

Gentamicin sulfate の基礎的研究ならびに臨床試用成績

中尾 純一・酒井 克治・岡本 源八

奥山 宣夫・柿木 英佑

大阪市立大学医学部第2外科学教室

(主任: 白羽弥右衛門教授)

はじめに

在来, 外科的感染症で主役を演じていたブドウ球菌は, 新合成ペニシリンや新抗生物質の出現によつて, 比較的容易に艾除されるようになった。ところが, 抗生物質がひろく用いられるようになった結果, 自無耐性をもっているグラム陰性桿菌が原因菌とみなされる感染症が増加の傾向を示し, その意義の再認識されつつあることは周知の通りである。

われわれは, 米国シエーリング社研究所で開発された広域抗菌スペクトルをもつ Gentamicin sulfate (以下 GM と略す) について, その血中濃度, 尿中排泄, 各種細菌に対する抗菌力, 臨床成績および副作用を検討したので, 以下に報告する。

血 中 濃 度

健康成人5例の筋肉内に GM 40 mg を1回注射したのちの血中濃度を測定した。これには *Bacillus cereus* No. 2 を検定菌とする鳥居・川上重層法をもちい, その成績を図1に示した。すなわち, 投与後30分でピーク値 7.0 mcg/ml を示し, 1時間値 5.72 mcg/ml, 2時間値 2.68 mcg/ml, 4時間値 2.16 mcg/ml, 6時間値 0.64

mcg/ml と漸減した。投与後8時間目には5例中2例の血中 GM しか測定できなかったが, その平均値は 0.3 mcg/ml であった。

尿中排泄および尿中回収率

健康成人3例の筋肉内に GM 40 mg を1回投与したのちの尿中排泄量, および尿中からの GM 回収率をしらべ, その成績を図2に示した。投与後6時間以内の尿中 GM 排泄量は, 18.8~24.9 mg と高値を示し, 尿中回収率は投与量の 47~62.3% であった。投与後6~12時間内の尿中排泄量は 2.6~6.1 mg, 12~24時間内では 3.4~6.75 mg であった。すなわち, 投与後24時間内の GM 総排泄量は 28.8~33.0 mg であつて, これは, 投与量の 72~83% (平均 77%) に相当する。

各種細菌に対する抗菌力

各種細菌の薬剤感性検査には, ふつう heart infusion agar をもちいる4倍希釈寒天平板法が行なわれている。しかし, 培地の性状および接種される被検菌の菌量によつて, 被検菌の薬剤感性検査成績にはかなりの変動があらわれる。われわれは, 図3に示す方法で細菌感性をしらべている。

図1 GMの血中濃度
(健康成人5例, 1回筋注量40mg)

