

Tobramycin の基礎的、臨床的検討

中川 圭一・可部順三郎・渡辺健太郎・鈴木 達夫

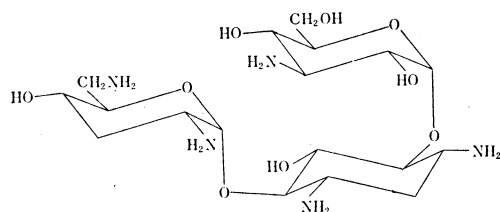
福井 洸・小山 優

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

Tobramycin は、米国 Eli Lilly 社研究所によって開発された新アミノグリコシド系抗生物質で、*Streptomyces tenebrarius* によって産生される Nebramycin とよばれる抗生物質複合体のうちの 1 つ (Factor 6) である。性状は、水に易溶性、吸湿性で無色、体液内でも極めて安定な物質で、つぎの構造式を有する^{1,5)}。Tobramycin (以下、



Tobramycin

TOB) は、Gentamicin (GM), DKB, BB-K8 など近年発表された一連のアミノ配糖体系抗生物質と同じく、グラム陽性菌からグラム陰性菌におよぶ広い抗菌スペクトルを有している^{1,2)}、とくに *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, *E. coli* などに対して有効であることが、動物感染治療実験において認められている¹⁾。

われわれは、TOB について若干の基礎的実験を行ない、各種感染症に使用し、すぐれた治療効果を得たので、これらの成績について報告する。

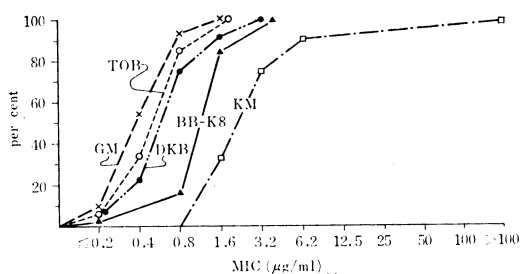
実験成績

I. *Escherichia coli* 53 株の TOB および他のアミノ配糖体系抗生物質に対する感受性 (Table 1, Fig. 1)

病巣由来の *E. coli* 53 株に対する TOB, GM, DKB, BB-K8 および Kanamycin (KM) の抗菌力を化学療法学会標準法案により MIC で比較してみると、Table 1, Fig. 1 のとおり、TOB は DKB および GM とほぼ同程度で、すぐれた抗菌力を示した。BB-K8 は、これら 3 種の抗生物質に比して抗菌力がやや劣り、KM はかなり劣っていた。

Fig. 1. *Escherichia coli*

Cumulative percentage of isolates inhibited

Table 1 Susceptibility of 53 strains of *Escherichia coli* to TOB and other four aminoglycoside antibiotics

Drugs	MIC (μg/ml)										
	<0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100	>100
GM	5	24	20	4							
TOB	4	14	27	8							
DKB	4	8	28	9	4						
BB-K8	1		8	36	8						
KM				17	23	8				1	4

Method: Agar plate dilution method
 Inoculum size: 10^{-2} dilution of overnight cultures
 Medium: Heart Infusion Agar (Eiken), pH 7.2

II. *Klebsiella* 53 株の TOB および 他のアミノ配糖体 系抗生物質に対する感受性 (Table 2, Fig. 2)

病巣由来の *Klebsiella* 53 株に対する MIC は, Table 2, Fig. 2 のとおり, TOB, DKB および GM はほぼ同程度のすぐれた抗菌力を示したが, BB-K8 はやや劣り, KM はかなり劣っていた。

III. *Pseudomonas aeruginosa* 53 株の TOB および他の アミノ配糖体系抗生物質に対する感受性 (Table 3, Fig. 3)

病巣由来の *Ps. aeruginosa* 53 株に対する MIC は, Table 3, Fig. 3 のとおり, とくに TOB がすぐれており, DKB, GM, BB-K8 の順に抗菌力が減弱した。

IV. 吸収および排泄 (Table 4)

TOB 80 mg を 3 人の患者に筋注した場合の血中濃度および尿中濃度を測定した。測定法は *B. subtilis* ATCC 6633 株を試験菌とする Disc plate method によった。

血中濃度の Peak は, 筋注後 30 分後ないし 1 時間後にあり, 4.47~7.40 $\mu\text{g/ml}$ で, 8 時間後においても 0.23~3.84 $\mu\text{g/ml}$ を示した。No. 3 の前値が 5.36 $\mu\text{g/ml}$ を示したことは, TOB 80 mg 1 日 2 回連続投与中に測定した値なので, 蓄積作用によるものと思われる。

