

新広域抗生剤 Gentamicin の小児科領域における検討

中 沢 進・岡 秀・佐藤 肇

都立荏原病院小児科

昭和大学医学部小児科教室

張 南 薫・国 井 勝 昭

昭和大学医学部産婦人科教室

抗生剤療法遂行上の過程において耐性獲得菌並びに不感受性菌の治療と、これら諸菌による菌交代現象→菌交代症等の諸問題がかなり以前から臨床上注目されてきた。耐性獲得の問題は PC 対ブ菌から始まりやがて SM, TC, CP とこの傾向は常用抗生剤に広く波及し、その後 4~5 年を経てグラム陰性桿菌(大腸菌, 赤痢菌)の SM, TC 耐性傾向が台頭し、ブ菌の耐性傾向以上にその速度が早く、最近分離される赤痢菌, 大腸菌の大半は SM, TC, CP 耐性株が占めるようになってきた(第1表)。この間にあつて従来から常用抗生剤に対して低感性であつたグラム陰性桿菌類, 即ち肺炎桿菌, *Pseudomonas*, *Proteus* 菌属による各種感染症は脊後にかくれた存在かのように思われていたが、ここ数年來、これらの諸菌による感染症が各科領域において増加の傾向にあることが明かにされるようになり^{1,2,3,4)}、これらに対する至適抗生剤の開拓が世界的に必要なようになってきた。以上3種のグラム陰性桿菌類による感染症の増加には広域抗生剤, 副腎皮質 Steroid, 抗癌製剤, 広範な応用や各種光線療法の普及が原因の一部をなしているとも言われているが、いずれにしても各種検査材料からの陽性率が最近増加の傾向を辿っている事実からみても、以上の諸菌による各種感染症が増加してくることは当然のことのように思われる。

以上の傾向を各種検査材料からの *Pseudomonas* 培養成績を中心として昭大, 中検で 1958~65 年 6 月に検査された各種材料 21,146 件からの陽性率を咽頭粘液, 糞便, 膿に就いて検討してみると 1960 年度から膿からの陽性率が 1964 年度からは糞便, 咽頭粘液から陽性率が著明に増加しつつある傾向が明かにうかがわれる(第2表)。

また抗生剤内服後の糞便からの *Pseudomonas* 陽性状況を 143 例に就いて連続培養を行なつて検査してみると、抗生剤投与前培養陰性例から 20 例に *Pseudomonas* の発育を認めている(第3表)。

従来 *Pseudomonas* 感染症用の抗生剤としては Colistin(Colimycin), Polymyxin B 等が使用されてきたが、これらは肺炎桿菌, *Proteus* 等に対する感性が比較的 low, また球菌類に対する抗菌性も弱い点が欠点とされていた。WEINSTEIN 等によつて *Micromonospora purpurea* から製作された Gentamicin (Garamycin, GM) は *Pseudomonas* を含む各種グラム陰性桿菌類並びに耐性獲得ブ菌始めその他の球菌類にも感性である点が特徴であり、グラム陰性桿菌単独及び球菌類の混合感染に対しても有効に作用する長所を有している^{5,6)}(第4表)。

今回 GM を使用しての小児科領域における一連の基礎的, 臨床的検討を行なつてみたので以下今月迄の成績に

表1 耐性菌並びに耐性菌症の年次的変遷

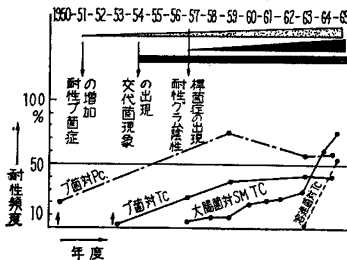


表2 各種材料からのPseudomonas陽性率 (1958-65(1-6月), 検査数, 21,146) 昭大, 中検 1958-59-60-61-62-63-64-65

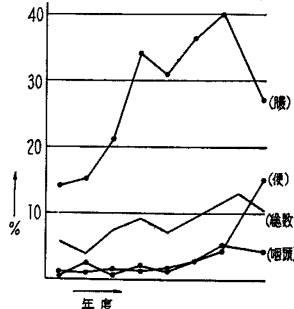
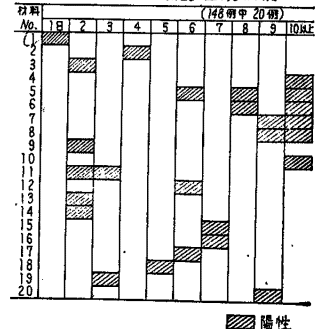


