

外科領域における Tobramycin の基礎的、臨床的検討

柴田 清人・藤井 修 照

品川 長夫・鈴木 芳太郎

村松 泰・高岡 哲郎・内田 吉 則

名古屋市立大学第一外科学教室

(主任：柴田清人教授)

はじめに

Tobramycin (以下 TOB と略記) は、米国 Eli Lilly 社研究所にて開発された新しい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 Nebramycin と呼ばれる抗生物質混合物の Factor 6 で、1970 年 K.K. Koch らが、その化学構造とともに Tobramycin と命名したものである¹⁻³⁾、我々は塩野義製薬より本剤の提供を受け、若干の基礎的検討を行なうとともに外科的感染症に使用したので、その成績を以下に報告する。

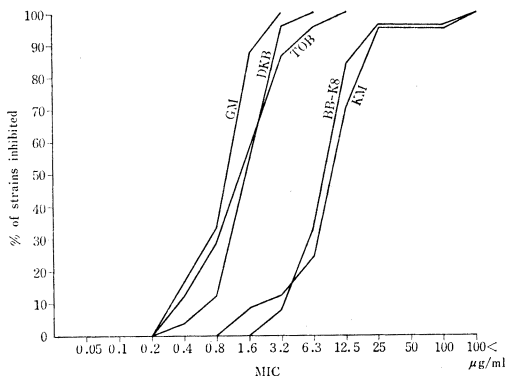
1 抗 菌 力

外科的感染症の病巣から分離された黄色ブドウ球菌 24 株、大腸菌 20 株、肺炎桿菌 19 株、変形菌 20 株、緑膿菌 25 株について、TOB, 3',4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB と略記)、Gentamicin (以下 GM と略記)、Kanamycin (以下 KM と略記)、Amikacin (以下 BB-K8 と略記) に対する感受性を日本化学療法学会標準法 (pH 7.4 Heart infusion 培地使用、接種菌量 10^8 個/ml) に準じ、最小発育阻止濃度 (MIC) をもって測定した。黄色ブドウ球菌については (Table 1, Fig. 1, 2, 3), これら 5 剤のアミノ配糖体系抗生物質はいずれも良好な感受性を示し、とくに TOB, GM, DKB の 3 剤がすぐれた感受性を示した。これらの 3 剤間では大きな差異はないが、GM が最も良好で、ついで TOB であり、TOB に

対する MIC 分布は $0.4 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ (ピーク: $1.6 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$) の範囲内であった。黄色ブドウ球菌に対する薬剤別の感受性分布累積曲線を Fig. 1 に、TOB と GM および DKB との感受性相関を Fig. 2, 3 に示したが、黄色ブドウ球菌に対する抗菌力は $\text{GM} \geq \text{TOB} \geq \text{DKB} > \text{BB-K8} \geq \text{KM}$ の順位であった。

グラム陰性桿菌に対する感受性成績を Table 2 に示した。

大腸菌 20 株に対する感受性分布は、TOB では $1.6 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内 (ピーク: $6.3 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$) であり、DKB では MIC のピークは TOB と同じく $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあるが、TOB に比較して MIC はやや高値に

Fig. 1 Cumulative curve of aminoglycosides against *St. aureus* (24 strains)Table 1 *In vitro* activity of tobramycin and other aminoglycosides against *St. aureus*

Strains	μg/ml Drugs	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	100<
<i>St. aureus</i> 24 strains	TOB				3	4	7	8	1	1				
	DKB				1	2	10	10	1					
	GM				4	4	13	3						
	BB-K8							2	6	12	3			1
	KM						2	1	3	11	6			1

[illegible]

Fig. 4 Cross resistance between tobramycin and gentamicin against *E. coli* (20 strains)

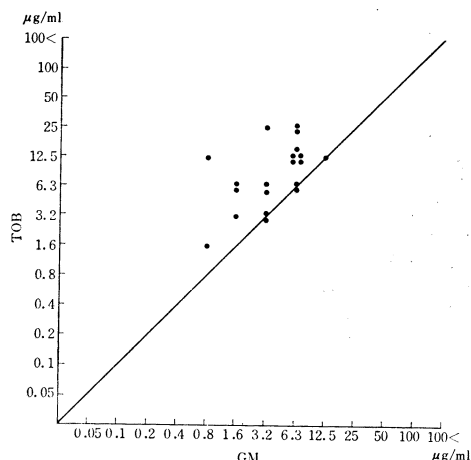


Fig. 5 Cross resistance between tobramycin and DKB against *E. coli* (20 strains)

