

外科的感染症に対する Tobramycin の臨床使用経験

藤本 幹夫・上田 隆美・平尾 智
酒井 克治

大阪市立大学医学部第2外科

Tobramycin (以下 TOB) は, *Streptomyces tenebrarius* から分離された新しいアミノ配糖体系の抗生物質で, Nebramycin factor 6 と呼ばれているものである。

TOB は, 緑膿菌に対し Gentamicin の 2~4 倍の抗菌力をもっており, プロテウス属, クレブシエラ属, 大腸菌, 黄色ブドウ球菌に対しても, GM とほぼ同等の抗菌力を有するといわれている。

われわれは, 本剤投与後の血清中濃度, 尿中排泄を検討するとともに, 外科的感染症に使用し, その臨床効果を追跡したので, ここにその結果を報告する。

TOB の血清中濃度および尿中排泄

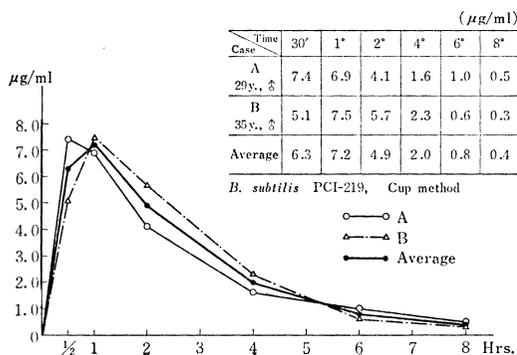
本剤の体液内濃度測定は, トブラマイシン研究会で定められた方法に従った。すなわち, 検定用菌には *Bacillus subtilis* PCI-219 株をもちい, 薄層平板カップ法を実施し, また, Working standard の希釈には, pH 8.0 の 0.1 M Phosphate buffer 液を使用した。

i) TOB 80 mg 筋注後の血清中濃度 (Fig. 1)

健康成人 2 例に, TOB 80 mg を 1 回筋肉内に投与し, その後 30 分, 1, 2, 4, 6 および 8 時間目の血液を採取して, その血清中濃度を測定した。

血清中濃度は, TOB 筋注 30 分後に平均 6.3 $\mu\text{g/ml}$ となり, 1 時間後には平均 7.2 $\mu\text{g/ml}$ の最高値に達した。しかし, その後は漸減して, 2 時間後平均 4.9 $\mu\text{g/ml}$,

Fig. 1 Serum concentration of Tobramycin after a 80 mg single intramuscular injection

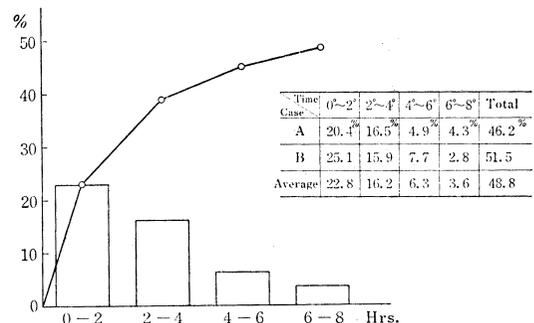


4 時間後平均 2.0 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後平均 0.8 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間後平均 0.4 $\mu\text{g/ml}$ の値がえられた。

ii) TOB 80 mg 筋注後の尿中排泄 (Fig. 2)

同じ健康成人 2 例に TOB 80 mg 筋注後, 2, 4, 6 および 8 時間までの尿を採取して, 尿中排泄率をしらべた。注射後 2 時間目までの尿中排泄率は, 平均 22.8% ともっとも高く, 2~4 時間以内に平均 16.2%, 4~6 時間内に平均 6.3%, 6~8 時間内に平均 3.6% が排泄された。投与後 8 時間目までの排泄率は, 投与量の平均 48.8% であった。

Fig. 2 Urinary excretion of Tobramycin after a 80 mg single intramuscular injection (%)



臨床使用成績

われわれは, 外科的感染症 25 例に TOB を使用して, その効果を検討した (Table 1)。本剤の治療対象となったのは, 緑膿菌あるいは他剤耐性菌による感染症で, そのうちわけは, 術後感染症 19 例 (食道癌胸骨前食道胃吻合部の縫合不全 6 例, 胃癌胃全摘後食道空腸吻合部の縫合不全 5 例をふくむ) のほか, イレウスによる小腸穿孔性腹膜炎, 急性虫垂炎による遺残膿瘍, 胆嚢癌による化膿性胆管炎, 肺癌による膿気胸, 胃切除術後の膀胱炎および火傷後創感染のおおの 1 例であった。これら感染病巣から分離された起原菌は, 緑膿菌単一感染症が 10 例, 大腸菌 5 例, クレブシエラ 2 例, *Citrobacter* が 1 例であり, 緑膿菌とクレブシエラ, 緑膿菌と大腸菌, 緑膿菌と *Enterococcus*, クレブシエラと *Enterobacter* の混合