表3 入院時Pseudomonas陰性便からのPseudomonas出現状況 (148例中20例)



第4表 Gentamicin の抗菌性の特徴

広域抗生剤 (耐性獲得に感性) { [Gram 陰, 陽性桿菌類] *Pseudomonas, Proteus, Klebsiella, Coli, Dysentherie B.* [Gram 陰, 陽性球菌類] *Staphyl, Strept, Gono, C.*

抗菌性の協力 → GM+AB-PC) *Proteus*
GM+KM) *Klebsiella*

第5表 各種細菌類に対する Gentamicin 感性態度

菌種	MIC mcg/ml	菌種	MIC mcg/ml
サルモネラ菌属	T A H901 0.31 P A 1015 0.31 P B 8006 0.62 鼠チフス 0.62	溶連菌	COOK 2.5 矢野 2.5 土橋 2.5 松尾 2.5
大腸菌属	O-26 0.62 O-55 0.31 浜丸 0.62 口本 0.62 堀内 0.62	肺炎双球菌	鈴木 2.5 木井 2.5
肺炎桿菌	堀野 0.31 鈴木 0.62	ジフテリア菌	及川 0.15 小原 0.15
赤痢菌属	B群 2a 0.62 3a 0.62 D群 0.62 " 0.62	腸球菌	今成 2.5 星 2.5
変形菌	O X-19 0.62	ブドウ球菌	前田 0.31 加藤 0.31 今成 0.15 柳沢 0.15 相沢 0.15 大井 0.15 千葉 2.5
緑膿菌	山本 1.25 柴田 1.25 大井 1.25 千葉 2.5		209 P 0.15 青沼 0.31 浅沼 KM-R 0.15 滝沢 EM-R 0.15 前田 0.31 加藤 0.31 今成 0.15 柳沢 0.15 相沢 NB-R 0.15 大井 0.15 千葉 0.15

就いて報告したいと思う。

A) 抗菌性試験

1) 各種細菌に対する MIC (第5表)

以下の各種抗菌性試験は至適平板培地使用の劃線培養法に従がって行なつたものである。標準株並びに最近患者から分離したグラム陰、陽性球、桿菌類 11 種類に対する GM の MIC は第5表の如くで、サルモネラ、肺炎桿菌、変形菌、常用抗生剤耐性赤痢菌、大腸菌属は大半は 0.31~0.62 mcg/ml で発育は阻止され、緑膿菌では 1.25~2.5 mcg/ml 間にあつた。溶連菌、肺炎菌、ジフテリア菌等はやや低感性であるが、耐性株を含む溶血性黄色ブ菌に対しては KM, MCI-PC, MPI-PC 等よりは感性であつた。

2) *Pseudomonas* に対する MIC (第6表)

最近患者から分離した 28 株、並びに標準株 5 株計 33 株に対する GM の感性態度と Colistin (Colimycin, Col.) 及び Kasugamycin (KASM) のそれとを比較してみた。GM に対する MIC は大半 1.56 mcg/ml 以下であり、Colistin, Kasugamycin に比較して優かに感性であつた。

第6表 最近分離した緑膿菌 28 株の MIC

菌株	mcg/ml	GM	COL	KASM
患者分離株	≤0.78	16		
	1.56	10		
	3.12	1	8(≤312)	
	6.25	1	16	
	12.5		3	
	25		1	
	50			
28株	100<			28
菌株	菌株 No.	MIC mcg/ml		
		GM	COL	KASM
標準株	I	0.78	6.25	100<
	II	0.78	≤3.12	100<
	III	<0.78	≤3.12	100<
伝研株	A3	0.78	12.5	100<
	P4	<0.78	6.25	100<

