

外科における Tobramycin の抗菌力および吸収, 排泄, 代謝と臨床応用

石山 俊次・中山 一誠・岩本 英男
 岩井 重富・鷹取 睦美・川辺 隆道
 坂田 育弘・川村 弘志・水足 裕子

日本大学医学部第三外科

まえがき

Tobramycin (TOB) は, 米国イーライ・リリー社研究所にて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 と呼ばれる新広域抗生物質複合体で 1967 年, W. M. STARK¹⁾ らにより発表された物質の Factor 6 で, 1970 年, K.F. KOCH²⁾ らが, その化学構造とともに, Tobramycin と命名した。

本剤は, 水に易溶性, 吸湿性で無色, 水溶液としても, 体液内でも極めて安定な物質である。

物理化学的性状では,

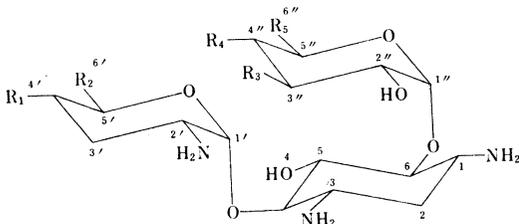
化学名: 0-3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-0-(2, 6-diamino-2, 3, 6-trideoxy- α -D-ribohexopyranosyl-(1 \rightarrow 6))-2-deoxystreptamine

分子式: $C_{18}H_{37}N_5O_9$

分子量: 467

構造式は Fig. 1 のとおりで, DKB と極めて類似しており, 4' 位が TOB は -OH, DKB は -H の差だけである。

Fig. 1 Structure of aminoglycosides



		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
	TOB	-OH	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	-OH	-CH ₂ OH
	DKB	-H	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	-OH	-CH ₂ OH
GM	C ₁	-H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{NHCH}_3 \end{matrix}$	-NHCH ₃	$\begin{matrix} < \text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-H
	C _{1a}	-H	-CH ₂ NH ₂	-NHCH ₃	$\begin{matrix} < \text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-H
	C ₂	-H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$	-NHCH ₃	$\begin{matrix} < \text{OH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	-H

抗菌力については, *Streptococcus* を除くグラム陽性菌および, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* をはじめ多くのグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力があり, その作用は殺菌的である。嫌気性菌に対しては, 一部のグラム陽性菌に抗菌力を示すが, その他の嫌気性菌には弱い。生体内では, 尿, 血清, 胆汁, 腎, 肺への移行がよいが, その他の臓器への移行はよくない。本剤について, 我々は, 臨床応用に必要基礎的知見とともに臨床検討を行った。

I 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する TOB の抗菌力を検討した。方法は, Bacto-Peptone (Difco 製) 2.0 ml に, 1 白金耳の菌を接種し, 37 °C, 24 時間培養した菌液 (10⁸/ml) を用い, 寒天平板希釈法 (Agar plate dilution method) により Heart infusion agar (栄研), pH 7.0 を使用し, Typing apparatus により, 37 °C, 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。その結果, TOB は, GM, DKB と同様なスペクトルを示し, *Streptococcus* および *Sarcina* を除く, グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示した。いっぽうグラム陰性菌に対しては, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Shigella sonnei*, *Pseudomonas aeruginosa* 等に対して強い抗菌力を示した。なお, *E. coli* JR 66/W 677 は Phosphotransferase 産生株で, 万有製薬研究所川口博士から分与されたものであり, *Pseudomonas* sp. PI-21 および PI-67 は, TOB 耐性, GM 感性, ならびに TOB 感性, GM 耐性株で, イーライ・リリー社研究所から分与された株である (Table 1)。

II 病巣分離菌の感受性分布

抗菌スペクトルと同様の方法で, 主として外科病巣からの分離菌について, 感受性 (MIC) を測定し, その分布状態を検討した。

1) 黄色ブドウ球菌

ABPC, CER, GET, GEZ, GEX, TC, CP, SM, KM,

Table 1 Antimicrobial spectrum (27 standard strains)

Bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	TOB	GM	DKB
1. <i>Staph. aureus</i> JC-1	0.1	0.1	0.1
2. <i>Staph. aureus</i> Terajima	0.1	0.1	0.2
3. <i>Staph. aureus</i> Smith	0.1	0.1	0.1
4. <i>Staph. aureus</i> ATCC 6538	0.4	0.4	0.8
5. <i>Strept. faecalis</i>	12.5	3.13	25
6. <i>Strept. Mg</i>	12.5	0.8	12.5
7. <i>Micrococcus lysodeikticus</i>	1.56	0.1	3.13
8. <i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	25	12.5	100
9. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.8	0.8	1.56
10. <i>B. pumilus</i> IFO 3813	0.1	0.2	0.1
11. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.4	0.2	0.1
12. <i>B. cereus mycoides</i> ATCC 9654	0.8	0.2	1.56
13. <i>Corynebacterium</i> Nozi	0.1	0.1	0.1
14. <i>E. coli</i> K 12	1.56	3.13	6.25
15. <i>E. coli</i> B	0.4	0.2	1.56
16. <i>E. coli</i> BMW	1.56	1.56	1.56
17. <i>E. coli</i> C 14	1.56	1.56	1.56
18. <i>E. coli</i> NIHJ	0.8	0.8	1.56
19. <i>E. coli</i> JC-2	3.13	1.56	3.13
20. <i>E. coli</i> JR 66/W 677	6.25	12.5	50
21. <i>Shigella sonnei</i> I	3.13	0.8	1.56
22. <i>Aerobacter aerogenes</i> IAH 1102	0.8	0.8	3.13
23. <i>Proteus morganii</i> No. 1001	3.13	1.56	6.25
24. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	6.25	12.5	12.5
25. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.8	6.25	3.13
26. <i>Pseudomonas</i> sp. PI-21	50	6.25	100
27. <i>Pseudomonas</i> sp. PI-67	0.8	>100	1.56

GM, DKB, NA 等とその感受性分布を比較した (Table 2)。1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に TOB は 54 株中 52 株 (96%) が分布しており, GM と類似した分布を示した⁹⁾。DKB との比較では, TOB が優れた成績であった。高度耐性株は認めなかったが, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ および 50 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ 1 株を認めた。また, ブドウ球菌に対して抗菌力の強い, CER, CET との比較では, 1~2 段階感受性が劣る成績であった。

2) 大腸菌

黄色ブドウ球菌と同様な薬剤と比較検討した。54 株中全てが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, DKB と類似した分布を示したが, GM との比較では 1 段階おとる成績であった。比較薬剤のうちでは, GM, TOB, DKB の 3 薬剤だけが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を認めなかった (Table 3)。

3) 肺炎桿菌

CER, CET, CEZ, CEX, KM, GM, DKB とその感受性分布を比較検討した。6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で GM は 27 株全てが阻止されているのに対し, TOB は 18 株 (67%), DKB は 26 株 (96%) が分布した。DKB は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, TOB は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下に全ての株が阻止され, 肺炎桿菌に対しては, TOB は, GM, DKB より劣る成績であった (Table 4)。

4) 緑膿菌

ABPC, CER, FOM, TC, CP, SM, KM, KDM, VSM, LVD, GM, DKB, BB-K8, NM, CL, NA 等とその感受性分布を比較検討した⁷⁾⁹⁾。そのうちでも, TOB, DKB, GM が特に優れた感受性分布を示した。3 薬剤の比較では, TOB, DKB, GM の順に感受性が優れており, とくに TOB は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 49 株中 13