Table 1 Clinical results of Tobramycin

Case	Age Sex	Body weight (kg)	Disease	Organism (MIC µg/ml)	Sensitivity (Disc)				Tobramycin			Effective- ness	Side effect	Remarks
					GM	SBPC	ABPC	CET	Daily dose (mg/day)	Duration (days)	Total dose (mg)			
1	1 ♂	10.4	Pyelitis after nephrostomy (left congenital hydronephrosis)	<i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56) → disappeared (7th day)	+++	-	-	-	40 in 2 doses lavage 40	10 12	400 480	+	-	Lavage with TOB 40 mg from 6th day
2	4 M ♂	4.25	Leakage of suture line (congenital esophageal atresia)	<i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56) → disappeared (4th day)	+++	++	-	-	20	4	80	++	-	
3	57 ♂	47	Wound infection after extir- pation of intrathoracic thyroid cancer	<i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56) → disappeared (7th day)	+++	-	-	-	80	9	720	+	-	Concomitant use of ABPC
4	46 ♂	46	Leakage of suture line (esophageal cancer)	<i>Klebsiella</i> → persisted	++	+	-	+++	160 in 2 doses	7	1,120	-	-	
5	65 ♀	31	"	<i>Klebsiella</i> → disappeared (5th day)	+++	-	-	++	160 in 2 doses	7	1,120	++	-	
6	67 ♂	49	"	<i>E. coli</i> (3.13) → disappeared (7th day)	+++	++	+++	+++	160 in 2 doses	7	1,120	+	-	
7	71 ♂	47.5	"	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> → disappeared (7th day)	+++ +	-	+++	- ++	160 in 2 doses	9	1,440	+	-	
8	67 ♂	43	"	<i>E. coli</i> → <i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	+++	-	+++	+++	160 in 2 doses	8	1,280	-	-	
9	66 ♂	44.6	"	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> → persisted	+++ +++	++	-	- ++	120 in 2 doses lavage 60	15 30	1,800 1,800	-	-	Wound lavage
10	63 ♂	49.5	Wound infection after gastrostomy (esophageal cancer)	<i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56) → persisted	+++	++	-	-	120 in 2 doses lavage 60	10 20	1,200 1,200	-	-	Wound lavage
11	61 ♀	57	Leakage of suture line after total gastrectomy	<i>Pseud. aeruginosa</i> (0.78) → persisted	+++	-	-	-	160 in 2 doses	10	1,600	-	-	
12	69 ♂	43	"	<i>Pseud. aeruginosa</i> → disappeared (7th day)	+++	+	-	-	160 in 2 doses	7	1,120	+	-	

13	70 ♀	42.5	"	<i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56) <i>Klebsiella</i>	+++ +++	+++ +++	++ ++	- +++	160 in 2 doses	6	960	Unknown	-	Death at 10th day
14	58 ♂	39	"	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> → <i>Klebsiella</i> persisted	+++ +++	+++ -	- -	- -	160 in 2 doses	15	2,400	+	-	
15	64 ♂	43	"	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	+++ +++	++ ++	++ +++	++ +++	120 in 2 doses	7	840	+	-	Pus stopped at 7th day.
16	53 ♀	59	Abscess of abdominal wall after choledochal cystostomy	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> → disappeared (5th day)	+++ +++	++ +++	- +++	- +++	120 in 2 doses	5	600	+++	-	Pus stopped at 3rd day.
17	47 ♀	48.2	Wound infection after rectal amputation	<i>E. coli</i> (6.25) → persisted	+++	+	-	++	120 in 2 doses lavage 60	10	1,200 1,500	-	-	Wound lavage
18	47 ♂	65	"	<i>Pseud. aeruginosa</i> → disappeared (7th day)	++	+	-	-	120 in 2 doses	12	1,440	+	-	
19	32 ♂	56	Wound infection after left ureterolithotomy	<i>Pseud. aeruginosa</i> (0.78) → disappeared (7th day)	+++	+	-	-	160 in 2 doses	8	1,280	+	-	Pus stopped at 7th day.
20	67 ♂	41.7	Pyopneumothorax due to lung cancer	<i>Pseud. aeruginosa</i> (3.13) <i>E. coli</i> (6.25) → persisted	++ +++	++ +++	- ++	- ++	60 lavage 60	18	1,080 1,500	-	-	Intrathoracic lavage
21	58 ♂	48	Cholangitis due to cancer of gall bladder	<i>Citrobacter</i> (1.56) → persisted	+++	+	+++	+	160 in 2 doses	6	960	-	-	
22	38 ♀	30	Perforative peritonitis due to ileus (gastric cancer)	<i>E. coli</i> (3.13) → persisted	++	++	++	++	160 in 2 doses	7	1,120	-	-	Concomitant use of CET
23	30 ♂	68	Residual abscess after appendectomy	<i>E. coli</i> (6.25) → persisted	+++	++	++	++	160 in 2 doses lavage 80	8	1,280 1,200	-	-	Fever subsided, Wound lavage
24	60 ♂	51	Cystitis after gastrectomy	<i>Pseud. aeruginosa</i> → disappeared (7th day)	+++	+	-	-	80	7	560	+	-	
25	53 ♂		Infectious burn of left leg	<i>Pseud. aeruginosa</i> (0.78) → disappeared (5th day)	++	+	-	-	80	12	960	++	-	Dryness of wound after 3 days

