

Gentamicin の基礎的臨牀的研究

大久保 滉・藤本安男・岡本緩子・東田次郎

福田佳助・高橋博子・影山テル

関西医大第一内科

緒 言

Gram 陰性桿菌，殊に緑膿菌に強力に作用すると期待されている新抗生物質 Gentamicin (以下 GM と略す) について，以下の実験を行なったので報告する。

(1) 関西医大微生物学教室保存の *Pseudomonas aeruginosa* 50 株について，GM の最小発育阻止濃度について，ブイオン希釈法，普通寒天及びペプトン寒天希釈法ならびにディスク法によつて測定し比較検討した。また GM と Kanamycin, Kasugamycin 及び Colistin との併用による最小発育阻止濃度の変化をみた。

(2) GM を健康成人に投与して，その血中濃度並びに尿中排泄についてみた。

(3) GM をラットに筋注した場合の，各臓器内濃度について実験した。また臓器エマルジョンによる GM 力価の変化をみた。

(4) 家兎に GM を投与時の胆汁内排泄について実験した。

(5) 内科的な感染症で，主として *Pseudomonas* 感染症に GM を使用した。その臨牀効果を述べる。

尚，抗生物質の濃度の測定は枯草菌 PCI 219 株を用いる帯培養法によつた。

感受性検査成績

ブイオン希釈法，普通寒天培地平板希釈法及びペプトン寒天平板希釈法による MIC 測定の結果は，第1図，第2図の通りである。各法とも2倍希釈系列で100 mcg/ml より0.2 mcg/ml まで，菌は *Pseudomonas aeruginosa* 保存株の普通ブイオン18時間培養菌液を生食水で約10倍に希釈したもの1白金耳を用いた。

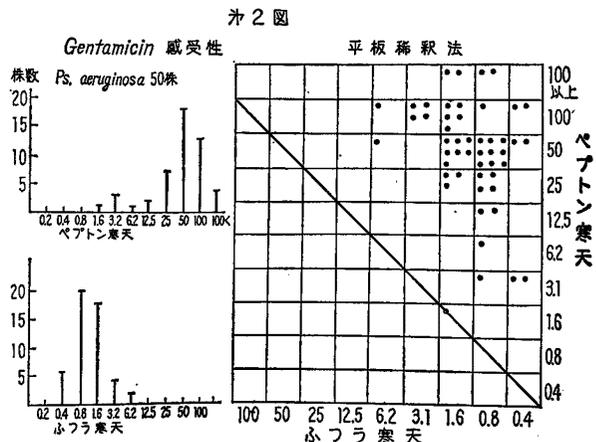
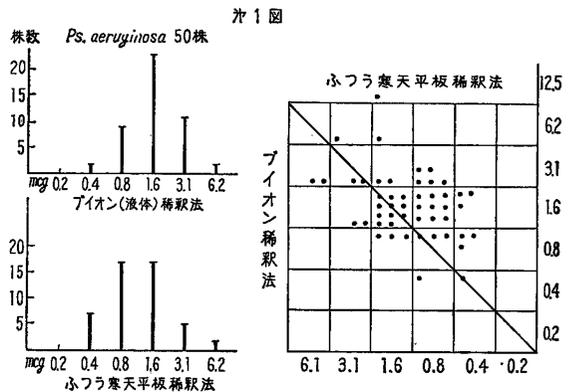
ブイオン希釈法では1.6 mcg/ml が最も多く，普通寒天平板希釈法では0.8~1.6 mcg/ml が最も多く，両法による結果はほぼ一致する。ところがペプトン寒天平板希釈法では最小発育阻止濃度は極めて高く，50 mcg/ml が最も多く，ペプトン寒天法と普通寒天法では MIC に大きな差がでることがわかつた。

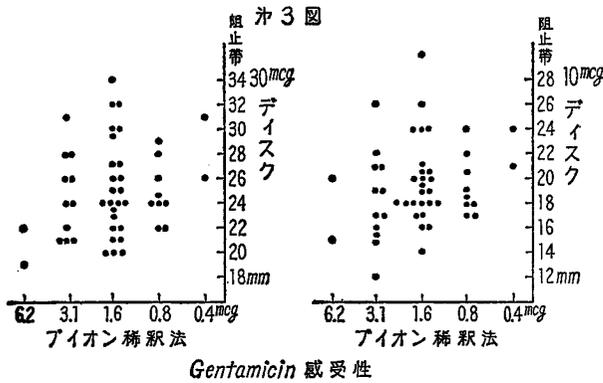
次に以上の結果と，30 mcg, 10 mcg, 5 mcg 及び 2 mcg のディスクの結果との比較であるが，ディスク法による阻止帯直径と MIC を比較する

