

Tobramycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

副島 林 造・直江 弘 昭

松島 敏 春・田野 吉 彦

川崎医科大学内科

I はじめに

Tobramycin (以下 TOB と略す) は新アミノグリコシッド系抗生物質で, *Streptomyces tenebrarius* より産生される Nebramycin と呼ばれる抗生物質混合物の一つであり¹⁾²⁾, グラム陽性菌および陰性菌に有効であるが, とくに緑膿菌に対してすぐれた抗菌力が認められている。

この TOB について, 患者分離ブドウ球菌, 大腸菌, プロテウス, 肺炎桿菌ならびに緑膿菌に対する試験管内抗菌力, TOB 投与後の血清中濃度推移および少数例ではあるが, 呼吸器感染症患者に使用して臨床効果を検討したので報告する。

II 基礎的検討

1) 試験管内抗菌力

実験方法: 使用菌株はブドウ球菌 209-P 株, 寺島株, 大腸菌 NIHJ JC-2 株, CN-314 株および患者分離ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌各50株, プロテウスグループ28株, 緑膿菌70株について, ニッスイ感受性ディスク用培地を用い平板希釈法により, TOB に対する感受性を測定した。同時に Gentamicin (GM) あるいは 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) に対する感受性を測定し, TOB 感受性と比較した。

実験成績: Table 1 の下段に示すとおり, ブドウ球菌 209-P 株, 寺島株の TOB に対する感受性はそれぞれ

Table 1 Comparison of susceptibility of clinical isolated bacteria to Tobramycin (TOB), Gentamicin (GM) and DKB

Organism	Anti-biotics	No. of strains tested	Number of strains inhibited (MIC $\mu\text{g/ml}$)									
			≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	TOB	50	5	3	9	21	12					
	GM	50		9	6	18	16	1				
<i>Escherichia coli</i>	TOB	50			1	11	28	10				
	GM	50				16	20	14				
<i>Proteus</i> group	TOB	28			2	2	17	5	1	1		
	GM	28			2	3	11	11	1			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	TOB	50	1	4	35	6	1			1	1	1
	GM	50	1	8	29	7	2		2	1		
	DKB	50	1	2	19	20	3	1			1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	TOB	70	6	40	17	3	2			1	1	
	GM	70		3	21	27	16	1		2		
	DKB	70		11	33	20	4					2

	TOB	GM	DKB
<i>Staph. aureus</i> 209P	: 0.39	0.78	0.39
<i>Staph. aureus</i> Terajima	: 0.78	0.78	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	: 3.13	1.56	6.25
<i>E. coli</i> CN-314	: 3.13	1.56	3.13

0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり, GM では 0.78 $\mu\text{g/ml}$, DKB では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。大腸菌 NIHJ JC-2 株, CN-314 株に対しては, TOB 3.13 $\mu\text{g/ml}$, GM 1.56 $\mu\text{g/ml}$, DKB では 6.25, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められた。

患者分離株の TOB に対する感受性は Table 1 に示すとおり, ブドウ球菌50株では, 0.39~6.26 $\mu\text{g/ml}$, 大腸菌50株では 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$, プロテウスグループ28株では 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められ, GM 感受性との比較は Fig. 1, 2, 3 に示すとおり, GM とほぼ類似の感受性分布を示した。

