

## Tobramycin に関する研究：Gentamicin 耐性菌に対する抗菌力と臨床的研究

島田 馨・稲松 孝思

東京都養育院付属病院内科

Tobramycin は、*Streptomyces tenebrarius* によって産生されるアミノグリコシッド系抗生物質であり、とくにグラム陰性桿菌、とりわけ緑膿菌、変形菌にすぐれた抗菌力を示すことが注目されている。Tobramycin は緑膿菌に対して Gentamicin より 2~4 倍程度抗菌力がすぐれているとの報告もある<sup>1)</sup>。著者らは、Gentamicin 耐性のグラム陰性桿菌に対する Tobramycin の抗菌力を測定し、また高令者の感染症 4 例に使用したので、その成績を報告する。

### I Gentamicin 耐性グラム陰性桿菌に対する Tobramycin の抗菌力

1) 被検菌：被検菌は、すべて東京都養育院付属病院で最近分離されたもので、*Pseudomonas* 14 株、*Providencia* 13 株、*Proteus rettgeri* 4 株、*Proteus vulgaris* 1 株、*Alcaligenes* 3 株である。菌が分離された検体については、Table 1 に示した。

2) 抗菌力：Tobramycin, Gentamicin, DKB の抗菌力の測定は、日本化学療法学会感受性試験標準法によった。

3) 成績 (Table 2)：Gentamicin 耐性株のほとんどが Tobramycin と DKB に交叉耐性をしめした。Gentamicin 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株で、Tobramycin 25  $\mu\text{g/ml}$  で発育を阻止されたものは、*Pseudomonas*, *Proteus rettgeri* の各 1 株と *Alcaligenes* の 2 株であり、これ以外に、Gentamicin の MIC が 50  $\mu\text{g/ml}$  で、Tobra-

mycin の MIC が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の *Pseudomonas* が 1 株みられた。逆に、Tobramycin 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は、すべて Gentamicin にも 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した。

### II Tobramycin 耐性緑膿菌の血清型別

Tobramycin 耐性 *Pseudomonas* のうち、12 株について本問らの血清型別を行なうと、Type 1 (3 株)、Type 5 (7 株)、Type 8 (1 株)、型別不能 (1 株) の 4 群に分類された。なお、Type 5 の 7 株中 4 株は、同一病棟より分離されたものである。

### III 臨床成績

緑膿菌性敗血症、大腸菌性敗血症、大腸菌性髄膜炎と起炎菌不明の肺炎の各 1 例に使用した (Table 3)。

症例 1 は、褥瘡と尿路感染があり、Gentamicin 使用中に *Pseudomonas* の敗血症をおこした例である。褥瘡の培養は行なわなかったが、血液と尿からも *Pseudomonas* が分離され、これに対する Gentamicin, Tobramycin の MIC は、それぞれ 100  $\mu\text{g/ml}$  と耐性菌であった。本例は、Colistin, CBPC の投与も行なったが、死亡している。

症例 2 は、大腸菌による Urosepsis で、始めは Thiamphenicol 1.5 g/日を 3 日間使用したが、37~38°C の発熱が続き、Tobramycin 60 mg 1 日 3 回の筋注に切り替え、2 日後に解熱、5 日間で Tobramycin を中止

Table 1 Gram negative bacteria resistant to tobramycin and their clinical sources.

	<i>Pseudomonas</i>	<i>Providencia</i>	<i>Proteus</i>		<i>Alcaligenes</i>
			<i>rettgeri</i>	<i>vulgaris</i>	
Urine	3*	5	1	1	/
Pus	7	8	3	/	2
Sputum	3	/	/	/	1
Blood	1	/	/	/	/
Total	14	13	4	1	3

\* Another strain was isolated from patient with tobramycin resistant *Pseudomonas* septicemia.

