

## Tobramycin の臨床成績

宍戸 仙太郎

東北大学泌尿器科学教室

鈴木 富夫・加藤 正和

仙台社会保険病院泌尿器科

石崎 允・門間 弘道

同 腎センター

泌尿器科領域における感染症は、とくに尿路通過障害のある場合や尿量の減少している場合、さらにカテーテル留置のある場合などにはその治療に困難を感ずることがしばしばである。また、グラム陰性桿菌による感染が大多数を占めることから、この方面に有効な薬剤の開発は泌尿器科医が両手をあげて賛意を表すところであるといえる。

今回、Aminoglycoside 系抗生物質 Tobramycin を使用する機会を得、急性腎盂腎炎を主とする13症例に使用し、また腎不全患者と手術後症例において血中濃度を測定したので報告する。

## 血 中 濃 度

Tobramycin 80 mg 筋注後の血中濃度を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする平板カップ法により、標準 TOB を 1/15 M Phosphate buffer (pH 6.4) に人血清 20% を加えて作成した標準曲線を用いて測定した。

対象は Table 1 に示した6例であり、症例12, 13の2例は後に Table 3 に示す術後の患者で、症例14以下の4例は当腎センターで管理中の慢性腎不全患者である。

症例12, 13の測定は Tobramycin 注射開始後それぞれ14日目と10日目に行なわれた。症例14では測定前日と前々日、症例15では測定前4日間 Tobramycin 1日 80 mg 注射が行なわれた。症例17では前日 80 mg, 前々日 40 mg の Gentamicin 注射が行なわれており、測定前に抗生剤投与がなかったのは症例16だけである。また、症例14は透析管理は受けておらず、症例16は前日まで5日間腹膜灌流による透析を受けている。

症例14, 16, 17の血中濃度のピークは注射後1時間に認められ、症例12, 13, 15では30分の測定開始時に最高値を示した (Fig. 1)。

しかし、それぞれの症例の最高血中濃度には大きなばらつきが認められ、最高 7.8  $\mu\text{g/ml}$  から最低 1.6  $\mu\text{g/ml}$  を示した。これは測定前日またはそれ以前に投与し

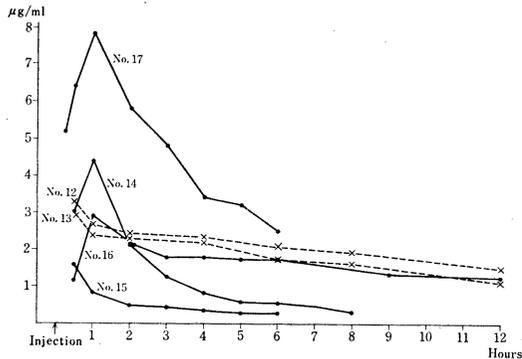
Table 1 Cases who were measured blood levels of Tobramycin

No.	Case	Age, Sex	B.W. (kg)	Dose (mg/kg)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	C. creat. (ml/min.)	PD or HD*	Used antibiotics before	
									1 day before	2 days before
12	T.K.	72 m	48	1.67	14.6	1.0		(-)	TOB 80 mg	TOB 80 mg
13	W.K.	59 f	54	1.48	14.6	1.1		(-)	"	"
14	K.N.	31 f	46	1.73	32.7	1.7	35.9	(-)	"	"
15	N.H.	64 m	55	1.46	50.6	9.4	4.66	P.D.	"	"
16	O.C.	41 f	57	1.42	49.1	12.8	3.2	(-)	(-)	(-)
17	I.Y.	52 f	41	1.95	53.2	11.4	7.36	H.D.	GM 80 mg	GM 40 mg

\* P.D.: Peritoneal dialysis

H.D.: Hemodialysis

Fig. 1 Blood levels after 80 mg injection of Tobramycin



た抗生物質の影響によるものと考えられる。症例15が低値を示したのは体重 kg 当りの投与量が少ないためであろうが、腹膜透析によって血中濃度上昇が抑制されるという理由のほうが大きいと考えられる<sup>3)</sup>。最高血中濃度を示した症例17は、測定前日に Gentamicin 80 mg 投与を受けているとともに、体重 kg 当りの投与量が最高値であった。症例14も高値を示したが、同様の理由によると思われる。

