

小児科領域における Gentamicin の臨床使用成績

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊・宇野進
竹下尚徳・大滝千佐子・岡田一穂・八森啓

東大分院小児科

米国シェーリング社研究所で開発された *Micromonospora purpurea* が生産する多糖類の新抗生物質 Gentamicin (gentamicin sulfate, 以下 GM と略記) の小児科領域における応用に関して, 2, 3 の検討を加えたので, 以下にその要点を報告する。

1. 小児におけるGMの血中濃度および尿中排泄量 (実験方法)

3例の乳児(生後1, 2, 11カ月)と3例の幼児, 学童(3才, 9才, 12才)にGMを0.8 mg/kgを1回筋注し, その後時間を追って静脈血を採取し, その血清について鳥居・川上の重層法(使用菌株 *Staph. aur.* 209P)で抗生物質濃度を測定した。

尿中排泄量は, 時間を追って採尿し, 尿量測定後その一部を生食水で稀釈し, 前記重層法でGM濃度を測り, 各時間毎の排泄量をもとめた。但し乳幼児は, 採尿器にたまる自然排尿を待つて, その時間までの排泄量を測定した。

(実験成績)

3例の乳児に0.8 mg/kg筋注後の血中濃度(表1)のピークは1時間後にあり, 以後漸次下降し, 12時間後でも平均0.3 mcg/ml証明された。

幼児, 学童における血中濃度(表2)も乳児とほぼ同様の成績であるが, ややピークが高く, 早く下降する傾向が

みられたが, 個人差もあるので, この年齢差は有意とは云えない。

尿中排泄量を1例の乳児と2例の学童について調べた成績を表3に示す。一般に幼若小児は, 年長児, 成人にくらべて糸球体濾過機能が悪く, したがって抗生物質の排泄量も少ないのを常とし, 私達の成績からもその傾向が

表1 乳児におけるGMの血中濃度(3例)
(各々0.8 mg/kg) 1回筋注

鳥居・川上の重層法, 培地 pH 7.2
使用菌株 *Staph. aur.* 209P

氏名	性	年齢	GM 使用量 (mg)	血中濃度 (mcg/ml)					
				1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	12時間
	♂	2M	5	4.20	4.00	1.30	0.42	0.26	0.50
	♂	1M	4	2.70	1.20	0.52	0.17	0.25	0.14
	♂	11M	8	1.56	0.64	0.50	0.20	0.14	0.26
平均				2.82	1.95	0.77	0.26	0.22	0.30

表2 幼児・学童におけるGM(各々0.8 mg/kg)の血中濃度(3例)
鳥居・川上の重層法, 培地 pH 7.2 1回筋注

使用菌株 *Staph. aur.* 209P

氏名	性	年齢	GM 使用量 (mg)	血中濃度 (mcg/ml)					
				1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	12時間
*	♂	3才	8	4.20	3.00	0.42	0.20	0.11	0
**	♂	9才	20	3.20	0.50	0.36	0.09	0.17	0.12
**	♀	12才	30	3.20	0.62	0.50	0.30		0
平均				3.50	1.37	0.43	0.20	0.14	0.04

* 3日前まで, GM 15 mg/日 1週間使用

** ネフローゼ症候群

表3 Gentamicin 0.8 mg/kg (体重) 1回筋注後の尿中排泄量(血中濃度との比較)

血中濃度(mcg/ml)/尿中排泄量(mg/ml) () = 尿中排泄率 %

氏名	性	年齢	GM 使用量	2時間後	4時間後	6時間後	8時間後	12時間後	尿中排泄 総量
	♂	11カ月	8 mg	0.64/1.6 (20.0)	0.50/1.5 (18.8)	0.20/0 (0)	0.14/0 (0)	0.26/0 (0)	3.1 mg (38.8)
	♂	9才	20 mg	0.50/9.2 (46.0)	0.36/2.1 (10.5)	0.09/0.4 (2.0)	0.17/0.3 (1.5)	0.12/0.4 (2.0)	12.4 mg (62.0)
	♀	12才	30 mg	0.62/2.9 (9.7)	0.50/3.2 (10.7)	0.30/1.0 (3.3)		0/0 (0)	7.1 mg (23.7)

* ネフローゼ症候群回復期

表 4 黄色ブドウ菌 (100 株) の各種抗生物質に対する感受性

各種抗生物質	各種抗生物質最小発育阻止濃度 (mcg/ml)											
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
PC-G		21	8	7	6	14	7	4	6	8	2	17
SM		1				1	7	14	19	19	13	26
TC			3			7	21	30	7	2		30
CP						1	3	13	37	23	11	4
KM		1	1			7	28	32	20	11		
EM				4	11	31	16	34	4			
OM						9	3	38	50			
LM						2	31	58	9			
NB		39	51	2	3				5			
DMP-PC		26	37	4	16	7	1	1	5	3		
GM	20	19	42	14	5							

