

Tobramycin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三 木 文 雄・尾 崎 達 郎・浅 井 俱 和
川 合 旭 英・久 保 研 二・寺 田 忠 之

大阪市立大学医学部第一内科教室

(主任：塩田憲三教授)

Streptomyces tenebrarius の産生するアミノ配糖体系抗生物質 Tobramycin¹⁻⁶⁾ (以下 TOB と略す) について、基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に投与し、その治療効果ならびに副作用について検討したので、それらの成績を報告する。

1. 抗 菌 力

諸種の病巣から分離した *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* および *Pseudomonas* の TOB に対する感受性を日本化学療法学会標準法⁷⁾ により測定し、同時に測定した Gentamicin (以下 GM と略す) に対する感受性と比較した。

各臨床分離菌の TOB および GM に対する感受性分布は、Table 1 に示すとおりである。

Staphylococcus aureus 35株の TOB および GM に対する感受性は、ともにすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示し、そのうち 29株は TOB に対して 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示した。

E. coli 25株は、すべて TOB, GM とともに 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示し、*Klebsiella* 13株も、すべて両剤に 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した。

Proteus 6株は、TOB と GM のいずれにも 25 $\mu\text{g/ml}$

以下の感受性を示したが、感受性のピークは GM 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に対して、TOB は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

Pseudomonas 6株に対する GM の MIC は、0.78 ~ 3.12 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対して、TOB の抗菌力はさらにすぐれ、すべて 0.39 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められた。

同一菌株の TOB および GM に対する感受性の比較は、Fig. 1~4 のように、*Staphylococcus aureus* は、高度感性株のなかに GM より TOB に対して、より強く感性を示す株が多数認められた。*E. coli* は TOB より GM に対して1段階強い感性を示す菌がやや多く認められたが、いっぽう *Klebsiella* は13株中7株が GM より TOB に1~2段階高い感性を示した。*Proteus* は6株中4株が、*Pseudomonas* は6株すべてが GM よりも TOB に対して1~2段階強い感性を示した。

2. 吸収ならびに排泄

健康成人を対象として、TOB 1回筋注時の血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を測定した。

TOB 濃度測定は、*B. subtilis* PCI 219株を検定菌とした重層法により行なったが、本法での TOB の標準曲線は Fig. 5 のように、TOB を磷酸緩衝液にて希釈した

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to tobramycin and gentamicin

	No. of Strains	Anti-biotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	TOB	5	10	3	11	3			3				
		GM	4	4	7	12	3	1	3	1				
<i>E. coli</i>	25	TOB	1	1	1		4	18						
		GM	1	1	1	1	11	10						
<i>Klebsiella</i>	13	TOB		4	2	6	1							
		GM		1	3	7	2							
<i>Proteus</i>	6	TOB							4	1	1			
		GM								5	1			
<i>Pseudomonas</i>	6	TOB			4	2								
		GM				1	3	2						

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity of Tobramycin and Gentamicin against clinically isolated bacteria

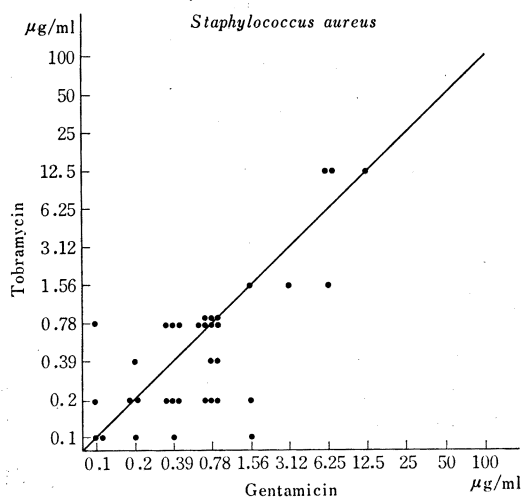


Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity of Tobramycin and Gentamicin against clinically isolated bacteria

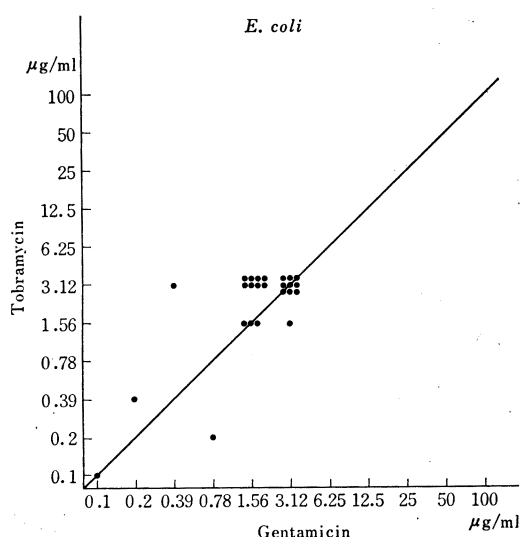


Fig. 3 Comparison of antimicrobial activity of Tobramycin and Gentamicin against clinically isolated bacteria

