

## Gentamicin に関する実験的ならびに臨牀的検討

河盛勇造・田中脩示・富松正太・古田利房

熊本大学河盛内科

## 1. 緒 言

Gentamicin (GEM) は WEINSTEIN, LUEDEMANN ら<sup>1,2)</sup>により発見された新抗生物質であり、ことにグラム陰性桿菌にも抗菌性を示す点が注目され、既に BULGER ら<sup>3)</sup>をはじめ多数の研究者によつて、臨牀的有効性が報告されている。

私共も本物質の提供を受けたので、その試験管内抗菌性を検討すると共に、投与後の血中濃度推移を追及し、さらに各種感染症に対する臨牀効果を観察する機会を得たので、その成績を記載する。

表 1 病的材料より分離したグラム陰性桿菌の GEM 感受性

| 菌 種                      | 菌株数 | MIC (mcg/ml) |   |     |      |      |      |
|--------------------------|-----|--------------|---|-----|------|------|------|
|                          |     | 10           | 5 | 2.5 | 1.25 | 0.63 | 0.31 |
| <i>E. coli</i>           | 7   |              | 1 |     | 3    | 2    | 1    |
| <i>Shigella sonnei</i>   | 2   |              |   | 1   | 1    |      |      |
| <i>Sal. typhi</i>        | 1   |              |   |     |      | 1    |      |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 6   | 1            | 1 | 2   | 1    |      | 1    |
| 計                        | 16  | 1            | 2 | 3   | 5    | 3    | 2    |

表 2 ディスク法による GEM 感受性

| 菌 種                  | 菌株 No. | GEM 感受性 (ディスク阻止帯) |         |        |        |
|----------------------|--------|-------------------|---------|--------|--------|
|                      |        | 20 (mm)           | 10 (mm) | 5 (mm) | 2 (mm) |
| <i>E. coli</i>       | 8      | 22                | 20      | 14     | 12     |
|                      | 9      | 34                | 32      | 30     | 21     |
|                      | 10     |                   |         | 14     | 10     |
|                      | 11     |                   |         | 16     | 12     |
| <i>Sh. sonnei</i>    | 3      | 24                | 21      | 17     | 14     |
|                      | 4      | 20                | 18      | 14     | 12     |
|                      | 5      | 19                | 16      | 13     | 12     |
|                      | 6      | 19                | 16      | 13     | 12     |
|                      | 7      | 19                | 17      | 15     | 14     |
|                      | 8      | 16                | 14      | 13     | 8      |
|                      | 9      | 17                | 16      | 13     | 11     |
| <i>S. typhi</i>      | 2      | 24                | 22      | 16     | 12     |
| <i>Pr. mirabilis</i> | 7      | 21                | 20      | 18     | 15     |
|                      | 8      | 22                | 18      | 16     | 10     |
|                      | 9      | 22                | 19      | 15     | 10     |

## 2. Gentamicin のグラム陰性桿菌に対する試験管内抗菌力

表 1 に示した 16 株の、病的材料由来グラム陰性桿菌に対する GEM の制菌力を、寒天平板稀釈法を用いて検査した。

その結果、*E. coli* に対しては 7 株中 6 株が 1.25 mcg/ml 以下の GEM で発育を阻止されたが、*Proteus mirabilis* は 6 株中 4 株は 2.5 mcg/ml 以上の MIC を示した。他に *Sh. sonnei* および *Sal. typhi* 3 株を加えて 16 株中 10 株は 1.25 mcg/ml 以下で発育阻止を認めた。

また別の菌株について、ディスク法によつて GEM 感受性を検した結果は表 2 の如く、2 mcg 含有ディスクによつては *Sh. sonnei* の 1 株を除いて 14 株に対しては 10 mm 以上の阻止帯を、また 10 mcg 含有ディスクによつても 13 株中 5 株が 20 mm 以上の阻止帯が認められた。

グラム陰性桿菌の内、*Pseudomonas aeruginosa* は各種抗生物質に対する感受性の低い菌種であるが、私共が病的材料より分離し得た 16 株について、寒天平板稀釈法による GEM 感受性検査を行なつた。その成績は表 3 の如く、2 株は 0.8 mcg/ml 以下の MIC を示したが、7

