

幼児における Tobramycin の試用成績

布上 董・合屋 長英

九州大学医学部小児科学教室

(主任：合屋長英教授)

15例の小児に Tobramycin (TOB) を試用した。うち10例は体重 3.5 kg 未満の乳児で、7例は新生児である。15例中13例は重症疾患であったが、うち7例は単独投与で完治し、1例は他剤と併用されたが、副作用を認めず治癒した。新生児化膿性髄膜炎の1例は、種々の抗生物質投与にもかかわらず結局死亡したが、髄液中の菌数は TOB 使用中が最も減少しており、2回試みられた髄腔内注入では副反応を認めなかった。乳児の治療例において、少なくとも3～6カ月後の観察ではいずれも正常発達を示している。このことから、本剤の新生児への応用および髄腔内注入も試みられる方法と予測される。

はじめに

小児期の細菌感染症で、現在最も治療上問題があるものは、新生児期や免疫抑制状態にみられるグラム陰性桿菌による疾患であろう。これまで、この種の疾患に用いられる薬剤は、最終的に Gentamicin (GM) であった。GM は、われわれの約5年間における新生児への治療成績からみて、依然有効な薬剤であるが、アミノグリコシド系特有の腎毒性、前庭・聴器毒性に十分な注意が必要とされ、とくにこれらの毒性を早期にとらえにくい幼児においては少しでもこの毒性の少ない薬剤が望まれるところである。このたび、新しい同系の抗生物質として TOB が開発され¹⁾²⁾、GM との比較において抗菌力³⁾、動物における毒性の検討⁴⁾からその特徴が明らかにされつつあり、新生児における薬動学的報告もなされ⁵⁾、毒性試験において少なくとも GM に比べ明らかな短所は知られていない。临床上、新生児敗血症に副作用も認めず有効であった報告もある⁶⁾。そこで、少数例ではあるが、塩野義製薬株式会社から本剤の提供をうけた機会に、新生児を含めた小児の重症感染に試用して、安全性を確かめつつ、今後の使用の手がかりをうることとした。

対象および投与方法

対象は未熟児3例を含む生後2日から20日までの新生児7例と、生後1カ月児3例、6カ月児1例、1才2例、6才1例および9才1例である。男児7例、女児8

例であった。疾患は化膿性髄膜炎2例、敗血症2例、骨髄炎2例、膿胸2例、胆道感染症1例、尿路感染症1例、肺炎4例、下痢症1例、毛嚢炎1例および再発をくりかえす黄色ブドウ球菌感染の鼻咽腔保菌者1例である。便宜上、TOB 使用の決定には、GM の感受性ディスクの結果を参考にした。使用量は、2.5 mg/kg/日が3例、3～3.3 mg/kg/日が8例、4 mg/kg/日が1例、5～6 mg/kg/日が2例で、1例は1回10 mg の噴霧を行なった。投与期間は2週間以内を原則としたが、病状に応じて延長した。副作用は、局所反応のほか、少なくとも末梢血、尿、血清生化学 (BUN, Transaminase) を検査することによって検討した。

効果判定基準

以下の判定基準にしたがって、効果の判定を行なった。

Excellent：起因菌が消失し、標的臨床所見、検査所見が TOB 単独で消失するか、著明に改善した場合。

Good：起因菌が消失し、標的臨床所見、検査所見が TOB 単独で改善した場合。

Poor：TOB により感染症を治癒せしめるにはおぼやなかったが、なんらかの改善がみられた場合。

None：なんらの変化もみられなかった場合。

結果 (Table 1, Table 2)

