

Gentamicin の 臨 床 研 究*

石山俊次・坂部 孝・汐沙都也・古橋雅一
高橋右一・笠置 達・長崎祥佑・川上 郁
西岡伸也・中山一誠・大島聰彦・岩井重富
岩本英男

日本大学医学部石山外科

M. J. WEINSTEIN らによつて 1963 年に報告された gentamicin は、米国ニューヨーク州の土壌から分離された *microspora purpurea* NRRL 2953 および *microspora echinospora* NRRL 2985 の生産する抗菌性物質で、化学構造は未だ決定されていないが、極めて類似した構造をもつ gentamicin C₁ と gentamicin C₂ の 2 つの成分からなつているといわれる。この物質は水に可溶性で、その水溶液は常温であり抗菌力はグラム陽性菌にも陰性菌にも広い抗菌スペクトルをもっている。

吾々の教室でも gentamicin sulfate を実験する機会を得たので、基礎的事項とともに臨床使用経験を報告する。

1. 体内内濃度

測定方法はカップ法、試験菌は *staphylococcus aureus* 209 P を用い、培地は pen assay を使用した。即ち pen assay agar 6.0 ml を基層とし、16~24 時間斜面培地に培養した *staphylococcus aureus* 209 P の生理的食塩水浮遊液の菌量 10⁶ を含んだ pen assay agar 4 ml を重層し、カップ法を行なつた。培地の pH は 7.4 とした。

1) 血中濃度

健康成人 3 名に gentamicin sulfate 80 mg および 40 mg をそれぞれ 1 回筋注し、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間後に肘静脈から採血して測定に供した。

表1 Blood concentrations of gentamicin

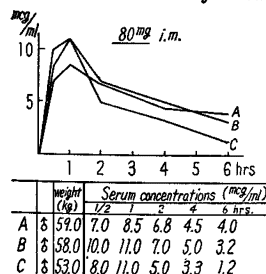
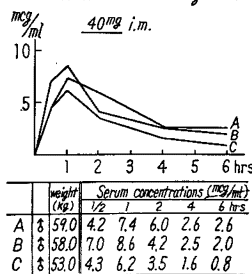


表2 Blood concentrations of gentamicin



80 mg 筋注後の血中濃度は表 1 の始く 30 分後に平均 8.5 mcg/ml (7.0~10.0 mcg/ml)、1 時間後に最高平均 10.2 mcg/ml (8.5~11.0 mcg/ml) に達し、以後次第に減少して 6 時間後には平均 2.8 mcg/ml (1.2~4.0 mcg/ml) となつた。

40 mg 筋注後の血中濃度は表 2 の如く、30 分後は平均 5.2 mcg/ml (4.2~7.0 mcg/ml) で、1 時間後に最高値平均 7.4 mcg/ml (6.2~8.6 mcg/ml) に達し、以後次第に減少して 6 時間後には平均 1.8 mcg/ml (0.8~2.6 mcg/ml) となつた。

2) 尿中濃度

健康成人 3 名に gentamicin sulfate 80 mg および 40 mg をそれぞれ 1 回筋注した後、30 分、30~1 時間、1~2 時間、2~4 時間、4~6 時間の尿を集めて測定した。

80 mg 筋注後の尿中濃度は表 3 の如く、30 分までは 82.0 mcg/ml (56.0~100.0 mcg/ml) を示し、30 分~1 時間で最高濃度 107.5 mcg/ml (75.0~147.5 mcg/ml) に達し、以後次第に減少した。4~6 時間で 2 名はそれぞれ 13.5 mcg/ml となつたが、1 名はなお 61.5 mcg/ml の高い値を示した。6 時間までの尿中総排泄量は 22.951 mg (11.785~30.258 mg) で回収率は 28.7% (14.7~37.8%) であつた。

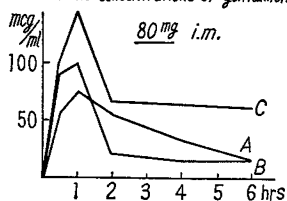
40 mg 筋注では表 4 のごとく、30 分までの尿では 54.3 mcg/ml (23.0~85.0 mcg/ml) を示し、30 分~1 時間で最高濃度 80.8 mcg/ml (52.5~105.0 mcg/ml) となり、以後次第に減少するが、2 名においては 4~6 時間でも 15.0 mcg/ml が測定された (1 名は測定を行なわなかつた)。2 名における 6 時間までの尿中排泄量は平均 17.945 mg (16.600 mg, 19.290 mg) で回収率は平均 44.85% (41.5%, 48.2%) で、80 mg 筋注の場合と比較すると 6 時間までの回収率はやや高い。

3) 胆汁内濃度

胆石症で胆嚢摘出術と総胆管誘導法を行ない且つ肝機能検査にて異常の認められない 2 名の患者に gentamicin sulfate 40 mg を筋注し、1 例は 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間の 5 回、1 例は 1 時間より 6 時間