と，第3図，第4図，第5図，第6図の如くなる。ブイオン希釈法よりは寒天平板希釈法のほうがディスク法との相関がよく，とくに 2 mcg のディスクがもつともよく平行する。これは1つには被験緑膿菌の MIC が 0.8~1.6 mcg/ml と言う低濃度にあることにもよるものと思われる。本来ディスク法の阻止帯直径から MIC を出す事には色々問題があり，ディスク法については更に検討を要すると考えている。

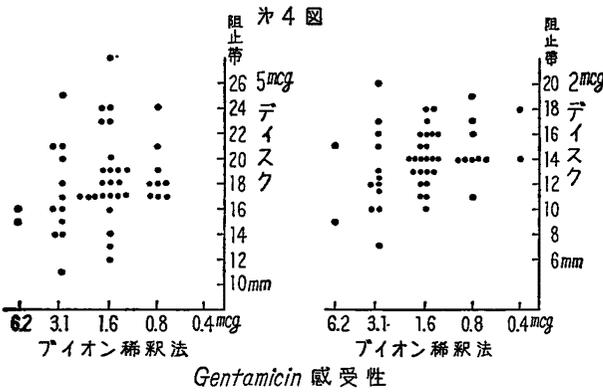
次に GM と Colistin の MIC について，ブイオン法と寒天平板法によつて比較すると，ブイオン法では GM と Colistin の MIC は一般に近似した値を示すが，寒天平板希釈法では両者は近似せず，Colistin のほうが感受性が低い(第7図)。

次に GM と他の抗生物質を等量混じた場合の GM の感受性の変化は第8図の如くで，上述の条件の下では，GM は Kanamycin と Colistin, 特に前者との間に多

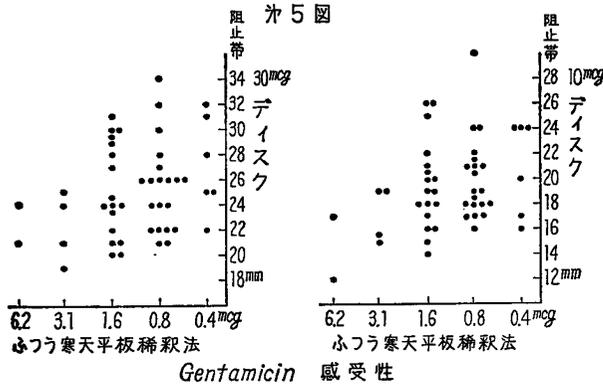




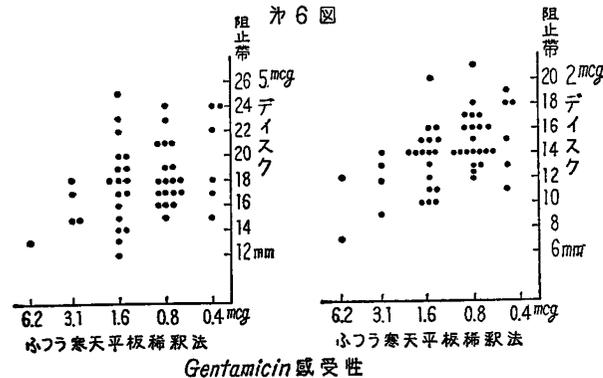
Gentamicin 感受性



Gentamicin 感受性



Gentamicin 感受性



Gentamicin 感受性

第1表 ラット臓器エマルジョンによる影響

臓器	計算値	
	4 mcg	40 mcg
肝	0.82	11.2
脾	1.15	17.1
腎	1.35	21.4
肺	1.40	22.2
筋	1.38	11.6
脳	1.60	15.7
血液	2.70	21.5

20% エマルジョン, 1群3匹平均 (mcg/ml)

第2表 臓器内濃度
ラット 167 mcg/g i.m. 2匹1群

	1/2 時	1 時	3 時	6 時
肝	65	29	5	7
脾	195	93	33	15
腎	2740	5150	2500	265
肺	325	700	235	20
筋	80	58	25	0
脳	12.5	10	2.2	0
血液	440	500	358	10.5

mcg/g

第3表 胆汁内排泄(家兎)

50 mg/kg i.v. 例

	15 分	30 "	45 "	60 "	75 "	90 "
血液	45	32	11	27	16	10
胆汁	14	38	8.4	30	15	11

90分胆嚢内胆汁 43 mcg/ml

90分肝内濃度 3.5 "

90分胆嚢壁内濃度 0 "

10 mg/kg i.v. 例

	15 分	30 "	45 "	60 "	75 "	90 "
血液	45	25	16	14	10.5	9
胆汁	16	13	17	35	26	16

90分胆嚢内胆汁 16.0 mcg/ml

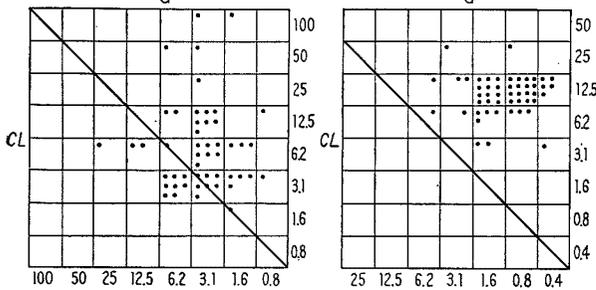
90分肝内濃度 0.52 "