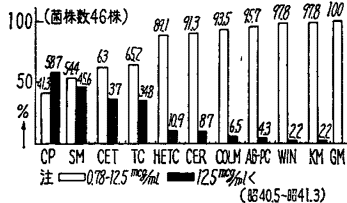
第7表 最近分離した赤痢菌に対する Gentamicin の感性態度

赤痢菌型	抗生剤の種類と MIC mcg/ml				
	GENT	SM	CP	TC	KM
Sonne	0.39	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
2B	0.78	3.12	0.78	0.78	3.12
Sonne	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.39>	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.39	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
3a	0.78	3.12	0.78	0.78	3.12
Sonne	0.39>	3.12	6.25	6.25	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.39>	100.0<	100.0<	100.0<	3.12
"	0.78	100.0<	100.0<	100.0<	3.12

3) 最近分離した赤痢菌に対する MIC (第7表)

最近患者から分離した大半 SM, CP, TC 耐性株が占める 2B, 3a, Sonne 計 20 株に対する GM の MIC

第8表 最近乳幼児下痢症より分離した病原大腸菌各種抗生剤のMIC



第9表 第8表最近分離した病原大腸菌の Gentamicin に対する感性態度

検査菌株数	28 株
感性態度	
0.38 mcg/ml >	25 株
0.78 "	2 株
3.12 "	1 株

は 0.39 > - 0.78 mcg/ml 間にあつて耐性株はなく, KM より感性であつた。

4) 病原大腸菌に対する MIC (第 8, 9 表)

最近乳幼児下痢症から分離した病原大腸菌 に対する MIC は大半 0.78 mcg/ml 以下で他の各種抗生剤に比較して最も感性であることが明かにされた。

B) 注射後の血中, 母乳中濃度の消長

Chromobacterium prodigiosum (霊菌) を標示菌とする重層 1 次元拡散法によつて測定してみた。

1) 小児血中濃度の消長 (第 10 表)

約 2.0 mg/kg 筋注後の学童血中濃度 4 名の平均値は 1 時間 6.0, 2 時間 4.42, 3 時間 1.23, 6 時間 0.45, 8 時間 0.08 mcg/ml で 8 時間目まで測定可能な血中濃度の持続を証明することが出来た。

2) 妊婦血中, 母乳中濃度の消長 (第 11 表)

出産後 1 週間以内の妊婦に 0.4~0.8 mg/kg 筋注後の血中並びに乳汁中濃度の消長に就いて測定してみた。0.4 mg/kg 群では 4 例中 3 例は 30 分値測定可能, 筋注量を倍加した場合 30 分値は前者より上昇したが, 3 例中 2 例は 1 時間目まで, 1 例のみ 2 時間目まで測定可能であつたが, 5, 8 時間目は測定不能に終つている。また両群ともに乳汁中への移行は陰性であつたが, この後症例を追加し, 注射を増量して再検討してゆく予定である。

3) 内服後の血中への移行状況 (第 12 表)

小児並びに成人に 1 回 160~320 mg 内服させ 1~6 時間目の血中濃度を測定してみたが, いずれも陰性の結果であつた。

C) 継続筋注の小児肝機能及び血液所見に及ぼす影響 (第 13 表, 其の 1, 2)

第 10 表 GM 筋注後の小児血中濃度の消長

年齢・性別 体重 (kg)	1 回の筋注量 (mg/kg)	血中濃度 mcg/ml				
		30分	1時間	3	6	8
5年6ヵ月 (18 kg) ♂	約 2.0	7.22	4.61	2.13	0.68	0.16
7年2ヵ月 (22 kg) ♀	"	5.83	5.25	1.64	0.62	0.11
9年6ヵ月 (27 kg) ♂	"	4.81	3.21	0.92	0.08	0
11年2ヵ月 (42 kg) ♀	"	5.60	4.62	1.24	0.42	0.08
平均		6.0	4.42	1.23	0.45	0.08

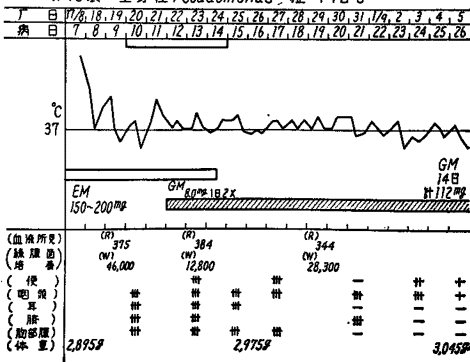
第 11 表 GM 筋注後の妊娠血中, 母乳中濃度の消長

妊娠	1 回の筋注量 (mg/kg)	検査材料	含有量 (mcg/ml)				
			30分	1時間	2	5	8
0.4		乳汁	0	0	0	0	0
		血	0	0	0	0	0
		血	1.8	0	0	0	0
		血	2.0	2.0	1.2	0	0
0.8		乳汁	0	0	0	0	0
		血	2.9	0	0	0	0
		血	5.6	1.9	0	0	0
		血	4.7	2.8	2.0	0	0

