

小児期の難治性細菌感染症に対する Tobramycin の使用経験

堀 誠・河野 三郎・城 宏輔
岡本 和美・池野 美恵子
国立小児病院内科

1. はじめに

Tobramycin (TOB) は新たに開発された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抗生物質混合物 Nebramycin のうちの1つで, その Factor 6 である。化学名は O-3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O-(2,6-diamino-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 6))-2-deoxystreptamine, 分子式 $C_{18}H_{37}N_5O_9$ で, 分子量は 467 である¹⁻²⁾。また, その構造式を, これまでに使用されている同類のアミノグリコシド系抗生物質と比較してみると Fig. 1 のようになる。

つきに, TOB の抗菌力は, グラム陽性菌に対しては GM>TOB>DKB, グラム陰性菌では TOB>GM>DKB の順で, とくに, 緑膿菌については TOB>DKB>GM であるという。さらに吸収, 排泄をみても, GM

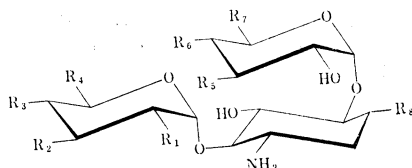
とはほぼ同様の推移をとるが, 急性毒性, 慢性毒性, 腎毒性, 耳毒性については, これまでの報告をみれば GM よりもやや優れているような成績が得られている³⁻¹¹⁾。

そこで, このような薬剤の特殊性から, 本剤の適応は, 緑膿菌, 変形菌, クレブシエラを主とし, これに他剤耐性大腸菌および他剤耐性ブドウ球菌が含まれると思うが, 私たちは, 今回, これらの菌種によると考えられる小児期急性難治性感染症に対し, 本剤を試用する機会を得たので, その成績を報告する。

2. 吸収および排泄

試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い, Difco No. 5 agar, pH 8.0 による Disc 法により測定した。この際の Standard の希釈は, pH 8.0 の 0.1M Phosphate buffer solution を使用し, 尿中濃度の測定も本液により 10 倍に希釈して行なった。

Fig. 1 Comparison of chemical structures of 4 aminoglycoside antibiotics



Drug	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	
Tobramycin	-NH ₂	-H	-OH	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	-OH	-CH ₂ OH	-NH ₂	
BB-K8	-OH	-OH	-OH	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	-OH	-CH ₂ OH	-NHCOCHCH ₂ CH ₂ NH ₂ OH	
DKB	-NH ₂	-H	-H	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	-OH	-CH ₂ OH	-NH ₂	
GM	C ₁	-NH ₂	-H	-H	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-NHCH ₃	<OH CH ₃	-H	-NH ₂
	C _{1a}	-NH ₂	-H	-H	-CH ₂ NH ₂	-NHCH ₃	<OH CH ₃	-H	-NH ₂
	C ₂	-NH ₂	-H	-H	-CH(CH ₃)NH ₂	-NHCH ₃	<OH CH ₃	-H	-NH ₂

Table 1 Concentrations in serum of children after i.m. administration of TOB

Name	Age and Sex	Body weight (kg)	Dose (mg)	Concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)					
				30 min.	1	2	3	4	6 hrs.
TT	14 y M	40	40	3.51	3.23	2.38	1.38	1.18	0.51
YS	9 y F	15	15	2.38		1.16	0.52	<0.31	ND
SS	3 y M	14	14	3.14	2.16	1.97	1.24	1.08	0.61

Table 2 Excretion in urine of children after i.m. administration of TOB

Name	Age and Sex	Dose (mg)	Excretion in urine						Recovery
			30 min.	1	2	3	4	6 hrs.	
TT	14 y M	40	14.3 $\mu\text{g/ml}$	69.6	160.0	90.9	37.1	30	15.31 mg 38.3 %
			48 ml	19	37	32	38	102	
			0.69 mg	1.32	5.92	2.91	1.41	3.06	
SS	3 y M	14	18.0 $\mu\text{g/ml}$	43.2		105.1		30.1	10.70 mg 63.7 %
			120 ml	90		40		15	
			2.16 mg	3.89		4.20		0.45	