有効例での経過

症例1 9才、女児。脳性麻痺、発達遅延があり、体重は12 kg である。はじめ咳と発熱で気管支炎の診断により、CEX の投与をうけていた。その後、自覚症状は明らかでなかったが、左胸膜肺炎を認め、PAP も考慮され JM の内服が試みられたが効果はなく、つづいて CER 筋注14日間でも効果はなく、この間咽頭培養では緑膿菌だけ検出されたため、TOB 3.3 mg/kg/日を1日2回に分け18日間筋注した。胸腔液は膿性で γ -Streptococcus が検出され、他の細菌は嫌気性菌も含めて陰性であった。TOB 使用前にドレーン排膿を行ない、TOB 使用後に菌陰性となり、治癒した。TOB 使用前後の血沈値は 105/hr から 17/hr、CRP は6+以上から

Table 1 Effect of Tobramycin

Case	Age	Sex	Weight	Diagnosis	Bacteria	Sensitivity	Tobramycin		Effect	Side effect
							Dosage: mg/day (mg/kg/day)	Duration		
1. T.Y.	9 y	F	12 kg	Pyothorax Cerebral palsy	<i>γ-Streptococcus</i> (<i>Ps. aeruginosa</i>)	+++ GM, CP, TC, PC, CER, EM, CL-M	20 mg x 2 (3.3)	18 days	Good	—
2. A.K.	1 y 7 m	F	9 "	Sepsis Pyothorax Osteomyelitis	<i>St. aureus</i>	+++ GM, KM, CER, MCIPC; TOB 0.78 µg/ml	16 x 2 (3.3)	8 "	Poor ⁺¹	—
3. F.T.	1 y 4 m	M	9 "	Biliary tract infection	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	TOB 1.56 µg/ml +++ GM, TC, KM, CL, FT; TOB 12.5 µg/ml	15 x 2 (3.0)	9 "	Good	—
4. S.N.	6 m	M	6 "	Urinary tract infection	<i>Ps. aeruginosa</i>	+++ GM	10 x 2 (3.0)	9 "	Excellent	BUN ↑
5. T.K.	44 d.	F	2050 g	Pneumonia	Not available		4 x 2 (4.0)	3 "	None (dead)	Not available
6. N.S.	36 d.	M	3316 "	Osteomyelitis	(<i>Enterococcus</i>)	+++ GM, ABPC	4 x 2 (2.5)	12 "	Excellent	—
7. E.Y.	31 d.	F	2720 "	Folliculitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	+++ GM, SM, TC, KM, CL	3.4 x 2 (2.5)	5 "	Excellent	—
8. A.N.	20 d.	F	2180 "	Sepsis	<i>E. coli</i>	+++ GM	2.5 x 2 (2.5)	16 "	Excellent	Cast in urine
9. T.K.	17 d.	F	1800 "	Diarrhea	<i>Klebsiella</i>	+++ GM, KM, SM, CP, TC, CER	3 x 2 (3.0)	5 "	None	—
10. I.B.	16 d.	M	1755 "	Meningitis	<i>Flavobact.</i> <i>meningosepticum</i>	++ GM, SM	3 x 2 (3.3)	6 "	Poor (→ dead)	—
11. K.H.	8 d.	M	3100 "	Pneumonia	<i>St. aureus</i>	TOB 3.13 µg/ml +++ GM, PC	Intrathecal = 1 mg 5 x 3 (5)	2 "	None (dead)	—
12. K.H.	2 d.	M	3300 "	Pneumonia	<i>Klebsiella</i>	+++ GM, CP, CL, FT, PL-B	5 x 2 (3.0)	14 "	Good ⁺²	—
13. I.J.	2 d.	F	3090 "	Pneumonia	<i>Bact. anitratum</i>	+++ GM, KM, AKM, SM, TC, PL-B	5 x 2 (3.0)	22 "	Excellent	—
14. Y.H.	2 d.	M	3245 "	Meningitis	<i>α-Streptococcus</i>	+++ CER, CP, PC, MCIPC, EM, CL-M	9 x 2 (6.0) 5 x 3 (4.0)	12 " 14 "	Not available ⁺³	—
15. F.Y.	6 y.	F	17 kg	Carrier	<i>St. aureus</i>	+++ GM	10 x 3 Inhalation	5 "	Excellent	—