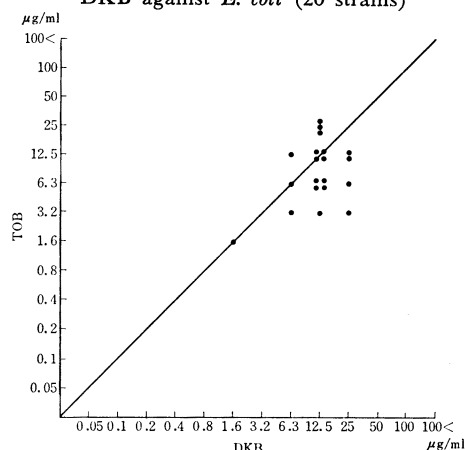
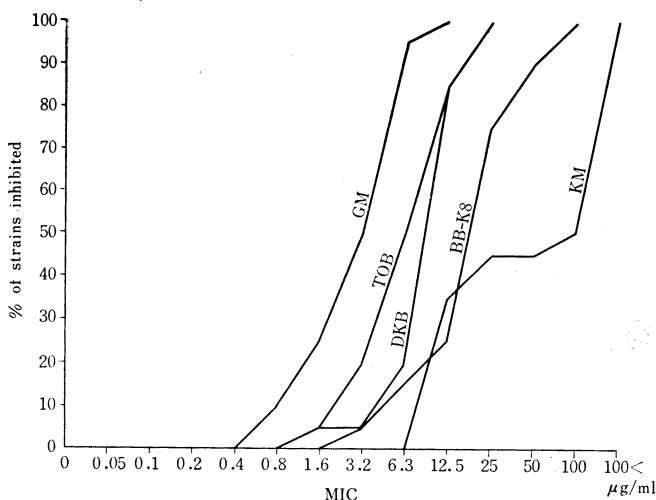


Fig. 6 Cumulative curve of aminoglycosides against *E. coli* (20 strains)



-K8>KM の順位であった (Fig. 7, 8, 9)。

肺炎桿菌19株に対しては、TOBでは全株が0.8~12.5 µg/ml に分布し、MIC のピークは 0.8 µg/ml であった。いっぽう、MIC のピークは、GM では 0.8 µg/ml, DKB では 1.6 µg/ml にあり、これら3剤間に大きな差は認められない。なお、5剤間の感受性成績を比較すると、TOB $\geq$ GM $\geq$ DKB>BB-K8>KM の順位であった (Fig. 10, 11, 12)。

緑膿菌25株に対しては、TOB では MIC のピークが 0.8 µg/ml にあり、試験株のすべてが 3.2 µg/ml か、またはそれ以下に分布するという良好な感受性を示した。これに対して、DKB では 0.8~12.5 µg/ml (ピーク: 1.6 µg/ml), GM では 6.3 µg/ml 以下 (ピーク: 3.2 µg/ml) の分布を示し、緑膿菌に対して TOB が最もすぐれた感受性を示した。なお、5剤間の緑膿菌に対する感受性は、TOB>DKB>GM>BB-K8>KM の順位であった (Fig. 13, 14, 15)。

以上の成績から、TOB の感受性を評価すると、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対して TOB は良好な感受性を示し、試験した全株を通じて MIC が 50 µg/ml またはそれ以上を示す株はまったく認められなかった。特徴的なことは、緑膿菌に対する TOB の抗菌力は、他のアミノ配糖体抗生物質に比較して最もすぐれていることであり、試験株の25株がすべて 3.2 µg/ml またはそれ以下の MIC を示した。

2. 吸 収, 排 泄

TOB の体液中濃度の測定は、枯草菌 PCI-219株を検定菌とする薄層カップ法により、その生物学的力価を測

Fig. 7 Cross resistance between tobramycin and gentamicin against *Proteus* species (20 strains)

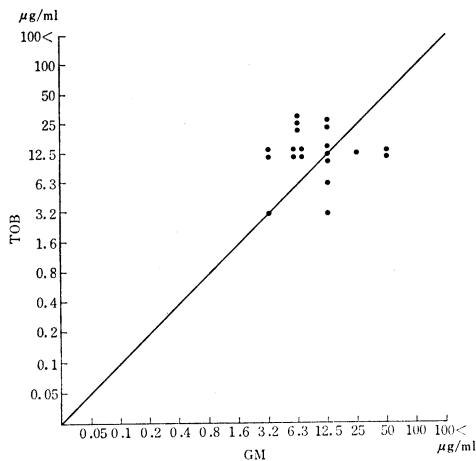


Fig. 8 Cross resistance between tobramycin and DKB against *Proteus* species (20 strains)