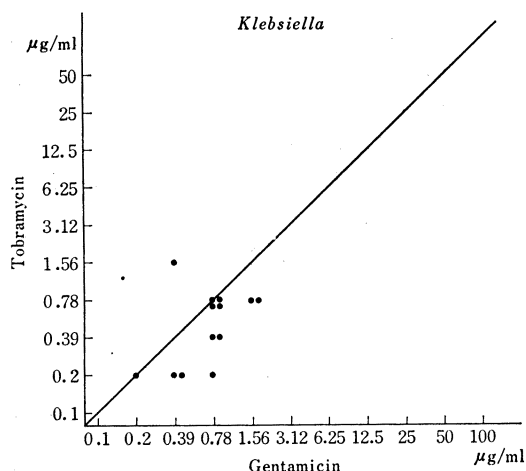
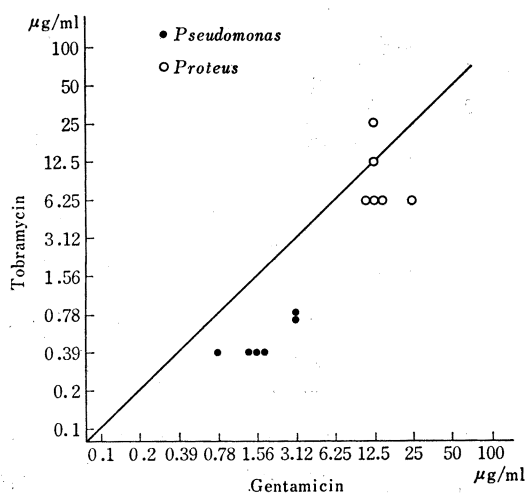


Fig. 4 Comparison of antimicrobial activity of Tobramycin and Gentamicin against clinically isolated bacteria

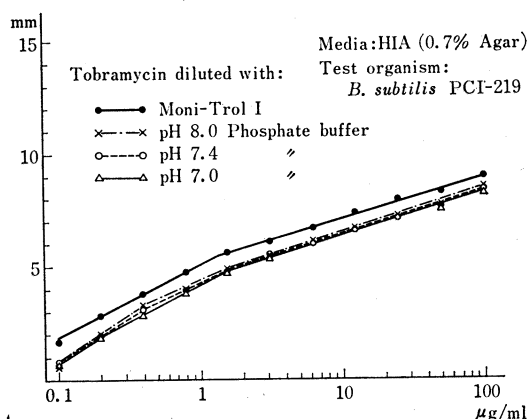


場合は、pH 7.0, 7.4および8.0の間に大差を認めないが、TOBをヒト血清 (Moni-Trol I) にて希釈した場合には、磷酸緩衝液希釈の場合に比較して、発育阻止帯の延長が認められた。以下の成績は、血清中濃度の測定に際しては血清を希釈せずに重層し、血清希釈の標準曲線を基にして濃度の算出を行ない、尿中濃度の測定に際しては、尿を pH 7.0の磷酸緩衝液で50倍および100倍に希釈して重層し、pH 7.0磷酸緩衝液希釈の標準曲線を基にして濃度を算出した。

健康成人に 80 mg の TOB を1回筋注後の血清中濃度の推移は、Table 2に示すとおりで、そのピークは筋注30分または1時間後に存在し、3例の平均値は、30分後 3.3 µg/ml, 1時間後 3.5 µg/ml, 2時間後 2.2 µg/ml, 4時間後 1.83 µg/ml, 6時間後 0.54 µg/mlを示した。

筋注6時間までの尿中 TOB 濃度は 75~160 µg/mlを示し、6時間内尿中回収率は48.8~78.8%, 平均61.5%を示した。

Fig. 5 Standard curves for the assay of Tobramycin by superposition (tube) method



3. 臨床成績

肺炎2例, 慢性気管支炎1例, 感染を伴った気管支拡張症1例, 感染症状を伴った肺癌3例, 肝膿瘍1例, 敗血症1例, ホジキン氏病1例, 計10例に TOB を投与した。