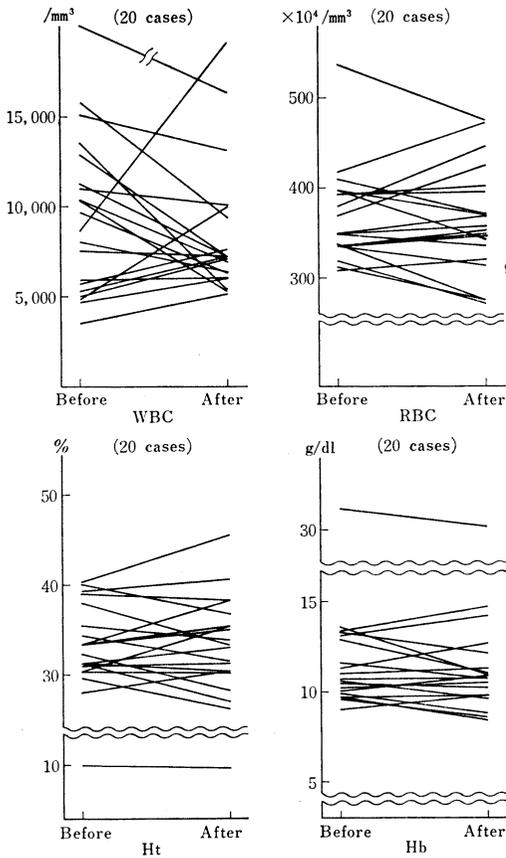
* Effectiveness: +++ excellent, ++ good, + fair, - poor

Table 2 Susceptibility of clinical isolated strains to Tobramycin

Organism	No. of strains	MIC to TOB ($\mu\text{g/ml}$)				
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
<i>P.s. aeruginosa</i>	16 (9)**	3	5	1		
<i>E. coli</i>	6 (4)			2	2	
<i>Klebsiella</i>	6 (0)					
<i>Citrobacter</i>	1 (1)		1			

※(): Number of strains tested
MIC to TOB.

Fig. 3 Hematology



感染が7例あった。これら起因菌に対する TOB の MIC を日本化学療法学会標準法にて測定した結果は、Table 2 のとおりである。緑膿菌9株の MIC は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、本剤が緑膿菌に強い抗菌力を有することがうかがわれる。

TOB の1日投与量は、小児の場合4~5 mg/kg、成

Fig. 4 Blood chemistry

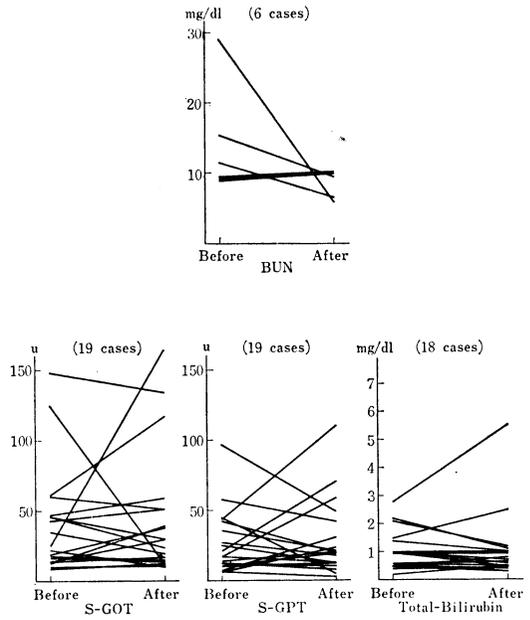
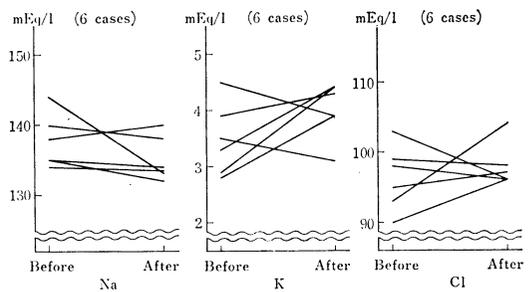


