

Tobramycin の臨床治験 一主として重症感染合併症において

白川 茂・錦織 優

京都大学医学部第一内科

はじめに

Streptomyces tenebrarius により産生される Nebramycin と呼ばれる抗生物質混合物のうちの1つ (Nebramycin factor 6) である¹⁾²⁾, 新しい Aminoglycoside 系抗生物質 Tobramycin (TOB) は, Gentamicin, 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) などと類縁の物質であり³⁾, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Proteus* sp. (Indole positive or negative), *Serratia marcescens*, *Aerobacter*, *Shigella*, *Salmonella* などのグラム陰性菌, および *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性菌に強い抗菌力を有し, これらのうち, ことに *Pseudomonas aeruginosa* に対しては, Gentamicin に優る効力のあることが報告されている¹⁾²⁾⁴⁾. 近年, 白血病, 悪性リンパ腫, 末期癌の経過中に重篤なグラム陰性菌感染の増加がみられ, その対策が重要な課題となっている⁵⁾⁶⁾が, 我々は, 主として悪性腫瘍患者を含む14例の感染合併症につき, TOB を試用し若干の知見をえたので, 報告する。

I 組成, 性状

TOB は, O-3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy- α -D-ribohexopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-deoxystreptamine の化学構造を有するアミノ配糖体抗生剤で, 無色, 吸湿性固体で, 水に易溶性, 水溶液としても, 体液内でも極めて安定である³⁾。

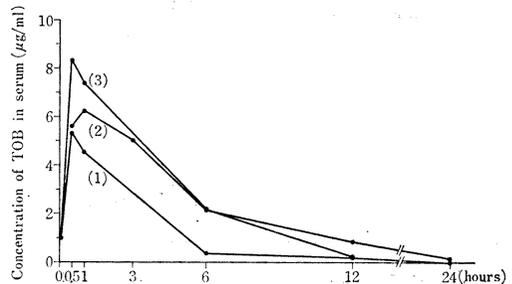
II 血中濃度

Fig.1 に示すように, 3例につき TOB 0.9 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.0 mg/kg の割合に筋注後の TOB の血中濃度を, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Disc plate 法を用い, TOB 標準曲線をモニター血清希釈により作成して, 測定した。筋注後30分ないし1時間で, 最高血中濃度 5.4~8.5 μ g/ml に達し, 6時間後には 2 μ g/ml 以下, 12時間後には 0.8 μ g/ml 以下となり, 最高血中濃度は投与量に比例し, 0.9 mg/kg では6時間後 0.33 μ g/ml の低濃度であった。いずれの例も腎機能は正常であった。

Fig. 1 Blood levels after a single intramuscular injection of TOB

- (1) 38 y. M., healthy, 65 kg, 60 mg (0.9 mg/kg)
 (2) 76 y. F., RCS, 50 kg, 80 mg (1.6 mg/kg)
 (3) 68 y. M., pulmonary emphysema with chronic bronchitis, 40 kg, 80 mg (2.0 mg/kg)

Assay method: Disc plate with *Bacillus subtilis* ATCC 6633



III 臨床的検討

1) 対象症例

検討の対象となった症例は, Table 1 に示すように, 脳動脈瘤術後, 高血圧性脳内血腫, S字状結腸癌によるイレウス術後, 癌性腹膜炎 (胃癌), 胃癌肝転移, 多発性骨髄腫, ホジキン氏病, 急性リンパ性白血病, 単球性白血病, 細網肉腫の各1例と急性骨髄性白血病4例の重症基礎疾患を有する感染症例の計14例であり, 17コースにわたって使用した。合併感染症の内訳は, 肺炎ないし気管支肺炎11例, 尿路感染症2 (3)例, 術後腹膜炎1例, 敗血症1例, 肛門周囲膿瘍2例, 診断不明確な感染症2例であった。

2) 分離菌ないし起炎菌

Table 1 に示すように, 喀痰, 尿, 血液, 膿などの検体からえた主要な分離菌の内訳は, *Pseudomonas* 6例, *Klebsiella* 3 (少数分離例を含めると9)例, *E. coli* 5例, *Enterobacter* 2例, その他に *Citrobacter* と *Acinetobacter* の各1例で, ほとんどグラム陰性菌感染症と考えられた。