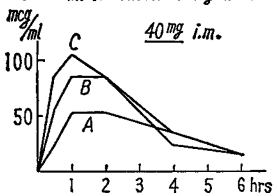
* 本研究の要旨は昭和 41 年 11 月の第 13 回日本化学療法学会(関東地方会並びに第 9 回西日本支部総会)において報告した。

表3 Urine concentrations of gentamicin



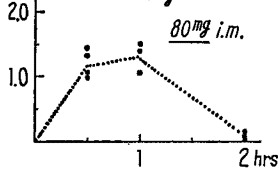
	Urine cocentration (mcg/ml) and Recovery (mg)										Total Recovery(mg) (%)	
	0 ~ 0.5		0.5 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6 h			
	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg		
A	56.0	5.60	75.0	6.75	56.0	7.00	31.0	2.28	13.5	8.68	30.258 ^{mg}	37.8%
B	90.0	5.40	100.0	4.00	20.0	0.9	13.5	0.675	13.5	0.810	11.785	14.7
C	100.0	8.50	147.5	4.425	67.5	2.70	63.0	5.04	61.5	3.075	26.810	33.5
Average	82.0	6.50	107.5	5.058	47.8	3.53	39.1	2.647	29.5	4.188	22.951	28.7

表4 Urine concentrations of gentamicin



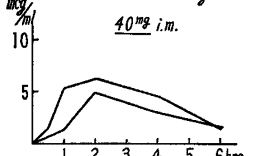
	Urinary concentration (mcg/ml) and Recovery (mg)										Total Recovery(mg) (%)	
	0 ~ 0.5		0.5 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6 h			
	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg		
A	23.0	3,025	52.5	3,150	52.5	2,625	36.0	5.4	15.0	2.4	16.60 ^{mg}	41.5%
B	55.0	2.75	85.0	2,975	85.0	3,825	36.0	2.52			(12.07)	(30.1)
C	85.0	4,925	105.0	5,250	85.0	6,375	23.0	1.84	15.0	0.9	19.29	48.2
Average	54.3	3,566	80.8	3,791	74.1	4,275	23.6	3.28	15.0	1.6	17,945	44.85

表6 Cerebral fluid concentrations of gentamicin



Concn. (mcg/ml)		
30m.	1h.	2hs.
1.45	1.50	—
1.35	1.40	—
1.10	1.15	—
1.00		

表5 Bile concentrations of gentamicin



	Concn. (mcg/ml)				
	1/2	1	2	4	6h.
A.M.	1.7	5.4	6.4	4.6	1.45
K.B.		1.5	5.0	3.0	1.5

までの4回胆汁内濃度を測定した。その成績は表5の如く2例とも2時間値が最高(6.4 mcg/ml, 5.0 mcg/ml)で、その後減少し6時間ではほぼ1.5 mcg/mlとなったが、1例では1時間から4時間まで高い濃度を持続した。

4) 髄液内濃度

頭部外傷で入院中の患者のうち軽症のもの10例を選んで gentamicin sulfate 80 mg を筋注し、30分で4例、1時間および2時間後にそれぞれ3例づつ腰椎穿刺を行なつて髄液を採取し、血性でないことを確認したのち測定を行なつた。成績は表6の如く、4例では30分の平均1.20 mcg/ml (1.00 ~ 1.45 mcg/ml)、3例は1時間の平均1.35 mcg/ml (1.15 ~ 1.50 mcg/ml) と最も高く3例は2時間で測定不能であつた。

2. 臓器内濃度

体重20g前後の雄マウスを1群4匹として gentamicin sulfate 40 mg/kg を大腿部に筋注後30分、1時間、2時間ごとに脱血後各臓器内濃度を測定した。即ち、各臓器に生理的食塩水を加えてホモチナイズし、その上清を被検液として *staphylococcus aureus* 209 P を試験菌としてカップ法を行なつた。

最も高い濃度を示したのは表7の如く腎で30分最高値5.29 mcg/mlを示し、2時間後にもなお3.54 mcg/gの高い濃度が測定された。腎に次いで肺、脾、心の順となり肝が最も低値を示した。各臓器とも30分値が最高であつたが、肺1.86 mcg/g、脾1.26 mcg/g、心0.88 mcg/g、脳0.34 mcg/g、肝0.25 mcg/gで腎に較べるとはるかに濃度は低い。

3. Gentamicin の抗菌作用に及ぼす諸因子の検討 (表8)

1) 血清の影響

普通寒天培地に馬血清(極東)を5%、10%、25%の割合に加えて *staphylococcus aureus* 209 P に対する gentamicin の最小発育阻止濃度を測定した。3回繰返して実験を行なつたが、5%、10%、25%の各々血清添

表7 臓器内濃度

	(mcg/g)		
	30分	1時間	2時間
腎	5.29	3.82	3.54
肺	1.86	1.30	0.20
脾	1.26	0.78	0.20
脳	0.34	0.22	0.16
肝	0.25	0.14	0.04
心	0.88	0.53	0.38

