

内科領域における Gentamicin の使用経験

中川圭一・庄司文久

東京共済病院内科

小泉忠弘

東京大学医学部第四内科

Gentamicin(以下 GM と略す)は米国シェリング社研究所において開発された *Micromonospora purpurea* の産生する多糖類の新抗生物質である。その抗菌スペクトルは広範囲でグラム陰性、陽性の病原菌に対し有効であり、殊に *Pseudomonas*, *Proteus* に対しても強力な抗菌作用があるのが特徴である。

われわれは GM を数例の感染症に使用する機会を得、また GM の吸収、排泄、副作用等についても若干の検討を行なつたので、これらの成績について報告する。

I. 臨床成績(表1)

GM 投与例は6例で、その臨床成績の概略は表1に示す如くである。投与法は1回40mg または80mg を12時間毎に筋注した。以下症例についてのべてみよう。

症例1 K.T. 25歳♂ 胆のう摘出後の胆管炎

昭和40年7月胆石症のため胆のう摘出術を施行。昭和41年5月から右上腹部のいたみ、重圧感のため41年5月8日再度入院。

入院後胆汁培養にて *E. coli* (++) であつたので、CP 1g 静注6日間、CP 1.5g 経口投与12日間、KM 1日2g 筋注20日間、Aminosidin 1日1g 15日間投与したが、*E. coli* (-) とならず、8月11日からGM 1日80mg 10日間、つづけて1日160mg 7日間投与したが胆汁中の *E. coli* は消失しなかつた。本例の *E.*

coli は数回の検査で GM その他の抗生剤にもほとんど感受性であつた。

症例2 H.W. 55歳♀ 胆のう摘出後の胆管炎

昭和40年10月頃から上腹部痛 41年4月19日右上腹部痛、発熱を主訴として入院、胆汁培養で *E. coli* (++) であつたので CP 1.5g 8日間、TC 1.5g 1月間投与したが *E. coli* 消失せず、5月29日から GM 1日160mg 7日間投与したが *E. coli* は消失しなかつた。

本例は胃透視の目的で服用せしめたバリウムが十二指腸開口部から総輸胆管に逆流していくのがみられた。また総輸胆管がX線像で著しく拡張していたことから十二指腸開口部の Insufficiency があり、腸液が逆流し感染にさらされていた難治な症例であることが判つた。

症例3 T.A. 53歳♀ 脳卒中、左片まひ、慢性腎盂膀胱炎

昭和41年5月9日脳卒中発作を起し、その後意識喪失のまま経過、5月13日持続留置カテーテル施行、5月29日頃から *Pseudomonas* による敗血症を合併、KM, TC, CER, CL 等を使用し6月10日には血液培養陰性となる。

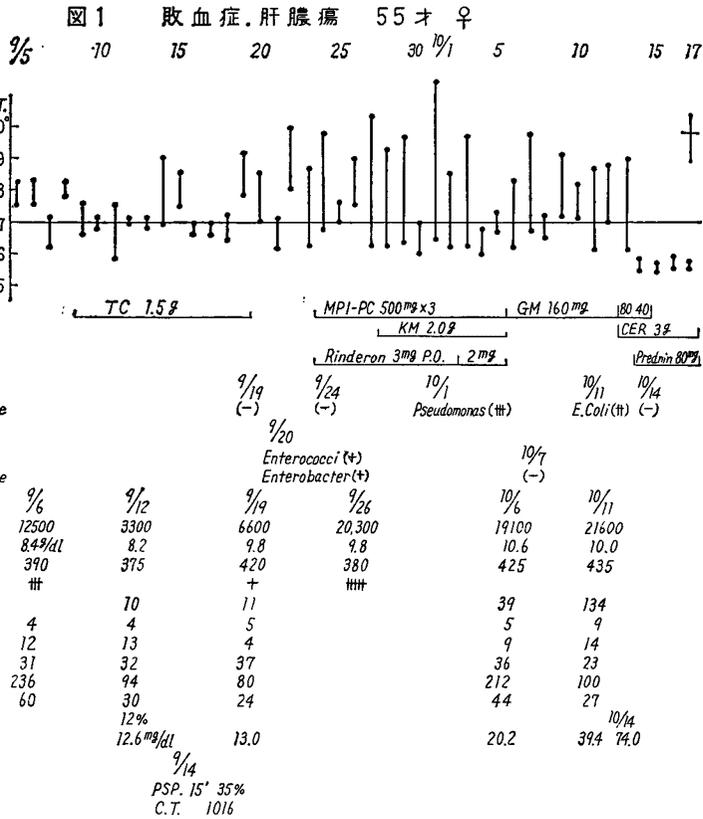
しかし発熱つづき尿培養で *Proteus* (++) となつたので6月20日から GM 1日80mg 7日間使用したところ下熱傾向がみられ、尿中 *Proteus* 減少し、*E. coli* が交代して現れたが、白血球の核左方移動が改善されたので一応有効と判定した。