+1 : Combined with PC G; 2. nU/day +2 : With CER; 40 mg/kg/day +3 : With CET; 150 mg/kg/day

Table 2 Effect of Tobramycin on

Case	Day * examined	RBC x 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC x 10 ³ /mm ³	Urinalysis				BUN mg/dl	GOT mU/ml
						Prot.	Sug.	Uroblg.	Sediment		
1	-1	3.37	8.8	26.4	13.1	-	-	N	-	6	50
	18	3.72	9.3	29.6	13.6	-	-	N	-	7	23
2	-2	3.22	9.4	26.9	14.7	-	-	N	-	7.5	100
	13	2.65	7.6	22.6	27.1	-	-	N	-	8.5	90
3	0	3.18	8.3	26.4	10.0	-	-	N	-	4.0	120
	9	3.50	9.4	30.0	10.0	-	-	N	-	8.0	197
4	-1	3.12	9.5	27.3	10.4	+	-	N	WBC +++	19.5	62
	16	4.00	11.5	34.3	7.7	-	-	N	2	11	35
5	0 n. avail.	2.73	10.5	28.0	6.7	-	-		-	22	35
6	-1	3.12	11.3	31.1	11.0	-	-	N	WBC 8	10.5	30
	14	2.70	9.5		10.0	-	-	N	-	13.0	45
7	-7	4.64	16.9	49.0	12.7	-	-	N	-	14.0	45
	8	4.20	11.0		11.0	-	-	N	-	15.0	50
8	0	2.28	8.6	16	5.0	+	-	N	R2 W3	10	18
	17	2.18	7.7	20.9	6.8	-	-	N	R9 W1	10	20
9	-1	4.06	9.5	48	11.5	-	-	N	-	2.8	18
	10	3.69	7.3	34	10.1	-	-	N	-	8	22
10	1				18.4	-	-	N	Gran. cast +	18	
	8	2.48	8.0		18.2	-	-	N	+	20	36
11	-2	4.55	17.9	54.8	18.9	-	-	N	-	11	25
	11	2.89	13.0	48	15.3	++/S	-	N	-	6	50
12	0	5.07	16.0	57	12.5	±	-	N	-	40	33
	12	3.62	11.0		9.9	-	-	N	-	12	39
13	0	4.52	16.0		13.3	-	-	N	-	23	47
	24	2.82	9.2	25.6	8.8	-	-	N	-	12	28
14	0	8.00	16.0		8.0	+	-	N	-	19	72
	28	3.60	13.5		11.0	-	-	N	-	14	28
15	-2	4.84	11.6	37.5	3.8	±	-	N	-	11.5	155
	5	4.64	11.1	35.0	3.2	+	-	N	-	11.0	170

* 0 day : beginning of administration

clinical laboratory examination

GPT mU/ml	Total protein	Cholest.	Glucose	LDH	Creatinine	Uric acid	Total bil.	Alk. P-ase mU/ml	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dl
20	8.8	280	75	255	0.4	2.8	0.3	175	147	4.0	108	9.8
13	7.8	305	75	145	0.4	2.4	0.3	140	137	5.2	101	8.8
10	3.4	75	6	600<	0.3	3.0	0.4	7	137	5.8	104	7.2
80	7.5	250	110	310	0.3	3.7	0.4	265	139	5.2	108	9.1
62	7.6	165	95	275	0.3	3.7	6.7	275	126	4.9	95	8.8
96	8.1	203	70	260	0.3	4.0	8.3	260	136	4.5	102	8.9
22	7.8	140	80	420	0.3	3.6	0.7	137	139	5.6	105	
25	6.3	92	85	350	0.3	2.7	0.2	147	142	5.6	107	9.7
									135	4.2	102	
9				366								
50				270								
10	4.6	210	62	180	0.3	1.8	6.2	132	145	5.6		
12					0.3		0.8		140	4.8	108	
16				234			4.6		144	4.1	108	
18	5.5			375			2.96		141	4.7	106	
30	5.8			296	0.6		0.25		151	4.6	110	
10	6.3	180	85	350	0.5	3.9	15.4 6.4 ^(2nd day)	130	143	4.8	104	9.5
9		222	87	133				90	136	4.6		7.8
24		147	90	342			0.45	171	148	5.5	105	10.2
			76				2.4	102	142	3.8	99	
			68	264			0.5	130	134	4.6	102	10
7	5.8			341					145	7.5		
26	6.0			352					145	6.1	108	
84	7.4	135	72	505	0.5	4.2	0.5	368	135	4.2	106	8.6
110	6.9	95	95	580	0.5	4.4	0.4	352	133	4.0	102	8.5