Fig. 1 Comparative susceptibility of 50 *Staphylococcus* strains to TOB and GM

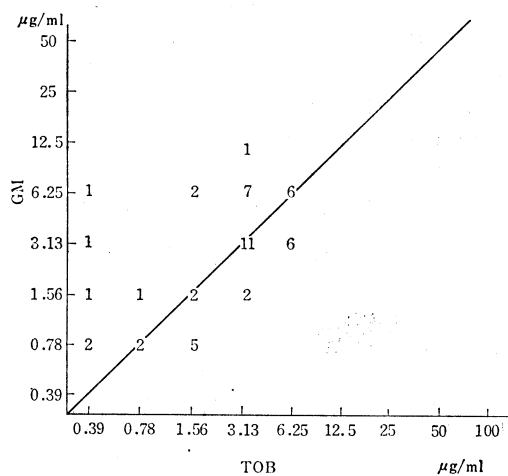


Fig. 3 Comparative susceptibility of 28 *Proteus* strains to TOB and GM

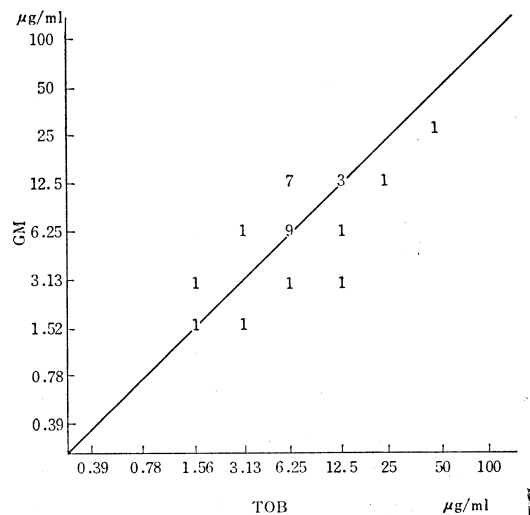
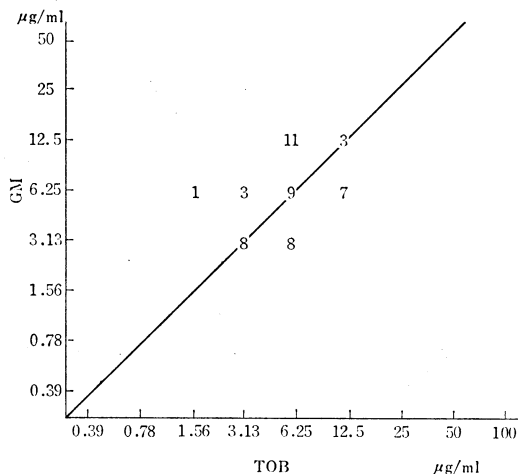


Fig. 2 Comparative susceptibility of 50 *E. coli* strains to TOB and GM



肺炎桿菌50株に対しては, 47株が 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められたが, 3株の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し感受性低下が認められた。GM でも50株中47株が, DKB では45株が, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止が認められた。TOB と GM および DKB 感受性の相関を Fig. 4 に示したが, 肺炎桿菌に対しては GM とほぼ同程度, DKB よりはやすぐれた抗菌力が認められた。しかし, GM に低感受性を示す3株では, TOB に対しても 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度ではじめて発育阻止が認められ, DKB に対しては 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

緑膿菌70株に対しては, 68株が 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められ, GM では同じく68株が 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$, DKB では 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められた。TOB と GM, DKB との感受性比較は Fig. 5 に示すとおり, 緑膿菌に対しては TOB が GM あるいは DKB にまさる抗菌力を示している。しかし, GM 50 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められた2株では, TOB の感受性も 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ と低下しており, DKB に対しては 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

2) 血清中濃度

実験方法: 健康対象者6例ならびに TOB 治療患者4例を対象として, TOB 80 mg 筋注投与後 1, 2, 4, 6 時間毎に採血し, *B. subtilis* PCI 219 株を指示菌として平板カップ法により血清中濃度を測定した。標準曲線は Monitrol 血清希釈により求めた。また健康対象者3例には, さらに GM 80 mg 筋注投与後の血清中濃度もあわせて測定し, TOB 投与後の血清中濃度と比較した。

実験成績: Table 2, Fig. 6 に示すとおり, 健康対象者6例の血清中濃度は1時間で 5.2~9.2 $\mu\text{g/ml}$ (平均 7.1

