

## Tobramycin の内科領域における臨床成績

勝 正 孝・藤 森 一 平・長 田 信  
 星 野 達 夫・吉 田 良 二  
 川崎市立川崎病院内科  
 宮 崎 亮之助・浅 羽 理代子  
 同 中央検査科

## はじめに

Tobramycin (TOB) は *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一つ、Factor 6 であって、アミノ配糖体抗生剤に属し、広範囲な抗菌スペクトルを有するが、とくに緑膿菌、変形菌に強力な抗菌力を示すとされている<sup>1,2)</sup>。また、本剤の聴器毒性は Gentamicin (GM) に比較して弱いことが報告されている<sup>3)</sup>。

われわれは、本剤につき基礎的検討を加えるとともに、内科領域に応用して、臨床的観察を行なったので、報告する。

## I 基礎的検討

## 1. 各種細菌に対する MIC の測定

当院分離の溶連菌 (7 株)、黄色ブドウ球菌 (15 株)、大腸菌 (17 株)、クレブシエラ (6 株)、緑膿菌 (6 株) について他のアミノ配糖体抗生剤 (BB-K8, GM, KM) とともに MIC を測定した (Table 1)。測定法は日本化学療法学会感受性試験標準法によった。

本剤の MIC 値は、溶連菌では 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、黄色ブドウ球菌では 0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、大腸菌では 0.78~3.12  $\mu\text{g/ml}$ 、クレブシエラでは 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  であって、BB-K8, GM, KM とほぼ同等であるが、緑膿菌については、本剤が 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に 6 株中 5 株が分布するのに対して、BB-K8, GM は 1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$  に 6 株中 5 株が分布している。

## 2. 血中濃度の測定と尿中排泄率

症例 No. 12 において、本剤の血中濃度と尿中排泄の測定を行なった。測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Cup plate 法により、標準 TOB を Phosphate buffer (pH 7.2) 希釈で作成した標準曲線を用いて測定した。52 mg (1.5 mg/kg) 筋注によって、30 分後 12.0  $\mu\text{g/ml}$  と頂点に達し、1 時間後は 7.5  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間~5 時間後までは 5  $\mu\text{g/ml}$  を保つが、8 時間後には 3.4  $\mu\text{g/ml}$  に減少する (Fig. 1)。尿中排泄率 (累積

%) は、1 時間後では 9.6% であるが、8 時間後には 51.9% と半量以上が排泄される (Fig. 2)。

Fig. 1 Serum level of Tobramycin  
52 mg I.M. inj.

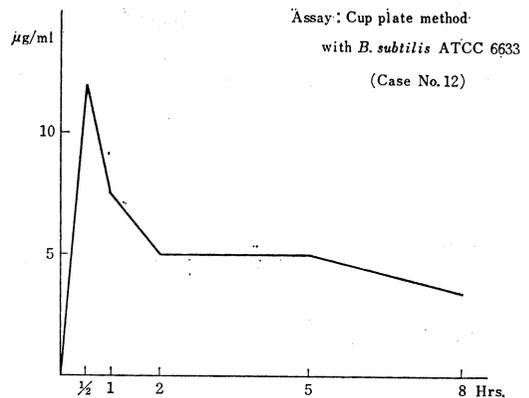


Fig. 2 Percent urinary excretion  
52 mg I.M. inj.

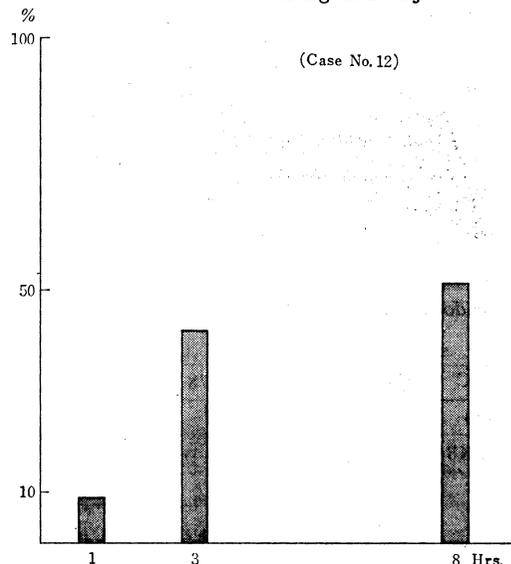


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

<i>Strept. haemolyticus</i>		7 strains									
MIC	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100 <
TOB			3	4							
BB-K8			1	2	4						
GM			7								
KM				5	2						