大腸菌 (83株), *Klebsiella* (10 株), *Citrobacter* (14 株), *Cloaca* (8 株), *Proteus* (24 株), 緑膿菌 (46 株), 赤痢菌 (18 株), その他のグラム陰性桿菌 (8 株), 計 311 株の GM に対する感受性をしらべ, 他の抗生物質に対するそれと比較検討した。研究方法は平板希釈法で, 普通寒天 (pH 7.2) を用いてしらべた。

1) 黄色ブドウ菌の GM に対する感受性
急性気道感染症患児から分離した黄色ブドウ菌 100 株の GM および各種抗生物質に対する感受性試験の結果を表 4 に示した。GM に対しては, すべて 0.78 mcg/ml 以下で発育が阻止され, その

表 5 大腸菌 (83 株) の各種抗生物質に対する感受性 (東大分院小児科)

各種抗生物質	各種抗生物質最小発育阻止濃度 (mcg/ml)								
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
SM		6	2	18	2	3	10	7	35*
CP			2	3	5	21	8	1	43*
TC			1	2	13	17	6	3	41*
KM			4	15	40	17	6		1*
GM	9	18	27	26	2		1*		

* GM 25 mcg/ml を示したものの他剤に対する感受性

表 6 *Klebsiella* (10 株) の各種抗生物質に対する感受性 (東大分院小児科)

各種抗生物質	各種抗生物質最小発育阻止濃度 (mcg/ml)								
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
SM			1		1				8
CP						1	2		7
TC					1	1	1		7
KM				2	4	1	3		
GM	1	3	6						

みられている。すなわち11カ月の乳児の排泄率 38.8%, 9才の学童は 62.0% であった。12 才の学童でわずか 23.7% の排泄率であったのはネフローゼの回復期であるための影響かも知れないが, いずれにしろ GM の尿中排泄は, 小児は成人に比し, やや少ない傾向がみられた。なお新生児, 未熟児については, 更に検討する必要がある。

2. Gentamicin に対する各種病原細菌の感受性

当教室で, 患児から分離した細菌, 黄色ブドウ菌 (100 株),

80% 以上は 0.2 mcg/ml 以下の強い感受性をもち, また Kanamycin との交叉耐性も認められなかった。

2) 大腸菌の GM に対する感受性

大腸菌 83 株の GM に対する感受性をしらべ, SM, CP, TC, KM と比較した。表 5 のごとく, 1.56~3.13 mcg/ml に山があり, 1 株を除き, すべて 6.25 mcg/ml 以下の強い感受性で, 他の抗生物質にくらべ, その感受性に於いて著しくまさっていた。25 mcg/ml の 1 株は, SM, CP, TC, KM に対しても 100 mcg/ml 以上の高度耐性菌であった。

3) *Klebsiella* の GM に対する感受性

Klebsiella (10 株) の GM に対する感受性は表 6 のごとく, すべて 1.56 mcg/ml 以下の強い感受性が認められた。大腸菌におけると同様に SM, CP, TC, KM との間に交叉耐性も認められなかった。

4) *Citrobacter* の GM に対する感受性

14 株の *Citrobacter* の感受性試験の結果 (表 7) も同様に, GM に対しては, SM, CP, TC, KM と比較し, 強い感受性を示した。

5) *Cloaca* の GM に対する感受性

8 株の *Cloaca* は, いずれも GM に対し 3.13 mcg/ml

表 7 *Citrobacter* (14 株) の各種抗生物質に対する感受性 (東大分院小児科)

各種抗生物質	各種抗生物質最小発育阻止濃度 (mcg/ml)								
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
SM					2		1		11
CP						1	2	3	8
TC						1	2		11
KM		1		3	4	1	3	2	
GM	4	5	3	2					

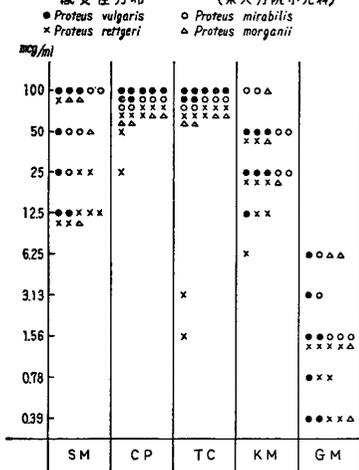
表 8 Cloaca (8 株) の各種抗生物質に対する感受性 (東大分院小児科)