1+となった。胸腔蓄膿の治癒にドレーン排膿が有効であったことはいうまでもないが、排膿のみで細菌が死滅するものではなく、他剤で効果がなかった本例で、菌の陰性化、炎症所見の改善、混合感染の予防等に本剤の役割は充分であった。ただし、*γ-Streptococcus* の病原性について疑問の残る例である。副作用は認められず、話しかけ、音に対する反応も投与前と異なった変化は認められない。

症例 3 1才4カ月、男児。先天性胆道閉鎖症の術後で、腸肝吻合術、外瘻形成術が施してある。過去1年間にしばしば胆道感染によると思われる発熱を繰り返し、種々の抗生物質が用いられており、肝硬変の進行がみられる。今回も、NA投与中に発熱し、5日間下熱しないために本剤が使用された。外瘻より得られた細菌は、緑膿菌と大腸菌であった。TOBは3 mg/kg/日を1日2回に分け筋注、下熱まで8日間を要した。本剤を9日間使用して、翌10日目に同部の細菌は黄色ブドウ球菌に変わっていた。CRPは8+から10日目に4+となり、末梢血に変化はなく、BUNは4.0→8.0 mg/dl, Creatinineは0.3→0.3 mg/dlと正常範囲にあるが、肝機能は総ビリルビンが6.7→8.3 mg/dl(直接型5.1→7.2), GOTが120→197 mU/ml, GPTが62→96 mU/ml, アルカリフォスファターゼが275→260と一部に変化が認められる。過去の経過から、このような肝機能異常の増悪は発熱に伴って必ず出現しており、薬物の副作用ではなく、胆道感染そのものの影響とみられる。

症例 4 6カ月、男児。先天性と思われる巨大膀胱があり、尿路感染を併発した例である。生後5カ月末に高度の下痢を起こし、*Klebsiella* が起炎菌と推定された。このときの尿中に緑膿菌を 10^5 コ/ml認めていたが、膿尿は認めていない。*Klebsiella* 下痢症に対してCERを投与した。下痢によって脱水と貧血が進行して一般状態はよくなかったが、治療により下痢は改善した。CER使用5日目に尿中の緑膿菌は 10^5 コ/ml以上を示し、6日目に尿蛋白+ (スルホ)、沈渣に無数の白血球を認めた。7日目にCERからTOB 3 mg/kg/日に変更した。膿尿は翌日に改善し、尿沈渣の白血球は 23 コ/mm³となり、尿中の緑膿菌は100/ml以下となった。TOBは9日間使用して中止した。TOB使用2日目に貧血に対して輸血を行なった。検査所見のうち、BUNに変化がみられ、TOB使用1日後では17.3 mg/dl, 8日後では29 mg/dlに上昇し、投与中止4日後では17 mg/dlを示した。

症例 6 36日、男児。在胎37週2,650 gで出生、生後8日目に鼻汁と咳が始まり、12日目に哺乳量が低下、咳は増強、発熱、呼吸困難、チアノーゼを呈するようにな