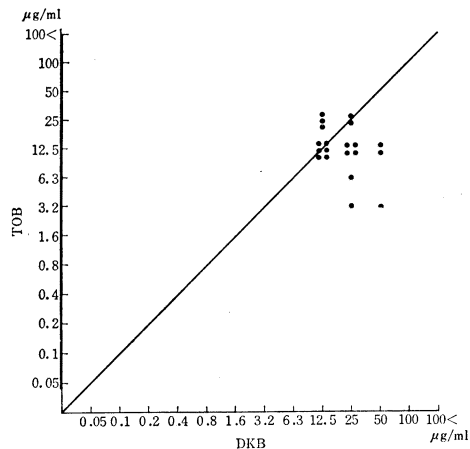


Fig. 9 Cumulative curve of aminoglycosides against *Proteus* species (20 strains)

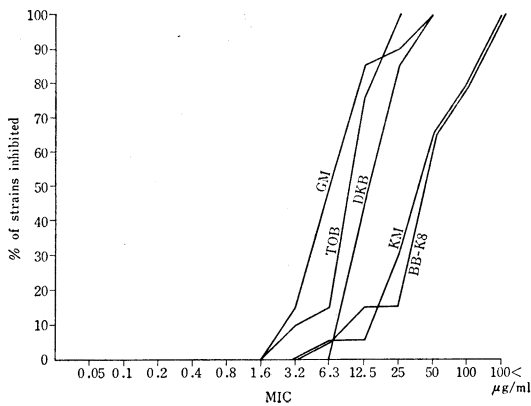


Fig. 10 Cross resistance between tobramycin and gentamicin against *Klebsiella* (19 strains)

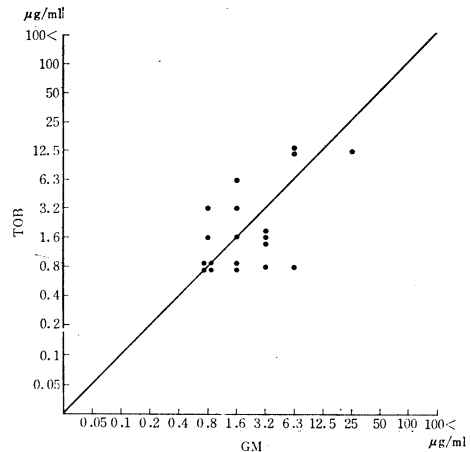


Fig. 11 Cross resistance between tobramycin and DKB against *Klebsiella* (19 strains)

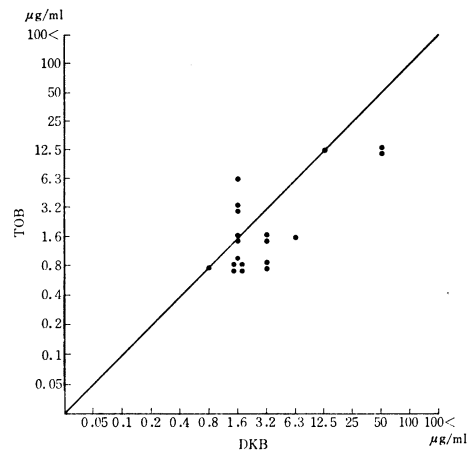


Fig. 12 Cumulative curve of aminoglycosides against *Klebsiella* (19 strains)

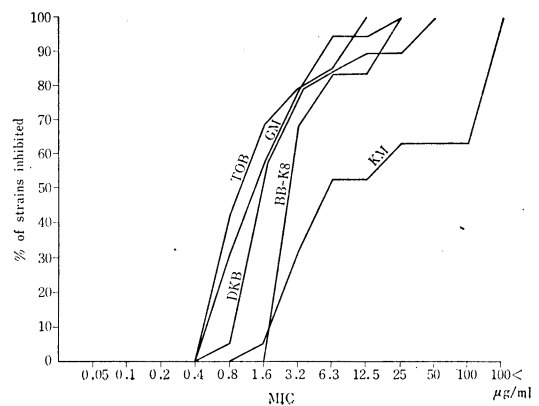


Fig. 13 Cross resistance between tobramycin and gentamicin against *Pseudomonas* (25 strains)

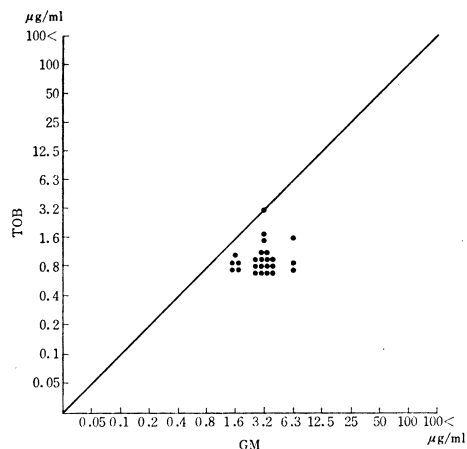


Fig. 14 Cross resistance between tobramycin and DKB against *Pseudomonas* (25 strains)

