

複雑な尿路感染症に対する Tobramycin の基礎と臨床

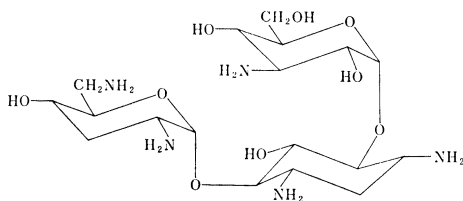
三田 俊彦・谷 風 三 郎・石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科

(主任：石神襄次教授)

1970年米国イーライ・リリー社研究所で開発された新アミノグリコシド系抗生物質である Tobramycin¹⁾ (Fig. 1) は, *Streptomyces tenebrarius* によって産生される Nebramycin (1967年 W.M. STARK らが発表した新広域抗生物質複合体²⁻⁵⁾ のうちのひとつ (Nebramycin factor 6) で水に易溶性, 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, すでに米国での基礎的検討の結果, とくに緑膿菌および耐性菌⁶⁾ に対し極めて有効なことが報告されている。

Fig. 1 Structure of tobramycin



私達もこの新アミノ配糖体抗生物質 Tobramycin を, *Pseudomonas* を主体とした複雑な尿路感染症に使用し, その臨床効果を検討するとともに若干の基礎的検討を加えたので報告する。

基礎的検討

1. 血中濃度

健康成人3例に Tobramycin 80 mg 筋注投与後の血中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法を用い, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし, pH 8.0 の Phosphate buffer を用いて標準曲線を作成した。

結果は Fig. 2, Table 1 に示す。

筋注後30分で平均 6.1 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し, 1時間 6.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間 4.5 $\mu\text{g/ml}$, 4時間 2.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間でも 1.1 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。

2. 尿中排泄率

血中濃度を測定した同一成人で尿中排泄率を測定した。方法は血中濃度の場合と同じである。

結果は Fig. 3, Table 2 に示す。

Tobramycin 80 mg 筋注後6時間までに平均64.9%

Fig. 2 Serum concentration of tobramycin after a 80 mg single intramuscular injection

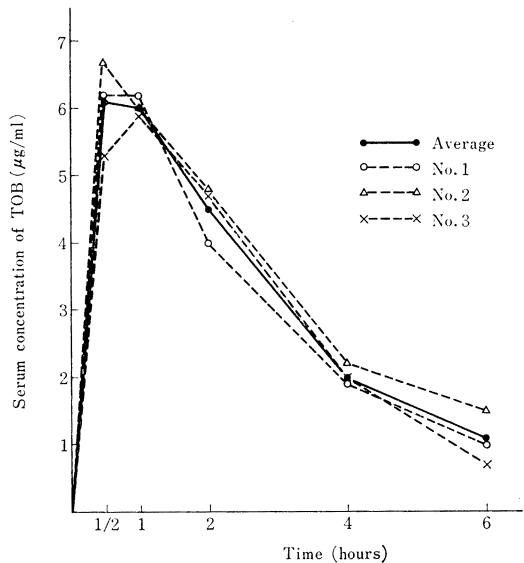


Table 1 Serum concentrations of tobramycin after 80 mg single intramuscular injection

Standard: pH 8.0 Buffer

Cup plate assay with *B. subtilis*

Case \ Time	1/2°	1°	2°	4°	6°
No. 1	6.2	6.2	4.0	1.9	1.0
No. 2	6.7	6.0	4.8	2.2	1.5
No. 3	5.3	5.8	4.7	2.0	0.7
Average	6.1	6.0	4.5	2.0	1.1

($\mu\text{g/ml}$)

の排泄率を示した。

3. 抗菌力

尿路感染症から分離した *Pseudomonas aeruginosa* 22 株, *E. coli* 16 株, *Klebsiella* 14 株, *Proteus* 属 11 株, *Serratia marcescens* 82 株に対する Tobramycin の感受性を, 化学療法学会標準法により Gentamicin (以下 GM) と比較検討した。結果は Table 3 に示す。