った。理学的および胸部レ線像で肺炎の所見を認め、肝腫大、脾腫を伴っていた。肺炎・敗血症の診断で、CETを投与した。血液培養で腸球菌が検出された。1週間の治療後に病状は改善し、病初6+のCRPは2+となった。その後2週間CETの投与を続けていたが、CRPは1+の状態が続いていた。CETによる治療の19日目に左肘関節部の熱感、腫脹、痛み(さわると泣く)を認め、レ線上左橈骨の骨膜の肥厚を認め、骨髓炎と診断した。このときの血液培養は陰性であった。CETをTOBに変更し、1日2.5 mg/kgを2回に分け筋注、12日間使用した。局所所見は3日間で改善し、CRPは+から±となった。体重増加が良好となり、TOB使用前3,316 gから14日目投与終了後には4,025 gとなった。その後レ線像も正常化し、再発をみていない。注射局所の異常も認めなかった。

症例 7 31日、女児。在胎36週、2,060 gで出生した。母親の妊娠中毒症のため誘導分娩、仮死1度で生まれ、まもなく臍輪発赤の所見から生後5日間SBPCを投与し、その後順調に発育していた。生後20日頃から、頸部から軀幹にかけて新生児皮膚炎を認め、部分的に毛囊炎を生じ、分泌物から緑膿菌が多数分離されるようになった。血液培養は陰性であったが、外用薬の効果が充分でないため、生後31日目からTOB 2.5 mg/kg/日を1日2回に分け筋注し、5日間使用した。皮膚の炎症巣は完全に改善された。体重は投与前2,720 g、投与後2,960 gで、注射局所に異常所見を認めなかった。

症例 8 20日、女児。母親の妊娠36週るとき、妊娠中毒症と児の切迫仮死のため帝王切開で出生、体重は1,800 gであった。生後12日目より発熱し、38.2°C~39.2°Cの間を弛張していた。発熱3日目と4日目にGM 3 mgを1日2回筋注したが、下熱傾向がみられず、手背に膿疱が生じ、発熱3日目の血液より大腸菌が検出された。ここでTOB 2.5 mg/回 1日2回(2.5 mg/kg/日)の筋注投与を開始した。翌日には明らかな下熱傾向がみられ、合計16日間使用して全治した。TOB投与開始時6+のCRPは9日目に±となった。投与中止後、尿に顆粒円柱を認めたが、一過性であった。

症例 12 2日、男児。誘導分娩、仮死2度、3,350 gで出生した成熟新生児で、生後2日目にけいれんを起こした。髄液は単核球 13 /mm³を示した以外に、異常所見はなく、胸部レ線像で肺炎像が認められた。CRPは6+を示していた。直ちに、TOB 3 mg/kg/日とCER 40 mg/kg/日を1日2回に分け投与した。発熱はなく、むしろ低体温(35°C台)であったが、4日後に36°C台に上昇し、8日後に肺炎の所見は改善した。TOBは14日間、CERは16日間投与し、CRPの陰性化を確認し

て使用を中止した。細菌は、投与前には鼻咽腔から少数の表皮ブドウ球菌、 α -*Streptococcus*のほかにも便も含めて *Klebsiella* が検出されていた。この *Klebsiella* は、抗生物質使用中常に咽頭・便から検出されており、感受性は GM に (H), CER に (+) を示していた。血液培養は陰性であった。併用療法であり、肺局所の病原菌は不明であるが、*Klebsiella* を起炎菌と推定すれば、感受性成績から TOB が効果の主役を果たしたことが推定される。TOB 投与開始時の BUN は、40 mg/dl と高く、一時 45 mg/dl に上昇したが、使用後は 12 mg/dl と正常値を示していた。明らかな副作用を認めず、順調に発達している。

症例 13 2日, 女児。在胎42週で出生, 3,260gであった。出生直後四肢末端のチアノーゼ, 喘鳴, 胸部の小水泡性ラ音, 肝腫大, 脾腫大が認められた。生後2日目 38.2°C に発熱, CRP 3+ であった。咽頭から *Bacterium amitratum* が分離された。肺炎の診断のもとに, TOB 3mg/kg/日を1日2回に分け筋注した。体温は第1日目 38.2°C, 第2日目 38.3°C, 第3日目 37.6°C で以後発熱を認めず, 胸部理学的所見, レ線所見ともに改善, CRP は15日目に陰性となり完治した。TOB は合計22日間使用した。発育は順調で, 体重は投与開始時 3,090g, 終了時 3,890g であった。副作用も認めず, 投与開始時 BUN が 23.5 mg/dl と高かったが, 4日後 11.0, 6日後 8.0, 終了時 12.0 で異常な変動は示さなかった。注射局所に異常は認められなかった。