表 3 *Pseudomonas aeruginosa* の GEM 感受性 (MIC : mcg/ml)

| 菌株番号 | GEM  | CoM  | KSM |
|------|------|------|-----|
| 1    | 6.3  | 3.1  | 3.1 |
| 2    | 3.1  | 6.3  | 3.1 |
| 3    | 3.1  | 6.3  | 100 |
| 4    | 3.1  | 25.0 | 100 |
| 5    | 3.1  | 25.0 | 100 |
| 6    | 12.5 | 12.5 | 100 |
| 7    | <0.8 | 12.5 | 100 |
| 8    | 6.3  | 12.5 | 100 |
| 9    | 12.5 |      |     |
| 10   | 0.4  |      |     |
| 11   | 3.1  |      |     |
| 12   | 6.3  |      |     |
| 13   | 6.3  |      |     |
| 14   | 3.1  |      |     |
| 15   | 3.1  |      |     |
| 16   | 6.3  |      |     |

株は 3.1 mcg/ml, 5 株は 6.3 mcg/ml, 2 株は 12.5 mcg/ml の GEM で発育を阻止された。

なおこれ等の内 8 株については、コリスチンおよびカスガマイシンに対する感受性と比較したが、前者との比較では 2 株を除いて GEM がより感受性、後者によつては 6 株が発育阻止をほとんど受けなかつたのに対して、GEM では 6 株までが 12.5 mcg/ml 以下で阻止し得ていた。

GEM の *Ps. aer.* に対する抗菌力は接種菌量によつて影響されることが考えられるので、Heart infusion broth 18 時間培養の原液および  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  希釈液の接種による寒天平板上の GEM 発育阻止力を比較した。菌株は私共の分離菌株 8 株に、GEM 研究会配布の 3 株を加えた 11 株である。

表 4 *Ps. aer.* の GEM 感受性に及ぼす接種菌量の影響

| 菌株番号 | 接種菌量 (希釈度) |           |           |
|------|------------|-----------|-----------|
|      | $10^0$     | $10^{-2}$ | $10^{-3}$ |
| ①    | 3.1        | 1.6       | 1.6       |
| ②    | 3.1        | 3.1       | 3.1       |
| ③    | 1.6        | 0.8       | 0.8       |
| 9    | 12.5       | 6.3       | 6.3       |
| 10   | 0.4        | 0.4       | 0.2       |
| 11   | 3.1        | 3.1       | 3.1       |
| 12   | 6.3        | 3.1       | 3.1       |
| 13   | 6.3        | 3.1       | 3.1       |
| 14   | 3.1        | 3.1       | 3.1       |
| 15   | 3.1        | 3.1       | 3.1       |
| 16   | 6.3        | 6.3       | 3.1       |

表 5 他種抗生物質感受性と GEM 感受性の関係

| 抗生物質 | 感受性 | GEM 感受性 (mcg/ml) |   |     |      |      |      |    |
|------|-----|------------------|---|-----|------|------|------|----|
|      |     | 10               | 5 | 2.5 | 1.25 | 0.63 | 0.31 | 計  |
| CP   | S   |                  | 1 | 1   | 3    | 1    | 1    | 7  |
|      | R   | 1                | 1 | 2   | 2    | 2    | 1    | 9  |
| TC   | S   | 1                | 1 | 1   | 4    | 2    | 1    | 10 |
|      | R   |                  | 1 | 2   | 1    | 1    | 1    | 6  |
| SM   | S   | 1                |   |     | 2    | 2    |      | 5  |
|      | R   |                  | 2 | 3   | 3    | 1    | 2    | 11 |
| KM   | S   | 1                | 2 | 1   | 4    | 3    | 2    | 13 |
|      | R   |                  |   | 2   | 1    |      |      | 3  |
| CoM  | S   |                  | 1 | 1   | 2    | 2    | 1    | 7  |
|      | R   | 1                | 1 | 2   | 3    | 1    | 1    | 9  |