ついて検討した (Table 4)。

年齢は 22 才から 72 才で, 男 17 例, 女 4 例であった。

2. 投与方法

1 日 120 mg ~ 180 mg を 2 ~ 3 回に分割し, 筋注投与した。投与日数は 4 日 ~ 7 日で, 総投与量は 600 mg ~ 1,120 mg であった。

3. 臨床成績

効果判定基準は, 従来当教室で使用している次のような基準に従った。

著効(+) : 自覚症状および尿中細菌がともに消失したものである。

有効(+) : 自覚症状あるいは尿中細菌のいずれかに改善を認めたもの。

無効(-) : 自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったもの。

臨床使用成績は Table 4 に示す。

21 例中, 著効 9 例, 有効 10 例, 無効 2 例で有効率 90.5% であった。

4. 副作用

21 例に使用し, 1 例に GOT, GPT, アルカリホスファターゼ値の上昇を認めた。すなわち, 症例 No. 16 で Table 5 に示すとおり, 投与前 GOT 25, GPT 26, アルカリホスファターゼ 2.0 であったのが, 1 日 160 mg 2 回分割投与で 5 日間投与後 GOT 115, GPT 60, アルカリホスファターゼ 2.8 となり, 投与中止 2 週間後 GOT 196, GPT 155, アルカリホスファターゼ 2.8, さらに投与中止 3 週間後で GOT 554, GPT 445, アルカリホスファターゼ 6.6 と上昇し, 2 ヶ月後で GOT 267, GPT 224, アルカリホスファターゼ 4.5 と下降しはじめ, 3 ヶ月後では GOT 161, GPT 97, アルカリホスファターゼ 3.8 となった。

考 案

従来弱毒菌として取り扱われてきた *Pseudomonas*, *Serratia* などの耐性菌は, 各種抗菌性物質の開発が進んだ現在著しい増加傾向を示しているが, これらの耐性菌に対し有効な抗菌性物質としては GM および最近開発された 3', 4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB) しか認められない。

今回新しく開発されたアミノ配糖体抗生物質である Tobramycin は, 従来の GM, DKB⁹⁾ と同様にグラム陽性菌および陰性菌の両者に抗菌力があり, とくにこれら耐性菌に対し極めてすぐれた感受性を示すことが知られている。すでに第 22 回日本化学療法学会総会シンポジウムでも検討され, 抗菌力については中沢, 吸収, 排泄, 体内分布については清水, 尿路感染症については石神らの諸氏により, 全国諸施設の成績が集計され報告された⁷⁾。

私達もこのような点を考慮し基礎実験を行なうとともに, 本薬剤の特徴を考え, *Pseudomonas* を主体とした複雑な尿路感染症に使用し, その効果を検討した。

清水の報告では, 健康成人の血中濃度のピークは筋注後 30 分 ~ 1 時間にあり, 80 mg 1 回筋注時の 22 例の平均では 30 分後 5.6 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後に 6.1 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し, 2 時間後に 4.0 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.6 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間後 0.5 $\mu\text{g/ml}$, また 12 時間後でも 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 認めている。また, W.M.M. Kirby ら⁸⁾ の GM と本剤との Cross over による 4 例の成績では, 100 mg 1 回筋注時, 両者の間に差を認めていない。私達の成績では, Cross over は行なっていないが, 80 mg 1 回筋注時のピークは 30 分後にあり, 6.1 $\mu\text{g/ml}$ と全国平均よりピーク時がずれていたが, 成績はほぼ一致しており, 6 時間後でも