表8 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

血清	(mcg/ml)		
	5%	10%	25%
0.4	0.4	0.4	0.4
0.4	0.4	0.4	0.4
0.4	0.4	0.4	0.4

pH	6.2	7.4	8.4
	0.8	0.2	0.2
	0.8	0.4	0.2
	1.56	0.4	0.2

菌量	MIC	菌量	MIC
1×10 ⁶	0.2	8×10 ⁷	0.2
2×10 ⁶	0.2	1×10 ⁸	0.2
3×10 ⁶	0.2	2×10 ⁸	0.2
4×10 ⁷	0.2	8×10 ⁸	0.2
7×10 ⁷	0.2		

加で、いずれも血清を加えない対象と同様に 0.4 mcg/ml 以上で発育を阻止され、*staphylococcus aureus* 209 P に対する抗菌力は馬血清によつて影響されない。

2) pH の影響

Heart infusion agar の pH を 6.2, 7.4, 8.4 の 3 段階に調整し、それぞれの pH における *staphylococcus aureus* 209 P に対する最小発育阻止濃度を測定した。4 回繰返し実験を行なつたが、pH 6.2 において抗菌力がやや弱いようである。

3) 接種菌量による影響

Heart infusion agar を用い、*staphylococcus aureus* 209 P の菌量を 1×10⁶~8×10⁸ に変えて最小発育阻止濃度を測定した。この範囲の接種菌量ではいずれも 0.2 mcg/ml 以上で発育を阻止され、抗菌力に及ぼす影響はみられなかつた。

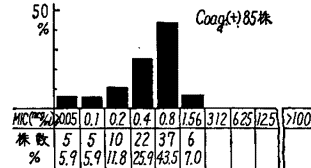
4. 抗菌スペクトラム

教室保存の標準株および若干の病巣分離株に対する抗

表9 Antibacterial spectrum of gentamicin

	(MIC : mcg/ml)
<i>Staph. aureus</i> 209 p	0.2
" Terasima	0.2
" Newmann	0.2
<i>E. coli</i> C 14	3.12
" K 12	1.56
" B	0.8
<i>Sarcina lutea</i>	0.4
<i>Ps. aeruginosa</i> (field) (1)	0.8
" (2)	1.56
" (3)	3.12
<i>Proteus mirabilis</i> (field)	0.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (field)	0.4
<i>Bacillus subtilis</i> PC 219	0.05

表10 病巣分離菌感受性分布



菌スペクトラムをしらべた。即ち被検菌のペプトン液 37°C 16 時間培養の 1 白金耳を、1.05 mcg/ml から 100 mcg/ml までの各濃度系列の gentamicin を加えた heart infusion agar に画線塗抹し、37°C 24 時間培養の後最小発育阻止濃度を測定した。

その成績は表9の如く *staphylococcus aureus* に対しては、いずれも 0.2 mcg/ml で発育阻止し、大腸菌に対しては 0.8~3.12 mcg/ml, *sarcina lutea* は 0.4 mcg/ml, *pseudomonas aeruginosa* は 0.78~3.12 mcg/ml, *proteus mirabilis* は 0.8 mcg/ml, *klebsiella pneumoniae* は 0.4 mcg/ml, *bacillus subtilis* PCI 219 は 0.05 mcg/ml でそれぞれ発育を阻止しており、この範囲では *staphylococcus aureus* に対しても、グラム陰性桿菌に対しても広い抗菌スペクトラムがみられた。

次に外科領域の病巣由来黄色ブドウ球菌 85 株について gentamicin に対する感受性分布をみると、表 10 に示す如く、0.8 mcg/ml があり (43.5%)、次いで 0.4 mcg/ml (25.9%) で、85 株中 79 株 (93%) は 0.8 mcg/ml 以下で発育を阻止され、1.56 mcg/ml では僅かに 6 株 (7%) で、3.12 mcg/ml 以上の耐性を示すものは 1 株もなかつた。

病巣由来大腸菌属 23 株の gentamicin, streptomycin, fradiomycin および kanamycin に対する感受性分布を比較すると、表 11 の如く gentamicin では 3.12 mcg/

表 11 病巣分離大腸菌感受性 (23 株)

	MIC (mcg/ml)										
	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM			2	4	16	1					
SM					3	5	3				12
FM			3		9	11					
KM						4	17	2			

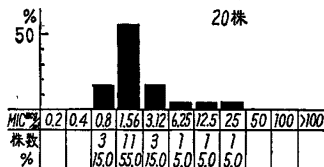
表 12 病巣分離緑膿菌感受性 (44 株)

	MIC (mcg/ml)										
	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
GM	1	1	3	12	18	7	2				
SM					1	1	2	8	3		29
FM			1	1	4	3	10	11	6	5	3
KM					1	1	2		4	9	27

ml で発育阻止をうけるものが最も多く(1.6 株)、全ての株が 6.25 mcg/ml 以下で発育を阻止された。Streptomycin では 100 mcg/ml で阻止されないものが 12 株あり、他の 11 株は 3.12~12.5 mcg/ml の間に分布している。Fradiomycin では 6.25 mcg/ml で阻止されているものが 11 株あり、他は 1.56 mcg/ml に 3 株、3.12 mcg/ml に 9 株、kanamycin では 6.25~25 mcg/ml の間に分布し、12.5 mcg/ml で発育を阻止されるものが最も多く 17 株であった。この成績から gentamicin は大腸菌属に対して streptomycin, fradiomycin, kanamycin よりもかなり優れた抗菌力を有していることがわかった。

