

産婦人科領域の Tobramycin に関する研究

高田 道夫・久保田 武美

順天堂大学医学部産婦人科学教室

Streptomyces tenebrarius によって産生される Nebamycin の Factor 6 である新 Aminoglycoside 系抗生物質 Tobramycin (以下 TOB) について、抗菌力、吸収、排泄を検索し、さらに各種疾患に臨床応用を試み知見をえたので、その成績をのべる。

1. 抗 菌 力

日本化学療法学会標準法にしたがい TOB の抗菌力を測定し、DKB, Gentamicin (GM) と比較した。

教室保存株に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$) 分布は、Table 1 のように、*Staph. aureus* 18株では0.19から3.13に分布し0.78の株が最も多く、*Enterococcus* では5株とも6.25である。グラム陰性桿菌中、*E. coli* 20株では1.56から6.25に分布して、3.13の株が最も多く、*Proteus* 4株で

は3.13から12.5、また *Klebsiella* は2株とも3.13、*Ps. aeruginosa* 61株では0.19から0.78に分布して、0.39の株が27株、0.78の株が29株と多い。

このように、TOB は、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌および *Staph. aureus*, *Enterococcus* などのグラム陽性球菌に対しても強い抗菌力を示している。

これを他の Aminoglycoside 系薬剤の DKB, GM と比較してみると、*Staph. aureus* では3薬剤ほぼ同程度の感受性分布を示し、*E. coli* では GM が TOB より1段階低濃度にピークがあり、DKB では TOB よりやや抗菌力が劣るようである。*Ps. aeruginosa* では GM, DKB にくらべ、TOB は優れた抗菌力を示し、GM, DKB ではほぼ同様である。

Table 1 Antimicrobial activities (MIC) of TOB, DKB and GM against various bacterial strains

Organism	Number of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$	
<i>St. aureus</i>	18	TOB	1	1	10	5	1						
		DKB	1	3	9	5							
		GM	1	5	9	3							
<i>Enterococcus</i>	5	TOB						5					
		DKB							5				
		GM					1	1	3				
<i>E. coli</i>	20	TOB				4	13	3					
		DKB					11	9					
		GM				11	8		1				
<i>Proteus</i>	4	TOB					1	2	1				
		DKB						1	3				
		GM					1	1	2				
<i>Klebsiella</i>	2	TOB					2						
		DKB						1	1				
		GM					2						
<i>Ps. aeruginosa</i>	61	TOB	5	27	29								
		DKB		2	25	34							
		GM	2	7	38	14							

Table 2 Antibiotic susceptibility of clinical isolates from patients treated with TOB

Specimen (Disease)	Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		TOB	GM	DKB
Urine (Cystitis, Pyelonephritis, Bacteriuria)	<i>Staph. epidermidis</i>	0.78	0.39	0.78
	<i>Strept. faecalis</i>	>100	>100	>100
	<i>Strept. faecalis</i>	>100	>100	>100
	<i>Strept. faecalis</i>	50	50	100
	<i>E. coli</i>	25	12.5	12.5
	<i>E. coli</i>	6.25	6.25	12.5
	<i>Klebsiella</i>	1.56	1.56	3.13
	<i>Klebsiella</i>	1.56	0.78	1.56
	<i>Proteus vulgaris</i>	6.25	1.56	3.13
	<i>Proteus mirabilis</i>	12.5	6.25	6.25
	<i>Morganella</i>	3.13	3.13	6.25
	<i>Morganella</i>	1.56	1.56	3.13
	<i>Ps. aeruginosa</i>	0.78	1.56	1.56
	<i>Citrobacter</i>	0.78	0.78	0.78
	<i>Cloaca</i>	6.25	1.56	3.13
Pus (Puerperal mastitis)	<i>Staph. aureus</i>	6.25	3.13	6.25
	<i>Staph. aureus</i>	3.13	1.56	3.13
	<i>Staph. aureus</i>	6.25	3.13	6.25
	<i>Staph. aureus</i>	3.13	1.56	3.13

その他の菌種については、株数が少ないため明確なことはいえないが、*Enterococcus* では GM, *Klebsiella* では TOB, GM が優れており、*Proteus* では3者ほぼ同様の感受性分布を示している。

なお、TOB 治療例より分離された株の MIC 分布は、Table 2 のように、保存株にくらべてやや高い傾向がある。

2. 吸収, 排泄

Bac. subtilis ATCC 6633 株を使用した Disk plate 法による血中濃度は Fig. 1 のように、40 mg 筋注 (2 例平均) でピークは投与後 30 分にあり、血清希釈で 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、Buffer 希釈で 3.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間値では血清希釈、Buffer 希釈ともに 0.2 $\mu\text{g/ml}$ である。

Fig. 1 Serum levels and urinary excretion of TOB (40 mg i.m.)