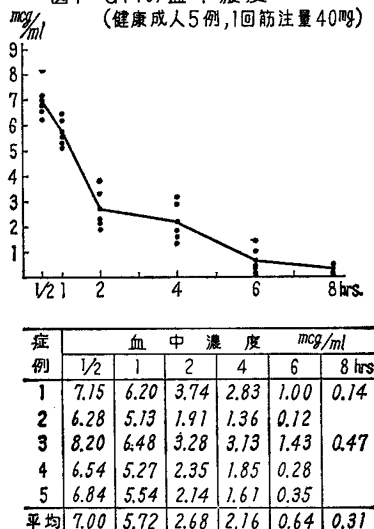


図2 GM40mg 1回筋注時の
尿中排泄量と回収率

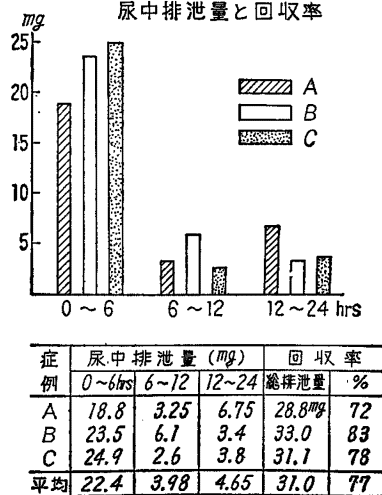


図3 寒天平板希釈法によるMICの求め方

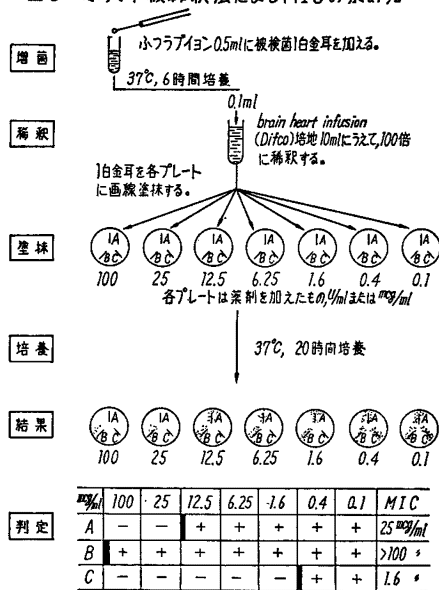


図4 各種細菌のGMに対する感性分布

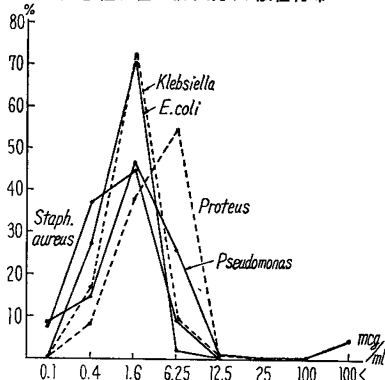


表1 各種細菌に対するGMの抗菌作用

菌種	株数	MIC (mcg/ml)							
		>100	100	25	12.5	6.25	1.6	0.4	0.1
緑膿菌	95	4			1	24	44	14	8
大腸菌	54					1	38	15	
変形腸	37					20	14	3	
クレブジエラ	53			1		5	38	9	
黄ブ菌	67					6	32	24	5

教室保存の緑膿菌 95 株, 大腸菌 54 株, 変形菌 37 株, クレブジエラ 53 株およびブドウ球菌 67 株のGM感性を検討した成績を表1, 図4に示した。

緑膿菌 95 株のGM感性分布をみると, 90 株(94.7%)は GM 6.25 mcg/ml 以下の濃度でその発育が阻止されており, 4 株(4.2%)は GM 100 mcg/ml によつてもそ

の発育が阻止されなかつた。

大腸菌 54 株のGM感性は, GM 1.6 mcg/ml にピークをもつ1峰性を示し, すべての菌株が GM 6.25 mcg/ml 以下の濃度で, その発育を阻止された。また, 変形菌 37 株は, すべてが GM 6.25 mcg/ml 以下で発育を阻止され, クレブジエラ 53 株中 52 株 (98.1%) も GM 6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止された。

ブドウ球菌 67 株もすべてが GM 6.25 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止され, MIC 1.6~0.4 mcg/ml において分布のピークを示した。

つぎに, 緑膿菌45株に対するGMの抗菌作用をstreptomycin(SM) および kanamycin (KM) のそれと比較検討してみた。その成績は, 図5および表2に示すようである。

すなわち, 菌株 13, 17 および 39 の3株は, これら3剤のいずれに対しても高度の耐性を示した。しかし, その他の菌株で, KM および SM に高耐性を示すものでも, いずれも, GM 12.5 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止された。

つぎに, 寒天平板希釈法と4濃度ディスク法で検索した緑膿菌に対するGMの抗菌力を比較してみた。その成績を表3に示す。これによれば, 希釈法で GM 1.6

表2 緑膿菌45株の各種薬剤感性と累積比率

薬剤	MIC (mcg/ml)							
	>100	100	25	12.5	6.25	1.6	0.4	0.1
GM	3			1	11	13	8	9
SM	20	8	4	5	2	6		
KM	14	10	5	3	8	5		

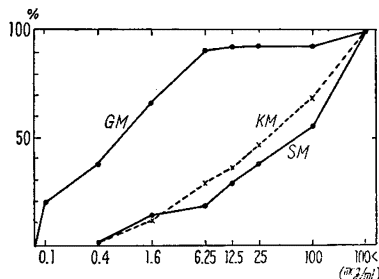
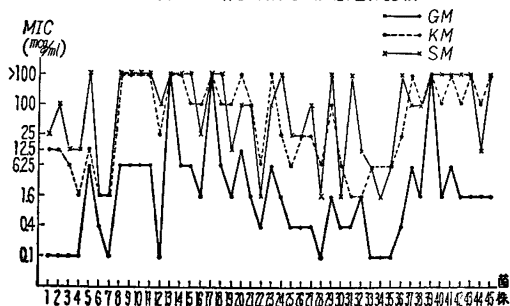


図5 緑膿菌45株のGM, SMおよびKM感性の比較



mcg/ml の MIC を示す緑膿菌は、すべてが GM 2 mcg

表 3 緑膿菌 10 株の GM 感性
(稀釈法とディスク法の比較)