3) 投与方法および投与量

使用量は, 1回 40 mg ないし 160 mg ずつを1日2ないし3回 (12ないし8時間間隔) にわたって筋注投与

Table 1 Cases of severe infection

Case No.	name & body weight	age & sex	fundamental disease	complication of infection	material examined	organisms
1	H. K. 50 kg	38y M	cerebral aneurysma	bronchopneumonia	sputa	<i>Pseudomonas (Klebsiella)</i>
2	H. K. 45 kg	55y F	hypertensive intracerebral hematoma	bronchopneumonia	sputa	<i>Pseudomonas</i>
3	K. N. 51 kg	75y M	1) serum hepatitis 2) postop. of ileus with sigmoid cancer	urinary tract infection (bacterinuria)	urine	<i>E. coli Klebsiella (Enterococcus)</i>
4	T. L. 51.5 kg	52y M	multiple myeloma Ig A (λ)	urinary tract infection	urine	<i>Citrobacter</i>
5	E. K. 57 kg	50y M	peritonitis carcinomatosa (gastric cancer) with gastric & jejunal fistula	postoperative peritonitis	ascites	<i>Pseudomonas</i>
6	T. M. 40 kg	68y F	gastric cancer with liver metastasis	bronchopneumonia septicaemia	sputa art. blood	<i>Pseudomonas Klebsiella E. coli</i>
7	Y. I. 52 kg	54y M	Hodgkin's disease	miliary tbc pneumonia	sputa	gram (-) bacilli <i>Acinetobacter anitratus</i>
8	Y. S. 40 kg	15y M	AML	bronchopneumonia urinary tract infection	sputa urine	<i>Klebsiella Staphylococcus Enterococcus, Candida</i>
9	K. I. 47 kg	16y M	ALL	bronchopneumonia	sputa	<i>Klebsiella (Enterobacter, Candida)</i>
10	S. H. 43 kg	28y F	AML	cholecystitis? upper respiratory infection?	throat swab blood	<i>E. coli, Enterobacter (-)</i>
				cholecystitis with liver abscess? periproctitis? (septicaemia?)	C,B-bile	<i>Enterococcus Staphylococcus Candida</i>
11	T. K. 58.5 kg	36y M	AML	bronchopneumonia	sputa	<i>Pseudomonas Klebsiella</i>
				bronchopneumonia alveolar ostitis	sputa	<i>Klebsiella (α-Streptococcus)</i>
12	K. O. 53 kg	24y F	MoL	bronchopneumonia	sputa	<i>Pseudomonas</i>
				bronchopneumonia	sputa	<i>Enterobacter</i>
13	T. Q. 42 kg	25y F	AML	periproctal abscess	pus	<i>E. coli (Klebsiella)</i>
14	F. I. 50 kg	76y F	reticulum cell sarcoma	bronchopneumonia	sputa	<i>E. coli (Candida Klebsiella)</i>

treated with tobramycin (TOB)

dosis per day (mg)	days used	total dosis (mg)	other drugs used simultaneously per day	response		clinical effect	side effect
				clinical*	bacteriological**		
160 x 2 80 x 2	3 8	2240	ABPC 2 g, i.v.	(+++)	(++)	excellent	(-)
80 x 3	10	2400	CER 3 g, i.m.	(+)	(+)	fair	(-)
80 x 2	18	2880	prednisolone 30 - 15 mg, p.o.	(-)	(-)	ineffective	(-)
40 x 2	10	800	prednisolone 10 mg, p.o.	(+)	(+)	fair	(-)
80 x 3 80 x 2 40 x 2	1 3 5	1120	CBPC 5 g, i.v.	(++)	(?)	good	BUN ↑ (33 → 104)
80 x 3 80 x 2	3 7	1840	CET 4 g, i.v.	(+++)	(+)	good	BUN ↑ (20 → 105)
80 x 3 80 x 2 80 x 1	6 3 2	2080	SM 1 g, KM 1 g i.m. CET 8 g, CER 2 g i.v. EB 1 g, INH 0.5 g	(+)	(?)	fair	BUN ↑ (29 → 42)
80 x 2 80 x 1	3 3	720	IPABPC 1.5 g p.o.	(+)	(?)	fair	(-)
80 x 3 80 x 2	5 6	2160	(-)	(++)	(+)	good	(-)
80 x 3 80 x 2	7 4	2280	CET 4 g, i.v.	(-)	(?)	ineffective	(-)
80 x 2	14	2240	CET 8 g, i.v. CER 2 g, i.v.	(+)	(?)	fair	(-)
80 x 2 40 x 2	16 8	3200	CER 2 g, i.m.	(+++)	(++)	excellent	(-)
80 x 3	11	2640	CLDM 1 g, p.o. CBPC 10 g, i.v. CET 8 g, i.v. CER 2 g, i.m.	(++)	(++)	excellent	(-)
80 x 3 80 x 2 80 x 1	3 5 4	1840	(-)	(+++)	(++)	excellent	induration at site of injection
80 x 3 80 x 2	3 5	1520	CEX 2 g, p.o.	(++)	(?)	good	ibid
80 x 3 80 x 2	3 17	3440	(-)	(++)	(+)	good	(-)
60 x 3 60 x 2	10 6	2520	CET 4 g, i.v. CEZ 2 g, i.m.	(++)	(+)	good	(-)