症例4 M.M. 55歳♀ 敗血症、肝膿瘍(図1)

昭和41年8月27日発熱、9月5日入院。既往症として昭和35年3月胃潰瘍にて胃切除術施行。その後時々発熱、黄疸の起ることがあつた。入院後の経過は図1にみる始くである。入院時の主症状は発熱、貧血、白血球増多、alkali-phosphatase の上昇であつた。9月13日十二指腸ゾンデによる胆汁採取に失敗す。9月19日、9

表1 GM 使用症例

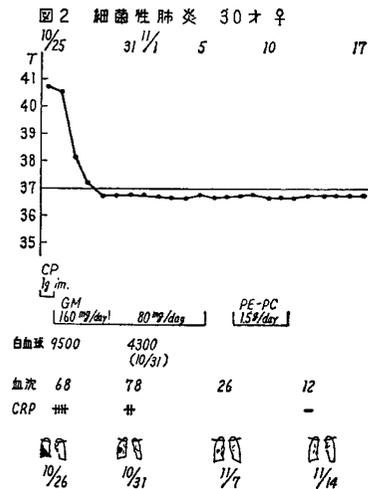
症例	年齢	性別	診断名	起炎菌	投与量(mg)	投与期間(日)	総投与量(mg)	効果
1. K.T.	25	♂	胆のう摘出後の胆管炎	<i>E. coli</i>	80 160	10 7	1,920	-
2. H.W.	55	♀	胆のう摘出後の胆管炎	<i>E. coli</i>	160	7	1,120	-
3. T.A.	53	♀	慢性腎盂膀胱炎 左片麻痺	<i>Proteus</i>	80	7	560	+
4. M.M.	55	♀	敗血症 肝膿瘍	<i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i>	160 80 40	7 1 1	1,240	+
5. T.K.	30	♀	細菌性肺炎	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria</i>	160 80	4 7	1,200	+
6. Y.T.	24	♀	慢性胆のう炎	<i>Pseudomonas</i>	80	7	560	+



月 24 日と 2 回血液培養 (-) であったが、9 月下旬から黄疸現れ、10 月 1 日血液培養で *Pseudomonas* (卅)、10 月 7 日から GM 1 日 160 mg 7 日間投与したところ 10 月 11 日には血液培養で *E. coli* (卅) となり、10 月 5 日頃から黄疸増強、腹水貯溜、浮腫出現、10 月 5 日 BUN 20.2 mg/dl から 10 月 11 日 39.4 mg/dl と上昇し、ほとんど無尿状態となったので 10 月 14 日には GM 80 mg、翌 10 月 15 日には GM 40 mg 投与で中止した。10 月 14 日の血液培養では菌 (-) となったが、全身状態悪化し 10 月 17 日に死亡した。

