

Tobramycin の基礎的, 臨床的研究

山作房之輔・武田 元・庭山昌俊
川島士郎・岩永守登・土谷知子
和田十次・下條文武・木下康民
新潟大学医学部第2内科

Tobramycin (TOB) はアミノ配糖体系新抗生剤で、グラム陽性、陰性菌に優れた抗菌作用を有するが、近年、難治感染症の起炎菌として重視されている緑膿菌に対して、これまでに出現した抗生剤のうちで最も強い抗菌性を有することが^{1),2),3)}注目されている。

私どもは、Gentamicin (GM) で問題となった点を中心に、基礎的実験として、TOB 単独、ならびにアルギン酸ソーダ液、および Cephalothin (CET) 併用時の腎毒性に関する動物実験と、Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) と TOB を共存させた際の相互作用を検討し、臨床面ではインドール産生変形菌と緑膿菌感染症に対する TOB の効果と血中濃度を検討した。

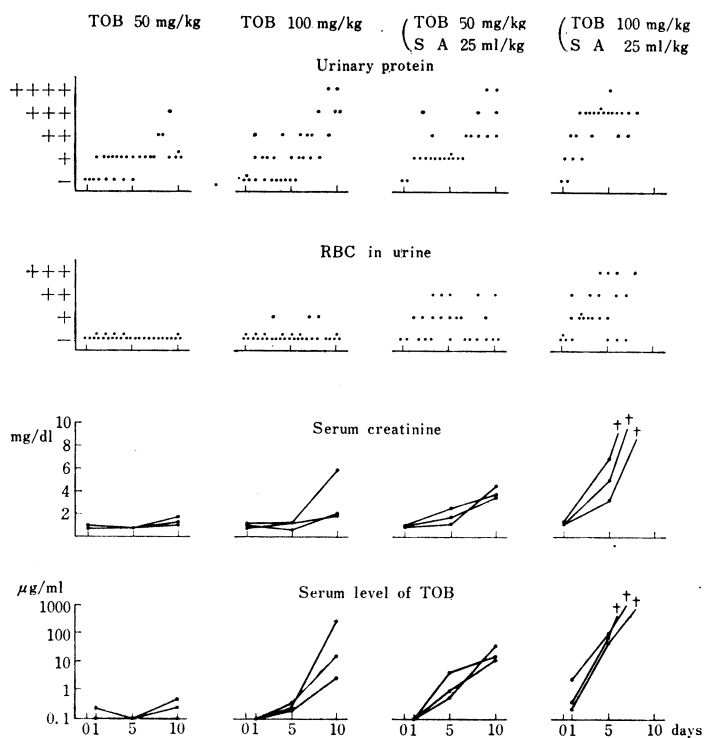
1. TOB の腎毒性

1) 0.4% アルギン酸ソーダ液との併用による腎毒性の増強

私どもは、各種アミノ配糖体系抗生剤について、血漿増量剤との併用により、腎毒性が増強することを報告してきたが、TOB についても動物実験を行なった。

体重約 2 kg の家兎 3 羽を 1 群として、TOB 単独 50 mg/kg と 100 mg/kg、連日、10 日間筋注群と、同量の TOB 筋注に 0.4% アルギン酸ソーダ (S.A.) 液 25 ml/kg 連日、10 日間静注を併用した計 4 群について、尿蛋白、尿中赤血球を連日、BUN、血清クレアチニン値を実験

Fig. 1 Nephrotoxicity of TOB in rabbits



開始前, 5日後, 10日後に測定し, *B. subtilis* PCI 219株を検定菌とする薄層カップ法による TOB 血中濃度を1, 5, 10日後に測定した。実験終了後に, 家兎は屠殺し, 腎組織標本を作製して検索した。

成績 (Fig. 1) : TOB 50 mg/kg 単独群の尿所見はほとんど変化せず, 血清クレアチニンの上昇と TOB 血中濃度の蓄積を認めなかった。TOB 100 mg/kg 単独群は, 実験後半に尿蛋白が出現したが, 尿中赤血球はなく, 血清クレアチニン値は10日後に1羽が5.9 mg/dl に上昇し, TOB 血中濃度は2羽に軽度に蓄積し, 血清クレアチニンの上昇した1羽は10日後に310 μ g/ml に達した。TOB 50 mg/kg と S.A. 併用群は, 尿蛋白とともに赤血球が出現し, 10日後の血清クレアチニン値は全例 3.4~4.5 mg/dl となり, TOB 血中濃度は17~40 μ g/ml に蓄積した。TOB 100 mg/kg と S.A. 併用群は, 実験開始後間もなく尿所見の異常が出現し, 血清クレアチニン値は5日後から上昇し, 全例実験開始6~8日後に死亡したが, その際は 8.6~9.6 mg/dl に達していた。TOB 血中濃度は5日後に16~84 μ g/ml に蓄積し, 死亡時には500~1,000 μ g/ml 以上の高度の蓄積が認められた。以上の結果, TOB は S.A. の併用により, 著明に腎毒性が増強することが証明された。

2) TOB, ならびに GM と CET 大量併用時の腎毒性

体重約2 kgの家兎3羽を1群として, TOB, ならびに GM のそれぞれ50 mg/kg, ならびに120 mg/kg 単独, 連日10日間筋注群, 同量の TOB と GM の筋注に2 g/kg の CET 静注を連日, 10日間併用群, および CET 2 g/kg 連日, 10日間静注群の計9群について, 1) と同じ検査項目を測定した。ただし, 抗生剤血中濃度測定時の検定菌は, CET 単独群については, *B. subtilis* PCI 219株

を用いて CET 血中濃度を, TOB, GM の単独群, ならびに CET との併用群については, 臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* (TOB, GM の MIC 0.78 μ g/ml, CET の MIC 2,000 μ g/ml 以上) を用いて TOB, GM の血中濃度を測定した。

成績 (Fig. 2, 3) : Fig. 2 のように, TOB, GM 50 mg/kg 単独, ならびに CET 2 g/kg 併用の4群は, 尿所見, 血清クレアチニンはともに問題なく, また血中濃度蓄積も認めなかった。Fig. 3 のように, TOB 120 mg/kg 単独群は, 一部に中等度の尿所見を認めたが, 血清クレアチニン値は有意に上昇せず, TOB 血中濃度は2羽に10日目に2.6~3.4 μ g/ml とわずかの蓄積を認めた。GM 120 mg/kg 単独群は, 実験後半に高度の尿所見を呈し, 2羽は7日後と8日後に死亡し, このうちの1羽は, 死亡時の採血ができなかった。血清クレアチニン値は, 5日まで変化しなかったが, 1羽は7日後の死亡時に9.5 mg/dl, 1羽は10日後に10.8 mg/dl に上昇し, GM 血中濃度はそれぞれ120, ならびに115 μ g/ml と高度の蓄積を認めた。以上の成績から, TOB の腎毒性は GM より弱いと考えられた。