* (+++): excellent, (++): good, (+): fair, (-): ineffective

** (++): no detection of bacteria, (+): decrease of bacteria, (-): no change of bacteria, (?): unknown

Table 2 Criterion of clinical effect

clinical response bacteriological response	excellent (+++)	good (++)	fair (+)	ineffective (-)
	no detection of bacteria (++)	excellent		good
decrease of bacteria (+)	good		fair	
no change of bacteria (-)	ineffective			
unknown (?)	good		fair	

し、1日総量 80 mg ないし 320 mg で、使用期間は6日ないし24日であり、使用総量は 720 mg から 3,440 mg におよんでいる。

4) 効果判定基準

効果の判定は、臨床的效果(著効⁺⁺⁺, 有効⁺⁺, やや有効⁺, 無効⁻)と分離菌, 起炎菌の消長を観察して, 細菌学的効果(菌消失⁺⁺, 菌減少⁺, 不変⁻, 不明[?])をみ, 総合的效果判定は Table 2 に示したように, 両者を併せて検討した。なお, 本剤の使用後に菌検査を実施しなかったために, 細菌学的効果を確認し得なかった症例については, 臨床的效果から判定した。対象症例は, いずれも比較的重症感染症例であったので, 単独使用は6コースであり, ABPC, CER, CET, GEX, CBPC などの併用が行なわれたが, TOB を新たに追加することにより, 臨床的, 細菌学的検査成績の改善がみられたものは有効と判定した。

5) 臨床成績

Table 1 に示すように, これらの症例を通じ, 臨床所見, 細菌学的検査成績から, 17コース中, 著効4例, 有効6例, やや有効5例, 無効2例であった。有効例は, *Pseudomonas*, *Klebsiella* による肺炎ないし気管支肺炎, *E. coli* による肛門周囲膿瘍, 敗血症などが含まれている。

6) 副作用

使用前, 使用中, 使用後に末梢血液所見, 肝機能検査, 腎機能検査などを実施し, 副作用を検討した。検査項目としては, RBC, Hb, Ht, WBC, 分画, ESR, S-GOT, S-GPT, Al-P-ase, Bilirubin, BUN, Creatinine, 血清電解質, LDH, 問診による聴力検査などを可及的に実施した。検査数値の変動は, 重症基礎疾患の進展および輸血など, 他の療法によると考えられるもののため, 検査実測値を省略するが, 本剤に起因する副作用として重篤なものは認められなかった。Table 1 に示した BUN 上昇の3例(症例5, 6, 7)の場合も, それぞれ癌性腹膜炎, 胃癌肝転移およびホジキン氏病による腎機能低下を認めた末期症例で, 本剤使用により併発感染

症に対する一応の効果が認められた後に, これらの基礎疾患の進展のため, 約半月~1カ月後に死亡した症例である。なお, 単球性白血病で, 注射局所に硬結を生じたもの1例があった(症例12)。

IV 症 例

つぎに, 対象症例の主要なものにつき述べる (Table 1)。

症例 1 : 38才, 男子, 脳動脈瘤。

昭和48年9月27日開頭術施行, 術後から発熱, 咳嗽, 呼吸困難を訴え, 29日気管切開, CET, CBPC を用いたが, 高熱持続し, 咯痰中に多量の *Pseudomonas*, 少数の

Fig. 2 Case 1 : H.K. 38y. M. Cerebral aneurysma, Bronchopneumonia

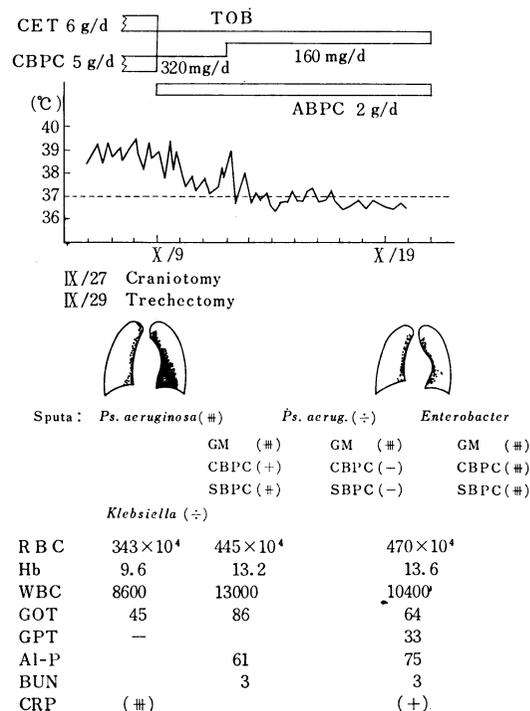


Fig. 3 Case 1 (Before)