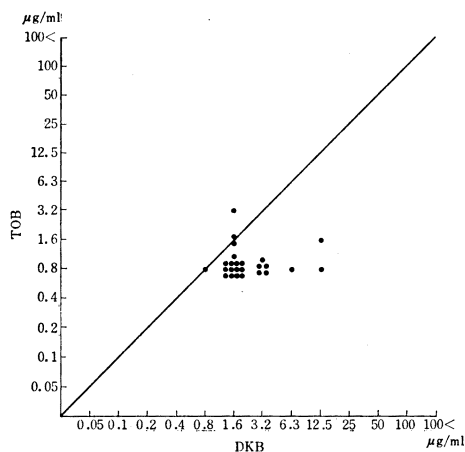
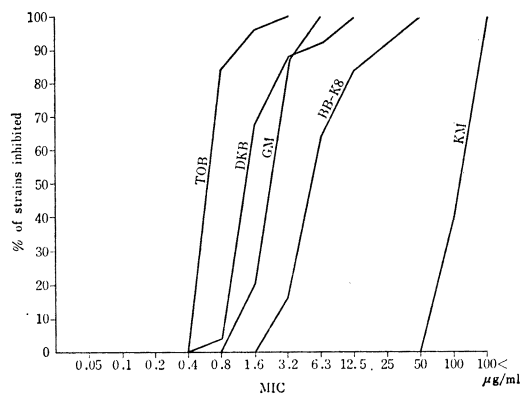


Fig. 15 Cumulative curve of aminoglycosides against *Pseudomonas* (25 strains)



定した。使用培地は Heart infusion 培地 (pH 8.0) であり、予備拡散 2 時間、37℃-18 時間培養後に判定を行なった。TOB の標準曲線は、ヒト血清とモニタールでは大きな差は認められないが、Phosphate buffer

Fig. 16 Tobramycin Standard Curves, *B. subtilis* PCI 219, 10^5 /ml, Cup plate method

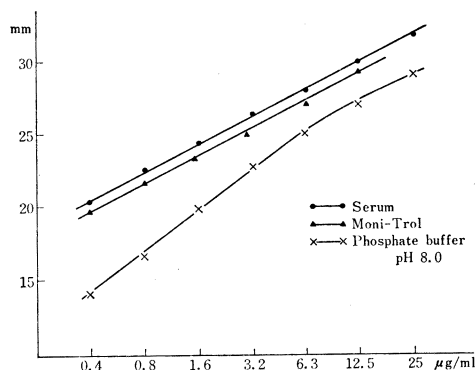
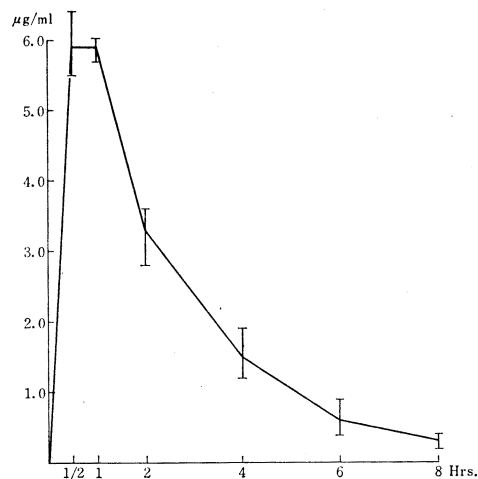


Table 3 Blood levels of tobramycin after intramuscular administration of 1.5 mg/kg

Hours	½	1	2	4	6	8
Case No.						
H.R.	5.5 µg/ml	6.1	3.4	1.5	0.4	0.2
I.M.	5.9	5.7	2.8	1.2	0.5	0.2
K.K.	6.4	5.9	3.6	1.9	0.9	0.4
Mean	5.9	5.9	3.3	1.5	0.6	0.3

Fig. 17 Blood levels of tobramycin after intramuscular administration of 1.5 mg/kg (Average of 3 adult volunteers)



(pH 8.0) では阻止円がやや小さくなっている (Fig. 16)。今回の TOB の血中濃度の測定には、標準曲線にヒト血清希釈を用い、尿中濃度の測定には Phosphate buffer (pH 8.0) 希釈を用いた。

健康成人男子 3 名に本剤の 1.5 mg/kg を 1 回筋注した場合の平均血中濃度は、筋注後 30 分で 5.9, 1 時間で 5.9, 2 時間で 3.3, 4 時間で 1.5, 6 時間で 0.6, 8 時間で 0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 3, Fig. 17)。血中濃度のピーク値は、筋注後 30 分ないし 1 時間にえられ、その後は比較的すみやかに血中濃度は減少している。