剖検所見。肝は腫脹し黄疸強く多発性の膿瘍があり、胆管の拡張および急性胆管炎と胆汁塞栓が随処にみられた。また肉眼的にも組織学的にも胆汁性肝硬変症の所見を呈した。胆のうは萎縮し、胆のう内に胆汁貯溜し、胆砂が含まれていたが胆石はなかった。腎は黄疸色が強く皮質、髄質ともに混濁腫脹が強く、組織学的には糸球体の細胞浸潤はなく主部尿管の変性、壊死が著しくビリルビン円柱も随処にみられた。脾は髄様赤色に腫脹し充血した濾泡は極度に増加し感染脾の所見を呈した。

従って本例は長期に経過した慢性胆のう炎の粘膜壁に decubital の化膿性炎を併発し、逆行性に胆管炎が続発して肝内に多数の膿瘍をつくり、これが原因で敗血症を



惹起したものと解釈される。なお貧血の原因についてはさらに検討を加える予定である。

以上の発病機序から腎所見を検討してみると抗生物質投与による腎障害とは考え難く、むしろ高度黄疸による腎障害と考えるべきものと思われる。なお剖検時の肝内胆汁培養では *Pseudomonas* は検出されず *Proetus retigeri* および *E.coli* が検出された。

GM の本例に対する効果は厳密に判定すれば無効ともいえるが、一応 *Pseudomonas*, *E.coli* による敗血症を抑制しえたと考えたのでやや有効と判断した。

症例 5 T.K. 30 歳 ♀ 細菌性肺炎 (図 2)

昭和 41 年 10 月 18 日発病、体温 40°C、咳嗽、喀痰、右胸痛を訴え、10 月 25 日入院。図 2 に示す如く入院翌日より GM 1 日 160 mg 投与したところ翌日から下熱しはじめ順調な経過をとり 10 月 17 日に全治退院した。

症例 6 Y.T. 24 歳 ♀ 慢性胆のう炎

昭和 41 年 4 月頃から時々心窩部痛、8 月頃から発熱、悪心を伴なうことが時々あった。41 年 10 月下旬再び心窩部痛を訴え 10 月 29 日に入院。入院時右上腹部に圧痛あるも抵抗、腫瘍、デファンスはなく、胆のう造影で胆のうはほとんどうづらず、11 月 2 日胆汁培養で *Pseudomonas* (卅) 11 月 8 日から GM 1 日 80 mg 7 日間投与したところ胆汁培養で菌陰性となる。同時に右上腹部の圧痛軽減す。

本例は細菌学的にも臨床的にも有効であったので表 1 において効果卅とした。

以上の 6 例がわれわれの経験例であるが、細菌学的にも臨床的にも治癒と認められたものは症例 5, 6 の 2 例のみで他の有効例は細菌学的あるいは臨床的のいずれか一方有効と思われた症例であった。また症例 1 から 4 までは Primary の感染症ではなく原病があつて、それに合併した感染症であり、いずれも宿主側の条件の悪い難治の感染症であった。これに反し症例 5 は Primary の素直な感染症であったためか著効を呈した。これらの成績から GM の有効性は 1 日 80 mg~160 mg で十分發揮し得るものと考えられる。

II. 副作用 (表 2)

GM は長期間投与により腎障害、聴力障害 (前庭機能障害) がくることが報告されている。われわれの経験例においては腎障害、肝障害を中心として副作用を検討したので、それらの成績についてのべてみよう。

1) 腎に対する副作用

GM 投与前後における尿所見、BUN についてみると表 2 に示す如くである。尿所見については症例 4 以外はその前後に変化がなかつた。GM 投与後 BUN の上昇したものは症例 3, 4 である。症例 3 は GM 投与中大量のアミノ酸を投与しており、また肝障害もあつたことから BUN の上昇をきたしたものであり、GM の Nephrotoxicity によるものではなかつたと判断した。

