

## Tobramycin の内科領域における使用経験

古 屋 暁 一・前 沢 政 次・本 郷 道 夫

国立病院医療センター内科

中 村 正 夫

同 細菌検査科

Tobramycin (TOB) は、アミノ配糖体系の新抗生剤で、*Streptomyces tenebrarius* によって産生される Nebramycin (W.M. STARK, 1967) の Factor 6 である<sup>1,2)</sup>。水に易溶性で、無色、水溶液としても、体内でも極めて安定な物質である。本物質は緑膿菌に対しとくにすぐれた抗菌力を示すほか、グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌に抗菌作用を持つことが知られている<sup>2,3)</sup>。副作用としては、アミノ配糖体系抗生剤に共通の、聴力障害<sup>4)</sup>、腎障害、肝障害などの可能性が報告されている。

私どもは、本剤を内科領域でみられた各種の感染症に使用する機会があり、また、試験管内抗菌力を検討することができたので、その結果を報告する。

## I. 臨床試験

## 実験方法：

当院外来および入院で経験された、主として内科領域でみられた感染症 12 例に本剤を使用した。疾患の内訳は、尿路感染症 7 例、呼吸器感染症 4 例、両者を合併する感染症 1 例である。年齢は 24～79 才で、男 7 例、女 5 例である。12 例のうち、なんらかの基礎疾患のあるものは 8 例である。

薬剤投与法は、1 回 60 mg～80 mg、1 日 1～3 回 (80～180 mg/日) 筋注で、1 例だけ 1 回 40 mg (40～80 mg/日) とした。使用日数は、5～17 日間連続で平均 9.2 日となる。2 週間の休薬期間を置いて、2 クール実施した 1 例がある。注射間隔は 8～12 時間毎であるが、外来症例 (3 例) は午前、午後を実施した。

なお、2 例 (尿路感染症) において血中濃度を測定し、4 例においてオージオメーターによる聴力検査を実施した。血中濃度は、TOB の標準曲線をモニターール血清希釈で作成し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Disc plate 法で測定した。

臨床効果は、熱型、全身状態、理学所見、ならびにその他の諸検査成績を勘案して、総合的に判定した。

## 成 績：

臨床効果ならびに諸検査成績は Table 1 のとおりである。すなわち、有効 (著効を含む) 7 例、やや有効 3

例、無効 2 例であった。無効例のうちの 1 例 (症例 8, 48 才, 女) は、脳動脈瘤手術後に髄膜炎を伴う中枢神経障害を呈し、菌交代症による尿路感染症を繰り返した症例で、全身衰弱がかなり著しく、TOB 治療後も発熱が続き、症状の改善は認められなかった。他の 1 例 (症例 10, 69 才, 男) は、肺癌に伴う呼吸器感染症で、喀痰中には気道常在菌を認めるだけであったが、TOB 使用後も発熱は続き、諸所見の改善もほとんど認められなかった。

以上の 2 例を除く 10 例には、臨床症状、検査成績に相応の改善がみられ、とくに尿路感染症では著しい効果が認められた症例が多かった。

副作用としては、1 例 (症例 6, 70 才, 男) においてだけ治療開始後 3 日目に一過性の発疹 (じん麻疹様紅斑) の出現を認めたが、治療続行中に消退している。この症例では、治療前に BUN, Creatinine の中等度上昇があったが、TOB による著しい変動は認められていない。また、鉄欠乏性貧血が基礎にあった尿路感染症の 1 例 (症例 3, 47 才, 女) で TOB (80 mg/日×2, 続いて 160 mg/日×4) 投与後に貧血の増進は認められなかった。

オージオメーターによる聴力検査を実施した 4 例のうち、3 例 (症例 6, 9, 10) では治療前後に有意の差はみられず、治療後に検査した 1 例 (症例 3) でも異常は認められなかった (Fig. 1, 2)。