尿中には、筋注後 0～4 時間内に平均 52.1% が排泄され、そのときの尿中濃度は 94～196 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後の尿中排泄率は、4～8 時間では平均 13.5%, 8

～12 時間では 5.1% であり、12 時間までの総排泄率は平均 70.7% であった (Table 4, Fig. 18)。

3. 臨床成績

各種の外科的感染症 26 症例に本剤を使用した (Table 5)。

対象疾患の内訳は、軟部組織の急性化膿性感染症が 6 例 (いずれも軟部組織感染症としては重症例) であり、その他の 20 例は、主として術後に発症した重症感染症で、創感染、肺炎、胆道炎、感染性瘻孔などであった。患者年齢は、生後 9 日より 75 才までの広範囲にわたっており、性別には男性 16 例、女性 10 例であった。本剤の投与方法は、すべて 1 日 1～2～3 回の筋注投与を行なったが、症例 14 の直腸癌術後創感染の症例には局所洗滌にて使用した。投与期間は 4～20 日間にわたったが、8～13 日間投与の症例が多かった。

効果判定基準は、〔1〕著効とは、3 日以内に主要症状の大部分が消失したもの、〔2〕有効とは、5 日以内に主要症状の 1 つ以上が消失したもの、〔3〕やや有効とは、5 日以内に主要症状の 1 つ以上が緩解したもの、〔4〕無効とは、5 日以上経過しても全く不変あるいは増悪したものとした。

26 例での臨床効果は、著効 1 例、有効 15 例、やや有効 6 例、無効 4 例であり、有効率は 61.5%, やや有効も含めた有効率は 84.6% であった。

それぞれの症例から検出された分離菌を菌種別にみると、緑膿菌による感染あるいは緑膿菌が関与した混合感染が 9 例とその大部分を占め、これら 9 例中 8 例に有効な臨床的効果が認められた。なお、これらの緑膿菌のうち、TOB に対する感受性が測定された株では、いずれも 3.2 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の MIC 値を示した。

無効 4 例のうち、2 例は原因菌が不明であった。残りの 2 例では、1 例は黄色ブドウ球菌による頸部の蜂窩織炎で、TOB に対する MIC は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と良好であったが、TOB 投与量が 1.7 mg/kg/day とやや低用量であったことが無効の原因ではないかと推察できる症例である。他の 1 例は、大腸菌、肺炎桿菌および緑膿菌の混合感染で、5.2 mg/kg/day の投与にもかかわらず無効であった胆道腫瘍に伴った胆管炎であった。

軟部組織の感染症 6 例および創感染の 3 例においては、おおむね本剤の効果は良好と考えられた。術後肺炎の 2 例では、とくに有効であったことが印象的であった。

直腸癌術後の会陰部の創感染 4 例においても、起炎菌の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い値であったが、局所洗滌の併用などにて良好な成績を収めた。なお、局所

Table 4 Urinary excretion of tobramycin after intramuscular administration of 1.5 mg/kg

Hours		0～4	4～8	8～12	0～12
Case No.	$\mu\text{g/ml}$	94	41	25	69.8 mg (66.5 %)
	ml	540	350	185	
	mg	50.8	14.4	4.6	
I.M.	$\mu\text{g/ml}$	196	53	19.5	63.7 mg (70.8 %)
	ml	250	210	185	
	mg	49.0	11.1	3.6	
K.K.	$\mu\text{g/ml}$	166	74	47	67.2 mg (74.7 %)
	ml	290	175	130	
	mg	48.1	13.0	6.1	

Fig. 18 Urinary recovery of tobramycin after intramuscular administration of 1.5 mg/kg (Average of 3 adult volunteers)

