

小児科領域における新アミノ配糖体系抗生剤 Tobramycin に関する臨床的検討

中 沢 進・佐 藤 肇・渡 辺 修
藤 井 尚 道・定 岡 啓 三

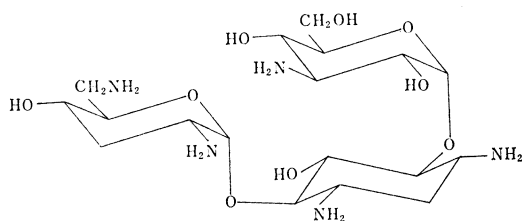
都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科

平 間 裕 一
昭和大学第二薬理学教室

近 岡 秀 次 郎
高津中央病院小児科

Tobramycin (TOB と略記) は *Streptomyces tenebrarius* の作る Nebramycin と呼ばれる抗生物質混合物の 1 つ (Nebramycin factor 6) であり, 新しい Aminoglycoside 系抗生物質である。 *Pseudomonas* を含む GNB その他の耐性ブドウ球菌などにも感性的な広域抗菌性を特長としている。 *In vitro* の抗菌性は Gentamicin (GM) に類似しているが, 今日までの成績では諸菌に対して GM より優れている点が指摘されている^{1,2)}。

Fig. 1 Structure of tobramycin



投与法の主体は筋注であり, 筋注後, 血中, 尿中に活性の状態が高濃度に移行する。

今回本剤を使用して, 小児科領域における 2, 3 の検討を行なうことができたので以下今日までの概況について報告する。

1) 緑膿菌に対する MIC 測定成績 (Table 1)

最近患者から分離した緑膿菌 45 株を使用, 日本化学療法学会感受性試験標準法による寒天平板画線培養法によって, TOB を含む各種 Aminoglycoside 系抗生剤 (GM, DKB = Dibekacin, BB-K8 = Amikacin), ならびに Carbenicillin (CBPC), Sulfobenzylpenicillin (SBPC) などに対する MIC を測定した。0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で発育を阻止された株数は TOB では 95.6%, GM では 67% で, CBPC, SBPC では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株が大半を占めていた。

Table 1 *In vitro* activity of TOB compared with those of other antibiotics against 45 strains of *Ps. aeruginosa*

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
TOB	4	21	11	7	1		1	
	95.6 %							
GM	1	1	16	12	11	2	1	1
	67 %							
DKB	1	4	24	11	4			1
	89 %							
BB-K8		12	18	14	1			
	98 %							
CBPC							2	43
SBPC							10	35

最近分離した緑膿菌に対して TOB のほうが GM に比較してより感性である結果が得られた。

2) 筋注後の体液中への移行成績

3.0 mg/kg 筋注後の血中ならびに尿中移行状況を、枯草菌 ATCC-6633 の芽胞を検査菌とした寒天平板 Disk 法によって測定を行なった。この際の標準液ならびに尿の稀釈は pH 7.2 の Buffer solution によって行なった。

a) 学童筋注時の血中濃度, 尿中排泄率 (Table 2, Fig. 2, 3)

3名の学童に筋注 (3.0 mg/kg) し, 30分, 2, 6時間後の血中濃度を測定したが, Peak は30分目にあつて 24~26.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 2時間 12~24.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間目では 4.0~9.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

また6時間までの尿中排泄率は注射量の 65~86% であった。

b) 新生児, 乳児筋注時の血中濃度, 尿中排泄率 (Table 3, Fig. 4, 5)

上記同様筋注量 3.0 mg/kg, 血中濃度の測定は1, 3, 6時間目に行なっている。

Peak は1時間目にあつて 25~54.0 $\mu\text{g/ml}$, 3時間目 9.0~12.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間目 3.4~7.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが, 1カ月8の血中濃度の Peak は2カ月9, 3年8に比較して低かった。6時間までの2例の尿中排泄率は 44.3~85.3% であった。

以上, 学童, 乳児の血中濃度の Peak は GM, DKB 筋注時の成績に比較して高い傾向の結果が得られた^{3,4)}。

3) 小児科領域における臨床的検討 (Table 4)

使用された小児症例は必ずしも本剤使用の好適対象とは思われないが, 今日まで10症例に使用し, 臨床経過ならびに肝, 腎機能などによぼす影響について観察す

Table 2 Serum level and urinary excretion after intramuscular injection of 3.0 mg/kg of TOB to children