Table 2 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* to Tobramycin in surgical field (54 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
ABPC			2		3	1	7	8	5	1	2	4	21
CER	3	5	14	10	9	13							
CET		1	1	35	14	1					2		
CEZ				1	14	17	9	3		1			
CEX						1		7	40	4		1	1
TC					1	20	1	1	1	2		1	27
CP										39	6	9	
SM								21	6	5	1		21
KM							6	22	13	4	1		8
GM				5	16	32		1					
TOB	1		3	2	19	27			1		1		
DKB			1	4	17	19	10		1			1	1
NA											2	1	51

Table 3 Sensitivity distribution of *E. coli* to Tobramycin in surgical field (54 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
ABPC					1	1	6	19	7	2		2	16
CER						1	30	6	1	2	1		14
CET							1	1	7	14	15	3	13
CEZ						5	9	5	7	13	2	2	11
CEX								1	17	16	6		13
TC						14	7					1	13
CP						1	1	18	3	1	3		27
SM								2	11	3	3	3	29
KM								17	21	9			7
GM					8	19	20	4	2	1			
TOB					5	10	9	14	16				
DKB						5	10	11	23	4	1		
CL				1	23	10	3	2					15
NA						3	30	15					6

株 (27%) が分布し, GM, DKB に比較して低濃度で優れた分布を示した (Table 5)。Cross resistance については, TOB と GM との比較では, TOB は GM より1段階優れた成績であった。また, 高度耐性株2株については, 両剤の Cross resistance を認めた (Fig. 2)。TOB と DKB の比較では, 両剤の Cross resistance を認め, 高度耐性株2株についても同様であったが, 1株

のみ TOB 0.8 $\mu\text{g/ml}$, DKB 100 $\mu\text{g/ml}$ の株を認めた (Fig. 3)。

III Tobramycin の吸収, 排泄

1) 標準曲線

TOB の Standard curve 作成にあたり, *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする, Single layer cup met-

Table 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* to Tobramycin in surgical field (27 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CER								6	1		2	7	11
CET								2	1		6	3	15
CEZ						2		2		1	1	7	14
CEX									1			5	21
KM								18	1	1			7
GM					11	13	2	1					
TOB					11	5		2	7		2		
DKB						16	9	1	1				

Table 5 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* to Tobramycin in surgical fields (49 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
ABPC													49
PVPC													49
AMPC													49
CER													49
CET													49
CEP													49
CEZ													49
CEG													49
CEX													49
CED										1	1		47
FOM									1	3	5		40
TC								1	1	6	24		17
CP									1		3		45
SM						1	1	6	11		3		27
KM									2	11	23		13
AKM					1		1	1	10	12	18		6
RSM											1		48
LVDM						2	2	10	25	5	1		4
GM	1	1	10	13	17	5							2
DKB		2	18	22	1	1	1	1	1		1		2
TOB	2	11	11	18	3	2					1		1
BB-K8			2	1	9	19	11	1	2	1	1		3
NM					1	6	4	5	15	13			5
CL					15	24	7	1			1		1
NA									1	1	47		

Fig. 2 Cross resistance between Tobramycin and Gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa* (49 strains)

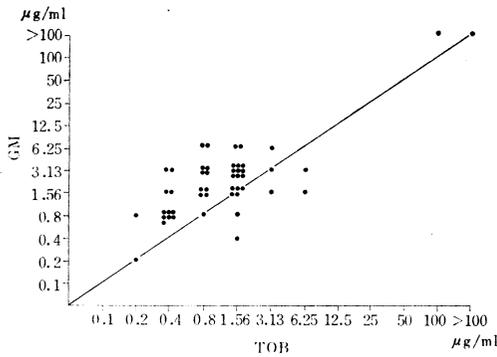
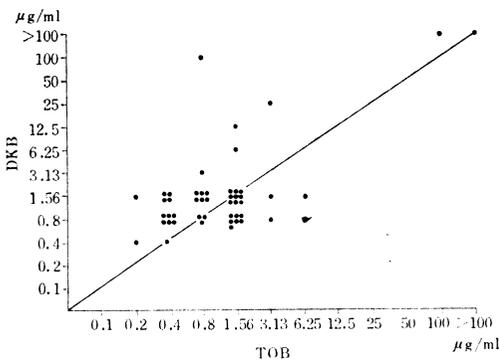
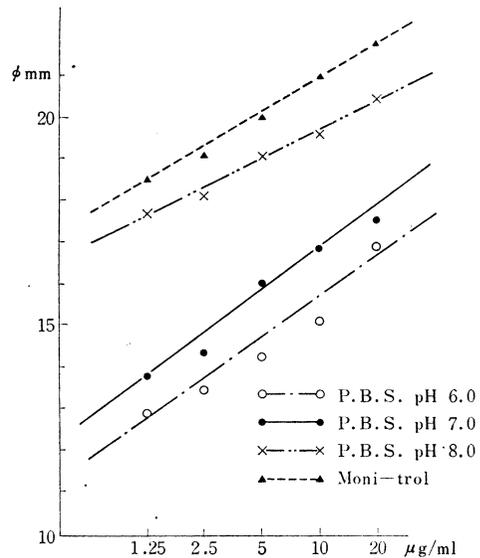


Fig. 3 Cross resistance between Tobramycin and DKB against *Pseudomonas aeruginosa* (49 strains)



hod⁶)にて測定した。培地は Streptomycin assay agar (Difco 製)を用いた。P.B.S. standard curve は pH により、pH がアルカリ性であるほど阻止円は大きく、Moni-trol serum standard curve は pH 8.0 の P.B.S. と類似の曲線を示した。したがって、血清中濃度の測定には Moni-trol serum を、また尿中濃度の測定には P.B.S. pH 7.0 を用いた (Fig. 4)。

Fig. 4 Standard curve of Tobramycin



2) 血中および尿中濃度

健康成人 9 名を 3 群に分け、TOB をそれぞれ 50 mg, 100 mg, 200 mg を筋注し、1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度、および尿中濃度を測定した。測定方法は、上述の方法により測定した。検定菌の菌数は、10⁸個/ml の菌液の 1%含有培地を 10 ml とする Single seed layer cup method によった。また、尿中濃度測定に際し、検定尿の希釈には pH 7.0 P.B.S. を用いた。

50 mg 投与群：健康成人 3 名の TOB 50 mg 筋注後の血中濃度の成績は、投与後 15 分に平均 3.9 µg/ml, 30 分および 1 時間でピークとなり、平均 4.5 µg/ml を示し、2 時間で 2.8 µg/ml となり、6 時間には 0.4 µg/ml であった (Table 6, Fig. 5)。

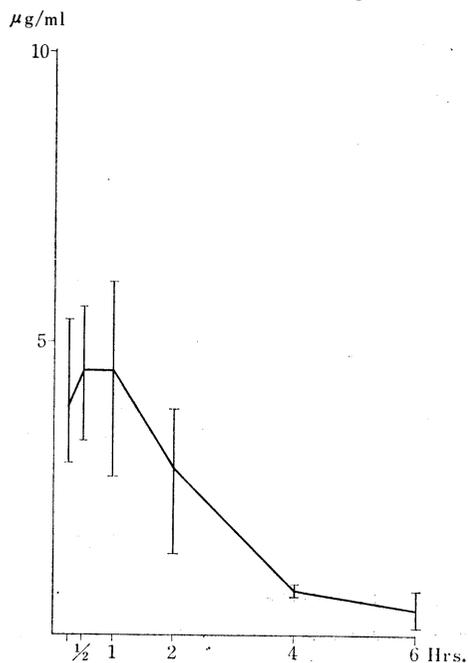
50 mg 投与群の尿中濃度については、投与後 30 分にピークとなり、平均 239.2 µg/ml を示し、時間の経過とともに濃度は減少し、1 時間で 234 µg/ml, 2 時間で 81.7 µg/ml, 4 時間で 68.7 µg/ml, 6 時間でもなお 26.9

Table 6 Serum levels of Tobramycin after administration of 50 mg I.M.