Table 5 Clinical laboratory findings in case 16

Tests	Before administration	After administration				
		2nd day	2 weeks	3 weeks	2 months	3 months
Total protein (g/dl)	7.0	7.8	6.9	7.5		7.3
Bilirubin (t) (mg/dl)	0.37	0.50	0.40	0.60	0.59	0.64
" (d) "	0.05	0.06	0.10	0.26	0.26	0.29
" (i) "	0.32	0.44	0.30	0.34	0.33	0.35
T.T.T. (u.)	2.1	2.6		3.7		3.6
GOT (Karmen u.)	25	115	196	554	267	161
GPT (")	26	60	155	445	224	97
Ch-E (ΔpH)	0.56	0.83	0.60		0.61	0.55
Al-P (mMu.)	2.0	2.8	2.8	6.6	4.5	3.8
BUN (mg/dl)	17	25	11	17		

Table 4 Clinical effect of tobramycin

No	Name Sex Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Organism		Method of administration			Subjective symptoms				
				Before treatment	After treatment	Dose •(mg)	Time day	Days	Pollakisuria		Miction pain		
									Before	After	Before	After	
1	I.M. ♂ 70	48	Cystitis after operation for prostatic hypertrophy	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i> <i>Strept.</i>	80	2	7		fever			
										Catheter			
2	K.Y. ♂ 66	54	Pyelonephritis prostatic carcinoma	<i>Pseud.</i>	—	80	2	4	fever	improved			
										Catheter			
3	K.O. ♂ 72		Pyelonephritis after operation for prostatic hypertrophy	<i>Pseud.</i>	<i>Flavobac.</i>	80	2	4.5	fever	improved			
										Catheter			
4	Y.K. ♂ 66		Pyelonephritis after operation for prostatic hypertrophy	<i>Pseud.</i>	<i>Strept.</i>	80	2	5	fever	improved			
										Catheter			
5	I.H. ♂ 22	56.5	Pyelonephritis UV stricture	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	—	—	—	—	
6	S.Y. ♂ 44	68	Pyelonephritis kidney stone	<i>Pseud.</i>	<i>Pseud.</i>	80	2	5	—	—	—	—	
7	H.M. ♀ 50	47	Pyelonephritis kidney stone	<i>Strept.</i> <i>Kleb.</i> <i>Pseud.</i>	—	80	2	5	+	—	—	—	
8	E.U. ♂ 59		Cystitis after urethroplasty	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	+	—	+	—	
9	Y.T. ♂ 23		Cystitis after nephrectomy	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	+	—	+	—	
10	K.F. ♂ 68		Cystitis hypertrophy of the prostatic gland	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	+	—	+	—	
11	M.N. ♂ 61		Cystitis after T.U.R.P.	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	+	+	+	—	
12	Y.W. ♂ 25		Pyelonephritis hydronephrosis	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	—	—	+	—	
13	K.H. ♂ 59		Cystitis partial removal of bladder	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	+	—	+	—	
14	T.U. ♂ 64		Cystitis after T.U.R.P.	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	+	±	+	±	
15	J.G. ♀ 45		Cystitis ureterovesico-vaginal fistula	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	—	—	+	—	
16	T.I. ♂ 53	44.5	Pyelonephritis after nephrolithotomy	<i>Pseud.</i>	—	80	2	5	Catheter				
17	K.K. ♂ 71	44.5	Pyelonephritis kidney tumor bladder tumor	<i>Kleb.</i>	<i>Flavobac.</i>	80	2	5	fever	improved			
										Catheter			
18	J.A. ♂ 46	40.5	Pyelonephritis partial removal of bladder	<i>Serratia</i>	—	60	2	5	fever	improved			
										Catheter			
19	K.I. ♀ 68	43	Pyelonephritis neurogenic bladder	—	<i>Strept.</i>	80	2	5	fever	improved	—	—	
									—	—			
20	M.A. ♂ 53	60	Pyelonephritis after total cystectomy	<i>Kleb.</i>	—	60	2	7	fever	improved			
										Catheter			
21	Y.I. ♀ 62	65	Pyelonephritis bladder tumor	<i>Citrobac.</i> <i>Enterobac.</i>	<i>Flavobac.</i> <i>Acineto.</i>	60	3	5	fever	improved			
										Catheter			