Age	Sex	Body weight (kg)	TOB dosage (I.M.)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)			Urinary excretion (0~6 hrs.)
				1/2	2	6 hrs.	
9 y 11 m	F	28	84 mg	25.0	20.0	4.6	82 %
10 y 6 m	M	24.5	73.5	24.0	12.0	4.0	86 %
13 y 8 m	M	54.0	162	26.0	24.0	9.2	65 %

Fig. 2 Serum level after intramuscular injection of 3.0 mg/kg of TOB to children

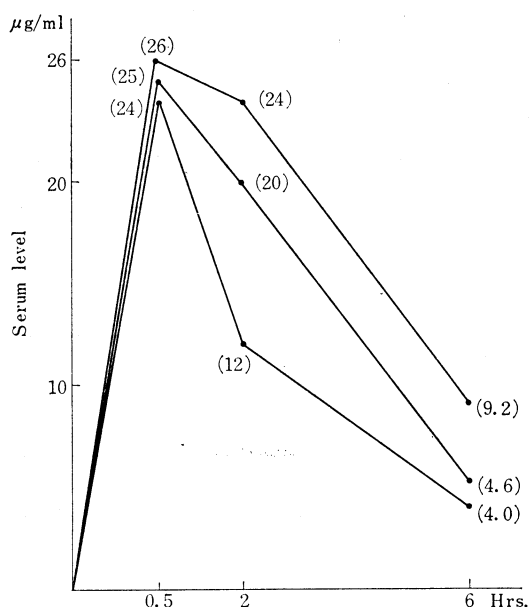


Fig. 3 Urinary excretion after intramuscular injection of 3.0 mg/kg of TOB to children (0~6 hours)

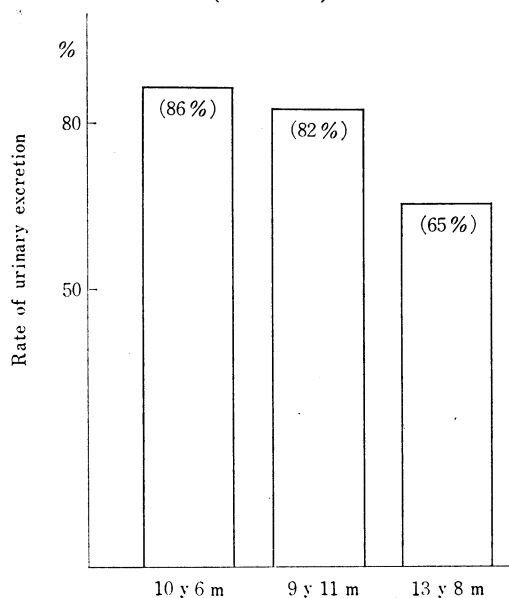


Table 3 Serum level and urinary excretion after intramuscular injection of 3.0 mg/kg of TOB to newborns and infants

Age	Sex	Body weight (kg)	TOB dosage (I.M.)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)			Urinary excretion (0~6 hrs.)
				1	3	6 hrs.	
1 m	M	4.2	12.6 mg	25.0	9.0	4.0	N.D.
2 m	F	5.6	16.8	54.0	N.D.	7.0	44.3 %
3 y	M	11.5	34.5	48.0	12.0	3.4	85.3 %

Fig. 4 Serum level after intramuscular injection of 3.0 mg/kg of TOB to newborns and infants