症例 4 における BUN の著しい上昇は無尿に近い状態になつたため当然のことと思われ、前述の如く黄疸性腎症の結果と考えられた。

従つて純粹に GM による副作用としての腎障害を發

表 2

症 例	BUN		Alkali-pH		GOT		GPT	
	前	後	前	後	前	後	前	後
1. K. T.	18.0	15.7	5	5	61	38	17	10
2. H. W.	23.2	13.3						
3. T. A.	19	26	27	52	170	140	210	230
4. M. M.	20.2	74.0	36	23	212	100	44	27
5. T. K.	14.8	15.0	5	6	22	16	6	2
6. Y. K.			4	6	26	28	10	12

表 3 GM 筋注後の血中濃度

40 mg 筋注例	症 例	体重 (kg)	病 名	血中濃度測定時間				
				1	2	3	6	12
筋注例	1. 25歳♂	48	胆 管 炎	1.1	0.78	0.5	0.35	0.2
	2. 31歳♀	45.5	ノイローゼ	1.65	0.7	0.49	0.31	0.31
80 mg 筋注例	3. 24歳♂	54	胃 潰 瘍	3.6	1.9	1.4	0.43	0.25

表 4 *Pseudomonas* 20 株の各種薬剤感受性

	MIC (mcg/ml)									
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥100
GM	3	2	7	5	2					
TC								7	12	1
KM							3	4	5	8
CL						1	4	15		
AMS								5	3	12

Heart-Infusion 寒天培地 (pH 7.4±0.2) 使用

表 5 *E. coli* 30 株の各種薬剤感受性

	MIC(mcg/ml)									
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥100
GM		9	21							
TC									1	24
CP					5	4				22
KM				5	4	4				
SM					22	3				25
AB-PC					4	1	13	12	3	1
CL						1	25	5		
CER				18	11		1			
AMS						22	8			

Heart-Infusion 寒天培地 (pH 7.4±0.2) 使用

表 6 *Staphylococcus aureus* 50 株の各種薬剤感受性

	MIC(mcg/ml)										
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
PCG		4	1	3	1	19	4	3	5	4	6
TC	2	2	27							11	8
CP					5	38	1		4	2	
EM	34					2	1	1		2	10
SM			30	1	2				6	6	5
AMS				30	15	1				4	
MPI-PC	13	35	1	1							
GM	46	4									

Heart-Infusion 寒天培地 (pH 7.4±0.2)

現したものはなかつたことになる。

2) 肝に対する影響

GM の肝に及ぼす影響を投与前後の Alkaliphosphatase (Alkali-P と略す) と GOT, GPT について検討した。投与後 Alkali-P の増量したものは症例 3 であり、本例は投与前から既に高値を示し、同時に Transaminase も高値を示していたことから細胆管性肝炎を起こしていたものと考えられる。GM の投与で Alkali-P は増加したものの、その後の経過においては漸次低下し Transaminase も正常値となつた。

従つて本例の如く最初から肝障害のあるものに対しては有害な作用を及ぼすことも考えられるので、長期投与することは避けるべきであろう。

症例 4 は前述の如く胆汁性肝硬変症、肝内胆管炎の著明なものがあつたので Alkali-P は高値を示したが GM により細菌感染が抑制されたためか投与後においては Alkali-P, Transaminase とともに減少した。

3) 聴力障害

聴力検査をオーディオメーターにより GM 投与前後に

検査したものは症例 1 のみであつたが 17 日間 1920 mg 投与したにも拘らず聴力検査に異常はなく、また前庭機能障害らしきものを自覚的に訴えなかつた。他の症例においても聴力障害を訴えたものは 1 例もなかつた。

以上の結果から、われわれの少数例の経験ではあるが、GM 1 日量 80 mg ~160 mg で 1~2 週投与では肝、腎、聴力等にはほとんど影響がないものとみて差しつかえないと思われる。ただし投与前にこれら臓器に異常のあるものに対しては投与をさけるか慎重に投与すべきであろう。