その成績は表 4 の如く、希釈度の高い場合に 1 段階程度の抗菌力上昇が観察されていた。

次に表 1 に示した 16 株に対する GEM の抗菌力を各株の他種抗生物質感受性によつて比較して見た。なお各物質の感受性はディスク法により判定し、GEM は寒天平板希釈法によつて MIC を定めている。

表 5 に示した通り、CP, TC, SM, KM およびコリスチンに対する感受性と、GEM 感受性の間には全く関係が認められず、すなわちこれら既存の抗生物質との間に交叉耐性のないことが知られたのである。

3. Gentamicin 投与後の血中濃度

GEM は筋肉内注射によつてのみ全身的投与が可能であり、その内服によつては消化管よりの吸収が証明されていない。私共は GEM 80 mg を筋注し、0.5, 1, 2 および 4 時間後に採血して、GEM 血中濃度の推移を生物学的に定量した。被検対象は肝および腎の機能障害を認めない各種感染症患者で、その性、年齢および体重は図 1 に示した通りである。

なお血中濃度の測定には *B. subtilis* を指示菌とした重層法を用いた。

被検 5 例中 4 例に注射 1 時間後に、また 1 例は 30 分後に最高値、すなわち 8.0 mcg/ml ないし 15.0 mcg/ml を示し、2 時間後には 2.6 ないし 4.85 mcg/ml に低下するが、4 時間後にもなお 1.5 ないし 2.25 mcg/ml の GEM 濃度を血中に証明し得た。5 例の平均では 30 分後に 9.1, 1 時間後に 11.2, 2 時間後に 4.0, 4 時間後に 1.9 mcg/ml であつた。

4. Gentamicin の臨床効果

以上の試験管内抗菌力および筋注後の血中濃度推移より見て、GEM はグラム陰性桿菌感染症に対して有効な抗生物質と考えられたので、腸チフス 1 例、細菌性赤痢

図 1 GM 80mg 筋注後の血中濃度

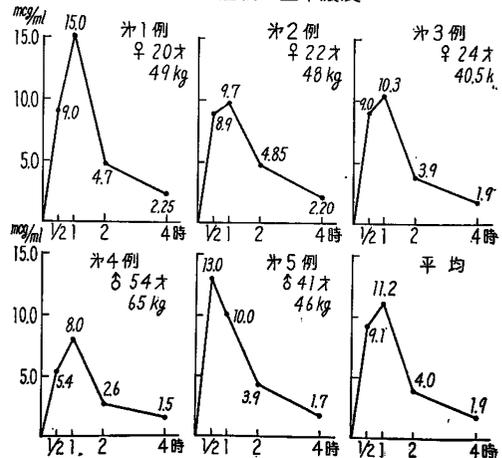


表 6 腸管系伝染病に対する GEM の効果

| 症 例      | 起 炎 菌                  | GEM<br>感受性 | GEM<br>投与量・期間<br>(mg) | 効 果                                  |                            |      |
|----------|------------------------|------------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------------|------|
|          |                        |            |                       | 菌                                    | 臨 牀 症 状                    | 総合判定 |
| 1. 24才 ♀ | <i>S. typhi</i><br>血 液 | 0.63       | 40×2<br>11日           | 尿 2 日後(-)<br>便 5 日後(-)<br>血液 7 日後(-) | 2 日後下熱<br>一般状態好転治癒         | 有 効  |
| 2. 9才 ♂  | <i>Sh. sonnei</i><br>便 | 1.25       | 20×2<br>5日            | 5 日後 3 回<br>便(-)                     | 保菌者, 無症状                   | 有 効  |
| 3. 9才 ♂  | "                      | 1.25       | "                     | "                                    | "                          | 有 効  |
| 4. 36才 ♀ | "                      | 1.25       | 40×2<br>5日            | "                                    | 4 日後下痢が軟便となり<br>7 日後正常便    | 有 効  |
| 5. 23才 ♂ | "                      | 1.25       | "                     | "                                    | 1 日後下痢が正常便                 | 有 効  |
| 6. 53才 ♀ | "                      | 2.5        | "                     | "                                    | 1 日後下熱<br>5 日後下痢が正常便       | 有 効  |
| 7. 2才 ♀  | "                      | 1.25       | 10×2<br>5日            | 5 日後<br>便(+)                         | 4 日後粘血便が軟便                 | 無 効  |
| 8. 5才 ♀  | "                      | 2.5        | 12×2<br>5日            | "                                    | 無症状保菌者                     | 無 効  |
| 9. 19才 ♀ | <i>Sh. flexn.</i>      | 1.6        | 40×2<br>5日            | "                                    | 腹痛, 下痢不変<br>CP に変更無効 KM 有効 | 無 効  |