Table 3に疾患名, 合併症・基礎疾患, 起炎菌, TOB の投与量と投与法, 効果ならびに副作用を一括表示した。

TOB の投与は, 1日2回投与例は12時間毎, 1日3回投与例は8時間毎に筋注し, 症例4は筋注とともに一部吸入を併用した。

治療効果の判定は, 臨床症状の軽快の速さと程度により, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階の臨床効果判定とともに, 起炎菌の消失の有無により細菌学的効果を

Table 2 Serum levels and urinary excretion after a single intramuscular administration of 80 mg of tobramycin in healthy volunteers

Volunteer	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum level (µg/ml)					Urinary excretion (0 - 6 hrs.)		
				1/2	1	2	4	6 hr.	Conc. (µg/ml)	Amount (mg)	Recovery rate (%)
1	44	M	60	4.2	—	2.3	3.5	0.9	90	63	78.8
2	38	M	70	4.4	3.8	2.3	1.05	0.22	160	45.6	57.0
3	29	M	65	1.2	3.2	2.0	0.95	0.5	75	39	48.8
Average				3.3	3.5	2.2	1.83	0.54	108	49.2	61.5

Table 3 Clinical results with tobramycin

Case No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication	Causative organism	Administration of TOB			Effect		Side effect
							Daily dose (mg)	Duration (days)	Rout	Bacteriological	Clinical	
1	K.K.	71	F	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>Hemophilus Enterobacter</i>	60 x 3	12	IM	—	—	—
2	S.Y.	37	M	Pneumonia	Congestive heart failure	<i>Enterobacter</i>	60 x 3	2	IM	?	?	Acute renal insufficiency
3	S.T.	54	F	Chr. bronchitis		<i>Pseudomonas</i>	80 x 2	13	IM	+	++	—
4	S.K.	56	M	Bronchiectasis with infection	Pulmonary emphysema	<i>Pseudomonas</i>	60 x 3 60 x 2 20 x 4	8 12	IM IM Inhalation	— —	+ +	— —
5	K.A.	72	F	Pulmonary cancer with infection	Cancer	?	60 x 3	8	IM	?	—	BUN ↑
6	T.K.	36	F	"	"	<i>Klebsiella Enterobacter</i>	80 x 2	8	IM	?	—	—
7	T.Y.	59	M	"	"	<i>Pseudomonas Klebsiella</i>	60 x 2	27	IM	—	—	—
8	T.F.	49	F	Liver abscess	Liver tumor Diabetes mellitus	?	40 x 2 80 x 2	5 4	IM	?	±	Impaired hearing
9	M.M.	40	F	Sepsis		?	80	1	IM	?	?	Rash
10	F.O.	49	F	Hodgkin's disease	Diabetes mellitus		80 x 3	10	IM			—

検討した。

以下、個々の症例について記載する。

症例1 約10年前より咳嗽、喀痰を断続的に訴えていたが、約3週間前より、発熱、褐色痰の喀出あり、Cephaloridine 1日4g宛7日間の投与を行なったが無効、喀痰から *Enterobacter*, *Hemophilus* を分離し、胸部レ線像上右中野にびまん性陰影を認め、末梢白血球数17,600、核左方移動を認め、赤沈1時間値 98 mm を示した。TOB 60 mg ずつ1日3回の筋注を行なったが、臨床症状改善せず、喀痰分離菌も不変のため、TOB 投与を12日間で中止し、Tetracycline 投与に変更し、速やかに症状の軽快をみた。

症例2 心不全にて入院、強心利尿剤による治療を実施中、38.0~38.5℃の発熱、呼吸困難、咳嗽、喀痰を訴え、胸部レ線像で右中野に滲潤陰影を認めたため、TOB 60 mg 筋注、8時間後再び 60 mg 筋注したところ、その約2時間後より気分不良となり、呼吸困難を訴え、次第に全身倦怠高度となった。TOB の投与は3回、計180 mg で中止し、酸素吸入、補液、強心利尿剤の投与にもかかわらず、心不全症状が急速に悪化し、第1回目の TOB 投与約6時間後より尿量激減し、TOB 初回注射約50時間後に死亡した。

症例3 数年前より咳嗽、喀痰が持続し、喀痰より *Pseudomonas* を分離したため、TOB 80 mg ずつ1日2回の筋注を実施し、喀痰は急速に減少し、*Pseudomonas* も消失した。

症例4 約15年前より咳嗽、喀痰が持続し、ペニシリン系およびテトラサイクリン系抗生剤の投与により症状の軽快、増悪を反覆し、この間漸次呼吸困難は増強してきた。TOB 60 mg ずつ1日3回の筋注により急速に症状の改善をみたが、喀痰中 *Pseudomonas* の消失をみなため、TOB 筋注 60 mg 1日2回に減量し、いっぽう 80 mg の TOB を生理食塩液 4 ml に溶解し、その 1 ml 宛を Alevaire 1 ml とともに IPPB を用いて、1日4回吸入を実施し、12日間経過を観察したが、喀痰中 *Pseudomonas* は消失せしめ得なかった。なお、TOB 吸入による気道の刺激症状はみられなかった。