各種抗生物質	各種抗生物質最小発育阻止濃度 (mcg/ml)								
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
SM					1	2	3		2
CP					1	3	4		
TC					2			1	5
KM					7	1			
GM	3	1	3	1					

表 9 緑膿菌(46 株)の各種抗生物質に対する感受性 (東大分院小児科)

各種抗生物質	各種抗生物質最小発育阻止濃度 (mcg/ml)							
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
SM		1			3	1	7	34
CP						2	4	40
TC				1			1	44
KM					1	2	6	37
Colistin-S		12	23	7	1		2	1
Colistin-M					26	17	2	1
Kasugamycin						1	2	43
GM	1		4	15	15	8	2	1

図1 Proteus (24株)に対する各種抗生物質感受性分布 (東大分院小児科)



ml 以下の強い感受性があった。SM, CP, TC, KM との比較を表 8 に示した。

6) Proteus の GM に対する感受性

7 株の *Proteus vulgaris*, 8 株の *Proteus rettgeri*, 5 株の *Proteus mirabilis*, 4 株の *Proteus morgani* の計 24 株について, GM の感受性をしらべ, 同時に SM, CP, TC, KM のそれと比較した。図 1 にみられるように, 株数が少ないので *Proteus* の種類による差は明らかにすることは出来なかつたが, いずれも 6.25 mcg/ml 以下の感受性で, SM, CP, TC, KM に比し, 明らかに感受性が強かつた。

7) 緑膿菌の GM に対する感受性

病巣から分離した 46 株についてしらべ, SM, CP, TC, KM, Colistin-S, Colistin-M および Kasugamycin と比較した (表 9)。その結果その 75% は 12.5 mcg/ml 以下の感受性をもち, Kasugamycin に対するより明らかに強い感受性がみられた。抗生物質の発達にもかかわらず, 緑膿菌感染症に確実に効果のみられる薬剤の少ない今日, GM の出現は臨床医にとつて重要な意義がある。

表 10 赤痢菌の各種抗生物質に対する感受性

Sh. flex. 2a 3 株 *Sh. flex. 1b* 3 株
Sh. flex. 2b 5 株 *Sh. sonnei* 7 株
 計 18 株

赤痢菌	菌 No.	SM	CP	TC	KM	GM
<i>Sh. flex. 2a</i>	S-3	1.56	3.13	3.13	3.13	0.05
"	S-78	12.5	3.13	6.25	3.13	0.39
"	S-90	≥100	0.78	50	25	3.13
<i>Sh. flex. 2b</i>	S-1	≥100	100	≥100	3.13	0.39
"	S-266	≥100	≥100	≥100	3.13	0.39
"	S-268	≥100	≥100	≥100	3.13	0.39
<i>Sh. flex. 2b</i>	S-224	3.13	25	3.13	25	0.39
"	S-281	≥100	100	100	3.13	1.56
"	S-287	3.13	3.13	6.25	3.13	0.39
"	S-294	100	100	100	3.13	3.13
"	S-299	3.13	0.78	6.25	3.13	3.13
<i>Sh. sonnei</i>	S-71	≥100	≥100	100	3.13	0.78
"	S-109	25	6.25	≥100	25	3.13
"	S-111	50	6.25	≥100	25	3.13
"	S-133	≥100	≥100	≥100	3.13	3.13
"	S-288	3.13	6.25	6.25	3.13	0.39
"	S-289	3.13	12.5	6.25	3.13	0.39
"	S-290	3.13	3.13	100	3.13	3.13

8) 赤痢菌の GM に対する感受性

18 株の赤痢菌の GM に対する感受性を, SM, CP, TC, KM と比較した (表 10 参照)。18 株其他の抗生物質に比し, GM に対する感受性が最も著しかつた。

9) その他のグラム陰性桿菌の感受性

3 株の *Salmonella typhosa*, 2 株の *Providencia*, 1 株の *Aeromonas* および *Alkaligenes faecalis* の GM に対する感受性は表 11 の通りで, *Alkaligenes faecalis* の 1 株を除き, すべて GM に対して強い感受性もち, SM, CP, TC, KM よりも著しかつた (表 11 参照)。