<i>Staph. aureus</i>		15 strains									
MIC	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100 <
TOB	9*	5	1								
BB-K8	1*	2	6	4	2						
GM	10*	3	2								
KM		2	3	7	1			1			1

\* *Staph. aureus* 209P JC-1

<i>E. coli</i>		17 strains									
MIC	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100 <
TOB		*	3	7	7						
BB-K8			*	3	10	4					
GM		*	6	5	6						
KM				2*	5	9					1

\* *E. coli* JC-1

<i>Klebsiella</i>		6 strains									
MIC	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100 <
TOB			2	4							
BB-K8				2	4						
GM			5	1							
KM					5			1			

<i>Pseudomonas</i>		6 strains									
MIC	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100 <
TOB		2	3			1					
BB-K8				2	3		1				
GM				4	1				1		
KM									4	1	1

Table 2 Summary of therapy with Tobramycin

No.	Case		Clinical diagnosis		Organism	Administration			Clinical effect	Side effect	Change in audiogram after administration
	Name & Age	Sex & B.W. (kg)	Infection	Underlying disease		Daily dose (mg)	Days	Total (mg)			
1	C.B. 67	F N.D.	Pyelonephritis	Perkinsonism	<i>Pseudomonas</i>	40 x 2	5	400	Good	-	N.D.
2	K.O. 59	M 54 kg	"	Progressive paresis	<i>Pseudomonas</i>	80 x 2	4	640	Good	Rash on 2nd day	N.D.
3	M.M. 55	M N.D.	"	Cerebral thrombosis	<i>Pseudomonas</i>	80 x 2	15	2,400	Poor	-	N.D.
4	K.N. 69	M 36 kg	"	Carcinoma of the esophagus	<i>Proteus mirab.</i>	40 x 2	5	400	Good	-	Not damaged
5	N.W. 43	F 55 kg	"	Renal insufficiency	<i>Klebsiella</i>	40 x 1 every other day	7	280	Good	-	N.D.
6	K.H. 65	M 36 kg	"	Carcinoma of the esophagus	<i>Klebsiella</i>	80 x 2	7	1,120	Good	-	N.D.
7	K.F. 67	F 39 kg	"	-	<i>Klebsiella</i>	80 x 2	4	640	Poor	-	N.D.
8	T.F. 44	F 48 kg	"	-	<i>E. coli</i>	80 x 2	9	1,440	Good	-	Not damaged
9	T.F. 65	F 47 kg	"	-	<i>E. coli</i>	40 x 2 60 x 2	4 5	920	Good	-	N.D.
10	F.S. 57	F 45 kg	"	Lupus erythematosus	<i>E. coli</i>	80 x 1 80 x 2	1 2	400	Poor	-	N.D.
11	K.F. 27	F 50 kg	RTI (Bronchitis)	Lupus erythematosus	<i>Pseudomonas</i>	40 x 2	8	640	Fair	-	Not damaged
12	M.N. 70	M 34 kg	RTI (Bronchopneumonia)	Fibrosis of lung, Livercirrosis	<i>Pseudomonas</i>	52 x 2	9	936	Poor	-	Not damaged
13	M.S. 27	F 46 kg	RTI (Bronchopneumonia)	-	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	48 x 2 72 x 2	8 7	1,776	Good	-	Not damaged

Table 3 Clinical effects of Tobramycin

Clinical diagnosis	Organism (Number of cases)	Clinical effect		
		Good	Fair	Poor
Pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i> (3)	2		1
	<i>Proteus mirabilis</i> (1)	1		
	<i>Klebsiella</i> (3)	2		1
	<i>E. coli</i> (3)	2		1
Respiratory tract infection	<i>Pseudomonas</i> (2)		1	1
	<i>Pseudomonas E. coli</i> (1)	1		
Total	13 cases	8 (62%)	1	4