Specimen	Assay method	Mean value of 2 cases					
		Hours after injection					Total
		1/2	1	2	4	6	
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Serum std.	3.2	2.2	1.4	0.5	0.2	
	Buffer std.	3.9	2.7	1.7	0.6	0.2	
Urine (mg)	Direct	18.6	8.5	4.4	1.6		33.1(82.8%)
	Et-OH extraction	12.6	6.6	4.2	1.6		25.0(62.5%)

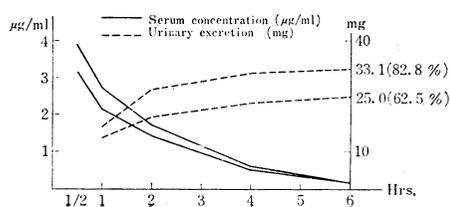


Fig. 2 Serum level and urinary excretion of TOB (80 mg i.m.)

Specimen	Assay method	Mean value of 2 cases					
		Hours after injection					Total
		1/2	1	2	4	6	
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Serum std.	4.3	3.7	1.8	0.8	0.3	
Urine (mg)	Direct		20.0	13.7	7.9	4.5	46.1(57.6%)

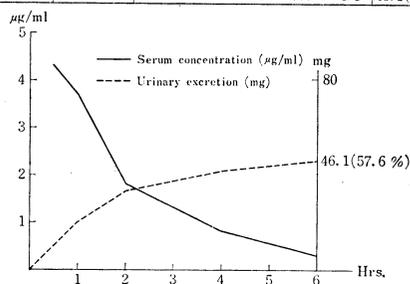


Table 3 Clinical and microbiological results of TOB

Case No.	Name & Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Organism isolated		Resistance to antibiotics (disc method)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage		Clinical response	Side effect
				Specimen	Organism			Daily dose (mg)	Duration (days)		
1	M.M. 37	44.0	Cystitis after operation for r-ovarian cystoma	Urine	<i>Ps. aeruginosa</i> ($10^5/\text{ml}$)	ABPC, CER, SM, CP, TC, EM, NA, NF	TOB 0.78 GM 1.56 DKB 1.58	40 X 2 4	Effective Pollakiuria (++) \rightarrow (-) Miction pain (+) \rightarrow (-) Sense of retention (+) \rightarrow (-)	(-)	
2	M.K. 44	56.0	Cystitis after operation for uterus myomatosis	Urine	<i>E. coli</i> ($10^6/\text{ml}$)			40 X 2 4	Effective Miction pain (+++) \rightarrow (-) Sense of retention (+) \rightarrow (-)	(-)	
3	K.Y. 25	42.5	Cystitis after operation for uterus myomatosis	Urine	<i>E. coli</i> ($10^6/\text{ml}$)			40 X 2 4	Effective Miction pain (++) \rightarrow (-) Sense of retention (+) \rightarrow (-)	(-)	
4	Y.H. 26	41.5	Puerperal pyelonephritis	Urine	<i>E. coli</i> ($10^8/\text{ml}$)	CP, TC, EM		40 X 2 5	Effective Lumbar pain (+++) \rightarrow (-) Fever 38.5°C \rightarrow (-) Pollakiuria (+) \rightarrow (-)	(-)	
5	K.M. 22	44.5	Pyelonephritis, Adnexitis	Urine	<i>E. coli</i> ($10^5/\text{ml}$)	EM	TOB 6.25 GM 6.25 DKB 12.5	80 X 2 4	Effective Fever (++) \rightarrow (-) Abdominal pain (+) \rightarrow (-) Sense of retention (++) \rightarrow (-)	(-)	
6	K.M. 52	50.0	Bacteriuria after operation for cancer of the cervix	Urine	<i>Ps. putida</i> ($8 \times 10^6/\text{ml}$)	ABPC, SBPC, CER, CP, EM, NF		40 X 2 5	Unknown	(-)	
7	H.H. 43	40.5	Bacteriuria after operation for cancer of the cervix	Urine	<i>E. coli</i> ($10^8/\text{ml}$) <i>Ps. putida</i> ($10^5/\text{ml}$)	None ABPC, SBPC, CER, SM, KM, CP, TC, EM, NA, NF		40 X 2 4	Effective	(-)	
8	T.H. 61	42.0	Vesicovaginal fistula after operation for cancer of the cervix	Urine	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> ($10^5/\text{ml}$)		TOB 0.78 GM 1.56 DKB 1.56	80 X 2 4	Unknown	(-)	
9	S.T. 60	52.5	Bacteriuria after operation for cancer of the uterus	Urine	<i>Cloaca</i> ($10^7/\text{ml}$)	ABPC, CBPC, CER, SM, KM, CP, TC, EM		40 X 2 5	Effective	(-)	