a) 血中濃度

Table 1 のように、3名の小児に対し TOB を 1 mg/kg 1 回筋注し、経時的に血中濃度の推移をみたが、Peak は 30 分にあり、3.51~2.38 $\mu\text{g/ml}$ の分布をしめし、3~4 時間目には 1.24~<0.31 $\mu\text{g/ml}$ の低下を示していた。

b) 尿中濃度

血中濃度と平行して行ない、T.T. 例では、6 時間までの総排泄量は 15.31 mg で、排泄率は 38.3% であり、S.S. 例では、6 時間までの総排泄量は 10.70 mg で、排泄率は 63.7% であった (Table 2)。

3. 臨床成績

1) 対象患児および疾患

対象とした患児は、国立小児病院感染科に入院した 1 才 2 か月から 9 才まで計 13 例で、その年齢別構成は Table 3 に示すとおりである。これらの患児の疾患別分類は Table 4 のとおりで、これらは、いずれも本院来院までに各種の抗生物質の治療をうけ、いわゆる難治性の

Table 3 Distribution of age and sex of patients

Age	Male	Female	Total
1-3 y	4	4	8
4-6 y	0	3	3
6 < y	1	1	2
Total	5	8	13

Table 4 Classification of cases by diagnosis

Diagnosis	Male	Female	Total
Urinary tract infection	2	3	5
Pneumonia	1	1	2
Pyothorax	0	3	3
Retropharyngeal abscess	1	0	1
Dermal multiple abscess	1	1	2
Total	5	8	13

形をとったものである。

2) 薬剤の使用量および使用方法

薬剤の使用量は、原則として、1 日 2~3 mg/kg を 1 日 2 回に分けて筋注することにしたが、症例によっては、1 日 5 mg/kg まで使用したものもある。薬剤の使用期間は Table 5 に示すように、7 日から 21 日までにおよんでいる。

3) 効果の判定規準

TOB 使用にあたっては、本剤の効果の判定を明らかにするため、できるだけ解熱剤、他種の抗生物質などの併用をさけ、本剤単独使用を行なったが、やむをえない例には、数例他の抗生物質を併用したものがあつた。効果の判定は、臨床効果と細菌学的効果の判定とに分け、観察した。

i) 臨床的效果の判定規準

著効……薬剤投与の開始後、3 日以内に主要症状が消

Table 6 Clinical and bacterial effect of TOB

Disease	Cases	Clinical effect					Bacteriological effect			
		Excellent	Good	Moderate	Poor	Unknown	Disappearance of bacteria	No disappearance of bacteria	Reappearance of bacteria	Unknown
Urinary tract infection	5	0	4	0	0	1	3	1	1	0
Acute pneumonia	2	1	1	0	0	0	2	0	0	0
Pyothorax	3	1	2	0	0	0	0	0	0	3
Multiple abscess of subcutaneous tissue	2	0	0	1	1	0	1	1	0	0
Retropharyngeal abscess, Phlegmon of neck	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Total	13	2	8	1	1	1	7	2	1	3

失、または著しく改善されたもの。

有効……薬剤投与の開始後、7日以内に主要症状が消失、または著しく改善されたもの。

やや有効……薬剤投与開始後、7日以上をへて、主要症状の改善がみられたもの。

無効……薬剤投与にもかかわらず症状が増悪するか、主要症状の改善がみられないもの。

不明……上記の規準に属さず、薬剤効果の判定を行ない得ないもの。

ii) 細菌学的効果

起炎菌の消長を観察して、菌消失、菌減少、菌消失せず、菌消失するも再発、および不明とした。

4) 使用成績

臨床的效果は、Table 5, 6 に示すように、尿路感染症5例においては、有効4、不明1であるが、細菌学的効果は、菌消失3、消失せず1、菌の再現1で、菌の再現は緑膿菌によるものである。肺炎2例においては、臨床的に1例が著効、1例が有効で、これを細菌学的に検討すれば、いずれも菌は消失していた。つぎに、3例の膿胸についてみると、臨床的には、1例は著効、2例は有効と判定されたが、細菌学的には、各例ともTOB使用前各種の抗生物質を大量に使用していたためか、起炎菌の分離が不可能であったので、その効果は不明である。また、小児の慢性肉芽腫症2例にみられたセラチアが起炎菌となった多発性皮下膿瘍においては、臨床的には、やや有効1、無効1であるが、細菌学的には、菌の消失1、消失せずが1であった。さらに、咽頭膿瘍、頸部フレグモーネの1例では、臨床的には有効で、細菌学的には菌の消失をみている。

