

Tobramycin にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤
 嶋田 甚五郎・大森 雅久・小林 千鶴子
 柴 孝也・山路 武久・三枝 幹文
 東京慈恵会医科大学第三内科

I はじめに

Tobramycin (以下, TOB と略) は *Streptomyces tenebrarius* によって産生される抗生剤混合物のうちで, もっとも抗菌活性の強い Nebramycin factor 6 と命名された新しい Aminoglycoside 剤である¹⁾. 本剤は黄色ブドウ球菌および多くのグラム陰性桿菌に広く抗菌 Spectrum を有し, とくに緑膿菌に対しては Gentamicin (GM) よりもすぐれた抗菌力を示すことが特徴のひとつとされている^{2,3)}.

今回, われわれは TOB について基礎的検討を行なうとともに, 内科系感染症に対する本剤の臨床評価を試みた。

II 抗菌力

1. 臨床分離菌に対する Tobramycin の抗菌力

1) 測定方法

臨床分離の黄色ブドウ球菌, 大腸菌, *Klebsiella* および緑膿菌各 50 株について, TOB の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法で測定した。また GM, Dideoxykanamycin B (DKB), Amikacin (AKC), Kanamycin (KM) の最小発育阻止濃度 (MIC) をあわせて測定し, TOB のそれと比較した。

2) 成績

TOB の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力は Table 1,

Fig. 1 に示すように, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で全株の発育を阻止し, GM 類似の MIC 分布を示した。この成績は, DKB より 2 倍希釈系列で 1~2 段階, AKC よりは 2~4 段階程度すぐれており, また KM 高度耐性の 5 株にも 0.4~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。

TOB に対する大腸菌の感受性分布は Table 2, Fig. 2 のとおりであり, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で全株の発育が阻止された。これは GM とほぼ同等であるが, DKB, AKC より 1~2 段階, KM よりは 1~7 段階すぐれた成績である。

TOB の *Klebsiella* に対する抗菌力は Table 3 のように, 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ に MIC 分布を示し, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で 50 株中 42 株 (84%) の発育を阻止しえたが, GM よりはやや劣る傾向にあった。しかし,

Fig. 1 Correllogram between Tobramycin and Kanamycin or Dideoxykanamycin B

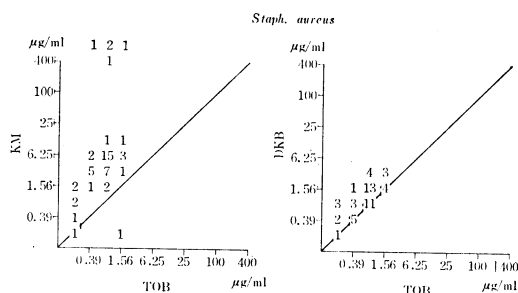


Table 1 Susceptibility of *Staph. aureus* to aminoglycoside antibiotics

(50 strains)

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800 \leq
TOB	6	9	28	7									
GM	3	14	24	9									
DKB	1	7	17	18	7								
AKC	1		2	13	7	16	11						
KM	2	1	2	5	13	20	2					1	4

Table 2 Susceptibility of *E. coli* to aminoglycoside antibiotics

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800 \leq
TOB	4		4	28	10	3	1						
GM	3	3	9	21	6	3	5						
DKB	1	3	1	17	20	2	4	2					
AKC	1	2		2	7	31	2	5					
KM	2	1	2	2	11	12	14	1		2	3		

(50 strains)

Fig. 2 Correlogram between Tobramycin and Kanamycin or Dideoxykanamycin B

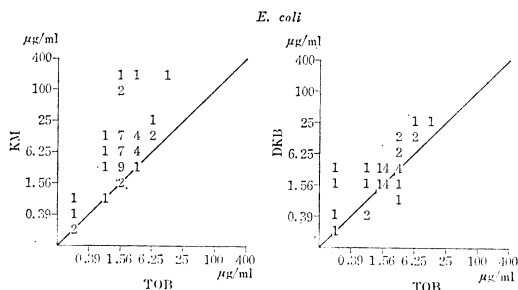


Fig. 3 Correlogram between Tobramycin and Kanamycin or Dideoxykanamycin B

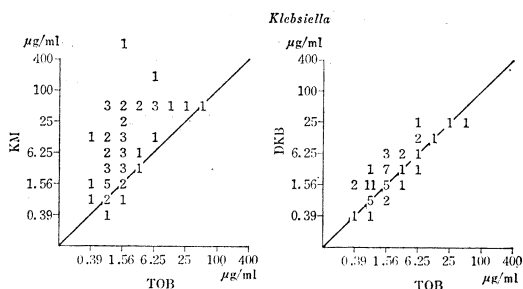


Table 3 Susceptibility of *Klebsiella* to aminoglycoside antibiotics

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800 \leq
TOB		3	18	17	4	5	1	1	1				
GM	3	11	24	4	6	1	1						
DKB		2	7	19	10	6	3	3					
AKC		2	1	1	9	30	1	3	3				
KM		1	4	8	7	6	7	2	13		1		1