Case No.	Case		Diagnosis	Organism isolated		Resistance to antibiotics (disc method)	MIC (µg/ml)	Dosage		Bacteriological response		Clinical response	Side effect
	Name & weight (kg)	Age		Specimen	Organism			Daily dose (mg)	Duration (days)	Organism isolated after treatment	Effect		
10	I.M. 39	47.0	Bacteriuria after operation for ovarian cancer	Urine	<i>Morganella</i> (10 ⁸ /ml)	ABPC, CBPC, CER, CP, TC, EM, CL, NA, NF		40 X 2	6	Unknown	Unknown	Unknown	(-)
11	S.E. 22	37.0	r-Pyosalpinx	Pus	<i>Bacteroides</i>	PCG, MCIPC, SM, KM, GM, CL		40 X 2	5	Unknown	Unknown	Effective (Recurrence) Pain in low abdomen (++) → (±) Fever 38.0°C → (-)	(-)
12	H.E. 24	51.0	Puerperal parametritis	Pus	<i>Bacteroides</i>			40 X 2	5	Unknown	Unknown	Fair (Recurrence) Fever 38.0°C → (-) Pain in low abdomen (++) → (+)	(-)
13	A.Y. 43	60.0	Peritoneoperitonitis	Pus	<i>Achromobacter</i>	CER, SM, TC, EM		40 X 2	5	Not effective	Not effective	Not effective Fever 38.5°C → Unchanged Pain in low abdomen (++) → (+)	(-)
14	T.S. 47	55.0	Pyometra (Cancer of the uterine body)	Pus	<i>Corynebacterium SM</i> <i>St. aureus</i> None γ- <i>Streptococcus</i> <i>Peptococcus</i> None KM, GM, TC	PCG, MCIPC, ABPC, CBPC, CER, SM, KM, GM, CL		80 X 2	5	Effective	Effective	Effective Tumor (++) → (-) Pain in low abdomen (++) → (-) Fever 37.8°C → (-)	(-)
15	O.K. 30	50.0	Puerperal mastitis	Pus	<i>St. aureus</i>	PCG, KM, TC, EM, JM, LM, LCM	TOB 6.25 GM 3.13 DKB 6.25	80 X 2	10	Effective	Effective	Effective Pain in low abdomen (++) → (+) Discharge (+++) → (+)	(-)
16	S.R. 25	75.0	Puerperal mastitis	Pus	<i>St. aureus</i>	KM, TC, EM, JM, LM, LCM	TOB 3.13 GM 1.56 DKB 3.13	80 X 2	5	Effective	Effective	Effective (Recurrence) Mastia (+++) → (-) Pus (+++) → (-) Swelling (++) → (-)	Feeling of numbness on lips
17	M.T. 29	53.0	Puerperal mastitis	Pus	<i>St. aureus</i>	TC, EM, JM, LM, LCM, EM	TOB 6.25 GM 3.13 DKB 6.25	80 X 2	4	Effective	Effective	Effective Mastia (+++) → (-) Swelling (+) → (-)	(-)
18	Y.N. 31	46.0	Purulent leukorrhea after operation for ovarian cystoma Bacteriuria	Secretion of vagina Urine	<i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	ABPC, SBPC, TC ABPC, CER, KM, CP, EM, NA, NF		80 X 2	8	Effective	Effective	Effective Discharge (+++) → (-)	(-)