病巣由来緑膿菌 44 株の gentamicin, streptomycin, fradiomycin および kanamycin に対する感受性分布は表 12 の如く、いずれの薬剤に対しても低濃度から高濃度におよぶ幅の広い分布を示しているが、gentamicin では 0.2~12.5 mcg/ml の間に分布し、3.12 mcg/ml で発育阻止をうけるものが最も多く(18 株)、次いで 1.56 mcg/ml(12 株)であった。Streptomycin では 100 mcg/ml でも発育を阻止されないものが 29 株あり、他は 3.12~50 mcg/ml の間に分布していた。Fradiomycin では 0.8~>100 mcg/ml の間に特に広い分布を示し、かつそれぞれの濃度における株数の差が少いが、0.8 および 1.56 mcg/ml ではそれぞれ 1 株ずつであった。Gentamicin に対する感受性分布は 3.12~>100 mcg/ml の間に分布し特に 100 mcg/ml でも阻止されないものが 27 株あり、3.12 および 6.25 mcg/ml はそれぞれ

表 13 病巣分離変形菌感受性分布 (20 株)



れ 1 株ずつであった。この成績から、緑膿菌に対しても gentamicin は streptomycin, fradiomycin および kanamycin よりも優れた抗菌力を有していることが分った。

病巣分離変形菌 20 株の gentamicin に対する感受性分布は表 13 の如く 0.8~25 mcg/ml の間に分布し、1.56 mcg/ml で発育を阻止されるものが最も多く 11 株で、3.12 mcg/ml 以下の低濃度に分布するものは 17 株(85%)であった。

以上の成績を要約すると *in vitro* において gentamicin は黄色ブドウ球菌にもまた、大腸菌、緑膿菌、変形菌などのグラム陰性桿菌に対しても優れた抗菌力を有している。

5. 臨床成績

外科領域における感染症 17 例に gentamicin を使用し臨床効果を検討した。17 例中 1 例は異なる時期に筋肉内注射と局所使用を行なったので、使用法別にすると筋肉内注射による全身性使用が 9 例で、局所使用例も 9 例である。

臨床効果の判定は下記のような基準によつて行なつた。

著効(++) : Gentamicin 使用後 72 時間で (1) 急速に自他覚症状の寛解、(2) 原因微生物の病巣からの消失、(3) gentamicin 単独使用または、きわめて僅かな補助的治療の併用で治癒し、投与中止後も症状の再燃しないもの。

有効(+) : Gentamicin 使用後 24 時間で比較的速やかに自他覚症状の寛解をみたが、他の抗生物質の使用または切開排膿などの治療手段を行なったもの。

無効(-) : Gentamicin 使用後、(1) 単独投与 72 時間、(2) 他の抗生物質の併用または切開排膿などの治療手段を行なったのち、48 時間後にも治療効果が臨床的、または細菌学的に全く認め難く、症状の不変、増悪拡大を来し gentamicin の使用を中止して他の治療手段に変更したもの。

なお、今回の使用症例はグラム陰性桿菌感染を多く選んで使用したので、悪性腫瘍の切除術後感染あるいは術後の組織欠損部の感染のような host の側に慢性化の傾向をもつ症例が多かつたので、特に局所使用例では菌の消長、分泌物の増減、肉芽組織の改善なども十分考慮に

表 14 全身性使用症例 (筋肉内注射)

症例	氏名	性	年齢	体重	臨床診断	1 日 量			期間	総量	検 出 菌	GM使用 前抗生剤	併用 療法	効 果	副 作用
						1 回量	回収	mg/kg							
1	A.M.	♀	73	50	限局性胆汁性腹膜炎 排膿術後膀胱炎	40	2	1.6	8	640	<i>Proteus</i>	TC		+	-
2	K.N.	♀	52	57	胆石症, 術後 創感染, 胆道感染	40	2	1.5	4	320	検 索 せ ず	CP, TC		+	-
3	F.N.	♀	31	59	甲状腺癌術後創感染	40	2	1.3	11	880	<i>Staphylo (coag +)</i> <i>Klebsiella</i>	TC, CP	アルビ オン	-	-
4	J.S.	♂	46	55	幽門狭窄, 尿毒症 肺炎	40	2	1.5	5	400	検 索 せ ず	TC, KM CER	デカド ロン	-	-
5	K.N.	♂	62	54	食 道 癌 切除術後前胸部創感染	40	2	1.5	5	400	<i>Pseudomonas</i>	TC, CP SM		+	-
6	N.M.	♀	43	55	腹壁皮下腫瘍	40	2	1.5	8	640	菌 (-)	TC+OM	切 開	-	-
7	H.F.	♂	20	73	Pilonidal sinus 術後肉芽創	40	2	1.0	12	960	<i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i>	TC, CP		+	-
8	H.H.	♂	25	42	十二指腸潰瘍穿孔 胃切除後腹腔内腫瘍	40	2	1.9	3	240	検 索 せ ず	KM, Sf		+	-
9	Y.S.	♂	62	45	右 辜 丸 炎 悪 性 リ ン パ 腫	40	2	1.8	8	640	検 索 せ ず	CP, NA		+	-