症例5, 6, 7 いずれも肺癌患者であるが、38℃内外の発熱、膿性喀痰の喀出などの症状より、感染の合併が考えられた。体重に応じて症例5は 60 mg 1日3回、症例6は 80 mg 1日2回、症例7は 60 mg 1日2回の TOB を投与したが、いずれも症状の軽快はみられなかった。

症例8 2年前より肝障害を指摘され、約3カ月前より 39℃ 内外の発熱、肝腫大が持続した。Cefazolin 1日4gの筋注を行っていたが、39℃内外の発熱が持続

するため、Cefazolin 続行のまま TOB 40 mg ずつ1日2回の筋注を併用し、体温の下降傾向がみられたので、TOB 投与開始5日後より、80 mg ずつ1日2回に増量し、いっぽう Cefazolin は1日2gに減量した。しかし、その2日後より耳閉塞感、さらにその2日後には中等度の難聴を来したため、TOB の投与を中止した。

症例9 約6カ月前より 40℃ 内外の発熱が持続、諸種抗生剤の過少量投与を反覆され、臨床効果不十分のまま経過して来た状態で入院した。血液培養は数回実施したがいずれも陰性、Fosfomycin 投与でかなり効果が認められたが、症状の改善が不十分のため中止し、Penicillin G あるいは Cephacetril の投与を行なったがいずれも発疹を生じたため投与不能、TOB の投与を開始した。TOB 初回 80 mg 筋注1時間後より下肢に発赤と発疹が出現し、その部位に針で穿刺するような疼痛を訴えたため、以後の TOB 投与は中止した。

症例10 約2カ月前より 38~39℃ の弛張熱が持続し、腹部腫瘤を認めた。敗血症を疑い、TOB を投与したが、解熱はみられなかった。本例は、その後腹部腫瘤の組織所見より、ホジキン氏病と診断された。

以上のように、TOB の投与を行なった10例の臨床効果は、抗菌性薬剤の投与対象ではない症例10を除いた9例中著効1例、有効1例、やや有効1例、無効4例、副作用のための効果判定不能が2例であり、また細菌学的効果の認められたものは1例にとどまった。

このように、今回得た TOB の臨床効果は芳しくない成績であった。しかしながら、症例10は抗菌性薬剤の投与対象でないので除外することは当然として、それ以外の症例も、症例5~8は悪性腫瘍の合併例であり、症例4も多年にわたる抗菌性薬剤の投与で遂に *Pseudomonas* 感染を来した症例であり、いずれも抗菌性薬剤の効果は、きわめて現れ難い症例と考えられる。

抗菌力の項に記載したように、TOB は *Pseudomonas*, *Klebsiella* などに対してすぐれた *in vitro* の抗菌力を示すことより、主としてこれらグラム陰性桿菌に起因した感染症に対する本剤の治療効果を検討することを主たる目的として、今回の臨床効果の検討を実施した。これらの起炎菌による感染症は、宿主側の感染防禦力の低下に伴って発症することが多い関係上、今回の TOB の投与対象も前記のように、基礎疾患あるいは合併症をもつ症例が大部分を占めたことはやむを得ない。その結果、TOB の治療成績もかなり悪い成績を示したものと考えられる。

なお、副作用として、上記のように急性腎不全、難聴、発疹が各一例認められた他、各症例の投与前後の臨床検査成績は Table 4 のとおりで、症例5において、

Table 4 Hematological findings, serum GOT and GPT, blood urea-N and protein in urine before and after administration of tobramycin

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		WBC		GOT		GPT		BUN (mg/dl)		Protein in urine	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	424	435	12.5	12.9	17600	10400	50	45	28	45	13	11.5	—	—
3	---	---	---	---	6300	5300	7	8	16	30	7.5	11.5	—	—
4	551	570	15.8	16.2	7500	8000	22	31	19	22	17	20	—	—
5	331	437	11.0	14.3	9500	12600	17	26	7	12	13	31	—	—
6	223	233	7.6	8.1	19900	21400	--	--	--	--	26	34	+	+
7	321	289	11.1	10.2	6200	9800	24	--	18	--	25	--	—	—
10	386	403	10.4	11.4	3100	2700	25	--	11	--	10	15	—	—

TOB 投与により BUN が 13 mg/dl より 31 mg/dl に上昇した以外、異常は認められず、注射局所の異常反応もみられなかった。

(本論文の要旨は第22回日本化学療法学会総会において発表した。)

