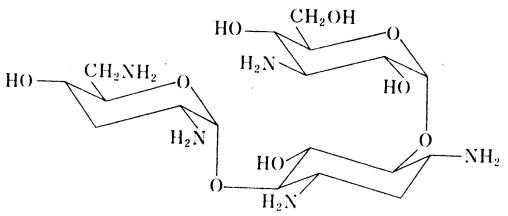
Tobramycin に関する基礎的，臨床的研究

松本慶蔵・木村久男・野口行雄
宇塚良夫・西岡きよ・山根誠久
本田一陽
東北大学第一内科
菊地金男・須田雍夫・平田一夫
国立仙台病院外科
海法裕男
公立気仙沼総合病院泌尿器科
加藤　守
古川市立病院内科

緒　言

Tobramycin は，米国 Eli Lilly 社において開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質で，*Streptomyces tenebrarius* によって産生される Nebramycin と呼ばれる抗生剤の構成成分 (Nebramycin factor 6)[1] である。本剤は，Kanamycin 耐性菌の耐性機転にもとづいて新しく開発された DKB (3′, 4′-Dideoxykanamycin B) と構造上類似しており，4′ 位の OH の有無の差であり，抗菌スペクトル，抗菌力ともにほぼ等しいが，緑膿菌においては抗菌力で本剤が優れているといわれる。我々は，緑膿菌を起炎菌とする難治性感染症を主軸として，本剤の長期投与，静注法などの臨床的研究を行なったので，基礎的研究の成績とともに報告する。

Fig. 1 Structure of Tobramycin



1 基礎的検討

実験方法

i）呼吸器由来緑膿菌の感受性

喀痰より得られた緑膿菌 23 株につき，日本化学療法学会標準法により，ABPC, CBPC, SBPC, CER, CP, TC, SM, KM, GM, CL, NA, DKB, BB-K8 ならびに本剤の 14 種抗生物質に対する感受性を測定した。

ii）臓器内濃度

体重 100～110 g の健常 Wistar 系ラットを用い，Tobramycin の 50 mg/kg を筋注し，経時的に血液，肺，肝，腎の臓器内濃度を測定した。1 群 3 匹のラットを Pool して使用した。臓器摘出後重量を測定し，等量の pH 8.0 PBS を加え，Waring blender にて磨砕して臓器乳剤（血液を除き 3 倍希釈）を作製し，10,000 r.p.m. 30 分遠心後，その上清を被検体とした。測定は薄層 Cup 法を用い，検定菌は *Bacillus subtilis* PCI-219 株である。標準液は同様燐酸 Buffer を用いて作成した。

iii）ヒトの血中濃度

a）筋注時血中濃度

慢性細気管支炎症例（51 才，体重 48 kg）に Tobramycin 80 mg 筋注後，さらに 12 時間後 Tobramycin 80 mg を筋注し，血中濃度を測定した。測定時間は，第 1 回筋注後 30 分，1 時間，3 時間，6 時間，12 時間と，第 2 回筋注後 30 分，1 時間である。測定法は *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層 Cup 法で行なった。

b）静注時血中濃度

慢性細気管支炎症例（55 才，体重 52 kg）に，Tobramycin 60 mg を 20 % Glucose 40 ml に溶解し，5 分間で静注し，直後，1 時間，2 時間，4 時間後の血中濃度を測定した。測定法は *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層 Cup 法で行なった。

c）慢性腎不全（小児）における血中濃度

PSP 5 %，尿素窒素 60 mg/dl，血清クレアチニン 3.0 mg/dl の腎機能不全小児症例（8 才，体重 15 kg）に，Tobramycin 6 mg を筋注し，30 分，1 時間，2 時間，4 時間，24 時間後の血中濃度を測定した。測定法は

Bacillus subtilis PCI 219 を検定菌とする薄層 Cup 法で行ない，標準液希釈系は pH 7.2 の PBS を用いた。

iv) 喀痰中濃度

iii) の a) 症例において，血中濃度測定と同時に，喀痰中濃度を測定した。第1回 80 mg 筋注後 12 時間までは，3時間毎に Pool したものと，第2回 80 mg 筋注後 12 時間まで Pool したものを Homogenize して試料を作製し，血中濃度測定と同様の方法で測定した。

v) 局所採痰法により採取した気道分泌物中の濃度

慢性細気管支炎の2症例 (40 才男子，体重 38 kg および 55 才男子，体重 52 kg) に Tobramycin 80 mg を筋注し，2時間後に局所採痰法で気道分泌物を採取し，Tobramycin 濃度を測定した。なお，採取時に喀出された喀痰の濃度も測定した。測定法は前記と同様の方法で行なった。

vi) 静注時の喀痰中濃度

iii) の b) 症例において静注後 24 時間の喀痰を Pool し，iv) と同様の方法で測定した。

成　　績

i) 呼吸器由来緑膿菌の感受性

臨床分離 23 株に対する本剤を含む 14 種の抗生物質の感受性分布を表示したのが，Table 1 である。Table に示すとおり，Tobramycin に関する感受性分布は ≦0.2 ～ 3.13 μg/ml の低濃度に存し，他の抗生剤に比し，優れた成績であった。GM との比較では，1～3段階の差で優れている (Table 1)。なお，GM との MIC 相関を Fig. 2 に示したが，相関が成立すると推定された。

ii) 臓器内濃度

成績は Fig. 3 に示した。Peak 値はいずれも 30 分にあり，血液，腎，肺，肝の順で，その値はそれぞれ 93.2

Fig. 2 Sensitivity correlation between Tobramycin and GM

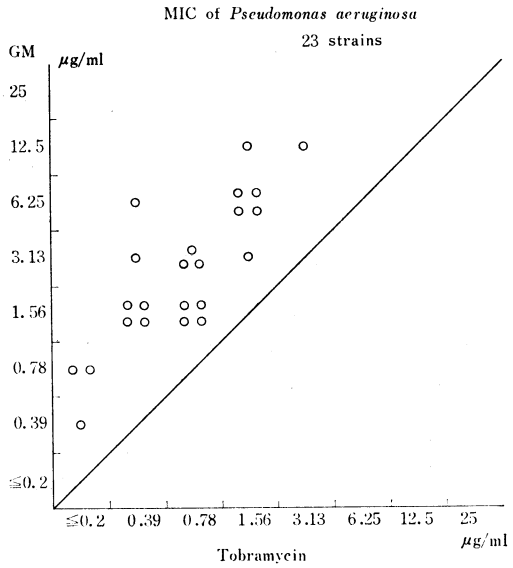
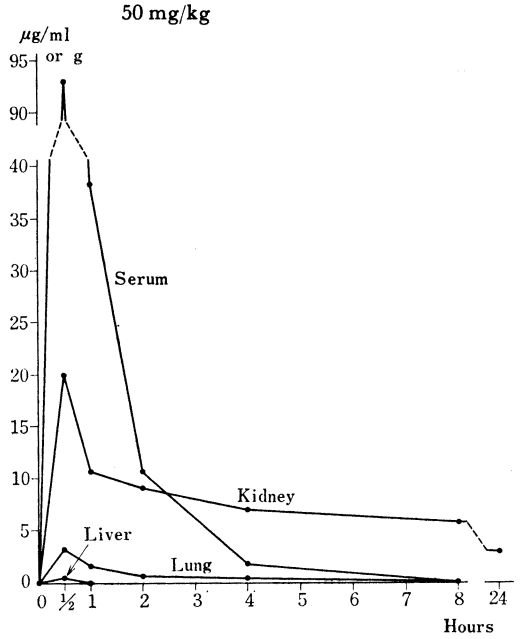