表 15 検出菌の種類と感受性(筋注例)

症例	氏名	使 用 前								使 用 後								
		検出菌	PC	SM	CP	TC	Col	KM	Sf	NA	検出菌	PC	SM	CP	TC	Col	KM	Sf
1	A.M.	<i>Proteus</i>	-	+	+	+	+	-	-	<i>Klebsiella</i>	-	+	-	-	+	+	-	-
2	K.N.	検 索 せ ず																
3	F.N.	<i>Staphylo.</i> (coag -)	-	-	+	+	(EM)	+	(LM)	<i>Staphylo.</i> (coag +)	-	-	-	-	+	-	-	-
		<i>Klebsiella</i>	-	+	-	-	+	+	+	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	+	+	-	-	+	-	-
4	I.S.	検 索 せ ず																
5	K.N.	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	-	+	+	+	-	-	<i>Klebsiella</i>	-	+	-	+	+	+	-	+
6	N.M.	菌(-)																
7	H.F.	<i>Proteus</i> <i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	+	+	-	+	-	+	+	<i>Proteus</i>	+	+	-	-	-	+	-	-
8	H.H.	検 索 せ ず																
9	Y.S.	検 索 せ ず																

昭和 Disk 使用

入れて効果判定を行なった。

1) 全身性使用例

筋肉内注射による全身性に使用した9例は表14の如く、男性5例、女性4例で、年齢は20~73才、体重は42~73kgである。臨床診断は悪性腫瘍、腹膜炎など重篤な疾患に合併もしくは手術後の感染が多く、従つてgentamicin使用前に種々の抗生物質が使用されている。使用量は全例1日40mgずつ2回筋注で1日量は体重1kg当り1.0~1.9mgとなり、使用期間は3~12日間、総量は240~960mgであつた。4例から検出

された菌は黄色ブドウ球菌の1株を除き他はグラム陰性桿菌で、使用後の検査では黄色ブドウ球菌および変形菌の1株ずつは引き続き検出され、他は交替菌の出現がみられた(表15)。

臨床効果は胆道感染の1例、悪性のリンパ腫に合併した辜丸炎の1例および十二指腸潰瘍穿孔による胃切除後腹腔内腫瘍の1例には著効がみられた。その他は有効3例、無効3例であつた。

副作用は全く認められなかつた。

2) 局所使用症例

表 16 局 所 使 用 症 例

症例	氏名	性	年令	体重	臨床診断	1日使用量		期間	総量	検出菌	GM使用前 抗生物質	併用療法	効果	副作用
						1日量	回数							
1	M. Y.	♀	18	60	Pilonidal sinus 術後肉穿創	mg 80	1	5	mg 400	<i>Pseudomonas</i>	CP, TC OM		+	-
2	K. N.	♀	23	35	腸瘻切, 術後創感染	40	1	9	360	<i>Proteus</i>	CP		+	-
3	K. I.	♂	48	56	盲腸癌 盲盲部切除術後創感染	40	2	15	1200	<i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i>	TC		-	-
4	F. N.	♀	31	59	甲状腺癌術後創感染	80	1	3	240	<i>Staphylo.</i> (coag +)	TC, CP GM		+	-
5	J. S.	♂	65	46	胃癌切除術後縫合栓	80	1	12	960	<i>Pseudomonas</i>	CP, TC KM, CER	キモブ シン	+	-
6	K. I.	♂	20	72	Pilonidal sinus 術後創感染	80	1	3	240	<i>Pseudomonas</i> <i>Corynebacterium</i>		CP	+	-
7	S. S.	♂	75	50	直腸癌 直腸切断術後会陰部化膿巣	80	1	5	400	<i>Proteus</i>	TC, CP		-	-
8	U. Y.	♀	64	58	直腸癌 直腸切断術後会陰部化膿巣	40	1	3	120	<i>Pseudomonas</i>	CP, CER SM, LM	アミノ サイジン	-	-
9	K. T.	♂	28	60	虫垂穿孔性腹膜炎 兼腸閉塞症	80	1	9	720	<i>Pseudomonas</i>	PC, SM CP, TC		-	-

表 17 検出菌の種類と感受性(局所使用例)