尿中排泄は, 8 時間までに 51.3~30.2% が回収された。

Table 2 Susceptibility of 53 strains of *Klebsiella* strains to TOB and other four aminoglycoside antibiotics

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100
GM	26	25	1		1					
TOB	9	43				1				
DKB		29	23			1				
BB-K8		3	46	3	1					
KM			3	48			1	1		

Method: Agar plate dilution method
Inoculum size: 10^{-2} dilution of overnight cultures
Medium: Heart Infusion Agar (Eiken) pH 7.2

Fig. 2. *Klebsiella*

Cumulative percentage of isolates inhibited

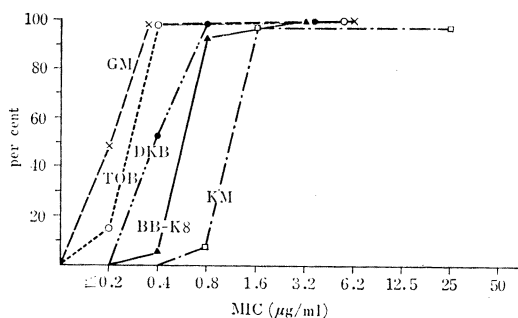


Fig. 3. *Pseudomonas aeruginosa*

Cumulative percentage of isolates inhibited

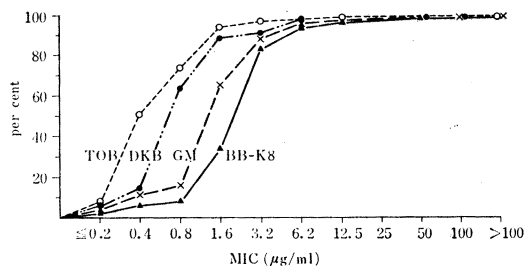


Table 3 Susceptibility of 53 strains of *Pseudomonas aeruginosa* to TOB and other four aminoglycoside antibiotics

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.2	12.5	25	50	100
TOB	3	24	12	10	2	1				1
DKB	3	3	29	12	1	3			1	1
GM	2		6	27	12	3	1		1	1
BB-K8	1	2	1	14	25	6	1	1	1	1

Method: Agar plate dilution method
Inoculum size: 10^{-2} dilution of overnight cultures
Medium: Heart Infusion Agar (Eiken) pH 7.2

Table 4. Serum levels and excretion of TOB after a single intramuscular administration of 80mg in 3 males.

Method: Disc plate assay pH 8.5
 Test organism: *Bac. subtilis* ATCC 6633
 Reference: Serum levels; Moni-Trol
 Urinary excretion; 0.1M phosphate buffer pH 8.0

No.	Age	Serum levels at hour ($\mu\text{g/ml}$)							Urinary excretion (mg)					
		0	1/2	1	2	4	6	8	0~2	2~4	4~6	6~8	total	(%)
1	41	0	4.47	4.01	2.38	1.23	0.66	0.23	5.52	21.36	13.80	0.38	41.07	(51.3)
2	49	0	4.28	5.40	3.94	2.13	1.16	0.62	1.57	11.60	6.30	4.65	24.12	(30.2)
3*	81	5.36	7.40	6.99	6.12	5.36	4.60	3.84	8.58	12.33	8.48	6.95	36.34	(45.4)

*TOB had been administered 80mg twice daily in this case prior to the test.

臨床成績

TOB 投与例は、東京共済病院に入院中の呼吸器感染症5例、尿路感染症4例、呼吸器・尿路感染合併症1例、計10例である (Table 5)。

投与法は、1回 40 mg または 80 mg を1日2回単独で筋注するのを原則としたが、第6例は本剤の気管内注入を併用している。また、第4例は SM 1g/回を週2回併用している。

第1例は、81才の男性、脳卒中発作・片麻痺のため昭和47年11月27日、昏睡状態で入院、尿路感染症、褥創を併発、尿および膿から *Ps. aeruginosa* が検出され、喀痰からも *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* が培養されてい

たが、48年3月発熱、喀痰増量、胸部X線像で右肺野の肺炎像を認め、喀痰中の *Ps. aeruginosa* は純培養状となり、緑膿菌性肺炎と診断、BB-K8 100 mg の筋注を開始し、12日間の投与で下熱、胸部陰影はほぼ消褪したが、喀痰中の *Ps. aeruginosa* は消失しなかった。その後、CBPC (1日量 4.0 g) 投与を5月6日まで約40日間、さらに6月5日から7月8日まで(4.0 g 12日間, 2.0 g 24日間) 36日間点滴注射で投与したが、*Ps. aeruginosa* を喀痰、尿、褥創部膿から消失させることはできず、しばしば感染症状の増悪をくり返した。そこで、TOB 80 mg 1日2回 (1日量 160 mg) を7月9日から8月17日までの40日間 (総量 6,400 mg) 筋注で投与したところ、喀痰中の *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, 褥創部膿の *Ps. aeruginosa* は