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 10 ml
Cylinder plate method

Case (dose:mg/kg)	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs.
Y.W. (0.7 mg/kg)	5.3	5.6	2.7	1.3	0.6	0.1 µg/ml
I.S. (0.8 mg/kg)	3.6	4.5	4.8	3.4	0.8	0.3 µg/ml
H.K. (0.6 mg/kg)	2.9	3.3	6.0	3.8	0.7	0.7 µg/ml
Average (0.7 mg/kg)	3.9	4.5	4.5	2.8	0.7	0.4 µg/ml

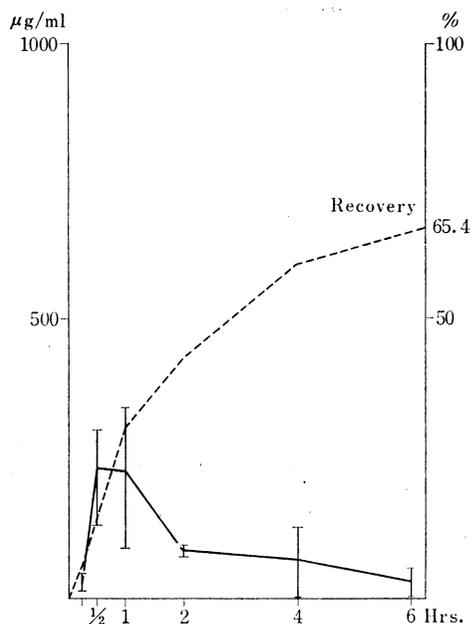
Fig. 5 Serum levels of Tobramycin after administration of 50 mg I.M.



µg/ml を示し、6時間迄の尿中回収率は平均 65.4% であった (Table 7, Fig. 6)。

100 mg 投与群: TOB 100 mg 筋注後の血中濃度は、投与後 15 分に平均 5.1 µg/ml を示し、30 分に 8.3 µg/

Fig. 6 Urinary excretion of Tobramycin after administration of 50 mg I.M.



ml のピークとなり、1時間で 8.1 µg/ml、2時間で 6.3 µg/ml、4時間で 3.1 µg/ml、6時間では平均 0.9 µg/ml であった (Table 8, Fig. 7)。尿中濃度については、投与後 30 分にピークとなり、平均 997 µg/ml を示し、1時間で 355 µg/ml、2時間で 289 µg/ml、4時間で 160 µg/

Table 7 Urinary excretion of Tobramycin after administration of 50 mg I.M.

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 10 ml
Cylinder plate method

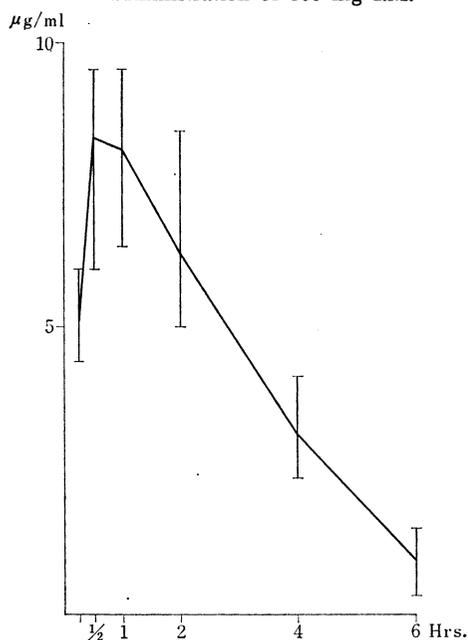
Case (dose:mg/kg)	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs.	Recovery
Y.W. (0.7 mg/kg)	18.5 90 1.7	133 35 4.6	340 40 13.6	86 112 9.6	1 280 0.3	1.2 µg/ml 165 ml 0.2 mg	30.0 mg (60.0%)
I.S. (0.8 mg/kg)	33 145 4.8	285 20 5.7	82 48 4.0	73 60 4.4	80 120 9.6	50 µg/ml 80 ml 4.0 mg	32.5 mg (65.0%)
H.K. (0.6 mg/kg)	46 38 1.8	300 13 3.9	280 20 5.6	86 54 4.6	125 125 15.6	30 µg/ml 140 ml 4.1 mg	35.6 mg (71.2%)
Average (0.7 mg/kg)	32.5 2.8	239.2 4.7	234 7.7	81.7 6.2	68.7 8.5	26.9 µg/ml 2.8 mg	32.7 mg (65.4%)

Table 8 Serum levels of Tobramycin after administration of 100 mg I.M.

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 10 ml
Cylinder plate method

Case (dose:mg/kg)	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs.
Y.I. (1.8 mg/kg)	5.0	6.0	6.4	5.0	2.8	1.5 $\mu\text{g/ml}$
H.K. (1.1 mg/kg)	4.4	9.5	9.5	8.4	2.3	0.3 $\mu\text{g/ml}$
I.N. (1.3 mg/kg)	6.0	9.5	8.4	5.7	4.1	1.0 $\mu\text{g/ml}$
Average (1.4 mg/kg)	5.1	8.3	8.1	6.3	3.1	0.9 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 7 Serum levels of Tobramycin after administration of 100 mg I.M.



ml, 6時間でもなお 53 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 6時間迄の尿中回収率は平均 56.0%であった (Table 9, Fig. 8)。

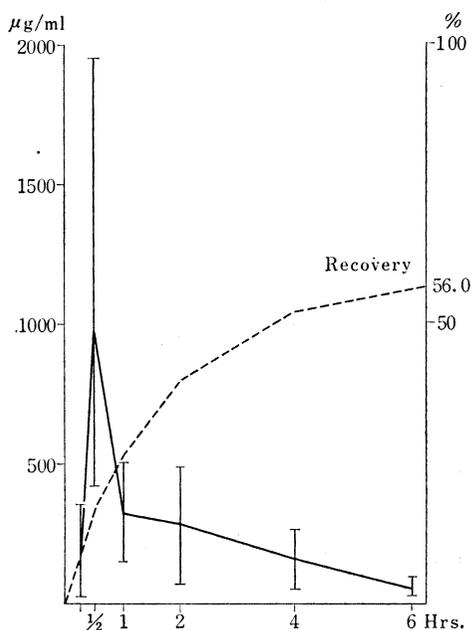
200 mg 投与群: TOB 200 mg 筋注後の血中濃度は, 投与後 15分に平均 11.3 $\mu\text{g/ml}$, 30分で 11.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 1時間にピークとなり, 15.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。以後 2時間で 9.0 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で 3.2 $\mu\text{g/ml}$, 6時間でも平均 3.1 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した (Table 10, Fig. 9)。

尿中濃度については, 投与後 30分にピークとなり, 平均 605 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 1時間で 423 $\mu\text{g/ml}$, 2時間で 625 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で 240 $\mu\text{g/ml}$, 6時間でもなお 78 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 6時間迄の尿中回収率は平均 57.5%であった (Table 11, Fig. 10)。

IV 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系, 雄, 成熟ラット, 生後 4~5 週

Fig. 8 Urinary excretion of Tobramycin after administration of 100 mg I.M.