Fig. 4 Comparative susceptibility of 50 *Klebsiella* strains to TOB, GM and DKB

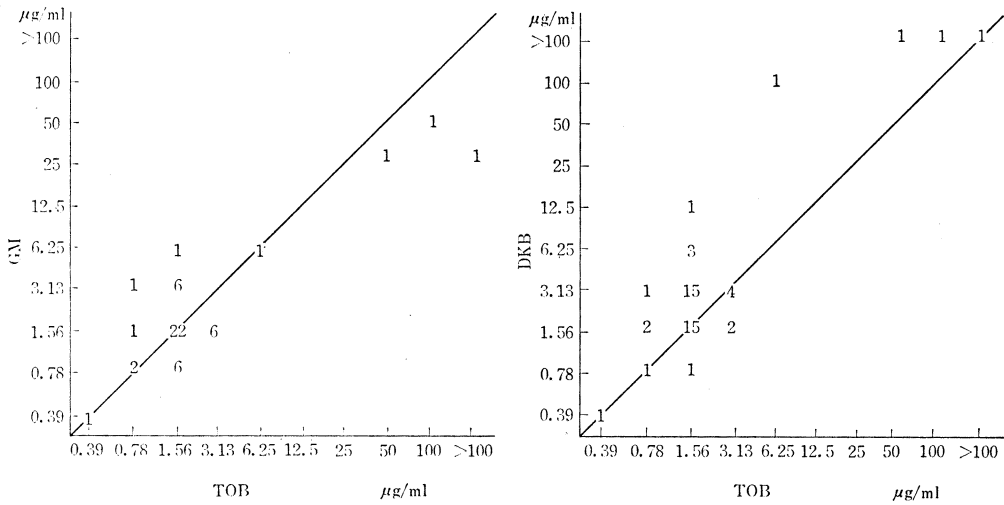
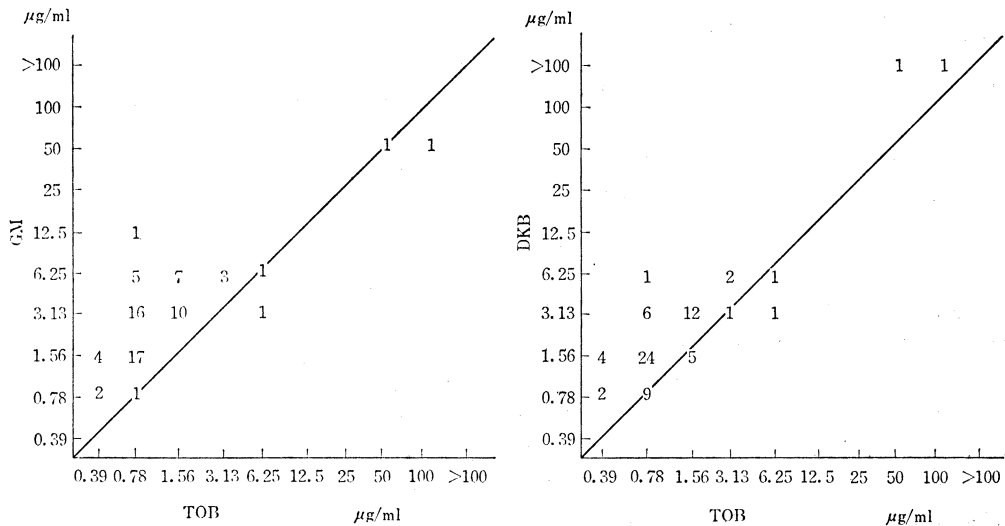


Fig. 5 Comparative susceptibility of 70 *Pseudomonas* strains to TOB, GM and DKB



µg/ml) と最高値を示し、2時間後平均 4.7 µg/ml, 4時間以後は比較的速やかに低下して 1.4 µg/ml, 6時間で 0.6 µg/ml の濃度を示した。TOB 治療患者4例でも Table 3, Fig. 7 に示すとおり、ほぼ同様のパターンを示したが、健康対象者の場合よりも最高値が低く、減少傾向がややゆるやかであった。

GM との Cross over test では、Table 4 および Fig. 8 に示すとおり、TOB と GM 80 mg 筋注投与後の血清中濃度推移は全く類似したパターンを示した。

3) 略痰中濃度

気管支拡張症患者 (症例 2, T.N. 例) について

Table 2 Serum levels of Tobramycin (80 mg i.m.)