Table 1 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*

	MIC (μg/ml)										
	≦0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
ABPC											23
CBPC				3			5		3	6	6
SBPC				2	1	1	2	2	2	6	7
CER											23

	MIC (μg/ml)										
	≦0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CP						3	3		1	4	12
TC									15	8	
SM						1	2	6	7	2	5
KM								3	1	7	12
GM		1	2	8	5	5	2				
CL				6	7	10					
NA								1	5	8	9
TOB	3	6	7	6	1						
DKB		2	10	3	5	3					
BB-K8			1	2	9	5	3	3			

Fig. 3 Tissue levels of Tobramycin in rats after i.m. injection of Tobramycin 50 mg/kg



μg/ml, 20 μg/g, 3.2 μg/g, 0.2 μg/g であった。血液においては，Peak 後急速な下降を示したが，腎においては半減期（1時間30分）後はゆるやかな下降を示し，24時間後も 3.1 μg/g であった。肝においては，1時間で測定範囲以下の値であった。

iii) ヒトの血中濃度

a）筋注時血中濃度

Table 2 に示すように，Peak 値は30分にあり，10.5 μg/ml であった。半減期は3時間で，6時間で 0.4 μg/ml，12時間では測定できなかった。第2回 80 mg 投与時の Peak も30分にあったが，Peak 値 8.4 μg/ml であった。

b）静注時血中濃度

Table 3 に示すように，静注直後 18.5 μg/ml，1時間後 7.0 μg/ml，2時間後 4.5 μg/ml，4時間後 2.1 μg/ml であり，半減期は約50分であった。

c）慢性腎不全（小児）における血中濃度

Table 4 に示すように，30分値 3.8 μg/ml，1時間値 3.6 μg/ml，2時間値 3.3 μg/ml，4時間値 3.5 μg/ml と30分から4時間までは，ほぼ等しい値を示し，24時間値でも 1.1 μg/ml と測定可能であった。（なお，本例における1日尿量は 1,688 ml で，尿中排泄率は 29.3 % であった。）

iv）ヒトの喀痰中濃度

筋注後から3時間までは測定範囲以下であり，3～6時間，6～9時間，9～12時間までの喀痰では，それぞれ 1.5 μg/ml，1.2 μg/ml，1.6 μg/ml で，12～24時間のものは 1.0 μg/ml であった。喀痰中濃度と喀痰量を掛合わせた単位量でみると，0～3時間までは 0 μg，3～6時間までは 36 μg，6～9時間までは 33.6 μg，9～12時間までは 22.8 μg，12～24時間までは 5.6 μg であ

Table 2 Concentration in serum after i.m. injection of Tobramycin 80 mg b.i.d. (injected at 9:00 a.m. and 9:00 p.m.)

T.Y. 51 years 48 kg Chronic bronchiolitis

9:30 a.m.	10:00 a.m.	0:00 p.m.	3:00 p.m.	9:00 p.m.	9:30 p.m.	10:00 p.m.
10.5 μg/ml	10.0 μg/ml	5.2 μg/ml	0.4 μg/ml	<0.4 μg/ml	8.4 μg/ml	7.1 μg/ml

Table 3 Serum levels of Tobramycin after i.v. injection of Tobramycin 60 mg dissolved in 20 % Glucose 40 ml during 5 minutes

M.K. ♂ 55 y. 52 kg Chronic bronchiolitis

Right after injection	1 hour	2 hours	4 hours
18.5	7.0	4.5	2.1 μg/ml

Concentration in sputum collected through 24 hours after i.v. injection : 1.2 μg/ml

Whole volume of sputum : 96 ml

Table 4 Serum levels of Tobramycin in a child with renal hypofunction after i.m. injection of Tobramycin 6 mg

Y.C. ♂ 8 years 15 kg Chronic renal insufficiency

Recurrent urinary tract infection

Pathogenic organism: *Pseudomonas aeruginosa*

Renal function: PSP 5 %, BUN 60 mg/100 ml, serum creatinine 3.0 mg/100 ml

30 minutes	1 hour	2 hours	4 hours	24 hours
3.8 μg/ml	3.6 μg/ml	3.3 μg/ml	3.5 μg/ml	1.1 μg/ml

Whole volume of urine (24 hours): 1,688 ml

Urinary excretion of Tobramycin within 24 hours: 29.3 % of injected dose

Table 5 Concentration in sputum after i.m. injection of Tobramycin 80 mg b.i.d. (injected at 9:00 a.m. and 9:00 p.m.)

T.Y. 51 years 48 kg Chronic bronchiolitis

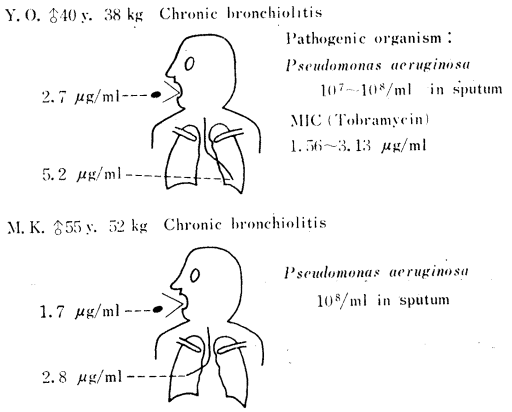
9:00 a.m. ～0:00 p.m.	0:00 p.m. ～3:00 p.m.	3:00 p.m. ～6:00 p.m.	6:00 p.m. ～9:00 p.m.	9:00 p.m. ～9:00 a.m.
<0.5 μg/ml	1.5 μg/ml	1.2 μg/ml	1.6 μg/ml	1.0 μg/ml

り，筋注後3～6時間値が Peak であった (Table 5)。

v）局所採痰法により採取した気道分泌物中の濃度

Fig. 4 に示したように，第1例では左下葉より採取した気道分泌物中の濃度は 5.2 μg/ml で，喀出された喀痰の濃度は 2.7 μg/ml であり，第2例では，右下葉で 2.8 μg/ml，喀出痰で 1.7 μg/ml であり，2症例ともに採取痰と喀出痰との濃度に明らかな差異がみられた。