TOB 120 mg/kg と CET 2 g/kg 併用群の尿所見は, 実験半ばから変化が現れ, 2羽が5日後に死亡したが, このうちの1羽は死亡時の採血ができなかった。血清クレアチニン値は, 1羽は5日後に3.8 mg/dl, 他の1羽は10日後に26 mg/dl に達し, TOB 血中濃度はそれぞれ12.5 μ g/ml, 200 μ g/ml であった。GM 120 mg/kg と CET 2 g/kg 併用群では, 実験開始後間もなく尿所見が変化し, 1羽は3日後に, 1羽は6日後に, 1羽は7日後に死亡し, 最初の2羽は死亡時に採血できず, 6日後死亡例の5日後, および7日後死亡例の死亡時の血清クレアチニ

Fig. 2 Nephrotoxicity of TOB and GM with or without combination of CET in rabbits

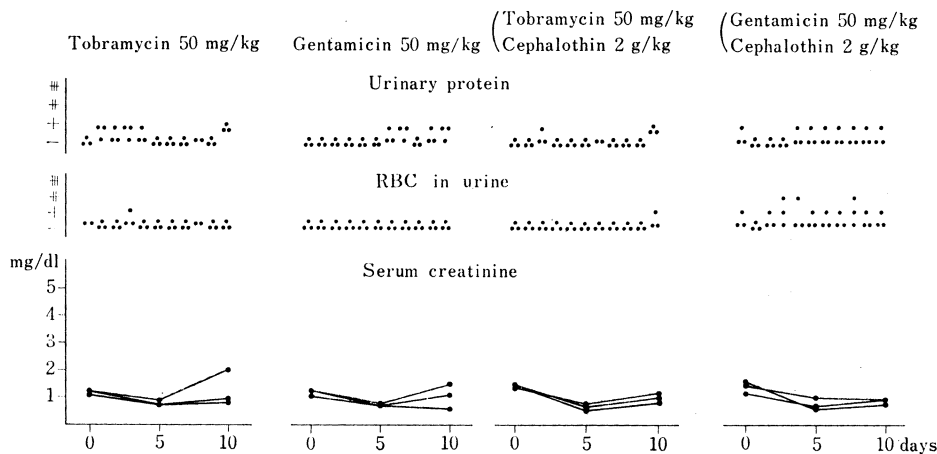
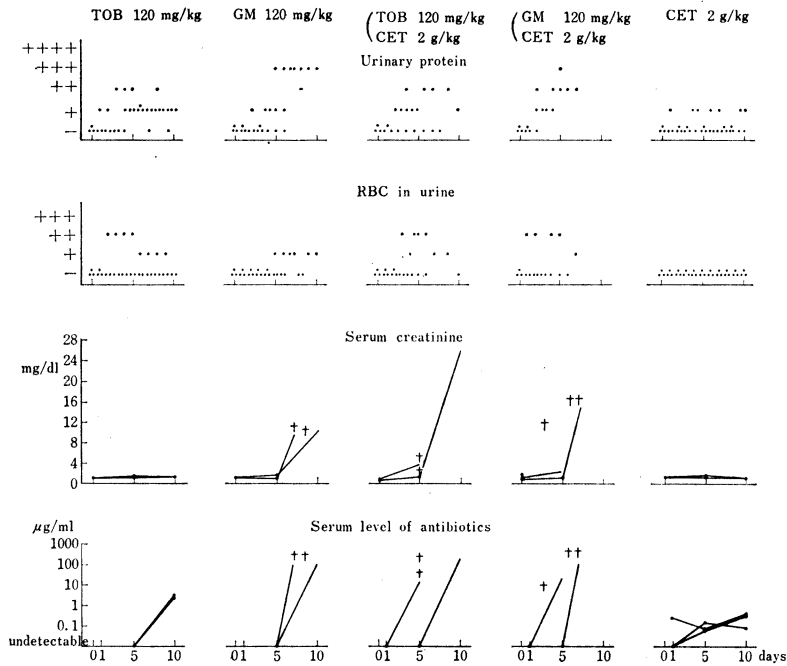


Fig. 3 Nephrotoxicity of TOB and GM with or without combination of CET in rabbits



ンは、2.5および15.0 mg/dlで、GM 血中濃度は24および105 µg/mlであった。いっぽう、CET 2 g/kg 単独群は、尿所見異常、血清クレアチニン上昇を認めず、CET 血中濃度はすべて1.0 µg/ml以下で、大量静注にもかかわらず、臨床的に腎毒性を認めなかった。以上の成績から、TOB、GMとも、単独使用時に腎毒性が出現し得る程度の量を用いている時に、大量のCETを併用すると、腎毒性が著明に増強されることが明らかになった。

3) 腎組織像:

TOB,あるいはGM単独使用群の腎組織像では、従来のアミノ配糖体系抗生剤の場合と基本的に共通した変化が認められた。すなわち、皮質尿細管には壊死ないし崩壊、空胞変性や萎縮がみられ、ことに遠位尿細管腔には硝子様円柱をいれたところがある。TOBよりはGMに、また使用量が増すにつれて、このような病変の程度は強くなる傾向がみられた。S.A.併用群では、以上の変化のほかにヘマトキシリンに淡染する物質が尿細管腔を充たしたところや、上皮の萎縮をともなって遠位尿細管腔が拡大したところが認められ、S.A.による傷害が重なった変化がみられた。

CET 2 g 単独群では、ところにより近位尿細管上皮にわずかに空胞変性を認める程度であったが、TOB,あるいはGMの併用群では、尿細管上皮細胞の細顆粒状壊死ないし崩壊もみられ、一部の尿細管腔にはエオジン好

性、PAS陽性の物質が認められた。

2. TOB と CBPC, SBPC の相互作用

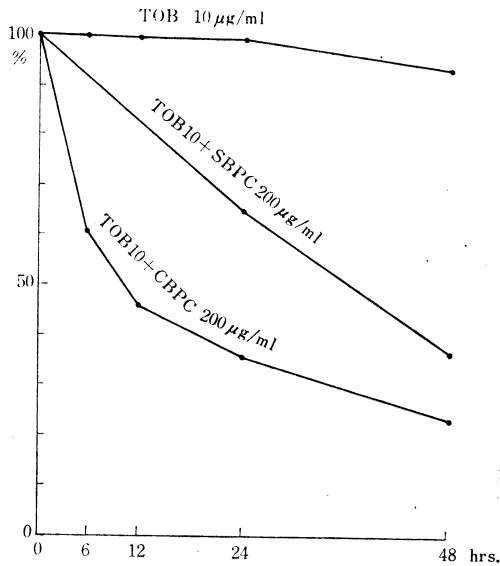
GMとCBPCの間には相互作用があり、CBPCによってGMが不活化されることが知られているので、TOBについてもCBPC, SBPCとの相互作用を検討した。