III. 血中濃度および尿中排泄率 (表 3)

GM 筋注時の血中濃度および尿中濃度を鳥居、川上重層法 (試験菌株、昭和医大中央細菌室分与の霊菌) によつて測定した。

40 mg 1 回筋注では表 3 にみる如く最高 1.65 mcg/ml で比較的 Peak は低い、その持続は良好であつた。80 mg 投与のものでは 40 mg に比し 2 倍以上の高値を示したが、同一症例ではなく、例数も少ないので、80 mg 投与がすべて 40 mg 投与の 2 倍の Peak

を示すとは結論しえない。

尿中排泄率は筋注後 12 時間まで 4 例について測定したが、その成績は 60%~109% で平均 80% の良好な排泄率を示した。

IV. *Pseudomonas*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* の GM に対する感受性 (表 4, 5, 6)

当院中央細菌検査室で病的材料から分離した *Pseudomonas*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* の GM に対する感受性を他剤と比較してみた。

表 4 にある如く *Pseudomonas* 20 株に対してはすべて 3.2 mcg/ml 以下の MIC を示し *Pseudomonas* に対しては現在までに出現したいずれの抗生剤よりもはるかにすぐれた高度の感受性を示した。また *E. coli* 30 株、*Staphylococcus aureus* 50 株に対しても他剤に比し最もすぐれた感受性を示した (表 5, 6)。なお表中 AMS とあるは Aminosidin である。

む す び

GM を 6 例の内科領域の感染症に 1 日 80 mg または 160 mg, 7 日~17 日間使用し、有効 2 例、やや有効 2

例、無効2例の結果を得た。これらの症例中4例は宿主に原病がありその合併症としてきた感染症で難治の部類に属するものであつたことから、GMの臨床効果は比較的満足すべきものであつた。

GM投与による副作用は上記の投与方法では健常臓器に対してはほとんど無視して差しつかえないものと思われる。

血中濃度はあまり高く昇らないが、尿中排泄率はきわめて良好であつた。

Pseudomonas, *E. coli*, *Staphylococcus aureus* の GM に対する感受性はきわめてすぐれておるので、GMの適応症は一応 *Pseudomonas*, *Proteus* の如き Gram (-) 桿菌による難治の感染症が対象となると思われるが、*Staphylococcus aureus* の如き Gram (+) 球菌感染症

に対してもその治療効果を検討する必要がある。

参考文献

- 1) BULGER, R. J. *et al.*: Laboratory and clinical studies of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Annals of Internal Medicine* 59 (5): 593~604, 1963
- 2) WEINSTEIN, M. J. *et al.*: Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. *Antimicrob. Agents & Chemo.* 1~7, 1963
- 3) SWEDLER, D. R. *et al.*: Laboratory and clinical studies of gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemo.* 157~160, 1963
- 4) RABINOVICH, S. *et al.*: Preliminary report on *in vitro* and clinical studies with gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemo.* 164~168, 1963

CLINICAL EXPERIENCE OF GENTAMICIN IN INTERNAL MEDICINE

KEIICHI NAKAGAWA, FUMIHISA SHOJI

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

TADAHIRO KOIZUMI

The Fourth Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
University of Tokyo

GM administered to 6 cases of infections in internal medicine in a dose of 80 mg or 160 mg daily for 7 to 17 days was found effective in 2 cases, fair in 2, and ineffective in 2. This was a satisfactory experience, since 4 of the 6 cases had the infections as refractory complications.

The above mentioned dosage produced no particular side effect. In any case that has renal or hepatic abnormality before its administration, GM will have to be used with care.

Blood GM levels were determined in 3 cases. The maximal level following intramuscular injection of 40 mg was 1.65 mcg/ml at one hour after injection, after 80 mg/kg 3.6 mcg/ml.

Urinary excretion was determined in 4 cases. The excretion until 12 hours after administration ranged from 60 to 109%, an average of 80%.

Our clinically isolated strains of *Pseudomonas*, *Esch. coli*, and *Staph. aureus* all showed higher sensitivity to GM than to the other antibiotics comparatively examined.