

## 胆道感染を中心とした外科的感染症における Tobramycin の基礎的, 臨床的検討

許斐 康熙・山本 裕士・江頭 啓介  
川内 義人・古沢 悌二・久次 武晴  
九州大学医学部第一外科学教室  
(主任: 西村正也教授)

### 1 はじめに

胆道感染症に対する化学療法は, 他の感染症の治療とくらべて, かならずしも満足すべき結果が得られていない場合が多い。これは, 胆嚢炎, 胆管炎の発生機序が, 細菌感染だけを第一義的なものとするものでなく, Chemical irritant の存在や<sup>1,2)</sup>, 胆汁の胆管内逆流<sup>3)</sup>, アレルギー<sup>4-7)</sup>など多くの要素が含まれているという面もあるからであろう。また, いっぽうでは, 胆汁中より多く検出される *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌に対し, 強い抗菌力を有する抗生物質が少ないこと, また, 耐性菌の問題などもあって, 大きな制約があることも見逃せない事実である。

新アミノグリコシド系抗生物質 Tobramycin (TOB) は, これらのグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有し, かつ, 従来のアミノグリコシド系の抗生物質にくらべて副作用も少ないことが知られている<sup>8)</sup>。

われわれは, 胆道感染症を主体とした外科的感染症に本剤を使用して, その基礎的, 臨床的效果を検討したので, 報告する。

### 2 基礎的検討

#### 1) TOB の血清中濃度

方法:

過去 48 時間以上抗生物質の投与を受けていない成人

患者 4 例に, TOB 80 mg を早朝空腹時筋肉内投与し, 投与後 1/2, 1, 2, 6, 24 時間後に採血を行なって, TOB の血清中濃度を測定した。

血清中濃度の測定法は, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた Disc 平板法を用い, 標準溶液は, モニトロール血清に TOB 標準液 (1,000  $\mu\text{g/ml}$ ) を希釈し, 必要

Fig. 1 Mean serum and bile levels observed after a single intramuscular injection of 80 mg of Tobramycin

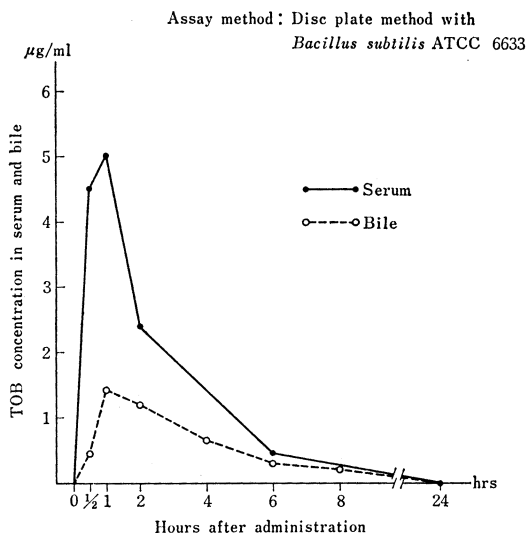


Table 1 Serum levels observed after a single intramuscular injection of 80 mg of Tobramycin (TOB)

Case Number	TOB concentration in serum ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	0.5	1	2	6	24 hr.
1	3.86	4.01	2.77	/	/
2	6.64	8.66	2.88	/	/
3	4.58	4.31	1.87	<0.31	0
4	3.01	3.26	2.12	0.58	0
Mean $\pm$ SD	4.52 $\pm$ 1.34	5.06 $\pm$ 2.11	2.41 $\pm$ 0.43	0.45 $\pm$ 0.13	0

Table 2 Bile levels observed after a single intramuscular injection of 80 mg of Tobramycin (TOB)

Case Number	TOB concentration in bile ( $\mu\text{g/ml}$ )							Bile volume (ml/24hr.)	Total excretion of TOB (mg/24hr.)	Recovery of TOB for 24hr.(%)
	0.5	1	2	4	6	8	24 hr.			
1	1.44	2.09	1.75	0.84	0.27	0.17	0	470	0.117	0.146
2	0.13	1.36	0.94	0.85	0.50	0.22	/	645	0.114	0.143
3	0.32	2.10	1.25	0.38	<0.21	<0.21	0	492	0.083	0.104
4	0	<0.21	0.81	0.45	<0.21	<0.21	0	489	0.108	0.135
Mean $\pm$ SD	0.47 $\pm$ 0.52	1.44 $\pm$ 0.77	1.19 $\pm$ 0.36	0.63 $\pm$ 0.22	0.30 $\pm$ 0.12	0.20 $\pm$ 0.02	0	524 $\pm$ 70.37	0.106 $\pm$ 0.014	0.132 $\pm$ 0.017