Fig. 4 Concentration in bronchial secretion at 2 hours after i.m. injection of Tobramycin 80 mg



vi）静注時の喀痰中濃度

静注後24時間に採集された喀痰量は 96 ml であり，その喀痰濃度は 1.2 μg/ml であった。喀痰中濃度総量は 115.2 μg であり，投与量の 0.19 % であった。

II 臨床的検討

本剤の臨床成績を一括して Table 6 に示した。全症例は 26 例であるが，呼吸器感染症 13 例（慢性細気管支炎 5 例，肺炎 3 例，肺化膿症 1 例，肺化膿症＋腹膜炎 1 例，気管支拡張症 1 例，気管支肺炎 1 例，気管支炎 1 例），泌尿性器感染症 8 例（膀胱炎 2 例，膀胱炎＋前立腺炎 1 例，尿路感染症 5 例），創傷感染 3 例，腹膜炎 1 例，敗血症 1 例がその内訳である。年令は 6～73 才に分布し，性別では男 17 例，女 9 例であった。本剤の投与量は 1 日 80 mg～240 mg で，投与法は大部分が筋注であるが，静注を試みた症例が 2 例あり，筋注＋吸入が 1 例，静注＋吸入が 1 例である。投与期間は 3 日間から，181 日間の長期におよぶものまであり，100 日を越えるものは 3 例である。長期投与ならびに静注を試みたものは，いずれも緑膿菌を起炎菌とする慢性呼吸器感染症である。また起炎菌不明の 4 例を除いた 22 症例中，緑膿菌を含むものは 17 症例（77.2 %）あり，緑膿菌感染症が大部分を占めていた。

Table 6 Clinical effect of Tobramycin

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complications	Isolated organisms		Method of administration	Daily dose (mg)	Duration (days)	Response	Side effects
							Before	After					
1	K.T.	38	M	50	Pneumonia	Subarachnoideal hemorrhage, Tracheotomy, U.T.I.	*Ps. aerug.* *Klebsiella*	Negative	i.m.	60 x 3	6	Good	(–)
2	S.M.	71	F	30	Bronchitis	Pulmonary emphysema			i.m.	60 x 3	5	Good	(–)
3	M.T.	56	F	45	Broncho-pneumonia	Empyema			i.m.	60 x 3	7	Slightly good	(–)
4	M.S.	24	M	75	Pneumonia	(–)	Normal flora		i.m.	80 x 3 60 x 3	4 10	Good	GOT GPT) ↑
5	T.G.	42	F		Lung abscess	Atelectasis			i.m.	60 x 3	11	Failed	(–)
6	T.S.	24	M	60	Lung abscess	Pneumothorax	*Ps. aerug.* *Strept. vir.*	*Ps. aerug.* *Klebsiella*	i.m.	60 x 2 60 x 3	3 3	Failed	Otalgia
					Peritonitis	Perforation of jejunum	*Ps. aerug.* *Staph. aur.* *E. coli*	*Ps. aerug.* *Staph. aur.* *Klebsiella*					
7	M.M.	44	M	61	Chronic bronchiolitis	Sinuitis	*Ps. aerug.* 10^6	*Ps. aerug.* 10^6	i.m.	60 x 2	13	Failed	(–)
8	M.O.	62	F	39	Chronic bronchiolitis	Otitis med. chr.	*Ps. aerug.* 10^8	*Ps. aerug.* 10^7	i.m. Nebulizer)	80 x 2 40)	114	Failed	Hardness of hearing
							Ps. aerug. 10^7	*Ps. aerug.* 10^8	i.m. Nebulizer)	60 x 2 60)	40	Failed	(–)
9	Y.O.	40	M	41	Chronic bronchiolitis	Sinuitis chr.	*Ps. aerug.* 10^8	*Ps. aerug.* 10^8	i.m.	80 x 2	7	Failed	(–)
							Ps. aerug. 10^8	*Ps. aerug.* 10^7	i.m.	80 x 2	7	Failed	(–)
10	M.K.	55	M	52	Chronic bronchiolitis	(–)	*Ps. aerug.* 10^8	*Ps. aerug.* 10^7	i.m.	80 x 2	70	Slightly good	(–)
							Ps. aerug. 10^7	*Ps. aerug.* 10^8	i.m.	60 x 2	47	Failed	(–)
							Ps. aerug. 10^8	*Ps. aerug.* 10^7	i.v.	60 x 2	14	Failed	(–)
11	T.Y.	51	M	48	Chronic bronchiolitis	Pyopneumothorax, Tracheotomy	*Ps. aerug.* 10^7	*Ps. aerug.* 10^8	i.m.	80 x 2	141	Questionable	(–)
							Ps. aerug. 10^8	*Ps. aerug.* 10^8	i.v. Nebulizer)	60 x 2 60)	40	Questionable	Hardness of hearing

12	A.O.	63	F	46	Bronchiectasis	(–)	*Ps. aerug.* 10^8	*Ps. aerug.* 10^7	i.m.	40 x 2	3	Failed	(–)
13	S.K.	53	F		Pneumonia	Tetanus, Tracheotomy	*Klebsiella*	Negative	i.m.	80 x 2	10	Questionable	(–)
14	U.K.	58	M	53	Cystitis	Alveolar proteinosis	*Klebsiella* 10^8	Negative	i.m.	60 x 2	9	Excellent	(–)
15	T.T.	68	M		Cystitis	Vesical tumor (post-op.)	*Staph. aur.* 10^6	GNB 10^6	i.m.	60 x 3	7	Slightly good	Diarrhoea
16	R.M.	26	F	43	U.T.I.	Neurogenic bladder	*Ps. aerug.* 10^6	Negative	i.m.	60 x 3	7	Excellent	(–)
17	F.U.	69	F	41	U.T.I.	Carcinoma uteri Ureterovaginal fistula	*Ps. aerug.* 10^5	GNB 10^6	i.m.	60 x 3	7	Good	(–)
18	M.T.	6	M	16	U.T.I.	Burns	*Ps. aerug.* 10^5 *Proteus vulg.* 10^5	*Ps. aerug.* 10^6 *Proteus vulg.* 10^6	i.m.	20 x 3	7	Slightly good	(–)
19	S.H.	25	M		U.T.I.	Fracture of the skull, Uretero-scrotal fistula	*Ps. aerug.* 10^7 *Proteus mir.* 10^7	*E. coli* 10^7	i.m.	60 x 3	7	Slightly good	(–)
20	M.A.	73	M	58	Cystitis, Prostatitis	Cancer of prostate	*Staph. aur.* 10^6	*Staph. aur.* 10^4	i.m.	60 x 3	7	Excellent	(–)
21	T.H.	71	M	60	U.T.I.	Post-op. of bladder tumor	*Ps. aerug.* 10^7	*E. coli* 10^7	i.m.	60 x 3	10	Slightly good	(–)
22	M.K.	20	M	52	Post-operative infection	Injury of the femoral artery	*Ps. aerug.* *Staph. aur.* *Proteus mir.*	*Ps. aerug.* *Staph. aur.* *Proteus mir.*	i.m.	60 x 3	7	Slightly good	(–)
23	T.T.	49	M	51	Post-operative infection	Cancer of esophagus	*Proteus vulg.*	*Proteus vulg.*	i.m.	60 x 3	7	Slightly good	(–)
24	T.N.	58	M	50	Wound infection	Cancer of skin	*Proteus mir.* *Ps. aerug.*	*Proteus mir.* *Ps. aerug.*	i.m.	60 x 3	7	Slightly good	(–)
25	T.S.	59	F	55	Peritonitis	Cancer of stomach	*Ps. aerug.* *Citrobacter* *Morganella*	*Citrobacter* *Morganella*	i.m.	60 x 3	7	Failed	(–)
26	T.G.	49	M	63	Bacteremia	Cardiac infarction Diabetes mellitus Perforation of ulcus ventriculi	*Ps. aerug.*	Negative	i.m.	80 x 2	7	Questionable	(–)