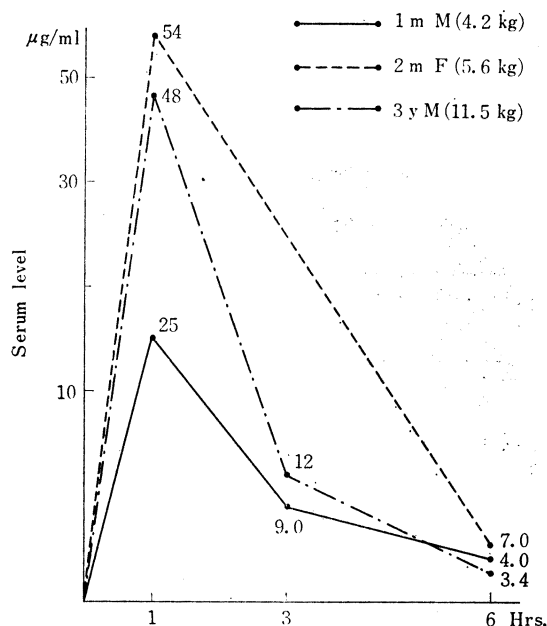
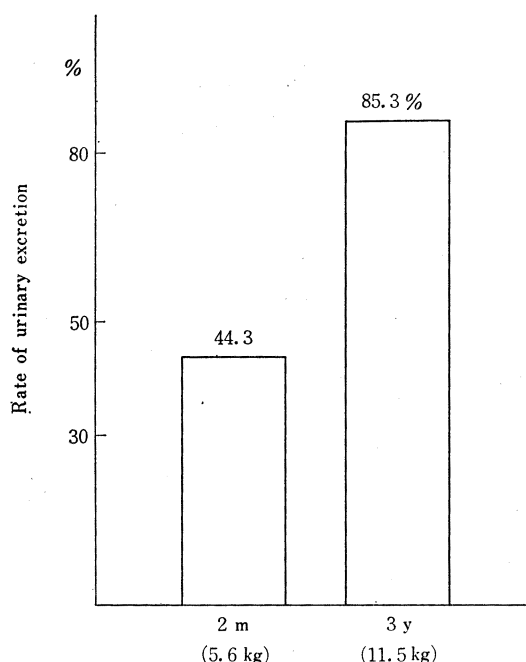


Fig. 5 Urinary excretion after intramuscular injection of 3.0 mg/kg of TOB to infants (0~6 hours)



ることができたので、今日までの概況について以下紹介する。

新生児大腸菌性敗血症 生後5日♂ (Fig.6)

出生後から持続した弛張熱、食慾不振、呼吸速迫を主訴として来院。初診時一般状態不良、腹部膨満、呼吸速迫、困難著明、胸部レントゲン写真上異常所見なし。入院当日、翌日2回静脈血の培養により大腸菌を証明、大腸菌性敗血症と診定された。分離大腸菌の各種抗生剤に対する感性態度：KM, TC, SM (-), CP, ABPC, CER, NA, GM (++)、入院直後から CER 1回 70 mg 1日2回筋注、2日目から CER 50 mg 1日2回に TOB 2.0 mg 1日2回、3日目から TOB 4.0 mg 1日2回3日間、以後 3.0 mg 1日2回4日間、計8日間に TOB 52.0 mg 使用。以上の治療によって4日目平温、5日、

8日、9日目の血液培養陰性、白血球数も減少、肝、腎機能にも変化なく順調に経過、全治。

急性気管支炎、喘息性気管支炎 計4例

全例胸部に散在性の湿性ラ音があり、37.6~38.0°C、弛張熱のみられた症例であるが、TOB 約4.0 mg/kg/日 (2回に分割筋注) 7~8日間の使用で5日目には胸部所見はほとんど消失、以後順調に経過。

水様性下痢頻発の感冒性下痢症 (1年4ヵ月♂) にも TOB の筋注が有効である結果が得られた。

新生児肺炎 2例 (Fig. 7 a, b, c; Fig. 8 a, b, c)