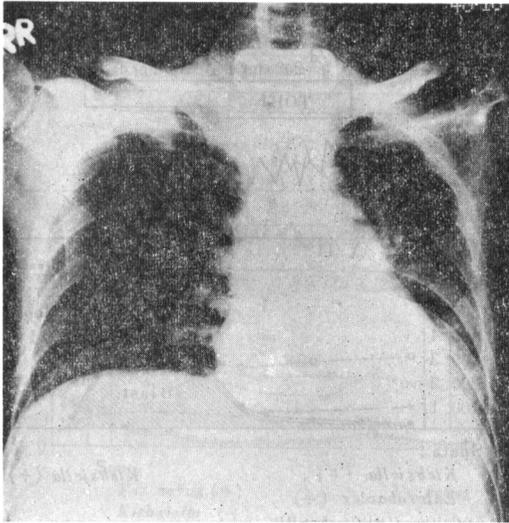
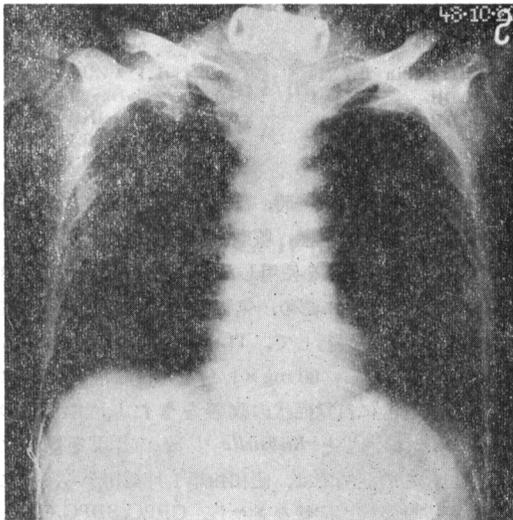


Fig. 4 Case 1 (After)

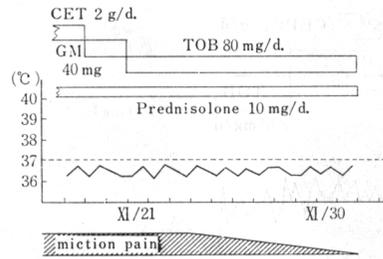


Klebsiella を検出し、胸部X線で左肺中、下肺野に心陰影に沿うび慢性陰影を認め、気管支肺炎と診断した。TOB 160 mg×2/日を3日、80 mg×2/日を8日投与し、投与後下熱、咳嗽消失、胸部X線著明に改善し、喀痰中の *Pseudomonas* は消失し、*Enterobacter* の出現を認めたが、著明な自他覚所見の改善があった (Fig. 2, 3, 4)。

症例4：52才，男子，多発性骨髄腫 IgA (λ)。

昭和48年9月上旬から排尿痛、残尿感、顕微鏡的血尿をきたし、泌尿器科で膀胱、尿道の腫瘤による圧迫感を指摘された。尿から Gentamicin 感受性の *Citrobacter* を認め、腎機能低下のため、TOB 40 mg×2/日、10日

Fig. 5 Case 4: T.I. 52 y. M. Multiple myeloma, IgA(λ), Urinary tract infection



Urine:

<i>Citrobacter</i> (#)	<i>Citrobacter</i> (-)	<i>Citrobacter</i> (÷)
GM (#) TC (-)		GM (#) TC (-)
CBPC (-) SBPC (-)		CBPC(-) CER(-)
CEX (-) CER (-)		CL (#) NA (+)
NA (#) PL-B (#)		KM (-) FT (#)

RBC	149×10 ⁴	245×10 ⁴
Hb	6.8	8.2
WBC	2700	2400
Th	11.2×10 ⁴	8.8×10 ⁴
PSP	15' 10%	
GOT	43	IgG 283
GPT	24	IgA 856 IgA(λ) 35
Al-P	47	IgM 41
BUN	24	B.J. (-)
Creatinine	0.90	0.95
Cr. Clearance	67.8 ml/min	72.0 ml/min
T. P.	9.8	9.5
β	61.4	63.4
γ	2.1	2.4

の投与を行ない、自覚症状の改善と尿中 *Citrobacter* の著明な減少を認めた。この間、腎機能の悪化を認めていない (Fig. 5)。

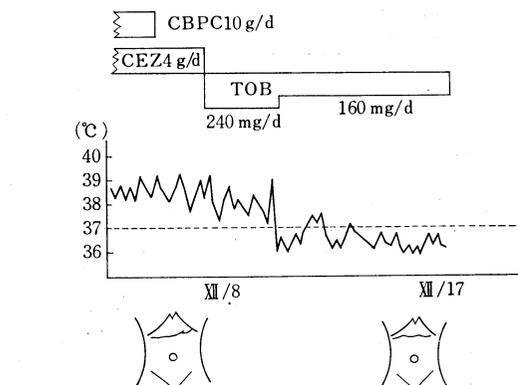
症例6：68才，女子，胃癌肝転移。

右季肋部痛、発熱、咳嗽、全身倦怠を主訴とし、著明な肝腫大、腹水を認め、CBPC、CEZ を使用したが、発熱持続し、喀痰中に *Pseudomonas* を多数に認め、小数の *Klebsiella* が共存し、いっぽう動脈血培養で *E. coli* を認めた。気管支肺炎、敗血症の合併を考え、TOB 80 mg×3/日を3日、80 mg×2/日を7日の投与を行なったところ、下熱、咳嗽消失し、細菌学的検査で菌の減少ないし消失を認めたが、経過中、基礎疾患の進展に関連があると考えられる BUN の上昇を認めている (Fig. 6)。

