

Tobramycin の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・小田切 繁樹・遠藤 修
 児玉 文雄・桜井 雅子・神代 明雄
 横浜市立大学医学部第一内科
 (主任：福島孝吉教授)

I 緒 言

Tobramycin (TOB) 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うちの1つ (Nebramycin factor 6) である。そして、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有するが、とくに *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, *E. coli* などに有効であるとされている¹⁾。

今回、我々は本剤を臨床的に用いる機会を得たので、若干の基礎的検討とあわせて報告する。

II 研究 方法

1) 試験管内抗菌力の検討

臨床分離の *E. coli* 14 株, *Klebsiella* 5 株, *Pseudomonas aeruginosa* 12 株にたいする抗菌力を TOB, Gentamicin (GM), Kanamycin (KM) の3薬剤について比較検討した。方法は化学療法学会標準法に基づき、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

2) 臨床的検討

当科入院中の内科領域の諸感染症患者8例に本剤を

投与し、臨床成績、副作用につき検討した。効果は細菌学的効果と臨床的効果を判定し、呼吸器感染症では発熱、白血球数、喀痰などの臨床所見の正常化とX線像の改善を著効とした。尿路感染症では尿中細菌の消失と尿所見の正常化が3日以内にみられた場合を著効、5日以内にみられた場合を有効とし、菌交代を起こしたものは無効とした。

3) 副作用の検討

本剤投与症例につき、できるかぎり投与前、中、後の肝機能 (GOT, GPT, Al-phosphatase)、腎機能 (尿蛋白、尿沈渣、BUN)、末梢血 (白血球数、赤血球数、血色素)、聴力機能などを検査した。

III 研究 成績

1) 試験管内抗菌力 (Table 1)

E. coli 14 株については、TOB, GM はほぼ同等の MIC で、いずれも 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり、KM では 1.6~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC の群と 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株の2群に分かれる。

Klebsiella は5株と少ないが、GM のほうが TOB より MIC がやや低く、KM 耐性株との間に交叉耐性は

Table 1 Comparison of susceptibility of bacterial isolates to TOB, GM and KM

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200 \leq
<i>E. coli</i> (14 strains)	TOB	2	4	7	1							
	GM	2	6	4	2							
	KM				3	4	2		1	3	1	
<i>Klebsiella</i> (5 strains)	TOB			2	2	1						
	GM		3	2								
	KM				1	1		2		1		
<i>Ps. aeruginosa</i> (12 strains)	TOB	3	2	4	1	2						
	GM	1	2	2	6		1					
	KM					1	2	1	2	1	1	4

By agar dilution method.

Table 2 Clinical effects of TOB

No.	Case		Diagnosis (Complication)	Administration			Isolated organisms (MIC of TOB)	Clinical effects	Side effects	Remarks	
	Initial	Sex		Age	Daily dose (mg)	Duration (days)					Route
1	K.T.	M	41	Unknown fever	80 (40X2)	10	I.M.	(-)	Excellent	GOT 64→74 GPT 16→30	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrexia disappeared • FOM ineffective
2	T.F.	M	40	Lung abscess	80 (40X2)	14	I.M.	<i>Klebsiella</i> (0.8 µg/ml)	Poor	(-)	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrexia not disappeared • Leukocytosis unchanged • Tracheal infusion with TC
3	J.Y.	F	23	Bronchiectasis	160 (80X2)	6	I.M.	<i>Klebsiella</i> (1.6 µg/ml)	Poor	Tinnitus	<ul style="list-style-type: none"> • Sputum unchanged • Combined therapy with CBPC
4	K.S.	M	55	Bronchiectasis	80 (40X2)	10	I.M.	<i>Ps. aeruginosa</i>	Unchanged	(-)	<ul style="list-style-type: none"> • Sputum unchanged but expectorated easily • Musty expiration
5	A.Y.	F	65	Bronchopneumonia	240 (60X4)	7	I.M.	(-)	Excellent	(-)	<ul style="list-style-type: none"> • X-ray findings improved • Pyrexia disappeared
6	Y.Y.	F	43	Pyelonephritis (Diabetes mellitus)	80 (40X2)	14	I.M.	<i>Klebsiella</i> (0.8 µg/ml)	Good	GOT 56→91 GPT 44→54	<ul style="list-style-type: none"> • Pyrexia disappeared • Urinary finding improved • Urinary bacteria disappeared
7	S.S.	F	84	Cystitis (Hämarterienklerose)	40 (40X1)	64	Vesical lavage	<i>Morganella</i> <i>Rettingella</i>	Poor	(-)	<ul style="list-style-type: none"> • Catheterization
8	S.N.	M	74	Pyelonephritis (Serum hepatitis)	120 (40X3)	7	I.M.	<i>Klebsiella</i> (1.6 µg/ml)	Good	GOT 194→390 GPT 176→310	<ul style="list-style-type: none"> • Urinary bacteria disappeared • Urinary findings improved

