

Tobramycin に関する研究

齋藤 玲・石川 清文・加藤 康道

北海道大学第2内科

富沢 磨須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

Tobramycin は、米国イーライ・リリー社、リリー研究所で開発された Aminoglycoside 系の新抗生物質である。本剤は *Streptomyces tenebrarius* により産生される抗生物質混合物 Nebramycin^{1,2)} に含まれる7種の Factor 中、Nebramycin factor 6 と呼ばれるものである。本剤は緑膿菌に対して Gentamicin と同等の抗菌力を示し、また変形菌属、肺炎桿菌、大腸菌、黄色ブドウ球菌などに対しても、試験管内抗菌試験でよい成績を示すといわれる³⁾。本剤の抗菌力、体内動態、臨床成績などについて検討を行なったので報告する。

実験方法と実験結果

1. 抗菌力

病巣分離の黄色ブドウ球菌 18 株、大腸菌 7 株、緑膿菌 11 株について、日本化学療法学会標準法により、平板希釈法で Tobramycin および Gentamicin の MIC を測定した。

結果は Table 1 に示した。黄色ブドウ球菌 18 株では、Tobramycin の MIC は 0.4~3.1 $\mu\text{g/ml}$ のうちにすべて含まれた。Gentamicin では 1.6 $\mu\text{g/ml}$ に Peak があり、

すべて 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。黄色ブドウ球菌 209 P 株は両剤ともに 0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。大腸菌 7 株の MIC

Fig. 1 Correlogram between Tobramycin and Gentamicin

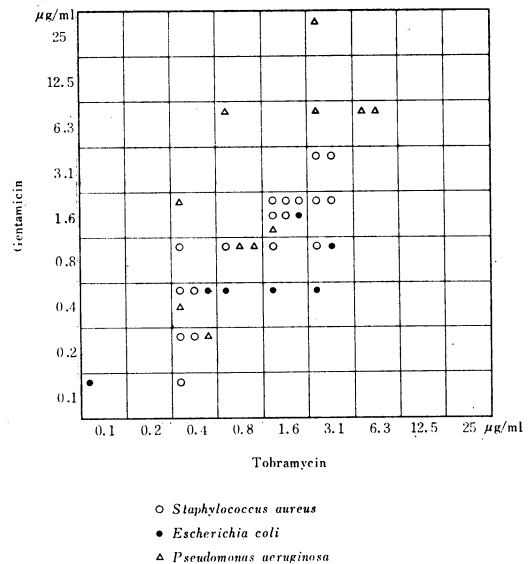


Table 1 Susceptibility of microorganisms to Tobramycin and Gentamicin (Plate dilution method)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25
a) <i>Staph. aureus</i> 18 str.									
Tobramycin			6	1	6	5			
Gentamicin	1	2	2	4	7	2			
b) <i>E. coli</i> 7 str.									
Tobramycin	1		1	1	2	2			
Gentamicin	1		4	1	1				
c) <i>Pseudomonas</i> 11 str.									
Tobramycin			3	3	1	2	2		
Gentamicin		1	1	2	2	4			1

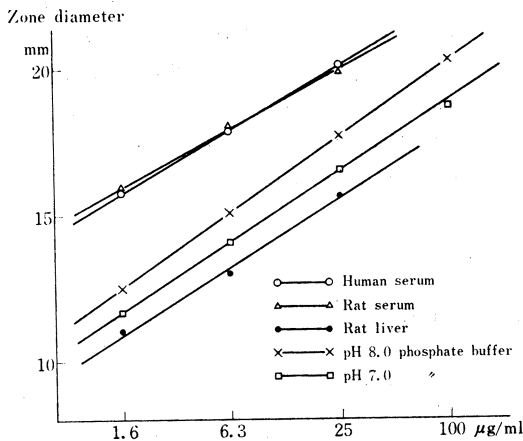
は、Tobramycin では $3.1 \mu\text{g/ml}$ 以下、Gentamicin では $1.6 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。緑膿菌 11 株の MIC は、Tobramycin では $0.4\sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ にすべて含まれた。Gentamicin では $0.2\sim 3.1 \mu\text{g/ml}$ に 10 株があり、 $25 \mu\text{g/ml}$ が 1 株あった。この両剤の関係を相関図にして Fig. 1 に図示した。両剤はほぼ同等の抗菌力を示しているが、大腸菌では Gentamicin がややよく、緑膿菌では Tobramycin のよい株がみられた。