Case No.	Name & Age	Body weight (kg)	Diagnosis	Organism isolated		Resistance to antibiotics (disc method)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage		Duration (days)	Bacteriological response		Clinical response	Side effect
				Specimen	Organism			Daily dose (mg)	Effect		Organism isolated after treatment	Effect		
19	K.M.	50.0	Bacteriuria,	Urine	<i>Citrobacter</i> (10^8 /ml)	ABPC, CBPC, CER KM, CP, TC, EM	TOB 0.78 GM 0.78 DKB 0.78	40 X 2	6	6	Effective	Effective	Pain in low abdomen (++) \rightarrow (-) lumbar pain (++) \rightarrow (-) WBC 12,000 \rightarrow 8,000	(-)
			Dead space infection of pelvis	Pus	<i>Citrobacter</i>	ABPC, CBPC, CER KM, CP, TC, EM					Unknown	Unknown		
20	I.S.	44.5	Bacteriuria,	Urine	<i>E. coli</i> (10^8 /ml)	ABPC, CBPC, CP, TC, EM	40 X 2	40 X 2	5	5	Effective	Effective	Pain in low abdomen (++) \rightarrow (-) Lumbar pain (++) \rightarrow (-) WBC 13,500 \rightarrow 7,500	(-)
			Dead space infection of pelvis (Recurrence)	Pus	<i>E. coli</i> (Poor)	ABPC, CBPC, CP, TC, EM					Unknown	Unknown		
21	I.K.	43.0	Sepsis,	Blood	GNB	None	40 X 2	40 X 2	5	5	Effective	Effective	Fever 39.0°C \rightarrow (-)	(-)
			Bacteriuria (Carcinoma of the vulva)	Urine	<i>Ps. aeruginosa</i> (10^5 /ml)	ABPC, CER, KM, CP, TC, EM, NA, NF					Effective	Effective		
21	I.K.	43.0	Otitis media (Hydatiform mole)	Otorrhea	<i>Ps. aeruginosa</i>		80 X 2	80 X 2	5	5	Effective	Effective	Otorrhea (+++) \rightarrow (-)	(-)

また、80 mg 筋注 (2例平均) 血清希釈法によるピークは Fig. 2 のように、30 分にあつて 4.3 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間値は 0.3 $\mu\text{g/ml}$ であり 40 mg 筋注にくらべピーク、有効濃度持続時間がやや優れている。

なお、血中濃度測定とあわせて行なつた尿中回収率は、40 mg で 82.8%，80 mg 筋注で 57.6% である。

3. 臨床効果

尿路感染症 14 例、内性器感染症 9 例、産褥乳腺炎 3 例、敗血症 1 例、中耳炎 1 例の計 28 例 (21 人) について、1 日 80~160 mg 筋注、4~10 日間投与し、その効果を検討した。ただし、子宮溜膿腫の 1 例は、子宮腔内投与例である。なお、TOB 治療期間中は他の抗生剤は使用していない。

尿路感染症 14 例において、膀胱炎 3 例、腎盂腎炎 2 例では、いずれも細菌学的効果および臨床効果が認められ、起因菌は *E. coli* 4 例、*Ps. aeruginosa* 1 例である。

術後細菌尿 8 例では、5 例に細菌学的効果があり、その起因菌は *E. coli* 1 例、*Ps. aeruginosa* 2 例、*Cloaca* 1 例、*Citrobacter* 1 例である。他の 3 例の細菌尿では、起因菌はそれぞれ *Ps. putida*, *E. coli*+*Ps. putida*, *Morganella* であり、起因菌は消失しているが、それぞれ *E. coli*+*Enterococcus*+*Morganella*, *Staph. albus*, *Alcaligenes* の出現をみている。

また、膀胱膿瘍の 1 例では、起因菌の *Ps. aeruginosa*, *E. coli* は消失しているが、*Enterococcus* は消失せず、細菌学的効果は疑わしい。

このように、尿路感染症 14 例中 10 例では、明らかな効果を認めたと、菌交代あるいは細菌学的効果の乏しい他の 4 例は、いずれも悪性腫瘍術後症例である。

内性器感染症 9 症例 (7 人) の内訳は、子宮附属器炎、卵管溜膿腫、骨盤腹膜炎、子宮溜膿腫、膿性帯下各 1 例、ならびに再発のため 2 症例として計算した産褥子宮旁結合織炎、骨盤死腔炎である。治療成績は Table 3 のようである。