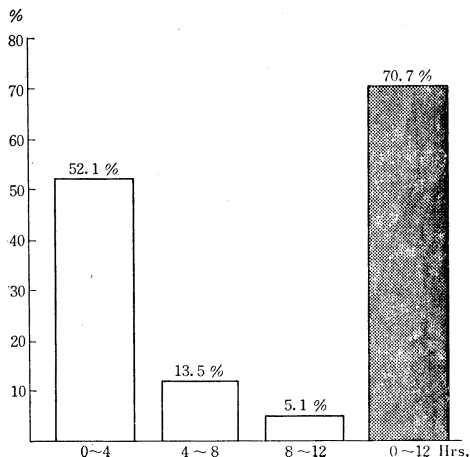
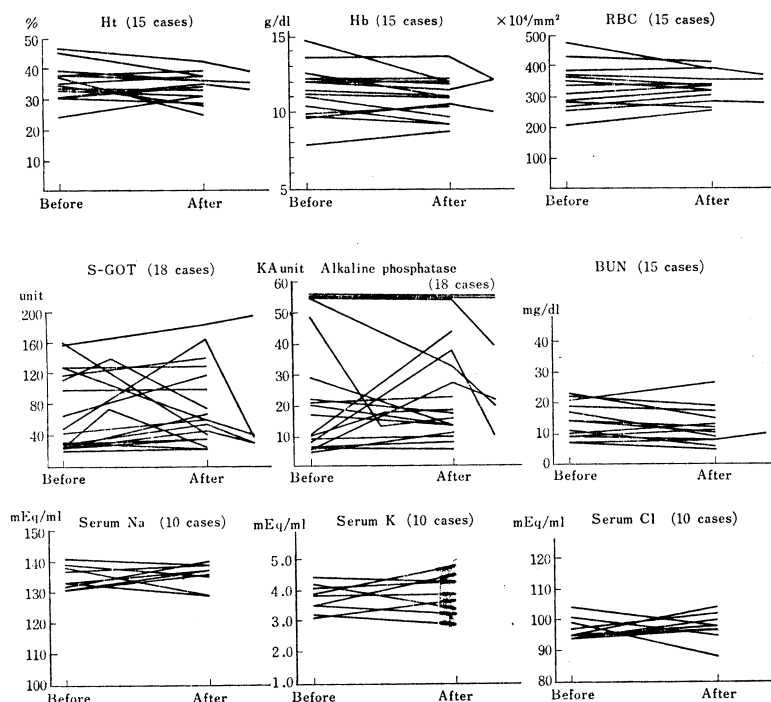


Table 5 Clinical results with tobramycin

Case	Age (yrs.)	Sex	Disease	Complicating infection	Organisms detected	Sensitivity	Single dose (mg)	TOB dose			Effective-ness	Side effect	Remarks
								No. daily	mg/kg/day	Days			
1 T.Y.	64	♀	Phlegmon		<i>Staph. aureus</i>	TOB 0.4 µg/ml KM (+++)	80	1	1.7	13	Poor	None	
2 U.T.	9 days	♀	Subcutaneous abscess		<i>Staph. aureus</i> <i>Prot. mirabilis</i>	TOB 0.8 µg/ml TOB 6.3 µg/ml	5	2	3.2	16	Good	None	Incision
3 M.K.	41	♂	Periproctal abscess				80	1	1.4	8	Good	None	
4 Y.M.	9 m	♀	Lymphadenitis purulenta acuta		Negative		25	1	2.8	4	Good	None	Incision
5 M.S.	3	♂	Parotitis purulenta acuta				40	1	2.9	6	Good	None	
6 M.T.	38	♂	Pericostal abscess		<i>Acinetobacter</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	KM(-), GM(+++) TOB 3.2 µg/ml GM (+++)	80	1	1.4	20	Moderate	GOT↑	SBPC 10 g/day
7 S.I.	38	♀	Cancer of stomach	Wound infection	<i>E. coli</i>	TOB 1.6 µg/ml KM(+++), GM(+++)	80	2	4.1	9	Moderate	None	Serum hepatitis
8 S.H.	58	♂	Cancer of stomach	Wound infection	<i>Ps. aeruginosa</i>	TOB 0.8 µg/ml KM(++), GM(+++)	80	2	4.1	9	Good	None	
9 Y.Y.	4	♀	Perforated peritonitis	Wound infection	<i>Ps. aeruginosa</i>	KM(-), GM(+++)	20	2	3.1	8	Good	None	
10 Y.K.	55	♂	Cholechocho-lithiasis	Pneumonia			80	2	2.9	8	Excellent	None	Intrahepatic cholestasis
11 K.A.	60	♂	Cancer of esophagus	Pneumonia	<i>Serratia</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	KM(+++), GM(+++) KM(+), GM(+++)	80	2	3.3	20	Good	None	
12 U.O.	68	♂	Ileus (cancer of stomach)	Infected fistula	<i>Klebsiella</i>	TOB 3.2 µg/ml KM(-), GM(+++)	80	1	2.5	12	Moderate	BUN↑	