生後22日♂ (症例 N.N.) は先天性心不全に両側肺野に病巣の証明された症例であり、入院時の咳嗽、呼吸困難も著明で一般状態不良。

Table 4 Clinical results of TOB in pediatric infections

No.	Case			Diagnosis (Organism)	TOB dosage			Combined antibiotic	Disappearance of main symptom (days)	Findings of renal and hepatic function	Clinical response	Side effect
	Name	Age & Sex	Body weight		Daily dose (mg)	Days	Total dose					
1	H.S.	9 mos. M	7.7 kg	Acute bronchitis	15 mg x 2	7	210 mg	None	5	On 5th day BUN 16.8 GOT 30 GPT 10 Al-P 13.0	Good	None
2	D.Y.	7 mos. M	9 kg	Acute bronchitis	20 mg x 2	7	280 mg	None	5	BUN 22.2 → 12.6 GOT 70 → 24 GPT 20 → 10 Al-P 18.5 → 14.5	Good	None
3	T.S.	2 y 4 mos. M	12 kg	Acute bronchitis	24 mg x 2	7	336 mg	None	6	BUN 10.5 → 10.8 GOT 38 → 24 GPT 10 → 10 Al-P 10.0 → 13.0	Good	None
4	K.S.	1 y 2 mos. M	9 kg	Asthmatic bronchitis	25 mg x 2	8	400 mg	None	7	BUN 22.8 → 8.1 GOT 38 → 55 GPT 17 → 26 Al-P 23.0 → 16.5	Fair	None
5	K.H.	1 y 4 mos. M	11 kg	Diarrhea due to cold	20 mg x 2	5	200 mg	None	4		Good	None
6	N.N.	22 days M	2.9 kg	Infantile pneumonia	6 mg x 2	7	84 mg	CET 1 g IVD Veno-GL.	No change (died)	No change in urinalysis	Failure	None
7	Y.K.	25 days M	3.8 kg	Infantile pneumonia (<i>Staph. aureus</i>)	8 mg x 2	8	128 mg	CET 1 g IM & IVD Veno-GL.	8	On 8th day BUN 12.6 GOT 35 GPT 26 Al-P 19.0	Good	None
8	A.M.	1 y 2 mos. M	11 kg	Acute pneumonia, r-Pyothorax (<i>Staph. aureus</i>)	20 mg x 2	7	280 mg	CET 4 g IVD	9	On 5th day BUN 15.5 → 17.0 GOT 26 → 30 GPT 17 → 16 Al-P 17.0 → 13.5	Good	None
9	K.O.	3 y 1 mos. M	12 kg	Bronchopneumonia	35 mg x 2	7	490 mg	None	6		Good	None
10	K.S.	5 days M	2.76 kg	Neonatal sepsis due to <i>E. coli</i> (MIC: TOB 12.5 µg/ml)	2 mg x 2 4 mg x 2 3 mg x 2	1 3 4	52 mg	CER 100 mg	4	BUN 6.04 → 6.5 GOT 38 → 57 GPT 35 → 21	Good	None

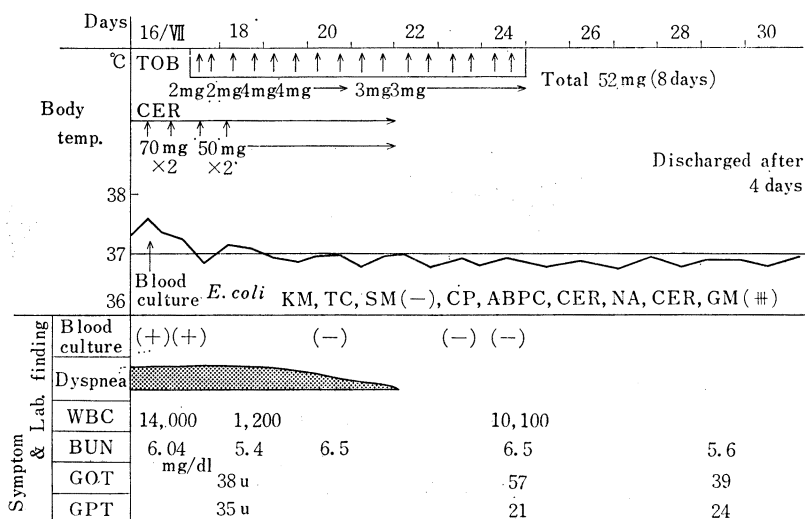
Fig. 6 Case 10, Neonatal sepsis due to *E. coli*
Male, 5 days, 2.76 kg

Fig. 7 a Case 6, Infantile pneumonia
Male, 22 days, 2.9 kg

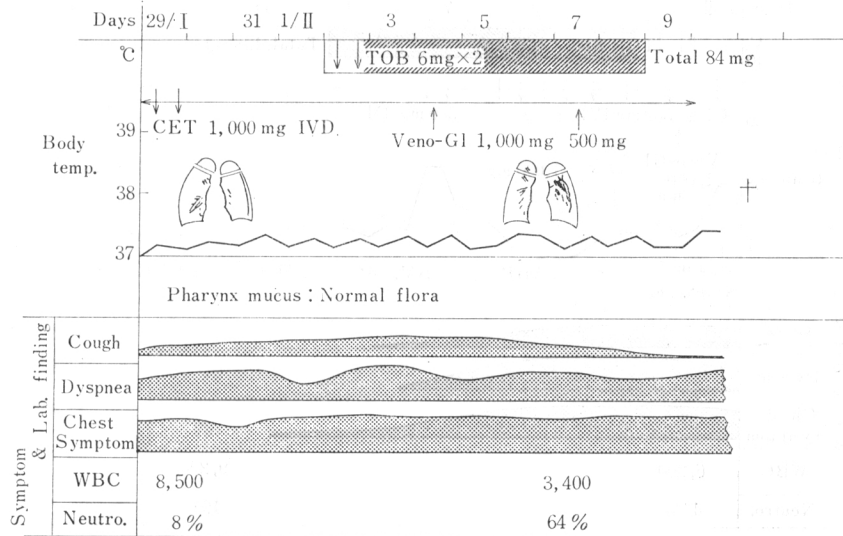
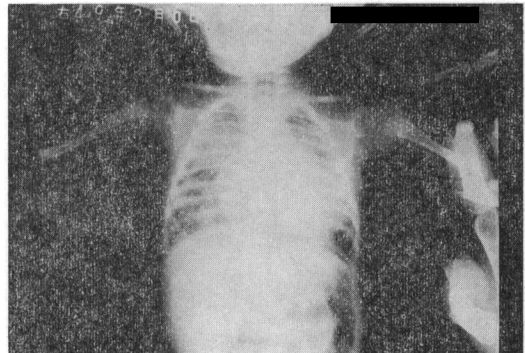