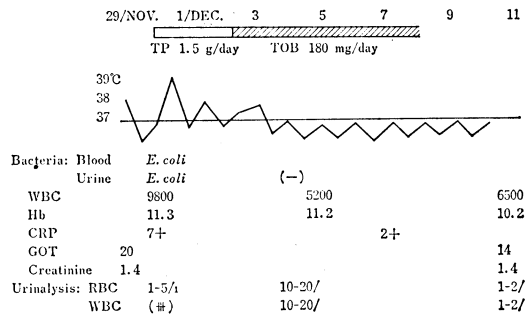
Table 2 Susceptibility to tobramycin and DKB of bacteria resistant to gentamicin

Bacteria	No.	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		GM	TOB	DKB
<i>Pseudomonas</i>	1842	>100	>100	>100
	3047	>100	>100	>100
	4135	>100	>100	>100
	4223	>100	>100	>100
	4424	>100	>100	>100
	4765	>100	>100	>100
	5374	>100	>100	>100
	5464	>100	>100	>100
	5711	>100	>100	>100
	4056	>100	100	>100
	4750	100	>100	>100
	5683	50	50	>100
	5073	100	25	>100
	4215	50	6.25	12.5
<i>Providencia</i>	1662	>100	>100	>100
	2012	>100	>100	>100
	2745	>100	>100	>100
	3183	>100	>100	>100
	3879	>100	>100	>100
	4011	>100	>100	>100
	4065	>100	>100	>100
	5502	>100	>100	>100
	5074	>100	>100	n.d.
	5195	>100	>100	n.d.
	2925	>100	100	>100
<i>Alcaligenes</i>	3183	>100	>100	>100
	3168	100	25	100
	4456	50	25	100
<i>Proteus rettgeri</i>	1270	>100	>100	>100
	1662	>100	>100	n.d.
	5517	50	50	100
	5658	100	25	100
<i>Proteus vulgaris</i>	3157	50	100	>100

し、以後抗生物質の投与を行なわなかったが、再発をみなかった (Fig. 1)。

症例 3 の大腸菌性髄膜炎の起炎菌の薬剤感受性は、

Fig. 1 No. 2 Urosepsis K.Y., male, 82 yrs.



ABPC (卅), SM (+), TC (+), CP (-), CER (卅), GM (卅) であり、最初は CER 1 日 3 g 筋注したが、解熱せず、ついで Tobramycin 80 mg を 1 日 4 回筋注し、その間 Tobramycin 5 mg を髄腔内に 2 回注入したが、発症 25 日目に死亡している。なお、Tobramycin 投与開始 7 日目の髄液の培養で、*E. coli* は依然として陽性であった。

症例 4 は、起炎菌不明の肺炎で、当初 PC G 60 万単位を使用したが解熱せず、Tobramycin と Lincomycin の併用で解熱し、Tobramycin だけを中止したところ (Tobramycin の使用期間は 5 日間)、3 日後に再び発熱、今度は Lincomycin を中止し、Tobramycin だけ 6 日間使用して治癒した例である。

症例 1, 2, 4 については、Tobramycin 使用前、使用中後の BUN, GOT, GPT, Al-P に有意の変動は認められず、症例 3 でも使用前、使用中の、BUN, トランスアミナーゼに有意の変動はみられなかった。なお、聴力検査は施行していない。

IV 考 案

Gentamicin 耐性グラム陰性桿菌に対する Tobramycin の抗菌力を検討した著者らの成績では、Gentamicin 耐性株のほとんどが Tobramycin にも耐性を示した。BRUSCH らは、臨床材料由来の Gentamicin 耐性 *Pseudomonas* 12 株が、すべて Tobramycin にも耐性であったと報告しており、著者らの成績と一致している<sup>2)</sup>。いっぽう、BLACK らは、Gentamicin に 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性の *Pseudomonas* 5 株が、0.5  $\mu\text{g/ml}$  の Tobramycin で発育を阻止されたことを報告している<sup>3)</sup>。著者らの分離株のなかには、かかるものはみられず、Gentamicin 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株のなかで、Tobramycin 25  $\mu\text{g/ml}$  (これは Tobramycin 50 mg 6 時間間の本剤の平均尿中濃度に相当する<sup>3)</sup>) で発育を阻止されるものは、*Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Proteus rettgeri* 各 1 株に