Fig. 5 Serum electrolytes



人の場合 60~160 mg とし、これを1日1~2回にわけて筋肉内に投与した。投与期間は、最短4日から最長18日間である。なお、菌の消失がみられなかった症例に対しては、本剤をもちいて創部の洗浄を行なったこともある。

臨床効果を判定するにあたっては、薬剤投与後3日以内に臨床症状および菌の消失したものを著効、5日以内の場合を有効、7日以内の場合をやゝ有効とし、それ以外の場合は無効とした。これによる判定結果は、著効1例、有効3例、やゝ有効10例、無効10例、不明1例となった。不明1例をのぞく24例中14例が有効と判定されたので、有効率は58.3%となる。

無効例を検討してみると、高度の縫合不全が持続しているもの、癌などの重篤な基礎疾患の上に感染が重複していたものが多い。このような症例では、TOB 投与に

よって一時的に菌が創から消失しても、投与を中止すると、ふたたび菌が出現してきた。

TOB 使用前後に実施した臨床検査について、一般血液検査を Fig. 3 に、腎・肝機能検査を Fig. 4 に、血清電解質を Fig. 5 に示した。アミノ配糖体系抗生物質の副作用として、第8脳神経障害や腎障害がいわれているが、第8脳神経障害と思われる症例はなく、また、例数は少ないが Fig. 4 の BUN のように、腎障害を思わせる症例もなかった。ただ、S-GOT, S-GPT の上昇を示した症例が2例；症例9 (25→164, 17→59)、症例18 (61→117, 44→110) にみとめられたが、これらは手術後の血清肝炎によるもので、TOB によるものとは考えられない。その他、一般血液検査、血清電解質検査でも著変をみとめなかった。このように、われわれの経験した25例のなかには、副作用のみとめられた症例は1例もない。これは、TOB の投与期間を10日前後に限り、それ以後は、創部洗浄などの方法に変更したためと考えられる。

ま と め

1) TOB 80 mg 筋注後の血清中濃度は、1時間後にピーク値平均 7.2 $\mu\text{g/ml}$ に達し、2時間後平均 4.9 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と漸減していた。

2) TOB 80 mg 筋注後の尿中には、2時間以内に投与量の平均 22.8% が排泄され、投与後8時間までには平均 48.8% が排泄された。

3) 外科的感染症25例に TOB 1 日量 60~160 mg の筋肉内投与を行なったところ、不明1例をのぞく24例中14例が有効、10例が無効と判定され、副作用は1例にも

みとめられなかった。

(白羽教授の御校閲を感謝する。本論文の要旨は、昭和49年6月29日、第22回日本化学療法学会総会において誌上発表した。)

文 献

- 1) 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
- 2) BRUSCH, J.L.; M. BARZA, M.G. BERGERON & L. WEINSTEIN: Cross-resistance of *Pseudomonas* to gentamicin and tobramycin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1: 280~281, 1972
- 3) DAMASO, D. & M. MORENO-LÓPEZ: Study on *in vitro* activity of the antibiotics, tobramycin and gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. J. Antibiotics 26: 233~237, 1973
- 4) MEYER, R.D.; L.S. YOUNG & D. ARMSTRONG: Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Microbiol. 22: 1147~1151, 1971
- 5) TRAUB, W.H. & E.A. RAYMOND: Evaluation of *in vitro* activity of tobramycin as compared with that of gentamicin sulfate. Appl. Microbiol. 23: 4~7, 1972
- 6) WELLES, J.S.; J.L. EMMERSON, W.R. GIBSON, R. NICKANDER, N.V. OWEN & R.C. ANDERSON: Pre-clinical toxicology studies with tobramycin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 25: 398~409, 1973

CLINICAL EXPERIENCE WITH TOBRAMYCIN FOR INFECTIONS IN SURGICAL FIELD

MIKIO FUJIMOTO, TAKAMI UEDA, SATOSHI HIRAO and KATSUJI SAKAI

The Second Department of Surgery, Osaka Municipal University, School of Medicine

1) Tobramycin attained the peak serum level of 7.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ on an average at one hour after intramuscular injection of 80 mg. The average serum level was 4.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2 hours after intramuscular injection, 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 4 hours, 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 hours, and 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 8 hours.

2) The average excretion into urine was 22.8% in 2 hours after 80 mg intramuscular injection and 48.8% in 8 hours.

3) Tobramycin was intramuscularly given to 25 patients with infections in surgical field. The daily dosage was 60~160 mg. The result was effective in 14 cases, and ineffective in 10 cases. One case dropped out from the study.

4) No sideeffect was seen in any case.