卵管溜膿腫、再発した産褥子宮旁結合織炎での検出菌はいずれも *Bacteroides* である。

これら症例以外の 5 症例では、いずれも臨床効果を認め、そのうち菌の検出できた 4 症例での起因菌は、*Achromobacter*, *E. coli*+*Ps. aeruginosa*, *Citrobacter*, *E. coli* である。

なお、TOB 80 mg を 4 ml の蒸留水に溶解し、子宮腔内注入を施した子宮溜膿腫では、投与前に *Corynebacterium* (+), *Staph. aureus* (+), γ -*Streptococcus* (+), *Peptococcus* (+) が検出されているが、投与後には *Enterococcus*, *Peptococcus*, 微好気性連鎖球菌が少数認められた

のみで、臨床効果も顕著であった。

産褥乳腺炎では、3例とも起病菌は *Staph. aureus* であり、切開・排膿を併用した2例は完治しているが、残る1例は一時症状寛解をみたが、その後再発している。

また、グラム陰性桿菌の検出された外陰癌・敗血症の1例では、細菌学的効果、臨床効果ともに認められている。

4. 副作用

副作用としては、160 mg 10日間投与の1例において、一過性の口唇しびれ感を訴えたほかは、顕著な異常を訴えたものはない。本剤投与により、時折みられるとされる聴力障害については、1例に投与後低音部障害のみら

れたものがあるが、この例では、投与前の検索がなされていないため、本薬剤の副作用か否かは不明である。

なお、GOT, GPT, Al-P, BUN の治療前後の値は、Fig. 3 のように著変は認められていない。

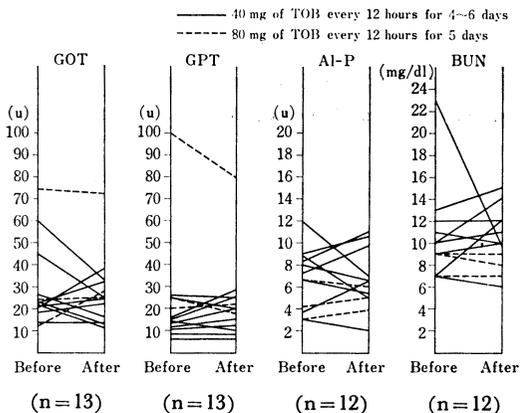
おわりに

今回、Tobramycin の抗菌力、血中濃度、尿中排泄について検索し、その成績にしたがひ、臨床応用を試みて、比較的良好な結果を得たが、投与量については今後さらに検討する必要がある。重症例については、1回 60 mg 1日3回投与、あるいは1回 80 mg 1日2回投与をすることがのぞましい。

文 献

- 1) RIES, K.; M.E. LEVINSON & D. KAYE: *In vitro* evaluation of a new aminoglycoside derivative of kanamycin, a comparison with tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3: 532~533, 1973
- 2) BURGER, L.M.; J.P. SANFORD & T. ZWEIGHAFT: Tobramycin: bacteriological evaluation. *Am. J. Med. Sci.* 265: 135~142, 1973
- 3) BLACK, H.R. & R.S. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 314~321, 1970
- 4) 石山俊次: 第22回日本化学療法学会総会シンポジウム Tobramycin, 1974

Fig. 3 Clinical laboratory tests before and after TOB administration



CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON TOBRAMYCIN

MICHIO TAKADA and TAKEMI KUBOTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

Laboratory and clinical investigations on tobramycin, a new aminoglycoside agent, were made and the results were as follows.

The sensitivity distributions of tobramycin against various strains of isolates were ranged as follows ; 0.19 to 3.12 $\mu\text{g/ml}$ against *Staph. aureus*, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ against *Enterococcus*, 1.56 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, 3.12 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against *Proteus*, 3.12 $\mu\text{g/ml}$ against *Klebsiella* and 0.19 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against *Pseud. aeruginosa* respectively.

Peak serum levels of tobramycin after single intramuscular injection of 40 mg and 80 mg were 3.2 $\mu\text{g/ml}$ and 4.3 $\mu\text{g/ml}$ at half an hour.

The urinary recovery rate of the first 6 hours after injection of 40 mg and 80 mg was 82.8% and 57.6%.

Twenty eight cases of urinary tract infection, intra-pelvic infection, sepsis *etc.* were treated with tobramycin at daily dose of 80 mg to 180 mg for 4 to 10 days, and good results were obtained.

No particular side effects were observed except one patient who complained of the feeling of numbness on lips.