症例12, 13の最高血中濃度が、10日以上連続投与にもかかわらず低値を示したが、これと少し似た成績を示す報告<sup>2)</sup>もみられた。

症例17の減衰曲線が急勾配を示したのは血液透析によるものと思われる、症例14のそれは Ccreat. 値の良好な症例であるためと考えられた。症例12, 13の減衰曲線が腎不全患者症例16とはほぼ同様のカーブを示しているが、症例12では24時間値 0.12 µg/ml であった。これは測定前に13日間および9日間にわたり、両例ともそれぞれ 1,600 mg, 1,200 mg の本剤の投与を受けており、体内蓄積とともに排泄遅延をきたしているものように思われた<sup>3)</sup>。

症例16では、測定の前に抗生物質投与がなく、また注射後も透析療法が行なわれていないので、腎不全患者における正確な血中濃度を示していると思われる。最高血中濃度が 2.9 µg/ml で、6時間値はその約2/3にあたる 1.8 µg/ml, 12時間は約半量の 1.25 µg/ml であった。

### 抗 菌 力

今回の患者から分離し同定した細菌16株について、その感受性を検討した。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希釈法による。16株中15株はグラム陰性桿菌であり、*Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* が主体であった。その成績は Table 2 のとおりであり、Tobramycin の抗菌力は、DKB より低い MIC

Table 2 Antibacterial activity of TOB, GM and DKB against various strains of bacteria

Organism	MIC (µg/ml)		
	TOB	GM	DKB
<i>E. coli</i>	6.25	6.25	6.25
<i>E. coli</i>	3.13	3.13	6.25
<i>Citrobacter</i>	6.25	3.13	3.13
<i>Klebsiella</i>	3.13	3.13	1.56
<i>Klebsiella sp.</i>	6.25	3.13	12.5
<i>Proteus vulgaris</i>	12.5	6.25	>100
"	50	12.5	100
"	12.5	6.25	50
<i>Proteus rettgeri</i>	3.13	12.5	6.25
<i>Pseudomonas sp.</i>	0.78	3.13	1.56
"	1.56	3.13	1.56
"	1.56	3.13	1.56
"	1.56	6.25	6.25
"	1.56	1.56	1.56
"	3.13	6.25	6.25
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	25	25	50

TOB: Tobramycin, GM: Gentamicin, DKB: Dideoxykanamycin B

を示すものが多く、Gentamicin とはほぼ同様の成績であったが、*Pseudomonas* については Gentamicin, DKB に比し優れた抗菌力を示した。

### 臨 床 成 績

昭和48年10月から昭和49年4月までに仙台社会保険病院泌尿器科に入院した患者のうち、尿路感染症患者の13例に使用した。その多くは基礎疾患を有し、単純な感染症は1例だけであった。

投与方法は1回 80 mg 1日2回筋注を原則とし、症状が軽快してからは1日 80 mg 筋注1回とした場合もあった。

投与日数は最低4日、最高16日であった。

効果判定は、対象がカテーテルの留置、尿路変更などを有している複雑な尿路感染症であること、および嚴重な無菌的採尿が困難であったことなどの理由から、尿中細菌の消失を目標とすることに無理があると考えられた。したがって、臨床所見すなわち体温、末梢血中白血球数、尿所見を主とし、尿中細菌の消長は参考とし、さらに自覚症状や基礎疾患などを勘案して判定した。