株番号	4 倍希釈 MIC (mcg/ml)	4 濃度ディスク法 (mcg)			
		30	10	5	2
1	6.25	+	+	+	± 不完全
2	1.6	+	+	+	+
3	>100	—	—	—	—
4	1.6	+	+	+	+
5	6.25	+	+	+	± 不完全
6	1.6	+	+	+	+
7	1.6	+	+	+	+
8	1.6	+	+	+	+
9	1.6	+	+	+	+
10	100	—	—	—	—

ディスクによつても透明な阻止円をつくる。また、MIC 6.25 mcg/ml の菌株は、5 mcg ディスクをもちいると、透明な阻止円をつくるが、2 mcg ディスクによる阻止円は不完全であつた。さらに、100 mcg/ml 耐性の菌株は、30 mcg ディスクによつても阻止円をつくらなかつた。それゆゑ、緑膿菌の GM 感受性検査にディスク法、稀釈法のいずれをもちいても、その成績がよく一致するといふことができる。すなわち、ディスク法で緑膿菌の GM 感性を測定する場合には、2 mcg または 5 mcg ディスクによつて発育阻止円がみられるときには、その被検菌株は GM に対してきわめて強い感性を示すものと考えてよい。

臨床試用成績

種々の外科的感染症 17 例に GM を投与し、その臨床成績を検討した。GM 投与量は、1 日 40~80 mg で、これを 1~2 回に分けて筋肉内に注射した。なお、1 例には GM の局所性投与をも併用した。投与日数は、3~

表 4 GM 投与症例

症 例	年 齢 性	病 名	起 因 菌	P . S . T										G M 投与		経 過	効 果				
				P	C	S	M	T	C	P	E	M	K	K	G M						
															30			10	5	2	方 法
1. I . Y .	21 ♀	虫垂切除後 ダグラス窩膿瘍	クルブジ エラ	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	筋	40×2	5	排膿減少および 解熱	有
2. H . K .	26 ♀	腎 部 膿 瘍	大 腸 菌	—	—	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	筋	40×1	3	疼痛軽減、切 開排膿	有
3. R . S .	64 ♂	胃切除術後 遺 残 膿 瘍	大 腸 菌 白 菌	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	筋	40×2	11	E M で無効、 排膿減少	有
4. T . S .	55 ♂	直腸切断術後 創 感 染	緑 膿 菌	—	+	+	+	—	—	+	—	+	+	+	+	+	筋	40×2	13	緑色色素消失、 菌消失せず	無
5. H . N .	27 ♀	右化膿性乳腺炎	黄 プ 菌	—	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	筋	40×2	3	切開術併用	有
6. T . M .	26 ♂	直腸切断術後 肛門部創感染	黄 プ 菌 グ陰桿菌	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	+	局 筋	40×1 40×1	7	排 膿 減 少	有
7. H . H .	58 ♀	腹 壁 膿 瘍	グ陰桿菌	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	筋	40×2	10	排膿減少せず	無
8. K . N .	36 ♂	肛門周囲膿瘍	大 腸 菌	—	—	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	筋	40×2	5	切開術併用、 排膿減少	有
9. T . K .	41 ♀	腹 壁 膿 瘍	大 腸 菌 変 形 菌	—	—	—	—	—	—	+	+	±	+	+	+	—	筋	40×2	5	排膿減少肉芽 良好、菌陰転	有
10. K . M .	57 ♂	背切除術後 腹 壁 瘻	グ陰桿菌	—	—	+	—	—	+	—	+	—	+	+	—	—	筋	80×2	6	排膿減少せず	無
11. Y . N .	23 ♀	フルンケル	黄 プ 菌	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	筋	40×2	5	切開術併用	有
12. T . M .	20 ♀	瘰 癧	黄 プ 菌	+	—	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	筋	80×1	4	切開術併用、 菌消失	有
13. K . I .	65 ♂	膀 胱 炎	変 形 菌 緑 膿 菌	—	—	—	—	—	—	±	—	—	+	+	+	+	筋	80×2	11	排尿痛頻尿は 消失、菌陰出 されず	有
14. T . T .	60 ♂	直腸切断術後 創 感 染	緑 膿 菌 大 腸 菌	—	—	±	—	—	±	—	—	—	+	+	+	+	筋	40×2	7	排膿減少せず	無
15. T . H .	28 ♀	フルンケル	黄 プ 菌	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	筋	40×1	3	切開術併用	有
16. H . I .	38 ♂	肛 門 癌	緑大腸菌 黄 プ 菌	—	—	+	+	—	±	±	±	±	+	+	+	+	筋	40×2	5	排膿減少せず	無
17. Y . N .	10 ♂	頭下部膿瘍	黄 プ 菌	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	筋	80×1	5	切開術併用	有