また，呼吸器感染症では原疾患に気管支および肺実質に異常（分泌過多，細気管支拡張，アテレクターゼなど）をきたしてるものが多く，尿路感染症ならびに創傷感染においては合併症に悪性腫瘍などの重篤な疾患を持つものが多かった。効果の判定は，呼吸器感染症では，定量培養法による喀痰内細菌のうち $\geqq 10^7$/ml の菌の消失または有意減少（$<10^4$/ml）をみ，咳嗽，呼吸困難，喀痰量の改善をみたものを有効とし，とくに発熱の36時間以内の正常化，自覚症状の消失，起炎菌の消失をみたものを著効とした。また起炎菌の消失または減少はないが，自覚的症状の改善，白血球数，赤沈などの改善をみたものをやや有効とし，細菌学的にも，臨床的にも効果の認められぬ場合を無効とした。尿路感染症では，尿中細菌の消長，発熱の改善，白血球数や赤沈の正常化，尿所見の正常化，自覚症状の改善を指標として判定したが，有効は尿中細菌の消失，発熱の36時間以内の反応を含んでおり，著効は発熱の正常化までの時間を考慮した。創傷感染においては，菌の消長と白血球数，血沈値を参考とし，感染巣の臨床所見（感染巣の炎症所見，膿汁の量，性状など）を指標として判定した。呼吸器感染症13例では，著効はなく，有効3例（23.1％），やや有効1例（7.6％），無効7例（53.8％），効果判定不能2例（15.3％）の成績であった。効果判定不能としたものは，他の抗生剤を併用したもので，本剤の有効性を認める所見もあったが，厳密に判定不能とした。尿路感染症8例では，著効3例（37.5％），有効1例（12.5％），やや有効4例（50.0％）の成績で，呼吸器感染症に比して良い成績であった。創傷感染3例では，すべてやや有効の成績で，3例中2例が合併症に悪性腫瘍のある症例であった。腹膜炎1例（Case No. 25）は，高熱，黄疸で入院してきた十二指腸乳頭部癌の症例で，外胆汁瘻造設，膵頭十二指腸切除術施行後，吻合部より膿汁の排泄をみ，本剤の60 mg 筋注を1日3回7日間行なった。起炎菌としては，膿汁より分離された緑膿菌，サイトロバクター，モルガネラが考えられ，投与後の検査で緑膿菌は消失したが，サイトロバクター，モルガネラは消失しなかった。ガーゼの着色（緑色化）はなくなってきたが，膿汁量（100 ml 前後）の減少はみられず，異臭も消失しなかった。また，発熱（38℃前後）も改善されないので無効とした。敗血症の1例（Case No. 26）は心筋硬塞，心室細動，糖尿病，胃穿孔（胃潰瘍による），腹膜炎と複雑な合併症を有する症例で，血中より緑膿菌が検出され，本剤1日160 mg と他剤（SBPC）の併用投与を行ない，菌の消失と下熱効果を認めた。本症例の効果は判定不能とした（全症例26例中，著効3例，有効4例，やや有効8例，無効8例，判定不能3例であった）。本剤の長期投与症例3例について以下詳述する。

症例1（Case No. 8）M.O., 62 y, F。

約10年前より咳嗽，喀痰を認めるようになり，5年前より咳嗽，喀痰増強し，喘鳴をともなうようになり某病院に慢性細気管支炎として入院加療を受けていたが症状改善せず，入院した（昭和47年10月2日）。入院後10日目の喀痰から緑膿菌 10^7/ml が検出され，SBPC 5 g, CBPC 5 g＋GM 80 mg, SBPC 6 g＋GM 80 mg の順に化学療法を行なったが，菌の消失をみず，喀痰の性状，喀痰量，血液ガス所見，胸部写真などの改善も著明には認められなかった。この間，GM の噴霧注入（ウルトラソニックネブライザー）も試みたが，気道内病巣に到達せしめることは難しかった。そこで，SBPC 20 g＋5％ Glucose 250 ml を1時間で点滴する方法を試みたがこれも有効とは認め難かった。その後も2，3の抗生剤を使用したが，菌の消失はみられず，49年2月から本剤を1回80 mg 1日2回筋注するとともに，1日40 mg の吸入を開始した。しかし，本剤の投与によっても菌の消失はみられず，自覚的症状の改善も著明ではなかったが，ディスク感受性は常に（＋）であった。本剤の血中濃度，喀痰中濃度と本症例の緑膿菌の本剤に対する MIC 値が優れており，かつ耐性化しなかったので，長期投与による有効性を期待したが，効果的とは云い得ない症例であった。本剤の筋注時疼痛の訴えと硬結が後半にみられたが，腎機能，肝機能の異常は認められなかった。また，軽度聴力障害がみられたが，GM や他の Aminoglucoside 系抗生剤も使用しているので，本剤によるものかは不明である。なお，本剤中止後も軽度の聴力障害は持続している。