## II 臨床成績

本剤による治療は、当院内科入院の腎盂腎炎 10 例、気道感染症 3 例の計 13 例 (男子 5 例, 女子 8 例) (Table 2) を対象とした。

臨床的使用法は、1 日量 40~160 mg (体重 kg あたり 1.6~4.4 mg) を、原則として 2 回に分割して筋注、使用期間は 3~15 日間、総使用量は 280~2,400 mg である。ただし、症例 No. 5 は腎不全を基礎疾患に持つので、1 回 40 mg を隔日に 7 回使用した。

腎盂腎炎では、緑膿菌例 3 例中 2 例、変形菌例 1 例、クレブシエラ例 3 例中 2 例、大腸菌例 3 例中 2 例、計 10 例中 7 例 (70%) に有効であった。これら 10 症例の腎盂腎炎例中 7 例はかなり重い基礎疾患を有し、他の 3 例も、1~3 カ月前に発症し、再発を繰り返している慢性例である。

気道感染症では、緑膿菌例 2 例には共に無効、緑膿菌と大腸菌との混合感染例 1 例では有効であった。

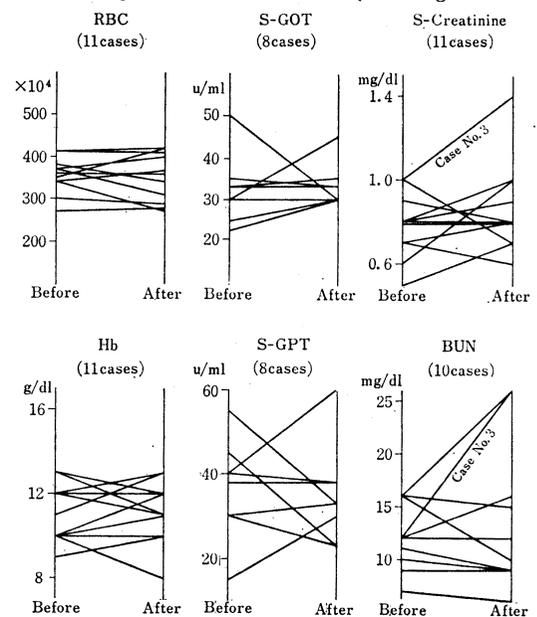
これらの臨床成績をまとめると、Table 3 に示すように 13 例中 8 例に有効であり、有効率は 62% であった。使用症例はいずれも慢性例で、その大部分が重い基礎疾患を持つばかりでなく、緑膿菌、変形菌による感染は難治とされているので、かなり優れた成績を挙げたものといえよう。

## III 副作用

1 例 (症例 No. 2) において、使用開始 2 日後に胸部、四肢に紅色の痒みある発疹を生じたが、投与終了と共に消褪した。

聴力に対する影響は、5 例について、使用の前後にオ

Fig. 3 Clinical laboratory findings



ージオグラム検査を行なったが、障害の発生はみられなかった。

血液検査、肝、腎の機能検査を使用前後に行なって比較したが、血液所見、肝機能にはほとんど変化なく、腎機能では1例(症例 No. 3)に、血清クレアチニンと尿素窒素の上昇をみた(Fig. 3)。

本症例は基礎疾患に脳血栓を持ち、留置カテーテル装用中の重症例である。

IV 症例の展示

つきに2, 3の症例を展示する。

症例1(症例 No. 4, Fig. 4)

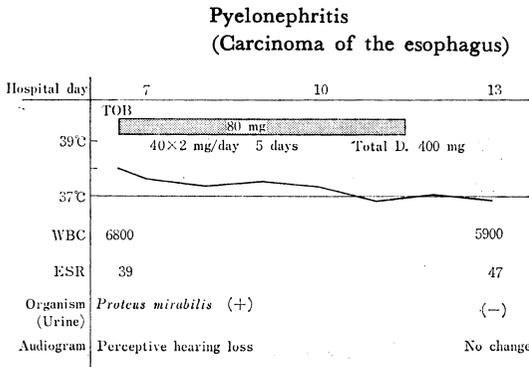
K.N. 69才, 男

臨床診断: 腎盂腎炎

基礎疾患: 食道癌

主訴: 発熱

Fig. 4 Case No. 4: K.N. 69 yrs. M.