1) TOBの活性変動

pH 7.8のM/15 磷酸緩衝液で、TOB 10 µg/ml 溶液と、TOBとCBPC,あるいはSBPCの最終濃度がそれぞれ10 µg/mlと200 µg/mlの混合溶液を作製し、37℃に保温して、6, 12, 24, 48時間後のTOBの抗菌活性を測定した。測定法は、臨床分離の*Klebsiella pneumoniae* (MICはTOB 0.78 µg/ml, CBPC, SBPCは1,000 µg/ml以上)を検定菌とする薄層カップ法である。TOB活性の低下の状態を百分率で示したものがFig. 4であるが、CBPCと混合時のTOB活性は、24時間後に35.6%, 48時間後に23.1%に低下し、SBPCと混合時には、それぞれ65.1%, 37.2%に低下し、TOBはCBPC, SBPCにより不活化されることが明らかになった。

TOBと混合するCBPC量の割合を変えて、最終濃度をTOB 10 µg/ml, CBPCをそれぞれ125, 250, 500 µg/mlとして、ふたたび同じ方法でTOBの24時間後の抗菌活性を測定したところ、混合したCBPC量が125 µg/mlの際は64.3%, 250 µg/mlの際は50.4%, 500 µg/mlの

Fig. 4 Inactivation of TOB by CBPC or SBPC

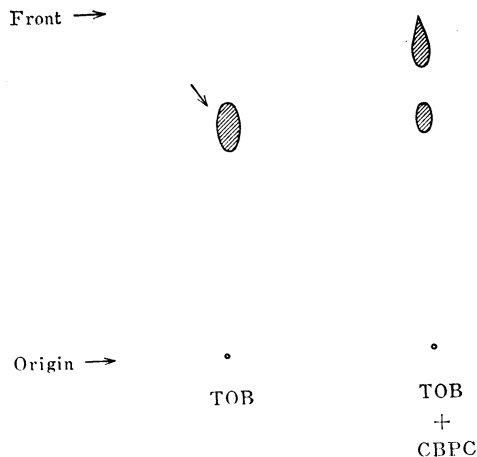


際は 27.3% に低下し、CBPC 量の増加につれて TOB の抗菌活性低下が顕著となった。

つぎに、pH 7.8 の M/15 磷酸緩衝液で TOB 5 mg/ml 溶液と、最終濃度 TOB 5 mg/ml, CBPC 5 mg/ml の混合溶液を作り、37°C で 48 時間保温し、それぞれの 20 µl をシリカゲル薄層板にスポットし、クロロホルム、メタノール、17% アンモニアが 2:1:1 の展開剤を用い、ニンヒドリンで発色させた TLC では、TOB 単独溶液中に比較すると、CBPC との混合溶液中では TOB 成分は明らかに減少しており (Fig. 5)、生物学的検定法と同様な成績が得られた。

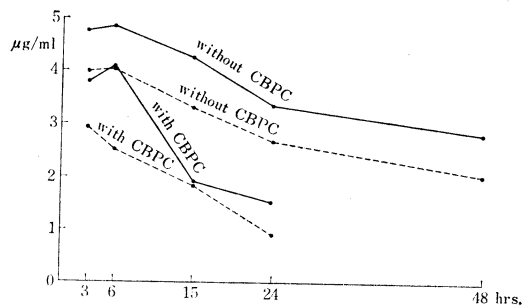
生体内における CBPC による TOB の不活化をみる

Fig. 5 Thin layer chromatograph of TOB



ために、血液透析中の慢性腎不全患者 2 名に、透析終了後に、初回は TOB 80 mg を筋注し、10 日以上の間隔をおいた 2 回目には TOB 80 mg 筋注と、CBPC 6 g 静注を併用し、経時的に採血し、前述の薄層カップ法により TOB の血中濃度を測定した。Fig. 6 に示したように、CBPC と併用時の TOB 血中濃度は明らかに低く、両薬剤の接触が長時間におよぶ場合には、生体内でも CBPC による TOB の不活化が認められた。

Fig. 6 Serum levels of TOB after 80 mg of intramuscular injection with or without 6 g of intravenous CBPC injection in 2 patients with chronic renal failure.

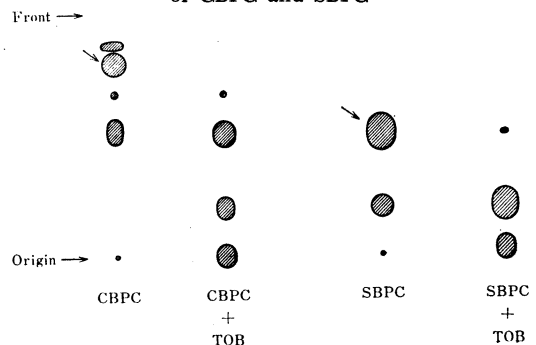


2) CBPC の活性変動

pH 6.6 の M/15 磷酸緩衝液で CBPC 200 µg/ml 溶液と、最終濃度 CBPC 200 µg/ml と TOB 10 µg/ml の混合溶液を作成し、37°C に保温して、6、12、24、48 時間後の CBPC の抗菌活性を臨床分離の *Providencia* (MIC は CBPC 40 µg/ml, TOB 100 µg/ml 以上) を検定菌とする薄層カップ法で測定したが、48 時間後まで CBPC 抗菌活性の有意の変動を認めなかった。

つぎに、pH 6.6 の M/15 磷酸緩衝液で CBPC, SBPC の 5 mg/ml 溶液と、最終濃度が 5 mg/ml の CBPC あるいは SBPC と TOB 5 mg/ml の混合溶液を 37°C で 48 時間

Fig. 7 Thin layer chromatograph of CBPC and SBPC



保温し、*n*-ブタノール、酢酸、水が12:3:5の展開剤を用い、ヨウ素蒸気で発色させた TLC では、Fig. 7 に示したように、CBPC と SBPC の主要成分の変化が認められた。

3. TOB 治療中の患者における血中濃度

TOB で治療中の臨床例 4 例について、TOB 使用中の血中濃度を測定した。測定法は、*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法で、TOB 標準液はヒト血清で希釈し、培地は pH 8.0 の Difco Bacto-streptomycin assay agar を用いた。K.N. は、51才、体重 50 kg の女性で、大腸菌性急性腎盂腎炎のため TOB を 40 mg ずつ、1 日 2 回用い、18 日目に測定したが、当時の血清クレアチニン値は 1.0 mg/dl で、腎機能は正常と考えられた。最高血中濃度は 1 時間後の 2.8 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後には 0.35 $\mu\text{g/ml}$ となり、血中濃度半減期 ($T/2$) は 1.51 時間であった (Fig. 8)。Y.A. は、23才、体重 57 kg の女性で、Table 1 の症例 3 である。SLE として入院中の昭和 48 年 10~11 月の腎機能は、SLE 腎症のためクレアチンクリアランス (Ccr) 57.4~63.1 ml/min で、当時の血清クレアチニンは 0.9 mg/dl であった。肺炎のための今回の入院中には、Ccr を測定していないが、血清クレアチニンは 1.6 mg/dl で、上述の腎機能はいっそう低下していたと思われる。本例は、最初 TOB を 80 mg ずつ 1 日 2 回、12 日間、引続き 40 mg ずつ 1 日 2 回筋注に減量してから 7 日目に TOB 血中濃度を測定した。最高血中濃度は 1 時間後の 4.9 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後には 0.98 $\mu\text{g/ml}$ となり、 $T/2$ は 1.76 時間であった。R.T. は、30才、体重 28 kg の女性で、Table 1 の症例 4 である。血清ク