な稀釈濃度系列を作成して用いた。

結果：

Table 1 ならびに Fig. 1 に示すように、TOB の血清中濃度は、80 mg を筋肉内投与後30分で  $4.52 \pm 1.34 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後には  $5.06 \pm 2.11 \mu\text{g/ml}$  と最高値を示し、その後、次第に濃度を減じて、6 時間後には  $0.45 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$  となり、24 時間後には 0 となった。

## 2) TOB の胆汁中濃度

方法：

胆道疾患の成人患者で、総胆管ドレナージを留置し、術後 1 週間以上を経過して、過去少なくとも 48 時間以上抗生物質の投与を受けず、かつ、高度の肝機能障害がなくて、1 日肝胆汁排泄量 400 ml 以上の症例 4 例を選んで行なった。すなわち、早朝空腹時に TOB 80 mg を筋肉内投与し、投与後 1/2, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後の肝胆汁を平均 1 回 10 ml 採取し、各々の胆汁中 TOB 濃度を測定した。

胆汁中 TOB 濃度測定法は、血清中濃度測定法に準じて Disc 平板法を用いたが、標準溶液の作成には 0.1 M 磷酸緩衝液 (pH 8.0) を用いた。

なお、24 時間中に総胆管ドレナージを通じて胆汁中に排泄された TOB の総量を計算して、胆汁中に排泄された TOB の回収率としたが、これは、あくまでも Par-

tial drainage であるので、回収率を推定し得るにすぎない。

結果：(Table 2, Fig. 1)

TOB 投与後、胆汁中においても、血清中と同様、1 時間で最高値に達したが、その値は血清中濃度ほど高くなく、 $1.44 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$  にとどまった。その後、次第に胆汁中濃度は減少し、4 時間で  $0.63 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間では血清同様 0 になった。しかし、その減少カーブは血清ほど急激でなく、ゆるやかな濃度減少の勾配がみられた。また、Table 1, 2 を比較してみると、胆汁中の排泄は血清にくらべてバラツキが非常に大きい。しかも、24 時間に胆汁中に排泄された TOB の回収率は、 $0.132 \pm 0.017\%$  ときわめて低かった。

## 3) 分離菌の感受性分布

方法：

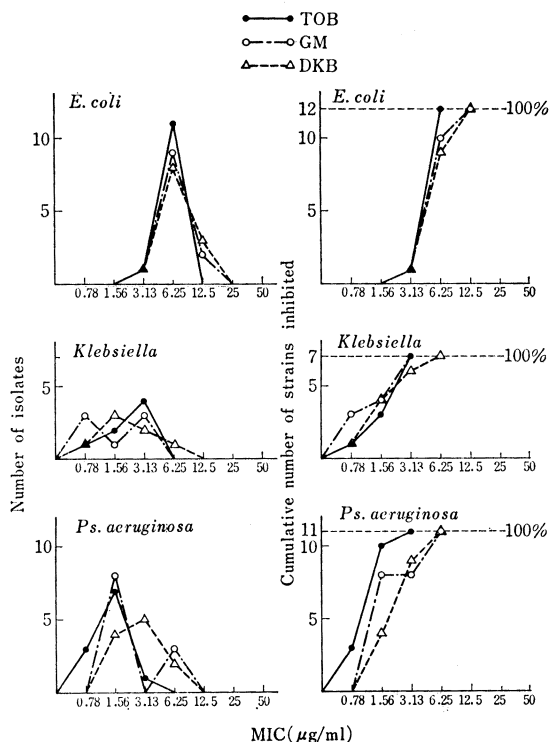
胆汁あるいは他の病巣からの分離菌のうち、*E. coli* 12 株、*Klebsiella* 7 株、*Ps. aeruginosa* 11 株の計 30 株について、TOB ならびに他のアミノグリコシド系抗生物質 Gentamicin (GM)、Dideoxy-kanamycin B (DKB) の感受性試験を行なった。

