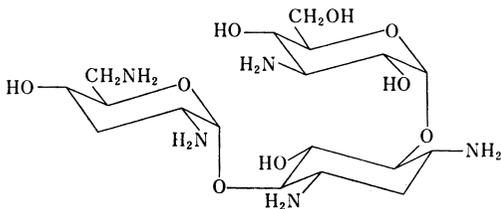


Tobramycin の産婦人科領域における臨床的応用

松田 静治・丹野 幹彦・柏倉 高
江東病院産婦人科

Tobramycin は *Streptomyces tenebrarius* の産生する抗生物質複合体 Nebramycin の Factor 6 であり, 1970 年米国イーライリリー社で開発された新しいアミノ配糖体系抗生剤で, 下記の構造式を有している。



本剤はきわめて安定な物質であり, 筋肉内注射により生体内でも変化を受けることはなく, 速やかに尿中に回収されるといわれている。本剤の特長は, 広範囲の抗菌スペクトラムを有し, とりわけ緑膿菌に対する抗菌力は

従来の抗生剤と比較して最も強いこと¹⁾²⁾³⁾, さらに腎および聴器に対する毒性が Gentamicin と比較して弱いことがあげられている。

今回, 塩野義製薬より本剤の提供を受け, 各種分離菌に対する感受性試験, 投与後の血中濃度, 乳汁内移行などの基礎実験を行ない, さらに産婦人科領域における臨床応用を試みる機会を得たので, 以下報告する。

基礎実験

1) 分離菌に対する感受性試験

産婦人科領域の各種感染症よりの材料, すなわち性器, 尿路, その他各種化膿巣から分離した *Staphylococcus aureus* 23 株, *E. coli* 20 株ならびに *Pseudomonas* 14 株について, Tobramycin (TOB) の抗菌力 (MIC) を寒天平板希釈法により測定し, 同時に測定した Gentamicin

Table 1 Susceptibility of clinical isolates

Staph. aureus (23 Strains)

MIC μg/ml	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
TOB		4	15	3	1						
GM		3	15	3	2						
BB-K8			2	5	10	6					
DKB	1	2	11	7	2						
KM				3	12	8					

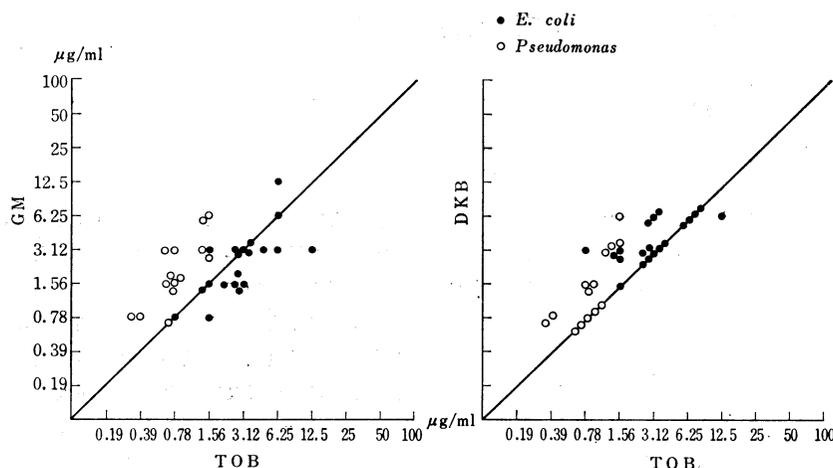
E. coli (20 Strains)

TOB			1	4	10	4	1				
GM			2	7	9	1	1				
BB-K8					9	6	5				
DKB				1	11	8					
KM					7	10	2	1			

Pseudomonas (14 Strains)

TOB		2	8	4							
GM			3	5	4	2					
BB-K8					2	6	4	2			
DKB			7	3	3	1					
KM								1	2	6	5

Fig. 1 Cross sensitivity of TOB, GM and DKB



(GM), BB-K8, DKB および Kanamycin (KM) との比較を試みた。なお、測定法は、日本化学療法学会の定める方法に準拠した。

i) グラム陰性桿菌

成績は Table 1 に示すとおりであり、*E. coli* 20 株に対する TOB の感受性分布は、0.78~12.5 µg/ml の間に分布し、感受性のピーク値は 3.12 µg/ml にみられた。他のアミノ配糖体系抗生剤との比較では、本剤の抗菌力は GM に類似しており、DKB よりは 1 管程度、BB-K8 および KM よりは 2~3 管程度優れた MIC の成績を得た。*Pseudomonas* 14 株に対する TOB 感受性分布は、0.39~1.56 µg/ml の間に分布し、感受性ピーク値は 0.78 µg/ml であり、耐性株は認めなかった。この成績は、他剤と比較して最も優れた成績であった。