症例2（Case No. 10）M.K., 55 y, M。

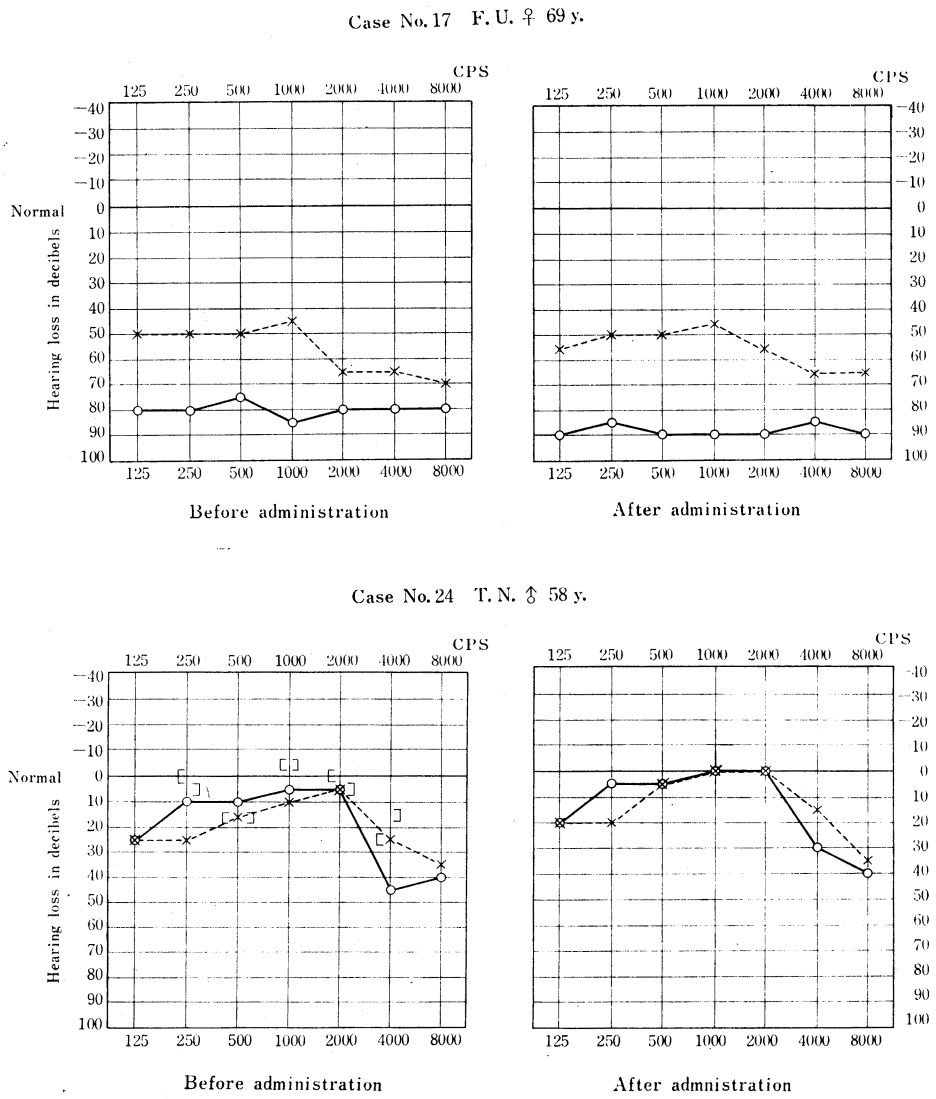
昭和38年，気管支拡張症で3カ月間治療を受けたが，以後特別のことなく経過。昭和47年9月，感冒後連日咳嗽，喀痰が多くなり，時に喘鳴，歩行時呼吸困難を伴うようになり，開業医で治療を受けていたが，依然として咳嗽，喀痰が多く48年9月入院。入院時白血球数13,600，赤沈1時間値 42 mm, Spirogram 所見，肺活量 2.66 L（−30％），1秒率 38.9％，呼気閉塞指数 0.47 で高度の閉塞障害がみられ，血液ガス所見で PaO_2 53.0, $PaCO_2$ 42.5, pH 7.387, HCO_3^- 24.8 で低酸素血症があり，起炎菌として喀痰にインフルエンザ菌 10^8/ml が認められた。TP の静注によりインフルエンザ菌の消失をみ，以後 ABPC の経口に切替えてのち10月2日に緑膿菌 10^8/ml が検出された。ついで，SBPC 10 g＋5％ Glucose を2時間で点滴し，10月6日に緑膿菌 10^4/ml となり，10月15日には消失した。その後，有意菌は検出されないので，ABPC 経口投与で経過を観察し，昭和

49年2月4日に緑膿菌 10^8/ml が再度出現したので，本剤1回80 mg 1日2回筋注を行なった。70日間投与して菌の有意の消失はみなかったが，喀痰量の減少（80 ml → 40 ml），赤沈値の改善などをみた。副作用を考慮し，本剤を ABPC に変えたところ，咳嗽，喀痰の増量をみ，患者の希望もあり本剤を再投与した。しかし，第2回投与時は第1回に比して有効ではなく，呼吸困難も増強したので，本剤1回 60 mg を1日2回 5% Glucose 500 ml に入れて静注を行なった。点滴後，呼吸困難改善し，胸部ラ音の減少をみたが，喀痰量はやや増加した。緑膿菌数，赤沈，血液ガス所見には著変がみられなかった。本症例は長期間投与例であるが，とくに副作用は認められなかった。

症例3 (Case No. 11) T.Y., 51 y, M。

27才時，肺浸潤といわれ人工気胸術をうけた。この頃から咳嗽がみられた。数年後，喀痰を伴うようになり，感冒ごとに気道感染をくり返すようになった。昭和36年から45年にかけて，慢性細気管支炎として3回入院して治療を受けている。昭和47年6月に風邪をひき40℃の発熱があり，以後体重減少著明，息切れ，喀痰増量のため入院。47年12月25日の入院時，白血球数9,800，赤沈1時間値100 mm，肺機能検査では中等度の拘束性障害および高度の閉塞性障害があり，血液ガス所見で中等度の Hypoxemia と軽度 Hypercapnia がみられた。

Fig. 5 Audiograms before and after Tobramycin administration



また，喀痰中からインフルエンザ菌 10^8/ml が検出された。入院時の起炎菌であるインフルエンザ菌は，ABPC の点滴により消失し，喀痰量の減少をみた。しかし，48年2月に外泊後再燃し，DOTC の点滴を試みたが無効であった。Bronchial lavage も考慮したが，気道系の防衛反応が著しく低下していると考え行なわなかった。48年8月に緑膿菌 10^7/ml が出現，SBPC 10 g の投与を行なったが菌の消失をみず，本菌の SBPC に対する MIC も 100 μg/ml で，喀痰中濃度も Peak で 5.9 μg/ml であり，治療法の有効性は期待できなかった。この時点で，私共は，緑膿菌に対する治療を中止すればインフルエンザ菌に戻ることを予想し，緑膿菌に対する治療を中止したところ，インフルエンザ菌が出現し，緑膿菌のコロニー弱小化を認め，その推定は適中した。それと一致して，喀痰量の増加および発熱を認めた。ABPC の投与によりインフルエンザ菌は消失し臨床症状の改善をみたが，依然として緑膿菌は存在し，SBPC 15 g＋5％ Glucose 150 ml の30分点滴を試みたが有効ではなかった。49年1月に緑膿菌 10^7/ml と肺炎桿菌 10^7/ml が検出され，GM, CEZ, MPIPC 投与中病態は進展悪化し，膿気胸をも合併し，全身状態は著しく悪化した。この時点で，起炎菌である緑膿菌が本剤に対し感受性を示すことから，本剤の使用を加えた。その後，本剤の筋注投与は141日間におよんだが，呼吸困難増強し，7月初めに気管支切開を行ない，さらに本剤の1日 120 mg の静注法と1日 60 mg の吸入療法を40日間にわたって試みたが，原疾患の進展により8月上旬に死亡した。

