投与の有効性および安全性を報告している。しかし、これらの報告では、血中濃度の面からの検討は充分にはなされていない。AG 剤の重篤な副作用を考えた場合、大量投与においては特に血中濃度測定に基づく有効性・安全性の検討がさらに加えられることが重要であろう。

好中球数の減少、好中球機能の低下、全身的免疫能の低下などにに基づく重症感染症に対し、AG 剤の使用頻度は今後も高まるものと思われるが、有効血中濃度と副作用域を十分に考慮した上での投与量の設定が、臨床的・果す役割は極めて大きいと考えられる。

文 献

- 1) 山田一正, 吉川 敏: 白血病における感染症。最新医学 38: 1738~1744, 1983
- 2) 正岡 徹: 白血病に合併する感染症。臨床医 10: 404~407, 1984
- 3) 永井清保, 他 (阪神造血器疾患感染症研究グループ): 血液疾患合併重症感染症に対する Tobramycin 大量点滴投与による臨床効果と安全性の検討。最新医学 36: 2009~2015, 1981
- 4) DIRWORTH, J. A.; P. STEWARTH & J. M. GWALTNEY: Infections in patients with cancer. Semin. Oncol. 2: 349~359, 1975
- 5) Physician's Desk Reference, pp. 905~907, 1985
- 6) 嶋田甚五郎: アミノ配糖体系抗生物質。Medicina 20: 1928~1933, 1983
- 7) 渡辺 誠, 三橋慎一, 石川道雄, 山岡澄夫, 真下啓明: トブラマイシン使用時の血中濃度モニタリングの試み。Chemotherapy 30: 755~758, 1982
- 8) MOORE, R. D.; C. R. SMITH & P. S. LIETMAN: The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. J. Infect. Dis. 149: 443~448, 1984
- 9) 厚井文一, 他: アミノ配糖体の大量点滴静注法を中心とした3剤併用投与の有用性—急性白血病併発感染症の治療への応用—。Chemotherapy 28: 1295~1303, 1980

CLINICAL EVALUATION OF TREATMENT WITH INTRAVENOUS TOBRAMYCIN FOR SERIOUS INFECTIONS

HIROKO SASAKI, SHINYA FUJII, YOICHI AZUNO,
MASAFUMI MATSUDA, YOSHIKI YOSHIZAKI,
KEN YAGA, KOHEI KAKU and TOSHIO KANEKO

The Third Department of Internal Medicine, School
of Medicine, Yamaguchi University

Tobramycin (5 mg/kg/day) was administered intravenously to 21 cases of severe infections in 17 patients with hematological disorders. Clinical effectiveness was observed in 15 cases (66.7%); 1 case (6.7%) of excellent, 5 cases (33.3%) of good and 4 cases (26.7%) of fairly good.

Neither peak nor trough levels of tobramycin measured in 10 cases reached toxic range. Therapeutically effective concentration of the drug (over 4 μ g/ml) was observed in 6 cases.

Renal dysfunction was found in 2 patients. Other abnormal findings observed during the administration of the drug were eruption in 1 case, diarrhea in 2 cases and liver dysfunction in 4 cases, which were all within acceptable limits. However the relationship between the drug and these abnormalities was not confirmed.

Our present study indicates that tobramycin regimen is effective in the treatment for severe infections. The measurement of blood concentration of tobramycin is recommended to avoid underdosing and toxicity.