レアチニンは 1.2~1.4 mg/dl、Ccr は 32 ml/min で、TOB を 40 mg ずつ 1 日 2 回筋注して、11 日目に TOB 血中濃度を測定した。最高血中濃度は 1 時間後の 3.55 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後に 1.72、13 時間後に 0.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、 $T/2$ は 2.77 時間であった。K.N. 例に比して、腎機能障害を有する Y.A. 例、および R.T. 例では、最高血中濃度の上昇と $T/2$ の延長が認められた。間歇的腹膜灌流を実施している Table 1 の症例 6 では、腹膜灌流実施の都度、灌流終了時に TOB 60 mg を筋注したが、11 回目の注射後 24、48 時間後に測定した血中濃度は、それぞれ 5.7、3.8 $\mu\text{g/ml}$ で、蓄尿した 24、48 時間尿の尿中濃度は、それぞれ 27.5、および 25.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 緑膿菌、変形菌感染患者に対する臨床成績

TOB の抗菌作用の最大の特長は、多くの抗生剤に耐性、あるいは低感受性である緑膿菌、あるいはインドール産生の *Proteus* 群の細菌に強い抗菌力を有する点にあるので、私どもは、上記の起炎菌による難治感染症を選んで TOB を使用した。症例は、呼吸器感染症 4 例、尿路感染症 2 例の計 6 例で、概略は Table 1 に示した。

症例 1: 昭和 40 年以来、胸部レ線像で右中肺野に丸い陰影を指摘されていたが、放置していたところ、46 年 12 月に咯血が起り、48 年 9 月から軽度の咳と咯痰が出現し、精査のため入院した。気管支造影で右 B 4、B 5 の囊状拡張が認められたが、咯痰培養では毎常ムコイド型緑膿菌が検出され、TOB、GM、DKB の MIC はそれぞれ 0.78、0.78、1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。TOB は 1 日 120 mg ずつ 20 日間使用したが、咯痰量、胸部レ線像は不変で、咯痰中緑膿菌も減少せず、無効であった。本例は、その後、右中葉切除術を施行した。

症例 2: 幼時に肺炎に罹患し、20 才の時に両側気管支拡張症と診断されている。昭和 48 年 10 月から、咳、喘鳴、咯痰、呼吸困難が出現し、11 月に入院した。咯痰培養では毎常多数の緑膿菌が検出され、ディスク法による感受性は GM、CBPC に \oplus であったため、GM 80 mg、CBPC 10 g 併用を 19 日間行ない、緑膿菌は消失したが、CBPC によるとと思われる GPT 上昇が起り中止した。その後、ふたたび緑膿菌が出現するとともに病状が増悪したので、TOB を 120 mg ずつ 14 日間使用した。咯痰中緑膿菌は減少しなかったが、自覚症状は 8 日後から消失し、胸部レ線像は、両側にび慢性に認められた細かい陰影が 15 日後にはやや淡くなり、やや有効と判定された。

症例 3: 昭和 47 年 11 月から 48 年 11 月まで SLE のため入院し、退院後は、Prednisolone 20 mg、Endoxan 50 mg、Imuran 75 mg の治療を続け、外来で観察していた

Fig. 8 Serum level of TOB in 3 patients after repeated intramuscular injection of 40 mg twice a day

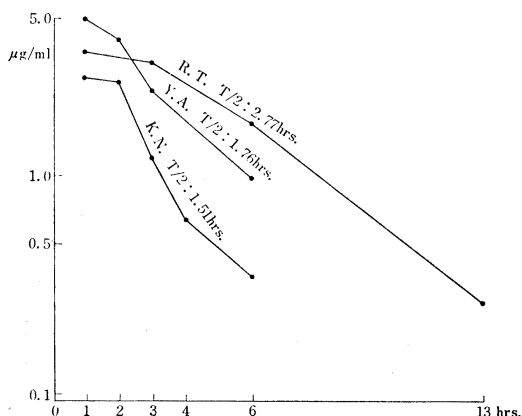


Table 1 Summary of clinical investigation on tobramycin in *Pseudomonas* and *Morganella* infections

No.	Name Age Sex Body weight (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Tobramycin			Course			Therapeutic effect	Remarks
				Daily dose (mg)	Days	Total dose (mg)	Before treatment	After treatment			
1.	I.A. 50 F 47.5	Bronchiectasis	<i>Ps. aeruginosa</i> (mucoid type)	120 (40 x 3)	20	2400	Sputum: 15 ~ 20 ml <i>Pseudomonas</i> in sputum: (+++) Chest X-ray: Bronchiectatic shadows with cavity in rt. middle lung field	Unchanged (+++) Unchanged	Failed	BUN 8 → 11 GPT 10 → 11	
2.	A.H. 26 F 45	Bronchiectasis	<i>Ps. aeruginosa</i>	120 (40 x 3)	14	1600	Cough, wheezing, palpitation Sputum: (+) Rale: (++) <i>Pseudomonas</i> in sputum: (+++) Chest X-ray: Diffuse shadows in both lung	Improved (after 8 days) (+) (++) (+++) Slightly reduced (after 15 days)	Relatively effective	BUN 12 → 18 GPT 8 → 8	
3.	Y.A. 23 F 57	Pneumonia	<i>Ps. aeruginosa</i>	160 (80 x 2) 80 (40 x 2)	12 33	1920 2640	Fever: 38.1°C Cough: (+) Sputum: (+) Palpitation: (++) Dyspnea: (+) <i>Pseudomonas</i> in sputum: (++) ~ (+) Chest X-ray: Diffuse fine nodular shadows in both total lung field CRP: (2+)	Improved (after 4 days) (-) (after 5 days) (-) (after 11 days) (-) (after 4 days) (-) (after 3 days) (-) (after 3 days) Marked reduced (after 19 days) (±) (after 21 days)	Effective (relapse)	Underlying disease: SLE BUN 24 → 16 GPT 13 → 9	
4.	R.T. 30 F 28	Pneumonia	<i>Ps. aeruginosa</i>	80 (40 x 2)	67	5320	Fever: 38.2°C Cough, rt. chest-pain: (++) Sputum: (+) <i>Pseudomonas</i> in sputum: (++) Chest X-ray: Peumonic shadows in rt. S 4.5 WBC: 14500 ESR: 140 mm (1 hr.)	Improved (after 4 days) (-) (after 3 days) (-) (after 10 days) (-) (after 12 days) Improved 7200 (after 3 days) 47 mm (1 hr.) (after 22 days)	Effective	Underlying disease: Heart failure by aortic insufficiency BUN 36 → 27 GPT 21 → 20	
5.	N.K. 22 F 42.5	Asymptomatic bacteriuria	<i>Morganella</i>	80 (40 x 2)	10	800	Bacteriuria: > 10 ⁵ /ml WBC in urinalysis: (+++)	Disappeared (after 1 day) Normal (after 3 days)	Effective	Underlying disease: Neurogenic bladder by diabetes	
6-1	Y.Y. 40 M	Chronic pyelo- nephritis	<i>Ps. aeruginosa</i>	60 (twice a week)		1980	Bacteriuria: > 10 ⁵ /ml WBC in urinalysis: (++++)	Disappeared (after 31 days) Normal (after 60 days)	Effective (relapse)	Underlying disease: Diabetic nephropathy (under peritoneal dialysis)	
6-2	About 50			60 (twice a week)		2760	Bacteriuria: > 10 ⁵ /ml WBC in urinalysis: (++++)	Disappeared (after 4 days) Normal (after 35 days)	Effective		