in complicated urinary tract infections

Sense of retention		Urine findings						Disc sensitivity				MIC (µg/ml)			Side effects	Clinical response	
		Nebulous		WBC		RBC		AKM	CER	ABPC	GM	TOB	GM	DKB			
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After										
		++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+++	0.78	1.56	1.56	-	-
		+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+++				-	++
		+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+++	1.56	3.13	1.56	-	+
		+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+++	3.13 >100	12.5 25	6.25 100	-	+
-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+++	6.25	12.5	6.25	-	++
+	-	++	+	++	+	-	+	-	-	-	-	+++	3.13 25	6.25 12.5	3.13 25	-	-
+	-	+	-	+	-	-	-	+++	-	-	-	+++	100 3.13			-	++
+	-	+	-	+++	+	-	-	+	-	-	-	+++				-	+
+	-	+	-	+++	-	+	-	++	-	-	-	+++				-	++
-	-	+	-	+++	+	+	-	-	-	-	-	+++				-	+
+	-	+	-	+++	-	+	-	++	-	-	-	+++				-	++
+	-	+	-	+++	+	-	-	++	-	-	-	+++				-	+
+	-	+	-	+++	-	+	-	+	-	-	-	+++				-	++
+	+	+	-	+++	-	+	-	-	-	-	-	+++				-	++
+	-	+	-	+++	+	+	+	++	-	-	-	+++				-	+
		++	+	+++	+	+	+	-	-	-	-	+++				GOT↑ GPT↑	+
		+	+	+	-	+	++	+++	++	-	-	+++				-	+
		++	-	++	-	-	-	+	-	-	-	+++				-	++
+	-	-	-	+	-	-	-									-	+
		+	+	-	-	++	++	+++	-	++	-	+++				-	++
		++	+	++	+	-	+	-	-	-	-	+++				-	+

1.1 µg/ml 認めている。

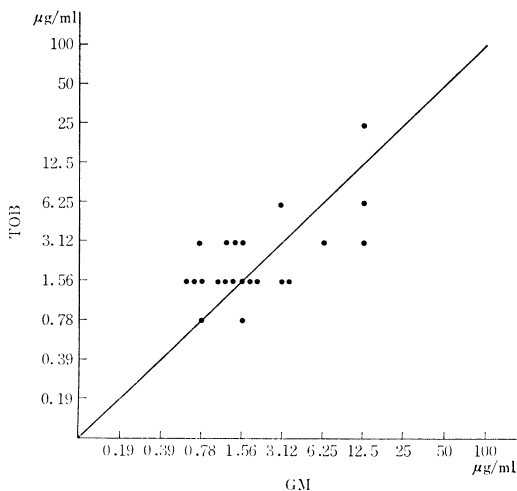
いっぽう、尿中排泄率は清水の集計によると 80 mg 筋注時で 6 時間までに 75.1% ~ 48.4% でほぼ 61.8% 程度と報告されており、また DKB との Cross over でも両者に差を認めていない。私達の 80 mg 筋注時の成績も 6 時間までに平均 64.9% とこれら諸施設の平均と一致した値であった。

つぎに抗菌力についてであるが、各種標準菌株に対する Tobramycin および GM の MIC は、Table 6 に示すとおり、ほぼ GM と同じか、1 ~ 2 管 GM より劣る