Fig. 7 b Case 6, X-ray finding before administration of tobramycin



Fig. 7 c Case 6, X-ray finding after administration of tobramycin



入院直後 Cephalothin (CET) 1回0.5g 1日2回点滴静注。入院4日目から TOB 1日2回筋注併用7日間。以上の強力な抗生剤併用療法およびその他の対症療法 (O₂ 酸素テント使用, 輸液その他) にも無反応に終わった症例である。

次の生後25日♂ (Y.K. 症例) は先天性心疾患はなかったが, 他覚所見は前例に類似し, 重症病型であった。喀痰培養上黄色ブドウ球菌が純培養状に証明されているので, 黄色ブドウ球菌性肺炎と診断の可能な症例かと思われる。この黄色ブドウ球菌の各種抗生剤に対する感性態度は以下のとおりであった。FC G (-), ABPC (-), SM, TC, CP, EM, LM, KM, CER, GM (++)。

入院直後から CET 1回0.5g 1日2回点滴注入し, 2日目から TOB 8.0 mg 1日2回 (計16 mg) 8日間筋

注併用。以上の治療によって8日目から胸部所見ならびに一般状態著しく好転, 以後順調に経過。TOB 8日間使用後の肝腎機能には異常所見は発見されなかった。

急性肺炎兼右側膿胸 1年2カ月♂ (Fig. 9 a, b, c)

右側肺葉全般の気管支肺炎に併発した黄色ブドウ球菌性右側膿胸, 病巣膿汁から分離した溶血性黄色ブドウ球菌の各種抗生剤に対する感性態度は以下のとおりであった。PC G (-), SM, TC, CP (+), EM, LCM, KM (-), ABPC (++) , CER, GM (++)。

本症例に対しては初日 CET 1.0 g 1日2回点滴, 入院2日目から CET 2.0 g 1日2回点滴注入 (約400 mg/kg/日) に TOB 20.0 mg 1日2回筋注 (約3.6 mg/kg/日) 併用7日間。本併用療法開始後4日目にはいったん平温となったが再発熱, 以後約10日間37.5℃前後の