Fig. 1 に *E. coli* および *Pseudomonas* における感受性相関図を示したが、*E. coli* に対しては、TOB と GM の間および TOB と DKB の間にはともに相関が認められる。いっぽう *Pseudomonas* の場合には、本剤は GM, DKB との間におおむね相関を認めるが、両剤よりも 1~2 管優れた成績を得た株が比較的多いことが認められる。

ii) グラム陽性球菌

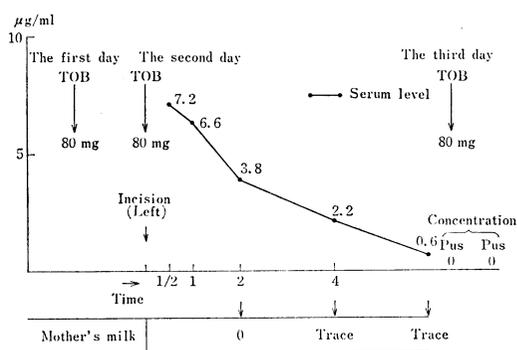
Staphylococcus aureus 23 株における Tobramycin の MIC は、すべての菌株が 0.39~3.12 µg/ml の間に分布し、感受性のピーク値は 0.78 µg/ml にみられた。他のアミノ配糖体系抗生剤との比較では、本剤は BB-K8 および KM よりも MIC で 1~3 管程度優れており、GM および DKB とは類似した感受性分布が認められた。

2) 体内濃度

産褥乳腺炎の 1 症例 (29 才, 体重 54 kg) について、

本剤 1 日 80 mg 2 日間筋注後の血中濃度、乳汁内移行および膿汁内移行を検討した。なお、本症例は Table 2 中の第 10 例であり、本剤による外来治療を実施した症例である。測定法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする円筒平板法により、標準曲線を Buffer (pH 7.2) で調製して測定した。成績は、Fig. 2 のとおりで、血中濃度は 80 mg 筋注後 30 分で 7.2 µg/ml を示し、6 時間後では 0.6 µg/ml である。いっぽう、乳汁内には 6 時間後でも痕跡程度しか移行せず、また 2 日間筋注後および 3 日目の膿汁内にも本剤の移行は認められなかった。

Fig. 2 Serum level and transfer into mother's milk and pus
K.F. 29 yrs. F., 54 kg (Puerperal mastitis)



臨床成績

Tobramycin を産婦人科領域の臨床応用として、尿路感染症、骨盤内感染症、ソケイ部膿瘍、産褥乳腺炎などの皮膚軟部組織感染症の合計 13 例に使用した。成績は、Table 2 および Table 3 に示すとおりである。

本剤の投与方法は、1回80mg 1日2回(朝・晩)筋注を原則とし、外来患者の場合は1日1回80mg筋注投与を行なった。投与日数は4~7日におよび、総量は320~1,120mgである。

1) 尿路感染症

Tobramycinを尿路感染症計7例に使用した。対象は、入院中の術後を含む腎盂腎炎3例と腎結石合併例を含む膀胱炎3例、および外来の急性膀胱炎1例で、いずれも比較的単純性の尿路感染症が主体であった。本剤の投与日数は4~6日、総量は320~960mgである。

起炎菌の内訳は、*E. coli* 6例と *Klebsiella* 1例であり、*E. coli* に対する TOB の MIC は、1.56~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*Klebsiella* に対しては 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

臨床効果の判定は、尿中細菌の消失、自覚症状の改善、尿沈渣所見の改善の3点より行ない、すべての症状が消失したものを著効、尿中細菌の消失と尿沈渣所見の改善がみられたものを有効とし、これら以外のものは無効と判定した。なお、Table 2では、著効と有効を(+), 無効を(-)として表記した。細菌学的検査は、全症例について、一様に3日目、4日目および6日目に実施したが、本剤の細菌学的効果は、3日目消失が4例、4日目消失2例、および6日目消失各1例であり、臨床的にも細菌学的にも全例有効の成績を得た。