認められない。

Pseudomonas aeruginosa 12株については、KM は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC に分布し、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC の株は8株 (66.7%) あるが、TOB は全株3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下、GM も6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であり、両剤とも KM との間に交叉耐性は認められない。

2) 臨床成績 (Table 2)

本剤を投与した症例は8例で、その内訳は呼吸器感染症4例、尿路感染症3例、不明熱1例であり、性別は男4例、女4例である。年齢は23才が1例いるが、その他はいずれも40才以上で、60才以上の高齢者3例を含んでいる。1日投与量は、局所投与(膀胱洗浄)を行なった1例が40 mg であるが、筋注例では80 mg が4例、120 mg, 160 mg, 240 mg が各1例である。

局所投与例では1日1回膀胱洗浄し、筋注例は1日2回~4回に分割投与した。多くは1回40 mg, 1日2~3回投与で、160 mg 投与例は1回80 mg 1日2回、240 mg 投与例は1回60 mg 1日4回筋注にて投与した。

投与期間は6日から14日間が7例で、1例では局所投与(膀胱洗)のため64日間投与した。

検出菌は、呼吸器感染症4例中3例に、喀痰中から *Klebsiella* が2例、*Ps. aeruginosa* が1例検出され、*Klebsiella* に対する TOB の MIC は、0.8 $\mu\text{g/ml}$ と1.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿路感染症では3例中2例から *Klebsiella* が検出され、*Klebsiella* に対する TOB の MIC は0.8 $\mu\text{g/ml}$ と1.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。他の1例からは *Morganella* と *Retterella* が検出された。気管支肺炎と不明熱例からは菌は検出できなかった。

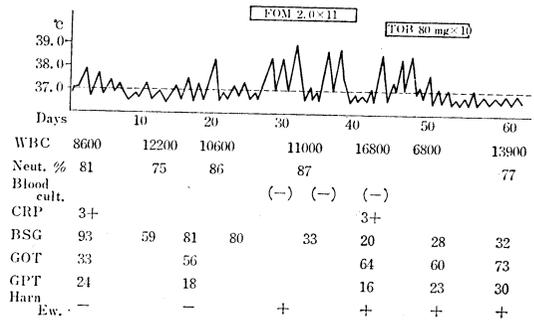
臨床成績では、呼吸器感染症4例中、比較的大量の1日240 mg を使用した気管支肺炎の1例だけが著効で、他の3例はいずれも無効あるいは不変であった。尿路感染症3例中2例の筋注例は、細菌学的にも臨床的にも有効であったが、局所投与の1例では無効であった。また、不明熱の1例は著効であった。

つきに症例を示す。

症例1 K.T. 41才, 男, 不明熱 (Fig.1)

37°C 台の発熱および白血球増多, 好中球増多があり入院, 経過を観察していたところ, 20病日頃から38°C を越す高熱が出現し, 血液培養を3回行なったが, いずれも陰性であった。この間, Fosfomycin 2.0 g を静注で投与したが発熱は変わらなかった。そこで, 再発熱時 TOB 1回40 mg 1日2回筋注投与したところ, 次第に下熱し, 白血球増多も正常化した。臨床検査成績で GOT 64→74, GPT 16→30と軽度の上昇がみられたが, 投与前から GOT は異常値であり, 本剤のためかどう