第 12 表 GM 内服後の小児血中濃度の消長

年齢・性別	1 回の投与量 (mg)	血中濃度 mcg/ml			
		1 時間	2	3	6
4年 ♂	240	0	—	0	0
5年 ♂	320	—	0	—	—
11年 ♂	160	—	0	—	—
25年 ♀	320	—	0	—	—
30年 ♀	300	—	0	—	—

第 13 表 全身性 Pseudomonas 症 14 日誌



1日約 2~4.0 mg/kg 7~14日間連日筋注時の小児4例に就いて、治療中並びに治療後 2~4日目の各種肝機能及び血液所見について検査してみたが本剤の筋注によると思われる異常所見には遭遇しなかつた。

D) 臨床的成績の検討

1) *Pseudomonas* 感染症

1) 全身性 *Pseudomonas* 感染症、生後14日、男(第14表)
生後9日目頃より 37.5~38.2°C の弛張熱持続、その後下肢、足背に浮腫出現、水様、消化不良性下痢1日5~6回、食慾不振、生後14日目には全身性に麻疹様発疹、胸部には小水泡多数に出現し一般状態悪化のため入院、入院後の症状経過は第14表に略記しておいたが耳漏、臍部に小潰瘍あり、以上並びに咽頭粘液、胸部水泡の培養の結果、*Pseudomonas* を純培養状に証明、その後も以上の諸部位、糞便等から *Pseudomonas* が培養上多数に証明され、1回行なつた静脈血からの培養は陰性に終っているが、*Pseudomonas* が身体各処の病変部位、排泄物から純培養状に証明され、臨床経過からみて敗血症も併っている病型と思われたが、入院7日目から GM 8.0 mg 朝、夕筋注14日間継続、治療開始後10日目頃から一般状態好転、発疹、胸部水泡は消失、臍部胸部発疹部位からの *Pseudomonas* は培養上陰性化した、咽頭、糞便からの培養陽性のまま平温となり一般状態も好転して退院。

敗血症も併っている病型と思われたが、入院7日目から GM 8.0 mg 朝、夕筋注14日間継続、治療開始後10日目頃から一般状態好転、発疹、胸部水泡は消失、臍部胸部発疹部位からの *Pseudomonas* は培養上陰性化した、咽頭、糞便からの培養陽性のまま平温となり一般状態も好転して退院。

口) 腎盂、膀胱炎(第15表)

8月27~28日目頃より発熱、排尿時疼痛を訴えるようになる。30~31日。排尿後の残尿著明、下熱の傾向なく入院、入院後のカテーテル尿培養の結果 *Pseudomonas* 純培養状に、また沈渣し赤、白血球、各種円柱多数証明、CPの筋注、EMの内服併用によつて以上の症状は好転せず入院8日より GM 30.0 mg、1日2回の筋注開始、4日目より下熱傾向を辿り、6日目には尿培養上 *Pseudomonas* 陰性化し、残尿も消失、以後順調に経過して退院。GM 使用総量8日間に 480.0 mg。

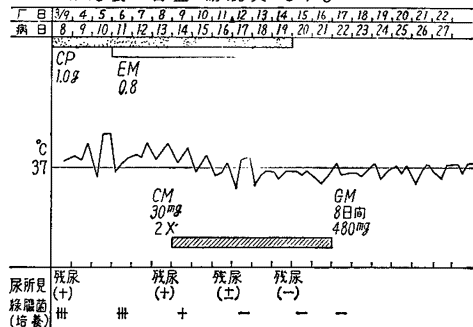
ハ) 各種感染症(第16, 17, 18表)