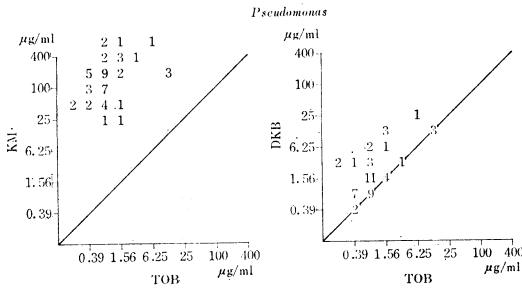
(50 strains)

Table 4 Susceptibility of *Pseudomonas* to aminoglycoside antibiotics

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800 \leq
TOB	2	10	25	8	1	1	3						
GM			10	20	10	8	1	1					
DKB		2	16	15	7	3	6	1					
AKC				8	22	10	5	3	2				
KM								2	9	10	19	6	4

(50 strains)

Fig. 4 Correlogram between Tobramycin and Kanamycin or Dideoxykamycin B



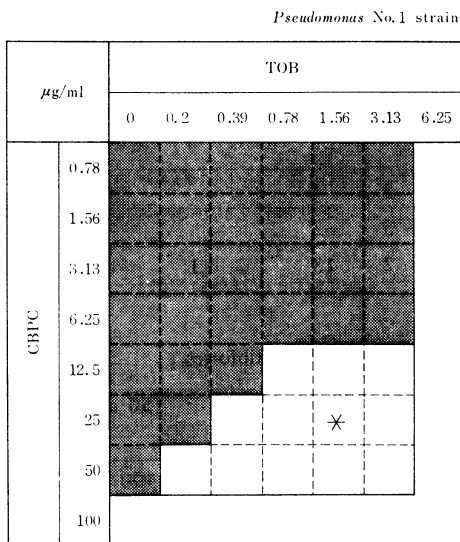
DKB とは同等あるいはこれよりやすすぐれ、KM よりは 1~7 段階鋭敏であった (Fig. 3)。

Table 4 に示すように、緑膿菌に対する本剤の MIC の Peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、3.13 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で 50 株中 46 株 (92%) の発育が阻止された。この成績は、50 株中 40 株 (80%) の発育を阻止した GM よりすすぐれ、また Fig. 4 のように、DKB よりも 1~4 段階程度鋭敏な MIC を示した。

2. Tobramycin と広域合成 Penicillin (Carbenicillin, Sulbenicillin) の協力作用

1) 測定方法

Fig. 5 Interactive effect of Tobramycin combined with broad-spectrum semisynthetic penicillins against gram-negative bacilli



■ : growth
□ : no growth
* combination index

TOB と Carbenicillin (CBPC) あるいは Sulbenicillin (SBPC) の併用による臨床分離の大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌に対する協力作用を Checkerboard 法によって検討した。すなわち、2 倍希釈系列の各薬剤を Fig. 5 のように種々の割合に混合した寒天平板培地を作製したのち、日本化学療法学会標準法に準じて被検菌の発育の有無を観察し、2 薬剤の併用によって発育を阻止された組合せ数をもって併用効果指数とした。同様にして DKB と CBPC あるいは SBPC の協力作用も検討し、TOB のそれと比較した。

2) 成績

大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌各 5 株に対する TOB と CBPC あるいは SBPC の併用効果指数は、Table 5 に示すように、全株に併用効果が認められたが、菌種あるいは併用薬剤による差は明らかではなかった。

Table 5 Interactive effect of Tobramycin combined with broad-spectrum semisynthetic penicillins against gram-negative bacilli