2. 体内動態

a) 体液内濃度測定法

検定菌として枯草菌 PCI-219 株を用いる薄層平板ディスク法により、Tobramycin の濃度を測定した。基層用培地には、Antibiotic medium 5 (Difco) pH 8.0 を使用した。標準曲線については、ヒト血清、ラット血清、ラット肝 pH 8.0 磷酸 buffer 抽出液、pH 8.0 磷酸 buffer、pH 7.0 磷酸 buffer などによる稀釈について検討を行なった。その結果を Fig. 2 に図示した。稀釈液により阻止帯に大きな差が認められた。そのため、それぞれの検体によって適宜標準曲線を作成使用した。

Fig. 2 Standard curve of Tabramycin



b) ラットの組織内濃度

体重 150 g 前後の Wistar 系雌ラットに Tobramycin を 50 mg/kg 筋注後、経時的に脱血致死させ、血清、腎、肝、肺、脾等の濃度を測定した。各時点 3 匹 1 群として、その平均値で求めた。

結果を、Table 2, Fig. 3 に示した。血中濃度は、1/2 時間で $113.3 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後対数グラフ上直線的な減少を示した。血中半減時間は 0.57 時間であった。腎は高濃度を示し、かつ持続する傾向で、4 時間で $56.0 \mu\text{g/ml}$ と高い濃度であった。肺、脾は血清にくらべて

低かったが持続傾向があり、4 時間では血清よりも高い値であった。肝はもっとも濃度が低く、4 時間では測定限界値以下になった。

c) ヒトの血中濃度および尿中排泄率

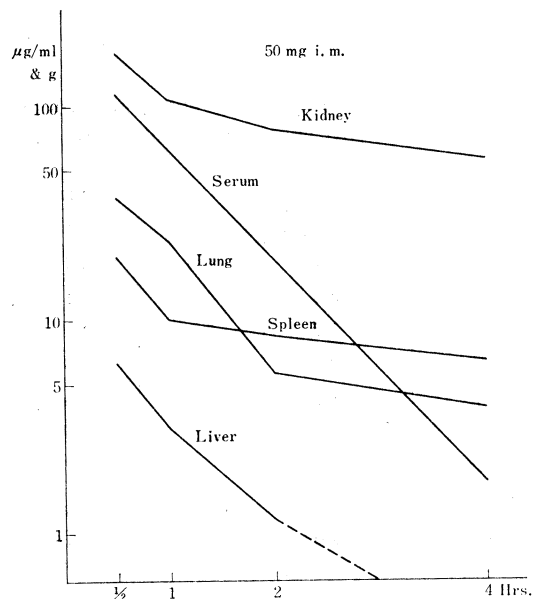
腎機能検査値が正常範囲内にある患者 8 名に、Tobramycin 60 mg 1 回筋注後の経時的な血中濃度および 8 時間までの尿中排泄率を測定した。

結果は Table 3 に示した。血中濃度は、投与後 1/2 時間が $2.6\sim 7.2 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $4.94 \mu\text{g/ml}$ で最高濃度を示した。1 時間は平均 $3.96 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間 $2.31 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間 $1.08 \mu\text{g/ml}$ であった。8 時間は 5 例平均で $0.28 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は 8 時間までの検討で、7 例について測定し、 $32.3\sim 78.6\%$ 、平均 54.5% であった。

Table 2 Tissue distribution of Tobramycin in rats after 50 mg/kg intramuscular injection