その結果は Table 3 のとおりであり、著効4例、有

Table 3 Clinical results of urinary tract infections with Tobramycin

No.	Case	Age, Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Basal disease	Catheter	Operation	Organism Premedication	TOB MIC (µg/ml)	Organism Postmedication	mg/day	Dosage		Symptom			Result	Side effect					
												Days	Total dose	Fever Pre-	Fever 3 days after Post-	Leucocytosis Pre-			Leucocytosis Post-	Pyuria Pre-	Pyuria Post-		
1	S.M.	23 f	52	Cystitis recidiv.	Rt. ureteral stone	-	-	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	6.25	-	160	4	640 mg	-	-	-	++	-	Excellent	-			
2	K.T.	23 f	46	Acute pyelonephritis	None	-	-	Unknown		-	80 160	1 5	880	++	-	++	-	++	-	Good	-		
3	T.K.	26 m	73	"	Bilateral calculi stone	-	-	<i>Klebsiella</i>	6.25	-	160 80	5 2	960	++	-	-	+	-	±	-	Excellent	-	
4	O.Y.	64 m	41	"	Bladder tumor	Urethral	-	<i>Pseudomonas</i>	1.56	Unknown	160	5	880	++	-	++	-	++	-	±	-	Excellent	-
5	S.T.	54 m	54	"	Hypertrophy of prostate	"	-	<i>Pseudomonas Citrobacter</i>	0.78 6.25	Unknown	160 80	9 7	2000	+++	-	+	-	-	±	-	Good	-	
6	K.S.	47 f	47.5	"	Contracted bladder	"	-	<i>Pseudomonas</i>	1.56	<i>E. coli</i>	160	8	1280	+++	-	++	-	++	-	±	-	Good	-
7	M.K.	64 f	63	"	Neurogenic bladder	"	-	<i>Pseudomonas</i>	1.56	<i>Pseudomonas</i>	160	8	1280	++	-	++	-	++	-	±	-	Good	-
8	A.T.	71 f	56	"	Bladder tumor	Bilateral ureteral	Bilateral ureterocutaneousostomy	<i>Proteus vulg.</i> <i>Proteus rettgeri</i>	12.5 3.13	<i>Proteus vulg.</i>	160	5	800	+++	-	-	-	++	-	-	-	Fair	-
9	W.E.	66 m	50	"	"	"	"	<i>Arizona</i>		<i>Edwardiella</i>	160	4	640	+++	-	++	-	+	-	-	-	Good	-
10	N.H.	60 m	42.5	"	"	-	Bilateral uretero-sigmoidostomy	<i>Streptococcus anitae</i> <i>anaeroboliticus</i>	25	<i>Klebsiella</i>	80 160	1 11	1840	++	-	++	-	+	-	±	-	Fair	-
11	Y.Y.	50 m	50	"	"	-	"	( <i>Candida tropicalis</i> )		<i>Proteus mirabilis</i>	160	4	640	++	-	++	-	++	-	+	-	Excellent	-
12	T.K.	72 m	48	Postoperation	"	Urethral	-	<i>Lactobacillus acidophilus</i>		<i>Lactobacillus acidophilus</i>	160 80	7	1680	-	-	++	-	+	-	-	-	Good	-
13	W.K.	59 f	54	"	"	"	-	<i>Enterobacter</i>		-	160 80	6 9	1680	-	-	++	-	+	-	±	-	Good	-

f: female, m: male  
 White cell  
 +++: 30~11VF  
 ++: 10~30  
 +: ~10  
 ±: ~8000  
 Leucocytosis  
 ++: 10000~  
 +: 8100~10000  
 -: ~8000  
 Fever  
 +++: 39.5°C~  
 ++: 38.0°C~39.4°C  
 +: 37.5°C~37.9°C  
 -: ~37.4°C

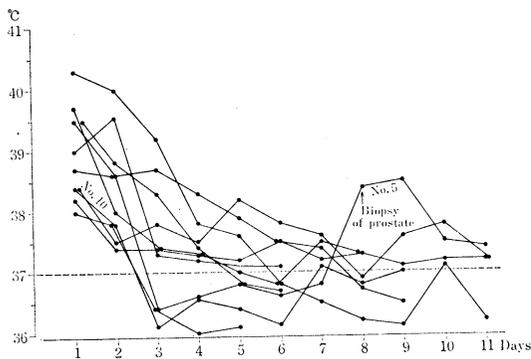
効7例, やや有効2例, 無効0例となった。

なお, それぞれの臨床症状の推移はつぎのとおりであった。

a) 体温 (Fig.2)

急性腎盂腎炎10例のうち大多数の症例において急激な体温の下降を示し, 第3病日で 38°C 以上の体温を示す例は3例, 第4病日で 37.5°C 以上の体温を示す例は3例であった。

Fig. 2 Daily maximum body temperature (10 cases of acute pyelonephritis)