Organism	No. of strains	Combination index			
		TOB		DKB	
		CBPC	SBPC	CBPC	SBPC
<i>Pseudomonas</i>	1	12	6	10	11
	2	11	8	7	10
	3	5	8	6	7
	4	11	11	10	10
	5	4	5	7	9
<i>Klebsiella</i>	6	8	7	9	8
	7	14	11	12	12
	8	10	11	9	5
	9	10	11	10	9
	10	8	7	11	10
<i>E. coli</i>	11	10	11	9	8
	12	10	9	11	12
	13	7	8	5	8
	14	7	9	10	10
	15	11	11	7	9

III 吸収、排泄、臓器内濃度

1 測定方法

1) 血中濃度

腎機能正常者 (2 例) および Creatinine clearance (Ccr) 60.3 ~ 10 ml/min. 以下の腎機能障害患者 (3 例) に、TOB 50 mg を 1 回筋注した際の血中濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし、標準液希釈には pH 8.0 のリン酸緩衝液 (PBS) を用いた Cup 法で測定した。また、他の腎機能正常者 (2 例) については、本剤

100 mg を 1 回筋注した際の血中濃度を同様にして測定した。

2) 尿中排泄

腎機能正常者および腎機能障害患者 (Ccr 60.3 ml/min.) に TOB 50 mg あるいは 100 mg 1 回筋注時の血中濃度測定に際して、同時に 0~2, 2~4, 4~6 時間の尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて尿中排泄量を算出して、使用量との比から筋注 6 時間までの尿中回収率を求めた。測定は、血中濃度の場合と同様に *B. subtilis* ATCC 6633 株を用いた Cup 法によった。

3) 臓器内濃度

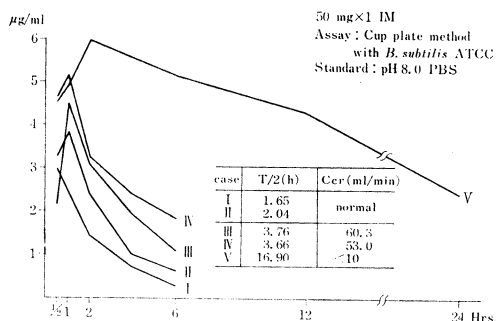
体重 250 g 前後の Wistar 系 Rat (1 群 3 匹) に TOB 10 mg/kg を 1 回筋注したのち、1/4, 1/2, 1, 2 時間にそれぞれ致死せしめ、肺、肝、腎および脾の各臓器を摘出し、その一定重量に 4 倍量の pH 8.0 PBS を加えて Homogenizer で乳化した遠心上清を臓器内濃度測定に供した。測定方法は血中濃度測定に準じた。

2 成績

1) 血中濃度

腎機能正常者および腎機能障害患者に TOB 50 mg を 1 回筋注した際の血中濃度推移は、Fig. 6 に示すとおりである。腎機能正常者では筋注 1/2 ~ 1 時間に Peak 値 2.98 $\mu\text{g/ml}$, 3.51 $\mu\text{g/ml}$ に達したが、以後、比較的すみやかに減少して、6 時間後には 0.29 $\mu\text{g/ml}$, 0.64 $\mu\text{g/ml}$ となった。血中半減期は約 1.65 ~ 2.04 時間である。いっぽう、Ccr 60.3 ml/min および 53 ml/min の腎機能障害患者では、筋注 1 時間後に Peak となり、それぞれ 4.44 $\mu\text{g/ml}$, 5.13 $\mu\text{g/ml}$ の高値をとり、6 時間後でも 1.10 $\mu\text{g/ml}$, 1.73 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。この際血中半減期は約 3.76 時間, 3.66 時間であった。Ccr 10 ml/min. 以下の高度腎機能障害患者では、Peak に達するまでの時間はさらに遅延 (筋注 2 時間後) したうえで高値 (5.94 $\mu\text{g/ml}$) をとり、24 時間後でもなお 2.37 $\mu\text{g/ml}$ で、血中半減期も 16.9 時間と著明な延長が認められた。