	$\mu\text{g/ml} \ \& \ \text{g}$			
	1/2	1	2	4 hr.
Serum	113.3	63.0	18.5	1.75
Kidney	178.5	107.5	77.5	56.0
Liver	6.4	3.1	1.15	trace
Lung	37.9	23.4	5.6	3.9
Spleen	20.0	10.0	8.5	6.5

Fig. 3 Tissue distribution of Tobramycin in rats



3. 臨床成績

内科的感染症 15 例について、Tobramycin の臨床効果を検討した。症例は急性膀胱炎 3 例、慢性膀胱炎 2 例、急性腎盂腎炎 4 例、慢性腎盂腎炎 1 例、U.T.I. 1 例、気管支肺炎 1 例、慢性気管支炎 2 例、心内膜炎 1 例である。対象症例の年齢は 23~77 才で、男 3 例、女 12 例であった。Tobramycin の投与量、投与方法は、主治医の判断によったので、統一したものはない。1 回 40 mg 1 日 1 回、1 回 40 mg 1 日 2 回、1 回 40 mg 1 日 3 回、1 回 60 mg 1 日 2 回、1 回 60 mg 1 日 4 回などの筋注であった。投与日数は 5~10 日間であった。最高総投与量は 1,380 mg であった。効果の判定は、細菌学的効果と、臨床効果とにわけて検討した。

個々の症例についての概要は、Table 4 に示した。各症例についての詳細は省略する。細菌学的効果についてみると、まず検出菌は、尿路感染症 11 例中 8 例に大腸菌が検出された。変形菌属が 2 例、肺炎桿菌が 1 例であった。呼吸器感染症は黄色ブドウ球菌が 1 例で、他の 2 例は確定菌が得られなかった。心内膜炎の 1 例は、血中から肺炎桿菌が検出された。これらの検出菌の感受性を、Gentamicin のディスクで測定したところ、+~卅であった。細菌学的効果の判定では、検出菌の消失したものが 13 例であった。菌交代症を起したものの 1 例、菌不変が 1 例であった。臨床効果では、著効 1 例、有効 11 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。無効例は心内膜炎の症例で、死亡したものであった。細菌学的効果と臨床効果はほぼ一致したが、1 例で一致をみなかった。その症例は、第 10 例で慢性腎盂腎炎の患者である。

本例は Ccr が 20.3 ml/min と腎機能低下があり、通常の Tobramycin 投与では蓄積の可能性もあり、投与に慎重を期したものである。そのため 1 日 40 mg 1 回投与し、さらに 1~2 日の投与間隔をおいたのである。逐時採血を行ない、血中濃度を測定し、その結果を Table 5 に示した。初回投与後、2 時間で 1.8 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示さなかったが、12 時間で 0.63 $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間で 0.17 $\mu\text{g/ml}$ と遷延傾向を示した。24 時間までの尿中排泄率は 35.84% であった。48 時間で 0.02 $\mu\text{g/ml}$ 、66 時間で測定限界値以下になった。2 回目、3 回目投与後も似た傾向を示したが、蓄積する傾向はなかった。尿中細菌は変化なく、発熱も出現したので、4 回目、5 回目は連続投与を行なった。その時点で尿中細菌は消失したが、発熱などの臨床症状の改善はよくなく、9 日間 5 回の投与で中止した。血中濃度の推移からみて、投与量が少なかったために、期待した効果が得られなかったものと考えられる。

本剤投与前後における検査所見 WBC, RBC, S-GOT, S-GPT, Alk-P, BUN 等について、Table 6 にまとめて示した。大部分の症例で異常は認められなかった。経過中異常を示したものは、Table 4 の副作用の項にまとめた。RBC が減少したものの 2 例、BUN の上昇 2 例、Creatinine の上昇 1 例、S-GOT・S-GPT の上昇 1 例であった。いずれの例も、それぞれの基礎疾患との関係もあって、Tobramycin の副作用と断定しがたいものであった。聴力検査は 9 例について、投与前後で行なったが、いずれも異常を認めなかった。

Table 3 Blood levels and urinary recoveries of Tobramycin in patients with normal renal function after 60 mg intramuscular injection