症例 15 6才, 女児。2年間にわたりくり返し皮膚に黄色ブドウ球菌感染が起り, その黄色ブドウ球菌は GM を除き多剤耐性菌で, 種々の抗生物質の経口, 非経口投与によっても消滅することがなかった例である。皮膚の病巣が一時治癒したときでも, 常に同一耐性を示す黄色ブドウ球菌が鼻咽腔から検出された。感染源を除去する目的で, TOB 1回 10 mg/1 ml の液をネブライザーで1日3回噴霧吸入させた。2日目までは黄色ブドウ球菌が検出されたが, 以後検出されなくなり, 5日間投与で根治できた。

無効例または効果判定不能例での経過

症例 2 1才7か月, 女児。黄色ブドウ球菌による高度の敗血症で, 膿胸および骨盤骨, 上腕骨, 橈尺骨の骨髓炎を合併した例である。はじめ, 血液・骨髓より分離された黄色ブドウ球菌は, PG G 感受性であったが, PG G 治療中に胸腔より分離されたものは耐性株であった。したがって, TOB 3.3 mg/kg/日を2回に分けて8日間筋注した。この期間は, 発熱の程度が 39°C 台から 37~38°C 台までに改善した。膿胸も改善傾向がみられ

た。しかし, 黄色ブドウ球菌は, 菌数としてごくわずかで増加することはなかったが, 連続して検出されるので, 他剤に変更した。のちに, この黄色ブドウ球菌の TOB に対する MIC は 0.78 μ g/ml であることが判明したが, 上記使用量, 使用期間では, 胸腔内の黄色ブドウ球菌を殺菌できず, 長期の観察から骨髓炎にも効果が及ばなかったことが判明した。

症例 5 44日, 女児。生後1カ月に肺炎に罹患し, TOB 投与3日目に死亡した例である。死因は, 剖検の結果, 肺炎そのものによるものではなく, 心筋炎が主因であった。

症例 9 生後17日の低出生体重新生児である。下痢が1日7~9回となり, 血便は認められなかったが, 便より *Klebsiella* が検出され, 他剤が無効であった。TOB 3 mg/kg/日を1日2回に分け筋注した。5日間の使用で便の性状は変わらず, *Klebsiella* はまったく消失しなかった。

症例 10 16日, 男児。在胎35週, 1,950g で出生し, その後易刺激性, 生後5日目 CRP が 3+ となり, 髄液に異常所見はみられず, 感染巣は全く不明であったが, 生後7日目から GM を投与した。生後8日目, 嘔吐と痙攣が起り, 髄膜炎と診断された。この日の血液と髄液の培養から *Flavobacterium meningosepticum* が分離された。感受性は, もっともよいもので GM と SM が (+) であった。さらに GM の投与を続けたが, 細菌は5日後もなお髄液から多数検出された。生後16日から TOB 3.3 mg/kg/日を1日2回にわけて筋注した。翌日少数ではあるが, 髄液細菌が検出されたので, 髄腔内に TOB の 1 mg ずつ2日間注入を併用した。6日後には, 髄液の細菌は検鏡ではほとんどみられず, 増菌培養により分離できる程度にまで減少した。その後は SM に変更したが, 結局1カ月後に死亡した。TOB は有効ではなかったが, 全経過をみると, TOB 使用中の髄液細菌数が最も少なく, 髄液所見も改善されていた。