既往症: 特記すべきものはない

経過: 10カ月前に食道癌を発症、抗癌剤、コバルト照射で寛解した。1カ月前に気道感染を併発、経口ペニシリン剤を服用していたが、1週前から38°Cの発熱あり。尿に *Proteus mirabilis* を1ml中10万以上みとめたので、本剤の1日量80mgを2回に分けて筋注、5日間使用した。2日目には下熱の傾向を示し、5日目には平熱となり、尿中の菌も陰性となった。

使用前の聴力検査では、軽度感音性難聴があったが、使用後の検査で増悪はみられなかった(Fig. 5)。

症例2(症例 No. 9, Fig. 6)

T.F. 65才, 女

臨床診断: 腎盂腎炎

主訴: 発熱

既往症: 特記すべきものはない

経過: 1カ月前から発熱、頭痛、腰痛、頻尿などの症

Fig. 6 Case No. 9: T.F. 65 yrs. F.

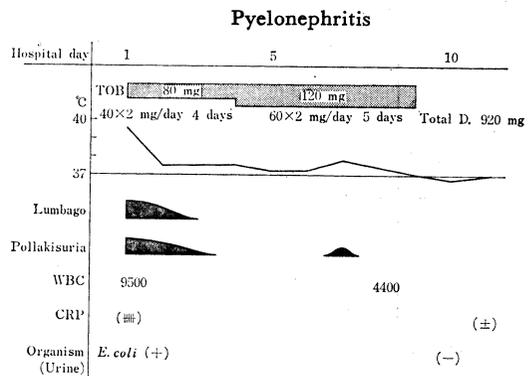
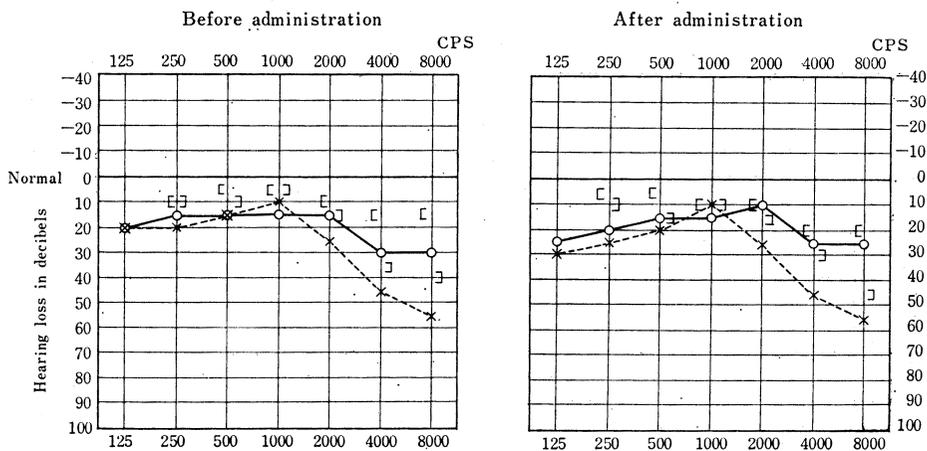


Fig. 5 Audiograms before and after administration of Tobramycin

Case No. 4 K.N. 69, F.



状が出没したが放置，入院3日前には発熱39℃になり諸症状増悪，尿に大腸菌が1 ml 中10万以上に認められた。初め4日間は，本剤を1日量80 mg，2分して筋注射し，下熱の傾向がみられたが，不十分のため，120 mgに増量して5日間使用したところ，完全に下熱し，自覚症状も消失，菌陰性となった。

症例3 (症例 No. 13, Fig. 7)

M.S. 27才，女

臨床診断：気道感染症

基礎疾患：気管支肺炎

主訴：喀痰

既往症：5年前に気管支肺炎

経過：2カ月前から右胸痛，咳嗽，喀痰を訴えて入院，この間に血痰2日間あり。痰中の結核菌は塗抹，培

Fig. 7 Case No. 13 : M.S. 27 yrs. F. Respiratory tract infection  
Bronchopneumonia