令, 体重 180~200 g を用い, 3匹 I 群として, TOB を 20 mg/kg 筋注し, その臓器内移行性を検討した。TOB 投与後, 30分, 1時間, 2時間, 4時間および 6時間に断頭, 瀉血した後, 各臓器を剔出し, 生理食塩水で洗浄後, 3~5倍量の pH 8.0 の P.B.S. を加えてホモジナイズし, 遠沈後, その上清を被検液として, 血中濃度と同様な方法により測定した。ただし, 低濃度迄測定する目的で, Thin single seed layer cup method を用いた。その結果, 血清中濃度が最も高く, ついで, 腎臓, 肺臓の順であり, 他の臓器へも軽度ながら移行を認めた (Table 12, Fig. 11)。

ラットの尿中濃度については, 臓器内濃度と同様な方法にて, GM, DKB と比較検討した。TOB, GM および DKB ともに, 投与後 30分から 1時間にピークがあり, いずれも 1,500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に達し, 時間の経過と

Table 9 Urinary excretion of Tobramycin after administration of 100 mg I.M.

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 10 ml
Cylinder plate method

Case (dose:mg/kg)	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs.	Recovery
Y.I. (1.8 mg/kg)	360 50 18.0	415 20 8.3	145 60 8.7	68 70 4.7	46 60 2.8	26 μ g/ml 40 ml 1.0 mg	43.5 mg (43.5 %)
H.K. (1.1 mg/kg)	100 36 3.6	625 8 5.0	500 20 10.0	480 46 22.1	266 80 21.3	37 μ g/ml 74 ml 2.7 mg	64.7 mg (64.7 %)
I.N. (1.3 mg/kg)	12 66 0.8	1950 8 15.6	420 18 7.6	320 44 14.1	168 80 13.4	96 μ g/ml 86 ml 8.3 mg	59.8 mg (59.8 %)
Average (1.4 mg/kg)	157 7.5	997 9.6	355 8.8	289 13.6	160 12.5	53 μ g/ml 4.0 mg	56.0 mg (56.0 %)

Table 10 Serum levels of Tobramycin after administration of 200 mg I.M.

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 10 ml
Cylinder plate method

Case (dose:mg/kg)	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs.
H.K. (2.2 mg/kg)	18.0	13.0	12.5	7.5	3.0	3.0 μ g/ml
I.S. (3.2 mg/kg)	10.0	15.0	13.0	13.0	3.0	3.5 μ g/ml
T.K. (3.4 mg/kg)	5.8	6.4	20.0	6.4	3.6	2.9 μ g/ml
Average (2.9 mg/kg)	11.3	11.5	15.2	9.0	3.2	3.1 μ g/ml

ともに減少し、6時間後には 150 μ g/ml 前後の濃度を示した (Table 13, Fig. 12)。

ラットの胆汁中移行については、臓器内濃度と同様な方法にて、GM, DKB と比較検討した。胆汁採取に関しては、ラットの総胆管に Canulation を施行し、胆汁の排出を充分確認してから、薬剤の投与をおこなった。

胆汁内移行に関しては、GM の移行が最も高く、ついで TOB, DKB の順序であった。投与6時間後には、いずれの薬剤も排泄され、胆汁内の移行は速く、消失も速い (Table 14, Fig. 13)。

V 生体内代謝

TOB の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィーを施行し、Bioautogram による抗菌活性の検討と Ninhydrin による発色試験により、代謝実験をお

こなった。検体は TOB 投与後の人尿を用いた。溶媒系は、ブタノール：ピリジン：酢酸：水 = 6 : 4 : 1 : 3 の系を用い、支持体は、Eastmann Chromatogram 6061 を使用した。また、検定菌としては、*B. subtilis* ATCC 6633 株を使用した。Ninhydrin は、Merck 社製 Ninhydrin spray を使用した。その結果、人尿3検体ともに、Rf 値 0.1 の部位に、Bioautogram および発色法にても、Standard の TOB と同一の Rf 値を示す Spot を証明し、生体内で代謝されることなく排泄されることを確認できた (Fig. 14, 15)。

VI 臨床成績

外科系疾患 23 例に、TOB を使用した。疾患別内訳は、術後腹膜炎 9 例、創感染 (術後創感染および熱傷後感染) 5 例、腹腔内膿瘍 4 例、複雑性の尿路感染症 3 例

Fig. 9 Serum levels of Tobramycin after administration of 200 mg I.M.

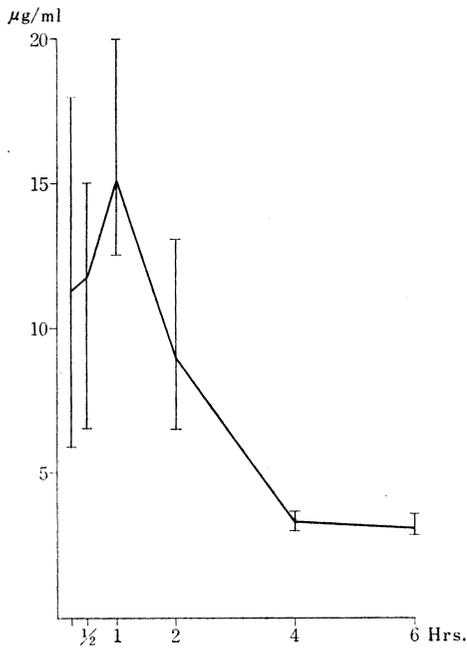
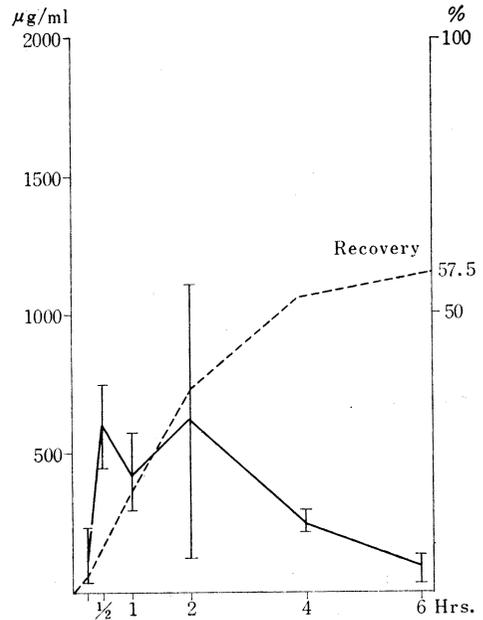


Fig. 10 Urinary excretion of Tobramycin after administration of 200 mg I.M.



および敗血症 2 例の計 23 症例である。いずれの疾患も、*Pseudomonas* を中心とした、グラム陰性桿菌感染症であり、外科感染症としては難治な重症例ばかりである。患者年齢は、9 才から 67 才迄に分布している。性別では、

男性 14 名、女性 9 名であった。使用量については、1 回使用量 40 mg が 11 例、50 mg が 7 例、55 mg が 1 例、60 mg が 1 例、80 mg が 1 例、100 mg が 2 例であった。1 日使用量は 40 mg ~ 320 mg までである。投与日数は 2 日から最高 18 日であった。投与総量は 240 mg

Table 11 Urinary excretion of Tobramycin after administration of 200 mg I.M.