症例	氏名	使用 前										使用 後																	
		検出菌	P	C	T	S	M	C	P	Col	K	M	Sf	N	A	検出菌	P	C	S	M	C	P	T	C	Col	K	M	Sf	N
1	M. Y.	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	-	+	##	##	+	+	-	-	-	-	-	<i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
2	K. N.	<i>Proteus</i>	-	+	##	+	-	##	-	##	-	##	-	##	<i>Staphylo.</i> (coag +)	+	-	+	##	+	##	(LM)	(OM)	-	-	-	-	-	
3	K. I.	<i>Proteus</i> <i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	-	-	-	##	-	-	-	-	-	-	-	<i>Proteus</i>	##	##	##	-	-	##	-	##	-	##	-	##	+	
4	F. N.	<i>Staphylo.</i> (coag +) <i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	-	-	-	##	-	-	-	-	-	-	-	<i>Staphylo.</i> (coag +)	-	-	-	##	-	##	(LM)	(OM)	-	-	-	-	-	
5	T. S.	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	-	-	-	##	-	-	-	-	-	-	-	<i>Citrobac-</i> <i>ter</i>	-	-	-	-	+	##	-	-	##	-	-	-	-	
6	K. I.	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i> <i>Coryneba-</i> <i>cterium</i>	-	-	##	-	##	##	-	##	-	##	-	##	<i>Klebsiella</i> <i>Staphylo.</i> (coag +)	##	(EM) +	##	-	+	##	(OM)	(LM)	##	##	##	+	##	
7	S. S.	<i>Proteus</i>	-	##	-	-	-	##	-	+	-	-	+	<i>Proteus</i> <i>Staphylo.</i> (coag -)	+	##	-	-	-	##	-	##	-	##	-	##	+		
8	U. Y.	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	-	-	-	##	-	-	-	-	-	-	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	-	+	+	##	-	-	-	-	##	-	-	+		
9	K. T.	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	-	-	##	##	+	-	-	-	-	-	<i>E. coli</i> <i>Pseudo-</i> <i>monas</i>	-	+	##	-	##	##	##	##	##	##	##	##	##	-	

Gentamicin を局所に使用した9例は表16の如く男6例, 女3例で, 年令は18~75才であつた。臨床診断は全例術後の感染で原疾患としては癌が5例, 腹膜炎1例, 腸瘻1例でいずれも重篤な疾患であり, また, 他の2例

のpilonidal sinus は切除後に大きな組織欠損を残すもので, gentamicin 使用前に種々の抗生物質が使用された症例が多い。

使用法は gentamicin の水溶液を局所に注入, または

表 18 検出菌の消長

検出菌	使用前	消失	減少	不変	交替菌
<i>Staphylo. coag +</i> <i>coag -</i>	2(1)			2(1)	2(1) 1
<i>Pseudomonas</i>	9(7)	7(5)		2(2)	1(1)
<i>Proteus</i>	5(3)	2(1)	1(1)	2(1)	1(1)
<i>Krebsiella</i>	1	1			4(2)
<i>Corynebacterium</i>	1(1)	1(1)			
<i>Citrobacter</i>					1(1)
<i>E. coli</i>					1(1)

() 局所使用

散布した。使用量は1日 40~80 mg を1回、または40 mg を2回行ない、使用期間は3~15 日間で、総量は120~1,200 mg であった。全例に菌を検出したが、緑膿菌が7株、変形菌が3株で、黄色ブ菌は僅かに1株であった。Gentamicin 使用後は交替菌の出現をみた症例が多かつた(表 17)。

これらの局所使用例では host の側、特に病巣そのものに難治の原因を有している症例が多く、急性の表在性感染の如く抗生物質の使用によつて直ちに寛解、治療に向うというわけにはいかないで、効果判定には特に菌の消長と感染創の改善に考慮をほらつた。その結果は有効5例、無効4例であつた。副作用は全く認められなかつた。

以上、全身性使用および局所性使用における gentamicin の使用によつて病巣から消長するものは緑膿菌に多くみられ、消長しにくいものは黄色ブドウ球菌と変形菌であつた。また、逆に交替菌として現われてくるものは肺炎桿菌と黄色ブドウ球菌が多かつた(表 18)。

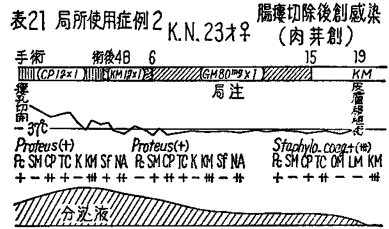
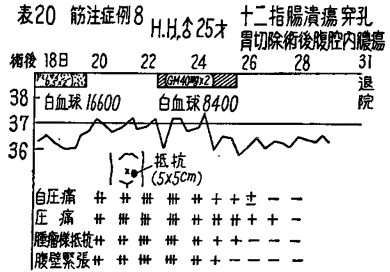
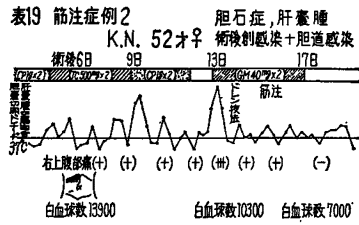
3) 症 例

筋注症例 2 K.N. 52 才, 女, 胆石症, 肝囊腫, 術後創感染, 胆道感染 (表 19)