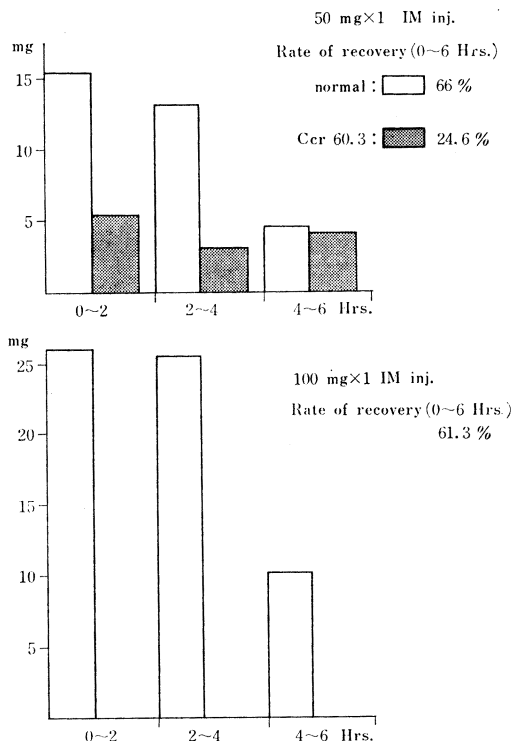
Fig. 6 Serum levels of Tobramycin



2) 尿中排泄

腎機能正常者 2 例に本剤 50 mg, 100 mg をそれぞれ筋注した際の 6 時間までの尿中回収率は、Fig. 7 に示すように、前者で平均 66%, 後者では平均 61.3% で、尿中への排泄は良好であった。いっぽう、腎機能障害患者 (Ccr 60.3 ml/min.) では、6 時間までに 24.6% が回収されたに過ぎなかった。

Fig. 7 Urinary excretion of Tobramycin



3) 臓器内濃度

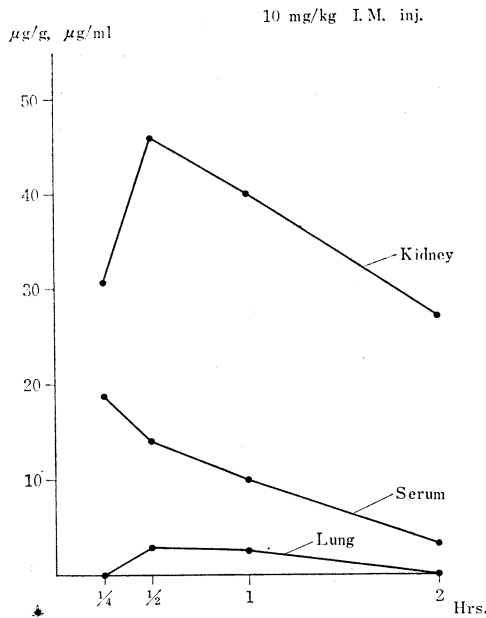
TOB 10 mg/kg 1 回筋注時の Rat における各臓器内濃度は Fig. 8 に示すように、腎内濃度が筋注 1/2 時間後に Peak 値 45.9 $\mu\text{g/g}$ と最も高く、以下、血清、肺の順であった。筋注 2 時間までの検討では、肝および脾内濃度は測定限界以下であった。

IV 臨床成績

1 対象

Table 6 に示すように、尿路感染症 10 例 (急性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 3 例, 無症候性細菌尿 1 例, 慢性腎盂腎炎 5 例) および肺化膿症, 皮下膿瘍各 1 例の計 12 例 (男性 4 例, 女性 8 例) に TOB を臨床使用した。年齢分布は 21 ~ 69 才 (平均 44.9 才) である。

Fig. 8 Tissue levels of Tobramycin (Rat)



2 使用方法ならびに使用期間

本剤の1日使用量 50~240 mg を2~3回に分割筋注

した。使用期間は7~16日間(平均10.4日), 総量500~3,840 mg(平均1,342.5 mg)である。

3 成績

1) グラム陰性桿菌感染症(尿路感染症)

治療開始3日以内に細菌尿および膿尿のいずれもが消失したものを著効, 4~7日で正常化したものを有効, その他を無効として本剤の臨床効果を判定したところ, 有効8例, 無効2例の成績をえたが, 症例7は本剤の使用中止3日目には症状の再燃をきたした。