## II. 抗菌力試験

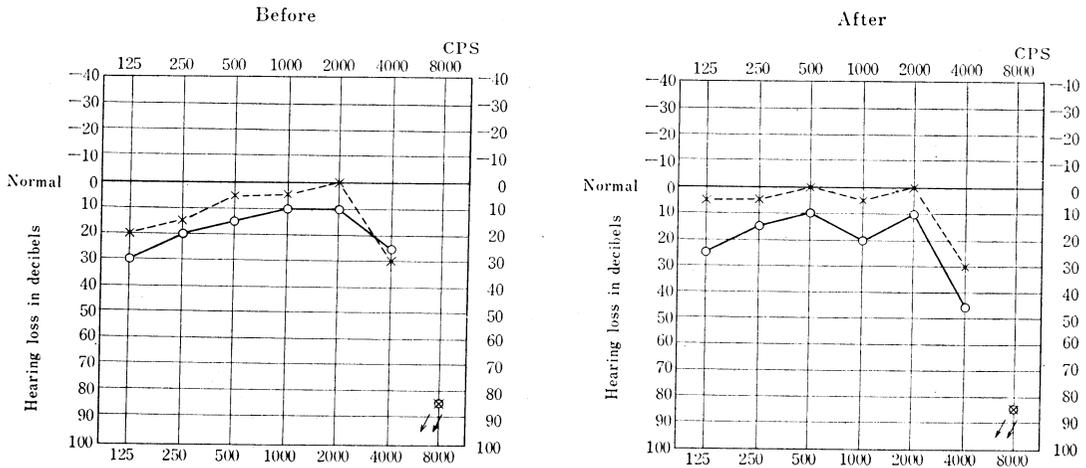
患者材料から分離したグラム陰性桿菌、すなわち *E. coli* 28 株、*Klebsiella* 7 株、*Pseudomonas* 8 株および *Proteus* 2 株ならびに *Staphylococcus aureus* 6 株に対する KM, GM および TOB の最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会感受性試験標準法による寒天平板希釈法を用いて測定し、感受性相関を検討した。その結果、グラム陰性桿菌については Fig. 3 のとおり、検査したほとんどすべての菌株に対し、TOB は KM よりも低い MIC を示し、とくに KM に対し 50 μg/ml 以上の MIC を示す *Pseudomonas*, *E. coli* および *Klebsiella*