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 10 ml
Cylinder plate method

Case (dose: mg/kg)	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs.	Recovery
H.K. (2.2 mg/kg)	140 55 7.7	750 16 12.0	400 98 39.2	125 300 37.5	220 180 39.6	75 µg/ml 144 ml 10.8 mg	146.8 mg (73.4 %)
I.S. (3.2 mg/kg)	41 128 5.3	625 18 11.3	575 26 15.0	650 50 32.5	290 140 40.6	40 µg/ml 192 ml 7.7 mg	112.4 mg (56.2 %)
T.K. (3.4 mg/kg)	230 21 4.8	440 14 6.2	295 39 11.5	1100 33 36.3	210 100 21.0	120 µg/ml 50 ml 6.0 mg	85.8 mg (42.9 %)
Average (2.9 mg/kg)	137 5.9	605 9.8	423 21.9	625 35.4	240 33.7	78 µg/ml 8.2 mg	115.0 mg (57.5 %)

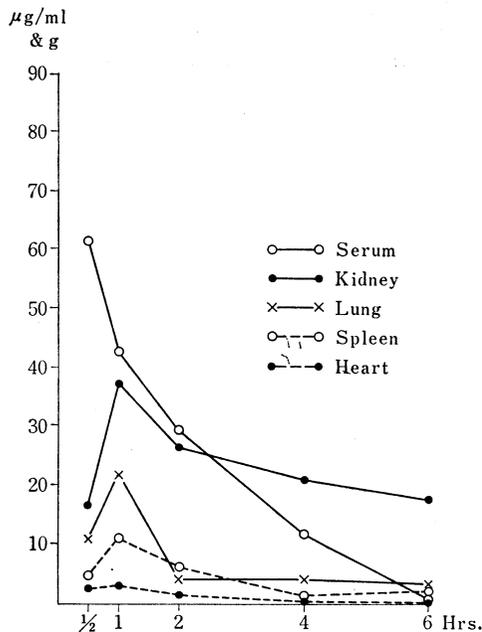
Table 12 Tissue concentrations of Tobramycin after administration of 20 mg/kg I.M. to rats

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 5 ml
Cylinder plate method
3 SD rats

Tissue	1/2	1	2	4	6 hours
Brain	0.1	0.5	0.1	trc.	trc. $\mu\text{g/g}$
Heart	2.7	2.8	0.9	0.4	0.1 "
Liver	trc.	0.1	trc.	trc.	trc. "
Kidney	16.2	37.5	26.3	21.0	17.4 "
Lung	10.5	23.3	4.4	4.5	3.8 "
Spleen	4.7	10.6	5.2	0.5	1.2 "
Muscle	0.5	1.1	0.5	0.2	0.4 "
Serum	62.0	42.6	29.0	12.0	0.15 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 11 Tissue concentrations of Tobramycin after administration of 20 mg/kg I.M. to rats

○ 3 SD rats as a group
○ Assay: cylinder plate method (5 ml single seed layer) with *B. subtilis* as a test organism



から最高 3,240 mg までであった。治療効果の判定は、教室の効果判定基準に従った³⁾。起炎菌の種類は、*Pseudomonas* が 10 例、*Cloaca* が 2 例、*E. coli* が 1 例、*Proteus rettgerella* が 1 例であり、混合感染例では、

Table 13 Urinary excretions of Tobramycin, Gentamicin and DKB after administration of 20 mg/kg I.M. to rats

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 10 ml
Paper disc method
3 SD rats

Drug	1/2	1	2	4	6 hrs.
TOB	1627	1207	552	212	182 $\mu\text{g/ml}$
GM	1225	1517	402	170	168 "
DKB	1357	1263	503	292	148 "

Fig. 12 Urinary excretions of Tobramycin, Gentamicin and DKB after administration of 20 mg/kg I.M. to rats
Average of 3 SD rats

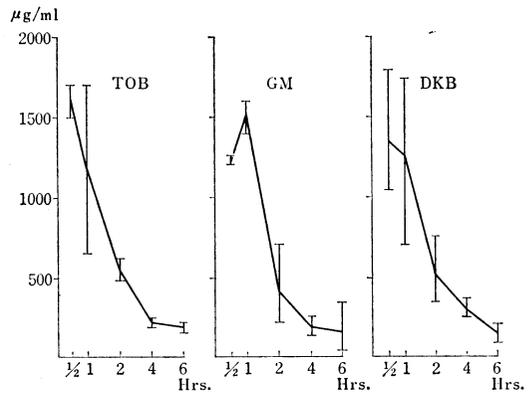


Table 14 Biliary excretions of Tobramycin, Gentamicin and DKB after administration of 20 mg/kg I.M. to rats

B. subtilis ATCC 6633
Streptomycin assay agar 10 ml
Paper disc method
3 SD rats

Drug	1/2	1	2	4	6 hrs.
TOB	54.7	59.5	46.0	24.3	9.1 $\mu\text{g/ml}$
GM	75.3	81.3	45.3	17.2	5.2 "
DKB	46.7	37.5	19.5	1.9	- "

E. coli・*Cloaca* が 1 例、*Klebsiella*・*Citrobacter* が 1 例、*Pseudomonas*・*E. coli* が 1 例、*Pseudomonas*・*Cloaca* が 1 例、*Pseudomonas*・*Klebsiella* が 1 例であった。その結果、23 例中、13 例が有効、10 例が無効であり、有効率 57%であった (Table 15, 16)。

Fig. 13 Biliary excretions of Tobramycin, Gentamicin and DKB after administration of 20 mg/kg I.M. to rats
Average of 3 SD rats

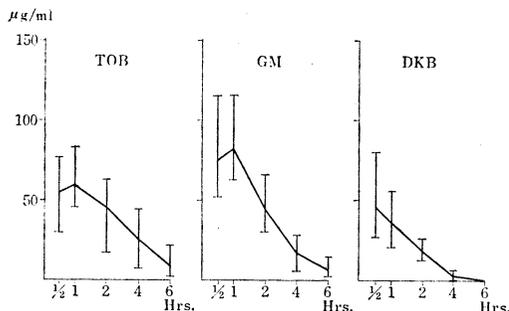


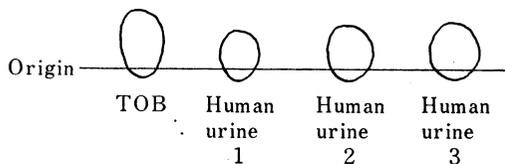
Fig. 14 Bioautograms of human urine after administration of Tobramycin

Solvent : n-BuOH : Pyridine : AcOH :
H₂O = 6 : 4 : 1 : 3

Adsorbent : Eastmann chromagram 6061

Test org. : *B. subtilis* ATCC 6633

Front —————



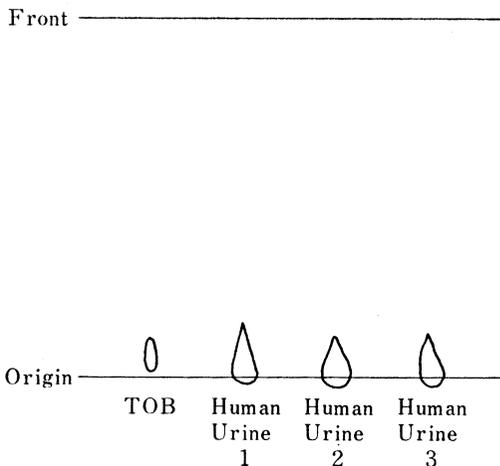
各症例を詳細に検討してみると、同一症例での、TOB増量による臨床例、4症例についてその効果をみると；症例14の総胆管十二指腸吻合術後に併発した腹膜炎の症例では、TOB 40 mg 朝夕投与 (1.3 mg/kg) の2日間の投与により、臨床効果がみられず、40 mg 1日3回の投与 (2.0 mg/kg) の16日間の投与により臨床症状の改善をみた。

症例18の胃癌・胃全剝出術後に縫合不全を併発した腹膜炎の症例では、TOB 40 mg 1日1回、1日間および40 mg 1日2回、3日間の投与 (0.8~1.5 mg/kg) により、臨床症状の改善がみられず、40 mg 1日3回 (2.2 mg/kg) 5日間の投与により、救命し得た症例で