GM感性菌に起因したと思われる各種感染症6種類、計28例を他種抗生剤を使用せず、GMの筋注を主体とした治療を行ない臨床的検討を行なつてみた。

第14表(其の1) GM継続筋注の肝機能、血液所見に及ぼす影響

年 令 別	GM 投与法	肝機能検査 血液検査	検査成績		
			投与前	投与中	投与後3日目
14日 男	1日 8.0 mg 2回 18日 全身性緑膿菌感染症	Meulengracht	5.6	5.9	5.9
		Al-Ptase	3.24	3.32	3.41
		Z.S.T	4.05	3.8	2.5
		T.T.T	2.1	2.0	1.35
		G.O.T	16.5	14.5	32.2
		G.P.T	9.2	6.5	14.0
		Cholesterol	192	186	210
		C.C.F	—	—	—
		R	364×10 ⁴	384×10 ⁴	344×10 ⁴
		W	46,000	12,000	28,300
		Hb	11.2	11.8	11.0
11ヵ月 女	1日 28.0 mg 10日 Virus 感染症 ? (280 mg)	Meulengracht	22	30	28 投与後4日目
		Al-Ptase	13.6	14.3	13.2
		Z.S.T	4.62	5.23	4.96
		T.T.T	3.2	3.6	2.8
		G.O.T	48	52	49
		G.P.T	22	25	26
		Cholesterol	190	210	205
		C.C.F	±	±	±
		R	420×10 ⁴	410×10 ⁴	430×10 ⁴
		W	7,600	8,600	8,680
		Hb	12.1	11.8	12.3

第15表 腎盂膀胱炎 9年 男



この際の治療効果の判定は 卍(著効) : 3日以内に主症状殆んど消失, +(有効) : 5日以内に消失, として取扱つてみた。

治療例の一部の経過については略記してみたが、急性上気道、下気道感染症、各種小児下痢症に本剤の注射は奏効する病型が多く、82%に臨床効果がみられ、この際の1回の注射量は 8~40.0 mg、1日1~2回、注射日数 2~7日、総量 16~280.0 mg で以上の注射によつて本剤によると思われる副作用は発見されなかつた。

第14表 (其の2)

年 令 性 別	GM 投与法	肝機能検査 血液検査	検 査 成 績		
			投 与 前	投 与 中	投与後2日目
9 年 6 月 腎盂膀胱炎	1日 60.0mg 7日 (420mg)	Meulengracht	5.2	5.8	5.6
		Al-Ptase	3.65	3.95	3.15
		Z. S. T	5.62	4.91	6.2
		T. T. T	1.24	1.15	1.24
		G. O. T	26.2	24.5	27.5
		G. P. T	19.3	12.0	18.2
		Cholesterol	185	190	180
		C C F	—	—	—
		R	466×10 ⁴	425×10 ⁴	499×10 ⁴
		W	7,600	13,200	5,600
Hb	12.9	12.5	15.4		
9 月 9 日 感冒性下痢症、 気管支炎	1日 20.0mg 10日 (200mg)	Meulengracht	6.2	6.4	5.8 投与後4日目
		Al-Ptase	4.28	5.32	5.12
		Z. S. T	5.24	5.63	4.92
		T. T. T	1.92	2.21	1.82
		G. O. T	18.2	19.6	19.2
		G. P. T	11.4	13.6	12.2
		Cholesterol	210	199	205
		C C F	—	—	—
		R	398×10 ⁴	395×10 ⁴	405×10 ⁴
		W	10,200	9,600	8,700
Hb	11.6	11.4	12.0		

総 括

新広域抗生剤 Gentamicin を使用しての小児科領域における一連の臨床的検討を行ない、以下の結果を収めることが出来た。

1) 大学病院中央検査所送附の各種材料からの *Pseudomonas* 陽性率は最近増加の傾向を辿り、特に膿、糞便にこの傾向は著明であつた。

2) 広域抗生剤の投与によつて糞便中の *Pseudomonas* 増殖傾向がみられた。

3) 最近分離された常用抗生剤耐性病原大腸菌、赤痢菌、ブ菌の大半の GM に対する MIC は 0.62 mcg/ml 以下であつた。

4) 最近分離された *Pseudomonas* に対する MIC は大半 1.56 mcg/ml 以下であり、Colistin, Kasugamycin より感性であつた。

5) 2.0 mg/kg 筋注後の小児血中濃度の peak は1時間目にあり、8時間目まで測定可能であつたが、0.4~0.8 mg/kg 筋注時の成人血中濃度は2時間目まで測定可能であつたが以後は測定不能であつた。