Table 5 Clinical results of TOB in respiratory and urinary tract infections

Case			Infection	Complication	Tobramycin (I.M.)			Bacteria isolated from sputum or urine	Effect		Side effect
No.	Name	Sex & Age			Daily dose (mg)	Days	Total (mg)		Clinical	Bacteriological	
1	S.S.	M 81	Pneumonia, Cystitis	Disturbance of consciousness caused by cerebral apoplexy	80 x 2	40	6400	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	+	±	—
2	S.U.	F 65	Acute pneumonia	Cancer of the breast, Metastatic cancer of the lung	80 x 2	10	1600	<i>Klebsiella</i>	±	±	—
3	J.K.	M 66	"	Mediastinal tumor	80 x 2	11	1760	<i>E. coli</i>	±	+	—
4	T.O	M 67	"	Lung tuberculosis, Rheumatism	80 x 2	15	2400	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	—	—	Hearing loss
5	S.N.	F 33	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	80 x 2	7	1120	<i>S. aureus</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	+	+	Sense of difficulty in hearing
6	S.A.	F 52	Chronic panbronchiolitis	Bronchiectasis	40 x 2 *	65	5200	<i>Ps. aeruginosa</i>	+	+	—
7	K.K.	M 63	Acute urinary tract infection	Myocardial infarction	40 x 2	11	880	<i>Klebsiella</i>	+	+	—
8	M.S.	F 54	Chronic urinary tract infection	Hemiplegia caused by cerebral apoplexy, Decubitis	80 x 2	7	1040	<i>Morganella</i> <i>Enterococci</i>	+	±	—
9	Y.O.	M 49	"	Transverse myelitis	80 x 2 40 x 2	5 6	1280	<i>Klebsiella</i>	±	+	—
10	S.N.	M 53	Chronic pyelonephritis	Vesico-rectal fistula, r-Contracted kidney, l-Renal calculus	80 x 2	10	1600	<i>Ps. aeruginosa</i>	±	—	—

* 40 mg intratracheal daily instillation had been also carried out for 44 days.

消失し、臨床的にも、下熱、胸部X線像改善、局所所見の軽快をみた。喀痰中の *S. aureus* は消失しなかった。尿中の *E. coli*, *Klebsiella* も消失したが、途中から *Ps. aeruginosa* が出現してきた。TOB の長期間使用にもかかわらず、副作用はみられず、臨床的にも細菌学的にも有効と認めた。褥創からの *Ps. aeruginosa* に対する TOB の MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ であった。

第2例は、乳癌肺転移のため入院中の患者（体重47 kg）で呼吸器感染症をくり返している。今回は、右下肺野のX線異常陰影とともに呼吸困難を生じ、喀痰中から大量の *Klebsiella* が培養されたので、TOB 1日160 mgを10日間投与したところ、X線陰影の改善、*Klebsiella* の減少をみた。

第3例も悪性腫瘍に伴う呼吸器感染症で、TOB 投与により、原因菌とみなされる *E. coli* の消失とともに臨床症状の改善が得られた。

第4例は、リウマチで入院中、急性肺炎を起こした例で、喀痰中から *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli* を検出し、TOB 1日160 mgを15日間投与した。投与前BUNが 24.3 mg/dl とやや上昇しており、腎機能障害が認められたうえ、老人性難聴を有していたが、2週間後のオーディオグラムで高音部の聴力低下をきたしたため、臨床的効果の得られないまま投与を中止した。喀痰中のグラム陰性桿菌群にも変化がなかった。

第5例の慢性気管支炎の症例（体重53.5 kg）では、喀痰中より *S. aureus* および *Ps. aeruginosa* (TOB の MIC $0.39 \mu\text{g/ml}$) を検出し、TOB 1日160 mg7日間の投与により菌は消失したが、耳閉塞感を訴えた。しかし、オーディオグラムに異常はみられなかった。

第6例は、慢性びまん性汎細気管支炎の症例（体重35 kg）で、*Ps. aeruginosa* を長期間純培養状に排出している。TOB 1日80 mgを65日の長期間にわたり投与し、そのうち44日間は1日40 mg気管内注入を併用してみた。喀痰量は減少し、喀痰中の *Ps. aeruginosa* も