Fig. 15 TLC of human urine after administration of Tobramycin

Solvent : n-BuOH : Pyridine : AcOH :
H₂O = 6 : 4 : 1 : 3

Spray : Ninhydrin



ある。

症例19の直腸癌の浸潤により尿管逆流現象のある急性腎盂腎炎の症例では、40 mg 1日2回 (2.2 mg/kg) 4日間の投与により効果が得られず、40 mg 1日3回 (3.3 mg/kg) 13日間の投与により臨床症状の改善をみた。

症例20の敗血症 (喉頭細網肉腫術後) の症例では、50 mg 1日3回 (3.5 mg/kg) 1日投与後、臨床症状不変のため、ただちに2日目より80 mg 1日4回 (7.2 mg/kg) に増量し、4日間投与したが効果が得られなかった。

このように投与量と投回数による臨床効果を検討すると、2.0~3.0 mg/kg 1日2回投与群に無効症例が多く、1日3回投与群のほうが有効率が高く、同様に、3.0~4.0 mg/kg 投与群でも、2回投与よりも、3回投与群に有効症例が多くみられた (Table 17)。

また、TOB投与後より経時的に血中濃度を測定し得た4症例について、投回数、起炎菌のMICとの関連のもとに検討すると；

症例3の乳癌術後の緑膿菌による創感染例は、50 mg 1日3回 (2.8 mg/kg)、11日間使用による有効症例で、起炎菌のTOBに対するMICは1.56 µg/mlであり、TOB初回投与時の血中濃度はピーク値が約6.0 µg/mlであり、十分なTOBの感染創への移行が考えられる。

症例5の虫垂切除後の緑膿菌による回盲部膿瘍の症例では、50 mg 1日3回 (2.9 mg/kg) 8日間の使用により、臨床症状の改善をみた有効症例で、TOBに対する

Table 15 Clinical response of Tobramycin

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Disease	Organism	MIC (TOB) ($\mu\text{g/ml}$)	Dose/day	Days	Response	Side effect
1	S.S	53	M	60 kg	Post-operative peritonitis after pancreatico-duodenectomy	<i>Klebsiella Citrobacter</i>	1.56 0.8	60 mg x 3 (3.0 mg/kg)	18	Good	Slight elevation of BUN*
2	T.T.	28	M	52 kg	Probable spleen abscess after renal transplantation	-----		50 mg x 3 (2.9 mg/kg)	3	Poor	None
3	M.K.	41	F	53 kg	Post operative wound infection after breast cancer	<i>Pseudomonas</i>	1.56	50 mg x 3 (2.8 mg/kg)	11	Good	None
4	M.T.	28	F	45 kg	Sepsis due to urinary tract infection after renal transplantation	<i>Pseudomonas</i>		100 mg x 2 (4.4 mg/kg)	3	Poor	None
5	K.Y.	49	F	51 kg	Ileocaecal abscess due to appendicitis	<i>Pseudomonas</i>	0.8	50 mg x 3 (2.9 mg/kg)	8	Good	None
6	H.T.	44	M	53 kg	Post-operative wound infection after skin cancer	<i>Pseudomonas</i>	0.4	50 mg x 3 (2.8 mg/kg)	13	Good	None
7	M.Y.	31	M	43 kg	Wound infection at gastrostomy	<i>Pseudomonas</i>	0.4	40 mg x 3 (2.8 mg/kg)	8	Poor	None
8	K.O.	64	M	53 kg	Post-operative wound infection after rectal cancer	<i>Pseudomonas</i>	0.4	55 mg x 3 (3.2 mg/kg)	8	Good	Elevation of GOT
9	T.T.	65	M	51 kg	Perforation peritonitis after gastrectomy	<i>Pseudomonas</i>	0.8	100 mg x 2 (3.9 mg/kg)	12	Poor	None
10	Y.G.	41	F	41 kg	Opened intra-abdominal abscess (recidivation of rectal cancer)	<i>Cloaca E. coli</i>		40 mg x 2 (2.0 mg/kg)	3	Poor	None
11	T.S.	47	M	57 kg	Post-operative peritonitis (hepatoma)	-----		40 mg x 3 (2.1 mg/kg)	2	Poor	None
12	M.Y.	41	F	40 kg	Perforation peritonitis after total gastrectomy (gastric cancer)	-----		40 mg x 3 (3.0 mg/kg)	6	Good	None

* This case had hyper-ammonemia before administration.

13	A.K.	49	F	36 kg	Perforation peritonitis after total gastrectomy (gastric cancer)	<i>Cloaca</i> ,	0.8	50 mg x 3 (4.2 mg/kg) ↓ 40 mg x 2 (2.2 mg/kg)	9	Good	None
14	S.U.	58	M	60 kg	Post-operative peritonitis after choledocho-duodenostomy	<i>Pseudomonas</i> <i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>		40 mg x 2 (1.3 mg/kg) ↓ 40 mg x 3 (2.0 mg/kg)	2 16	Poor Good	None None
15	S.Y.	47	M	50 kg	Post-operative peritonitis after reconstruction of choledocus (cholangioma)	<i>Pseudomonas</i>		50 mg x 3 (3.0 mg/kg)	11	Good	None
16	T.H.	28	F	31 kg	Chronic urinary tract infection (ext. ureter-fistula, recidiv. of rectal cancer)	<i>Reitgerella</i>		40 mg x 2 (2.6 mg/kg)	4	Poor	None
17	S.K.	37	M	35 kg	Perforation peritonitis after total gastrectomy (gastric cancer)	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>		40 mg x 3 (3.4 mg/kg)	11	Poor	None
18	Y.T.	67	M	52 kg	Peritonitis after drainage-operation to local peritonitis due to gastrectomy (B-II) (gastric cancer)	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>		40 mg x 1 (0.8 mg/kg) ↓ 40 mg x 2 (1.5 mg/kg) ↓ 40 mg x 3 (2.3 mg/kg)	1 3 5	Poor Poor Good	None None
19	U.K.	63	M	36 kg	Acute pyelonephritis (urinary reflux, recidivation of rectal cancer)	<i>E. coli</i>		40 mg x 2 (2.2 mg/kg) ↓ 40 mg x 3 (3.3 mg/kg)	4 13	Poor Good	None

20	K.Y.	33	M	43 kg	Sepsis (reticulum cell sarcoma of pharynx)	<i>Cloaca</i>		50 mg x 3 (3.5 mg/kg) ↓ 80 mg x 4 (7.2 mg/kg)	1 4	Poor Poor	None
21	U.N.	9	F	22 kg	Wound infection after burn	<i>Pseudomonas</i>	1.56	40 mg x 1 (1.8 mg/kg)	7	Good	None
22	K.T.	13	F	35 kg	Ileocaecal abscess after appendectomy	<i>Pseudomonas</i>	0.8	40 mg x 2 (2.3 mg/kg)	13	Poor	None
23	S.U.	32	M	54 kg	Acute urinary tract infection (pelvic fracture, vesical & urethral rupture)	<i>Pseudomonas</i> <i>Cloaca</i>	0.8 0.8	50 mg x 3 (2.8 mg/kg)	11	Good	None

Table 16 Clinical response of Tobramycin by disease

Disease	Case	Response	
		Good	Poor
Post-operative peritonitis	9	6	3
Wound infection (after operation and burn)	5	4	1
Intra-abdominal abscess	4	1	3
Sepsis	2	0	2
Urinary tract infection (complex)	3	2	1
Total	23	13	10

MIC は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、TOB 50 mg 初回投与時の血中濃度のピークは約 10 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した症例である。

症例 7 の胃瘻造設後の緑膿菌による創感染例では、40 mg 1 日 3 回 (2.8 mg/kg) 8 日間の使用により、臨床症状の改善がみられなかった無効症例で、TOB に対する MIC は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と好感受性であり、TOB 40 mg 初回投与時の血中濃度のピークは約 6.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、充分起炎菌に対する濃度を示したが、胃瘻造設というような特殊な環境下の感染症 (Nosocomial infection) のためか無効であった。