13	Y.S.	49	♂	Cancer of rectum	Wound infection			80	1	1.5	12	Moderate	None	
14	T.Y.	48	♂	Cancer of rectum	Wound infection	<i>Acinetobacter</i>	TOB 12.5 µg/ml SM(-), GM(+++)	80	2	2.7	6	Good	None	TOB given topically
15	H.N.	48	♂	Cancer of rectum	Wound infection	<i>Ps. aeruginosa</i>	TOB 3.2 µg/ml KM(-), GM(+++)	80	1	1.2	18	Good	None	
16	H.N.	48	♂	Cancer of rectum	Wound infection	<i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Prot. mirabilis</i>	TOB 6.3 µg/ml TOB 1.6 µg/ml TOB 12.5 µg/ml	80	2	2.5	10	Good	None	Serum hepatitis
17	G.I.	75	♂	Cancer of common bile duct	Cholangitis	<i>Alcaligenes liquefaciens</i>	TOB 0.8 µg/ml KM(+++), GM(+++)	80	2	3.5	5	Moderate	None	
18	Z.H.	62	♂	Cancer of common bile duct	Cholangitis			80	1	1.4	9	Poor	None	
19	S.K.	64	♀	Cancer of common bile duct	Cholangitis	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	KM(-) TOB 3.2 µg/ml TOB 0.8 µg/ml	80	3	5.2	11	Poor	None	
20	K.H.	40	♀	Cancer of common bile duct	Cholangitis	<i>Klebsiella</i>	TOB 1.6 µg/ml KM(+++), GM(+++)	80	2	2.8	9	Good	None	
21	T.M.	67	♂	Cancer of pancreas	Cholangitis			80	2	3.8	13	Good	None	
22	K.U.	63	♀	Cancer of gall bladder	Cholangitis			80	2	3.6	11	Poor	None	
23	S.Y.	40	♂	Intrahepatic stone	Infected fistula	<i>Klebsiella</i>	KM(+++), GM(+++)	80	2	3.6	13	Moderate	None	
24	S.H.	64	♂	Intrahepatic stone	Infected fistula	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	KM(-), GM(+++) KM(+), GM(+++) KM(+++), GM(+++)	80	2	3.8	6	Good	None	
25	K.S.	55	♀	Choledochal cyst	Retrograde infection	<i>Ps. aeruginosa</i>	TOB 0.8 µg/ml KM(-), GM(+++)	80	2	3.3	10	Good	None	
26	E.S.	4 m	♀	Congenital biliary atresia	Retrograde infection			10	2	3.9	18	Good	None	

Fig. 19 Clinical laboratory findings in patients treated with tobramycin



洗滌には 100~200 $\mu\text{g/ml}$ の水溶液を使用したか、局所に対する副作用は認められなかった。

胆道系の感染症10例に使用した結果は、有効5例、やや有効2例、無効3例であり、比較的無効例が多かった。この無効3例は、いずれも悪性腫瘍を基礎疾患とした症例であり、我々は、現時点でこのような重症例の治療に化学療法の限界を感じるものである。したがって、TOB がこれらの疾患に対して良好な臨床効果をあげなかったからといって、本剤は胆道感染症の治療に不適当とするにはあてはまらないと考える。すなわち、胆道感染症に対して、胆汁中移行の良好な抗生剤を使用することが大切ではあるが、本剤の胆汁中移行は他のアミノ配糖体系抗生剤と同じく不良であっても、起炎菌に対する抗菌力がすぐれているということでその欠点を補っており、我々は、本剤も胆道感染症の治療に使用しうる抗生剤であろうと考える。

本剤の投与方法は、症例14の1例を除く全例が筋注投与であり、投与量は 1~2 mg/kg/day が6例、2~3 mg/kg/day が7例、3~4 mg/kg/day が10例、4 mg/kg/day 以上が3例であった。無効例4例のうち、2例は 1~2 mg/kg/day であったことから、本剤の投与量としては 2~4 mg/kg/day が通常量と考えられた。重症例に対しては、さらに増量する必要もあると考えられる

が、今後の検討が必要であろう。

本剤投与による副作用として、臨床検査所見の異常をみた症例が2例あった。すなわち、症例6では TOB 1回 80 mg 筋注と SBPC 10 g 点滴静注の併用により、GOT が投与前24単位であったものが、投与中66単位、投与終了3日目で67単位に上昇した。本症例のその他の検血、肝機能、腎機能などには異常は認められず、上昇した GOT は投与終了後2週間で正常値に回復した。GOT の上昇は、SBPC の大量投与にても起こり得るものであり、本剤との因果関係は明らかでないが、副作用としてあげた。

他の1例の症例12は、胃腫瘍再発によるイレウスの症例であるが、本剤投与前の検査所見では BUN 21, GOT 162単位、Alkaline phosphatase 29.2 KA単位といずれも高値であったが、本剤1日1回 80 mg (2.5 mg/kg/day) を12日間投与したところ、BUN は27と上昇した。しかし、GOT は43単位、Alkaline phosphatase は13.8 KA単位と低下していた。本症例は BUN 軽度上昇時に本剤を使用し、軽度の BUN 上昇をみたものであるが、投与終了後に BUN は正常に回復した。