症例9：16才，男子，急性リンパ性白血病。

昭和48年1月頃から鼻出血、易疲労感、顔面蒼白を訴え、多剤併用間歇療法で完全寛解に入り、約3カ月の寛解の後、再燃、9月下旬から発熱、咳嗽、胸痛、出血性傾向をきたし、CET、ABPC を使用したが、下熱せず、喀痰中に *Klebsiella*、*Enterobacter* を証明し、気管支肺炎の診断のもとに、TOB 80 mg×3/日を5日、80 mg×2/日を6日の投与を行ない、下熱、自覚症状の改善とともに喀痰中の菌減少を認めた (Fig. 7)。

Fig. 6 Case 6 : T.M. Gastric cancer with liver metastasis, Bronchopneumonia, Septicemia



Sputa :
Ps. aerug. (#)
 (*Klebsiella*)
 GM(#), CBPC(+), CER(-), CEX(-),
 CET(-), SM(#), PL-B(#), SBPC(#)

Art. blood :
E. coli (#) (-)
 GM(#), CBPC(#), CEX(#), PL-B(#), SBPC(#),
 CL(#), CEZ(#), DOTC(#), SM(#), VSM(#)

RBC	250 × 10 ⁴	260 × 10 ⁴
WBC	11,400	9,800
Th	52.2	—
GOT	201	263
GPT	36	150 ↑
Al-P	386	369
BUN	20	105
Creatinine	0.57	—
Cr. clearance	57ml/min	—
LDH	445	332

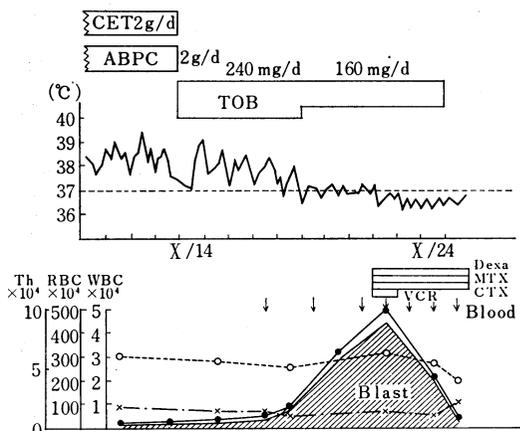
症例 11 : 36才, 男子, 急性骨髄性白血病。

昭和48年5月頃から易疲労感, 頭痛, 鼻出血, 歯齦出血をきたすようになり, 多剤併用間歇療法を施行したが, 寛解に至らず, 9月下旬から発熱, 咳嗽, 右胸痛を訴え, CBPC, CEX, CER, DOTC を使用したが, 発熱持続し, 胸部X線で右中肺野に浸潤陰影を認め, 喀痰中に *Pseudomonas* と少数の *Klebsiella* を検出し気管支肺炎と診断された。TOB 80mg × 2/日を16日, 40mg × 2/日を8日の投与を CER 2g/日と併用したが, 下熱傾向とともに胸部X線所見の改善と喀痰中の菌減少を認めた (Fig. 8, 9, 10)。この症例では, 右肺中肺野の浸潤陰影は完全には消失せず, 昭和48年11月下旬から, ふたたび発熱し, 肺病変以外に右下顎歯槽骨膜炎を併発し, CBPC, CET, CER, CLDM などを使用したが, なお喀痰中に *Klebsiella* を証明し, TOB 80mg × 3/日, 11日の併用を行ない, 自覚所見の改善を認めている。

症例 12 : 24才, 女子, 単球性白血病。

昭和48年4月上旬から全身倦怠感, 発熱をきたすよう

Fig. 7 Case 9 : K.I. ALL, Brochopneumonia



Sputa :
Klebsiella (#)
Enterobacter (+)
 GM(#), CBPC(-), SBPC(+)
 KM(#), CL(#), CEX(#), NA(#)

GOT	262	52
GPT	79	36
Al-P	254	148
BUN	8	9
Bilirubin	0.7	1.1
LDH	629	289
CRP	(#)	(+)