Table 1 Clinical results of TOB treatment

No.	Case Sex, Age	Underlying disease	Infections	Isolated bacteria	TOB		Clinical laboratory findings										Clinical effect	Side effect	Remarks
					Daily dose	Duration	WBC	Hb(g/dl)	RBC( $\times 10^4$ )	GOT	GPT	LDH	BUN	Creatinine	BSR(IE)				
1	M.S. M. 63		Pyelonephritis	<i>E. coli</i> $4.3 \times 10^7$ /ml →(-) → <i>Staph. epid.</i>	10400 ↓ 5900	14.7 ↓ 14.9	508 ↓ 528	18	12	305	12.5	1.3	19	67	-	-	Blood level: after 30 mins. TOB 80 mg IM Ⓢ 6.62 µg/ml Ⓢ 6.43 µg/ml		
2	S.Y. F. 26		Pyelonephritis	<i>E. coli</i> $7.2 \times 10^7$ /ml →(-)	6300 ↓ 4700	12.7 ↓ 12.4	411 ↓ 395	11	12	200	8.2	0.7	58	39	-	-	T.P. 7.5→7.2 g/dl		
3	S.M. F. 47	Iron deficiency anemia Chr. rheumatoid arthritis	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> $1.9 \times 10^8$ /ml →(-) MIC: 0.78 µg/ml	16900 ↓ 2800	5.6 ↓ 7.4	285 ↓ 327	41	20	305	12.2	-	102	45	-	-	T.P. 6.8→6.8 g/dl Hearing test: Normal		
4	M.S. M. 64		Pyelonephritis	<i>E. coli</i> $5.1 \times 10^6$ /ml →(-)	4700 ↓ 6300	12.3 ↓ 15.6	354 ↓ 530	9	14	200	12	13	15	34	-	-	T.P. 8.0→7.6 g/dl Pyuria disappeared Pyrexia disappeared		
5	Y.K. F. 26		Pyelonephritis	<i>E. coli</i> $1.5 \times 10^5$ /ml →(-)	4700 ↓ 3800	12.3 ↓ 12.7	354 ↓ 392	18	12	220	10	10	15	11	-	-	Blood level: after 30 mins. TOB 80 mg IM, 6.79 µg/ml Serum electrolyte: Normal		
6	Y.U. M. 70	Prostatic cancer Chr. rheumatoid arthritis	Urinary tract infection	<i>Pseudomonas</i> $3.2 \times 10^7$ /ml →(-) MIC: 1.56 µg/ml	7600 ↓ 6100	7.3 ↓ 7.6	259 ↓ 282	10	10	39.7	2.0	3.3	34.2	67	-	-	Audiometry unchanged { Na 135 →138 Cl 97 →99 K 4.6→6.4		
7	T.O. F. 24	Systemic lupus erythematosus	Urinary tract infection	<i>E. coli</i> $3.2 \times 10^6$ /ml →(-)	8300 ↓ 5400	12.8 ↓ 12.0	384 ↓ 340	21	19	210	14.8	0.8	19.7	1.1	-	-	T.P. 8.2→7.9 g/dl A/G 0.9→0.9		
8	N.K. F. 48	Cerebral aneurysm	Urinary tract infection (Meningitis Bronchitis)	<i>E. coli</i> + <i>Enterococcus</i> $6.4 \times 10^8$ /ml→(-) → <i>Pseudomonas</i> $1.4 \times 10^7$	15000 ↓ 11800	10.4 ↓ 8.3	344 ↓ 278	17	16	25.0	-	0.8	13.5	48	-	-	{ Na 137 →137 Cl 97 →99 K 3.0→3.5		
9	K.S. M. 79	Bronchiectasis	Purulent bronchitis	<i>Pseudomonas</i> $10^5$ - $10^6$ /ml →(-) → <i>Strept. vir.</i>	7200 ↓ 12600	11.1 ↓ 10.9	379 ↓ 372	20	11	14.5	1.1	-	14.8	53	-	-	Audiometry unchanged { Na 139 →139 Cl 100 →100 K 4.2→4.0		
10	Y.S. M. 69	Lung cancer	Respiratory tract infection	<i>Neisseria</i> <i>Str. vir.</i> →unchanged <i>Candida</i>	18100 ↓ 17200	9.5 ↓ 9.3	354 ↓ 347	14	29	240	9.5	1.0	14.8	74	-	-	Audiometry unchanged		
11	T.K. M. 83	Pulmonary emphysema	Bronchopneumonia	<i>Klebsiella</i> (+) <i>Str. vir.</i> (+) →normal flora	9700 ↓ 6300	14.5 ↓ 14.5	452 ↓ 422	16	14	210	12.5	-	16	36	-	-			
12	I.N. M. 58	Bronchiectasis	Purulent bronchitis	<i>Pseudomonas</i> (++++) →(+)	7100 ↓ 8200	13.5 ↓ 12.8	366 ↓ 350	22	10	14.0	14.5	-	14.5	32	-	-	T.P. 7.0→6.8 g/dl A/G 0.8→0.8		

\* Clinical effect: (++) Excellent or good, (+) Moderate, (-) Poor

**Fig. 1 Audiograms before and after TOB administration**  
 Case 6. Y.U. 70 yrs. M., Urinary tract infection  
 TOB : 180 mg/day × 6, 120 mg/day × 1, Total 1,200 mg



**Fig. 2 Audiograms before and after TOB administration**  
 Case 9. K.S. 79 yrs. M., Purulent bronchitis  
 TOB : 160 mg/day × 10, Total 1,600 mg