症例1: 妊娠5カ月で発熱、腰痛を伴う腎盂腎炎を発症、本剤の使用後急速に下熱し、自覚症状も消失して、尿中細菌も3日目には完全に消失した。分離 *E. coli* の

Table 2 Clinical results of Tobramycin

Case No.	Case		Diagnosis	Organisms	Dosage			Clinical course	Clinical response	Side effect
	Name	Age			Daily dose	Days	Total dose			
1	C.S.	23	Pyelonephritis (Pregnancy V month)	<i>E. coli</i>	160 mg	6 days	960 mg	Fever, Lumbago \downarrow Urine finding \downarrow WBC 16,700 \rightarrow 10,900	+	-
2	N.Y.	28	" (Puerperal)	<i>E. coli</i>	160	5	800	Fever, Trias (+) \downarrow Urine finding \downarrow After 3 days bacteria (-)	+	-
3	K.K.	52	" (Post ope. myoma)	<i>E. coli</i>	160	6	960	Fever \downarrow After 6 days bacteria (-)	+	-
4	K.H.	31	Cystitis	<i>E. coli</i>	160	4	640	Trias (+) \rightarrow (-) After 3 days bacteria (-)	+	-
5	I.T.	48	"	<i>E. coli</i>	80	4	320	"	+	-
6	Y.A.	31	Chronic cystitis (Renal calculus)	<i>Klebsiella</i>	160	6	960	Trias (+) \rightarrow (-) Urine finding \downarrow After 4 days bacteria (-)	+	-
7	A.K.	30	Cystitis	<i>E. coli</i>	160	5	800	Trias (+) \rightarrow (-) After 4 days bacteria (-)	+	-
8	S.Y.	38	Inguinal abscess (Ca. coli)	<i>Pseudomonas</i>	160	7	1,120	Abscess (+++) \rightarrow (++) Count of <i>Pseudomonas</i> (++) \rightarrow (++) \rightarrow Incision	-	-
9	Y.T.	26	Vulva ulcer	<i>Pseudomonas</i> <i>Staph. epiderm.</i>	80	7	560	Redness (+) \rightarrow (\pm) Ulcer (++) \rightarrow (-) Pus (+) \rightarrow (-) Used with steroid hormone	+	-
10	K.F.	29	1-Puerperal mastitis	<i>Staph. aureus</i>	80	4	320	Fever \rightarrow Redness, Induration \rightarrow Abscess \rightarrow Incision	-	-
11	T.U.	27	Puerperal intra-uterine infection	<i>Bacteroides</i> (++) <i>E. coli</i> (+)	160	4	640	Fever \rightarrow Hypogastric pain \rightarrow Lochia \rightarrow WBC 19,600 \rightarrow 18,200	-	-
12	Y.O.	29	r-Adnexitis (Post-ope. interruption of gestation)	Unknown	160	6	960	Fever, Hypogastric pain, Tenderness of Adnex \downarrow	+	-
13	T.K.	42	Pyometra	<i>Peptococcus</i> (+) <i>Proteus</i> (+) <i>E. coli</i> (+)	160	6	960	Tenderness of uterus \downarrow Used with drainage	+	-

Table 3 Susceptibility of isolated strains

Case	Organism	SM	TC	CP	KM	ABPC	CER	GM	TOB (MIC μg/ml)
1	<i>E. coli</i>	+	-	-	+++	+++	+++	+++	3.12
2	<i>E. coli</i>	++	-	-	+++	-	+++	+++	1.56
3	<i>E. coli</i>	+	-	-	+++	+++	+++	+++	6.25
4	<i>E. coli</i>	++	-	-	+++	+++	+++	+++	3.12
5	<i>E. coli</i>	-	-	-	+++	+++	+++	+++	3.12
6	<i>Klebsiella</i>	+++	+++	++	+++	-	-	+++	1.56
7	<i>E. coli</i>	++	-	+	+++	+++	+++	+++	3.12
8	<i>Pseudomonas</i>	-	-	-	-	-	-	+++	0.78
9	<i>Pseudomonas</i>	+	-	-	+	-	-	+++	1.56
10	<i>Staph. aureus</i>	-	-	-	-	-	+++	+++	0.78
11	<i>E. coli</i>	-	-	-	+++	++	+++	+++	6.25
	<i>Bacteroides</i>	-	++	+++	-	-	-	-	/