以上の成績から, GM はグラム陰性, 陽性の広範囲の

表 11 種々の Gram(-) 桿菌の各種抗生物質に対する感受性

細菌	菌 No.	SM	CP	TC	KM	GM
<i>Sal. typhosa</i>	Bu- 18	3.13	12.5	12.5	3.13	0.78
"	Bu- 55	50	25	25	6.25	0.78
"	Bu-141	25	12.5	12.5	3.13	1.56
"	Bu-121	6.25	6.25	12.5	3.13	0.78
<i>Providencia</i>	Bu-184	>100	100	>100	25	3.13
"	Bu-207	>100	25	>100	6.25	0.78
<i>Aeromonas</i>	Bu-171	25	6.25	1.56	1.56	0.78
<i>Alkaligenes faecalis</i>	Bu- 6	>100	>100	>100	>100	100

に検討し得た症例を中心に報告する。

1) 緑膿菌感染症に対する効果

私共は孤立性腎嚢胞をとまなり緑膿菌性腎盂腎炎から敗血症を起した重症緑膿菌感染症にGMが著効を奏した1例を経験した。

症例は7才の男児(広○尚○)で、家族歴、既往歴に特記すべきものがなく、入院1カ月前に腹部腫瘤に気づき、腎腫瘍の疑いで泌尿器科で経過観察中、急に39°C以上に発熱し、重篤な敗血症

症状を呈して当科に入院した。その間逆行性腎盂撮影で、左腎を証明しなかつた。

入院後の経過は図2の如く、入院時に尿のみならず血液からも表12のような感受性をもつ緑膿菌を証明した。すなわち血中および尿中のいずれの緑膿菌も、CP, TC, SM, KM, AB-PC, Cephaloridine(CER), Nalidixic acid(NA), Polymyxin B(Pol. B)のみならず硫酸コリスチン(CLS)にも耐性で、GMのみに感受性であつた。入院後病因菌の確定するまで3日間 Cephaloridine 1.5 g/日使用したが血中および尿中から菌の消失はみられず、その後GM 1.0 mg/kg/日にきりかえた。GM注射2日後から下熱傾向を生じ、全身状態が著しく改善され、血液、尿のいずれからも菌が証明されなくなり、4日後では血液像もほぼ正常に復した。以上の経過からGMが緑膿菌性敗血症に著効を奏したことは疑いない。しかしその後(第10病日頃より)再び微熱、血液像などの炎症症状が軽度に増悪し、その間一時的にPol. Bで治療したが効果がなく、腎腫瘍が感染源であることが考えられたので、外科的に腎嚢腫を摘出し、摘出した腎嚢胞から表12のような感受性をもつ緑膿菌を多数証明した。手術後再びGMを使用し、入院後約1カ月で全治退院した。その後現在まで(約半年後)再発がみられず全く健康状態である。

また約1カ月間のGM筋注の連用で、GOT, GPTの軽度の上昇がみられたが、GMの中止により、すみやかにもとにもどつた。また他に認むべき副作用はみられなかつた。

この症例は、抗生物質の効果がなければ予後が不良であつた重篤な全身感染症なので、したがって僅か1例ではあるが、緑膿菌に対するGMの効果の確実性を証明し得た貴重な例といえよう。

2) 葡萄菌感染症に対するGMの治療効果

咽頭よりコアグラ-ゼ陽性葡萄菌を多数検出した2例の気管支肺炎と; 3例の葡萄菌性胸膜炎に対するGMの治療効果をしらべた。

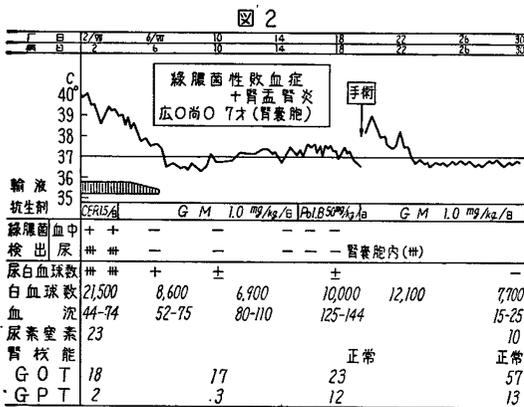


表 12 広○例より分離した緑膿菌の各種抗生物質感受性

分離箇所	血液	尿	腎嚢胞
分離病日	2(入院時)	2(入院時)	10
GM	mcg/ml 12.5	mcg/ml 12.5	mcg/n.l 6.25
CP	100<	100<	100<
TC	50	50	100<
SM	100<	100<	100<
KM	100<	100<	100<
AB-PC	100<	100<	100<
CER	100<	100<	100<
NA	100<	50	50
CLS	100 u	200 u<	200 u<
Pol. B	100 u	200 u<	200 u<