Fig. 1 Case 1. K.T. 41 yrs. M. Unknown fever

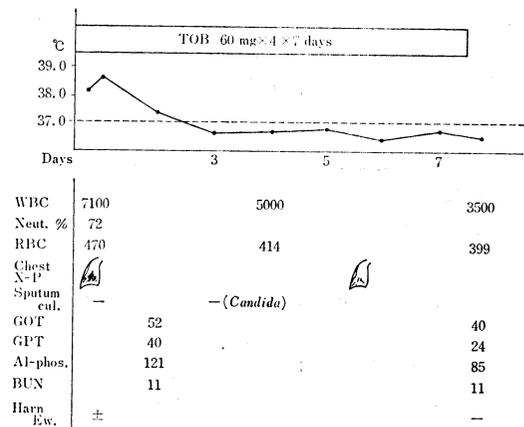


かは不明である。

臨床的には、下熱、血沈値の改善、白血球増多の正常化などが認められたので著効と判定した。

症例5 A.Y. 65才, 女, 気管支肺炎 (Fig.2)

Fig. 2 Case 5. A.Y. 65 yrs F. Bronchopneumonia



発熱, 呼吸困難を訴えて来院, 白血球数7,100, 好中球増多(72%)があり, 黄色喀痰, 右胸痛, 咳がはなはだしい。胸部レントゲンで右下肺野にピマン性陰影があった。TOB 1回60 mg 1日4回筋注を行なった。喀痰中から細菌は検出されず, 1度酵母様真菌が検出されただけであった。TOB 投与後3日目には下熱し, 呼吸困難も軽減, 喀痰も少なくなり, 5日目からはまったく症状も消失した。6日目のレントゲン写真では, 右下肺野陰影はうすくなっており, 7日間, 総量1,680 mg 投与で打ち切った。

耳鳴, 聴力障害の訴えもなく, 肝機能, 腎機能検査値も異常を認めず, 著効と判定した。

3) 副作用

注射時の疼痛, 葉疹は1例もみられなかったが, 血清の生化学的検査では, Table 3 に示したように GOT,

Table 3 Clinical laboratory tests before and after administration of TOB

Cases	GOT (mu/ml)	GPT (mu/ml)	Al-Phos. (mu/ml)	BUN (mg/dl)	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Albuminuria
1	64 → 73	16 → 30	69 → 103	16 → 8	372 → 391	16800 → 13900	+ → +
2	33 → 36	31 → 30	74 → 78	8 → 8	351 → 424	20100 → 17600	- → -
3	73 → 33	66 → 26	→ 87	6 → 12	427 → 406	7900 → 4000	- → -
4	25 → 24	18 → 12		10 → 17	→ 452	→ 5200	- → -
5	52 → 40	40 → 24	121 → 85	11 → 11	414 → 399	7100 → 3500	± → -
6	56 → 91	44 → 54	203 → 124	8 → 13	299 → 301	8100 → 5400	+ → -
7	19 → 18	2 → 5	84 → 93	12 → 14	281 →	3300 →	+ → +
8	194 → 285	176 → 276	155 → 134	20 → 17	319 → 352	5800 → 5900	+ → -

GPTの上昇が3例 (Case 1, 6, 8) で認められた。しかし、これらの症例はいずれも投与前検査値も異常値であり、原疾患の影響もあると思われる。Case 6 は本剤投与前にも GOT, GPT の動揺があり (48.9.20: GOT 81, GPT 223; 10.9: GOT 112, GPT 78), したがって、今回の上昇もこの一過程と考えられる。Case 8 は基礎疾患として血清肝炎があり、本剤投与後 GOT, GPT の上昇が認められ、投与中止後5日目では改善されていない。また、逆に投与前 GOT, GPT が異常値であったものが、投与後正常値に戻っている例が2例 (Case 3, 5) みられており、結局、本剤投与により Transaminase が上昇するとは言い難く、原疾患の影響が大きいと考えられる。