	Blood level ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary recovery 0-8 hrs (%)
	½	1	2	4	6	8 hr.	
A	7.2	4.0	2.2	0.56		0.16	56.1
B	5.5	4.7	3.1	1.6		0.58	
C	5.2	3.5	2.2	0.73		0.13	54.4
D	3.3	3.5	1.9	1.0	0.24		65.8
E	5.2	5.0	3.0	1.8			32.3
F	4.5	4.2	1.7	1.5		0.21	46.5
G	6.0	4.2	2.6	0.62	0.33		78.6
H	2.6	2.6	1.8	0.85		0.34	48.0
Mean	4.94	3.96	2.31	1.08	(0.29)	0.28	54.5

Table 4 Summary of 15 cases of therapy with Tobramycin

Case	Sex	Age	B.W. (kg)	Diagnosis	Bacteriology	Sensitivity (GM disc)	Tobramycin		Bacteriological response	Clinical effect	Side effect	Audiogram
							mg/day	days				
1. T.S.	F	47	60	Cystitis acuta	<i>E. coli</i> 10 ⁵	++	80 (2)	1.3	5	Cure	Good	—
2. Y.I.	F	73	47	Cystitis acuta	<i>E. coli</i> 10 ⁶	++	120 (2)	2.6	5½	Cure	Good	Normal finding
3. M.N.	F	63	55	Cystitis acuta	<i>Proteus</i> <i>Indol</i> (+)	+++	80 (2)	1.5	5	Cure	Good	—
4. Y.U.	M	75	51	Cystitis chronica	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+++	120 (2)	2.4	5½	Cure	Good	Normal finding
5. H.K.	F	73	58	Cystitis chronica	<i>E. coli</i> 10 ⁵	++	120 (2)	2.1	7	Cure	Good	RBC (x 10 ⁴) 413 → 334 → 376
6. K.S.	F	70	59	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+++	120 (3)	2.0	8	Cure	Good	—
7. H.Y.	F	77	47	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+++	120 (3)	2.6	9	Cure	Good	—
8. T.F.	F	42	56	Pyelonephritis acuta	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+++	120 (3)	2.1	8	Cure	Good	—
9. K.F.	F	72	60	Pyelonephritis acuta	<i>Proteus</i> <i>vulgaris</i>	++	120 (2)	2.0	5	Cure	Excellent	Normal finding
10. T.T.	F	46	47	Pyelonephritis chronica	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	40 (1)	0.9	5 (in 9)	Cure	Fair	BUN 56.6 → 87.6 Creatinine 2.99 → 4.65 RBC (x 10 ⁴) 396 → 287
11. K.K.	F	28	53	U.T.I. (Polycystic kidney disease)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	++	120 (2)	2.3	8	Cure	Good	Normal finding
12. U.S.	M	23	48	Bronchopneumonia	G (+) cocci <i>Neisseria</i>		120 (2)	2.5	5½	Cure	Good	Normal finding
13. H.H.	M	59		Bronchitis chronica	<i>Klebsiella</i> <i>α-Strepti.</i>	+	120 (2)		10	Superinfection <i>P. aeruginosa</i>	Fair	S-GOT 44 → 77 → 30 S-GPT 49 → 118 → 31
14. T.S.	F	75	44	Bronchitis chronica	<i>Staph. aureus</i>	++	120 (3)	2.7	9	Cure	Good	—
15. M.K.	F	43	43	Endocarditis	<i>Klebsiella</i> (in blood)	++	120 (2) 240 (4)	2.8 5.6	1½ 5	Persistence	Failure	BUN 17.5 → 35.8

考案およびまとめ

Tobramycin は Aminoglycoside 系に属する抗生物質であるが、その抗菌スペクトルは、緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌などの広範囲にわたり、とくに緑膿菌に対してすぐれた作用を示す特異な薬剤である。このことは既存の Gentamicin に極めて類似したものである。本剤の抗菌力を、平板希釈法で、黄色ブドウ