抗菌力の測定法は、日本化学療法学会感受性試験標準法による寒天平板稀釈法を用い、最小発育阻止濃度 (MIC) をもって抗菌力とした。

Table 3 Comparison of susceptibility of 30 clinical isolates to Tobramycin (TOB), Gentamicin (GM) and DKB

Organism	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	TOB			1	11					
	GM			1	9	2				
	DKB			1	8	3				
<i>Klebsiella</i>	TOB	1	2	4						
	GM	3	1	3						
	DKB	1	3	2	1					
<i>Ps. aeruginosa</i>	TOB	3	7	1						
	GM		8		3					
	DKB		4	5	2					

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates



結果：

Table 3, Fig. 2 にみられるように、MIC 別分離頻度ならびにその累積カーブからみると、*E. coli*, *Klebsiella* に対する抗菌力は、TOB, GM, DKB の3剤についてほぼ同様であるが、*Ps. aeruginosa* に対しては、TOB は明らかに GM, DKB より感受性がすぐれていた。

### 3 臨床的検討 (Table 4)

TOB の臨床的効果を検討するため、胆道感染症 8 例、敗血症 1 例、肛門膿瘍 1 例、術後肺合併症 4 例、術後感染予防 1 例の、いずれも腎機能障害をともなわない症例計 15 例を対象として、本剤を使用した。

投与方法は、1 回 80 mg、1 日 1～2 回筋肉内投与とし、起炎菌を検出できた症例については、TOB 投与前、投与中、投与後の菌の消滅ならびに交代の状況を追跡した。

効果の判定は、細菌学的効果と臨床的効果に分け、前者は起炎菌が消滅したか否かを検討し、後者は臨床的に解熱、白血球減少、創分泌物の減少などの他覚的症状の改善や、自覚的症状の改善を基準として判定した。

成績は、胆道感染症の 8 例中有効 3 例、やや有効 2 例、無効 2 例、不明 1 例であるのに対し、他の外科的感染症

7 例では、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例であって、この判定は細菌学的効果の判定とほぼ一致した (Table 5)。

ここで効果不明とある症例は、症例 8 で、胆石症術後、重篤な胆管炎から緑膿菌敗血症となり、あらゆる抗生物質が試みられて、最後に GM, PL-B, TOB が有効であり、軽快したが、これらのどの抗生物質が有効であったか判定に苦しむ症例である。

副作用については、TOB 投与前、中、後の血液一般、血液生化学的検査を行なって検討したが、とくに、貧血、肝機能障害をきたした症例はなく、アミノグリコシド系抗生物質の重要な副作用としての腎障害もみられなかった。ただ 1 例にだけ、前述の症例 8 において、TOB 使用後数日を経過して難聴が出現し、約 1 週間持続したが、自然に回復したという経験がある。しかし、この症例は、TOB の使用直前に、GM, PL-B などの投与を受けているので、この難聴が TOB に由来するものか否かは断定できない。

### 4 考 案

新アミノグリコシド系抗生物質 Tobramycin は、グラム陽性菌および陰性菌、とくに緑膿菌、変形菌、*Klebsiella*, *E. coli* などに対し優れた抗菌力を有する抗生物質であるといわれている。本剤を用いたわれわれの基礎的検討では、血清中への移行は満足すべき結果が得られたが、胆汁中への排泄は、他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に低く、最高値  $1.44 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$  にとどまり、しかも個体差が大きかった。この個体差については、TOB の胆汁中濃度は肝機能、胆汁の流出状態などによって左右され、大きく変動するためであろうと考えられるので、胆道感染症に対する臨床効果も症例によって差が生じ得ることがうかがわれる。しかしながら、グラム陰性桿菌、とくに *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella* などに対する感受性分布 (Table 3, Fig. 2) から考えてみると、この程度の胆汁中濃度でも、投与方法を検討すれば、胆道感染症に対しても充分治療効果を期待できる場合があると考えられた。

胆汁中に排泄された TOB の回収率が  $0.132 \pm 0.017\%$  ときわめて低い値を示したことから、大半の TOB が腎より排泄されるものと考えられ、ほかのアミノグリコシド系抗生物質でもいわれているように、腎障害がある患者に使用する場合、充分留意しなければならないことを示唆している。