になり, 化学療法で, 一時, 部分寛解に到達したが, 再燃し, 9月下旬から発熱, 咳嗽, 喀痰を訴え, ABPC, DOTC, CEX, CER を使用したが, 下熱せず, 喀痰中 *Pseudomonas* を多数に認め, 気管支肺炎の診断の下に抗白血病剤の投与と平行して, TOB 80mg × 3/日を3日, 80mg × 2/日を5日, 80mg × 1/日を4日の治療を行ない, 下熱とともに自覚症状の改善をきたし, 喀痰中の *Pseudomonas* の消失と *Klebsiella* 少数の出現を認めた (Fig. 11)。この症例では, 昭和49年1月初旬から, ふたたび気管支肺炎様の症状をきたし, CBPC, SBPC, CET, CEX の使用にもかかわらず下熱せず, CEX 2g/日の併用とともに TOB 80mg × 3/日を3日, 80mg × 2/日を5日以上での再度の使用で自覚症状の改善を認めた。この時の喀痰からの分離菌は *Enterobacter* であった。

症例 13 : 25才, 女子, 急性骨髄性白血病。

昭和49年1月初旬から全身倦怠感, 下旬には視力障害をきたし, 2月中旬突然排尿障害, 両下肢不全麻痺をきたすようになった。血液学的検査にて, 上記診断の下に寛解導入療法施行中, 発熱, 肛門周囲の膿瘍形成を認め, CBPC 5g/日, CEX 2g/日の投与を行なったが, 下熱せず, 膿汁より *E. coli* を認め, 少数の *Klebsiella* を証明し, TOB 80mg × 3/日を3日, 80mg × 2/日を17日

Fig. 8 Case 11 : T.K. 36 y. M. AML, Pneumonia

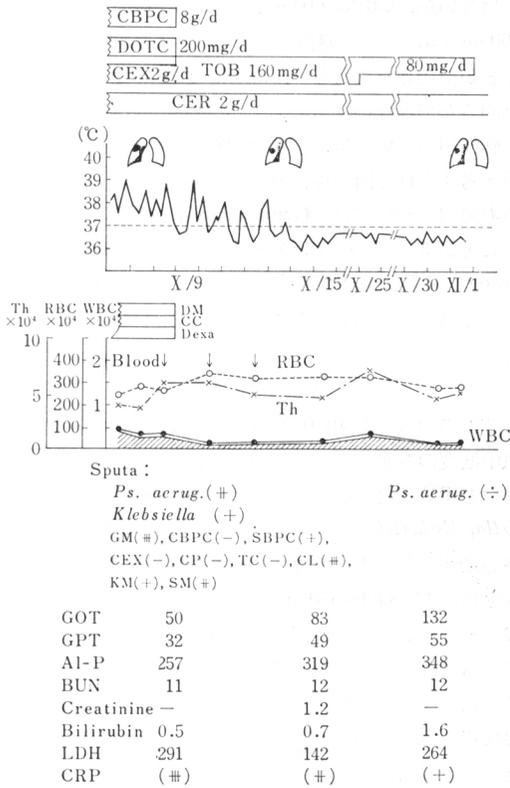


Fig. 9 Case 11 (Before)

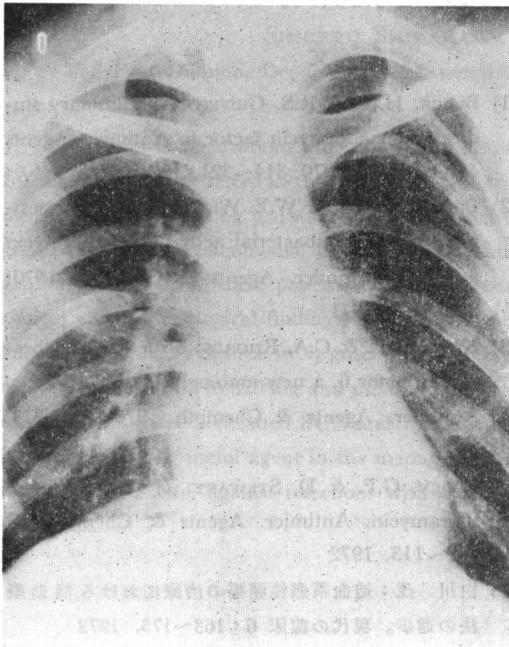


Fig. 10 Case 11 (After)