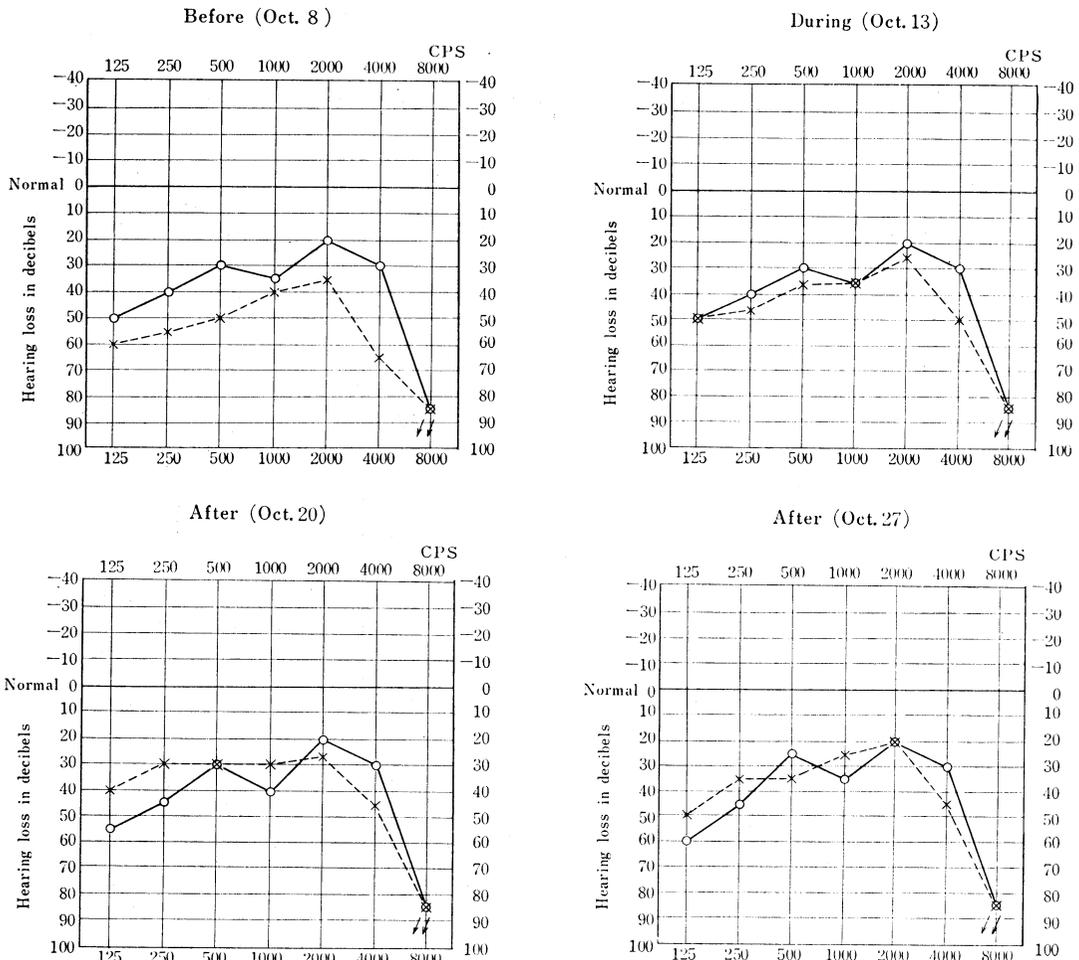
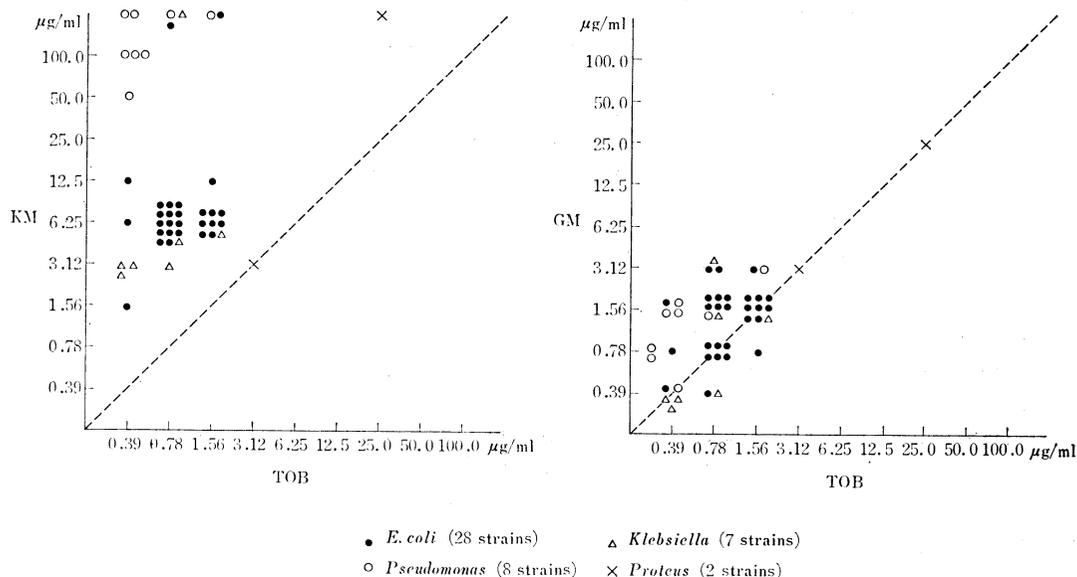