Fig. 8a Case 7, Infantile pneumonia
Male, 25 days, 3.8 kg

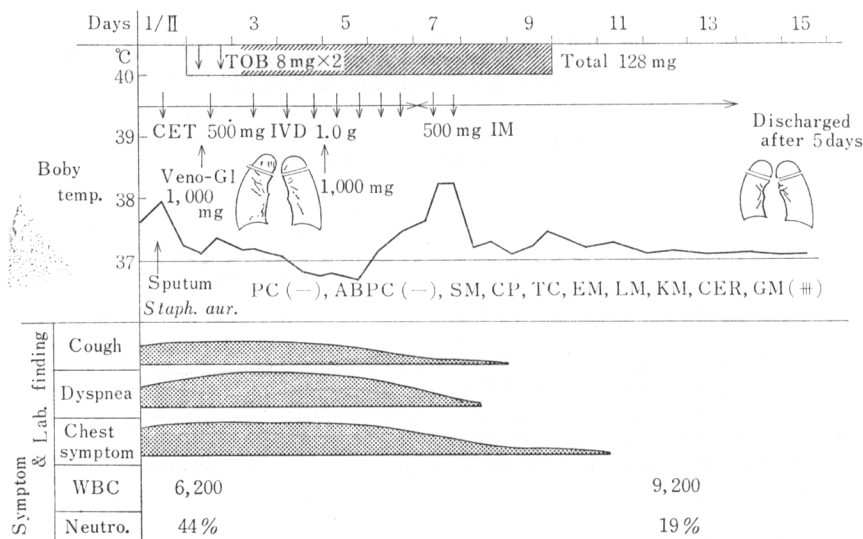


Fig. 8b Case 7, X-ray finding before administration of tobramycin

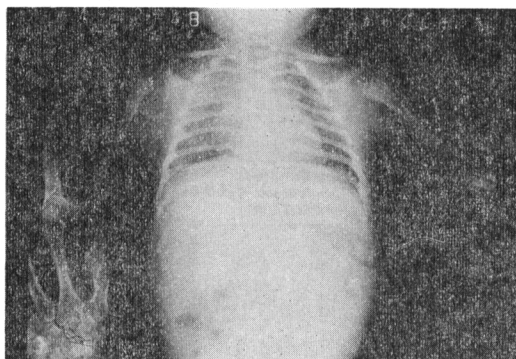


Fig. 8c Case 7, X-ray finding after administration of tobramycin



弛張熱が持続したが、治療開始後約2週目には膿胸所見著しく好転、以後の再悪化をみず治癒。CET, TOB 併用中に行なわれた本症例の肝、腎機能には異常上昇はみられなかった。

急性気管支炎 3年1カ月の幼児例は TOB 35.0 mg 1日2回の筋注で、6日目には胸部所見はほとんど消失した。

4) TOB 連続筋注の小児の肝、腎機能に及ぼす影響 (Table 4 参照)

TOB 筋注開始時ならびに筋注終了後の肝機能 (S-GOT, S-GPT), 腎機能 (BUN) について検査した結果については Table 4 に記載したが、10例中前後の検査を行なわれたのが5例、終了時のみ2例となっている。

約2~4.0 mg/kg/日、7~8日の連続筋注によっては新生児および乳児のいずれの肝、腎機能にも異常上昇は認められなかった。

結 び

新アミノ配糖体系抗生物質 Tobramycin を使用して、小児科領域における一連の検討を行ない、以下の成果を収めることができた。

1) 最近分離した緑膿菌に対する MIC は TOB では大半が 0.78 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、GM に比較して感性であった。