副　作　用

本剤を投与した26症例中，聴覚に異常を訴えたものが2例（Case No. 8, 11）あり，いずれも本剤投与100日以上の症例であり，1例は本剤静注例であった。しかし，本剤の投与前に他の Aminoglucoside 系抗生物質を投与している症例なので，本剤のみの副作用とはいえない。本剤を1日 120 mg から 180 mg に増量した際に，耳痛が増強したため投与を中止した症例が1例（Case

Table 7 Laboratory findings

Case No.	E.S.R. mm/1 h. Before	After	WBC Before	After	RBC (x 10^4) Before	After	GOT Before	After	GPT Before	After	Al-P Before	After	BUN Before	After	Creatinine Before	After	Others Before	After	Before	After
1			17400	7200	291	372	58	20	61	10	22.4	12.3	15	20			K 3.6	5.0		
2	112	117	10300	5300	347	360	34	40	24	23	4	3	11.4	12.0			CRP +++	+		
3	38	18	4400	5100	369	422	52	38	32	38	6	5	8.6	9.2						
4			10100	4800	452	459	36	63	46	105	4	5	11.6	14.2	1.4	1.5	Eos. 2	3		
5	120	87	5700	12600	398	417	33	26	20	21	5	6	5.9	10.2						
6			8200	11600	357	307	23	39	14	78	6.2	17.1	15	10	1.0	0.6				
7	20	87	7300	10200	547	501	64	11	19	20	9.3		12	18	0.7	0.8	PaO_2 45.0	60.0	$PaCO_2$ 67.0	49.0
8	96	80	5100		417		16	15	7	6	7.3	6.7	13	13		0.6	PaO_2 50.0		$PaCO_2$ 54.9	
	100	102	6200	4900	388	383	16	16	6	6	6.6	6.8					PaO_2 42.0	54.0	$PaCO_2$ 59.0	56.0
9	11	12	12100		460		11	12	31	30	5.4	5.3	19	15	1.1	1.1	PaO_2 53.3	53.0	$PaCO_2$ 42.0	40.5
									30	33	4.6	4.2		18		0.9	PaO_2 54.5	53.0	$PaCO_2$ 40.0	39.5
10	32	43	6200		579		20	17	12	8		6.8	10	10	0.9	1.0	PaO_2 58.5	58.5	$PaCO_2$ 47.5	46.0
	47	52	9800	8500		496	15		18			5.9	10	13	1.0	1.1	PaO_2 59.0	54.5	$PaCO_2$ 45.5	47.5
	52	60		8500		496							13	13	1.1	0.8	PaO_2 54.5	64.0	$PaCO_2$ 47.5	46.0
11	115	89	13400				30	24	18	16	7.5	10.3			0.7		PaO_2 52.5	48.0	$PaCO_2$ 50.0	79.0
			10700		383									(10)			PaO_2 (79.0)		$PaCO_2$ (86.0)	
12	18	12	8600	7600	490	476		16		8		5.4				0.6				
13			16100	12800	375	346	12	8	4	2	7.1	10	21	22	1.8	1.1	PaO_2 En. 105	Bi. 47.5	$PaCO_2$ 78.8	48.0
14	57	27		9900		465	58	30	65	20	9.6	12.5				1.3	PaO_2 50.0	53.0	$PaCO_2$ 34.0	34.0
15	12	10	13600	17300	427	461	36	18	59	29	7.0	3.0	15	15	1.3	1.1	WBC (Urine) ++	++	RBC (Urine) +	+
16			6800	8000	505	503	8	8	9	7	3.0	3.1	15	15	2.1	1.2	WBC (Urine) +++	−	Protein (Urine) +	−
17			7000	5100	346	238	19	18	9	8	5.4	5.1	17	22	1.6		Audiogram no change			
18	25		10800	9000	400	378	35	30	12	12	4.4	10.5	15	15	0.8	0.4				
19	82	76	5200	6000	422	449	13	8	14	5	8.0	5.0	15	13	0.7	0.4	WBC (Urine) +++	+++	RBC (Urine) +++	+++
20	34	40	5800	10400	418	413	15	21	9	12	5.0	7.0	20	15	0.9	0.7	WBC (Urine) ++	++	RBC (Urine) ++	++
21			13200	9300	317	381	41	18	12	14	4.0	8.0	15	15	1.1	0.7	WBC (Urine) +	+	RBC (Urine) +	−
22			9800	6800	448	451	20	21	13	12	6.4	7.5	10	10	0.9	0.9				
23			9600	5600	415	412	20	18	11	7	6.8	7.4	22	10	0.8	0.8				
24	68		13000	9900	250	186	14	19	4	9	6.0	7.0	10.5	20	1.3	1.1	Audiogram no change			
25			8100	9200	397	431	19	20	9	7	8	15.5	15		0.7					
26	65	50	14500	7400	468		41		43											

No. 6) みられた。しかし，投薬中止により耳痛は消失した。また，オージオメーターによる聴力検査を2例 (Case No. 17, 24) に実施したが，Fig. 5 に示したように本剤の投与前後で変化は認められなかった。なお，下痢が1例 (Case No. 15) にみられたが，投薬を続けているうちに改善した。また，本剤投与前後の腎機能検査成績で異常を認めたものはなかった。肝機能検査で GOT, GPT の上昇を認めた1例 (Case No. 4) があったが，本剤との因果関係は判定できなかった。その他の症例では，特記すべき変動は認められなかった。なお，検査成績は，Table 7 に一括表示したとおりである。

考　　察

近年，緑膿菌，肺炎桿菌，大腸菌などの従来弱毒菌とされたグラム陰性桿菌による感染症が増加し，とくに宿主側の機能不全，免疫不全を基礎として病院環境下においてみられる Nosocomial infection は，その大半がグラム陰性桿菌によって発症している。いずれも難治性であり，その致命率も高く，ジョンスポプキンス大学病院での Nosocomial infection の致命率は 51 %であるとの GRAYBILL の報告[2] からも，その様子を伺い知ることができよう。