6) 約 2~4.0 mg/kg 7~14 日間連続筋注によつて小児血液像、肝機能に

第16表 Gentamicin 注射による小児疾患治療状況

年 令	病 名 (症例数)	Gentamicin 注 射 法					臨床効果	副作用	
		1 回 量 (mg)	1 日 の 投 与 回 数	1 日 の 総 量 (mg)	投 与 日 数	投 与 総 量 (mg)			
4 月 ~ 2 年 3 月	急性扁桃炎 (4 例)	8~12	1	8~12	2~4	16~48	++	4	—
1 年 5 月 ~ 10 年	腺窩性急性扁桃炎 (4 例)	12~40	1	12~40	3~5	36~200	++	2	—
10 月 ~ 3 年	急性気管支炎 (3 例)	8~20	1	8~20	3~5	40~60	+	3	—
1 年 1 月 ~ 2 年 2 月	気管支肺炎 (2 例)	10~20	2	20~40	6~7	120~280	++	1	—
2 月 ~ 1 年	感冒性下痢症 (12 例)	8~20	1	8~20	3~5	24~100	++	3	—
2 年 9 月 ~ 5 年 7 月	急性大腸炎 (3 例)	10~40	1	10~40	3	30~120	++	2	—
2 月 ~ 10 年	28 例	8~40	1~2	8~40	2~7	16~280	++	11	} 約 82%
							+	12	
							—	5	

(治療効果判定) ++: 3 日以内に主症状殆んど消失, +: 5 日以内に主症状殆んど消失

表17 GM使用臨床成績

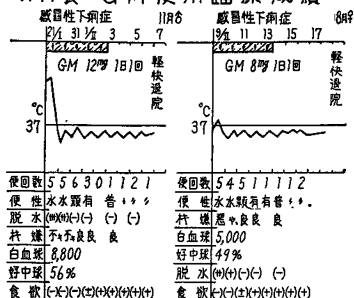
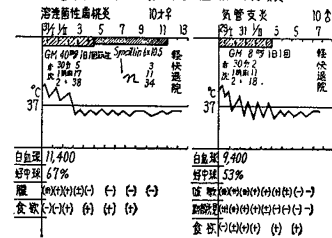


表18 GM使用臨床成績



GMに起因したと思われる障害所見は認められなかつた。

7) 全身性 *Pseudomonas* 症, *Pseudomonas* 腎盂, 膀胱炎, その他各種気道感染症, 消化器感染症に対し本剤の注射が奏効することが多く, 最長 14 日間の連続筋注で特記すべき副作用をみなかつた。

以上の内容の一部は昭和 41 年 11 月第 13 回東日本化学療法学会, 並びに同月第 13 回昭和医学会総会にお

いて報告した。

文 献

- 1) 真下啓明 日本臨牀, 24 : 123, 1966
- 2) TILLOTSON, J.R. et al.: Medicine, 45 : 65, 1966
- 3) SOSCIA, J.G. et al.: Arch. Int. Med., 113 : 569, 1964
- 4) 上田泰, 他 : 内科, 19 : 1, 1967
- 5) Copyright, 1965, Schering Corporation
- 6) BULGER, R.J., & KIRBY, W.M.M : Amer. J. Med. Sci. 246 : Dec. 1963

STUDIES ON GENTAMICIN IN PEDIATRIC FIELD

SUSUMU NAKAZAWA, SHU OKA and HAJIME SATO

Department of Pediatrics, Tokyo Ebara Municipal Hospital and School of Medicine, Showa University

NANKUN CHO and KATUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University

- 1) Various materials of clinical laboratory examination recently isolated have been tending towards a growing incidence of positivity for *Pseudomonas*.
- 2) Gentamicin had a good sensitivity in recently clinically isolated *Pseudomonas*, *Proteus*, *Esch. coli*, dysentery bacilli and Staphylococci resistant to or of low sensitivity to commonly used antibiotic substances. *Pseudomonas* was found more sensitive to gentamicin than to colistin and kasugamycin.
- 3) Intramuscular injection of gentamicin in a relatively low dose (about 2.0 mg per kg of body weight) in children has been established to show the presence of the drug in blood in a determinable level until 8 hours after the injection.
- 4) Infections due to *Pseudomonas* and infections in the respiratory tract or gastrointestinal tract in children were found to respond well to gentamicin. Its use over a period of 2 weeks or so did not produce side effects.