MIC は 3.12 μg/ml であった。その後も、定期的に尿検を実施しつつ妊娠経過を観察したが、再発は認められず、また妊娠経過も順調で、5カ月後に満期正常分娩した。

症例 2：本剤は妊娠中、細菌尿の持続した例である。CEX の経口投与で分娩直前は菌陰性であったが、産褥 4 日目に腎盂腎炎の顕症化をみ、本剤 160 mg の投与による治療を開始したところ、自覚症状は速やかに消失し、尿中細菌は 3 日目には消失した。なお、分離 *E. coli* の MIC は 1.56 μg/ml であった。

症例 3, 4, 5, 7：いずれも比較的単純性の腎盂腎炎および膀胱炎で、本剤の 1 日 160 mg 投与（症例 5 は 80 mg 投与）により有効であった（菌消失は 3～6 日）。

症例 6：本剤は腎結石を合併しており、しばしば再燃を繰り返す複雑性膀胱炎例である。今回の発症では、*Klebsiella* を分離したが、本剤の投与後、膀胱症状の消失ならびに尿沈渣所見の正常化と尿中細菌の消失（4 日目）をみた。分離 *Klebsiella* の MIC は 1.56 μg/ml である。しかし、その後の経過を観察していたところ、3 週後に再燃（*E. coli*）をみた。

2) 皮膚軟部組織感染症

症例 8：子宮頸癌末期にソケイ部に膿瘍を形成した症例である。膿より *Pseudomonas* を検出し、ディスク感受性試験では GM にしか感受性が認められないため（Table 3 参照）、本剤を 1 日 160 mg 7 日間、総量 1,120 mg 使用したが、*Pseudomonas* がやや減少したにとどまり、6 日目に切開排膿を実施した無効例である。分離 *Pseudomonas* に対する TOB の MIC は 0.78 μg/ml で

ある。

症例 9：外陰潰瘍に膿苔の認められた症例で（膿より *Pseudomonas* と少数の *Staphylococcus epidermidis* が検出された）、本剤 1 日 1 回 80 mg と副腎皮質ステロイドの内服を併用した結果、潰瘍面は治癒し、菌も 4 日目に消失した。菌の消失は本剤の効果と考えられるが、本疾患の治療の本質を考慮すると、両薬剤の併用療法による著効と考えるべきであり、この点から、Tobramycin 単剤の効果判定は有効とした。

症例 10：本例は左乳房に鷲卵大硬結と発赤を有し、本剤 1 日 1 回 80 mg 投与で治療を開始した。しかし、漸次、膿瘍化の傾向が増大したので、本剤無効と判定し、切開術を実施した。本例では Tobramycin 1 日 80 mg 投与を計 4 日間継続し、この間に、前述した体液内濃度測定を実施した（Fig. 2 参照）。

3) 骨盤内感染症

産褥子宮内感染症、子宮付属器炎、子宮溜膿腫の 3 例に、本剤 1 日 160 mg 4～6 日間投与し、2 例有効、1 例無効の成績を得た。

効果判定は、自・他覚的所見、菌の消長より行ない、3 日以内に自・他覚所見の著明な改善をみたものを著効、改善傾向を示し治癒に向かったものを有効と判定した。

症例 11：妊娠 41 週で微弱陣痛、前期破水をきたし、吸引分娩後 3 日目より発熱 38°C、悪露悪臭があり、本剤を使用した。しかし、4 日後も下熱せず、かつ子宮内検出菌の種類（*Bacteroides*, *E. coli*）とその感受性態度および菌消失をみないことより無効と判定した。

症例 12: 某医のもとでの人工妊娠中絶後、37℃台の軽熱と下腹痛を訴えて入院した。右付属器における限局性の圧痛・抵抗と白血球増多が認められた。本剤投与後4日目より症状軽快に向い、5日後には、局所所見はほとんど消失した。

症例 13: 下腹部の鈍痛と頑固な膿性帯下を訴え、白血球増多が認められた症例である。子宮溜膿腫と診断され、子宮内より *Peptococcus*, *Proteus* および *E. coli* (少) が検出されたが、本剤投与(1日160mg)と「ヘガール拡張」によるドレナージにより、自覚所見の軽快、改善をみた。以上の症例12および13は、いずれも、前述の判定基準により有効と認められた症例である。