Volunteers	B.W. (kg)	Time (hours)			
		1	2	4	6
1 T.M.	62	6.0	3.4	1.9	0.9 µg/ml
2 H.N.	64	6.0	3.4	1.1	0.5
3 S.K.	67	5.2	3.4	0.9	0.5
4 K.K.	67	8.0	6.0	1.6	0.5
5 K.I.	65	8.0	5.2	1.4	0.9
6 M.M.	54	9.2	7.0	1.4	0.5
Mean	63.2	7.1	4.7	1.4	0.6

Fig. 6 Serum levels of TOB

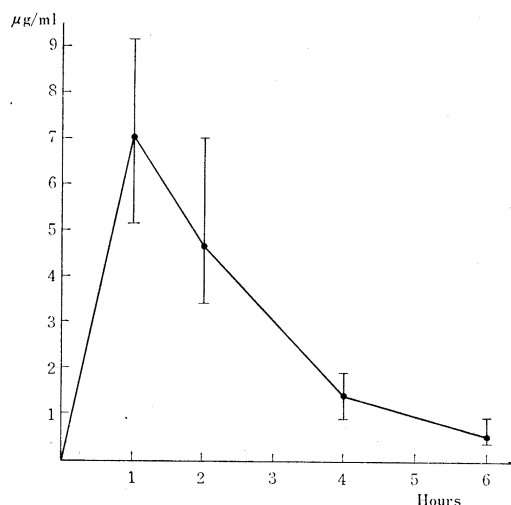


Fig. 7 Serum levels of TOB

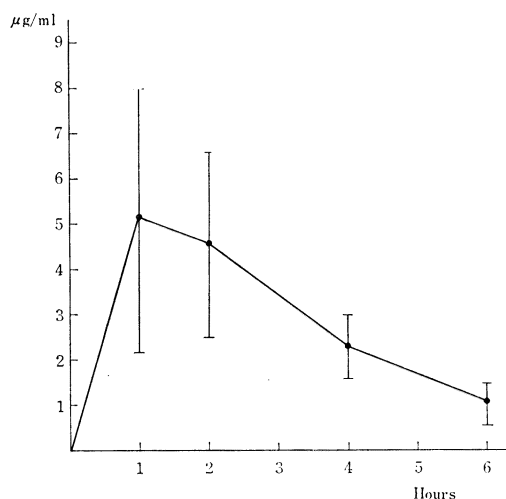


Table 3 Serum levels of Tobramycin (80 mg i.m.)

Patients	B.W. (kg)	Time (hours)			
		1	2	4	6
1 T.U.	60	6.0	2.5	1.6	1.4 µg/ml
2 T.N.	38	8.0	6.6	3.0	1.4
3 J.H.	42	2.2	/	/	0.9
4 Y.E.	54	4.6	/	/	0.6
Mean	48.5	5.2	4.6	2.3	1.1

TOB 80 mg 筋注射後1時間, 1~4時間, 4~6時間毎に分割蓄痰し, それぞれの喀痰をチステイン処理後遠沈し, その上澄液を用いて喀痰中濃度を測定した。標準曲線は pH 8.0, 1/15 M リン酸緩衝液希釈により求めた。血清中濃度は1時間 8.0 µg/ml, 2時間 6.6 µg/ml と比較的高値を示した例であるが, 喀痰中濃度は1時間 0.2 µg/ml, 1~4時間 0.3 µg/ml, 4~6時間 0.3 µg/ml と低値を示したにすぎなかった。

4) 血清抗菌力

TOB 80 mg 筋注射与1時間後の血清抗菌力を4例

について測定した。指示菌は大腸菌 NIHJ JC-2 (MIC 3.13 µg/ml) および患者分離緑膿菌 No.114 (MIC 0.78 µg/ml) を用いた。成績は Table 5 に示すとおり, MIC 3.13 µg/ml の大腸菌を指示菌として測定した場合, 8倍稀釈まである程度の発育抑制がみられたが, 4

Fig. 8 Serum levels of TOB and GM

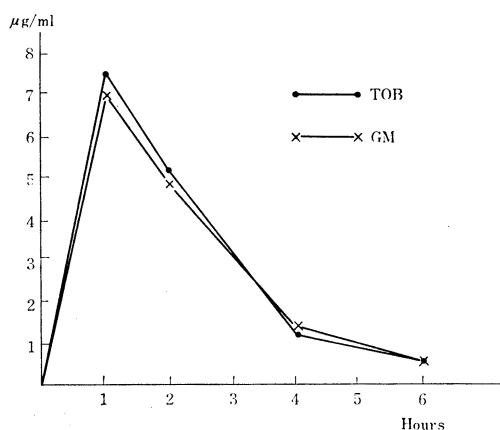


Table 4 Serum levels of Tobramycin and Gentamicin (80 mg i.m.)