症例 20 の *Cloaca* による敗血症の症例については、すでに記述したが、初回、TOB 50 mg 投与時の血中濃度のピークは 2.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、翌日より 80 mg 1 日 4 回投与に増量したが、無効であった症例であるが、我々の経験した Sepsis 2 例ともに、本剤が無効であったことより、Sepsis のような高い血中濃度の持続が必要な疾患に対しては、投与量、投与回数、あるいは投与経路等を慎重に考慮にいれる必要がある (Fig. 16)。

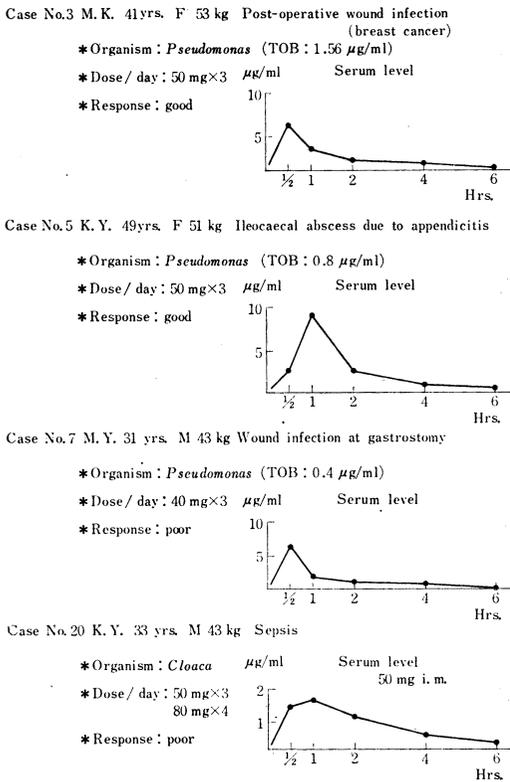
Ⅶ 副作用

副作用に関しては、TOB 使用前後の GOT 12 症例、GPT 13 症例を検討したところ、GOT については、1 例に GOT の上昇がみられたが、直腸癌の術後の症例であり、本剤による影響があるいは基礎疾患のためか判定が困難である。その他の本剤使用症例は大部分が重症感染症症例であり、TOB 投与前に、すでに GOT、GPT の上昇例が含まれているが、本剤により特に GOT、GPT の上昇、あるいは肝機能の悪化を示した症例は認められなかった。また、TOB 使用前後の BUN を 7 症例について検討したが、症例 1 に BUN の軽度の上昇を認めた以外には、とくに障害を認めなかった。第 8 神経に対する障害を認めた症例は 1 例もみられな

Table 17 Clinical response of Tobramycin by daily dosage

Dose/day	Case	Response			
		Good		Poor	
		(x 3/day)	(x 2/day)	(x 3/day)	(x 2/day)
4.0 mg/kg ~	2	1	0	0	1
3.0 mg/kg ~ 4.0 mg/kg	7	6	0	0	1
2.0 mg/kg ~ 3.0 mg/kg	14	7	0	3	4
Total	23	14	0	3	6

Fig. 16 Clinical response of Tobramycin in relation to MIC, dosage and blood level

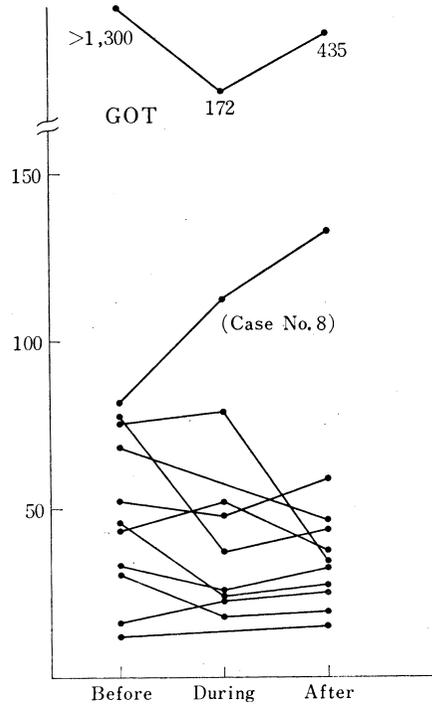


った (Fig. 17, 18, 19)。

考 案

TOB の抗菌スペクトルは、GM, DKB に類似しており、臨床応用に際しても、GM および DKB との比較が問題となる。外科病巣由来の分離株に対する感受性分布については、ブドウ球菌に対しては、TOB は GM と同等の成績を示し、DKB は 2 者より多少おとる。大腸菌に対しても、ブドウ球菌と同様な成績であった。肺炎桿菌に対しては、GM が最も優れ、TOB, DKB の順

Fig. 17 Effect of Tobramycin on GOT



であった。緑膿菌に対しては、TOB が最も優れ、ついで DKB, GM の順であり、これらの成績は、Tobramycin シンポジウムにおける全国集計の成績と一致する。その他の菌種に対する全国集計の成績では、とくに *Proteus* group, *Enterobacter*, *Serratia* 等においては、いずれも GM が最も優れ、TOB と DKB はほぼ同等の成績であった⁵⁾。これら 3 薬剤は、菌種により、その感受性パターンに多少の差はみられるが、TOB, DKB は単一物質であるが、GM は 3 つの Component¹⁰⁾ よりなる物質である点を考慮にいれる必要がある。

吸収、排泄に関しては、TOB の 50 mg, 100 mg, 200 mg の筋注時の比較では、Dose response を認め、GM, DKB との比較でも特に優劣はない¹³⁾¹⁴⁾。

Fig. 18 Effect of Tobramycin on GPT

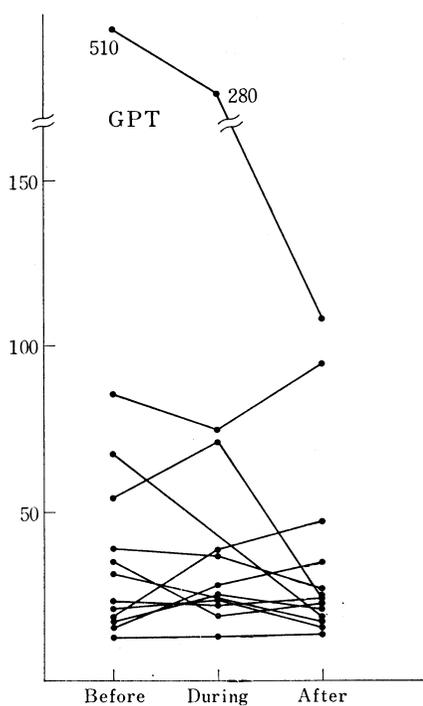
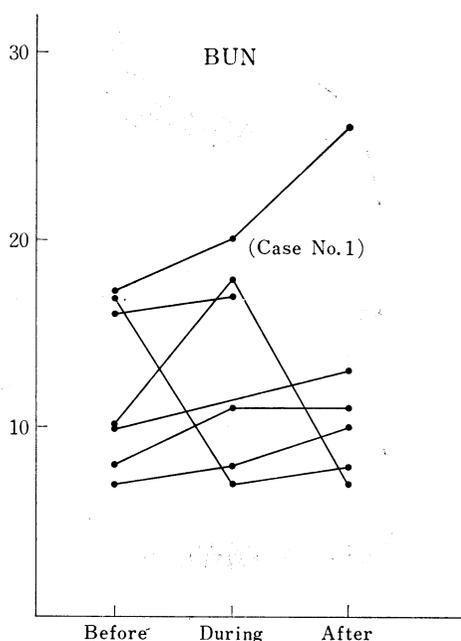