Fig. 3 Correlogram of MIC against gram negative bacilli

Table 2 MIC of TOB, GM and KM against *Staphylococcus aureus*

Strain No.	(MIC: µg/ml)		
	TOB	GM	KM
133	<0.2	<0.2	1.56
134	<0.2	<0.2	1.56
143	<0.2	<0.2	1.56
209P	<0.2	<0.2	<0.2
193	<0.2	<0.2	0.78
194	<0.2	<0.2	<0.2

にも TOB は 1.56 µg/ml 以下の MIC を示した。しかし、GM と TOB とはほぼ同等の分布を呈し、*Proteus* 1 株を除くすべてが 3.12 µg/ml 以下の MIC を示していた。*Staphylococcus aureus* に対しては、調べた 6 株 (209 P 株を含む) のすべてが 0.2 µg/ml 以下の MIC で GM と同等、KM よりわずかに低い感受性を示した (Table 2)。

### む す び

内科分野でみられた各種感染症 12 例に TOB を使用し、有効 7 例 (著効を含む)、やや有効 3 例、無効 2 例の成績を得た。

使用した範囲内では、重視すべき副作用は認められな

かった。

病原分離菌に対する試験管内抗菌力は、KM よりも優れ、GM とほぼ同等の成績を得た。

本剤は、緑膿菌、腸内菌科の諸菌およびブドウ球菌感染症に対して有用性があると考えられるが、引続き症例を重ねて検討を加える余地がある。

### 文 献

- 1) STARK, W.M.; M.M. HOEHN & N.G. KNOX: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Detection and biosynthesis. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 314~323, 1967
- 2) BLACK, H.R. & R.S. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 314~321, 1970
- 3) PRESTON, D.A. & W.E. WICK: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 322~327, 1970
- 4) BRUMMETT, R.E.; M.M. MEIKLE & J.A. VERNON: Ototoxicity of tobramycin in guinea pigs. *Arch. Otolaryng.* 94: 59~63, 1971
- 5) 諸外国における臨床成績: Tobramycin 研究会記録 (昭和49年3月8日), 109頁

## CLINICAL APPLICATION OF TOBRAMYCIN IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

GYOICHI KOYA, SEIJI MAESAWA and MICHIO HONGO  
Department of Internal Medicine, The National Medical Hospital

MASAO NAKAMURA  
Laboratory of Bacteriology The National Medical Hospital

A new aminoglycoside antibiotic, tobramycin (TOB) was applied clinically to 12 cases of various infections in the field of internal medicine.

The results were as follows:

Clinical response of tobramycin was excellent or good in 7 cases, moderate in 3 cases and poor in 2 cases. No remarkable side effects were observed throughout this experiment.

*In vitro* susceptibility of TOB, gentamicin and kanamycin was measured against various gram negative bacilli isolated from lesions. The antibacterial activity of TOB was superior to that of kanamycin and almost same as that of gentamicin.

According to the above results, it seems that TOB is considered to be an effective antibiotic for the treatment of infections due to gram negative bacilli such as *Pseudomonas*, *E. coli* and *Klebsiella*.