Fig. 9 [Case 10] T.O. 41y. Female, Chronic pyelonephritis

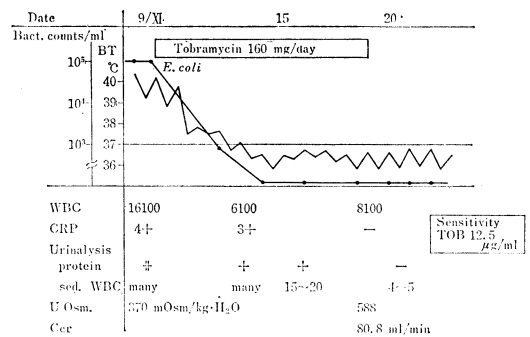


Table 6 Summary of therapy with Tobramycin

No.	Name	Age, Sex	B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Causative organisms (MIC)	Administration			Results	Side effect
						Dose/day (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)		
1	C.U.	64, F	40	Acute cystitis	<i>E. coli</i> (1.56)	120	8	960	Good	None
2	H.A.	32, F	47	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (0.78)	50	10	500	Good	None
3	M.Y.	32, F	50	Acute pyelonephritis	<i>Klebsiella</i> (6.25)	100	10	1000	Good	None
4	T.K.	46, M	60	Acute pyelonephritis	<i>Citrobacter</i> (3.13)	180	9	1620	Failure	None
5	T.S.	55, F	50	Asymptomatic bacteriuria	<i>E. coli</i> (1.56)	150	7	1050	Good	None
6	G.K.	69, M	55	Chronic pyelonephritis	<i>Pseudomonas</i> (1.56)	50	10	500	Failure	None
7	T.H.	59, F	60	Chronic pyelonephritis	<i>Klebsiella</i> (0.78)	60	14	840	Good → Relapse	None
8	K.I.	34, F	50	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (1.56)	160	10	1600	Good	None
9	T.K.	25, F	55	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (0.78)	240	16	3840	Good	None
10	T.O.	41, F	52	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i> (12.5)	160	10	1600	Good	None
11	S.S.	21, M	34	Lung abscess	<i>Staph. aureus</i> (6.25)	100	11	1100	Failure	None
12	T.H.	59, M	50	Subcutaneous abscess	<i>Staph. aureus</i> (0.78)	150	10	1500	Good	None

症例10 41才, 女性, 慢性大腸菌性腎盂腎炎 (Fig.9)
 悪寒, 戦慄とともに 40.3°C の発熱, 右側腰痛, 頻尿, 排尿時痛などが出現したため当科に入院した。諸検査の結果, 慢性腎盂腎炎の急性増悪と診断して, 起炎大腸菌に対する MIC が 12.5 µg/ml の TOB を 1日 160 mg, 2回に分割筋注したところ, 4日目には平熱となり, 同時に細菌尿の陰転化, その他の自・他覚所見も著明に改善した。

2) 黄色ブドウ球菌感染症 (肺化膿症, 皮下膿瘍)
 本剤は皮下膿瘍の1例には有効であったが, 肺化膿症例に対しては無効に終わった。

症例11 21才, 男性, 黄色ブドウ球菌性肺化膿症 (Fig.10)

脊髄炎後遺症のために機能回復を計っている患者。昭和48年12月20日より, 弛張性高熱, 咳嗽, 喀痰が出現し, 胸部レ線写真上, 右上肺野に Niveau 形成を認め

Fig. 10 [Case 11] S.S. 21 y. Male Lung abscess

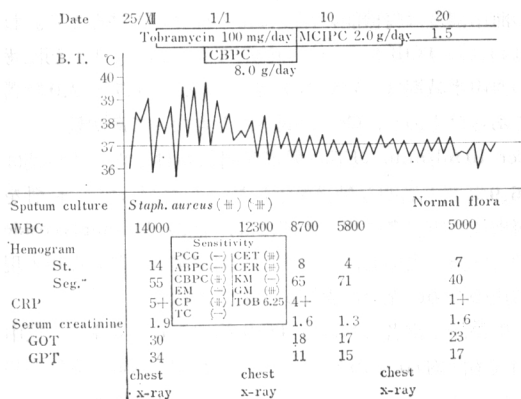
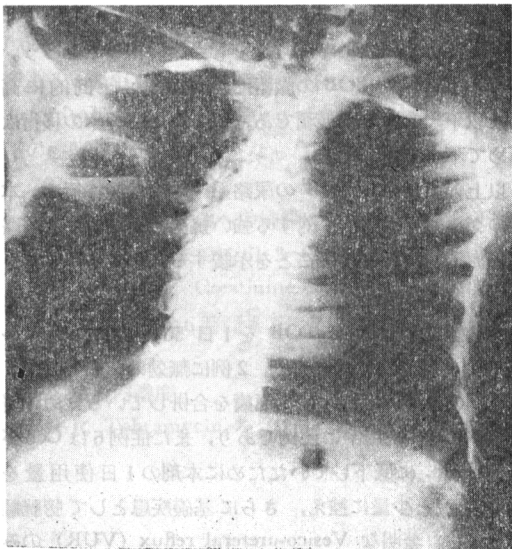
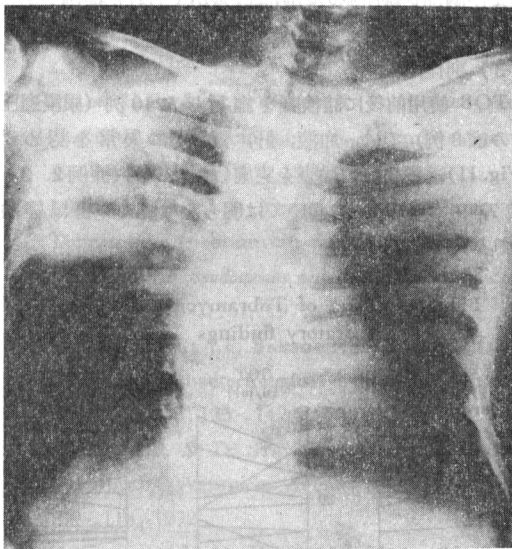