このような基礎的検討をもとに行なった臨床症例の検討では、とくに胆道感染症に的をしぼって検討してみたが、ほかの一般外科的感染症でみられたような著効

Table 4 Clinical evaluation of fifteen cases treated with Tobramycin (TOB)

No.	Age & weight (kg)	Sex	Diagnosis	Basal disease	TOB Administration		Material	Isolated organism*				Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	
					Daily dose(mg)	Total dose(mg)		Before treatment	During treatment	After treatment					
1	67	53	F	Biliary tract infection	Recurrent hepatolithiasis	80 X 1 80 X 2	11 3	1,360	Bile	<i>Pseud. aeruginosa</i> (0.78)	<i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56) <i>E. coli</i> (6.25) <i>Enterococcus</i> <i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56)	<i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56) <i>E. coli</i> (-) <i>Pseud. aeruginosa</i> (1.56) <i>E. coli</i>	Organisms not disappeared	Fair	None
2	22	43.5	F		Cholelithiasis	80 X 2	7	1,120	Bile	<i>Klebsiella</i>	(-)	(-)	Disappeared	Good	None
3	49	46.4	M		Colon cancer & Cholecystitis	80 X 2	3	480	Bile	<i>Klebsiella</i>			Unknown	Fair	None
4	69		M		Cholelithiasis	80 X 1 80 X 2	3 4	880	Bile	<i>Klebsiella</i>			Unknown	Good	None
5	39		M		Gastric ulcer	80 X 2	6	960	Pus	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> (6.25)	<i>E. coli</i>	Not disappeared	Poor	None
6	64	44.7	F		Cancer of papilla duodeni	80 X 1	4	320	Bile	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Staph. aureus</i>			Not disappeared	Poor	None
7	31		F		Intrahepatic biliary cyst	80 X 1 80 X 2	9 6	1,680	Pus	<i>E. coli</i> (3.13) <i>Klebsiella</i> (1.56)	<i>E. coli</i> (3.13) <i>Klebsiella</i>	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>Staph. aureus</i>	Not disappeared	Poor	None
8	51	60	M		Cholelithiasis & Leukemia	80 X 2	12	1,840	Blood	<i>Pseud. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>			Unknown	Good	None
9	59	37	M		Ileus	80 X 2	4	640	Bile Pharynx	<i>Pseud. aeruginosa</i>			Unknown	Unknown	Hypacusis
10	48	53.2	M		Fistula ani completa	80 X 2	4	640	Blood	Failed to identify			Unknown	Good	None
11	61	45	F		Liver cirrhosis & Rupture of oesophageal varices	40 X 2 80 X 2	4.5 6	1,320	Sputum	<i>Pseud. aeruginosa</i> (0.78) <i>Klebsiella</i> (3.13) <i>Bacterium anitratum</i> <i>Haemophilus</i>	(-) (-) (-) (-)	(-) (-) (-) (-)	Disappeared Disappeared	Excellent Good	None None
12	24	41	F		Myasthenia gravis	80 X 2	8	1,280	Sputum	<i>Pseud. aeruginosa</i> (0.78) <i>Haemophilus</i>	(-) (-)	(-) (-)	Disappeared	Excellent	None
13	63	56.5	M		Lung cancer	80 X 1 80 X 2	5 6	1,360	Thoracic secretion	<i>Pseud. aeruginosa</i>			Not disappeared	Poor	None
14	57	54	M		Lung cancer	80 X 2	7	1,120	Thoracic secretion		(-)	(-)	Unknown	Fair	None
15	22	55.3	M		Appendicitis	80 X 1 80 X 2	1 4	720					Unknown	Fair	None