Fig. 19 Effect of Tobramycin on BUN



臓器内濃度については、SD系ラットを用いた成績では、TOBは血清、腎、肺の順で高く分布しており、いっぽう、GM、DKBのそれは、腎、血清、肺の順であ

り、この点に関しては今後検討したい。また、ラットにおける尿中および胆汁中への移行については、TOB、GM、DKBともにほとんど同様の成績であり、とくに肝臓内濃度がほとんどTraceに近い状態に対して、胆汁への移行が良好なことが注目されるが、本系統の薬剤の胆道感染症の治療成績の不良の原因をどこに求めるか、今後の問題点となろう。

代謝に関しては、我々の薄層クロマトによる実験では、とくに代謝されることなく、排泄される。臨床使用に際して、一般的に我が国では、GM、DKBの使用量は、一日80mg程度であるのに対して、欧米では、GMに関してであるが、1mg/kg~1.7mg/kg、8時間おきの使用が一般的であり¹¹⁾¹²⁾、我々もこの点を考慮に入れて臨床検討を行ない、投与量と投与回数による臨床効果への影響をみたところ、2.0~3.0mg/kg群および3.0~4.0mg/kg投与群のいずれにおいても、1日2回投与群より3回投与群に有効症例が多くみられた。このことは、この種の系統の薬剤を使用するにあたり、化学療法効果の一つの指標となり得よう。副作用に関しては、TOB使用23症例中の各1例に、GOTの上昇と軽度のBUNの上昇例を認めた。本剤の毒性試験では、GMに比較して、腎毒性、聴器毒性が少ないことが報告されており、GMに比較して、従来のGMの使用量よりは増量して臨床使用が可能と考えられる。

結 論

Tobramycin (TOB) について基礎的および臨床的検討を行ない、つぎのような結論を得た。

1) 抗菌スペクトル

Streptococcus, *Sarcina* を除くグラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示した。

2) 病巣由来菌の感受性

黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌等に対して優れた抗菌力を示し、とくに緑膿菌に対しては、GM、DKBより優れた成績であった。

3) 血中濃度および尿中濃度

Moni-trol 血清を Standard とする Cup 法の成績では、50mg 投与群では、30分でピークとなり、平均4.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、100mg 投与群では、同様に 8.3 $\mu\text{g/ml}$ 、200mg 投与群では、投与後1時間にピークとなり、15.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、Dose response を示す成績であった。尿中濃度については、50mg、100mg、200mg 各群ともに投与後30分にピークがあり、それぞれ239.2 $\mu\text{g/ml}$ 、997 $\mu\text{g/ml}$ 、605 $\mu\text{g/ml}$ であった。また6時間間の尿中回収率は、それぞれ65.4%、56.0%および57.5%であった。

4) 臓器濃度

SD 系ラット3匹1群の成績では、20 mg/kg 筋注時の臓器内濃度は、血清、腎、肺、脾、心、筋肉の順に高く、肝、脳では Trace であった。

5) 生体内代謝

TOB 投与後の人尿について生体内代謝を検討した。薄層クロマトグラフィーにより、Ninhydrin による発色および Bioautogram を作製して検討したが、生体内では代謝されないことが判明した。

6) 臨床使用成績

外科系感染症 23 例に使用し、有効 13 例、無効 10 例で、有効率は 57% であった。

投与量と投与回数との関係では、1日2回投与群より、3回投与群のほうが優れた成績であった。副作用に関しては、GOT, GPT, BUN に関し検討し得た範囲では、GOT の上昇を1例に、BUN の軽度の上昇を1例にみた以外には、特記すべき副作用は認められなかった。

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) KOCH, K.F. & J.A. RHOADES: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*: 309~313, 1970
- 3) 石山俊次, ほか: 合成 Cephalosporin C の臨床研究。J. Antibiotics Ser. B 18 (4): 272~281, 1965
- 4) 真下啓明, 三橋 進編集: 耐性と化学療法。
- 5) 新薬シンポジウム Tobramycin 第22回日本化学療法学会抄録集, 昭和49年6月
- 6) 岩本英男, 石山俊次: カップ法による検討。最新医学 27(2): 287~292, 1972
- 7) 石山俊次: Gentamicin—緑膿菌, 変形菌に対する新抗生物質。医学のあゆみ 53 (10): 605, 1965
- 8) 石山俊次, ほか: Gentamicin の臨床研究。Chemotherapy 15 (4): 361, 1967
- 9) 中山一誠: 病巣由来黄色ブドウ球菌の各種抗生剤感受性分布およびそのフェージ型別との関係について。日大医誌 26 (4): 393~419, 1967
- 10) 田中信男, 中村昭四郎: 抗生物質大要。東大出版会
- 11) CHAN, R.A.; E.J. BENNER & P.D. HOEPRICH: Gentamicin therapy in renal failure. *Ann. Intern. Med.* 76: 773~778, 1972
- 12) MCHENRY, M.C.; T.L. GANAN, *et al.*: Gentamicin dosage for renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 74: 192~197, 1971
- 13) 名出頼男, ほか: 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 22 (5): 910~914, 1974
- 14) FALCO, F.G.: Review of bacteriology and pre-clinical studies and clinical pharmacology of gentamicin sulfate. *Therapeutische Umschau Revue thérapeutique Supplementum* 1: 8~16, 1969

STUDIES OF TOBRAMYCIN ON ANTIBACTERIAL ACTIVITY,
ABSORPTION, EXCRETION AND METABOLISM AND
ITS CLINICAL APPLICATION

SHUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO,
SHIGETOMI IWAI, MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE,
IKUHIRO SAKATA, HIROSHI KAWAMURA and HIROKO MIZUASHI
The Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University

Fundamental and clinical studies on tobramycin were investigated and the following results were obtained.

1) Antibacterial spectrum

Tobramycin showed antibacterial activity against both gram positive and negative organisms tested except *Streptococcus* and *Sarcina*.

2) Susceptibility to clinically isolated strains

Tobramycin was well susceptible to strains of *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Its susceptibility to *Pseudomonas aeruginosa* was higher than those of gentamicin and dideoxykanamycin B (DKB).

3) Blood and urinary levels

Blood levels of tobramycin were assayed by cup-plate method using Moni-trol serum as standard solution. Peak blood levels in average were 4.5 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes with administration of 50 mg, 8.3 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes with 100 mg and 15.2 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour with 200 mg, and dose response was observed. Peak urinary levels were obtained 30 minutes after administration of 50 mg, 100 mg and 200 mg, and concentrations were 239.2 $\mu\text{g/ml}$, 997 $\mu\text{g/ml}$ and 605 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Recoveries from urine during 6 hours were 65.4%, 56.0% and 57.5% respectively.

4) Tissue concentrations

Tissue concentrations in three SD strain rats after intramuscular injection of 20 mg/kg were in order of serum, kidney, lung, spleen, heart and muscle. Concentrations in liver and brain were undetectable.

5) *In vivo* metabolism

In vivo metabolism of tobramycin was examined with human urine after administration by techniques of ninhydrin reaction and bioautography on samples obtained by thin-layer chromatography. It revealed that tobramycin was not metabolized *in vivo*.

6) Clinical results

Tobramycin was administered to 23 cases of infections in surgical field. Clinical response was effective in 13 cases and failure in 10 cases with effectiveness of 57%. As far as relationship between clinical response and daily dosage is concerned, the dosage divided in 3 times a day was more effective than the dosage divided in 2 times a day. Only one case of slight elevation of BUN was observed as side effect, and no other side effect or adverse effect on GOT, GPT and BUN was noted.