以上を総合してみると、13例中、臨床的に著効または有効と判定されたものは10例であり、細菌学的には、13例中菌が検出されず細菌学的効果が不明の3例を除いた10例につきみれば、菌消失は7例、菌の消失をみない例は2例、および菌の再現をみたものは1例であった。

5) 副作用 (Table 7, 8, 9)

本剤使用による副作用を、臨床的には、皮疹の発現、

注射部位の反応、嘔気、嘔吐などの消化器症状、聴力障害、ショックなどに対し、また赤血球数、Hb量、白血球数、血液像、血清GOT、GPT、Alk-P、BUN、尿一般検査などの臨床検査によって検討を行なったが (Table 7, 8, 9)、今回の経験では、TOB使用により出現したと思われる副作用は経験されなかった。

4. 主な症例の紹介

症例 No. 13 K. S., 男, 1才2ヵ月, 頸部蜂窠織炎, 咽後膿瘍, 外耳炎。臨床学的効果: 有効, 細菌学的効果: 菌消失 (Fig. 2)。

数日前から両側耳下腺部の腫脹があり、某医の治療をうけていたが、耳下腺部の腫脹は増大し、高熱、両側耳下腺部のびまん性の腫脹、高度の不機嫌を主訴として来院した。初診時、両側耳下腺部の蜂窠織炎、咽後膿瘍、外耳炎と診断し、ただちに入院せしめ、CET およびKMの併用を行なった。3日目に、両側耳下腺部の化膿

Table 7 Blood examination

Case No.	W B C		Hb (g/dl)		RBC (X 10 ⁴)	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	7600	4400	9.5	10.6	330	432
2	8100	6000	10.9	10.3	433	410
3	6400	6400	11.5	12.3	369	410
4	12000	7500	10.3	11.5	360	395
5	14200	7500	10.6	12.1	388	395
6	16400	9200	12.4	10.5	388	391
7	4700	6600	13.6	12.2	445	430
8	15100	7500	10.1	11.2	314	375
9	6800	6600	10.7	10.1	329	320
10	14200	7500	10.6	12.1	388	395
11	7800	13800	10.5	9.15	413	493
12	8300	6200	11.0	10.8	400	427
13	17400	5700	10.2	9.8	334	451