P. S. T.: Primary sensitivity test

13 日で、投与総量は、120～1,260 mg であった。

投与症例 17 例中 12 例 (70.5%) は、GM 投与後、排膿減少、起因菌の消失、解熱および炎症症状の好転などを来し、有効と判定された。しかし、5 例には無効であった (表 4)。

17 例中 8 例は、急性炎症症例であり、その起因菌は主として黄ブ菌であったが、全例が GM によく反応した。しかし、症例 4, 7, 10, 14 および 16 のように悪性腫瘍を原疾患としてもっている患者には、GM の効果がまったくみられなかった。

GM の副作用

Neomycin 系抗生物質の 1 つである GM は、KM および SM と同じように、投与後前庭機能障害または腎機能障害を来すことがあると報告されている。

われわれは、GM 投与前、中、後にわたり患者の血液所見、肝機能および腎機能の経過をくわしく検討した。

表 5 は、症例 4、直腸切断術後に創感染をおこした症例の臨床検査成績をあらわしている。GM 1 日量 80mg を、13 日間にわたり筋肉内に投与した。投与前、後の血液、肝機能検査には著変をみとめなかつたが、腎機能検査のうち、P.S.P. 投与前 15 分値 45.0%，2 時間値 87.4% であったものが、投与後には、15 分値 15.8%，2 時間値 50.2% と低下した。

表 6 には、症例 6 の臨床検査成績を示した。本例には、GM 40 mg を筋肉内に、かつ 40 mg を局所性に、1 日量合計 80 mg を 7 日間投与した。投与終了時、G.O.T., G.P.T. および P.S.P. 値がいずれも投与前値にくらべて

表 5 症例 4, 55 歳, ♂, GM 80 mg/日×13 日投与前後の血液、肝機能、腎機能検査成績

検 査 項 目	投 与 前	投 与 終 了 時
RBC×10 ⁴	426	395
Hb. %	82.0	79.5
Ht. %	39.0	37.5
WBC	8,670	5,870
Meulengracht	0.5	3.2
T.T.T.	0.4	1.1
Z.S.T.	3.8	6.8
B.S.P. %	1.5	1.5
Total protein g/dl	6.4	6.4
G.O.T.	8	12
G.P.T.	7	16
P.S.P. 15' (%) 2°00'	45.0	15.8
Urea-N. mg/dl	8.2	13.6
Rest-N. mg/dl	26.4	31.8

軽度ながら悪化しているが、投与終了後 20 日目の検査では、これらの値がほぼ投与前値まで回復していた。

表 7 は、GM 1 日量 80 mg を 3 日間筋肉内に投与された症例 5 の臨床検査成績である。GM 投与前および終了時ともに、表記の検査成績には著変が認められない。また、投与終了後の聴力は、正常範囲内と判定された。

表 6 症例 6, 26 歳, ♂, GM 80 mg/日×7 日投与前後の血液、肝機能、腎機能検査成績

検 査 項 目	投 与 前	投 与 終 了 時	投 与 終 了 後 20 日 目
RBC×10 ⁴	360	349	457
Hb. %	65.8	65.8	87.0
Ht. %	34.0	33.0	42.5
WBC	7,270	5,600	9,380
Meulengracht	6.6	5.8	3.9
T.T.T.	0.3	0.8	1.1
Z.S.T.	5.0	10.4	6.6
B.S.P. %	2.8	5.0	8.7
Total protein g/dl	6.8	6.3	6.8
A/G ratio	1.68	11.3	1.27
Co-R.	R2(1)	R1(0)	
G.O.T.	21	45	27
G.P.T.	18	38	33
P.S.P. 15' (%) 2°00'	36.8	24.0	25.4
Urea-N. mg/dl	66.8	54.4	67.7
Rest-N. mg/dl			16.0
			42.2

