

Tobramycin の基礎的検討ならびに臨床経験

金 沢 裕

新潟鉄道病院内科

倉 又 利 夫

青森鉄道病院薬剤科

新 Aminoglycoside 系抗生剤 Tobramycin^{1,2)} の基礎的事項として, *in vitro* 抗菌力, 体液中濃度について検討し, さらに臨床的にも経験を加えることができたので報告する。

In vitro 抗菌力

1. 実験材料および実験方法

最近臨床材料から分離された Table 1 のような, 20 種 191 株を用いた。

感受性測定は, 感性ディスク用培地を用いて, 化学療法学会標準法による 2 倍希釈法によった。

2. 実験成績

その成績は Table 1 に示すように *Staphylococcus* に最

も強く, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* および, *Pneumococcus* にやや弱く, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus-Providencia*, *Pseudomonas* はその中間に位する傾向がみられた。

体液中濃度

1. 実験材料および実験方法

Gentamicin の体液中濃度測定法として, 私ども^{3,4,5)} がさきに Aminoglycoside をはじめ, 多くの化学療法剤について試みた薄層平板カップ法を検討した。

検定菌: *B.subtilis* PCI 219 芽胞を約 10⁸/ml 含有するように調製したものを使用した。

培地: 感性ディスク用培地 (変法 MUELLER-HINTON

Table 1 Distribution of MICs of Tobramycin to newly isolated organisms (μg/ml)

Organisms \ MIC	0.097	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	Total
<i>E. coli</i>			3	35	16	3								57
<i>Alkalescens dispar</i>				1	3									4
<i>Citrobacter</i>				3										3
<i>Klebsiella</i>			14	5	1									20
<i>Enterobacter aerogenes</i>		2	4	1				1						8
<i>Enterobacter cloacae</i>			3											3
<i>Pr. vulgaris</i>				1	1		1							3
<i>Pr. mirabilis</i>			2	1										3
<i>Morganella</i>					5		1							6
<i>Reitterella</i>			1											1
<i>Providencia</i>										1				1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3	15	4			1	1			1			25
<i>Pseudomonas maltophilia</i>							1			1	1			3
<i>Acinetobacter anitratus</i>			1											1
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	17	8	3			1							35
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	3			1									5
<i>Diplococcus pneumoniae</i>							1	1						2
<i>Streptococcus hemolyticus</i>					2	2	1	2						7
<i>Streptococcus viridans</i>									2					2
<i>Streptococcus faecalis</i>									2					2

Total 191

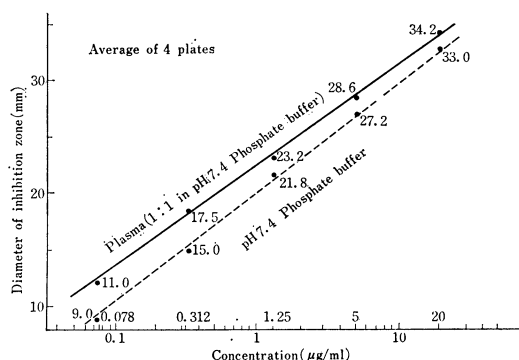
培地) 使用時 pH 7.4

実験操作: 溶解して 60°C 程度に保った培地に検定菌浮遊液を 2% 程度に加えて混和し, 5 ml ずつ規格型平板に分注し, 水平に固めた。ついで, 寒天平板上にカップを立て, 標準希釈液, 被検体希釈液 (ともに pH 7.4, M/15 Phosphate buffer で 2 倍以上に希釈) をみだし, 4 時間放置後, 37°C で 12~16 時間培養し, 出現した阻止円直径を計測した。

2. 実験成績

薬剤濃度と阻止円の関係: Fig. 1 に示すように, 薬剤の対数濃度と阻止円直径の間に, ほぼ直線関係が成立し, 普通カップ法の方式によって未知被検体の濃度測定が可能と考えられた。Tobramycin は pH の影響が強く, したがって, 血清は採血後放置でアルカリ側に傾き, 阻止円が増大するので, 被検サンプルと標準サンプルは, なるべく同一条件で調製する必要のあることがうかがわれた。また, その測定可能下限は pH 7.4 Phosphate buffer 2 倍希釈血清では 0.05 $\mu\text{g/ml}$, pH 7.4 Phosphate buffer 中では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 程度であった。

Fig. 1 Relation between concentration of tobramycin and diameter of inhibition zone by the thin-agar cylinder-plate method
Test organism: *B. subtilis* PCI 219
Medium: Sensitivity disc agar pH 7.4



血中濃度: 80 mg 筋注後の血中濃度を上述の方法で測定した。注射後 1 時間で 5.1 $\mu\text{g/ml}$ 程度のピークを示し, 10 時間まで 0.17 $\mu\text{g/ml}$ 程度測定可能であった (Fig. 2)。