\* ( ) : number means MIC

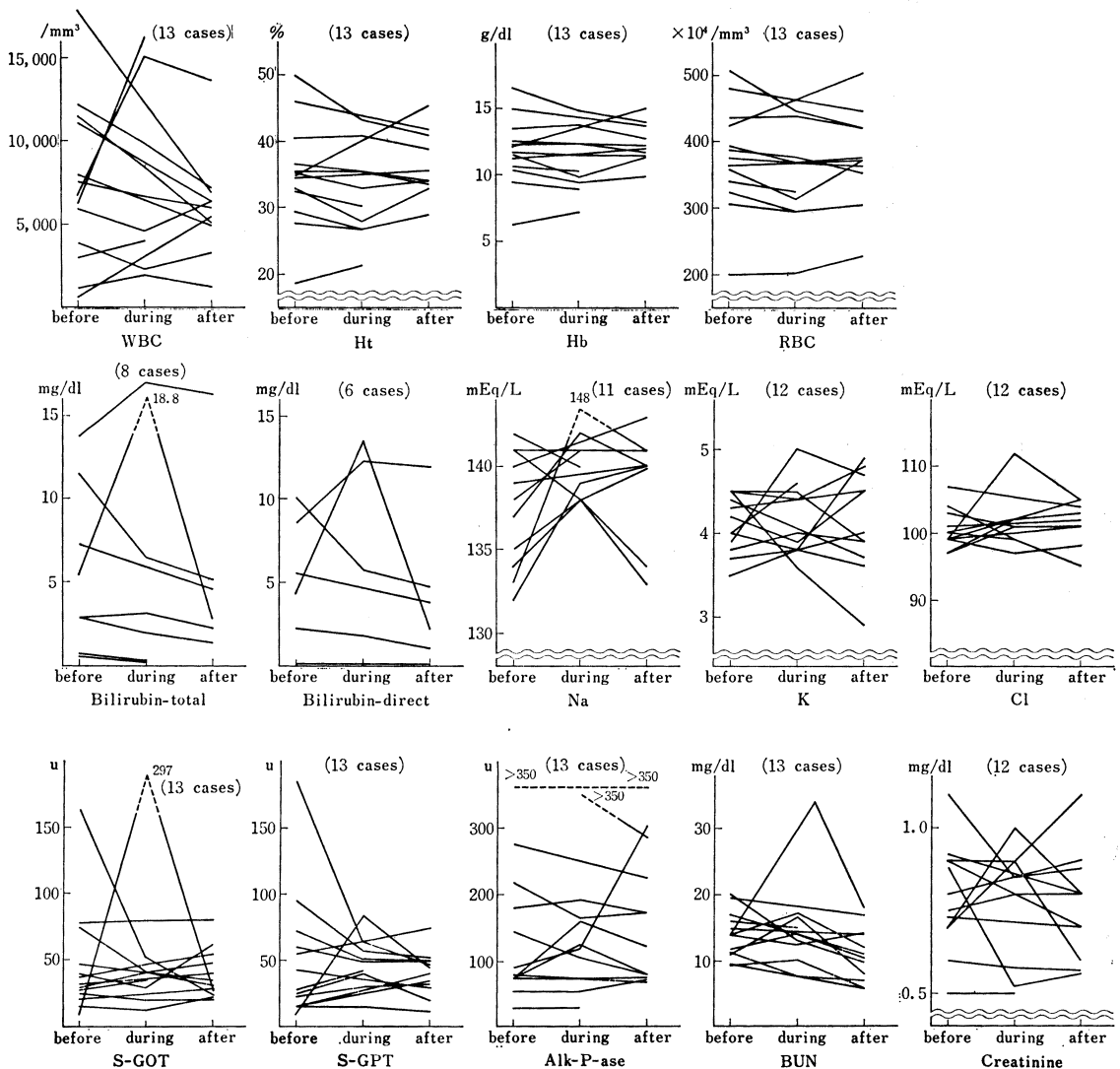
(-) : means disappearance of previously existed organisms.

Table 5 Clinical evaluation of Tobramycin

Infection	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Biliary tract infection	8		3	2	2	1
Sepsis	1		1			
Postoperative pneumonia	4	1	1	1	1	
Periproctal abscess	1	1				
Prophylaxis of postoperative infection	1			1		
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
(%)*		(14)	(36)	(29)	(21)	

\*exclude one unknown case

Fig. 3 Clinical laboratory findings before, during and after administration of Tobramycin



例は得られなかった。しかしながら、胆道感染症にも有効例が数例においてみられたことは、胆道感染症の化学療法は、抗生物質の胆汁内濃度だけで左右されるべきものでなく、血清中濃度も関与するであろうことを示唆している。また、細菌学的効果と臨床的效果の一致が、胆道感染症においてもみられることは、胆道炎の発生機序に感染の果たす役割が依然として重要であることを意味し、興味深いことと考える。