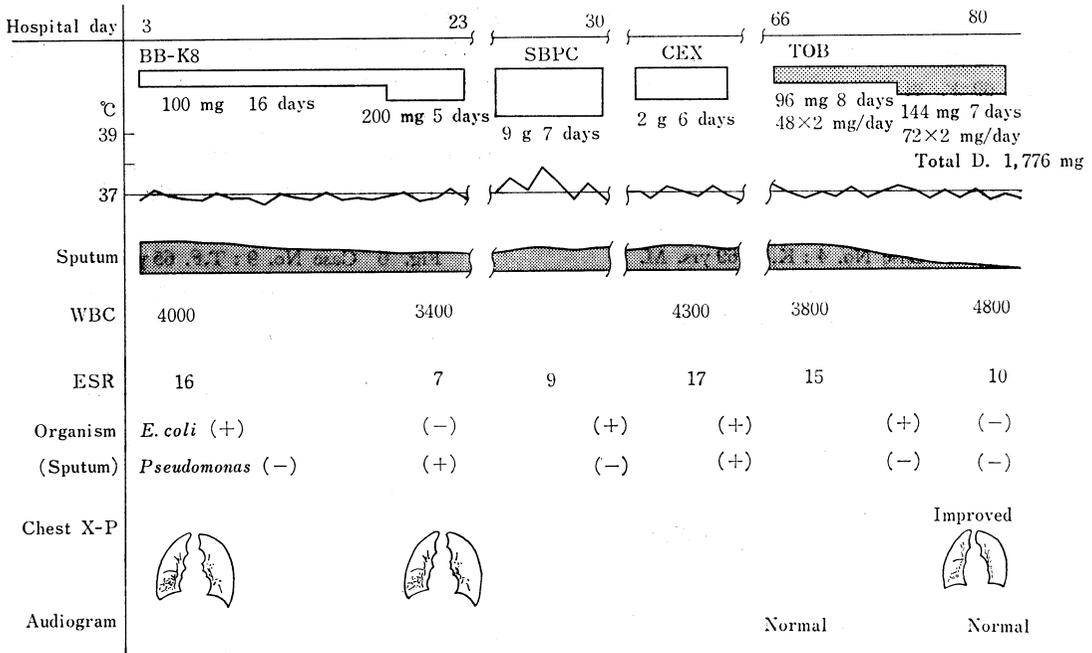
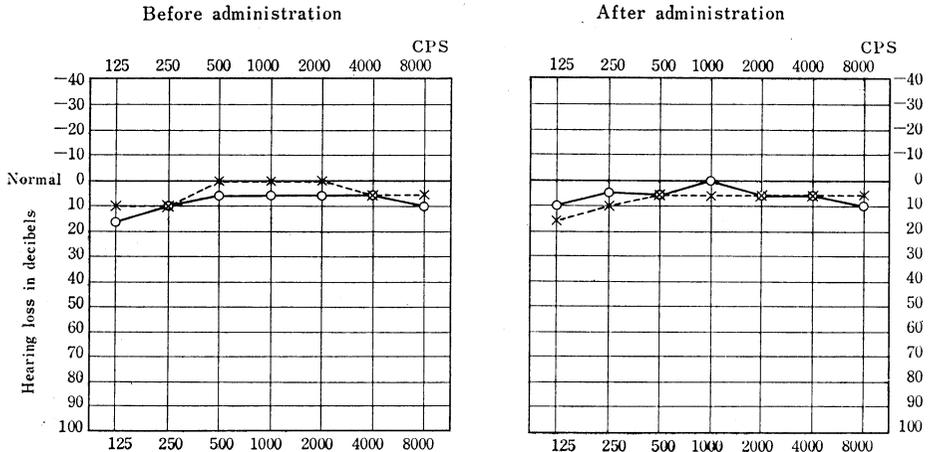


Fig. 8 Audiograms before and after administration of Tobramycin

Case No.13 M. S. 27, F.



養共に陰性、胸部レ線写真では、右中葉に瀰漫性陰影をみとめ、喀痰に大腸菌を証明した。

BB-K8 の使用により、胸部の陰影はかなり消褪したが、大腸菌は緑膿菌に交代した。

そこで、SBPC を使用したところ、ふたたび大腸菌に交代した。よって CEX を使用したが無効で、緑膿菌、大腸菌の混合感染の状態となった。

本剤の1日量 96 mg を2分筋注し、8日間の使用で痰量は漸減し、緑膿菌は消失したが、大腸菌はなお陽性であったので、1日量 144 mg と増量し、7日間使用によって、痰はほとんど消失し、胸部レ線写真に改善がみられ、喀痰中の大腸菌も消失した。

