

## Tobramycin に関する研究

真下啓明・深谷一太・国井乙彦

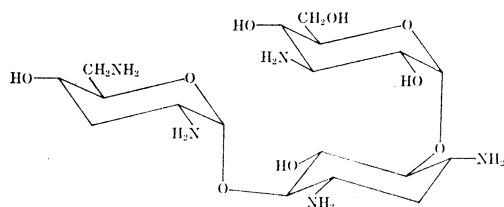
鈴木 誠・光 沢 栄 三

東京大学医科学研究所内科

## まえがき

Tobramycin はイーライリリー研究所において開発された抗生物質 Nebramycin の Factor 6 として見出された物質で、新しいアミノグリコシッド系抗生物質として、緑膿菌に対する抗菌力のすぐれていることが特徴とされている<sup>1-5), 8-14)</sup>。その化学構造は Fig. 1 のとおりで、DKB

**Fig. 1**



ときわめて類似した構造をもち、抗菌スペクトル・抗菌力も似通ったものをもっている。本剤は構造上 3'-deoxy-KMBとも考えられ、DKB が 3',4'-dideoxy-KMB であるから、OH 基 1 個の相違にすぎない。本剤について行なった基礎的、臨床的成績について報告する。

### 1. 感受性検査

化学療法学会標準法により、諸菌種の臨床材料分離株の Tobramycin に対する感受性を測定した。その成績は

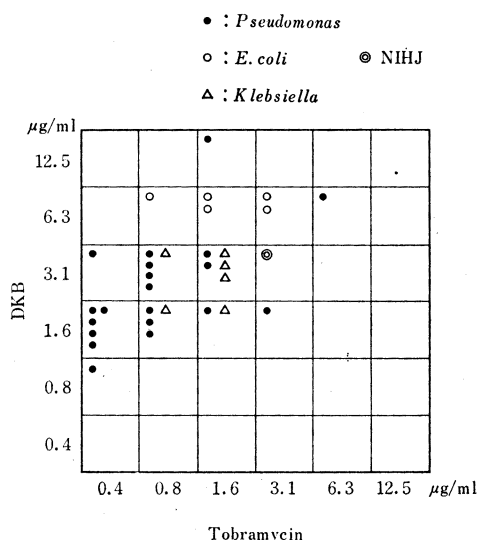
Table 1 Sensitivity against tobramycin

| MIC<br>μg/ml | <i>Pseudomonas</i> | <i>E. coli</i> | <i>Klebsiella</i> |
|--------------|--------------------|----------------|-------------------|
| 6.3          | 2                  | 1              |                   |
| 3.1          | 1                  | 3              |                   |
| 1.6          | 4                  | 2              | 4                 |
| 0.8          | 8                  | 1              | 2                 |
| 0.4          | 7                  |                | 1                 |
| Total        | 22                 | 7              | 7                 |

MIC of 209P : 0.2  $\mu\text{g/ml}$

Table 1 のとおりで、緑膿菌22株の MIC は 0.4~6.3  $\mu\text{g/ml}$  に、大腸菌 7 株では 0.9~6.3  $\mu\text{g/ml}$  に、クレブシエラ 7 株では 0.4~1.6  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示す株は 1 株もみあたらなかった。Fig. 2 は

**Fig. 2** Correlogram between tobramycin and DKB

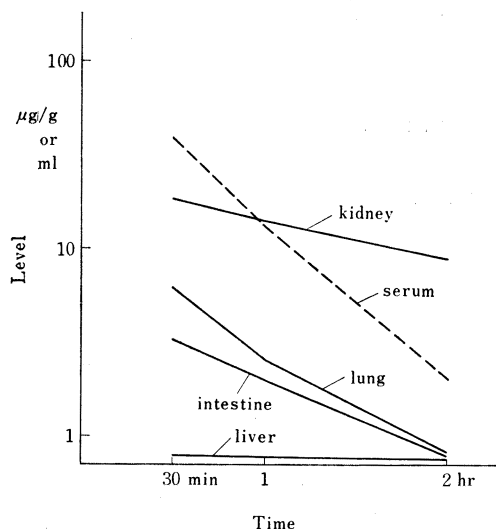


Tobramycin と DKB との間の MIC 値の相関をみたもので、一般に DKB に比して MIC 値が  $1/2 \sim 1/4$  小さい値を示すようであった。

## 2. 臓器内濃度

4週♂ ddD マウスに対し、Tobramycin 35 mg/kg を大腿部に筋注し、30分、1,2時間後に1群3匹ずつをエーテル麻酔後、瀉血により屠殺し、各臓器を秤量し、pH 7.0 磷酸緩衝液を5倍容量になるように加え、ホモジナイズし、遠沈上清を検体とした。標準曲線は同じ緩衝液で薬剤を希釈して作製し、HI 寒天(栄研)、*B. subtilis* PCI 219を用いるカップ法により行なった。その成績はFig.