球菌、大腸菌、緑膿菌などについて検討を行なったが、いずれもよい抗菌力を示し、対比した Gentamicin とほぼ同等であった。

Tobramycin の体液内濃度を測定する際に、種々の条件下での方法を試みた。基層用培地は pH 8.0 のものがよく、標準曲線作成のための希釈液は血清がもっともよく、pH 8.0 磷酸 buffer が pH 7.0 のものより大きい阻止円を作った。これらのことより、本剤はアルカリ条件

Table 5 Blood levels of Tobramycin in case No. 10 with Ccr. 20.3 ml/min

Date	Time	Hours after injection	Blood level ($\mu\text{g/ml}$)
17/IV	6:00 p.m.	Tobramycin 40 mg i.m.	
	8:00 p.m.	2 hrs.	1.8
18/IV	6:00 a.m.	12 hrs.	0.63
	6:00 p.m.	24 hrs.	0.17
19/IV	6:00 a.m.	36 hrs.	0.06
	6:00 p.m.	48 hrs.	0.02
20/IV	12:00 a.m.	66 hrs.	-
	12:00 a.m.	Tobramycin 40 mg i.m.	
22/IV	6:00 p.m.	6 hrs.	0.7
	3:30 p.m.	51½ hrs.	0.11
23/IV	5:00 p.m.	Tobramycin 40 mg i.m.	
	6:00 a.m.	13 hrs.	0.74
24/IV	6:00 p.m.	25 hrs.	0.34
	2:00 p.m.	45 hrs.	0.085
25/IV	2:00 p.m.	Tobramycin 40 mg i.m.	
	2:00 p.m.	24 hrs.	0.63

Table 6 Laboratory findings of 15 cases with Tobramycin treatment

Case	Sex	Age	B.W. (kg)	WBC		RBC ($\times 10^4$)		S-GOT		S-GPT		Alk-P		BUN	
				before	after	before	after	before	after	before	after	before	after		
1. T.S.	F	47	60	10200	8100	365	376	12	16	13	16	6	6	10	10
2. Y.I.	F	73	47	7400	8200	383	363	17	16.5	15	10	8.3	7.3	11.7	10.2
3. M.N.	F	63	55	8900	7400	394	411	22	20	11	14	7	6	15	10
4. Y.U.	M	75	51	6300	12600	425	387	25	16	20	16	3.3	4.2	16.4	19
5. H.K.	F	73	58	5700	5200	413	334	18	23	15	17	4.8	4.7	22.1	22.9
6. K.S.	F	70	59	12400	6600	392	428	12	14	8	10	4.9	5	18	10
7. H.Y.	F	77	47	9900	7200	440	446	21	18	15	16	6	6	22	10
8. T.F.	F	42	56	10200	6100	405	439	14	12	14	6	4	3	22	18
9. K.F.	F	72	60	4300		410	412	34	43	17	16	7.6	6.7	13.5	16.9
10. T.T.	F	46	47	4600	13400	396	287	15.5	8	7	10	4.8	5.2	56.6	87.6
11. K.K.	F	28	53	3800	4300	356	348	21	20	12	9	6.7	6.7	17.2	19.2
12. U.S.	M	23	48	9600	3100	388	377	39	36	12	26	3.3	4.0	20.9	7
13. H.H.	M	59		9500	10600	390	491	44	30	49	31	8.9	7.1	14.5	12.8
14. T.S.	F	75	44	8900	7000	421	416	20	16	10	14	6	5	17	15
15. M.K.	F	43	43	17800	22300	386	421	44	42	22	30	9.9	11.3	17.5	35.8

下でよりすぐれた効力を発揮するものと考ええる。

ラットを用いて組織内濃度をみたが、濃度順序は腎>血清>肺≡脾>肝であった。血清中濃度は、半減時間が0.57時間と、比較的速く減少するのに対して、腎、肺、脾では持続する傾向であった。また、肝は特異的に低い値であった。これらのことは、他の Aminoglycoside 系抗生物質と、極めて類似している所見である。