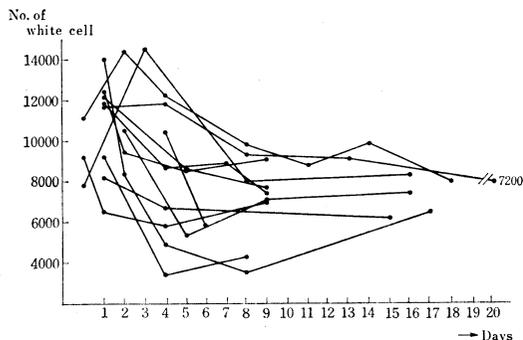
症例10は膀胱癌に対して膀胱全切除術兼両側尿管S状腸吻合術を行なった症例で, 術後35日に急性発熱をみたが, 他の抗生物質を使用せずに漸次寛解した。症例2も緩慢な体温下降を示し, 平温にまで7日を要した。

膀胱部分切除術後に使用した2症例(症例12, 13)では, 術後の最高体温は 37.5, 37.7°C でありよく感染症を防止し得た。

b) 末梢血中白血球数 (Fig.3)

症例10において緩慢な減少を示した他は, 順調な下降曲線を示しとくに白血球増多の著しい例で急激な減少をきたすように思われた。

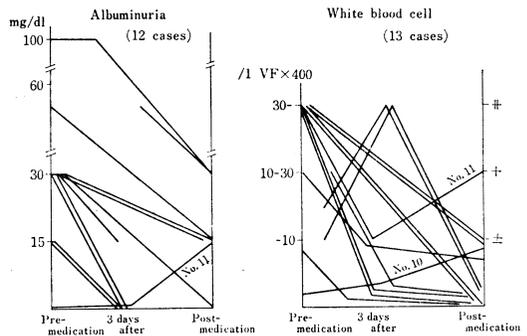
Fig. 3 Leucocytosis (12 cases)



c) 尿所見 (Fig.4)

大多数の症例において尿蛋白, 尿中膿球の減少または消失をみたが, 尿管S状腸吻合術後の2症例で増加曲線を見た。

Fig. 4 View of urine pre- and post-medication



d) 尿中細菌の消長 (Table 3 参照)

13症例のうち菌消失をみたもの4例, 菌消失のみられなかったもの7例, 不明2例であった。菌消失をみない7例中5例に菌交代がみられた。

なお, 症例2は培養前に Cephhaloridine 500 mg 筋注を受けており, 細菌発育のみられなかった例であるが, Tobramycin 療法中3回の培養結果はいずれも陰性であった。

また, 症例10, 11は両側尿管S状腸吻合術が行なわれており, 検体は直腸内尿である。

副作用

投与後血液性状に異常は認めなかった。皮疹, 胃腸障害をきたした症例もなく, 眩暈, 耳鳴, 難聴を訴えた症例も認めなかった。

Table 4に示した7症例に聴力検査を施行した。Ta-

Table 4 Audiometric findings in 7 cases (decibels at 8000 cps.)

Case No.	Age	Pre-medication		Post-medication		A month after	
3	26			-5	5		
4	64			0	20		
6	47			10	20		
7	64	55	65	75	85		
10	60	-		35	35	25	35
12	72	40	60	55	65		
13	59			40	45		

ble 4は周波数 8,000 cps の高音部気導 Audiogram 値である。Aminoglycoside 系抗生物質による聴力障害は、高音部の障害が最初に現れ、老人性難聴との鑑別が困難といわれているが、投与後測定値の大きな症例はいずれも高令者であった。症例 7, 12では投与前と投与後に測定され、両例とも投与前に比し投与後の値が増加している。しかしその値の差は 5~20 dB であって、測定誤差の問題もあり、明らかな Tobramycin による障害とは言えない。症例10では投与終了時と、さらにその1ヵ月後に測定されたがほぼ同値を示した。症例 3, 4, 6