Fig. 3 Organ level of tobramycin after intramuscular injection to mice in dose of 35 mg/kg



3のとおりで、注射1時間後の濃度の順位は腎・血清・肺・腸壁であり、肝からは測定不能であった。アミノグリコシッド系抗生物質に共通した分布と考えられた。

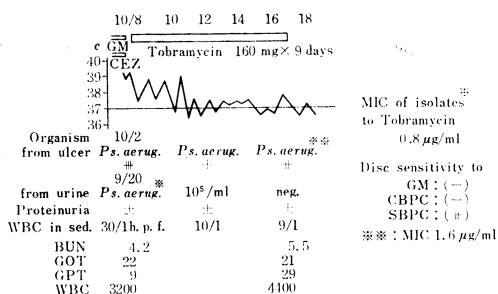
### 3. 臨床例

4例に使用した成績を一覧表(Table 2)に示す。

症例1 T.A. 36才女、褥瘡および尿路感染 (Fig. 4)

右乳房手術後コバルト照射をうけ、約半年後から四肢麻痺・膀胱直腸障害・褥瘡を生じ、発熱を来した例である。GM, CEZ などを使用したか症状が好転しなかった。9月20日尿から緑膿菌を  $>10^5$ /ml にみとめ、10月2日褥瘡から緑膿菌を(++)にみとめた。10月8日から、Tobramycin を80 mg 1日2回筋注し9日間継続した。発熱は次第に下降し、尿中の緑膿菌も消失をみたが、褥

Fig. 4 T.A. 36yr ♀ Decubitus ulcer+U.T. infection



瘡からの緑膿菌はいくぶん菌数の減少をみた程度であった。尿分離菌の MIC は  $0.8 \mu\text{g/ml}$ 、感受性ディスク試験では GM (-) の成績を示した。褥瘡から10月16日 Tobramycin 使用後に分離された緑膿菌の本剤に対する MIC は  $1.6 \mu\text{g/ml}$  であった。本剤使用前, GM を使用していたこともあってやや明確さを欠く点はあるが、本例において Tobramycin は細菌学的に尿路の緑膿菌感染に対しては有効、褥瘡の緑膿菌感染に対しては、菌数の減少をもたらしたが、除菌は不能であり、無効と考えられた。

副作用については、本剤投与前後のGOT, GPT, BUNには異常なく、副作用も認めなかった。

Fig. 5 S.O. 38yr ♂ Chronic pyelonephritis

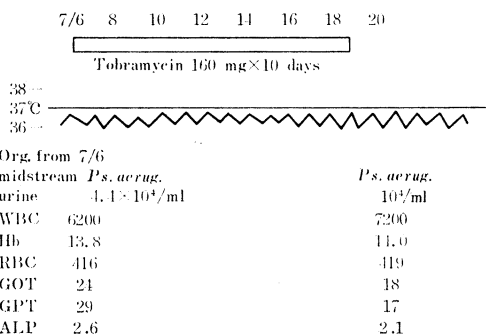


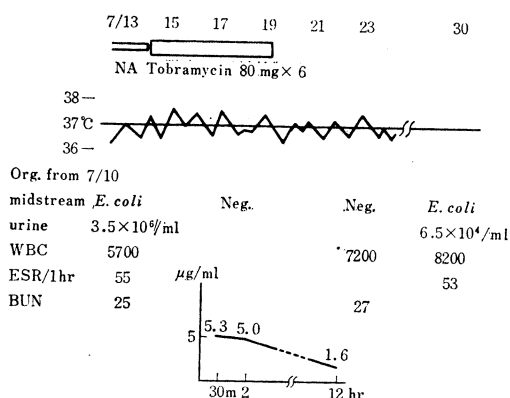
Table 2 Clinical results with tobramycin