上腹部腫瘍を訴えて来院し、諸検査の結果、胆石症兼肝囊腫と診断、囊腫空腸吻合術と胆嚢切開により胆石剔除術を行なつた。術後リンコマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンなどを使用していたが、術後13 日目に右上腹部痛が増強し悪感を伴つて 39.4°C の高熱をみたので、吻合部からの逆行性胆道感染と診断して gentamicin 40 mg ずつ2 回筋注を行なつたところ、24 時間後には下熱し、疼痛も著しく軽快した。Gentamicin は術後 17 日目まで4 日間使用したが、上腹部痛は消失し、白血球も正常に復した。著効例である。

筋注症例 8 H.H. 25 才, 男, 十二指腸潰瘍穿孔, 胃切除後腹腔内膿瘍 (表 20)

十二指腸潰瘍穿孔 12 時間後に胃切除を行ない、術後



カナマイシンおよびアミノサイジンを使用して平熱となり、良好な経過と思われたが、術後 20 日頃から左腹部痛、腹壁緊張、腫瘍様抵抗が現われ次第に増悪してきたので、腹腔内膿瘍(限局性腹膜炎)を考え、gentamicin 1日 40 mg ずつ2 回筋注を行なつたところ、腹部所見が著しく軽快し 48 時間後には下熱した著効例である。

局所使用例 2 K.N. 23 才, 女, 腸瘻切除術後創感染(肉芽創)(表 21)

50 日前に腹部外傷で脾臓剔除および腸縫合術をうけ、術後腸瘻を形成して手術創を開し、大きな肉芽創の状態にて来院した。入院後、腸瘻は次第に縮少し、瘻孔切除術によつて閉鎖したが、腹壁縫合は再び哆開して一部に複雑な皮下瘻孔をつくり肉芽組織も不良であつた。瘻孔切開術を行ない、クロラムフェニコール、カナマイシンを全身性に使用したが変形菌が再三検出されたので、gentamicin 80 mg を局所に使用したところ、肉芽組織は著しく改善、分泌物の減少をみたが陳旧性のために表皮形成が不良であつた。Gentamicin 使用後の菌検索では黄色ブドウ球菌が検出されたので、術中局所にカナマイシンを使用して植皮術を行ない治療した。この症例も局所々見の著しい改善と菌の交替をみたので有効例とした。

6. 総括

Gentamicin sulfate を使用する機会を得たので、若干の基礎的検討を行なった後、臨床的に使用した。

Gentamicin sulfate を 80 mg および 40 mg 筋注後の血中濃度はいずれも 1 時間後に最高に達し、平均値はそれぞれ 10.2 mcg/ml, 7.4 mcg/ml で 6 時間までの尿中排泄はそれぞれ 28.7%, 44.85% で、40 mg 筋注のほうは 6 時間までの回収率は高かった。

40 mg 筋注後の胆汁内濃度は 2 時間後に最高値 (平均 5.7 mcg/ml) に達するが、血中濃度よりもやや低く、胆汁内移行はあまり高くはない。

髄液内移行を 80 mg 筋注して測定した。1 時間後に最高濃度を示したが平均 1.35 mcg/ml と低い値であった。

マウスを使つた 40 mg/kg 筋注後の臓器内濃度は、いずれの臓器も 30 分後に最高濃度に達するが、腎の 5.29 mcg/g に次いで肺の 1.86 mcg/g, 脾の 1.26 mcg/g で、腎以外の臓器内濃度は低かった。

病巣由来黄色ブドウ球菌 85 株に対する MIC は 0.8 mcg/ml にピークを示し、0.8 mcg/ml 以下の低濃度で 93% が発育を阻止され、3.12 mcg/ml 以上の耐性を示すものはなかった。

病巣大腸菌 23 株は 0.8~6.25 mcg/ml の間に分布しており、SM, FM, KM よりも低濃度で発育を阻止された。病巣緑膿菌 44 株は 0.2~12.5 mcg/ml の間に分布し、3.12 mcg/ml 以下の低濃度で発育阻止をうけるものが 95.7% を占めており、SM, FM, KM に比しはるかに強い抗菌力を示した。病巣変形菌 20 株は 0.8~25 mcg/ml の間に分布して、3.15 mcg/ml 以下で 85% が発育阻止をうけた。このような *in vitro* の成績では gentamicin は黄色ブドウ球菌およびグラム陰性桿菌に対して、従来の抗生物質にみられない広域の優れた抗菌スペクトルを示した。

臨床使用には 9 例に筋肉内注射による全身性使用、9 例に局所使用を行なったが、比較的急性症例の多かつた筋注例に著効 3 例、有効 3 例であつた。局所使用例は慢性化の傾向のある症例であるため著効例はなかったが、肉芽組織の改善、分泌物の減少などが著しく、これによつて切除縫合術、植皮術などの 2 次的処置の早期実施が可能となつたような症例もあり、有効例は 5 例であつた。