ところ、12月末から、咳、喀痰、呼吸促迫が出現、1月上旬の胸部レ線像では、両側全肺野にび慢性に微小結節状陰影が認められ、次第に増強するため25日に再入院した。喀痰培養では毎常中等数、ないし少数の緑膿菌を検出し、ディスク法によるGM、CBPCの感受性はそれぞれ卅、および++であったため、TOBを160mgずつ12日間用いたところ、自覚症状はすべて消失し、以後はTOBを80mgに減量して、さらに33日間用い、胸部X線像はおおいに改善し、TOBは有効と判定して、3月14日に総量4,560mgで終了し、30日に退院した。

退院5日後からふたたび呼吸促迫、咳が出現し、無熱であったが14,000の白血球増加をとめない、胸部レ線像は1月の入院時と同質の陰影がいつそう強く認められた。しかし、喀痰がまったく出ないため培養できず、TOBを用いたが、症状の改善がないため、CBPC、KM、DOTCなどを併用したが、症状、レ線像は次第に増悪し、5月17日に死亡した。

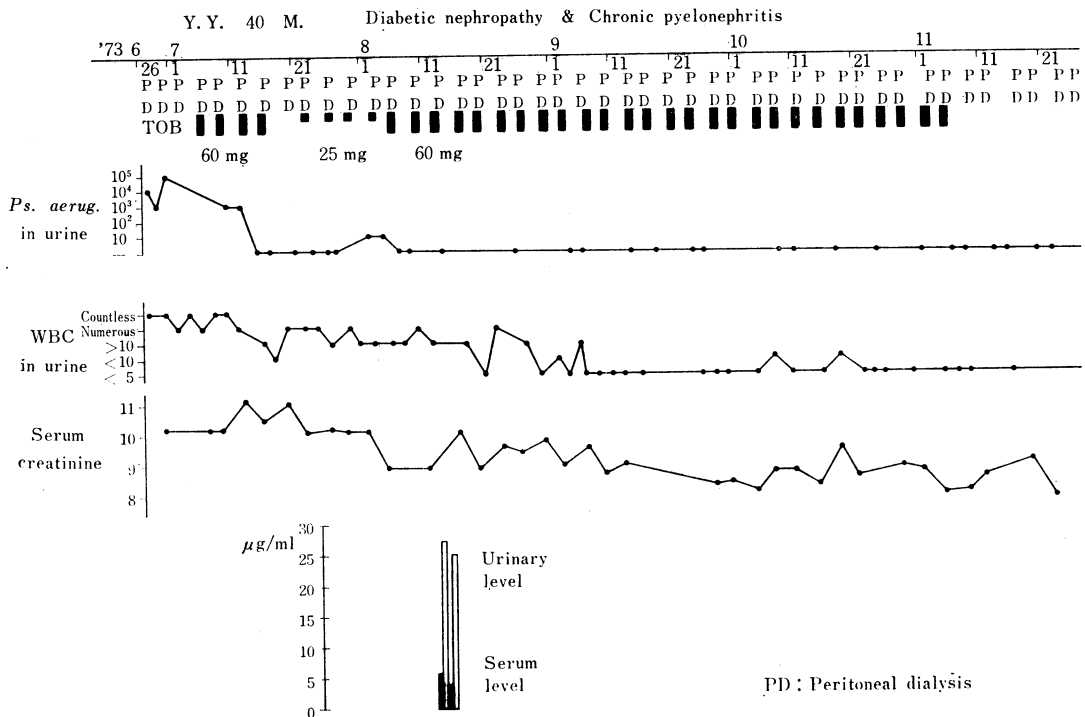
症例4：昭和48年2月に呼吸促迫が出現、僧帽弁閉鎖不全と診断され、Digitoxinを内服して改善したが、同年末から服薬を中止したところ代償不全に陥り、2月19日に入院した。入院時から毎日38℃台の発熱と咳、痰を訴えたが、心不全症状と考えていたところ、胸部レ線

像で右中葉に一致して均等な肺炎陰影が出現し、喀痰培養で常に中等数から少数の緑膿菌がみられたので、TOB 80mg療法を開始した。本例は、体重28kg、Ccr 32ml/minであるため、この量が選ばれた。発熱、自覚症状は速やかに改善したが、胸部レ線上の肺炎陰影は1カ月を要して消失した。

症例5：13才から糖尿病があり、昭和48年11月初旬から乏尿傾向となり、下腹部が膨隆し、12月中旬に導尿したところ1,900mlの残尿を認め、49年1月19日まで留置カテーテルを使用した。糖尿病の治療により糖尿病性神経因性膀胱も改善し、残尿がほとんどなくなり、カテーテルは抜去した。尿路感染症状はなかったが、1月17、23、24、30、31日に培養した尿中から *Morganella* が連続して10⁵/ml以上検出され、ディスク法によりGMに卅の感受性を有していたので、31日からTOB 1日80mgを10日間用いたところ、細菌尿は翌日には消失し、使用終了後も再燃せず、有効であった。

症例6：20才時に糖尿病と診断され、32才に糖尿病性網膜症、34才時に腎生検により糖尿病性腎症と診断され、腎不全のため昭和48年1月末から週2回の腹膜灌流をうけているが、最近では下肢の壞疽のためベッドから下りることがなく、体重を測定していない。昭和48年6月

Fig. 9 Clinical course of case 6 administered 60 mg of TOB twice a week



15日頃から、尿沈渣中の白血球が増加していたが、25日に尿中に喀痰様外観を呈する粘性物が混入し、組織学的検査では主に好中球、細菌、変性した移行上皮細胞よりなっており、尿培養で 10^5 /ml 以上の緑膿菌が検出されたこととあわせて、緑膿菌感染による腎乳頭壊死と推定された。本例の腎機能を加味して、週2回の腹膜灌流終了の都度、TOB 60 mg を筋注したところ、尿中の粘性物質はただちに、緑膿菌は TOB 量を 25 mg に減量時に1時再燃したが、約1カ月後に完全に消失し、尿中白血球は約2カ月後にほぼ正常となった。効果を確実にするため、尿中白血球正常化後も、さらに2カ月間治療を続行し、有効と判定して、4カ月にわたり、計35回注射して治療を終了した(Fig. 9)。