Volunteers	B.W. (kg)	TOB (µg/ml)				GM (µg/ml)			
		1 h.	2 h.	4 h.	6 h.	1 h.	2 h.	4 h.	6 h.
3. S.K.	67	5.2	3.4	0.9	0.5	5.0	1.7	0.5	0.25
5. K.I.	65	8.0	5.2	1.4	0.9	7.0	6.0	1.2	0.5
6. M.M.	54	9.2	7.0	1.4	0.5	9.0	7.0	2.2	1.0
Mean	62	7.5	5.2	1.2	0.6	7.0	4.9	1.3	0.6

Table 5 Antimicrobial activity of serum after 80 mg intramuscular injection of Tobramycin

Test organism	Subjects	Serum* concn. of Tobramycin	Control	Serial dilution rate of serum			
				4X	8X	16X	32X
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2 MIC: 3.13 µg/ml	T.K.	8.0 µg/ml	+++	±	+	+++	+++
	T.N.	8.0	+++	±	±	+++	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 114 MIC: 0.78 µg/ml	R.S.	7.0	+++	-	-	+++	+++
	T.T.	3.9	+++	-	±	+++	+++

* 1 hour after injection

Table 6 Effectiveness of Tobramycin in the treatment of respiratory tract infections

Patients	Diagnosis	Daily dose (mg)	Duration (days)	Bacteriological finding	Response	Side effects
1 T.U. Male 74 yrs. 60 kg	Bronchopneumonia	160	6	<i>Klebsiella</i> ↓ <i>α-Streptococcus</i>	Excellent	-
2 T.N. Female 46 yrs. 38 kg	Bronchiectasis	"	7	<i>Pseudomonas</i> ↓ <i>Cloaca</i>	Good	-
3 J.H. Male 63 yrs. 42 kg	Bronchogenic carcinoma <i>Pseudomonas</i> infection	"	9	<i>Pseudomonas</i> ↓ —	Good	-
4 Y.E. Female 59 yrs. 54 kg	Bronchogenic carcinoma <i>Klebsiella</i> infection	"	5	<i>Klebsiella</i> +++ ↓ <i>Klebsiella</i> +	None	-

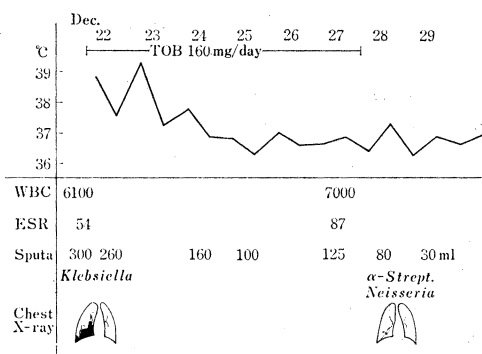
倍稀釈でも完全発育阻止は困難であった。しかし、高感受性を示す緑膿菌を指示菌とした場合、4~8倍稀釈血清で完全発育阻止が認められた。

III 臨床成績

臨床観察例は Table 6 に示したとおり、肺炎、気管支拡張症各1例、肺癌に合併したグラム陰性桿菌感染症2例計4例である。

TOBの1日使用量は全例160mgで、1回80mg朝夕2回筋注投与し、使用期間は5~9日間である。臨床症状ならびに喀痰培養など総合的効果判定では、1例が著効、2例有効、1例が無効であった。