病原菌に有効でとくに緑膿菌や *Proteus* を含む大部分のグラム陰性菌が従来用いられている抗生物質に比し、強い感受性を示すことが特徴といえよう。

3. 小児感染症に対するGMの臨床使用成績

各種小児感染症に対するGM筋注剤の治療効果を検討し、そのうち原因菌が明らかで、しかも臨床経過を詳細

表 13 臨床診断別 Gentamicin 筋注剤の治療効果
(0.8~1.6 mg/kg/日, 1日2回筋注)

臨床診断	例数	有効例	無効例	分離病原細菌						副作用
				葡萄菌	緑膿菌	流脳菌	大腸菌	赤痢菌	G(+) 球菌	
急性咽頭炎	2	1	1							0
気管支肺炎	2	2	0	2						0
膿胸	3	1	2	3**						0
化膿性髄膜炎	1	1	0			1				0
敗血症	1	1	0		1					0
腎盂腎炎	1	0	1						1*	0
皮膚膿瘍	1	1	0				1			0
病原大腸菌性下痢症	1	1	0				1			0
赤痢	2	0	2					2**		0
	14	8	6	5**	1	1	2	2**	1*	0

* は無効例各1例を示す

有効率 8/14=57.1%

経口で与えたが効果がみられず(図6参照), また水痘・白血病合併例も, 便性はやや改善されたのみで菌の消失がみられなかった。

以上, GMの筋注剤は, 現在までの成績から腸管感染症に対する第1選択の適応とは考えられない。

5) その他 2, 3 の小児感染症に対する治療効果

生後5日の未熟児(出生時体重 1,900 kg)の臀部に生じた大腸菌性膿瘍に切開排膿後1週間 0.5 mg/kg/日筋注し, 再発の予防に効果がみられた。1例(5才, 男児)の腸球菌性腎盂腎炎には 0.9 mg/kg/日 4日間筋注したが症状は好転しなかった。その他咽頭から病原細菌を証明し得なかった2例の急性咽頭炎(生後1年男児, 1年7カ月男児)には, それぞれ 0.7 mg/kg/日, 0.9 mg/kg/日を4日間使用し, 前者は2日後下熱し, 後者は使用48時間後も症状がかわらず5日後に下熱した。

すなわち, 私達の上気道感染症治療効果判定規準から, 前者は有効, 後者は無効例とした。

6) 臨床診断別にみたGMの治療効果

以上14例の小児感染症の治療にGMを使用したところ, 8例(57.1%)に効果がみられた。これを臨床診断別にとりまとめると, 表13のようになる。すなわち急性咽頭炎, 肺炎等の急性気道感染の計4例中3例に有効であったことから, 上気道感染の治療にGMを使用し得るが, 乳児肺炎の合併症として最も重要な葡萄菌性膿胸に対して効果が少なかったことから, GMを上気道感染症の第1選択にするには, 少なからず躊躇せざるを得ない。また小児腸管感染症に対するGMの治療効果は現在までのところ疑わしい。

しかし化膿性髄膜炎や敗血症などの全身性重症感染症の2例に著効を奏し, しかも従来最も抗生剤治療に困難であり, 且つ予後の不良であった緑膿菌性敗血症に, はつきりした臨床効果が認められたことは注目に値し, かつ臨床的に重要な意義がある。

GMの副作用として, 長期大量を用いたとき GOT, GPT の軽度上昇がみられた以外に, 肝機能, 腎機能に何らの障害も認められなかった。

CLINICAL EVALUATION OF GENTAMICIN IN PEDIATRIC FIELD

RYOCHI FUJII, HARUO ICHIHASHI, MASATOSHI KONNO,
SUSUMU UNO, NAONORI TAKESHITA, CHISAKO OTAKI,
KAZUHO OKADA & KEI HACHIMORI

Department of Pediatrics, Tokyo University Branch Hospital

Abstract

The present authors have examined gentamicin in children, as the blood concentration, the urinary

excretion and the sensitivity of various pathogenic bacteria isolated from the lesions, as well as they have investigated the therapeutic effect in pediatric infections. The results revealed that gentamicin is effective in bacterial infections in the wide range of Gram-positive and -negative bacteria, especially the effect for pyocyaneus septicemia was so remarkable that the usual antibiotics have never shown. On the other hand, however, the *in vitro* sensitivity does not always coincide with the clinical effect, as in staphylococcal pyothorax and dysentery. As for the treatment of gentamicin, it is important to administer the sufficient dose (0.8 —1.2 mg/kg/day, or more if necessary) after deciding the indication following the pathogenic bacteria and the clinical course. As for the side effect, the damage of kidney and liver may not come into question for children within the limit of our experience, while it should be investigated further for immatures and newborns.