本例は、治療終了後、定期的に検尿と尿培養を反復して経過を観察していたところ、約40日後の12月末からふたたび尿中白血球が増加する傾向がみられ、昭和49年2月中旬に、ふたたび連続3回尿培養で緑膿菌が 10^5 /ml 以上検出されたため、2月下旬から前回と同様に週2回ずつ TOB 60 mg を筋注し、尿中緑膿菌は間もなく消失し、尿所見も1カ月後に正常化した。効果を確実にするため、尿所見正常化後もさらに治療を続行し、5カ月あまりにわたり計46回注射してから治療を終了した。

副作用：本剤の使用前後に末梢血液検査 (Ht, Hb, RBC, WBC, 分画など)、血液生化学検査 (BUN, Creatinine, S-GOT, S-GPT, Al-P-ase など) および血清電解質などの諸検査を実施したが、本剤によると思われる副作用は全例で認められなかった。また、聴力検査は実施できなかったが、聴力への影響は自覚的に認められなかった。

考 按

アミノ配糖体系抗生剤は、グラム陽性、陰性菌に強い抗菌作用を有しているが、腎ならびに第8脳神経系に対する毒性も有しており、臨床使用量の上限は、毒性の強弱によって規定される関係から、アミノ配糖体系抗生剤の腎毒性は臨床的に重要な意義を有している。

私どもは、現在使用されているアミノ配糖体系抗生剤について家兎を用いた腎毒性実験を行ない、腎毒性を比較しているが、緑膿菌に抗菌作用を有する GM や DKB の腎毒性は最も強い群に属している⁴⁾。アミノ配糖体の腎毒性は、他の薬剤、例えば血漿増量剤との併用時に相互作用により増強されることは、臨床的にも実験的にも知られており、私どもも、従来から報告している⁴⁾⁵⁾⁶⁾。近年、GM と CET 併用時の急性腎不全の発生が報告されているので⁷⁾⁸⁾⁹⁾、GM を対照として、TOB の家兎に対する腎毒性の位置づけを行なうとともに、血漿増量剤

や大量の CET 併用時の相互作用について検討した。

以前に行なった家兎に対する GM の腎毒性実験で、GM 100 mg/kg 単独10日間筋注群の BUN は全例に上昇し、3羽中2羽が実験途中で死亡しており⁴⁾、今回の TOB 腎毒性実験の TOB 100 mg/kg 単独、10日間筋注群では BUN、血清クレアチニンは3羽中1羽だけが上昇し、全例が10日間生存した(Fig. 1)ので、TOB の腎毒性は GM より弱いのではないかと考え、薬剤量を 120 mg/kg に増量して、同時に両剤の比較実験を行なったが、GM 120 mg/kg 単独10日間群は3羽中2羽が死亡し、血清クレアチニン値と GM 血中濃度は、死亡時採血できなかった1羽以外は上昇、および高度の蓄積を認めたのに対して、TOB 120 mg/kg 単独10日間群は、3羽とも血清クレアチニン値は上昇せず、TOB 血中濃度の蓄積も極めてわずかであった。この2つの成績から、TOB の家兎に対する腎毒性は、GM に比して軽度といえるが、アミノ配糖体全般としては腎毒性の強い群に属している。

血漿増量剤である0.4%アルギン酸ソーダ液と 50 mg/kg の TOB 併用群にみられた腎毒性は、TOB 100 mg/kg 単独群と同程度で、TOB 100 mg/kg とアルギン酸ソーダ併用群は、全例が実験途中で腎不全により死亡し、明らかに腎毒性の増強が認められた。

いっぽう、大量、すなわち 2 g/kg の CET と 50 mg/kg の GM および TOB 併用時には腎毒性を認めなかったが、120 mg/kg に増量した場合には単独使用時に比して、明らかに腎毒性の増強が認められた。従来、緑膿菌感染症に対する我国での GM の1日量は少ない感があったが、近年は、国際的標準量である 3 mg/kg に近づきつつあり、TOB は 3 mg/kg を標準量として臨床応用されようとしており、1日量 10~15 g の CET を使用することは稀でない。高令者以外では、CET の大量療法中に 3 mg/kg 程度の GM や TOB を併用した場合に、腎傷害を起こす危険は少ないと思われるが、文献でみられる若年、壮年者における CET、GM 併用時の急性腎不全例の大部分が、1日 10 g 以上の CET に1日 4 mg/kg を超える GM の併用例であることは⁸⁾⁹⁾、私どもの動物実験において、GM および TOB の投与量が 120 mg/kg に増量された際に腎傷害が出現したと一致しており、TOB の場合にも、標準量以上のある量を超えて、かつ大量の CET と併用した際に腎不全が出現する可能性が推測される。したがって、CET 大量療法と TOB の、とくに標準量以上の併用時には、厳重に腎機能を監視する必要がある。

Cephalosporin 系抗生剤のうちでは、Cephaloridine (CER)の腎毒性が最も強く、単独使用時にも1日 6 g 以上用いた場合に急性腎不全の発生が報告されており、4

g の CER と GM の併用による腎不全の報告もある⁷⁾¹⁰⁾。注射剤のうちでは、CET の腎毒性が最も弱く、家兎に 500 mg/kg を 21 日間用いた PERKINS の報告でも腎機能に変化を認めず、腎組織像では近位尿管上皮細胞の軽度の腫脹と空胞変性を認めるのみ¹¹⁾で、私どもの 2 g/kg を 10 日間用いた際と同様の変化であった。Cefazolin (CEZ) の動物実験における腎毒性は CET とほぼ同程度といわれ¹²⁾¹³⁾、臨床的にも 1 日量 10 g 程度を用いることがある。現在は、CET 大量療法と GM 併用時の腎毒性の増強が指摘されているに過ぎないが、CEZ をはじめ、これから登場する Cephalosporin 剤についても、大量療法中に標準量、あるいはそれ以上の GM や TOB を併用する際には、腎機能の監視が必要と考えられる。

GM と CBPC、あるいは SBPC の緑膿菌に対する試験管内抗菌力は、それぞれを単独で測定した時よりは、両剤を併用して測定した時に相乗作用を認めることが多く¹⁴⁾¹⁵⁾、臨床的にも併用して有効なことが多い。しかし、GM を CBPC と混合して持続点滴した患者の血清中に GM が証明できなかった Mc LAUGHLIN¹⁶⁾ の報告以来、CBPC による *in vitro*, *in vivo* における GM の不活化が目され、検討の結果、*in vitro* では GM と CBPC の濃度比を 1 : 10 以上として 37°C 以上に保温すると、GM の不活化がみられ¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、*in vivo* では腎不全患者や¹⁹⁾両側尿管結紮動物¹⁰⁾に両剤を併用すると GM が不活化されることが報告されたが、腎不全例以外では、GM 筋注、CBPC 点滴静注で併用した場合に GM の不活化は起こらず¹⁸⁾¹⁹⁾、臨床的には両剤の併用は有意義との報告が多く、TOB の場合も同様と考えられる。