なお、本剤の使用前後にオージオグラムを検査したが、障害はみられなかった (Fig. 8)。

### ま と め

われわれは新しいアミノ配糖体抗生剤 Tobramycin (TOB) について、基礎的検討を行ない、同時に内科領域の臨床に応用して、つぎの結果を得た。

1) 溶連菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌、クレブシエラに対しては、本剤の抗菌力はゲンタマイシンとほぼ同等であるが、緑膿菌に対してはゲンタマイシンより強い。

2) 血中濃度は 52 mg (1.5 mg/kg) 筋注で、30分後に 12.0  $\mu$ g/ml と最高値を示し、8時間後には 3.4  $\mu$ g/ml と低下するので、臨床的使用時には1日2回以上の注射が必要と思われる。

3) 尿中への排泄は、8時間後迄に、約半量 (51.9%) が排泄される。

4) 本剤の1日量 40~160 mg を1日2回に分割筋

注し、3~15日間使用した結果、腎盂腎炎では10例中7例 (緑膿菌例 2/3, 変形菌例 1/1, 大腸菌例 2/3, クレブシエラ例 2/3), 気道感染症では3例中1例 (緑膿菌例 0/2, 緑膿菌と大腸菌の混合感染例 1/1) 計13例中8例 (62%) に有効であった。

5) 副作用として、1例に皮疹の発生がみられた。

血液、肝に対する障害はほとんどみられなかったが、1例に血清クレアチニンと尿素窒素の上昇をみた。

聴力障害は5例のオージオグラム検査施行例では、その発生はみられなかった。

以上の成績から本剤は、グラム陰性菌による感染症、とくに緑膿菌感染症に有用な抗生剤として評価されるべきであろう。

本論文の要旨は第22回日本化学療法学会総会 (昭和49年6月29日、東京) において発表した。

### 文 献

- 1) MEYER, R.D.; L.S. YOUNG & D. ARMSTRONG: Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Microbiol. 22: 1147~1151, 1971
- 2) DEL BENE, V.E. & W.E. FARRAR: Tobramycin: *in vitro* activity and comparison with kanamycin and gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemother. 1: 34034~2, 1972
- 3) BRUMMETT, R.E.; D. HIMES, B. SAINES & J. VERNON: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. Arch. Otolaryng. 96: 505~512, 1972

## CLINICAL RESULTS AFTER THE ADMINISTRATION OF TOBRAMYCIN IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

MASATAKA KATSU, IPPEI FUJIMORI, MAKOTO OSADA,  
TATSUO HOSHINO and RYOJI YOSHIDA  
Department of Internal Medicine, Kawasaki City Hospital

RYONOSUKE MIYAZAKI and RYOKO ASABA  
Central Laboratory, Kawasaki City Hospital

Tobramycin, a new antibiotic, is an amino-saccharide, which is produced by *Streptomyces tenebrarius*. This compound is said to have a broad spectrum of bactericidal action, especially strong against *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus*. In our laboratory, sensitivity tests of this drug showed the following results: same sensitivity as gentamicin to *Str. haemolyticus*, *Staph. aureus*, *E. coli* and *Klebsiella*, higher sensitivity than gentamicin to *Pseudomonas aeruginosa*.

Drug concentration in blood after the intra-muscular administration of 52 mg (1.5 mg/kg) was 12.0  $\mu\text{g/ml}$ , 7.5  $\mu\text{g/ml}$  and 3.4  $\mu\text{g/ml}$  after 30 min., 1 hour and 8 hours, respectively, while excretion into urine was 9.6 % and 51.9 % after 1 hour and 8 hours, respectively.

Clinically this drug was given 40~160 mg a day, for 3~15 days, to the total amount of 280~2,400 mg.

After the administration to 10 cases of urogenital tract infection and 3 cases of respiratory tract infection, this drug was shown to be effective in 8 cases (i.e. 62 %). In the cases of urogenital infection caused by *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Pseudomonas*, this antibiotic showed effective action in 7 cases totally. In respiratory tract infection, all 2 cases of *Pseudomonas* infection revealed no action, but in 1 case of mixed infection of *Pseudomonas* and *E.coli*, this drug was effective.

As to the side reaction, only 1 case showed red eruption with itching at precordium and four limbs on the second day of administration. This sign disappeared spontaneously with stop of administration. The results of 5 cases of audiometry demonstrated no effect to hearing ability. No dysfunction was shown in haematological examination, liver function and renal function.