

## Gentamicin による Gram 陰性桿菌感染症の治療

大阪府立病院 立花暉夫・秋田芳弥・荒武和彦・広岡 茂

内 科

小 林 芳 夫

外 科

沢 田 信 敬・小坂田与志夫

耳 鼻 科

大阪大学医学部 第三内科 螺 良 英 郎

Gentamicin は Schering 社の WEINSTEIN ら<sup>1,2)</sup>により発見された新種の *Micromonospora* により産生される塩基性水溶性の新抗生物質であり、その構造に deoxystreptamine を有している。その緑膿菌、変形菌を含む種々の Gram 陰性桿菌および Gram 陽性球菌（主として *Staphylo. aureus*）の保存株、患者分離株に対する *in vitro* 抗菌力<sup>1-12)</sup>が確認され、Gentamicin 耐性については、*in vitro* でそれらの菌の耐性獲得は緩やかであり<sup>2,5,7,8,9)</sup>一方他の deoxystreptamine を有する抗生物質との交叉耐性について検討がなされている<sup>2,10)</sup>。

また *in vivo* 抗菌力すなわち上記の菌によるマウス実験的感染症に対する有効性が確認され実験動物やひとにおいて筋注された Gentamicin が活性型で尿中に大量排泄され<sup>1,4,9)</sup>血清蛋白結合は低く 30% 程度である<sup>9)</sup>とされている。更に、ひとの Gram 陰性桿菌感染症（主として尿路感染症）に対するすぐれた治療効果が<sup>6-13)</sup>報告されている。

われわれは、患者分離の緑膿菌に対する Gentamicin の *in vitro* 感性を他剤感性と比較検討し、更に少数例ではあるが、各科領域での Gram 陰性桿菌感染症を

Gentamicin で治療した成績をここに発表する。

## I. 基礎的検討

当病院内検で分離した *Pseudomonas aeruginosa* 50 株の Gentamicin に対する *in vitro* 感受性を 3 濃度ディスク法でミュラー ヒントン培地を用いて検討した成績は、図 1 の如く、30% は 2 mcg/ml に感性、55% は 10 mcg/ml に感性、30 mcg/ml では 100% 感性を示した。同時に検討した他剤感受性と比較すると、第 1 図に示す如く、Polymyxin B, Colistin, Kasugamycin にまさる感受性を示している。但し、Kasugamycin は 0.5% peptone 寒天培地使用系列希釈法による成績であり、他の薬剤は、Gentamicin を除いてミュラー ヒントン培地使用 1 濃度ディスク法による成績である。なお新抗生物質 Kasugamycin に対する緑膿菌の *in vitro* 感受性および Kasugamycin 感受性と臨床効果の関係については、堂野前ら<sup>14)</sup>により検討されている。

## II. 臨床的検討

## (1) 治療成績

最近われわれが経験した Gram 陰性桿菌感染症 7 例を Gentamicin で治療した成績の概要を述べると表 1 の如くである。以下各症例について略述する。

症例 1 *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus* の混合感染症例であつたが、広範囲の大腿部化膿巣より切開排膿により、多量の緑色調、濃厚な膿汁を認めた。Gentamicin 投与後、緑色調の排膿減少し、10 日後膿培養にて *Ps. aeruginosa* 消失す。更に 2 週後排膿全く消失す。

症例 2 症例 1 と同様の *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus* の混合感染症例であり、Gentamicin 投与開始後切開排膿部よりの緑色調の膿汁は減少傾向を示し、投与 2 週後 *Ps. aeruginosa* のみ検出、投与 4 週後分泌物より *Ps. aeruginosa* も検出せず、膿汁消失し、切開創は治癒所見を示すに至つた。

上記 2 症例共 Gentamicin 治療前後で、尿所見、血液像、肝機能(黄疸指数, GPT)、腎機能(BUN)に異常を認めず、治療後の audiogram も正常であつた。

症例 3 鼓室成形術後の術創感染であり Gentamicin

図 1 *Ps. aeruginosa* の感受性分布 (50 株)