Table 6 MIC of various standard strains to tobramycin and GM

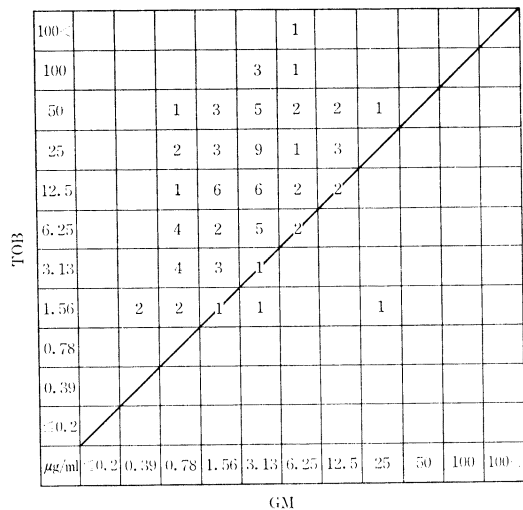
Test strain	MIC (µg/ml)	
	TOB	GM
<i>Pseud. aerug.</i> No. 308	1.56	1.56
<i>Pseud. aerug.</i>	0.78	0.78
<i>Pseud. aerug.</i> No. 12	6.25	0.78
<i>E. coli</i> 078	0.78	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.12	3.12
<i>Klebsiella</i> sp. No. 13	1.56	0.78
<i>Proteus mir.</i> P-74	6.25	6.25
<i>Proteus vulg.</i> B838	6.25	1.56
<i>Proteus vulg.</i> P-49	6.25	3.12
<i>Proteus rettgeri</i> P-112	1.56	0.78
<i>Proteus morgani</i>	1.56	0.78
<i>Staph. aureus</i> 209P JC-1	12.5	0.78

Fig. 4 Comparative susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to tobramycin and GM (22 strains)



程度のすぐれた MIC で、また臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* に対する Tobramycin の抗菌力もほぼ GM と同じか、1 管劣る程度の優れた成績であった。*Pseudomonas aeruginosa* 22 株に対する Tobramycin と GM の MIC は Fig. 4 に示すとおりほぼ相関している。また、最近増加傾向を示している *Serratia marcescens* 82 株に対する Tobramycin の MIC は、1.56 µg/ml ~ >100 µg/ml まで幅広く分布し、12.5 ~ 25 µg/ml にピークを認め、そのうち 28 株 (34.1%) が 6.25 µg/ml 以下にあった。これを GM と比較検討すると、82 株中 2 株は Tobramycin のほうが 1 ~ 4 管感受性が良く、6 株は両剤の MIC が一致し、他は 1 ~ 6 管の差で GM のほうが感受性が良い結果であった (Fig. 5)。

Fig. 5 Comparative susceptibility of *Serratia m.* to tobramycin and GM (82 strains)



臨床成績については、全国 18 機関からの成績を集計して石神がすでに報告しているが、その報告によると 220 例の尿路感染症で有効率 76.8% の結果を得ている⁷⁾。そのうち単純性尿路感染症 35 例では有効率 91.4%、いっぽう複雑性尿路感染症 185 例では有効率 74.1% であった。

私達の合併症を伴った複雑な尿路感染症 21 例に対する治療成績は、著効 9 例、有効 10 例、無効 2 例で有効率 90.5% と石神の集計成績をかなり上廻る成績を得た。この点は 21 例と症例数が少なかったことや、症例がある程度急性期を過ぎ、残存した *Pseudomonas aeruginosa* を主体に使用したことなどもある程度影響しているかと思われる。しかし、やはり尿流の停滞をとまなう疾患が大部分のため、その著効率は 42.9% で当然の成績と思

Table 7 Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy	Rate of excellent
Pyelonephritis	13	5	7	1	92(%)	38.5 (%)
Cystitis	8	4	3	1	88(%)	50.0 (%)
Total	21	9	10	2	90(%)	42.9 (%)

Table 8 Clinical results classified by pathogens

Organism	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy (%)	Rate of eradication (%)
<i>Pseudomonas</i>	15	6	7	2	87	73.3
<i>Klebsiella</i>	2	1	1		100	50
<i>Serratia</i>	1	1			100	100
Mixed infection	2	1	1		100	50
Total	20	9	9	2	90	70

われる。

疾患別では腎盂腎炎13例で有効率92.3%とすぐれた成績であるが、その著効率は38.5%と差が非常に大きく、この差の生じた原因については、発熱は下がるが、なお尿所見の残った症例が多かったためと思われる。いっぽう、膀胱炎8例では有効率87.5%、著効率50.0%と優れた成績を示した (Table 7)。