4. ま と め

Streptomyces tenebrarius の産生する Tobramycin について基礎的ならびに臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1) 臨床分離の *Staphylococcus aureus* は 35 株中 29 株が 0.78 μ g/ml 以下, *E.coli* 25 株は 3.12 μ g/ml 以下, *Klebsiella* 13 株はすべて 1.56 μ g/ml 以下, *Proteus* 6 株は 25 μ g/ml 以下, *Pseudomonas* 6 株は 0.78 μ g/ml 以下の TOB により、すべて発育が阻止される。*Klebsiella* および *Pseudomonas* のなかには、GM に対するより TOB に対してより高い感受性を示す株が存在する。

2) TOB 1 回 80 mg を 3 例の健康成人に筋注した場合の血清中濃度の平均値は、30 分後 3.3 μ g/ml, 1 時間後 3.5 μ g/ml, 2 時間後 2.2 μ g/ml, 4 時間後 1.83 μ g/ml, 6 時間後 0.54 μ g/ml であり、血清中濃度のピークは筋注 30 分後または 1 時間に存在する。

6 時間内の尿中回収率は、平均 61.5% を示した。

3) 肺炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、感染を伴った気管支拡張症 1 例、感染を伴った肺癌 3 例、肝膿瘍 1 例、敗血症 1 例に 1 日 120~180 mg の TOB を投与した。9 例中 7 例が、悪性腫瘍、心不全、気管支拡張症など、宿主の感染防禦力の低下が存在すると考えられる患者である。9 例中著効 1 例、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 4 例、判定不能 2 例の成績である。

副作用として、急性腎不全、BUN 上昇、難聴、発疹が各 1 例認められた。

引用文献

- 1) STARK, W.M.; M.M. HOEHN & N.G. KNOX: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex I. Detection and biosynthesis. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 314~323, 1967
- 2) HIGGINS, C.E. & R.E. KASTNER: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex II. Description of *Streptomyces tenebrarius*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 324~331, 1967
- 3) THOMPSON, R.Q. & E.A. PRESTI: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex III. Isolation and chemical-physical properties. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 332~340, 1967
- 4) WICK, W.E. & J.S. WELLES: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex IV. *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 341~348, 1967
- 5) KOCH, K.F. & J.A. RHOADES: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 309~313, 1970
- 6) MEYER, R.D.; L.S. YOUNG & D. ARMSTRONG: Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.* 22 (6): 1147~1151, 1971
- 7) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16 98~99, 1968

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN

FUMIO MIKI, TATSUO OZAKI, TOMOKAZU ASAI,

MICHIHIDE KAWAI, KENJI KUBO and TADAYUKI TERADA

First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Basic and clinical studies on tobramycin were conducted and the following results were obtained:

1. Antibacterial activities of tobramycin against various isolated organisms were tested. MIC values were less than 0.78 $\mu\text{g/ml}$ to 29 strains out of 35 strains of *Staphylococcus aureus*, less than 3.12 $\mu\text{g/ml}$ to 25 strains of *E. coli*, less than 1.56 $\mu\text{g/ml}$ to 13 strains of *Klebsiella*, less than 25 $\mu\text{g/ml}$ to 6 strains of *Proteus* and less than 0.78 $\mu\text{g/ml}$ to 6 strains of *Pseudomonas* respectively. Tobramycin was more active to some strains of *Klebsiella* and *Pseudomonas* than gentamicin.

2. Average serum concentrations of tobramycin after a single intramuscular injection of 80 mg to 3 healthy volunteers were 3.3 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes, 3.5 $\mu\text{g/ml}$ after 1 hour, 2.2 $\mu\text{g/ml}$ after 2 hours, 1.83 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours and 0.54 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours with peak levels after 30 minutes to 1 hour. Average urinary recoveries in these volunteers were 61.5 % during 6 hours after administration.

3. Tobramycin was administered at daily dosage of 120 to 180 mg to a total of 9 cases including 2 cases with pneumonia, 1 case with chronic bronchitis, 1 case with bronchiectasis with infection, 3 cases with lung cancer with infection, 1 case with liver abscess and 1 case with septicemia. In these 9 cases, 7 cases were considered to have the decreased host defence to infection because of the underlying disease such as malignant tumor, heart failure and bronchiectasis.

Clinical response of tobramycin obtained in these cases was each 1 case of excellent, good and fair response, 4 cases of failure and 2 cases of unevaluable.

Each 1 case of acute renal failure, elevation of BUN, hearing loss and skin rash was observed as side effect.