つぎに, 薬動学的解析を利用して血中濃度の消長をさらに検討した。すなわち, 体内を投与部位と血液組織との 2 つの区域と考え, 投与部位から血液組織への薬物の拡散速度定数を k_1 , 血中薬物の消失速度定数を k_2 , 薬物投与量を W , 分布容積を V_d とすると, 投与後 t 時間における血中濃度 $C(t)$ は, 次の式で与えられる。

$$C(t) = C(t=0) \frac{k_1}{k_1 - k_2} \left\{ e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t} \right\}$$

$$C(t=0) = \frac{W}{V_d}$$

前述の 4 点を用いての計算で求められた薬動学的定数は, 滲透定数 (k_1) $\cdot 0.952$, 消失定数 (k_2) $\cdot 0.702$, ピーク時間 T_{max} (hr) 1.22, ピーク濃度 ($\mu\text{g/ml}$) $\cdot 6.02$, 分布容積 V_d (L) $\cdot 6.55$, 生物学的半減期 $\cdot T_{1/2}$ (hr) $\cdot 0.99$ であった。

Fig. 2 Blood level following single intramuscular administration of 80 mg tobramycin (1 adult) 50 y. F. 48 kg

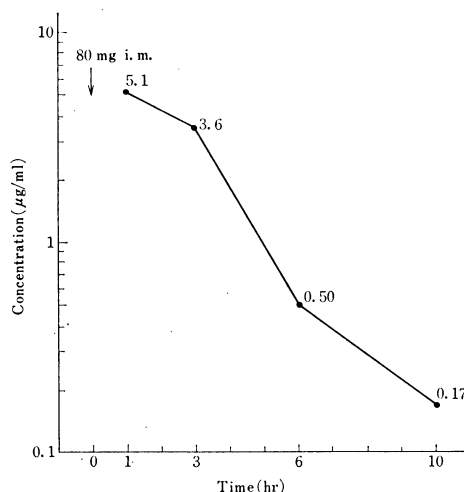


Fig. 3 Urinary concentration and urinary recovery following single intramuscular administration of 80 mg tobramycin (1 adult)

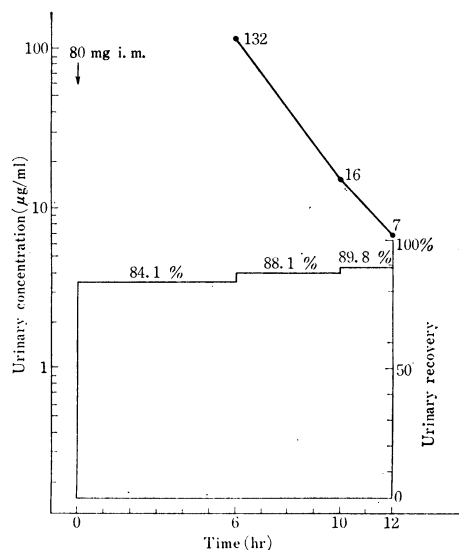


Table 2 Clinical results of Tobramycin

Case	Diagnosis	Specimen	Isolated organisms and their drug-sensitivities*	Symptoms Before treatment After treatment	Dosage Daily dose Duration	Clinical effect	Side effect	Comment
75 years-old Male 36 kg	Acute bronchitis complicated with pulmonary emphysema	Sputum	<i>Haemophilus influenzae</i> (+++) TOB 0.78 µg/ml GM +++ 1.8 " ABPC +++ 2.0 " CEZ ++ 7.8 " KM +++ 3.0 "	28, Dec. '73 Dyspnea ++ Sputum 60 ml/day Fever 39°C W.B.C. 24600 <i>H. influenzae</i> +++ 9, Jan. '74 ± 5 ml/day afebrile 5000 -	80 mg X 1 Total 1040 mg 13 days	Good	Not observed	Preceding treatment with Fosfomycin alone or Cephacetrile alone seemed to be ineffective. Daily dose of 3000 mg Cephacetrile was administered for the initial 5 days of Tobramycin treatment.
38 years-old Male 62 kg	Urinary tract infection complicated with acute myelitis during selfretention catheterization	Urine	<i>Alcaligenes faecalis</i> 2 X 10 ⁶ /ml TOB 3.12 µg/ml GM + 12 " ABPC >100 " KM ++ 12 " SM ++ 20 "	3, Nov. '73 High fever Max. 40.2°C Cloudy urine W.B.C. 11500 17, Nov. '73 afebrile - 7500 ↑	80 mg X 2 80 mg X 1 Total 1360 mg 3 days 11 days	Excellent	Not observed	

尿中濃度：80 mg 筋注後の尿中濃度は、最高 132 µg/ml に達し、12時間 までの尿中回収率は 89 % であった (Fig. 3)。

臨床使用経験

つぎに、Tobramycin を 2 例の症例に使用したのでその概要を示すと、Table 2 のようであった。

第 1 例は、老人性肺炎腫に併発した *H. influenzae* による気管支炎で、前行した Fosfomycin, Cephacetrile 単独は無効で、Cephacetrile に Tobramycin を併用して頓挫的に臨床経過が好転し、つづいて、Tobramycin 単独投与で著明に軽快した。