最近におけるグラム陰性桿菌性感染症に対する化学療法には，いっぽうには抗生物質それ自体の進歩があり，他方には新しい併用療法の考え方などがあって，単純な急性感染症の治療は比較的容易であるが，慢性感染症に対する化学療法の効果はいまだに充分なものではない。

呼吸器感染症においても，慢性細気管支炎や気管支拡張症の化学療法は一般に難治[3] であり，ことに緑膿菌感染[4] を惹起した際には，その治療は極めて困難である。すでに指摘したように，このような場合には，PC 系抗緑膿菌性抗生剤 (CBPC, SBPC) の短期間投与においても緑膿菌は容易に耐性化し，かつ治療中止後に再発する場合が多い。さらに，これら疾患の治療に際し，抗生剤投与時の病巣内移行濃度を知ることは化学療法上極めて重要な意義を有しており，現に PC 系抗緑膿菌性抗生剤を使用する場合，点滴量，点滴時間を決定するためには，このような基礎的検討成績に基づいた投与法が要求されているが，人体において病巣内移行濃度を検定することは呼吸器の場合は甚だ困難である。

このような現況にあって，Aminoglucoside 系抗緑膿菌抗生剤として抗菌力の強い Tobramycin が開発されたことは，これらの疾患に対する単独使用はもとより，PC 系抗緑膿菌抗生剤との併用療法の可能性も考慮に値し，大きな期待感がもたれた。

本剤を検討するに当たり，つぎの諸点を考慮した。

1）緑膿菌に対する抗菌力の確認。2）慢性呼吸器感染症における本剤の喀痰中移行。3）筋注法と静注法との比較。 4）長期間投与の可能性の検討。 5）臨床効果。

1）緑膿菌に対する抗菌力については，すでに報告されているように，本剤は DKB, GM, BB-K8 に比較して，病原性の明らかな緑膿菌に対する抗菌力は高く，MIC でみると 0.39～1.56 μg/ml にピークを有しており，GM での 1.56～6.25 μg/ml と比較しても明らかである。

2）喀痰中への移行については，喀痰中に $\geqq 10^7$/ml の緑膿菌が長期間証明される呼吸器感染症においては，安定した慢性感染型の臨床経過をとり，いっぽう，このような感染症では細気管支内腔に感染の主病巣があるとも考えられるため，安定期に気管支内腔の気道分泌物内移行を知ることは病巣内移行を知ることとなると考えられる。我々は，今日までかかる立場で多数の抗生物質につき検討を試み発表[5] してきた。本剤についてみると，血中濃度に対する細気管支分泌物内濃度は約 30～50 % に達し，この値は PC 系，Cephalosporin 系抗生物質の 1～5 % に比較し高値である。

3）筋注法と静注法との比較

One shot 静注法の利点は，血中濃度を急速に上昇させられること，および筋注による出血の危険のある症例に有用であることの2点にあり，Aminoglucoside 系抗生物質の通常行なわれている投与法は筋注法であるが，このような症例では静注法[6] も試みられている。本研究において，2症例の慢性気管支炎に対し 120 mg/日の静注を行なったが，静注直後の血中濃度は高値ではあるが，その後の推移をみると筋注法に比較して良好な成績は現段階では得られていない。また，本剤の噴霧吸入療法も試みたが，少数例でもあり，他剤と比較してその効果を判断するには至っていない。なお，筋注例と静注例とでの病巣内移行についての対比は，今後充分検討すべき課題であると考えられる。

4）長期間投与

前述したように，慢性細気管支炎3例において 100 日間を越える本剤の長期間投与を行なった。投与中は，本剤が Aminoglucoside 系抗生剤であり，まれに第8脳神経および腎の両者に毒性を示すことがある点に留意し，尿中蛋白，尿沈渣，腎機能および聴覚障害に充分の注意を払った。さらに，菌の感受性検査を定期的に実施し，本剤継続の是非を考慮した。

このような疾患では，PC 系抗緑膿菌抗生剤 (CBPC, SBPC) の短期間投与でも，緑膿菌が容易に耐性化することを前述したが，本剤を長期にわたって継続した理由

の1つは，投与中に分離された緑膿菌がすべて本剤に感受性を示したからである。なお，本剤の投与にもかかわらず緑膿菌が病巣中より消失せず，しかもいっぽうでは，その病巣中に本剤を証明していながら，分離緑膿菌が長期にわたって耐性化しない機作は不明である。しかし，他方で慢性尿路感染症においては，ときに高度耐性菌が証明されることと対比すると，呼吸器と泌尿器との両臓器感染症の間には，Aminoglucoside 系抗生物質に関する限り，本質的差異があるのではないかとも考えられる。化学療法の本質にかかわる課題であり，今後の検討が必要であろう。

5）臨床効果

起炎菌が本剤に感受性を有し，かつ単純性急性感染症である症例では，1日120～180 mg の2回分割筋注法で充分な効果を得ており，この効果は疾患臓器により異なるものではない。

ただし，慢性難治性呼吸器感染症をはじめ，悪性腫瘍などで宿主条件の低下している症例については，この量で期待すべき効果は得られていない。他の Aminoglucoside 系抗生物質と比較した場合の臨床的実感は，このような疾患では効果判定としては TOB および他剤ともに無効であっても，TOB の効果を否定できない実感であったが，この実感を客観的に実証することはできなかった。このような症例における効果比較の新しい解析法も今後検討が必要となろう。

本剤の副作用については，1症例に GOT, GPT の上昇を認めたが，本剤との相関は明らかではない。また，すでに多くの Aminoglucoside 系抗生物質の投与を長期間受けている症例で2例に聴力低下を認めたが，本剤投与前の聴力検査を実施していないため，本剤との関連は明らかではない。

本剤の Aminoglucoside 系抗生物質における位置は，抗菌力が緑膿菌に高いこと，長期使用に耐えること，急性単純性の種々の感染症には優れた臨床効果を示したことなどから，総体的には優れた評価を与えることができよう。

結　　論

1．病原性の明らかな呼吸器由来の23株の緑膿菌に対する Tobramycin の感受性分布は，MIC で ≦0.2～3.13 μg/ml に存し，GM より優れている。

2．ラットに Tobramycin 50 mg/kg を筋注した際の臓器内濃度は，血液，腎，肺，肝の順で，Peak 値はそれぞれ 93.2 μg/ml, 20 μg/g, 3.2 μg/g, 0.2 μg/g であった。腎においては，24時間後も 3.1 μg/g と測定可能であった。

3．慢性細気管支炎症例に Tobramycin 80 mg 筋注時の血中濃度の Peak 値は30分にあり，10.5 μg/ml であった。また，半減期は3時間であった。