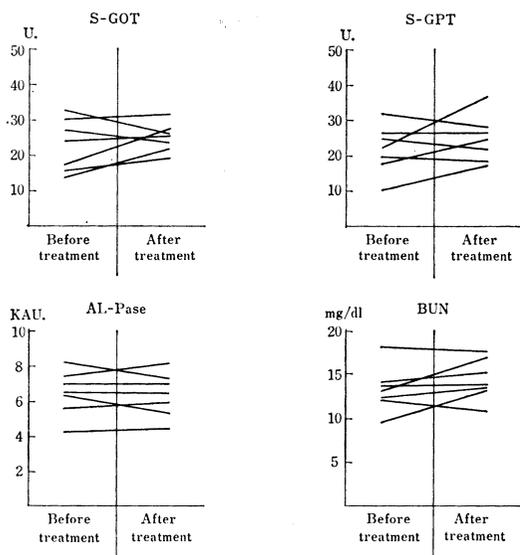
4) 臨床成績のまとめ

以上の成績を総括すると、尿路感染症では7例中7例で、皮膚軟部組織感染症では3例中1例で、骨盤内感染症では3例中2例で有効が得られ、合計13例に対する本剤の有効率は76.9%(13例中10例有効)である。

5) 副作用

本剤投与による特記すべき副作用は認められなかった。また、7例で投与の前後、肝機能(SGOT, SGPTなど)、腎機能(BUN, 尿蛋白など)を検討したがFig. 3に示すとおり、とくに異常所見を認めていない。また、妊娠5カ月の投与例でも満期正常分娩により出産した新生児にはなんらの影響も認められなかった(症例1)。しかし、胎児への影響を考慮して、本剤の臨界期への投与は充分慎重にする必要がある⁵⁾⁶⁾。

Fig. 3 Laboratory tests before and after TOB treatment



む す び

我々は、Tobramycin について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を試み、つぎの成績を得た。

1) 臨床分離株に対する Tobramycin の感受性態度は、とくに *Pseudomonas* に対して、他のアミノ配糖体系抗生剤と比較して優れた抗菌力を有することが認められた。

2) 本剤の血中への吸収は比較的良好であるが、乳汁内および膿汁内への移行は、他のアミノ配糖体系抗生剤と同様に低いことを認めた。

3) 産婦人科領域における臨床応用として、本剤を尿路感染症、骨盤内感染症、皮膚軟部組織感染症の計13例に使用し、76.9%(13例中10例有効)の有効率を得た。

4) 本剤投与により、特記すべき副作用は認められなかった。

文 献

- 1) KARNEY, W; K.K. HOLMES & M. TURCK: Comparison of five aminocyclitol antibiotics *in vitro* against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3: 338~342, 1973
- 2) RIES, K; M.E. LEVISON & 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
- 3) BODEY, G.P. & D. STEWART: *In vitro* studies of BB-K8, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 4: 186~192, 1973
- 4) LOCKWOOD, W.R. & J.D. BOWER: Tobramycin and gentamicin concentrations in the serum of normal and anephric patients. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3: 125~129, 1973
- 5) BERNARD, B; S.A. GARCIA, C.A. BALLARD, D. IVLER, L.D. THRUPP, A.W. MATHIES & P.F. WEHRLE: Tobramycin: maternal-fetal pharmacology. *Pediatr. Res.*, 7: 318, 1973
- 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
- 7) JAFFE, G; W. RAVREBY, B.R. MEYERS & S.Z. HIRSCHMAN: Clinical study of the use of the new aminoglycoside tobramycin for therapy of infections due to gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5: 75~81, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF TOBRAMYCIN
IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA, MIKIHICO TANNO and TAKASHI KASHIWAKURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

Laboratory and clinical investigations of tobramycin, a new aminoglycoside antibiotic, were carried out in the field of obstetrics and gynecology to obtain the following results:

1) The antibacterial activity of tobramycin against clinically isolated strains of *E.coli* and *S.aureus* was almost similar to that of gentamicin, whereas tobramycin was more active than gentamicin and DKB against *Pseudomonas*.

2) Peak blood level of 7.2 $\mu\text{g/ml}$ was obtained at 30 minutes after intramuscular injection of 80 mg of tobramycin.

The distribution of the drug into milk and pus was very low as those observed with other aminoglycoside antibiotics.

3) The drug was clinically applied to a total of 13 cases including infections of urinary tract, pelvis and skin and soft tissue, and it was effective in 10 cases (76.9%).

4) No side effects nor adverse effects on clinical laboratory findings were observed.