Table 5 Clinical

Case No.	Name	Sex	Age (y)	Diagnosis	Body weight (kg)	Daily dosis (mg)	Duration of administration (day)	Total dosis (g)	Causal or isolated organisms and drug sensitivity
1	S.S.	M	2-5/12	Pyelocystitis	14	40	18	0.72	<i>Ps. aeruginosa</i> 5x10 ⁶ /ml CM-, SM+, TC-, KM-, CL+++ , CER-, ABPC-, PL-B+++ , GM+++ , TOB 25 µg
2	S.S.	M	2-8/12	Pyelocystitis	14	60	17	1.02	Same as above
3	F.K.	F	3-5/12	Pyelocystitis	9	20	12	0.24	<i>E. coli</i> 1x10 ⁵ /ml CM-, SM++, TC+++ , KM+++ , CL+++ , CER+++ , ABPC+++ , PL-B+++ , GM+++ , TOB 12.5 µg
4	F.K.	F	3-8/12	Pyelocystitis	9	30	14	0.42	<i>E. coli</i> 2x10 ⁵ /ml CM-, SM-, TC+++ , KM-, CL+++ , CER-, ABPC-, PL-B+++ , GM+++ , TOB 12.5 µg <i>Strept. faecalis</i> 1x10 ⁴ /ml PC+++ , EM+ , CM+ , SM-, TC-, KM-, CL-, CER+++ , ABPC+++
5	H.H.	F	1-6/12	Pyelocystitis	9.2	30	9	0.27	<i>Prot. mirabilis</i> 1x10 ⁷ /ml CM-, SM-, TC-, KM+++ , CL-, CER+ , ABPC-, PL-B-, GM+++ , TOB 12.5 µg
6	K.O.	F	4-3/12	Pneumonia	15	51	7	0.38	<i>Prot. vulgaris</i> CM-, SM-, TC-, KM+ , CL+ , CER+ , ABPC-, PL-B+ , GM+++ , TOB 25 µg
7	Y.N.	M	3-8/12	Pneumonia	12	45	7	0.35	<i>Klebsiella</i> CM+ , SM+ , TC-, KM+++ , CL+ , CER+++ , ABPC-, PL-B+ , GM+++ , TOB 1.56 µg
8	S.O.	F	3-7/12	Pyothorax	12	60	7	0.42	Not detected
9	M.W.	F	4-10/12	Pyothorax	16.5	40	10	0.40	Not detected
10	M.Y.	F	5-6/12	Pyothorax	16	50	10	0.50	<i>S. aureus</i> CM-, SM-, TC-, KM+++ , CL-, CER+++ , ABPC-, PL-B-, GM+++ , TOB 6.25 µg
11	N.H.	M	7-11/12	Multiple abscess of subcutaneous tissue (C.G.D.)	20	50	14	0.70	<i>Serratia</i> CM+++ , SM+ , TC-, KM+++ , CL-, CER-, ABPC-, PL-B-, GM+++ , TOB 25 µg
12	Y.S.	F	9	Multiple abscess of subcutaneous tissue (C.G.D.)	15	45	21	0.95	<i>Serratia</i> CM+++ , SM+ , TC-, ABPC-, KM+++ , CL-, CER-, PL-B-, GM+++ , TOB 25 µg
13	K.S.	M	1-2/12	Retropharyngeal abscess Phlegmon of neck Otitis externa	8	20	10	0.20	<i>S. aureus</i> CM-, SM-, TC-, KM+++ , CL-, CER+++ , ABPC-, PL-B-, GM+++ , TOB 3.13 µg

results of TOB

Clinical course	Side effect	Clinical effect	Bacteriological effect
Pyrexia and urodynia disappeared on 4th day. Causal organisms disappeared on 5th day, but again appeared on 10th day.	None	Good	Reappearance of bacteria
No clinical complaint. Organisms not disappeared.	None	Unknown	Not disappeared
Pyrexia disappeared on 5th day. Pyuria disappeared on 4th day. Organisms disappeared on 8th day.	None	Good	No appearance of bacteria
Pyrexia disappeared on 4th day. <i>E. coli</i> disappeared on 5th day, but <i>Strept. faecalis</i> not disappeared on 14th day.	None	Good	No appearance of bacteria
Pyrexia disappeared on 3rd day. Pyuria disappeared on 4th day. Organisms disappeared on 4th day.	None	Good	No appearance of bacteria
Pyrexia, and severe cough disappeared on 4th day. Organisms disappeared on 5th day.	None	Good	No appearance of bacteria
Pyrexia, and severe cough improved on 3rd day. X-ray findings improved on 3rd day. Organisms disappeared on 4th day.	None	Excellent	No appearance of bacteria
Pyrexia, dyspnea and severe cough disappeared on 4th day. X-ray findings improved on 7th day.	None	Good	Unknown
Pyrexia and dyspnea disappeared on 5th day. X-ray findings improved on 7th day.	None	Good	Unknown
Pyrexia disappeared on 2nd day. Dyspnea and severe cough disappeared on 3rd day. The following puncture of pleural cavity not induced, because no exsudatio on x-ray findings on 6th day.	None	Excellent	Unknown, probably no appearance of bacteria
Pus excretion not improved on 14th day. Organisms in pus still detected on 14th day.	None	Poor	Not disappeared
Pus excretion slightly improved on 10th day, but lesion not cured on 21st day. Organisms in pus disappeared on 14th day.	None	Moderate	No appearance of bacteria
Pyrexia and swelling of neck improved on 5th day. Organisms disappeared on 7th day.	None	Good	No appearance of bacteria