第 2 例は、脊髄炎による排尿障害に、留置カテーテル使用中に発生した *Alcaligenes faecalis* による急性尿路感染症で、本剤の著効が経験された。

副作用としては、臨床症状として、とくに経験されなかった。

肝、腎機能についても、Table 3 のようで、著しい障害所見はみられなかった。

第 2 例で、Al-P, GPT の軽微な上昇がみられたが、ウィルス感染のうたがわれる全身性疾患を思わせた症例であり、本剤の影響と考える根拠はえられなかった。

結 語

新 Aminoglycoside 系抗生剤、Tobramycin について基礎的、一部臨床的検討を行なった。

1) 最近臨床材料から分離された 20 種、191 株について、寒天平板希釈法で感受性を測定した。*Staphylococcus* は最も感受性が高く、*Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* および *Pneumococcus* は感受性が低く、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus-Providencia*, *Pseudomonas* はその中間に位する傾向がみられた。

2) 体液中濃度は、*B. subtilis* PCI 219 芽胞を用いる薄層平板カップ法で、0.05 µg/ml 以上測定可能であった。

80 mg 筋注後の血清中濃度は 1 時間後に 5.1 µg/ml を示し、0.17 µg/ml 以上の有効濃度を 10 時間まで持続した。その際の尿中濃度は、132 µg/ml に達し、12 時間回収率は 89 % であった。

3) 1 例の *H. influenzae* による気管支炎、1 例の *Alcaligenes faecalis* による急性尿路感染症にいずれも有効であった。

本剤によると考えられる副作用は経験しなかった。

文 献

- 1) THOMPSON, R.Q. & E.A. PRESTI: Nebramycin,

Table 3 Renal and liver function tests before and after Tobramycin treatment

Case			No. 1. 75, M.		No. 2. 38, M.	
Daily dose			80 mg × 1		80 mg × 2, 80 mg × 1	
Duration			13 days		14 days	
Total			1040 mg		1360 mg	
Date tested			28, Dec. '73 Before treatment	21, Jan. '74 After "	2, Nov. '73 Before treatment	17, Nov. '73 After "
Serum liver function tests	Total bilirubin (mg/dl)		0.3	0.3		
	Alkaline phosphatase (K.A)		6.0	5.5	7.0	12.5
	GOT		18	14	32	29
	GPT		8	13	32	43
Serum renal function tests	BUN (mg/dl)		15	15	20	15
	Na (mEq/liter)		123	132	132	116
	K (")		3.9	4.4	3.2	3.6
	Cl (")		96	104	102	94
Urine	Daily volume (ml)		600	1600	1800	2300
	Protein		±	—	+	—
	Sugar		±	—	—	—
	Urobilinogen		+	—	—	—
	Sediment	Red cell	4~5/F	4/F	+	
		White cell	4/F	0/F	+++	
		Cast	0/F	0/F		

a new broad-spectrum antibiotic complex. III.

Isolation and chemical-physical properties. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1967: 332~340, 1968

- 2) DIENSTAG, J. & H.C. NEU: *In vitro* studies of tobramycin, an aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 41~45, 1972

- 3) 金沢 裕, 宮村定男, 倉又利夫: カップ法による体液中 kanamycin 濃度測定法. *J. Antibiotics Ser.*

B. 13 (5): 295~296, 1960

- 4) 金沢 裕, 倉又利夫: サルファ剤の生物学的活性濃度測定法ならびに 2, 3 のサルファ剤についての測定成績. *Chemotherapy* 8 (5): 478~485, 1960

- 5) 金沢 裕, 倉又利夫: Gentamicin の基礎的 (*in vitro* 抗菌力, 感受性 Disc 法, 体液中濃度測定) 検討ならびに臨床経験. *Jap. J. Antibiotics* 21 (6): 342~349, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine, Niigata Railway Hospital

Toshio KURAMATA

Department of Pharmacy, Aomori Railway Hospital

A new aminoglycoside antibiotic, tobramycin was studied bacteriologically and clinically. The results obtained were summarized as follows:

1) In study by the use of the agar plate dilution method on a total of 191 strains of 20 bacterial species isolated recently, *Staphylococci* were highly sensitive, while *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* and *Diplococcus pneumoniae* were poorly sensitive and *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus-Providencia*, *Pseudomonas* were moderately sensitive.

2) By the use of the thin-layer cylinder-plate method using *B. subtilis* PCI 219 as a test organism, tobramycin levels in body fluids were assayable to the lower limit of 0.05 $\mu\text{g/ml}$.

Following a single intramuscular injection of 80 mg tobramycin, the blood level was 5.1 $\mu\text{g/ml}$ at the time of 1 hour lapse, with a persistence of above 0.17 $\mu\text{g/ml}$, over ensuing 10 hours. And the agent was excreted in urine with the active concentration up to 132 $\mu\text{g/ml}$, and at the rate of 89 % during 12 hours.

3) Tobramycin was effective in a case of acute bronchitis due to *Haemophilus influenzae* and also in a case of acute urinary tract infection due to *Alcaligenes faecalis*.

No side-effect was noticed in these 2 cases.