Fig. 9 Case 1 T.U. 74 yrs. Bronchopneumonia



症例1は Fig. 9 にも示すとおり、74才の老人で胸廓変形を伴う肺気腫の症例であるが、39°Cの発熱、300 ml におよぶ膿性喀痰を認め、喀痰培養では肺炎桿菌が多数分離された。胸部X線写真では右下肺野に浸潤性陰影を認め、肺炎の診断のもとに TOB 1日 160 mg 投与を開始した。3日目より下熱、喀痰量も著明に減少し、1週後には胸部X線像でも索状影を残すだけとなり、著効と判断した。

症例2は46才の主婦で、30年来気管支拡張症のため、発熱、入院をくり返している症例であるが、38.8°Cの発熱があり緑膿菌が多数認められるため、TOBを使用した。使用開始3日目より下熱、緑膿菌も消失がみられたので有効と判断した。本例は TOB 使用前からオージオメトリーにより軽度の聴力障害が認められたため、7日間で使用を中止したが、投与後のオージオメトリーではとくに聴力障害の増悪はみられなかった。

症例3、4は肺癌に緑膿菌あるいは肺炎桿菌混合感染を合併した症例であり、緑膿菌感染の症例3では、菌消失し有効であったが、肺炎桿菌感染の症例4では、喀痰培養で菌数の減少は認められたが、発熱、白血球増多が持続し、無効と判定した。

4例とも、とくに副作用と考えられる症状ならびに検査所見は認められなかった。

IV 考 案

TOB は米国イーライ・リリー社研究所で開発された新しいアミノグリコシッド系抗生物質であるが、連鎖球菌を除くグラム陽性菌、およびグラム陰性桿菌に強い抗菌力があり、大腸菌や肺炎桿菌に対しては GM とほぼ同程度の抗菌力を示すが、とくに緑膿菌に対して抗菌力がすぐれているといわれる³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。しかも GM に比し、聴器毒性⁸⁾、腎毒性なども弱いようであり⁹⁾、緑膿菌感

染に対する有力な武器となりうるものと考えられる。

私ども、各種細菌に対する TOB の試験管内抗菌力を測定した結果、ブドウ球菌、大腸菌、プロテウス、肺炎桿菌に対しては GM とほぼ同程度の抗菌力を認め、緑膿菌に対しては GM あるいは DKB にまさる抗菌力が認められた。しかし、GM に対して感受性低下の認められた肺炎桿菌の3株、緑膿菌の2株では、TOB 感受性も低下しており、不完全交叉耐性を示すものと考えられる¹⁰⁾¹¹⁾。今後さらに検討する必要がある。

TOB 80 mg 筋注後の血清中濃度は平均最高値 5.2~7.1 µg/ml であり、大多数の緑膿菌に対する MIC を上まわっていた。また同一例について、GM 80 mg 筋注後の血清中濃度と比較した結果、全く類似した成績が得られた¹²⁾¹³⁾。

TOB 投与1時間後の血清を用い、患者由来の緑膿菌株に対する抗菌力を検討した結果でも、4~8倍稀釈血清で緑膿菌の発育阻止が認められており、本剤による緑膿菌感染症治療の有効性がうかがわれた。

臨床成績については、わずか4例にすぎないのであるが、肺炎桿菌および緑膿菌による呼吸器感染症例に1日160 mg 使用して、3例に有効であり、とくに副作用も認められず有用な抗生物質であると考えられた。今後さらに投与量あるいは他剤併用との問題についても検討したいと考えている。

V 摘 要

私どもは TOB についての基礎的ならびに臨床的検討を行なった結果、下記のような成績を得た。

1) TOB の臨床分離細菌に対する試験管内抗菌力を稀釈寒天平板法により測定した結果、ブドウ球菌50株では 0.39~6.25 µg/ml、大腸菌50株では 1.56~12.5 µg/ml、プロテウス28株では 1.56~50 µg/ml、肺炎桿