Table 8 Blood chemistry

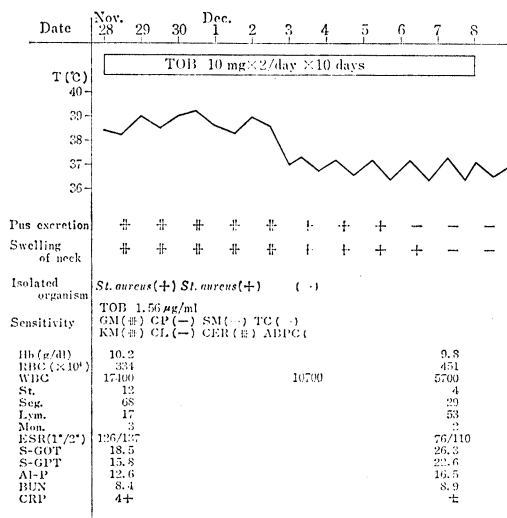
Case No.	S-GOT		S-GPT		Alk-P		BUN		Na		K		Cl	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	24.4	20.1	9.7	8.8	17.5	23.6	12.5	17.5	139	142	4.7	4.4	104	108
2	29.0	26.7	10.5	9.8	21.0	22.5	16.6	19.6	136	140	4.4	4.6	106	109
3	27.2	33.5	14.0	22.0			19.0	12.8	153	140	4.5	5.1	115	116
4	23.7	26.1	11.4	11.2	12.7	14.0	20.4	14.5	142	130	4.3	4.8	106	103
5	21.1	22.6	12.1	13.5	15.6	16.1	18.6	19.0	140	142	4.6	4.3	110	109
6	22	16	8.5	21	9.3	9.2	19.4	17.5	130	136	4.8	4.6	112	106
7	39	26	16	16			19.4	13.6	140	135	4.4	4.7	118	108
8	18	8	12	15			19.3	17.5	131	135	4.8	4.4	103	105
9	77	22	33.4	19.3			14.1	12.2	131	139	4.3	4.7	102	108
10	21.1	22.6	12.1	13.5	15.6	16.1	18.6	19.0	131	138	4.3	4.8	106	108
11	20	18.4	8.8	7.9	10.0	12.6	9.1	13.2	135	141	4.0	4.0	108	106
12	22	27.2	11.2	9.9	8.4	10.8	8.4	10.8	135	137	3.8	4.4	104	106
13	18.5	26.3	15.8	22.6	12.6	16.5	8.4	8.9	137	129	5.2	4.9	96	105

Table 9 Urinary examination

Case No.	Albuminuria		Urobilinogen		Sediment	
	Before	After	Before	After	Before	After
1	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
2	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
3	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
4	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
5	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
6	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
7	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
8	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
9	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
10	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
11	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
12	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.
13	-	-	nor.	nor.	nor.	nor.

および咽後膿瘍は軟化し、波動を触知したので、切開排膿を行ない、膿汁より黄色ブドウ球菌を検出し、その薬剤感受性試験の成績は Table 5 に示すとおりである。その後、9日間両剤の併用を継続したが、下熱がみられず、病巣部の炎症所見も一向に軽快せず、翌日から TOB 1回 10 mg 1日 2回の筋注を開始した。その結果、投与開始後5日目より下熱し、膿汁の排出も減少し、一般症状も改善されてきた。TOB 開始時、膿汁内から検出さ

Fig. 2 Case 13 K.S. 1 y 2 m M.
Retropharyngeal abscess, Phlegmon of neck, Otitis externa
Clinical efficacy : Good
Bacteriological efficacy : Disappearance of bacteria