一時減少したが、結局、菌を消失させることはできなかった。この例の *Ps. aeruginosa* に対する TOB の MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

第7, 8, 9例は、急性・慢性尿路感染症で、原因菌は *Klebsiella*, *Morganella*, *Enterococci* などであったが、いずれも TOB が有効であった。なお、第9例の *Klebsiella* における TOB の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

第10例は、直腸膀胱皮膚糞瘻、腎結石を有する複雑性尿路感染症で、原因菌は *Ps. aeruginosa* であった。TOB 1日160mg, 10日間投与し、*Ps. aeruginosa* は消失したが、かわって *Morganella*, *Proteus* が出現し、臨床的にもあまり改善がみられなかった。

副作用としては、TOB がアミノ配糖体系抗生物質であることから、聴力への影響を重視し、聴力検査を症例4, 5, 6の3例に実施した。すでに上述したように、第4例において聴力障害が認められた。投与前後のオーディオグラムは、Fig. 4に示すとおりである。この症例は、肺炎に加えて肺結核も合併しているため、TOB 使用と同時期にSM 1 gを週2回併用していたこと、両剤使用前に老人性難聴および軽度の腎機能低下が認められ、使用後、腎機能はさらに低下したことを考慮すると、TOBおよびSMの両者が聴力障害に影響したものと考えられる。また、第5例は、TOB 1日160 mg投与開始後7日目に両耳の閉塞感を訴えたが、その時のオーディオグラムは正常であった。

また、投与前後の一般臨床検査値は、Table 6に示したとおりであり、聴力の低下した第4例では、BUNが 24.3 mg/dl から投与後 50.1 mg/dl に上昇し、血清クレアチニンも 1.19 mg/dl から 2.6 mg/dl に増加した。その他の症例では、臨床検査値に異常を認めなかった。

結 論

アミノグリコシド系新抗生物質 Tobramycin につき基礎的臨床的研究を行ない、つぎの結果を得た。

Fig. 4. Audiograms before and after combined therapy with TOB plus SM (Case No. 4)

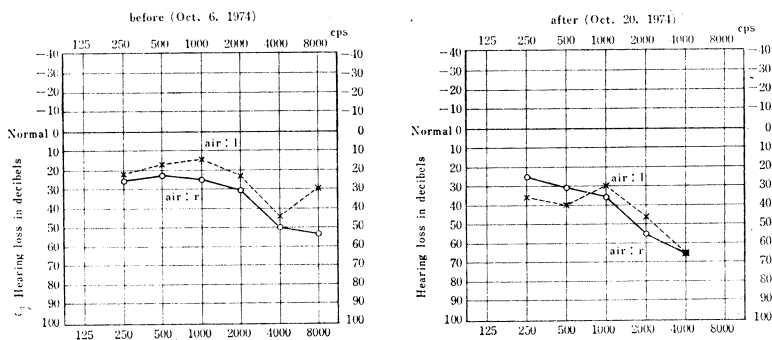


Table 6 Laboratory tests before, during and after TOB therapy

Case No.	Patient	Sex	Age	Blood chemistry									
				W.B.C.					Ht				
				Before	During	After	Before	After	Before	During	After	Before	After
1	S.S.	M	81	8,400	5,100	28.0	27.5	8.8	9.9	290	297	43	6
2	S.U.	F	65	10,200	9,700	8,600	43.0	37.5	13.7	13.0	432	70	4
3	J.K.	M	66	9,200	9,400	9,000	31.0	37.0	9.38	10.4	308	115	6
4	T.O.	M	67	7,000	7,900	26.0	25.5	8.0	7.9	8.2	236	138	4
5	S.N.	F	33	16,600	6,800	5,300	46.0	36.5	15.4	12.4	477	401	4
6	S.A.	F	52	7,100	6,900	5,400	40.0	38.0	13.1	11.9	426	16	4
7	K.K.	M	63	6,200	6,300	5,300	39.0	13.4	13.1	12.9	452	42	3
8	M.S.	F	54	4,900	4,900	39.0	45.0	13.1	14.1		372	36	5
9	Y.O.	M	49	10,000	10,300	12,100	55.0	49.5	17.3	15.8	532	35	10
10	S.N.	M	53	7,700	5,700	6,000	37.5	33.5	11.1	10.3	391	96	4