90分胆嚢壁内濃度 1.0 "

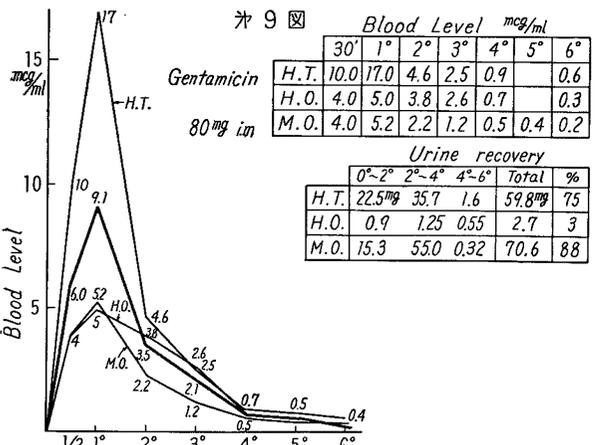
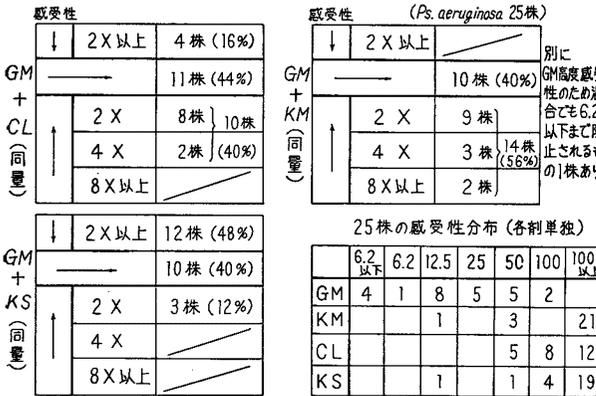
カ7図 感受性
Gentamicin Colistin

パイオン稀釈法

小つう寒天平板稀釈法



カ8図 Gentamicin 感受性が他剤と併用のばあい上下する程度



少の協力作用があるようである。GM に Kasugamycin を混じると逆に低下する傾向がある。

血中濃度並びに尿中排泄

健康成人3例に夫々1回 40 mg 及び 80 mg を筋注した場合の血中濃度並びに尿中排泄は第9図、第10図の如くである。個人差が相当あるが、平均値では80 mg 1回でピークは1時間目にあり、30分 で 6 mcg/ml, 1時間 9.1 mcg/ml, 2時間 3.5 mcg/ml, 3時間 2.1 mcg/ml,

4時間 0.7 mcg/ml である。尿中には6時間で3~88%を回収した。1回 40 mg ではピークはやはり1時間目で、30分 で 4.4 mcg/ml, 1時間 8.1 mcg/ml, 2時間 2.4 mcg/ml, 3時間 1.9 mcg/ml, 4時間 0.9 mcg/ml, 5時間 0.2 mcg/ml であつた。尿中には、6時間で20~90%を回収した。

なお、腎盂腎炎患者に、毎12時 80 mg 筋注中の血中濃度は、1時間 13 mcg/ml, 2時間 7 mcg/ml, 4時間 1.1 mcg/ml, 12時間 0.25 mcg/ml であつた。また尿中に12時間で124 mg を排泄していた。

ラットにおける臓器内濃度

先ずラットの各臓器のエマルジョンによるGMの力価の低下率をみた。各臓器エマルジョン希釈によるGMの力価が、4 mcg 及び 40 mcg/ml になるように作製した場合の、GMの実測値の平均は第1表の如くである。力価は約1/3に低下するが、特に肝臓による低下が著しい。次にラットに167 mcg/g を筋注した場合の、各臓器内のGM濃度を1/2時より6時間目までの推移をみると、その平均値は第2表の如くなる。これは、上に述べた各臓器エマルジョンによるGM力価の低下率から、実測値を補正している。この第2表の結果は、同量投与した場合のStreptomycinの各臓器内濃度分布によく似ている。即ち腎が極めて高く、血液、肺がこれにつき、肝臓は低い。

家兎胆汁内排泄

家兎の総胆管にビニールチューブを入れて胆汁を採取する方法により、胆汁及び、胆嚢内胆汁、胆嚢壁内及び肝臓内のGM濃度をみた(第3表)。

家兎に50 mg/kg 及び 10 mg/kg を静注した。GMの血中濃度は徐々に低下するとは逆に、胆汁中濃度は上昇し、1時~1時間30分後には血中濃度に等しいか或は越える。肝臓内濃度は、ラットの実験と同じく低値である。胆嚢壁中も低値である。