BUN はいずれも正常値内の変動でなら問題はなかった。また、赤血球数も投与前後で増加したものが1例あるが、著しい低下を示した例はみられなかった。尿蛋白も投与前後で不変2例、消失2例で、異常は認められなかった (Table 3)。

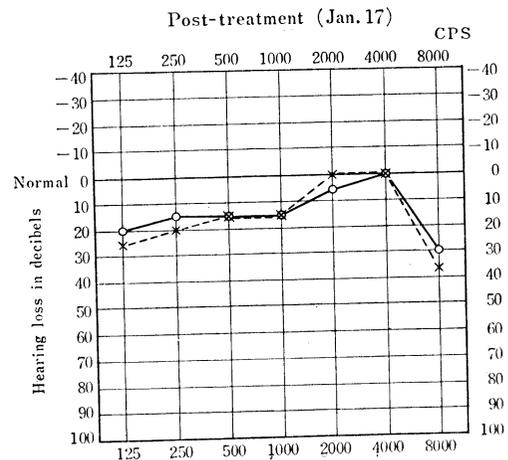
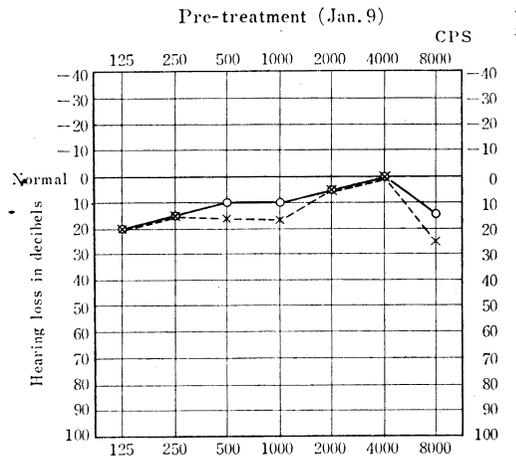
聴力障害については、症例3で耳鳴を訴えたので、オーディオメーターによる聴力検査を行なったところ、8,000 cps の高音部で10~20 dB 低下していたが、かって GM, KM 投与をした既往もあり、また、約1カ月後の再検査ではなら異常は認められないことなどから、明らかに本剤によるものとは言い切れない (Fig. 3)。

症例2では、1日 80 mg ではあるが、14日間使用したので聴力検査を行なったが、自覚症状もなく、オーディオグラムでもとくに異常は認められなかった (Fig. 4)。

症例5は、1日 240 mg 7日間、合計 1,680 mg と比較的大量使用した例であるが、投与後の聴力検査で軽度の老人性難聴所見を示すだけで、とくに異常は認められなかった (Fig. 4)。

他の5例では、なら自覚症状もなく、聴力検査は行なわなかった。

Fig. 3 Audiograms of case No. 3 treated with TOB
Case 3. J.Y. ♀ 23 yrs.
TOB: 160 mg/day \times 6, Total 960 mg



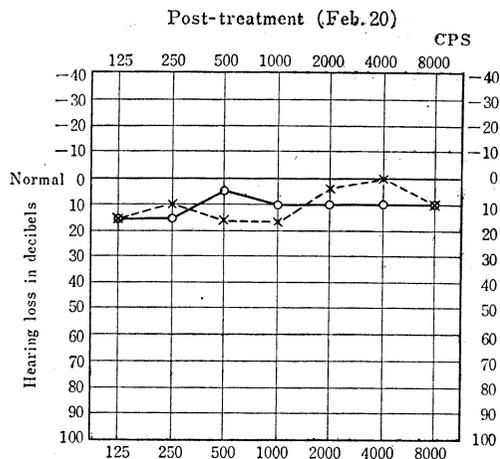
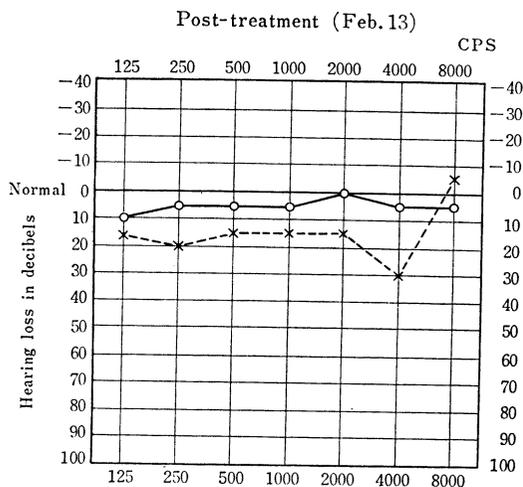


Fig. 4 Audiograms of patients treated with TOB

Case 2. T.F. ♂ 40 yrs.