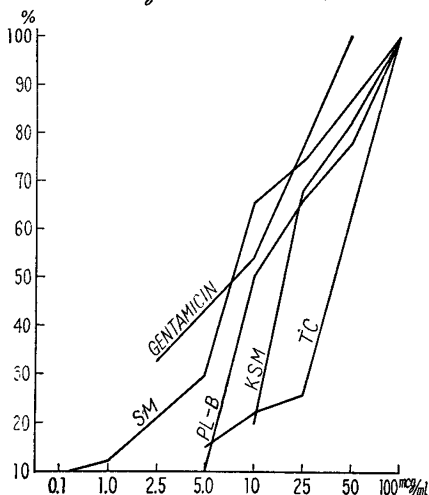


表 1 Gentamicin による Gram 陰性桿菌感染症の治療成績

症 例	年 齢	性	病 名	検査材料	分離菌	GM 感性	GM 投与 方法				臨床効果	副作用
							方 法	1 日量 (mg)	日 数	併用薬剤		
1	64	女	左大腿部蜂窩織炎兼左膝関節炎	膿	<i>Ps. aerug. St. aur.</i>	卅	筋注	40×2	21日	なし	卅	—
2	68	男	左臀部大腿部兼化膿症腰椎骨折	膿	<i>Ps. aerug. St. aur.</i>	卅	筋注	40×2	30日	なし	卅	—
3	41	男	左真珠腫性中耳炎術創感染	耳漏	<i>Ps. aerug.</i>	卅	筋注点耳 (2%)	40×2 1 回/日	30日 30日	なし	卅	—
4	61	女	左上顎癌手術術創感染	膿	<i>Ps. aerug.</i>	卅	筋注	40×2	20日	なし	+	—
5	63	男	慢性膀胱炎兼椎弓切術後腰痛症	尿	<i>Ps. aerug. St. aur.</i>	卅	筋注	40×2	30日	なし	卅	—
6	72	女	膀胱炎兼脳卒中	尿	<i>Kleb. pneum.</i>	卅	筋注	40×2	7日	なし	卅	—
7	70	男	前立腺膿瘍	尿	<i>Prot. vulg.</i>	+	筋注	40×2	3日	なし	卅	—

卅 : 2 mcg/ml 感性, 卅 : 10 mcg/ml 感性, + : 30 mcg/ml 感性

投与 12 日目より耳漏減少するもなお緑色調残存し, 18 日目緑色調減少, 23 日目緑色調全くなし, 26 日目 *Ps. aeruginosa* 消失す。

症例 4 左上顎癌手術後の術創感染であり, Gentamicin 投与開始 2 週後より緑色調減少, 分泌物も減少, 3 週後分泌物殆ど消失するもなお緑膿菌検出す。

上記 2 症例とも Gentamicin 治療前後で, 尿所見, 血液像, 肝機能 (黄疸指数, GPT), 腎機能 (BUN) などに異常を認めなかつた。

症例 5 膀胱頸部狭窄症にて尿路感染を合併す。蛋白尿, 尿沈渣にて白血球多数, 尿定量培養にて  $10 \times 10^7$ /ml, Gentamicin 投与開始 2 週後および 3 週後なお尿沈渣にて白血球多数, 尿定量培養にて  $36 \times 10^6$ /ml および  $50 \times 10^6$ /ml 投与 4 週後蛋白尿消失。尿沈渣にて白血球著明減少し, 尿培養にて *Ps. aeruginosa* 消失す。

症例 6 脳卒中後臥床中尿路感染症併発。Gentamicin 投与開始時, 白血球数 12350 尿定量培養にて  $20 \times 10^7$ /ml 投与 1 週後白血球数 7400, 尿定量培養にて菌検出せず, 細菌尿消失をみた。

症例 7 前立腺膿瘍にて手術後膿尿あり, 尿培養にて *Proteus vulgaris* 検出。尿定量培養にて  $10 \times 10^7$ /ml, Gentamicin 投与 3 日後膿尿消失し, 尿培養にて細菌を認めず。

## (2) 副作用

以上 7 症例中 6 症例は全身の投与 (筋注) 例。1 例は局所的投与 (点耳) 併用例であり Gentamicin 投与期間は 2 例は 1 週間以内, 他の 5 例は 3 週より 30 日にもおよんだ。症例は少ないが, 少くともわれわれの症例で

は, 何らの自覚的, 他覚的副作用はなく, 上述の如く異常な検査所見も認めなかつた。

## (3) 臨床効果と患者分離 Gram 陰性桿菌の Gentamicin 感性との関係

以上の臨床例は何れも Gram 陰性桿菌単独および Gram 陽性球菌との混合感染例である。内訳は, *Ps. aeruginosa* 単独感染 2 例, *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus* 混合感染 3 例, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* 単独感染各 1 例である。各症例より分離せる Gram 陰性桿菌の Gentamicin ディスク感性は 2 mcg/ml 感性 4 株, 10 mcg/ml 感性 2 株, 30 mcg/ml 感性 1 株であつたが, 各症例とも臨床的, 細菌学的に良好な治療成績を示し, 症例 4 (上顎癌手術後の術創感染例) を除いては, 各症例とも病巣より菌の消失を認めた。

## III. 結 論

1. 最近分離せる *Ps. aeruginosa* 50 株のディスク法による Gentamicin 感性は 2 mcg/ml 感性 30%, 10 mcg/ml 感性 55%, 30 mcg/ml 感性 100% であつた。