表 7 症例 5, 27 歳, ♀, GM 80 mg/日×3 日投与前後の血液、肝機能、腎機能検査成績

検 査 項 目	投 与 前	投 与 終 了 時
RBC×10 ⁴	497	457
Hb. %	101.5	98.0
Ht. %	47.0	45.5
WBC	7,568	5,370
Meulengracht	5.4	6.0
T.T.T.	1.0	1.1
Z.S.T.	6.6	6.5
B.S.P. %	2.0	2.5
Total protein g/dl	6.7	6.8
G.O.T.	7	20
G.P.T.	6	18
P.S.P. 15' (%) 2°00'	30.8	26.6
Urea-N. mg/dl	57.7	43.3
Rest-N. mg/dl	7.5	9.9
	11.4	15.3
聴 力 検 査	正 常	正 常

われわれの症例のなかには、GM投与後に腎機能の低下を来す症例がみられたけれども、いずれもGM投与を中止すれば、その腎機能は投与前値までよく回復した。

総 括

1) GM 40 mg を1回、筋肉内に投与したのちの血中濃度は、30分後 7.0 mcg/ml となり、その後しだいに減少するが、投与8時間後にもなお 0.31 mcg/ml を持続した。

2) また、同量のGM投与後6時間以内の尿中排泄量は平均 22.4 mg、6~12時間以内 3.98 および 12~24時間以内 4.65 mg であった。なお、投与後24時間内の総排泄量は 31.0 mg で、これは、投与量の 77% に相当する。

3) 緑膿菌 95 株、大腸菌 54 株、変形菌 37 株、クレブジエラ 53 株および黄ブ菌 67 株のGM感性を検討した結果、緑膿菌の4株以外はすべてが、GM 12.5 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止された。

4) Neomycin group に属する SM および KM の緑膿菌に対する抗菌力をGMのそれと比較したところ、GM 耐性菌株は SM および KM にも耐性を示した。しかし、SM および KM 耐性菌株の多くは、GM 12.5 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止された。

5) 緑膿菌に対するGMの抗菌力を寒天平板希釈法とディスク法とで比較したところ、その成績はよく一致した。

6) 外科的感染症 17 例にGMを試用し、17 例中 12 例 (70.5%) が有効、5 例が無効と判定された。

7) GM投与例の血液所見、肝機能および腎機能を逐次検索したところ、1例にGM投与後腎機能の低下を認めた。しかし、この機能低下も投与終了後には改善され、一過性のものであつた。

稿を終るにあたり、御指導、校閲を賜わつた恩師 白羽弥右衛門教授に感謝の意を表す。

文 献

- 1) 白羽弥右衛門、他：外科手術とグラム陰性桿菌感染、とくに外科領域における緑膿菌の薬剤感性について。綜合臨床、14：2289~2294, 1965.
- 2) BULGER, R. J., *et al.*: Laboratory and clinical studies of gentamicin—a new broadspectrum antibiotic. *Ann. of Int. Med.*, 59: 593~604, 1963
- 3) JAO, R. L., *et al.*: Gentamicin sulfate; New antibiotic against Gram-negative bacilli. *J. A. M. A.*, 189: 817~822, 1964
- 4) WEINSTEIN, M. J., *et al.*: Gentamicin: A new broadspectrum antibiotic complex. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1963, 1~7

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF GENTAMICIN SULFATE

JUNICHI NAKAO, KATSUJI SAKAI, GENPACHI OKAMOTO,
MORIO OKUYAMA & EISUKE KAKIGI

The Second Department of Surgery, Medical School, Osaka City University
(Director: YAEMON SHIRAHARA)

Gentamicin sulfate (GM), a broad spectrum antibiotic, was examined for blood level, urinary excretion, antibacterial activity, clinical effectiveness, and side effects.

Following a single intramuscular injection of 40 mg GM, the blood level at 30 minutes was 7.0 mcg/ml; even at 8 hours after the administration, the blood level was 0.31 mcg/ml. Following the administration of the same dose as above the total urinary excretion for 24 hours was 31.0 mg, which was 77% of the administered dose.

Sensitivity to GM was examined in 95 strains of *Bacillus pyocyaneus*, 54 of *Esch. coli*, 37 of *Proteus vulgaris*, 7 of *Klebsiella*, and 67 of *Staph. aureus*. All the other strains than 4 strains of *Bacillus pyocyaneus* had their growth inhibited by not more than 2.5 mcg/ml of GM.

GM was effective in 12 of 17 cases of surgical infections and ineffective in the remaining 5 cases.

Examination of blood picture, liver functions, and renal functions in the cases given GM found transitory renal hypofunction in one of them. This hypofunction was restored to normal following the termination of the drug administration.