Table 3 Results of tobramycin treatment

No.	Case	Age (yrs.)	Sex	Diagnosis	Causative organism	Daily dosage	Route	Period of treatment (days)	Outcome	Adverse effect
1	S. S.	79	F	Septicemia	<i>Pseudomonas</i>	80 mgx2	im	6	Death	None
2	K. Y.	82	M	Urosepsis	<i>E. coli</i>	60 mgx3	im	5	Cured	None
3	K. I.	78	M	Meningitis	<i>E. coli</i>	80 mgx4 5 mgx1	im it	17 2	Death	None
4	Y. N.	80	M	Pneumonia		60 mgx3 60 mgx3	im im	5 6	Cured with second course	None

すぎなかった。したがって、薬剤感受性試験で Gentamicin に耐性を示す菌に対して、Tobramycin を選択する余地は少ないように考えられる。

なお、一つの施設から、このように多数の Tobramycin 耐性株が分離された理由は今後検討を要するが、緑膿菌は院内感染をおこし易く、同一株を異なった患者から分離した可能性も否定できない。しかし、血清型別により、Tobramycin 耐性 *Pseudomonas* は、少なくとも4系統あったことが証明されたわけである。

臨床使用例は、いずれも高令者の、しかも重篤な疾患であった。とくに注目されるのは、症例3の髄膜炎例であり、本例の Tobramycin の髄液内濃度や起炎菌の MIC は測定していないが、Tobramycin 1日 320 mg 投与7日目でも髄液の培養で *E. coli* が陽性であった点である。グラム陰性桿菌髄膜炎に対し、3~5 mg/kg/日程度の Gentamicin では必ずしも充分でないと考えられており、本症例も 6 mg/kg/日の Tobramycin で無効であったことから、グラム陰性桿菌髄膜炎の治療にはかなり大量の薬剤投与が必要と思われる。

### 結 語

1) 臨床材料由来の Gentamicin 耐性 *Pseudomonas*, *Providencia*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Alcaligenes* のほとんどが、Tobramycin に交叉耐性を示した。

2) われわれが分離した Tobramycin 耐性 *Pseudomonas* は、少なくとも異なった4系統のものであった。

3) 臨床的に敗血症2例、髄膜炎、肺炎の各1例に使用し、敗血症、肺炎の各1例に有効であった。

4) 大腸菌性髄膜炎に6 mg/kg/日の Tobramycin を使用したが、無効であり、グラム陰性桿菌性髄膜炎には相当大量の投与が必要と思われる。

### 文 献

- 1) WICK, W.E. & R.S. GRIFFITH: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex IV. *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 341~348, 1968
- 2) BRUSCHI, J.L.; M. BARZA, M.G. BERGERON & L. WEINSTEIN: Cross-resistance of *Pseudomonas* to gentamicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1 (3): 280~281, 1972
- 3) BLACK, H.R. & R.H. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 314~321, 1971
- 4) RAHAL, J.J.: Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults. *Ann. Int. Med.* 77: 295~302, 1972

## TOBRAMYCIN, ITS ANTIMICROBIAL ACTIVITY TO GENTAMICIN RESISTANT BACTERIA, AND CLINICAL EVALUATION

KAORU SHIMADA and TAKASHI INAMATSU

Department of Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

1) Thirty-five strains resistant to 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  or more of gentamicin (14 strains of *Pseudomonas*, 13 strains of *Providencia*, 4 strains of *Proteus rettgeri*, 3 strains of *Alcaligenes* and 1 strain of *Proteus vulgaris*) were isolated from various clinical specimen.

Cross-resistance between gentamicin and tobramycin was demonstrated in most of these strains. Of gram negative bacteria resistant to 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  or more of gentamicin, only each of *Pseudomonas*, *Alcaligenes* and *Proteus rettgeri* was inhibited by 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of tobramycin.

2) *Pseudomonas* strains resistant to tobramycin were grouped into four different serotypes.

3) Clinical evaluation was performed on 2 patients with gram negative septicemia, 1 patient with *E. coli* meningitis, and 1 patient with pneumonia.

6 mg/kg/day of tobramycin was administered for 17 days to the patient with meningitis. No satisfactory bacteriological response was obtained. In this regard, therapy of gram negative bacterial meningitis may require much more dose of tobramycin than 6 mg/kg/day.