私どもは、TOB について CBPC と SBPC による相互作用をみたが、TOB 1 : CBPC あるいは SBPC 20 の濃度比で 37°C に保温して、経時的な TOB の抗菌活性の変化を追究した場合に、おおむね従来の CBPC による GM の不活化の報告と同様な成績を得た。なお、Fig. 4 に示した実験の場合に、CBPC による TOB の不活化率が SBPC より大きくなっているが、TOB に混合する CBPC の濃度比を変えて不活化率を測定した実験で、TOB 1 : CBPC 25 の場合の TOB 不活化率は、Fig. 4 の SBPC による TOB の不活化率に近似しており、CBPC と SBPC の間の TOB の不活化率に大きな差はないと考えている。従来の報告では、生物学的検定法により GM の不活化を検討しているが、私どもは、TLC によっても CBPC、SBPC と TOB を混合することにより、TOB 成分が減少することを明らかにした。その際、CBPC、SBPC 成分も TLC では変化をうけるが、生物学的検定法では、CBPC、SBPC の抗菌活性には変化を認めなかった。この点に関しては、TOB に高度耐性、CBPC、SBPC に感

受性の検定菌を用い、TOB と CBPC、SBPC の混合濃度比を小さくして検討の予定である。

TOB 40 mg 筋注時の血中濃度は、健康成人 10 名についての SIMON ら²⁰⁾の報告では、1 時間値の平均は 2.16 μg/ml、T/2 は 1.63 時間で、私どもが、体重 50 kg の腎機能正常と考えられる患者について測定した成績とほぼ同様である。80~100 mg の TOB 筋注、あるいは静注時の T/2 は 2.0~2.14²⁰⁻²²⁾ 時間といわれ、平均年齢 69 才の高令者 10 例の平均 T/2 は 3.0 時間という NABER ら²³⁾の報告もあり、おおむね GM と同様な血中濃度推移をとるものと考えられる。NABER ら²³⁾は、血清クレアチニン値の最高が 3.8 mg/dl までの腎機能障害者 8 例を含む、計 18 例の高令者について TOB の T/2 を y 軸に、血清クレアチニン値を x 軸にとって相関を調べ、 $y = 0.8 + 1.79x$ の式を求め、腎機能正常例に対する TOB の注射間隔を 6 時間とし、血清クレアチニン値が 1 mg/dl 上昇するたびに、注射間隔を 6 時間ずつ延長することを勧め、CUTLER ら²⁴⁾は、GM について腎機能障害例 45 例の血清クレアチニンと GM の T/2 との関係を調べ、 $y = 2.8x^{1.1}$ の式を求め、8 時間と 12 時間ごとに GM を用いる際に、血清クレアチニンの上昇した患者では、正常人に用いる量をどれだけ減量すべきかを示す計算図表を発表した。TOB と GM の血中動態は非常によく似ているので²²⁾、私どもが血中濃度を測定した腎機能障害例に用いた TOB 量が、腎機能正常者ではどれ程に当たるかを CUTLER の計算図表によって逆算すると、Y.A. 例に用いた 1 回量 80 および 40 mg は腎機能正常者の 100 mg、および 50 mg に当たり、1 日量では 3.5 mg/kg、ならびに 1.75 mg/kg に相当し、R.T. 例に用いた 40 mg は腎機能正常者の 45 mg に当たり、1 日量では 3.2 mg/kg に相当し、緑膿菌性肺炎感染症に対して妥当な使用量と判断され、測定した血中濃度によって裏付けられていた。

緑膿菌、インドール産生変形菌群感染症は、多くの抗生剤に耐性、あるいは低感受性であることと、このような菌の Opportunistic infection が発生する生体側の要因のために、はなはだ難治である。私どもは、両菌による呼吸器、尿路系感染症の 6 例に TOB を使用した。呼吸器感染症 4 例に対する 1 日量は、腎機能障害のあった症例 3、4 の使用量を前述のように腎機能正常例使用量に換算すれば、2.5~3.5 mg/kg となり、使用期間も 14~67 日間にわたり、相当強力に治療したにもかかわらず、治癒例は 1 例だけで、1 例は再発し、その他やや有効 1 例、無効 1 例であった。尿路感染症のうち、Morganella 感染症は医原性感染で、尿管カテーテルを抜去し、残尿も少ないため容易に治癒したが、糖尿病性腎症

による腎不全例の慢性腎盂腎炎は、尿中緑膿菌が消失し、尿沈渣所見が正常化後も約2カ月間治療したが再燃をみて、満足すべき成績ではなかった。しかし、私どもの6例のうち4例は、それぞれ感染症の治癒を妨げる基礎疾患を有しており、基礎疾患を持たない2例の気管支拡張症も、疾患自体が感染局所に重大な抵抗減弱を有しているので、この成績もやむを得ないと思われた。TOBを相当長期間用いた症例が多かったが、副作用と思われる自覚所見はまったく認められず、検査成績にも異常を認めなかった。

結 語

1. TOBの家兎に対する腎毒性はGMより弱い、アミノ配糖体系抗生剤のうちでは腎毒性の強い群に属し、血漿増量剤である0.4%アルギン酸ソーダ液の併用により増強された。また、それぞれ単独使用時には、ほとんど腎毒性を認めないTOB 120 mg/kgとGET 2 g/kgの併用時には明らかな腎傷害が発生した。
2. *In vitro*で、TOB 1:CBPCまたはSBPC 20の割合の溶液を37°Cで6時間以上保温すると、TOB抗菌活性の低下を認め、PC濃度の増加とともにTOB抗菌活性低下も大となった。この条件下では、PCのほうの抗菌活性の変化はみられなかった。腎不全の2例に、TOB 80 mgとCBPC 6 g併用時のTOB血中濃度は、TOB 80 mg単独使用時に比して明らかに低く、*in vivo*においても不活化がみられた。TOBとCBPC、あるいはSBPCを1:1に混じ、37°C、48時間保温後のTLCでは、TOB成分の減少が認められ、この条件下では、PCのほうの主成分の変化も認められた。
3. TOBで治療中の患者4例の血中濃度を測定した。腎機能正常の1例に、40 mg筋注1時間後の血中濃度は2.8 µg/mlで、T/2は1.51時間であった。腎機能低下例では、血中濃度の上昇とT/2延長が認められた。
4. 緑膿菌性呼吸器感染症には1日量2.5~3.5 mg/kgを用いたが、気管支拡張症は1例無効、1例やや有効、肺炎の2例は有効(1例治癒、1例再発)であった。腎不全の緑膿菌性腎盂腎炎の1例は60 mgずつ、週2回使用で有効(治療終了3カ月後再燃)、医原性のMorganella性無症候性細菌尿の1例は有効であった。副作用は認められなかった。