症例 11 8日, 男児。生下時 3,050g の成熟新生児である。生後4日目より咳が始まり, 5日目には呼吸困難, 6日目にチアノーゼと哺乳低下がみられた。体温は 37.8°C であった。鼻腔, 胃液から黄色ブドウ球菌が検出された。生後8日目, 先天性心臓病, 肺炎の診断のもとに, TOB 5mg/kg/日の1日3回の筋注による投与を開始した。CRP は TOB 投与の4日間で十から一となったが, 鼻腔の黄色ブドウ球菌は常に検出された。TOB を10日間使用後, 他剤に変更したが, 患児はその後心不全により死亡した。TOB による副作用は明らかでない。

症例 14 2日, 男児。在胎40週, 生下時 3,250g,

鉗子分娩で羊水混濁あり、仮死が10分続いた例である。生後1日目において、四肢の硬直と2回の強直性痙攣がみられた。体温は38.2°Cに上昇し、CRP 6+, 髄液は混濁し、 α -Streptococcus が検出された。生後2日目にCET 150 mg/kg/日を1日3回に分けて静注し、TOB 6 mg/kg/日を1日2回に分けた筋注を併用した。髄液の細菌はその後検出されず、治療開始当日、1日後、3日後、5日後において、細胞数は無数、多数、300/mm³、60/mm³、糖は、5 mg/dl、9、29、33、蛋白は460 mg/dl、205、138、162とそれぞれ変化し、6日後にはよく哺乳できるようになり、抗生物質を26日間使用して後遺症なく治癒した。この例では、TOB ははじめ12日間は6~5 mg/kg、その後14日間は4 mg/kgを投与した。起炎菌がGM 耐性の α -Streptococcus だけであったとすれば、TOB が治療に果たした役割はなかったものと推定される。副作用はまったく認められていない。

考 察

小児期の細菌感染症で現在もっとも治療上問題があるのは、新生児期や免疫抑制状態にみられるグラム陰性桿菌による感染症であろうことは前述したとおりである。そのうちで、とくに問題となるものは緑膿菌感染であろう。

TOB は、その緑膿菌に対して充分期待のもてる薬剤であるといわれている³⁾。

我々の経験した15例のうち、緑膿菌感染症は3例であったが、その効果は著効2例、有効1例で、例数は少ないが一応満足すべきものであった。

病型についてみると、対象となった幼若児において、敗血症、骨髄炎、肺炎には、TOB は2.5~3 mg/kg/日という投与量でも単独に奏効しうることが明らかになった。また、多発性毛のう炎のような浅在性の感染巣にも効果のあることが判ったが、新生児期のもっとも予後不良な感染症である髄膜炎に対しては、効果が期待できないようである。ただ、本剤は髄腔内注入可能であることが判明したので、今後、この方面からのアプローチとともに、さらに検討の余地があるであろう。さらに、投与方法の検討の問題については、噴霧の方法がある。日常臨床でよく遭遇する現象であるが、とくに気道の Carrier の状態の菌には薬剤噴霧の効果は直接的であるが、TOB でも同様のことが示された。

奇異な印象をうけたのは、黄色ブドウ球菌による膿胸で、TOB 3.3 mg/kg/日の投与にて MIC 0.78 μ g/ml の黄色ブドウ球菌を胸腔内で殺菌し得なかったことである。尿路感染症に対しては、他のどの病型よりも速効的

であるとの印象をうけた。

小児科領域では、新生児期の重症感染、それも起因菌が必ずしも単一とは限らず、また明らかでないような場合にも、対象の特殊性から、安全に使用が可能であるかということが重要な問題である。安全性の問題は投与量との関係で異なるが、我々が経験した2.5~5 mg/kg/日では重篤な副作用はみとめられなかった。しかし、尿路に奇型があった症例でBUNの上昇が一過性ではあったがみとめられたので、このような投与量でも投与に当たっては基礎疾患に留意すべきであろう。

髄膜炎および MIC 0.78 μ g/ml の黄色ブドウ球菌による膿胸および敗血症に無効であった症例なども、その病型から考えて、さらに投与量を上げるべきであったかもしれないが、この点については、副作用との関連において今後さらに検討されるべき問題であろう。