Case No.	Patient	Sex	Age	Blood chemistry									
				Al-Pase					BUN				
				Before	During	After	Before	After	Before	During	After	Before	After
1	S.S.	M	81	5.9	3.8	18.3	14.1		18.3	14.1	133.5	101	100
2	S.U.	F	65	8.4	9.7	9.4	17.1	14.0	17.1	14.0	142.0	4.3	94
3	J.K.	M	66	6.1	6.5	6.5	22.5	25.2	0.88		139.5	4.7	100
4	T.O.	M	67	6.7	5.7	24.3	24.5	50.1	1.19	1.31	133.0	4.3	103
5	S.N.	F	33	6.2	3.8	17.3	19.7	16.4	0.89		136.0	4.2	108
6	S.A.	F	52	7.4	5.9	5.7	18.7	14.9	0.69		139.5	4.3	101
7	K.K.	M	63	5.2	5.3	21.6					140.5	100	105
8	M.S.	F	54	6.8		23.4					4.35	4.3	108
9	Y.O.	M	49	9.2	11.0	17.6							
10	S.N.	M	53	7.8	8.1	15.3			1.00				

1) 病巣由来の *E. coli* 53 株につき TOB, GM, DKB, BB-K8 および KM の抗菌力を比較したが, TOB は DKB および GM とほぼ同程度のすぐれた抗菌力を示し, 以下, BB-K8, KM の順に抗菌力が低下した。

2) 病巣由来の *Klebsiella* 53 株については, TOB, DKB, GM はほぼ同程度のすぐれた抗菌力を示し, 以下, BB-K8, KM の順に抗菌力が低下した。

3) 病巣由来の *Ps. aeruginosa* 53 株では, TOB がとくにすぐれており, 以下, DKB, GM, BB-K8 の順に抗菌力が低下した。

4) TOB 80 mg 筋注時の血中濃度は, 30分後ないし1時間後に Peak に達し, 4.47~7.40 $\mu\text{g/ml}$ に達した。8時間までの尿中排泄は30.2~51.3%であった。

5) 主としてグラム陰性桿菌が起炎菌と推定された呼吸器感染症6例, 尿路感染症4例に TOB を1日80ないし160 mg 投与し, 有効例5例の成績を得た。

6) 160 mg 15日あるいは7日投与で聴力低下1例, 耳閉塞感1例がみられたが, 本剤との関係は明確にできなかった。しかし, 本剤の使用に際して, 聴力への影響を充分考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) WICK, W.E. & J.S. WELLES : Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. IV. *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 341~348, 1967
- 2) KARNEY, W. ; K.K. HOLMES & M. TURCK : Comparison of five aminocyclitol antibiotics *in vitro* against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3 : 338~342, 1973
- 3) MEYERS, B.R. & S.Z. HIRSCHMAN : Pharmacologic studies on tobramycin and comparison with gentamicin. *J. Clin. Pharmacol.* 12 : 321~324, 1972
- 4) 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 : 75~81, 1974
- 5) 石山俊次 : 第22回日本化学療法学会. 総会新薬シンポジウム Tobramycin : 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN

KEIICHI NAKAGAWA, JUNSABURO KABE, KENTARO WATANABE,
TATSUO SUZUKI, HIROSHI FUKUI and MASARU KOYAMA

Internal Department, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Tobramycin (TOB), a new aminoglycoside antibiotic, was tested for its minimum inhibitory concentration against 53 strains of the clinical isolates of *E. coli*. The results showed TOB, DKB and gentamicin (GM) to be somewhat higher than BB-K8 and much higher than kanamycin (KM) in the *in vitro* antimicrobial activity. The minimum inhibitory concentrations of TOB were also measured against 53 strains of *Klebsiella*, with higher antimicrobial activity of TOB, DKB and GM than that of BB-K8 and definitely higher than that of KM. The susceptibility of the clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, 53 strains, to TOB was high, and those to DKB, GM and BB-K8 were lower than that to TOB.

Intramuscular administration of TOB 80mg produced relatively high serum concentrations; the peak ranged from 4.47 $\mu\text{g/ml}$ to 7.40 $\mu\text{g/ml}$, and relatively high levels (0.23~3.84 $\mu\text{g/ml}$) were sustained even after 8 hours. The urinary excretion during 8 hours after administration ranged from 30.2% to 51.3%.

TOB was administered intramuscularly to patients with bacterial infections in respiratory tract (6 cases) and urinary tract (4 cases), in doses of 80~160mg daily, of whom 5 cases well responded to this drug. Hearing loss shown by the lowered threshold of hearing with audiogram in one case was noted after combined therapy with TOB 160 mg/day and SM 2g/week. In another case, sense of difficulty in hearing was complained, but no abnormality was detected with audiogram.