Photo 1



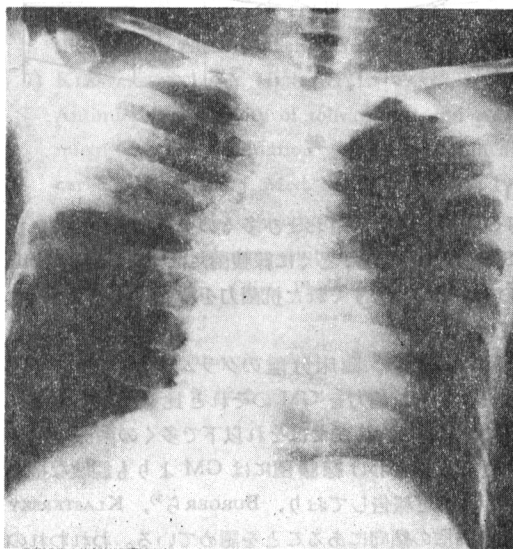
25 th, Dec., 1973

Photo 2



4 th, Jan., 1974

Photo 3



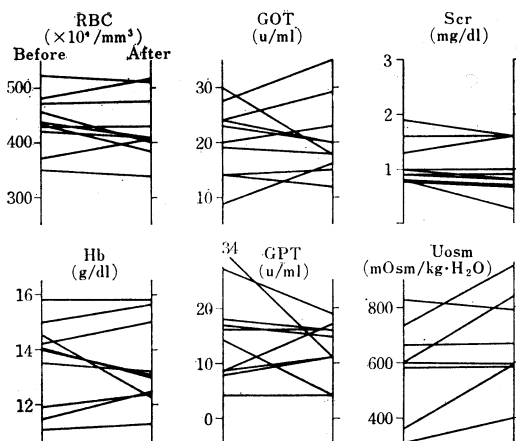
16 th, Jan., 1974

た (Photo 1)。喀痰からは純培養に黄色ブドウ球菌が検出されたので、MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ の TOB を 1 日 100 mg, 4 日間単独筋注したが、臨床症状の改善はまったくえられなかった。そこで、CBPC 1 日 8 g の静注を併用したが、完全下熱には至らず、胸部レ線写真 (Photo 2) でもさらに悪化傾向がみられたので、Cloxacillin (MCIPC) 1 日 2 g の筋注に変更したところ、一般状態および胸部レ線所見の著明な改善がえられた症例である (Photo 3)。

3) 副作用

TOB 使用前後に諸検査を施行した 10 例 (尿浸透圧のみは 8 例) では、血液、肝、腎などに異常を認めず (Fig. 11), また聴力検査を実施した 7 例 (症例 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11) においては明らかな聴力障害は経験されなかった。

Fig. 11 Effect of Tobramycin on clinical laboratory findings



V 考 察

1 抗菌力

TOB はブドウ球菌および多くのグラム陰性桿菌に抗菌 Spectrum を有し、とくに緑膿菌には Aminoglycoside 剤のなかでも最もすぐれた抗菌力を示す薬剤であるとされている。

BODEY ら⁴⁾は、臨床分離のグラム陰性桿菌 457 株に対する本剤の抗菌力を GM のそれと比較したところ、TOB は $1.56 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で多くの菌株の発育を阻止し、とりわけ緑膿菌には GM よりも鋭敏な抗菌力を示したと報告しており、BURGER ら³⁾、KLASTERSKY ら⁵⁾も同様の傾向にあることを認めている。われわれの成績でも、TOB の抗菌力は *Klebsiella* に対しては GM のそれよりやや劣ったものの、黄色ブドウ球菌、大腸菌