TOB 80 mg/day × 14

Total 1,120 mg



IV 結 語

新アミノグリコシド系抗生物質である Tobramycin を用いて下記の結果を得た。

1) 臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* 12株 に対しては、TOB の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で、GM とほぼ同等であり、KM 耐性株も TOB, GM には感受性であった。

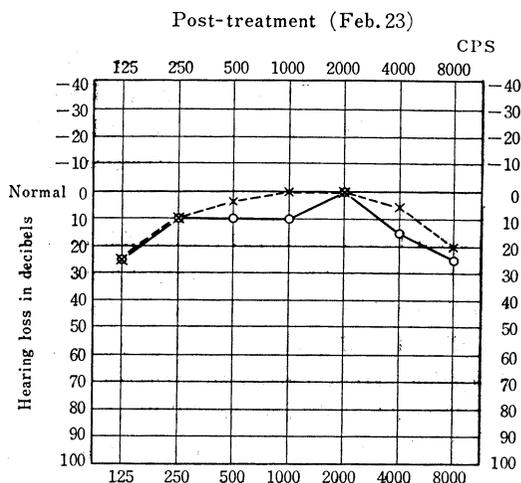
E. coli 14株については TOB, GM とも $1.6 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で、ほぼ同等であった。

2) 臨床的には呼吸器感染症 4例、尿路感染症 3例、不明熱 1例の合計 8例に用い、著効 2例、有効 2例であ

Case 5. A.Y. ♀ 65 yrs.

TOB 240 mg/day × 7

Total 1,680 mg



った。

3) 副作用としては、聴力、肝機能、腎機能、血液所見などにつき検討したが、とくに本剤によると思われるものは認められなかった。

本論文の要旨は、第22回日本化学療法学会総会で発表 (シンポジウム、誌上発表) した。

御校閲賜った福島孝吉教授、各臨床例を担当された教室員各位、聴力検査に御協力頂きました本学耳鼻咽喉科の諸先生方、臨床分離株を分与して下さいました中央検査室細菌部の方々に感謝いたします。

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) MEYERS, B.D.; *et al.*: Pharmacologic studies on tobramycin and comparison with gentamicin. J. Clin. Pharmacol. 12: 321~324, 1972
- 3) JAFFE, G.; *et al.*: Clinical study of the use of the new aminoglycoside tobramycin for therapy of infections due to gram-negative bacteria. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5 (1): 75~81, 1974
- 4) 第22回日本化学療法学会総会: 新薬シンポジウム "Tobramycin" 1974, 6
- 5) Tobramycin 成績検討会記録 1973, 8

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON
TOBRAMYCIN IN INTERNAL FIELD

AKIRA ITO, SHIGEKI OTAGIRI, OSAMU ENDO,
FUMIO KODAMA, MASAKO SAKURAI and AKIO KAMISHIRO

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, Medical School

(Director: Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

From basic and clinical studies with tobramycin, the following results were obtained.

1) *In vitro* antibacterial activity of tobramycin (TOB) was examined against clinically isolated strains of *E. coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa*.

The MIC of TOB was below 1.6 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, below 3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *Klebsiella* and below 3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *Pseudomonas aeruginosa*.

The antibacterial activity of TOB was nearly same as that of gentamicin against these strains.

2) TOB was clinically applied to 8 patients with infections and the clinical results were excellent in 2 cases, good in 2 cases, poor in 3 cases and unchanged in 1 case.

3) No significant side effect due to TOB was observed.