表 7 呼吸器感染症に対する GEM の効果

| 症 例       | 病 名                | 起 炎 菌                 | GEM<br>感受性 | GEM<br>投与量<br>期 間<br>(mg) | 効 果     |                         |      |
|-----------|--------------------|-----------------------|------------|---------------------------|---------|-------------------------|------|
|           |                    |                       |            |                           | 菌       | 臨 牀 症 状                 | 総合判定 |
| 10. 79才 ♂ | 肺 化 膿 症            | <i>E. coli</i><br>喀 痰 | 1.25       | 40×2<br>14日               | 2 日後消失  | 2 日後下熱, 痰量<br>減少, レ線像改善 | 有 効  |
| 11. 42才 ♂ | 気管支拡張症             | <i>E. coli</i><br>喀 痰 | 0.8        | 40×2<br>13日               | 11 日後消失 | 痰量, 白血球数<br>不変          | 不 明  |
| 12. 37才 ♂ | 心 不 全<br>合 併 肺 感 染 | <i>E. coli</i><br>喀 痰 | 0.8        | 40×2<br>6日                | 5 日後消失  | 下熱せず, 痰量<br>不変          | 不 明  |

表 8 尿路感染症および髄膜炎に対する GEM の効果

| 症 例       | 病 名              | 起 炎 菌                 | GEM<br>感受性 | GEM<br>投与量<br>期 間<br>(mg) | 効 果    |                 |      |
|-----------|------------------|-----------------------|------------|---------------------------|--------|-----------------|------|
|           |                  |                       |            |                           | 菌      | 臨 牀 症 状         | 総合判定 |
| 13. 18才 ♀ | 多発性硬化症<br>合併膀胱炎  | <i>E. coli</i><br>尿   | 0.8        | 40×2<br>8日                | 2 日後消失 | 基礎疾患重症のため<br>不明 | 有 効  |
| 14. 20才 ♂ | 腎 結 核<br>混 合 感 染 | <i>E. coli</i><br>尿   | 0.8        | 40×2<br>7日                | 2 日後消失 | 下熱せず            | 有 効  |
| 15. 23才 ♀ | 腎 盂 腎 炎          | <i>E. coli</i><br>尿   | 0.8        | 40×2<br>5日                | 4 日後消失 | 3 日後下熱<br>尿所見改善 | 有 効  |
| 16. 30才 ♀ | 化 膿 性<br>髄 膜 炎   | <i>E. coli</i><br>髄 液 | 0.8        | 40×2<br>9日                | 不 変    | 不変・死亡           | 無 効  |

8 例, 呼吸器感染症 3 例, 尿路感染症 3 例および髄膜炎 1 例, 計 16 例に投与して, その臨牀経過ならびに起炎菌の消長を観察した。

その成績の概要は, 表 6, 7 および 8 に示した通りである。

すなわち腸チフスの 1 例には有効, 赤痢については *Sonne* 菌による 7 例中 5 例は 5 日間の GEM 注射によ

り便中の菌消失を来し得たが, 他の 2 例および *Flexner* 菌による 1 例では菌陰転を見ず, また症状も軽快しなかつた。

呼吸器感染症中 *E. coli* による肺化膿症の 1 例に対して, 著明な効果が見られたが, 他の 2 例は共に痰中の *E. coli* は消失したにもかかわらず臨牀症状の好転は見なかつた。