2) 筋注後の血中濃度の Peak は30分~1時間目にあつて高く、6時間目においても高血中濃度が維持されていた。また、新生児の血中濃度は他のアミノ配糖体系

Fig. 9a Case 8, Acute pneumonia & r-pyothorax
Male, 1 year 2 months, 11 kg

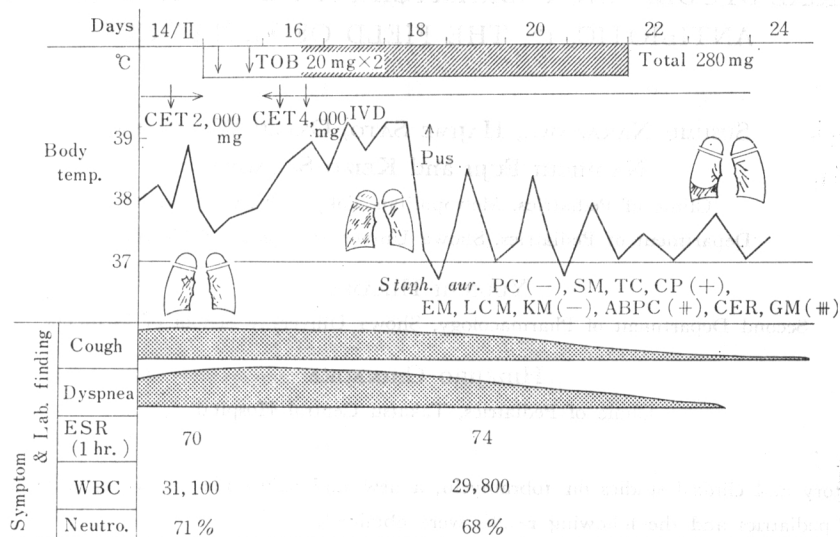


Fig. 9b Case 8, X-ray finding before administration of tobramycin

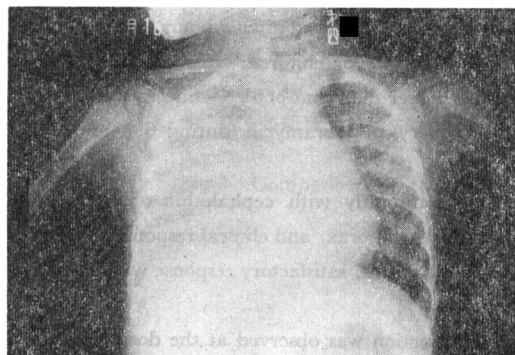
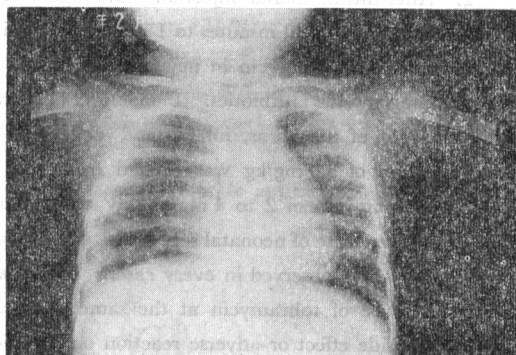


Fig. 9c Case 8, X-ray finding after administration of tobramycin



抗生剤と同様に、Peak は低かったが、DKB に比較して年長児、新生児いずれも高い傾向であった。

3) 6時間目までの活性尿中排泄率は、筋注量の44.3～86%に分布していた。

4) 新生児大腸菌性敗血症、肺炎、膿胸などに対してCER またはCET との併用療法が行なわれたが、TOB 約2～4.0 mg/kg/日の併用で明らかな臨床効果のみられた症例が大半であった。急性気管支炎は以上の使用量で満足な治療成績が得られた。

4) TOB 約2～4.0 mg/kg/日、7～8日間の新生児、乳児への連続筋注は、肝、腎機能検査成績に異常を及ぼさなかった。

文 献

1) BRITT, M.R.; R.A. CARIBALDI, J.N. WILFERT &

C.B. SMITH: *In vitro* activity of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2(3): 236～241, 1972

2) WAITZ, J.A.; E.L. MOSS, JR., C.G. DRUBE & M.J. WEINSTEIN: Comparative activity of sisomicin, gentamicin, kanamycin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2(6): 431～437, 1972

3) 日本化学療法学会 母子化学療法研究班: 新生児・乳児期における Gentamicin 投与法に関する検討。小児科臨床 23(4): 191～201, 1970

4) 中沢 進, ほか: 3', 4'-Dideoxykanamycin B の吸収, 排泄, 分布, 代謝, 第4報 小児科領域における薬動学的検討。Jap. J. Antibiotics 26(5): 454～458, 1973

CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN, A NEW AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC, IN THE FIELD OF PEDIATRICS

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, OSAMU WATANABE,
NAOMICHI FUJII and KEIZO SADAOKA

Clinic of Pediatrics, Metropolitan Tokyo Ebara Hospital
Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

YUICHI HIRAMA

Second Department of Pharmacology, Showa University School of Medicine

HIDEJIRO CHIKAOKA

Clinic of Pediatrics, Takatsu Central Hospital

Laboratory and clinical studies on tobramycin, a new aminoglycoside antibiotic, were performed in the field of pediatrics and the following results were obtained;

1. Tobramycin was more susceptible than gentamicin against 45 strains of clinically isolated *Pseudomonas*, and its MIC was ranged from 0.78 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ in most strains.

2. After intramuscular injection of 3.0 mg/kg of tobramycin to children of various age ranges, peak blood level was obtained at 30 minutes to 1 hour and relatively high level persisted even after 6 hours. Absorption and excretion of tobramycin in newborns were less than those in infants or children, which was similar to other aminoglycoside antibiotics. Blood level of tobramycin was higher than that of 3', 4'-dideoxykanamycin B in all cases of newborns, infants and children. Urinary recovery of tobramycin during 6 hours after administration of 3.0 mg/kg was ranged from 44.3 to 86 %.

3. Tobramycin of 2 to 4 mg/kg/day was administered concomitantly with cephalothin or cephaloridine to each one case of neonatal sepsis due to *E.coli*, pneumonia and pyothorax, and clinical response of tobramycin was clearly observed in every cases. In 3 cases of acute bronchitis, satisfactory response was observed by a single use of tobramycin at the same dosage.

4. No side effect or adverse reaction on hepatic and renal function was observed at the dosage of 2 to 4 mg/kg/day for 7 to 8 days.