本剤投与による副作用と考えられるものは、上記の2例のみであった。

その他の症例においては、アレルギーやその他の副作用

用は認められず、胆道系の悪性腫瘍などの基礎疾患（胆道系の悪性腫瘍6例、肝内結石症2例、総胆管囊腫と先天性胆道閉塞症の各1例、血清肝炎2例、薬剤性胆胆汁うつ滞症1例）による肝機能、腎機能などの変動をのぞけば、本剤投与前後の検血、肝機能、腎機能などの調査を行なった範囲での諸検査において特記すべき変動は認められなかった（Fig. 19）。

なお、前庭・聴力機能におよぼす影響を問診により調査したが、異常は認められなかった。

結 語

外科病巣分離菌に対する TOB の抗菌力を DKB, GM, BB-K8 および KM と比較検討した。緑膿菌に対しては、TOB は、アミノ配糖体系抗生物質のうちで最も良好な感受性を示し、試験菌株のすべてが $3.2 \mu\text{g/ml}$ かまたはそれ以下で発育阻止された。

大腸菌、変形菌、肺炎桿菌についても TOB は良好な感受性を示し、黄色ブドウ球菌に対しても同様であった。全試験菌株を通じて、TOB では MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ かまたはそれ以上の耐性株はみられなかった。なお、TOB の抗菌力は、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌のいずれにおいても KM よりもすぐれ、KM 耐性菌に抗菌力を示した。

TOB 筋注による吸収は良好で、 1.5 mg/kg 筋注で平均 $5.9 \mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度がえられ、尿中には筋注後4時間までに52.1%、12時間までに70.7%が回収された。

臨床的には、26例の主として重症感染症に使用し、著効1例、有効15例、やや有効6例、無効4例で、有効率は61.5%、やや有効をも含めた有効率は84.6%の結果をえた。

本剤投与によると考えられる副作用が、2例にみられ

た。1例は BUN の軽度上昇であったが、すでに軽度の腎障害をともなっていた症例であり、他の1例は GOT の上昇をみたが、SBPC の大量投与が併用された症例であり、いずれも明らかに本剤による副作用とは断定できないものであると考えられた。その他の症例においては、血液像、肝機能、腎機能などに異常は認められず、問診による前庭・聴力機能にも異常を認めなかった。

参 考 文 献

- 1) DAMASO, D.; *et al.*: Study on *in vitro* activity of the antibiotics tobramycin and gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains J. Antibiotics 26: 233, 1973
- 2) KARNEY, W.; *et al.*: Comparison of five aminocyclitol antibiotics *in vitro* against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas*. Antimicrob. Agents & Chemother. 3: 338, 1973
- 3) RIES, K.; *et al.*: *In vitro* evaluation of a new aminoglycoside derivative of kanamycin, a comparison with tobramycin and gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemother. 3: 532, 1973
- 4) 柴田清人, ほか: Gentamicin の外科領域における基礎的並びに臨床的研究. Chemotherapy 15: 373, 1967
- 5) 柴田清人, ほか: 外科領域における抗生物質療法の実際. 外科診療 16: 389, 1974
- 6) 柴田清人, ほか: 外科領域における 3',4'-dideoxykanamycin B (DKB) の基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy 22: 876, 1974
- 7) 柴田清人, ほか: 外科領域における Amikacin (BB-K8) の基礎的ならびに臨床的検討. Jap. J. Antibiotics 27 (5): 625, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN IN SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, MICHITERU FUJII, NAGAO SHINAGAWA, YOSHITARO SUZUKI,
TORU MURAMATSU, TETSURO TAKAOKA and YOSHINORI UCHIDA
First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine
(Director: Prof. KIYOHITO SHIBATA)

Antibacterial activity of tobramycin was tested against various organisms isolated clinically in surgical field.

Tobramycin showed better sensitivity against *Pseudomonas aeruginosa* than other aminoglycosides tested, and it showed also a good sensitivity against *Staphylococcus aureus* and other gram negative rods of *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus* sp.

After intramuscular administration of 1.5 mg/kg of tobramycin to adult volunteers, average peak blood level of 5.0 $\mu\text{g/ml}$ was obtained after 30 minutes to 1 hour and 70.7% of the dose was recovered in the urine during 12 hours.

Tobramycin was administered to 26 cases of severe infections in surgical field, and clinical response was excellent in 1 case, good in 15 cases, moderate in 6 cases and poor in 4 cases. Each one case of increase of BUN or GOT was observed, but it was considered to be not due to the administration of tobramycin. No other side effect or adverse reaction was observed.