2. 各科領域での Gram 陰性桿菌単独感染および陽性球菌との混合感染症例, 計 7 例に Gentamicin を全身的, 局所的に投与して, 投与した全例に諸症状および検査所見の改善を認め, 良好な治療効果を得た。

3. Gentamicin 投与期間は, 1 週間以内より 1 カ月におよんだが, 特に自他覚的に副作用は認めず, 検査所見にも異常所見を認めなかつた。

4. 以上の成績より Gentamicin は *Ps. aeruginosa* その他の Gram 陰性桿菌感染症に対し, 有効な 1 新抗生物質であると考えられる。

本論文の要旨は昭和 41 年 12 月, 第 14 回日本化学療法学会中日本支部総会において発表された。

# 文 献

- 1) WEINSTEIN, M.J. *et al.*: Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora*. J. Med. Chem., 6: 463~464, 1963
- 2) WEINSTEIN, M.J. *et al.*: Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1~7, 1963
- 3) WHITE, A.. *In vitro* activity of gentamicin. *Ibid*, 17~19, 1963
- 4) BLACK, J. *et al.*: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Ibid*, 138~147, 1963
- 5) RUBENIS, M. *et al.*: Laboratory studies on gentamicin. *Ibid*, 153~156, 1963
- 6) SWEEDLER, D.R. *et al.*: Laboratory and clinical studies of gentamicin. *Ibid*, 157~160, 1963
- 7) GRABER, C.D. *et al.*: *In vitro* sensitivity of bacterial flora from burned patients to gentamicin sulfate. *Ibid*, 161~163, 1963
- 8) RABINOVICH, S. *et al.*: Preliminary report on *in vitro* and clinical studies with gentamicin. *Ibid*, 164~168, 1963
- 9) BULGER, R.J. *et al.*: Laboratory and clinical studies of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. Ann. Int. Med., 59 (5), 593~604, 1963
- 10) KLEIN, J.O., EICKHOFF, T.C. & FINLAND, M.: Gentamicin; activity *in vitro* and observations in 26 patients. Amer. J. Med. Sci., 248, 528~544, 1964
- 11) JAO, R.L. & JACKSON, G.G.: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. J. A. M. A., 189(11), 817~822, 1964
- 12) BRAYTON, R.G. & LOURIA, D.B.: Gentamicin in gram-negative urinary and pulmonary infections. Arch. Int. Med. 114, 205~212, 1964
- 13) JAO, R.L. & JACKSON, G.G.: Clinical experience with gentamicin in gram-negative infections. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 148~152, 1963
- 14) 堂野前維摩郷, 立花暉夫, 秋田芳弥, 広岡茂, 小出鈴三, 鈴木一三九, 西昭, 松永喬, 小坂田与志夫, 沢田信敬, 小林芳夫: Kasugamycin による各種緑膿菌感染症の治療. J. Antibiotics, Ser. B 20 (3): 175~178, 1967

## TREATMENT OF GRAM NEGATIVE ROD INFECTIONS WITH GENTAMICIN

TERUO TACHIBANA, YOSHIYA AKITA, KAZUHIKO ARATAKE & SHIGERU HIROOKA

Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Hospital

YOSHIO KOBAYASHI

Department of Surgery, Osaka Prefectural Hospital

EIRO TSUBURA

3rd Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School

The *in vitro* antibacterial activity of gentamicin against gram negative rods and the clinical therapeutic effect of this new antibiotic on gram negative rod infections was studied by us.

The result was summarized as follows.

1. The *in vitro* sensitivity to gentamicin was measured by paper disc method with freshly and postive isolated strains of *Pseudomonas aeruginosa*. All strains were inhibited by 30 mcg/ml. Fifty five percent of those were 10 mcg/ml sensitive and thirty percent were 2 mcg/ml sensitive. The *in vitro* sensitivity to gentamicin was measured with gram negative rods isolated from seven gentamicin treated patients, in which five strains were *Pseudomonas aeruginosa* and others were *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus vulgaris*. All strains were inhibited by 30 mcg/ml. Three strains of those were 10 mcg/ml sensitive and one strain was 2 mcg/ml sensitive.

2. Seven patients with gram negative rod infections or mixed infections of gram negative and positive bacilli were treated with gentamicin. Most of patients were administered 40 mg of gentamicin intramuscularly twice daily and the treatment period was about a week to a month. With respects to the clinical symptoms and the clinical examination, gentamicin treatment showed good clinical results. On the other hand, any side effect was not observed subjectively and objectively and especially in the clinical examination including blood picture, urine fineding, hepatic and renal function and audiogram.

3. From above described results, we considered gentamicin as a new effective antibiotic on gram negative rod infections, especially *Pseudomonas aeruginosa* infections.