ヒトにおける体内動態は腎機能正常な8例の患者について、Tobramycin 60 mg 1回筋注後の経過をみた。血中濃度は、1/2時間で8例平均4.94 µg/mlと最高濃度を示し、以後漸減して、4時間で1.08 µg/ml、8時間で0.28 µg/mlであった。尿中排泄率は8時間までで、7例平均で54.5%であった。Tobramycinの抗菌力からみて、これらの結果は必要な条件をみたすものと考ええる。

15例の内科的感染症について、Tobramycinの臨床効果をみた。起炎菌は大腸菌、変形菌、肺炎桿菌などであり、緑膿菌はなかった。尿路感染症の11例で、全例尿中細菌の消失をみた。臨床的には1例を除いて、すべて著効、有効であった。呼吸器感染症3例中1例に緑膿菌による菌交代症をみた。血中より肺炎桿菌を証明した心内膜炎の1例は無効であった。15例中13例に細菌学的効果があり、12例が臨床的に著効、有効であった。本剤は腎機能低下がある時、他の Aminoglycoside 系薬剤と同様に注意を要するものである。慢性腎盂腎炎の症例で、Ccrが20.3 ml/minであったので、投与量は40 mg 1日1回として、さらに投与間隔を1~2日おいて用いてみた。その間、血中濃度を時々Checkした。その治療効果は期待したほどでなかった。最終的に尿中細菌は消失したが、臨床的改善は少なかった。Retrospectiveに血中濃度をみると、遷延傾向は認められたが、蓄積はなかった。これらのことからみるに、腎機能低下の患者

に本剤を用いる時、予想と一致しないこともあるので、SABATHら⁴⁾の報告した Rapid method により逐次血中濃度を Monitor して、その都度投与量を決めて行くことが必要であろう。

Tobramycin 使用前後における臨床検査所見では、BUN, Creatinine の上昇、RBC の減少、S-GOT, S-GPT の上昇などを認めたものがあつたが、いずれも基礎疾患との関連もあり、Tobramycin の副作用と断定し得なかった。また聴力検査を施行したものでは、全例異常は認めなかった。

Tobramycin の抗菌力、体内動態、臨床成績などについて検討を行なつた。新 Aminoglycoside 系抗生物質として、広範囲な抗菌スペクトルを有する特異な薬剤と考える。

文 献

- 1) 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
- 2) PRESTON, D.A. & W.E. WICK: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 322~327, 1970
- 3) 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
- 4) SABATH, L.D.; J.I. CASEY, P.A. RUGH, L.L. STUMPF & M. FINLAND: Rapid microassay for circulating nephrotoxic antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 83~90, 1970

STUDIES ON TOBRAMYCIN

AKIRA SAITO, KIYOFUMI ISHIKAWA, YASUMICHI KATO,

MASUMI TOMIZAWA and ICHIRO NAKAYAMA

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

The MIC's of tobramycin, using plate dilution method, against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* were found to be similar to those of gentamicin.

Tissue concentrations in the rat after 50 mg per kg intramuscular injection were estimated. The concentration in the kidney was highest and in other tissues, the concentration was the following order of serum, lung, spleen and liver.

Concentrations of the drug were determined in serum and urine of 8 patients with normal renal function after single 60 mg intramuscular injection. The peak concentration in serum was 4.93 $\mu\text{g/ml}$ (mean value) after 1/2 hours and urinary recovery rate was 54.5% (mean value) in 8 hours.

Fifteen cases, including 11 of urinary tract infections, 3 of respiratory infections and one endocarditis, were treated with 0.9 to 5.6 mg/kg/day of tobramycin for 5 to 10 days. Therapy with the drug resulted in cure on pathogens in 13 of 15 patients. Superinfection was occurred in one patient and persistence of pathogen in one patient. As to the side effect of the drug, few cases of elevations of BUN, S-GOT and S-GPT were noted, but it was questionable to consider whether related to the drug. No patient exhibited significant change in audiogram after the treatment.