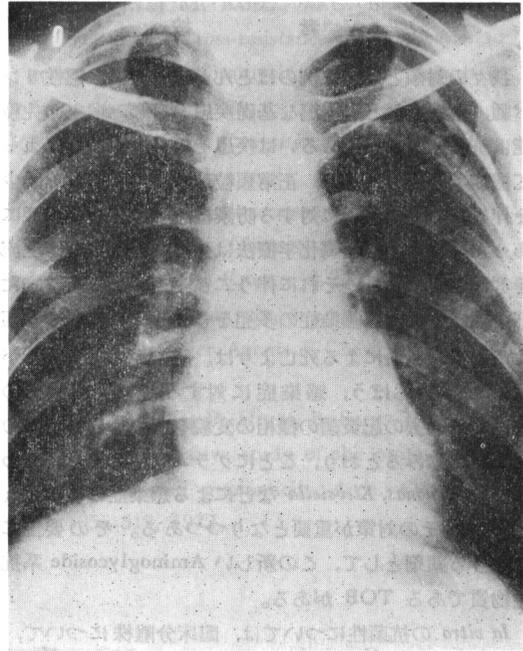
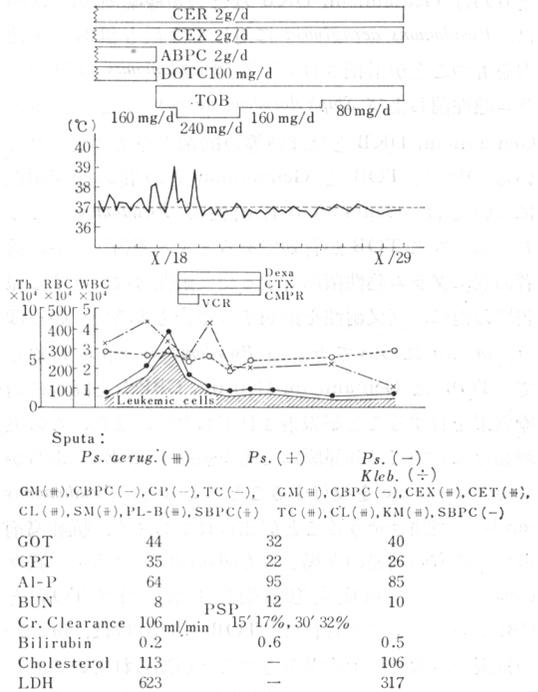


Fig. 11 Case 12 : K.O. 24y. F. MoL, Broncho-pneumonia



の投与で下熱，症状の軽快を認めた。

V 考 按

我々の対象とした症例のほとんどは白血病，悪性リンパ腫，末期癌などの重篤な基礎疾患を有し，宿主の免疫能は抗腫瘍剤の使用あるいは疾患そのものの進展によって機能不全状態にあり，正常顆粒球減少，リンパ球減少を伴い，宿主の感染に対する防禦機能の低下した状態にあった。近年，抗腫瘍化学療法は強力な多剤併用が主流をなす傾向にあり，それに伴う二次性免疫不全，また好中球減少による感染症の多発をきたし，白血病の死因も，過去の出血による死亡よりは，感染症によることが多い⁵⁾⁶⁾。いっぽう，感染症に対する抗生物質療法の進歩は，過去の起炎菌の様相の変貌をきたし，これらの対象症例にみるとおり，ことにグラム陰性桿菌，とりわけ *Pseudomonas*, *Klebsiella* などによる感染症の増多をきたし⁵⁾⁶⁾，その対策が重要となりつつある。その要望に答える薬剤として，この新しい Aminoglycoside 系抗生物質である TOB がある。

In vitro の抗菌性については，臨床分離株について，グラム陽性の *Staphylococcus aureus* に対し抗菌力を有し，*Streptococcus*, *Diplococcus pneumoniae* の多くには感受性をもたず，またグラム陰性菌では，*Pseudomonas aeruginosa*, Indole positive *Proteus*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* に感受性を有し，とりわけ Gentamicin, DKB などの類縁薬剤中，TOB は，*Pseudomonas aeruginosa* に対しては最も優れた抗菌力をもつことが指摘され¹⁾²⁾⁴⁾⁷⁾，*Pseudomonas* 以外のグラム陰性菌および *Staphylococcus aureus* に対しては，Gentamicin, DKB とほぼ同等の抗菌力をもつとされている¹⁾²⁾⁴⁾⁷⁾⁸⁾。TOB と Gentamicin との間の交叉耐性については，Gentamicin に耐性の *Pseudomonas* のうち，ある株に TOB が有効であるとする報告⁷⁾⁸⁾⁹⁾や，両者の間にグラム陰性菌に対する交叉耐性はないとする報告¹⁰⁾の他に，交叉耐性を指摘する報告もある¹¹⁾。いっぽう，*in vivo* についてサルでの *Pseudomonas sepsis* に対して，TOB は Gentamicin, Colistin, CBPC と同等に治療効果を有することが報告されており¹²⁾，また，この実験動物においては経静脈にて菌を接種する前に，あらかじめ Vincristine を投与することによって，*Pseudomonas sepsis* を増強させることが知られており¹²⁾，抗腫瘍剤投与と感染の関連の立場からも興味深い。さらに，我々の症例のような重症疾患感染症では，当然 TOB と CBPC の併用が考えられる。TOB と CBPC は，*in vitro* の抗菌力試験で相乗効果をもつことが知られているものの，いっぽう，あらかじめ CBPC 200~600 $\mu\text{g/ml}$ の濃

度で，TOB と 37°C，6 時間孵置した場合，抗菌力に変化はないが，CBPC 600 $\mu\text{g/ml}$ ，24 時間あるいは CBPC 800 $\mu\text{g/ml}$ ，2 時間の孵置では，抗菌力の喪失をきたすことが指摘されており¹³⁾，*in vivo* の併用効果については明らかではない。