Fig. 5 Hepatic function pre- and post-medication

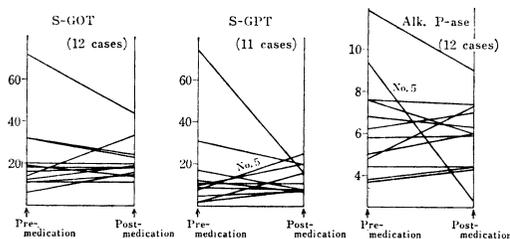


Fig. 6 Serum electrolyte pre- and post-medication

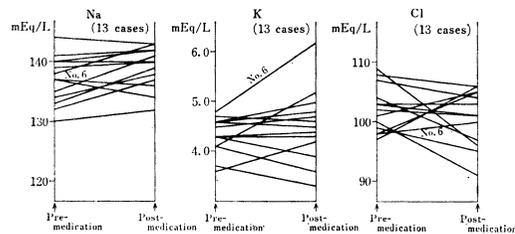
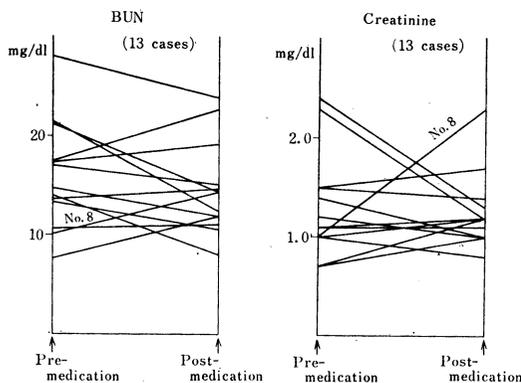


Fig. 7 Renal function pre- and post-medication



では正常値を示した。

投与前後の S-GOT, S-GPT, Alk-P-ase は Fig. 5 に示す。症例 5 で S-GOT, S-GPT の軽度の上昇がみられたが、Alk-P-ase は低下を示した。

血清電解質の変動を Fig. 6 に示す。症例 6 において K 値の上昇をみた他には異常がみられなかった。症例 6 の K 値上昇の理由は明らかにできなかったが、特別な処置は行わず、次の検査値は正常値であった。

BUN, Creatinine 値の変動 (Fig. 7) は、症例 8 において Creatinine 値の亢進をみたが、このときの BUN 値は 14.3 mg/dl であった。他の症例には異常がみられなかった。

## 結 語

Tobramycin の血中濃度を測定し、抗菌力試験を行ない、臨床使用成績を検討し、つぎの結果を得た。

- 1) 血中濃度：腎不全症例における血中濃度は注射後 1 時間に Peak があり、12時間で Peak 値の約半量の測定値であった。
- 2) 抗菌力を測定し、DKB より 1~2 管程度低く、Gentamicin とほぼ同様の MIC 結果を得た。
- 3) 複雑な尿路感染症に使用して、著効 4 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 0 例という満足すべき成績を得た。
- 4) 13例に使用し、特記すべき副作用を認めなかった。

## 文 献

- 1) DE ROSA, F.; U. BUONCRISTIANI, P. CAPITANUCCI & R.F. FRONGILLO: Tobramycin: toxicological and pharmacological studies in animals and pharmacokinetic research in patients with varying degrees of renal impairment. *J. Int. Med. Res.* 2: 100~114, 1974
- 2) BURCH, K.; R.D. NICHOLS, E.L. QUINN, F. COX, E.J. FISHER, T. MADHAVAN & D. POHLUD: A clinical trial of tobramycin with pharmacological and microbiological studies. *Henry Ford Hosp. Med. J.* 21: 135~142, 1973
- 3) HORIKOSHI, N.; M. VALDIVIESO & G.P. BODEY: Clinical pharmacology of tobramycin. *Amer. J. Med. Sci.* 266: 453~458, 1973

CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN IN  
URINARY TRACT INFECTIONS

SENTARO SHISHITO

Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine

TOMIO SUZUKI and MASAKAZU KATO

Department of Urology, Sendai Social Insurance Hospital

MAKOTO ISHIZAKI and HIROMICHI MOMMA

Department of Kidney Center, Sendai Social Insurance Hospital

Clinical studies on tobramycin were made.

Peak serum level of 2.9  $\mu\text{g/ml}$  was observed one hour after the intramuscular injection of tobramycin at a dose of 80 mg in a patient of chronic renal failure, and 12 hours after its level of 1.25  $\mu\text{g/ml}$  was observed.

At MIC testing of tobramycin on 16 clinical isolates, its antibacterial activity was same as that of gentamicin.

Clinical response of tobramycin in 13 patients (one simple urinary tract infection and 12 complicated ones) was excellent in 4 cases, good in 7 cases and fair in 2 cases.

No adverse reaction or side effect was observed.