には両剤ほぼ同等であり、緑膿菌には GM より TOB のほうがややまさっていることが明らかとなった。

グラム陰性桿菌に対する試験管内での GM と CBPC の協力作用については、BRUMFITT ら⁶⁾、その他多くの人達によってすでに明らかにされているが、TOB と CBPC あるいは SBPC の併用においても協力作用の存在することが認められた。KLASTERSKY ら⁷⁾は、緑膿菌、*Providencia* において抗菌力の相乗効果が特に顕著であったと報告しており、本剤と広域合成 Penicillin 剤の併用使用は、グラム陰性桿菌による重症感染症に対して臨床効果を期待しうるものと考えられる。

2 吸収、排泄、臓器内濃度

Aminoglycoside 剤の体外への排泄は、大部分が腎 (主として糸球体濾過) を介して行なわれるために、その血中濃度は腎機能の程度により種々の推移をとる。われわれの TOB についての検討でも、50 mg 1 回筋注時の血中半減期は、腎機能正常者において 1.7~2.0 時間であったものが、Ccr の低下にともなって漸次延長し、Ccr 10 ml/min. 以下の尿毒症例における血中半減期は 16.9 時間と著明な延長を示した。したがって、本剤を腎機能障害患者に用いる際には、他の Aminoglycoside 剤と同様、定期的に血中濃度を測定するなど副作用出現防止のための十分な管理が必要であろう。

腎機能正常者における TOB 筋注後 6 時間までの尿中回収率は約 60~70% であり、また REGAMEY ら⁸⁾の報告にみるように、100 mg 点滴筋注後 24 時間までの尿中回収率は $93 \pm 6\%$ と本剤の尿中への排泄は極めて良好である。いっぽう、Ccr 60.3 ml/min. の腎機能障害患者では 6 時間までに 24.6% の回収率しかえられなかったが、本剤の腎排泄機序からみても当然の結果であろう。

Rat を用いた TOB の臓器内濃度は腎が圧倒的に高く、以下、血清、肺の順であり、肝および脾への移行は極めて不良であった。

以上のように、TOB の尿路系への高濃度移行は、本剤のグラム陰性桿菌に対する強い抗菌力とともに、尿路感染症の治療に好適なことを示唆するものである。

3 臨床成績

尿路感染症 10 例に TOB を 1 日 50~240 mg, 7~16 日間使用して 8 例に有効、2 例に無効の成績をえた。無効例のうち、症例 4 は天疱瘡を合併しているため副腎皮質 Steroid 使用中の症例であり、また症例 6 は Ccr が 53 ml/min. に低下していたために本剤の 1 日用量を 1 mg/kg と少量に控え、さらに基礎疾患として膀胱腫瘍を有し、著明な Vesico-ureteral reflux (VUR) のみられた慢性緑膿菌性腎盂腎炎症例であった。すでに述べたように、TOB は尿路感染症の治療薬として十分に臨

床使用しうが、とくに複雑性の難治感染症には1日3～5 mg/kgの使用が必要であろう。このことは、緑膿菌性呼吸器感染症に対して本剤を用いる場合にもいえることである⁹⁾。

われわれの今回の検討成績からは、とくに重大な副作用は経験されなかったが、無計画な連続使用、さらには第8脳神経障害、腎障害などの出現しやすい腎機能障害患者には充分な注意が必要である。

VI む す び

Tobramycin について若干の検討を行なった結果、以下のような結論をえた。

1. 抗菌力

黄色ブドウ球菌、大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌各50株の Tobramycin に対する感受性分布は、黄色ブドウ球菌 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、大腸菌 $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* $0.39 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌 $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、*Klebsiella* に対する抗菌力は Gentamicin よりやや劣ったが、黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌には Gentamicin、Dideoxykanamycin B、Amikacin などと同等、あるいはこれらよりややまさる成績をえた。

Tobramycin と Carbenicillin あるいは Sulbenicillin との間には、大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌などに対して協作用のあることが認められた。

2 吸収、排泄、臓器内濃度

1) 血中濃度

腎機能正常者に Tobramycin 50 mg を1回筋注した際の血中濃度の Peak は筋注1/2～1時間後に 2.98～3.51 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後減少して6時間後には 0.29～0.64 $\mu\text{g/ml}$ となった。血中半減期は約1.7～2.0時間である。血中半減期は腎機能障害の程度が高度となるにしたがい延長し、Creatinine clearance 10 ml/min. 以下の症例では16.9時間となった。