起炎菌別には大部分の15例が *Pseudomonas aeruginosa* で、その有効率は87.0%、また菌消失率は73.3%と優れた成績であった (Table 8)。

つきに副作用については、第22回化学療法学会総会のシンポジウムでの集計では751例中80例、10.7%に何らかの副作用を認めており、そのうちわけは、第8脳神経症状2.0%、腎障害2.0%、肝障害2.4%、血液障害0.7%、その他局所痛、発疹、嘔気などが3.6%であった。

私達の使用症例21例中にも GOT, GPT の上昇をきたした症例が1例あり、やはりアミノ配糖体抗生物質である点から、上記のような副作用については常に注意して使用すれば、ほぼ GM と同じ程度の臨床効果を期待できる優れた新抗生物質と思われる。

結 語

1. 血中濃度

健康成人3例に Tobramycin 80mg 筋注投与時の血中濃度のピークは30分後にあり、平均 6.1 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間後でも 1.1 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。

2. 尿中排泄率

血中濃度測定と同症例で、80mg 筋注投与後6時間までに平均64.9%の排泄率を得た。

3. 抗菌力

臨床分離 *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* に対する本剤の MIC は GM のそれとほぼ同じか、1~2管程劣った。また *Serratia* 82株については本剤の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、GM のそれと比較して1~6管程劣っていた。

4. 臨床使用成績

主に *Pseudomonas aeruginosa* を起炎菌とした21例の複雑な尿路感染症に使用し、著効9例、有効10例、無効2例、有効率90.5%であった。

また *Pseudomonas aeruginosa* の菌消失率は73.3%であった。

5. 副作用

21例に使用し、1例に GOT, GPT の上昇を認めた。

参 考 文 献

- 1) KOCH, K.F. & J.A. RHOADES: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 309~313, 1970
- 2) 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
- 3) HIGGINS, C.E. & R.E. KASTNER: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex II. Description of *Streptomyces tenebrarius*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 324~331, 1967
- 4) THOMPSON, R.Q. & E.A. PRESTI: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex III. Isolation and chemical-physical properties. Antimicrob. Agents & Chemoth. 332~340, 1967
- 5) WICK, W.E. & J.S. WELLES: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex IV. *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth. 341~348, 1967
- 6) PRESTON, D.A. & W.E. WICK: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. Antimicrob. Agents & Chemoth. 322~327, 1970
- 7) 第22回日本化学療法学会総会シンポジウム“Tobramycin”抄録集, 1974
- 8) REGAMEY, C.; R.C. GORDON & W.M.M. KIRBY: Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. Clin. Pharmacol. & Therap. 14(3): 396~403, 1973
- 9) 石神襄次, ほか: 尿路感染症に対するDKBの応用. Chemotherapy 22: 933~942, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF TOBRAMYCIN FOR COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIHIKO MITA, SABURO TANIKAZE and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

(Director: Prof. J. ISHIGAMI)

1. Serum level

The peak serum level in three healthy volunteers was 6.1 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after an intramuscular injection of tobramycin 80 mg, and the level was still 1.1 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours.

2. Urinary excretion

The urinary excretion of tobramycin over 6 hours period was 64.9% on an average.

3. Antibacterial activity

The MIC of tobramycin against *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella*, and *Proteus* was found to be comparable with that of gentamicin or less comparable by 1 to 2 test tubes.

The MIC against 82 strains of *Serratia* ranged from 1.56 to 100 $\mu\text{g/ml}$ or more and the peak ranged from 12.5 to 25 $\mu\text{g/ml}$ which was less comparable with gentamicin by 1 to 6 test tubes.

4. Clinical trials

Tobramycin was administered to 21 patients with complicated urinary tract infections which were caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Nine cases responded remarkably, 10 cases moderately, and 2 cases poorly. The effective rate was 90.0%. *Pseudomonas aeruginosa* could be eradicated in 73.3%.

5. Side effects

Of total 21 cases, the increase of GOT and GPT was observed in only one case.