検出菌の消長からみると、緑膿菌に消失するものが多く、変形菌、黄色ブドウ球菌に消失しないものが多かつた。また、交替菌として現われるものは肺炎桿菌が多くみられた。

今回使用した症例には急性症例が少かつたので、臨床効果は有効率 61.1% であつたが、現在までの経験から

は *in vitro* で示された優れた諸成績から考えると、その割合には臨床効果の劇的でないものが多かつた。これは対象疾患の性状も関係することであると思うが、今後なお検討を要する点である。

使用量は筋注例で 1 日 1.0~1.9 mg/kg, 期間は 3~12 日間、総量は最高 960 mg に達するが、副作用は全く認められなかつた。

References

- 1) BULGER, R. J., SIDELL, S. & KIRBY, W. M. M.: Laboratory and clinical studies of gentamicin. *J. Inter. Med.* 59(5). 593~604, 1963
- 2) BULGER, R. J. & KIRBY, W. M. M.: Gentamicin and ampicillin: Synergism with other antibiotics. *Am. J. Med. Scien.* 246, 717~726, 1963
- 3) WEINSTEIN, M. J., LUEDEMAN, G. M., ODEN, E. M. & WAGMAN, G. H.: Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1963, 1~7
- 4) ODEN, E. M., STANDER, H. & WEINSTEIN, M. J.: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1963, 8~13
- 5) WHITE, A.: *In vitro* activity of gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1963, 17~19
- 6) LUEDEMAN, G. M. & BRODSKY, B. C.: Taxonomy of gentamicin-producing micromonospores. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1963, 116~124
- 7) BLACK, J., CALESNICK, B., WILLIAMS, D. & WEINSTEIN, M. J.: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1963, 138~147
- 8) JAO, R. L. & TACKSON, G. G.: Clinical experience with gentamicin in Gram-negative infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1963, 148~152
- 9) RUBENIS, M., KOZIJ, V. M. & JACKSON, G. G.: Laboratory studies on gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1963, 153~156
- 10) SWEEDLER, D. R., GRAVENKEMPER, C. F., BULGER, R. J., BRODIE, J. L. & KIRBY, W. M. M.: Laboratory and clinical studies of gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1963, 157~160
- 11) GRABER, C. D., STONE, H. H., KOLB, L. & MARTIN, J. D.: *In vitro* sensitivity of bacterial flora from burned patients to gentamicin sulfate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1963, 161~163
- 12) RABINOVICH, S., SNYDER, I. S. & SMITH, I. M.: Preliminary report on *in vitro* and clinical studies with gentamicin. *Antimicrobial Agents*

and Chemotherapy. 1963, 164~168
13) KLEIN, J. O., EICKHOFF, T. C. & FINLAND, M.
Gentamicin . Activity in vitro and observation

in 26 patients. Am. J. of Med. Scien. 248,
528~544, 1964

A CLINICAL AND CLINICOLABORATORY STUDY ON GENTAMICIN

S. ISHIYAMA, T. SAKABE, S. USHIO, M. FURUHASHI
U. TAKAHASHI, T. KASAGI, S. NAGASAKI, I. KAWAKAMI
N. NISHIOKA, I. NAKAYAMA, S. OSHIMA, S. IWAI & H. IWAMOTO
Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

Gentamicin is a new broadspectrum antibiotic, which seems to be unique in special effectiveness against *pseudomonas*, *proteus* and other bacilli of low virulence. The present paper concerns to clinicolaboratory and clinical study on gentamicin sulfate.

The highest serum concentrations of gentamicin were 10.2 mcg/ml and 7.4 mcg/ml on average after intramuscular, single administration of respectively 80 mg and 40 mg in sound adults. 6 hours urinary recoveries of the drug, in the same time, were respectively 28.7 % and 44.9 %.

The concentration in bile was 5.7 mcg/ml and the highest on average 2 hours after intramuscular administration of 40 mg gentamicin. It was 1.35 mcg/ml as average in the cerebrospinal fluid 1 hour after 80 mg of intramuscular gentamicin in adults.

It was found that, 5.29 mcg/g in kidney, 1.86 mcg/g in lung, 1.26 mcg/g in spleen and less than these in other organs were the tissue concentrations 30 minutes after 40 mg/kg gentamicin in mice.

Gentamicin MIC to 85 strains of *staphylococci aureus*, 23 of *E. coli*, 44 of *pseudomonas* and 20 of *proteus* in surgical field was tested. Growth of 93% of staphylococci was inhibited in concentration of less than 0.8 mcg/ml and none of them resisted to more than 3.12 mcg/ml. MIC of *E. coli* distributed from 0.8~6.25 mcg/ml, of *pseudomonas* from 0.2~12.5 mcg/ml (95.7% of them less than 3.12 mcg/ml) and of *proteus* from 1.8~25.0 mcg/ml (85.0% of them less than 3.15 mcg/ml) respectively.

Gentamicin treatment was tried intramuscularly in 9 surgical infections and topically in other 9 cases. Intramuscular gentamicin succeeded in 6 cases and 3 of them were excellent. It was observed that *pseudomonas* apt to go out of the field more rapidly than *proteus* or *staphylococcus* after use of the drug.