TOBの使用に際する副作用については、腎障害、肝障害、血液成分の障害などはほとんどみられず、耳毒性についても、TOBに由来するか否か不明であるが、1例に一過性の難聴をきたしたのみであった。したがって、本剤は、適切な使用を行えば、一般外科的感染症のみならず、他抗生物質に抵抗する胆道感染症、とくにグラム陰性桿菌感染症に対しても充分治療効果が期待できるものと考えられる。

## 5 結 語

1) 新アミノグリコシド系抗生物質 Tobramycin を、胆道感染症 8 例、その他の一般外科的感染症 7 例に使用し、その基礎的、臨床的效果の検討を行なった。

2) 血清中濃度は、TOB 80 mg 筋注後 1 時間で最高値  $5.06 \pm 2.11 \mu\text{g/ml}$  に達し、24 時間後 0 となった。

3) 肝胆汁中濃度は、TOB 80 mg 筋注後 1 時間で最高値  $1.44 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$  に達し、24 時間後 0 となった。また、肝胆汁中からの回収率は  $0.132 \pm 0.017\%$  ときわめて低かった。

4) 検出された 30 株の菌の感受性分布では、TOB は *Ps. aeruginosa* に対して明らかに GM, DKB より優れた抗菌力を示した。

5) 胆道感染症 8 例の臨床効果は、有効 3、やゝ有効

2、無効 2、不明 1 例であり、一般外科的感染症 7 例では、著効 2、有効 2、やゝ有効 2、無効 1 例であった。

6) 副作用としてはみるべきものはない。

## 文 献

- 1) ARONSOHN, H.G. & E. ANDREWS: Experimental cholecystitis. *Surg. Gyn. Obst.* 66: 748~768, 1938
- 2) GATCH, W.D.; J.S. BATTERSBY & K.G. WAHIM: The nature and treatment of cholecystitis. *J.A. M.A.* 132: 119~121, 1946
- 3) BIGGARD, J.D. & C.P. BAKER: Studies relating to the pathogenesis of cholecystitis, cholelithiasis and acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 112: 1006~1034, 1940
- 4) 三宅 博, 鍛塚登喜郎, 中村義彦, 松尾博之, 為末紀元, 小玉益生, 小笹剛一, 村越敏男, 吉牟田直: 胆石生成機序に関して一特に WELCH 菌を中心として一。最新医学 14: 3088~3102, 1959
- 5) 松尾博之: ウェルシュ菌毒素によるアレルギー性胆嚢炎の発生機序に就て。医学研究 28: 1038~1056, 1958
- 6) 川島東策: 胆石症の研究, 特に胆嚢炎発生機序に関する臨床的並びに実験的研究。日外会誌 64: 653~673, 1963
- 7) 松倉三郎: 胆嚢炎の臨床的並びに実験的研究。日外会誌 57: 703~705, 1956
- 8) BRUMMETT, R.E.; D. HIMES, B. SAINÉ & J. VERNON: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. *Arch. Otolaryng.* 96: 505~512, 1972

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF TOBRAMYCIN IN THE  
FIELD OF BILIARY TRACT INFECTIONS AND  
OTHER SURGICAL INFECTIONS

KOHKI KONOMI, HIROSHI YAMAMOTO, KEISUKE EGASHIRA,  
YOSHITO KAWAUCHI, TEIJI FURUSAWA and TAKEHARU HISATSUGU

First Department of Surgery, Faculty of Medicine Kyushu University

(Director: Prof. MASAYA NISHIMURA)

Tobramycin, a new type of aminoglycoside antibiotic, showed an excellent susceptibility against gram negative organisms such as *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Pseudomonas*, especially to the last one.

Serum and bile levels observed after a single intramuscular injection of 80 mg of tobramycin reached to the maximum value of  $5.06 \pm 2.11$   $\mu\text{g/ml}$  and  $1.44 \pm 0.77$   $\mu\text{g/ml}$  after 1 hour of administration respectively.

Clinical evaluation revealed to be effective to the general surgical infections and also expected sufficient therapeutic effect to the biliary tract infections.

No significant side effects due to the drug were encountered in a total of 15 patients.