2) 尿中排泄

Tobramycin の尿中への排泄は良好で、腎機能正常者では筋注後6時間までに61.3～66%の尿中回収率がえられた。いっぽう、Creatinine clearance 60.3 ml/min. の症例では筋注後6時間までに24.6%が回収されたに過ぎなかった。

3) 臓器内濃度

Rat に Tobramycin を 10 mg/kg, 1回筋注した際

の臓器内濃度は腎が最も高く、以下、血清、肺の順であった。この臓器移行性は、他の Aminoglycoside 剤と類似の傾向である。

3 臨床成績

尿路感染症10例、肺化膿症、皮下膿瘍各1例の計12例に Tobramycin を使用し、有効9例、無効3例の成績をえた。

副作用は、とくに認められなかった。

文 献

- 1) BLACK, H.R. & R.S. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 314～321, 1970
- 2) MEYER, R.D.; L.S. YOUNG & D. ARMSTRONG: Tobramycin (nebramycin factor 6): *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.* 22: 1147～1151, 1971
- 3) BURGER, L.M.; J.P. SANFORD & T. ZWEIGHAFT: Tobramycin: bacteriological evaluation. *Am. J. Med. Sci.* 265: 135～142, 1973
- 4) BODEY, G.P. & D. STEWART: *In vitro* studies of tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2: 109～113, 1972
- 5) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU & V. DE MAERTELAER: Comparative study of tobramycin and gentamicin with special reference to anti-*Pseudomonas* activity. *Clin. Pharmacol. Therap.* 74: 104～111, 1973
- 6) BRUMFITT, W.; *et al.*: Clinical and laboratory studies with carbenicillin. *Lancet* 1: 1289, 1967
- 7) KLASTERSKY, J.; A. HENRI & L. VANDENBORRE: Antimicrobial activity of tobramycin and gentamicin used in combination with cephalothin and carbenicillin. *Am. J. Med. Sci.* 266: 13～21, 1973
- 8) REGAMEY, C.; R.C. GORDON & W.M.M. KIRBY: Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clin. Pharmacol. Therap.* 14: 396～403, 1973
- 9) 上田泰: Tobramycin: 内科, 小児科領域。第22回日本化学療法学会総会シンポジウム(東京), 1974

CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
JINGORO SHIMADA, MASAHISA OMORI, CHIZUKO KOBAYASHI,
KOYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI and MOTOFUMI SAIGUSA
Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Some experimental and clinical studies on tobramycin were conducted to obtain the following results:

1. Antibacterial activity

The susceptibility of tobramycin against each 50 strains of the below-mentioned organisms was ranged \leq 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ against *Staphylococcus aureus*, \leq 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ against *E.coli*, 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ against *Klebsiella* and \leq 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ against *Pseudomonas aeruginosa*.

The antibacterial activity of tobramycin against *Staphylococcus aureus*, *E.coli* and *Pseudomonas aeruginosa* was equal or slightly better than those of gentamicin, dideoxykanamycin B and amikacin, but it was slightly less than that of gentamicin against *Klebsiella*.

Interactive effect of tobramycin against *E.coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas aeruginosa* was observed when tobramycin was combined with carbenicillin or sulbenicillin.

2. Absorption, excretion and tissue concentration

1) Serum level

After a single intramuscular injection of tobramycin 50 mg to cases with normal renal function, serum levels of 2.98~3.51 $\mu\text{g/ml}$ of peak level were obtained at 30 minutes to 1 hour and 0.29~0.64 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours, and serum half-life was about 1.7~2.0 hours.

The serum half-life of tobramycin was prolonged in proportion to the degree of the impairment of renal function, and it was 16.9 hours in the case with less than 10 ml/min. of creatinine clearance.

2) Urinary excretion

Urinary recoveries of tobramycin in cases with normal renal function were 61.3~66% after 6 hours of administration, and only 24.6% of the dose was recovered in urine of the case with 60.3 ml/min. of creatinine clearance.

3) Tissue concentration

The tissue concentration of tobramycin in rats after intramuscular injection of 10 mg/kg was highest in kidney, and then serum and lung. The pattern of this tissue concentration of tobramycin was similar to those observed with other aminoglycoside antibiotics.

3. Clinical results

Tobramycin was administered to a total of 12 cases (10 cases of urinary tract infection and each one case of lung abscess and subcutaneous abscess). Clinical response obtained in these cases was good in 9 cases and failure in 3 cases. No side effect to be mentioned was observed.