| Cases      | Diseases                  | Causative organisms | Dose      |          | Response     | Side effects |
|------------|---------------------------|---------------------|-----------|----------|--------------|--------------|
|            |                           |                     | Daily     | Duration |              |              |
| T.A. 36y ♀ | Decubitus ulcer infection | <i>Ps. aerug.</i>   | 80 mg x 2 | 9 days   | Poor         | None         |
| T.A. 36y ♀ | U.T.I.                    | <i>Ps. aerug.</i>   | 80 mg x 2 | 9 days   | Good         | None         |
| S.O. 38y ♂ | U.T.I.                    | <i>Ps. aerug.</i>   | 80 mg x 2 | 10 days  | Poor         | None         |
| K.T. 23y ♀ | U.T.I. & SLE              | <i>E. coli</i>      | 80 mg     | 6 days   | Good         | None         |
| K.Y. 19y ♀ | Cholangitis               | <i>Klebsiella?</i>  | 80 mg x 2 | 7 days   | undetermined | GPT, GOT ↑   |

### 症例2 S.O. 38才,男, 慢性腎盂腎炎 (Fig. 5)

尿路結石摘出術をうけた既往があり, 長期にわたり緑膿菌を有意の菌数尿中から証明し, 種々の抗生物質療法が施行された例である。7月6日中間尿培養で緑膿菌 $4.4 \times 10^4$ /mlであったので Tobramycin 1日80 mgを2回筋注し, 10日間継続した。終了時にも中間尿培養で緑膿菌を $10^4$ /mlと認め, 無効と判定された。投与前後に血液像(Hb, RBC, WBC), 肝機能(GOT, GPT, ALP)を検査したが異常はなく, 副作用もみとめられなかった。

Fig. 6 K.T. 23yr ♀ SLE+Pyelonephritis



### 症例3 K.T. 23才, 女, SLE + 腎盂腎炎 (Fig. 6)

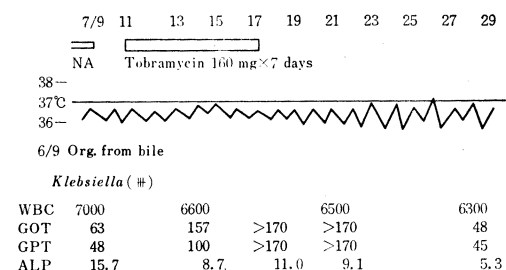
SLE 罹患, 副腎皮質ホルモン療法中の患者で, 発熱・細菌尿をみとめ NA を投与したが, なお大腸菌を $3.5 \times 10^6$ /mlにみとめた。BUN が 25 mg/dl とやや高値を示したので, Tobramycin 1日80 mg 1回とやや少量を6日間筋注した。投与開始3日後に中間尿培養で陰性となり, 終了4日後にも陰性であり, 有効と判定された。しかし, 10日目に症状をみとめなかったが, 大腸菌を $6.5 \times 10^4$ /mlにみとめた。投与前後の BUN に異常はなく, 副作用もみられなかった。

本例で第1回の80 mg筋注のとき, 30分, 2, 12時間後に採血し, pH 7.0磷酸緩衝液希釈で標準曲線を作製し, 同様にして血中濃度を測定した。濃度はそれぞれ 5.3, 5.0, 1.6 μg/ml となり, 血中半減期は約6時間と延長していた。

### 症例4 K.Y. 19才, 女, 先天性胆管拡張症術後胆管炎 (Fig. 7)

総胆管拡張症術後の胆管炎の症例で, 手術前胆汁からクレブシエラ (++) であったが, 術後は胆汁採取が不能となった。しかし炎症の残存を考え, 抗生物質の使用を続けてきた例である。NA について, Tobramycin を用いた。1日 80 mg 2回, 7日間投与を行なったが, 投与

Fig. 7 K.Y. 19yr ♀ Congenital bile duct dilatation postoperative cholangitis



中 GOT, GPT の上昇がみられ, 投与中止時からその後にかけて >170 と高値を示した。しかしその1週間後には Tobramycin 投与前の値に戻っていた。Tobramycin 投与の影響と決めることはできないが, 経過を掲げた。本剤投与の時点で原因菌検索が行なわれておらず, 臨床的效果については判定不能であった。