Table 7 Laboratory examinations of patients treated with Tobramycin

	1 T.U.		2 T.N.		3 J.H.		4 Y.E.	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Ht %	37.7	37.3	39.2	37.9	27.7	25.7	37.3	31.0
Hb (g/dl)	12.2	11.8	13.6	12.3	8.6	7.9	12.0	10.1
RBC (x 10 ⁴ /mm ³)	425	447	460	410	255	240	368	313
WBC (/mm ³)	6,100	7,000	5,600	4,500	18,700	12,100	16,900	29,200
S-GOT (u)	3	7	6	8	4	11	4	6
S-GPT (u)	2	4	4	5	6	6	3	6
Alk-P-ase (u)	12	12	16	12	7	27	12	27
Bilirubin-T (mg/dl)			0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.4
BUN (mg/dl)	9	15	6	7	6	14	8	10

菌では50株中47株が0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められ、GM による抗菌力とはほぼ同程度であった。緑膿菌に対しては70株中68株が0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止が認められ、GM あるいはDKB にまさる抗菌力が認められた。

2) TOB 80 mg 筋注後の血清中濃度は、1時間後が最高で、5.2~9.2 $\mu\text{g/ml}$ (平均7.1 $\mu\text{g/ml}$) であり、GM 80 mg 投与の場合と全く類似していた。また上記1時間後血清は4~8倍稀釈まで緑膿菌の発育を阻止した。

3) 肺炎桿菌あるいは緑膿菌による呼吸器感染症4例にTOBを使用し、3例に有効であった。副作用はとくに認められなかった。

文 献

- 1) STARK, W.M.; *et al.*: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex I. Detection and biosynthesis. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 314, 1967
- 2) HIGGINS, C.E. & R.E. KASTNER.: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex II. Description of *Streptomyces tenebrarius*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 324, 1967
- 3) WICK, W.E. & J.S. WELLES: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. IV. *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.*: 341, 1967
- 4) PRESTON, D.A. & W.E. WICK: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 322, 1970
- 5) MEYER, R.D.; *et al.*: Tobramycin (nebramycin factor 6): *In vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.* 22 (6): 1147, 1971
- 6) BRITT, M.R.; *et al.*: *In vitro* activity of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 2 (3): 236, 1972
- 7) 第22回日本化学療法学会総会・新薬シンポジウム Tobramycin, 1974
- 8) BRUMMETT, R.E.; *et al.*: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. *Arch. Otolaryng.* 96: 505, 1972
- 9) WELLES, J.S.; *et al.*: Preclinical toxicology studies with tobramycin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25: 398, 1973
- 10) BRUSCH, J.L.; *et al.*: Cross-resistance of *Pseudomonas* to gentamicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1 (3): 280, 1972
- 11) CROWE, C.C. & E. SANDERS: Is there complete cross-resistance of gram-negative bacilli to gentamicin and tobramycin? *Antimicrob. Agents & Chemother.* 2 (5): 415, 1972
- 12) SIMON, V.K.; *et al.*: Pharmacokinetic studies of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 3 (4): 445, 1973
- 13) REGAMEY, C.; *et al.*: Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clin. Pharmacol. & Therap.* 14 (3): 396, 1973

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN

RINZO SOEJIMA, HIROAKI NAOE, TOSHIHARU MATSUSHIMA and YOSHIHIKO TANO

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical College

Laboratory and clinical investigations were performed on tobramycin (abbreviated as TOB) and the results were obtained as follows;

1) Sensitivity of clinically isolated strains to TOB was tested by agar plate dilution method and compared with that of gentamicin (GM) and 3',4'-dideoxykanamycin B (DKB).

The minimum inhibitory concentrations of TOB against 50 strains of *Staphylococci*, 50 strains of *E. coli* and 28 strains of *Proteus* were 0.39 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ and 1.56 to 50 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Forty seven out of 50 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 68 out of 70 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were inhibited at the range of 0.39 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ of TOB. The antibacterial activity of TOB was found superior to that of GM or DKB against *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Serum concentrations of 80 mg of TOB with single intramuscular injection reached to peak after 1 hour of administration, and the levels ranged from 5.2 to 9.2 $\mu\text{g/ml}$ with mean concentration of 7.1 $\mu\text{g/ml}$. The growth of *Pseudomonas aeruginosa* was inhibited within 4 or 8 fold dilution of serum obtained after 1 hour of TOB administration.

3) Three cases out of 4 patients with respiratory tract infections treated with TOB showed effective clinical result. No side effect was observed in all patients.