4．慢性細気管支炎1症例に Tobramycin 60 mg を 20％ Glucose 40 ml に溶解し，5分間で静注し血中濃度を測定したが，静注直後 18.5 μg/ml，1時間後 7.0 μg/ml，2時間後 4.5 μg/ml，4時間後 2.1 μg/ml で，半減期は約50分であった。

5．PSP 5％，尿素窒素 60 mg/dl，血清クレアチニン 3.0 mg/dl の腎機能不全小児症例に Tobramycin 6 mg を筋注した際の血中濃度は，30分値 3.8 μg/ml，1時間値 3.6 μg/ml，2時間値 3.3 μg/ml，4時間値 3.5 μg/ml で，24時間値でも 1.1 μg/ml と測定可能であった。

6．慢性細気管支炎1症例に Tobramycin 80 mg 筋注時の喀痰中濃度は，3～6時間で 1.5 μg/ml，6～9時間で 1.2 μg/ml，9～12時間で 1.6 μg/ml であった．

7．慢性細気管支炎2症例に Tobramycin 80 mg を筋注し，2時間後局所採痰法により採取した細気道分泌物中濃度は 5.2 μg/ml および 2.8 μg/ml であった。

8．慢性細気管支炎症例に Tobramycin 60 mg を One shot で静注した際，24時間集積した喀痰中の濃度は，1.2 μg/ml であり，喀痰中濃度総量は投与量の 0.19％であった。

9．呼吸器感染症13例，泌尿性器感染症8例，創傷感染3例，腹膜炎1例，敗血症1例，計26例に Tobramycin を投与し，著効3例，有効4例，やや有効8例，無効8例，判定不能3例の成績であった。また，慢性細気管支炎の3症例に100日間以上の長期投与を行ない，そのうち2例に静注投与を行なった。

10．聴力異常を訴えたもの2例（本剤によるものか否か不明），耳痛1例（一過性），下痢1例（一過性）の副作用を認めた。また，GOT, GPT の上昇をみた一例（一過性）があったが，本剤によるものかどうかは不明であった。腎機能に異常をきたしたものはなかった。

文　　献

1) Preston, D.A. & W.E. Wick: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. Antimicr. Agents & Chemoth. 322～327, 1970

2) Graybill, J.R.; L.W. Marshall, P. Charche, C.K. Wallence & V.B. Melvin: Nosocomial pneumonia. Amer. Rev. Resp. Dis. 108: 1130, 1973

3) 松本慶蔵，横山紘一，斉藤順治，荒井澄夫，荒井一男，西岡きよ，中村　隆：難治性呼吸器感染症

と重症細菌性感染症の化学療法（I）臨床的研究。最新医学 25：1750, 1970

4) 中村 隆，松本慶蔵，鬼川 徹，伊藤政志，熊谷勝男，斉藤順治，関野邦夫：グラム陰性桿菌の呼吸器感染に関する研究。第I報 緑膿菌性呼吸器感染症並びに呼吸器感染について。綜合臨床 11：1367, 昭37

5) 松本慶蔵，宇塚良夫ほか：喀痰中抗生物質濃度測定の意義。第22回日本化学療法学会総会（1974）発表

6) Bodey, G.P.; E. Middleman, T. Umsawasdi & Rodriguez: Intravenous gentamicin therapy for injections in patients with cancer. J. Inf. Dis. 124: S174, 1971

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN

KEIZO MATSUMOTO, HISAO KIMURA, YUKIO NOGUCHI, YOSHIO UZUKA, KIYO NISHIOKA, NOBUHISA YAMANE and ICHIYO HONDA
First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

KANEO KIKUCHI, YASUO SUDA and KAZUO HIRATA
Department of Surgery, Sendai National Hospital

HIROO KAIHOH
Department of Urology, Kesennuma County Hospital

MAMORU KATO
Department of Internal Medicine, Furukawa City Hospital

Laboratory and clinical studies on tobramycin were performed with the following results.

1) MIC values of 23 strains of respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* against tobramycin ranged from≦0.2 to 3.13 μg/ml, and those values were two to eight times lower than those of gentamicin.

2) After intramuscular administration of tobramycin 50 mg/kg in rats, tissue concentrations reached peak values in 30 minutes. Tissue levels in order of concentration are serum, kidney, lung and liver, and each value was 93.2 μg/ml, 20 μg/g, 3.2 μg/g and 0.2 μg/g. 24 hours after administration, only in kidney tobramycin was detected, and its level was 3.2 μg/g.

3) One case of chronic bronchiolitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* was administered tobramycin 80 mg intramuscularly. Serum levels reached peak value in 30 minutes, *i.e.* 10.5 μg/ml, and half life of tobramycin in serum was 3 hours.

4) Another case of chronic bronchiolitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* was intravenously administered tobramycin 60 mg dissolved in 20 % glucose 40 ml during 5 minutes. Serum levels were 18.5 μg/ml right after the injection, 7.0 μg/ml in on ehour, 4.5 μg/ml in 2 hours, and 2.1 μg/ml in 4 hours. The half life was about 50 minutes.

5) One child with renal hypofunction (PSP 15′ : 5 %, BUN: 60 mg/100 ml, Serum creatinine : 3.0 mg /100 ml) was administered tobramycin 6 mg intramuscularly. Serum levels of tobramycin were 3.8 μg/ ml in 30 minutes after the administration, 3.6 μg/ml in one hour, 3.3 μg/ml in 2 hours, 3.5 μg/ml in 4 hours, and 1.1 μg/ml in 24 hours.

6) One case of chronic bronchiolitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* was administered tobramycin 80 mg intramuscularly. Concentrations of tobramycin in sputum were 1.5 μg/ml in 3 to 6 hours, 1.2 μg/ml in 6 to 9 hours and 1.6 μg/ml in 9 to 12 hours.

7) Two cases of chronic bronchiolitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* were administered tobramycin 80 mg intramuscularly, and 2 hours after the injection, bronchial secretions in bronchi of which diameter were about 2 mm were collected by our own method. Concentrations in those bronchial secretions were 5.2 and 2.7 μg/ml.

8) After intravenous administration of tobramycin 60 mg during 5 minutes to a patient of chronic bronchiolitis, whole sputum was collected through 24 hours. Concentration of tobramycin in it was 1.2 μg/ ml, and excreted tobramycin into sputum was 0.19% of injected dose.

9) Twenty six patients with various infections(respiratory tract infection: 13, urinary tract infection: 7, wound infection : 4, peritonitis: 1, sepsis: 1) were administered tobramycin. Tobramycin was remark-

ably or moderately effective in 7 of 26 patients. Three cases of chronic bronchiolitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* were administered tobramycin for more than 100 days, and 2 of them were administered not only intramuscularly but intravenously.

10) Two of 26 patients complained hardness of hearing, one complained otalgia, and another did diarrhea. In one patient serum GOT and GPT were moderately elevated. Disorder of renal function was not noticed.