れた黄色ブドウ球菌は、5日目から検出されなくなり、TOB 投与10日間の使用により、臨床症状は改善した。本例は、臨床的には有効、細菌学的には菌消失と判定した。

症例 No. 1 S.S., 男, 2才5カ月, 急性腎盂膀胱炎, 臨床的効果: 有効, 細菌学的効果: 菌の再現。

1才頃から、しばしば急性腎盂膀胱炎を繰り返していた。今回入院約2週間前から、発熱、排尿痛、腹痛があり、某医の診療を受けていたが、軽快せず、来院した。これまでの経過、初診時の臨床所見および膿尿の存在から急性腎盂膀胱炎と診断し、入院時の細菌培養により緑膿菌 5×10^6 /ml の存在を認めたので、TOB 1日 40 mg (20 mg \times 2) の投与を行なったところ、5日目より下熱し、一般症状も軽快した。尿中よりの緑膿菌は、投与開始後5日目から検出されなくなったが、10日目より再び検出されるようになった。その後行なった尿路系のレントゲン学的検索の結果、左水腎症、右腎低形成、尿路結石の存在が確認された。このような経過から、本例は、臨床的に有効、細菌学的に菌の再現と判定した。

症例 No. 2 S.S., 男, 2才8カ月, 細菌尿。臨床的效果: 不明, 細菌学的効果: 菌消失せず。

本例は、症例 No. 1 の患児と同一人である。前回入院後、約2カ月くらいは臨床的に異常を認めなかったが、今回来院数日前、尿の混濁に気づき、尿の混濁を主訴として来院し、膿尿と細菌尿を確認した。そこで、細菌尿を改善する目的で入院し、入院時の細菌学的検索から 1×10^5 /ml の緑膿菌の存在を認めたので、今回は、TOB を1日 60 mg (20 mg \times 3) に増量して投与を開始した。臨床症状では、終始病的所見はみられなかったが、膿尿および緑膿菌による細菌尿は、投与開始後やや改善 (9×10^3 /ml) されるかみえたが、14日目には再び 2×10^4 /ml となり、菌の消失はみられず、総合効果として、臨床的效果は不明、細菌学的効果は菌消失せずと判定した。

症例 No. 10 M.Y., 女, 5才6カ月, 肺炎および膿胸。臨床効果: 著効, 細菌学的効果: 不明 (Fig. 3)。

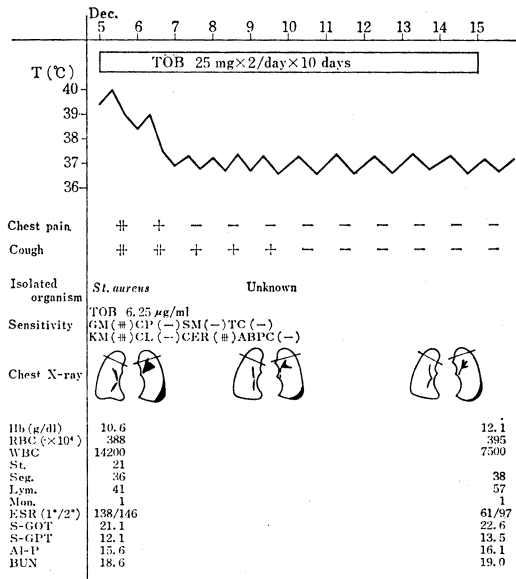
10日前に麻疹に罹患し、その後、高熱と激しい咳が続いていた。某医により、麻疹後の気管支炎として CEX の治療をうけていたが、症状は好転せず、本院に紹介された。入院時所見で、Fig. 3 に示すような肺炎および胸水の貯留をわずかに認め、胸腔穿刺液の細菌培養により黄色ブドウ球菌を認めた。TOB を1回 25 mg ずつ1日2回筋注を開始したところ、発熱は2日目より、胸痛、咳嗽は4日目より改善され、胸部X線像をみても、5日目には Fig. 3 のようになり、胸腔穿刺により排液ができなかったため、黄色ブドウ球菌の消長を追究することができなかった。

以上の結果より、本例は、臨床的に有効、細菌学的には不明と判定した。

5. 考 察

抗生物質研究の目覚ましい進歩発展により、次々に新し

Fig. 3 Case 10 M.Y. 5 y 6 m F. Pyothorax
Clinical efficacy: Excellent
Bacteriological efficacy: Unknown