副作用については，Aminoglycoside 系抗生物質に共通と考えられる内耳神経障害，腎障害が考えられるが，聴力障害については，Gentamicin に比較して程度が軽いことがモルモットについての Cochlear electrophysiology および組織学的検索から指摘されている¹⁴⁾。我々の症例では自覚的に難聴を訴える症例はなかった。

ま と め

3 例につき，TOB 0.9 mg/kg~2.0 mg/kg 筋注後の血中濃度の変動を測定し，白血病，悪性リンパ腫，末期癌など重症基礎疾患を有する 14 例の *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* などグラム陰性菌による肺炎，尿路感染症，腹膜炎，敗血症，肛門周囲膿瘍などの感染合併症に，TOB 80~320 mg/日，総量 720~3,440 mg を 17 コースにわたって使用し，臨床所見，細菌学的検査成績から，著効 4 例，有効 6 例，やや有効 5 例，無効 2 例の成績をえた。副作用としては，重篤なものはなく，基礎疾患の進展に関連があると考えられる BUN 上昇 3 例と，注射局所に硬結を生じたもの 1 例であった。以上から，白血病，悪性リンパ腫，末期癌などの感染防禦能低下をきたし易い重症基礎疾患の感染症対策に，TOB は有力な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) BLACK, H.R. & R.S. GRIFFITH: Preliminary studies with nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 314~321, 1971
- 2) PRESTON, D.A. & W.E. WICK: Preclinical assessment of the antibacterial activity of nebramycin factor 6. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 322~327, 1971
- 3) KOCH, K.F. & C.A. RHOADS: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1970: 309~313, 1971
- 4) BODEY, G.P. & D. STEWART: *In vitro* studies of tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2: 109~113, 1972
- 5) 白川 茂: 造血系悪性腫瘍の治療における補助療法の進歩。現代の臨床 6: 163~175, 1972
- 6) LOVINE, A.S.; G.R. GRAW & R.C. YOUNG:

- Management of infections in patients with leukemia and lymphoma: current concepts and experimental approaches. *Seminars in Hematology* 9: 141~179, 1972
- 7) DIENSTAG, G. & H.C. NEW: *In vitro* studies of tobramycin, an aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 41~45, 1972
- 8) TRAUB, W.H. & E.A. RAYMOND: Evaluation of the *in vitro* activity of tobramycin as compared with that of gentamicin sulfate. *Appl. Microbiol.* 23: 4~7, 1972
- 9) DEL BENE, V.E. & W.E. FARRAR JR.: Tobramycin: *In vitro* activity and comparison with kanamycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 340~342, 1972
- 10) CROWE, C.C. & E. SANDERS: Is there complete cross-resistance of gram-negative bacilli to gentamicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2: 415~416, 1972
- 11) BRUSCH, J.L.; M. BARZA, M.G. BERGARSON & L. WEINSTEIN: Cross-resistance of *Pseudomonas* to gentamicin and tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 280~281, 1972
- 12) SASLAW, S.; H.N. CARLISLE & M. MOHEIMAN: Comparison of tobramycin, gentamicin, colistin and carbenicillin in *Pseudomonas* sepsis in monkeys. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 2: 164~172, 1972
- 13) LEVISON, M.E.; R. KNIGHT & D. KAYE: *In vitro* evaluation of tobramycin, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 381~384, 1972
- 14) BRUMMETT, R.E.; D. HIMES, B. SAINÉ & J. VERNON: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. *Arch. Otolaryng.* 96: 505~512, 1972

CLINICAL EXPERIENCES WITH TOBRAMYCIN, ESPECIALLY IN INFECTIOUS COMPLICATIONS WITH SEVERE FUNDAMENTAL DISEASES

SHIGERU SHIRAKAWA and MASARU NISHIGORI

The First Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

The blood concentrations after single intramuscular injection of tobramycin with dosis ranging 0.9 to 2.0 mg per kg were determined in 3 adults. Tobramycin was used clinically to 14 cases of severe fundamental diseases including acute leukemia, malignant lymphoma, and later stage of cancer which were complicated with acute pneumonia, urinary tract infection, peritonitis, sepsis, and periproctal abscess. The organisms isolated from these patients were *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E. coli*, and so on. As judging from both clinical and bacteriological findings, the effect of tobramycin against a total of 17 infectious episodes was as followed; excellent response in 4, good in 6, fair in 5, and ineffective in 2 episodes. The daily dosis of the drug ranged from 80 to 320 mg and the total dosis from 720 to 3,440 mg. No serious side effect was observed except with 3 cases of elevated BUN and 1 case of local induration. From the mentioned above, tobramycin is considered to be useful agent in the management of gram negative infections, especially in the state of decreased host defense against infections with special reference to hematological malignancy and later stage of cancer.