## 4. 考 察

Tobramycin は新しいアミノグリコシッド系抗生物質として, 緑膿菌に対するすぐれた感受性を示し, その MIC 値の小ささにおいては, DKB, GM に優り, 首位に位すると考えられる<sup>1-5), 8-14), 16)</sup>。いっぽう, セラシアでは GM がまさり<sup>2) 5) 10) 11) 13)</sup>, 黄色ブドウ球菌や他の多くの腸内細菌科の諸菌においては同等であるという<sup>2) 10) 15)</sup>ものが多いが, GMより劣るともいう<sup>12)</sup>。またGM耐性緑膿菌にも抗菌力を有する場合があることも報告されている<sup>3) 7)</sup>。黄色ブドウ球菌, 大腸菌などで GM よりややすぐれているが, クレブシエラではやや劣るとの報告もある<sup>4) 5)</sup>。また *Rettingerella* は GM にも Tobramycin にも耐性であったという<sup>9)</sup>。プロテウスではインドール陽性菌は GM に, 陰性菌は Tobramycin に対して一様にすぐれた感受性を示すという<sup>10)</sup>。GM との間の交叉耐性については, 完全であるとする報告<sup>6)</sup> と, 不定とする報告<sup>10)</sup>がともどもみられている。

吸収排泄など生体内動態に関しての成績も GM と類似したものであることが知られる<sup>18)-21)</sup>。わが国での臨床使用は専ら筋肉内注射であるが, 米国では静注も行なわれている。このさいには, Tobramycin より GM のほうがやや高濃度を示すことが報告されている<sup>17)</sup>。また現行の投与量で尿中には高い抗菌活性が得られたが, 血中濃度は原因菌の MIC 値に近く, 弱い抗菌活性を示すだけであったという<sup>22)</sup>。しかし, 15例の基礎疾患のある重症の各種グラム陰性桿菌感染の治療に Tobramycin を用いて, 12例を治癒させた報告もみられる<sup>23)</sup>。

ただアミノグリコシッド系抗生物質に共通の耳毒性の問題は、本剤も例外ではない。そのため、GMでは投与量は一般に1日200 mgを越えないように指示されており、そのことが単独投与での臨床効果を制約していると考えられる。モルモットを用い、TobramycinとGMとの耳毒性を比較した実験では、同量投与で、Tobramycinの蝸牛殻毒性はGMよりかなり軽度であったという<sup>24)</sup>。ヒトにおいても類似の関係が成立するならば、GMに比して投与量はさらに増加させることができ、有用性を増すであろう。

## 5. 結 論

新抗生物質 Tobramycin について行なった諸検討で、つぎの成績をえた。

1. 種々の臨床分離株について感受性試験を行ない、DKBと比較したところ、一般に Tobramycin のほうが抗菌力において優れていた。

2. マウスに筋注したときの臓器内濃度を測定した。注射1時間後の濃度の順位は腎、血清、肺であり、肝からは測定不能であった。

3. 臨床的には4例に使用した。緑膿菌による褥瘡および尿路感染に使用した1例では、細菌学的に前者には無効であったが、後者には有効とされた。慢性の緑膿菌による腎盂腎炎の1例には無効、大腸菌による急性尿路感染の1例には有効であった。胆管手術後炎症の1例には、効果判定は不能であったが、投与中 GOT, GPT の上昇をみとめた。