文 献

- 1) WAITZ, J.A.; E.L. MOSS, JR., C.G. DRUBE & M.J. WEINSTEIN: Comparative activity of sisomicin, gentamicin, kanamycin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2(6): 431~439, 1972
- 2) HYAMS, P.J.; M.S. SIMBERKOFF & J.J. RAHAL JR.: *In vitro* bactericidal effectiveness of four aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(1): 87~94, 1973
- 3) KARNEY, W.; K.K. HOLMES & M. TURCK: Comparison of five aminocyclitol antibiotics *in vitro* against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(3): 338~342, 1973
- 4) 山作房之輔, 武田 元: アミノ配糖体抗生剤と血漿増量剤併用時にみられた急性腎不全の臨床的ならびに基礎的考察. *Medical News No.* 147: 11~14, 1973
- 5) 木下康民, 山作房之輔, ほか: 薬剤による腎傷害. Kanamycinとplasma expander併用例の検討. *最新医学* 23: 1490~1505, 1968
- 6) 武田元: 抗生剤の腎毒性に関する研究. 第1編, Kanamycinと0.4% sodium alginate液との併用による腎毒性増強について. *日内会誌* 59: 500~511, 1970
- 7) OPTIZ, A.; I. HERRMANN, D.V. HERRATH & K. SCHAEFER: Akute Niereninsuffizienz nach Gentamicin-Cephalosporin-Kombinationstherapie. *Med. Welt* 22: 434~438, 1971
- 8) BOBROW, S.N.; E. JAFFE & R.C. YOUNG: Anuria and acute tubular necrosis associated with gentamicin and cephalothin. *J.A.M.A.* 222: 1546~1547, 1972
- 9) FILLASTRE, J.P.; R. LAUMONIER, G. HUMBERT, D. DUBOIS, J. METAYER, A. DELPECH, J. LEROY & M. ROBERT: Acute renal failure associated with combined gentamicin and cephalothin therapy. *Brit. Med. J.* No. 5863: 396~397, 1973
- 10) ZAZGORNIK, J.; *et al.*: Akute Nierenversagen bei kombinierter Cephaloridine-Gentamicin-Therapie. *Wien. Klin. Wschr.* 85: 839~841, 1973
- 11) PERKINS, R.L.; M.A. APICELLA, I.S. LEE, F.E. CUPPAGE & S.SASLAW: Cephaloridine and cephalothin: Comparative studies of potential nephrotoxicity. *J. Lab. Clin. Med.* 71: 75~84, 1968
- 12) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斉藤 篤, 野田一雄, 小林千鶴子, 大森雅久: Cefazolinに関する研究. *Chemotherapy* 18: 564~570, 1970
- 13) SILVERBLATT, F.; W.O. HARRISON & M. TURCK: Nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in

- experimental animals. *J. Inf. Dis.* 128: 367~372, 1973
- 14) KLASTERSKY, J.; G. SWINGS & D. DANEAU: Antimicrobial activity of the carbenicillin-gentamicin combination against gram-negative bacilli. *Amer. J. Med. Sci.* 260: 373~380, 1970
- 15) NAGATOMO, H.; M. KAKIZAKI & K. TSUCHIYA: Combined action of sulbenicillin and gentamicin. *J. Antibiotics* 27: 199~205, 1974
- 16) McLAUGHLIN, J.E. & D.S. REEVES: Chemical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. *Lancet* No. 7693: 261~264, 1971
- 17) NOONE, P. & J.R. PATTISON: Therapeutic implications of interaction of gentamicin and penicillins. *Lancet* No. 7724: 575~578, 1971
- 18) WINTERS, R.E.; *et al.*: Combined use of gentamicin and carbenicillin. *Ann. Intern. Med.* 75: 925~927, 1971
- 19) RIFF, L.J. & G.G. JACKSON: Laboratory and clinical conditions for gentamicin inactivation by carbenicillin. *Arch. Intern. Med.* 130: 887~891, 1972
- 20) SIMON, V.K.; E.U. MÖSINGER & V. MALERCZY: Pharmacokinetic studies of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(4): 445~450, 1973
- 21) LOCKWOOD, W.R. & J.D. BOWER: Tobramycin and gentamicin concentrations in the serum of normal and anephric patients. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(1): 125~129, 1973
- 22) REGAMEY, C.; R.C. GORDON & W.M.M. KIRBY: Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clin. Pharmacol. Therap.* 14: 396~403, 1973
- 23) NABER, K.G.; S.R. WESTENFELDER & P.O. MADSEN: Pharmacokinetics of the aminoglycoside antibiotic tobramycin in humans. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(4): 469~473, 1973
- 24) CUTLER, R.A.; *et al.*: Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life. *J.A.M.A.* 219: 1037~1041, 1972

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN

FUSANOSUKE YAMASAKU, HAJIMU TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA,
SHIRO KAWASHIMA, MORITO IWANAGA, TOMOKO TSUCHIYA,
ZUYUJI WADA, FUMITAKE GEJO and YASUTAMI KINOSHITA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

On tobramycin, fundamental experiment and clinical application studies were performed.

1. Nephrotoxicity of tobramycin in rabbits was less than that of gentamicin, but the toxicity of each antibiotic was enhanced by the combined use of 0.4% solution of Na. alginate. Further, the renal impairments became more severe in groups of combined 10 days' administration of 120 mg/kg/day of tobramycin or gentamicin with 2,000 mg/kg/day of cephalothin than in groups with either single drug.

2. Inactivation of tobramycin by carbenicillin or sulbenicillin was demonstrated in *in vitro* and *in vivo* studies. In *in vitro* study using thin layer chromatography main component of tobramycin and carbenicillin decreased each other by the combination of the two antibiotics.

3. Serum levels of tobramycin were measured in three patients given 40 mg of tobramycin twice a day. Serum tobramycin level was 2.8 $\mu\text{g/ml}$ after 1 hour of intramuscular injection of tobramycin and serum half-life time of tobramycin was 1.51 hours in a patient with normal renal function. The peaks of serum levels were elevated and half-life times of tobramycin were prolonged in two other patients with impaired renal function.

4. Clinical application was attempted in five patients with *Pseudomonas* infection and one with *Morganella* infection. In one of two patients with bronchiectasis, daily 120 mg of tobramycin was relatively effective, but not effective in another. In two patients with pneumonia, the administration of tobramycin seemed to be effective, but in one of them, relapse of pneumonia appeared. A patient with asymptomatic bacteriuria of *Morganella* was cured by daily 80 mg of tobramycin. In one patient with chronic pyelonephritis received intermittent peritoneal dialysis, 60 mg of tobramycin twice a week was effective and the treatment was continued for a period of 13 weeks, but relapse appeared after about three months of cessation of tobramycin.