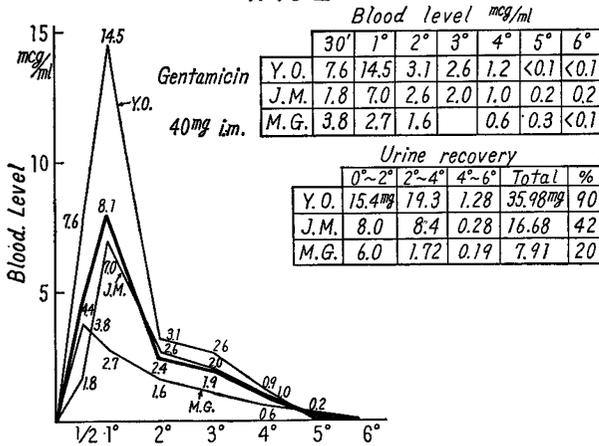
臨床使用成績

第1例 男 62歳

病名：肺結核兼膿胸

胸腔穿刺液中に初期に結核菌を認め、局所にStreptomycinを注入し菌は消失したが、発熱あり、PAS, INHの内服の他にChloramphenicol, Tetracyclinを併用したが、発熱がとれずおよそ38°Cの発熱あり、胸腔内膿中にPseudomonas aeruginosaを証明した。本菌のGMに対する感受性は普通寒天平板稀釈で0.4 mcg/ml

図 10



であった。よつて GM 1日 40 mg を局所に注入したところ、同日より解熱し、約 1 週間平熱となり、一見有効と考えられたが、再び体温上昇し、胸腔穿刺液中に *Pseudomonas aeruginosa* の再出現をみた。よつて Colistin に代えて経過を観察中であるが、GM は合計 17 日間 680 mg を使用した。

第 2 例 女 19 歳
病名：肺炎

左下肺野に陰影あり、喀痰中の菌は、種々の抗生物質の使用により *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* と変つた。此の間、*Pseudomonas* の時に GM を 1日 40 mg 7 日間用いたが、喀痰中から *Pseudomonas* が消失したが、臨牀的改善は認められず、無効であった。GM 使用前後の尿、腎機能、肝機能は共に正常

であり、聴力障害もみられなかつた。なお本例の *Pseudomonas aeruginosa* の GM に対する感受性は普通寒天平板希釈法で 0.2 mcg/ml であつた。

第 3 例 女 38 歳
病名：胆石症

十二指腸ゾンデで *Pseudomonas* を認めたので 1日 80 mg~40 mg を 10 日間使用したが、使用中にかかわらず、十二指腸ゾンデによる胆汁中の *Pseudomonas* は消失せず、臨牀所見も改善しなかつた。GM 使用前後の肝機能は共に異常なかつた。なお注射局所の疼痛、発赤を訴えた。

第 4 例 女 27 歳
病名：腎盂腎炎

起炎菌は *E. coli* であるが、1日 80 mg を 4 日間投与したが、発熱その他の所見全く改善をみず無効であつた。Sigamycin で治癒した。本例も注射局所の疼痛、発赤、腫張を訴えた。

結 語

- (1) 50 株の *Pseudomonas aeruginosa* の GM に対する感受性を、ブイオン希釈法、普通寒天平板希釈法、ペプトン寒天平板希釈法及びディスク法で測定し、種々検討した。
 - (2) GM を健康人に投与し、血中濃度並びに尿中排泄をみた。また連続投与中の腎盂腎炎例についても同様測定した。
 - (3) GM の家兎に於ける胆汁内排泄並びに、ラットに於ける臓器内濃度を時間的に測定した。
- 本剤は Streptomycin に似た体内分布を示す。
- (4) *Pseudomonas* 感染症 3 例、大腸菌感染症 1 例に使用した結果を述べた。

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON GENTAMICIN

HIROSHI OKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO, ZIRO TSUKADA,
KASUKE TUKUDA, HIROKO TAKAHASHI & TERU KAGEYAMA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical
School, Osaka

- 1) Fifty strains of *Pseudomonas aeruginosa* were examined for GM sensitivity by the bouillon dilution method, ordinary agar plate dilution method, peptone agar plate dilution method and disk method.
- 2) Blood levels and concentrations in the urine were determined following the administration of GM to healthy subjects. Similar determinations were done in the cases of pyelonephritis getting GM continually.
- 3) Excretion of GM into the bile in the rabbit and the tissue levels of GM in the rat were determined as a function of time. The *in vivo* distribution of GM was found similar to that of streptomycin.
- 4) Results of the use of GM on 3 cases of *Pseudomonas* infection and 1 case of *E. coli* infection are narrated.