## References

- 1) MEYER, R.D.; L.S. YOUNG & D. ARMSTRONG : Tobramycin (nebramycin factor 6) : *In vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied Micro.* 22 (6) : 1147~1151, 1971
- 2) TRAUB, W.H. & E.A. RAYMOND : Evaluation of the *in vitro* activity of tobramycin as compared with that of gentamicin sulfate. *Applied Micro.* 23(1) : 4~7, 1972
- 3) DIENSTAG, J. & H.C. NEU : *In vitro* studies of tobramycin, an aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1(1) : 41~45, 1972
- 4) LEVISON, M.E.; R. KNIGHT & D. KAYE : *In vitro* evaluation of tobramycin, a new aminoglycoside antibiotic. *ibid.* 1(5) : 381~384, 1972
- 5) SHADOMY, S. & C. KIRCHOFF : *In vitro* susceptibility testing with tobramycin. *ibid.* 1(5) : 412~416, 1972
- 6) BRUSH, J.L.; M. BARZA, M.G. BERGERON & L. WEINSTEIN : Cross-resistance of *Pseudomonas* to gentamicin and tobramycin. *ibid.* 1(3) : 280~281, 1972
- 7) DEL BENE, V.E. & W.E. FARRAR, Jr. : Tobramycin : *In vitro* activity and comparison with kanamycin and gentamicin. *ibid.* 1(4) : 340~342, 1972
- 8) BODEY, G.P. & D. STEWART : *In vitro* studies of tobramycin. *ibid.* 2(3) : 109~113, 1972
- 9) BROTT, M.R.; R.A. GARIBALDI, J.N. WILFERT & C.B. SMITH : *In vitro* activity of tobramycin and gentamicin. *ibid.* 2(3) : 236~241, 1972
- 10) CROWE, C.C. & E. SANDERS : Is there complete cross-resistance of gram-negative bacilli to gentamicin and tobramycin? *ibid.* 2(5) : 415~416, 1972
- 11) WAITZ, J.A.; E.L. MOSS, Jr., C.G. DRUBE & M.J. WEINSTEIN : Comparative activity of sisomicin, gentamicin, kanamycin and tobramycin. *ibid.* 2(6) : 431~437, 1972
- 12) WATERWORTH, P.M. : The *in vitro* activity of tobramycin compared with that of other aminoglycosides. *J. Clin. Path.* 25 : 979~983, 1972
- 13) HYAMS, P.F.; M.S. SIMBERKOFF & J.J. RAHAL, Jr. : *In vitro* bactericidal effectiveness of four aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3(1) : 87~94, 1973
- 14) KARNEY, W.; K.K. HOLMES & M. TURCK : Comparison of five aminocyclitol antibiotics *in vitro* against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas*. *ibid.* 3(3) : 338~342, 1973
- 15) RIES, K.; M.E. LEVISON & D. KAYE : *In vitro* evaluation of a new aminoglycoside derivative of kanamycin, a comparison with tobramycin and gentamicin. *ibid.* 3(4) : 532~533, 1973
- 16) DAMASO, D. & M. MORNO-LOPEZ : Study on *in vitro* activity of the antibiotics tobramycin and gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains. *J. Antibiotics* 26(4) : 233~237, 1973
- 17) MEYERS, B.R. & S.Z. HIRSCHMAN : Pharmacologic studies on tobramycin and comparison with gentamicin. *J. Clin. Pharm.* 12 : 321~324, 1972
- 18) KLASTERSKY, J.; D. DRNEAU & V.D. MAFRTELAEER : Comparative study of tobramycin and gentamicin with special reference to anti-*Pseudomonas* activity. *Clin. Pharm. Ther.* 14(1) : 105~111, 1973
- 19) 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
- 20) SIMON, V.K.; E.U. MÖSINGER & V. MALERCZY: Pharmacokinetic studies of tobramycin and gentamycin. *ibid.* 3(4) : 445~450, 1973
- 21) HORIKOSHI, N.; M. VALDIVIESO & J.P. BODEY: Clinical pharmacology of tobramycin. *Amer. J. Med. Sci.* 266(6) : 453~458, 1973
- 22) SCHOUTENS, E.; M.P. VANDERLINDEN & E. YOURASOWSKY: Tobramycin: Clinical and microbiological evaluation. *International J. Clin. Pharm. Ther. Toxicology* 8(3) : 207~215, 1973
- 23) JAFFE, G.; W. RAVREBY, B.R. MEYERS & S.Z. HIRSCHMAN: Clinical study of the use of the new aminoglycoside tobramycin for therapy of infections due to gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5(1) : 75~81, 1974
- 24) FEDERSPIEL, P.: Morphologische Untersuchungen zur Ototoxizität von Gentamycin und Tobramycin. *Arzneimittel-Forschung* 23 (12): 1739~1745, 1973

## STUDIES ON TOBRAMYCIN

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII, MAKOTO SUZUKI  
and EIZO MITSUZAWA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

The following results were obtained from the basic and clinical studies on a new antibiotic, tobramycin.

1. The comparison of sensitivities of clinical isolates including a variety of species against tobramycin and DKB revealed that tobramycin exceeded DKB in MIC values in general.

2. The organ levels one hour after intramuscular injection of tobramycin to mice ranked in order of kidney, serum and lung, while undetectable from liver.

3. Tobramycin was administered clinically to four patients. The first case with decubitus ulcer and urinary tract infection due to *Pseudomonas aeruginosa* showed no bacteriological response in the former, but good in the latter. Tobramycin was ineffective in one case of chronic pseudomonal pyelonephritis, but showed excellent in one case of acute urinary tract infection due to *E. coli*. In one case of postoperative inflammation of bile duct, in which the evaluation was indefinite, the elevation of GOT and GPT was observed during the tobramycin administration.