新生児を含めた乳児期に、我々がGMを使用した40例と比較して、各疾患の特殊性を考慮したとき、治癒率においては明らかな差は認められなかった。しかし、GMを含めたアミノグリコシド系抗生物質には、腎毒性および耳毒性のあることが知られているが、TOBはGMに比較してその作用は弱いといわれている⁴⁾。これらの点については、多数例での比較検討が必要であると思われる。

結 語

14例の小児に、TOB 2.5~6 mg/kg/日を筋肉内注射して、8例に有効であった。

対象とした病型は、敗血症、骨髄炎、肺炎、髄膜炎、膿胸、尿路感染症、胆道感染症、下痢症、表在性皮膚感染症であった。有効例の病原菌は、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌が主であった。

多剤耐性の黄色ブドウ球菌を保菌している1例に噴霧によって投与し、鼻咽腔から菌を消滅させることができた。

無効例中2例は、心疾患により死亡した症例で、実質的な有効率は13例中9例である。

新生児に対してもTOBは使用可能で、新生児期未熟児における1回1 mgの髄腔内注入も可能であった。全例の使用期間は5~26日間にわたったが、臨床検査値の変化は、尿路に奇型のある1例に認められた一過性のBUNの上昇だけであった。本例での使用後3~6カ月の経過をみると、少なくとも音に対する反応は通常の発達を示していると思われる。

細菌の分離同定は、九州大学中央検査部(部長:大河内一雄教授)細菌検査室の竹森紘一氏によった。ここに記して謝意を表する。

参 考 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) KOCH, K.F. & J.A. RHOADES: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 309~313, 1970
- 3) 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
- 4) BRUMMETT, R.E. ; D. HIMES, B. SAINE & J. VERNON: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. *Arch. Otolaryng.* 96: 505~512, 1972
- 5) KAPLAN, J.M.; G.H. McCRACKEN, M.L. THOMAS, L.J. HORTON & N. DAVIS: Clinical pharmacology of tobramycin in newborns. *Am. J. Dis. Child.* 125: 656~660, 1973
- 6) ROSS, S.; W. RODRIGUEZ, A. FLETCHER & W. KHAN: Evaluation of tobramycin in neonatal sepsis: a preliminary report. From the abstract of the 8th International Congress of Chemotherapy, 1974
- 7) WELLES, J.S.; J.L. EMMERSON, W.R. GIBSON, R. NICKANDER, N.V. OWEN & R.C. ANDERSON: Pre-clinical toxicology studies with tobramycin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 25: 398~409, 1973

CLINICAL TRIAL OF TOBRAMYCIN IN INFANTS

TADASU NUNOUE and NAGAHIDE GOYA

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Chief : Prof. N. GOYA)

Tobramycin, a new antibiotic, was given to 15 cases and the clinical effect was observed. These 15 cases included a child of 9 years old, four infants and ten babies under one month of age, suffering from rather severe infection except two cases of folliculitis and diarrhea. The doses of tobramycin were ranged from 2.5 to 6 mg/kg/day by intramuscular route. Inhalation was tried for one case.

Excellent or good effects were obtained in eight cases including each one case of neonatal sepsis, osteomyelitis, pyothorax, urinary tract infection, biliary tract infection and folliculitis and two cases of pneumonia. Organisms isolated from the patients were mainly gram-negative bacilli including *Pseudomonas aeruginosa*.

The bactericidal effect was not recognized as expected in a case of staphylococcal pyothorax, in spite of good sensitivity *in vitro*. In the carrier with *Staphylococcus* in nasopharyngeal area, the coccus was eradicated by means of inhalation using nebuliser. Intrathecal injection of tobramycin seems to be a method for the treatment of purulent meningitis without serious side effect. No significant side effect was observed, except a case with urinary tract infection in which blood urea nitrogen was temporarily increased. Tobramycin is considered a drug to be applicable for treatment of the infant, including low birth weight neonate with severe bacterial infection.