い薬剤の実用化が行なわれ、その結果、多くの細菌感染症の治療効果は大いに改善されたとはいえ、ブドウ球菌、大腸菌をはじめとする耐性菌の出現、または緑膿菌で代表される低感受性菌の台頭は、新しい面から抗生物質療法の問題点をもたらした。これらの菌が原因となる感染症は、既存の抗生物質に対し抵抗を示すことが多いので、いわゆる難治性感染症の形をとることが多く、これらの場合、低感受性菌を含めて、アミノグリコシド系薬剤が用いられている。しかしながら、この系統の薬剤は、生体に対し腎毒性および耳毒性がかなりあり、第一選択の薬剤として用いることはかなり逡巡せざるを得ない。しかし、動物での感染実験での抗菌力の点で、グラム陽性菌に対しては GM には劣るが、グラム陰性菌に対しては GM と同様、とくに緑膿菌においてはかなり GM より優れた効果を示し、いっぽう、腎毒性、耳毒性も、GM よりもむしろ少ないと思われる TOB が開発され、いわゆる耐性ブドウ球菌、耐性グラム陰性桿菌、または低感受性グラム陰性桿菌による難治性感染症の治療に供せられるようになった。

そこで、私たちも、小児の難治性細菌感染症と考えられる症例に対し、TOB を使用したところ、その臨床効果は13例中10例で、その有効率は76.9%であった。

つぎに、対象とした症例のうち、No. 1 と No. 2、No. 3 と No. 4 は、それぞれ同一人であり、いずれも腎盂膀胱炎とその再発に対し、TOB を使用したが、No. 1 では、TOB 使用により臨床的に有効、細菌学的にも

一時的に起炎菌である緑膿菌の消失をみとめたが、No. 2の場合には、TOBを増量したにもかかわらず、終始菌の消失を認めなかった。この際、尿中に排泄されるTOBの濃度を測定してないので詳細は不明であるが、基礎疾患として、左水腎症、右腎低形成および尿路結石など複合して尿路系の通過障害を認めることから、このような結果がもたらされたのかもしれない。また、症例No. 3では、臨床的に有効で、細菌学的には、大腸菌は使用4日目より消失したが、腸球菌は消失せず、6日目からCPを併用して、10日目に消失していた。その後、No. 4において、同じような臨床症状を発生し、このときの起炎菌も大腸菌と腸球菌が分離され、このときにもTOBにより大腸菌は比較的早期に消失したが、腸球菌はTOBを14日間使用したにもかかわらず依然として尿中から証明され、TOBは腸球菌に対してはMICが高い点も考慮して、使用を慎重にしなければならないと考える。

また、症例No. 8, 9, 10の肺炎および膿胸例についてであるが、これらは、いずれも本院来院前になんらかの抗生物質をかなり多量に使用しており、TOB使用前の胸腔穿刺液内からは起炎菌と思われるものをいずれも証明しえなかった。しかしながら、臨床経過の推移、X線所見からみて、ブドウ球菌によるものと考えてよいと思われる症例である。症例No. 8においては、入院前からCERとEMの併用を行っていたが、症状好転せず、本院入院後はCERとTOBの併用に変更したところ、開始後5日目から主要症状は極めて好転している。症例No. 9は、入院前なんらかの抗生物質の投与をうけていたが、入院後はTOBのみで治療を開始した。しかしながら、投与開始後3日目後半に至るも主要症状の好転が思わしくないため、やむなく3日目後半からCERを併用したところ、翌日より下熱し、5日目より主要症状は極めて改善されたが、CER1回投与後、臨床効果の改善がみられたので、これはTOBの効果が大きいものと考え、臨床的にTOB有効と判定した。症例10についてはすでに述べた。以上の症例は、いずれもTOB使用前に胸腔内の試験穿刺を行なった以外、排膿の処置は行なわなかった。これらの症例からみて、TOBは、薬剤耐性の黄色ブドウ球菌に対しては、かなり効果を示すのではないかと考えられる。

つぎに、症例No. 12は、基礎疾患として慢性肉芽腫があるため、つねにグラム陰性桿菌による軟部組織の感染を反復している症例である。今回は、左大腿部にセラチアが起炎菌である数個の膿瘍を形成し、GMを使用した。排膿内からの菌は消失せず、TOBを1日3mg/kgの投与を開始したところ、膿内のセラチアは2週間