*E. coli* に因る尿路感染症の3例には何れも2日間の投与で尿中菌の消失を認めた。

なお *E. coli* による化膿性髄膜炎は、既に重篤化した後に用いたので、無効に終っている。

これ等の内、GEM を比較的長期間用いた症例 11 および 13 について、投与後の肝および腎機能を検査したが、全く異常を認めず、その他特記すべき副作用は認めなかつた。

### 5. 総括および考案

以上、私共が得た試験管内抗菌力ならびに血中濃度推移は、既に報告された諸家の成績にほぼ一致している。すなわち GEM はチフス菌、赤痢菌、*E. coli*、*Proteus* など、各種感染症の起炎菌となるグラム陰性桿菌に対して、抗菌力を発揮する抗生物質であり、またその最小発育阻止濃度と、筋注後の血中濃度推移を考え合せると、臨牀効果が十分期待出来る化学療法剤である。

また現在なお化学療法による治療に抵抗する感染症の1つとして注目されている緑膿菌性疾患に対しても、そのうちのあるものには GEM が有効性を発揮し得る可能性が認められたのである。

私共が実際経験した症例は未だ少く、またその一部はあまりにも重篤化し、あるいは原疾患が重症であつたために、臨牀効果の判定は困難であつたが、細菌学的効果のみをまとめると、腸チフスの1例、細菌性赤痢の5例、*E. coli* による呼吸器感染症3例、同じく *E. coli* による尿路感染症3例、計12例に有効であつたこととなる。菌陰転を来し得なかつたのは細菌性赤痢の3例と、髄膜炎1例であるが、細菌性赤痢にはすべて筋注のみ投与を

行なつていたので、もし内服を併用すればより良好な菌陰転をもたらしたかも知れない。

これらの実験のおよび臨牀的検討の結果を総合すると、私共は GEM がグラム陰性桿菌性感染症に用い、その有効性が十分期待出来る抗生物質と判断するものである。

### 6. 摘 要

私共は GEM に関する基礎的ならびに臨牀的検討を行ない、以下の成績を得た。

1) GEM は病的材料由来の大腸菌の大多数に対して、1.25 mcg/ml 以下の低濃度で発育阻止作用を示す。

2) 赤痢菌、チフス菌など他のグラム陰性桿菌にも高い抗菌力を呈するが、変形菌、緑膿菌に対してはやや抗菌力は低い。しかし一部の菌株には低濃度でも抗菌作用を示す。

3) GEM 筋注後は30分ないし1時間に最高血中濃度が認められ、4時間後にも平均1.9 mcg/ml を保つていた。

4) 各種グラム陰性桿菌感染症16例に GEM を投与し、12例に細菌学的有効性を認めた。また特記すべき副作用はなかつた。

GEM の投与を受けた塩野義製薬に謝意を表する。

### 引用文献

- 1) WEINSTEIN, M. J., LUEDEMANN, G. M. *et al.*: *J. Med. Chem.*; 6, 463, 1963
- 2) WEINSTEIN, M. J., LUEDEMANN, G. M. *et al.*: *Antimicrobial Agents & Chemoth.*; 1, 1963
- 3) BULGER, R. J., SIDELL, S. & KIRBY, W. M. M.: *Ann. Int. Med.*; 59, 593, 1963

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON GENTAMICIN

YUZO KAWAMORI, SHUJI TANAKA, SHOTA TOMIMATSU  
& TOSHIFUSA FURUTA

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Kumamoto University

Our basic and clinical studies on GM have led to the following findings:

1) GM at low concentrations of 1.25 mcg/ml or less is capable of inhibiting the growth of the majority of the *Esch. coli* strains originating in pathologic materials.

2) GM exhibits a high antibacterial activity against dysentery bacilli, typhoid bacilli, and other Gram-negative bacilli, but shows a somewhat lower antibacterial activity against *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa*. However, its antibacterial action even at low concentrations was observed in some of the tested strains of *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa*.

3) The peak levels in the blood of intramuscularly administered GM were observed on the lapse of 30 minutes to one hour after the injection; even at 4 hours, the average blood level was 1.9 mcg/ml.

4) Administration of GM was found bacteriologically effective in 12 of 16 cases of various Gram-negative bacillary infections. No particular side effects to mention were encountered.