目から消失していた点は注目に値する。

なお、これらの症例に対し、前述したように、副作用の出現につき、臨床症状、臨床検査の面から追及を行なったが、TOB終了後、本剤によると思われる副作用の出現はみられていない。また、TOB使用後1カ月、2カ月の時点において、TOBによる腎毒性、耳毒性について追及を行なったが、これらの症例においては、現在までのところ明らかな障害を認めていない。

以上、TOBは耐性ブドウ球菌、耐性大腸菌および緑膿菌、変形菌、クレブシエラなど、いわゆる難治性細菌感染症に対し有効であり、しかも、副作用の出現も比較的少ない点などから、小児においても、これら疾患を対象として使用しうる薬剤の1つではないかと考えられる。

6. む す び

TOBを小児の難治性感染症13例に使用した結果、臨床的に、著効2例、有効8例、やや有効1例、無効および判定不能各1例の成績をえた。これらの症例の細菌学的効果は、菌の消失7例、菌消失せず2例、菌の再現1例および不明3例であった。

なお、この期間中、TOB使用によると思われる副作用は、臨床的および臨床検査成績においても認められなかった。

文 献

- 1) THOMPSON, R.Q. & E.A. PRESTI: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. III. Isolation and chemical-physical properties. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 332~340, 1967
- 2) KOCH, K.F. & J.A. RHOADES: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 309~313, 1970
- 3) DIENSTAG, J. & H.C. NEU: *In vitro* studies of tobramycin, an aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 41~45, 1972
- 4) SHADOMY, S. & C. KIRCHOFF: *In vitro* susceptibility testing with tobramycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 412~416, 1972
- 5) WATERWORTH, P.M.: The *in vitro* activity of tobramycin compared with that of other aminoglycosides. *J. Clin. Path.* 25: 979~983, 1972
- 6) 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

- 7) BURGER, L.M.; J.P. SANFORD & T. ZWEIGHAFT: Tobramycin: bacteriological evaluation. *Am. J. Med. Sci.* 265: 135~142, 1973
- 8) SIMON, V.K.; E.U. MÖSINGER & V. MALERCZY: Pharmacokinetic studies of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 3: 445~450, 1973
- 9) MEYERS, B.R. & S.Z. HIRSCHMAN: Pharmacologic studies on tobramycin and comparison with gentamicin. *J. Clin. Pharmacol.* 12: 321~324, 1972
- 10) BRUMMETT, R.E.; M.M. MEIKLE & J.A. VERNON: Ototoxicity of tobramycin in guinea pigs. *Arch. Otolaryng.* 94: 59~63, 1971
- 11) 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 EXPERIENCE WITH TOBRAMYCIN IN INTRACTABLE BACTERIAL INFECTIONS OF CHILDREN

MAKOTO HORI, SABURO KOONO, KOOSUKE JYO,

KAZUMI OKAMOTO and MIEKO IKENO

Department of Internal Medicine, National Children's Hospital

This paper deals with the findings of laboratory and clinical studies made on tobramycin. The following results were obtained.

1. The peak blood level was obtained 30 minutes after intramuscular administration of tobramycin at the dose of 1 mg/kg.

2. Urinary excretions during 6 hours in 2 cases were 38.3 % and 63.7 % respectively.

3. Tobramycin was administered at daily dose of 2~3 mg/kg to a total of 13 cases of children suffering from severe intractable bacterial infections. Clinical results were good in 4 cases and unknown in one case out of 5 cases of urinary tract infection, each one case of excellent and good in 2 cases of acute pneumonia, one case of excellent and 2 cases of good in 3 cases of pyothorax, each one case of moderate and poor in 2 cases of multiple abscess of subcutaneous tissue of CGD, and one good case with retropharyngeal abscess and phlegmon of neck.

Clinical effectiveness was 76.9 % in a total of 13 cases.

Bacteriological results in 10 cases were 7 cases of disappearance of organisms, 2 cases of failure and one case of reappearance.

In all cases, there were no untoward clinical and laboratory reactions or side effects regarding hematological, renal and hepatic function tests made before and after treatment by tobramycin.