

抗生物質 Gentamicin に関する研究

青河寛次・山路邦彦・石原政芳

国立舞鶴病院産婦人科

I. い と ぐ ち

1962 年に LEUDEMANN, G. M., WEINSTEIN, M. J. が発見した *Micromonospora purpurea* の産生する抗生物質 Gentamicin (GM) は、広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性桿菌に強力な抗菌力を示すが、米国シェーリング社研究所により明らかにされている。そこで、GM の臨床応用を目的として、若干の臨床的・基礎的検討を行なつたので、その成績の概要を報告する。

II. 抗 菌 作 用

最近臨床から分離した *Staphylococcus aureus*, *Esche-*

表 1 臨床分離 *Pseudomonas* の抗生物質感受性分布 (1965~66 年)

mcg/ml	0.1	0.10	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	100<
抗生物質													
GM						8	21	17	3	1	2		
SM									2	11	7	13	19
CP										7	4	16	25
TC										11	7	15	19
CL						3	26		5	4	5	2	7
KM									2	9	3	17	21

数は株数

図 1 *Pseudomonas* の感受性累積曲線 (1965-66 年臨床分離株)

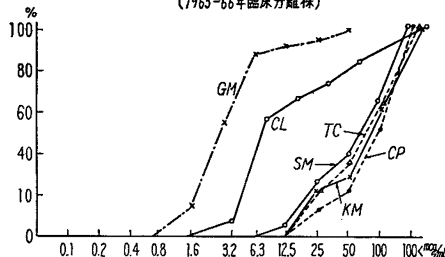


表 2 臨床分離 *Staphylococcus* 及び *Escherichia* の Gentamicin 感受性分布

	被検株	MIC (mcg/ml)											
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100≤
<i>Staphylococcus aureus</i>	200		11	20	49	65	47	6	1	1			
<i>Escherichia coli</i>	100				5	11	21	35	15	12	1		

数は株数

richia coli. *Pseudomonas aeruginosa* などに対する GM 感受性を希釈法により測定した。

a) *Pseudomonas* の GM 感受性

1965~66 年に分離した *Pseud.* 52 株の諸種抗生物質に対する感受性は表 1 の通りである。このうち、GM に 1.6 mcg/ml の感受性を示すものは 8 株であり、3.2 mcg/ml : 21 株、6.3 mcg/ml : 17 株、12.5 mcg/ml : 3 株、25 mcg/ml : 1 株、50 mcg/ml : 2 株であるから、その大部分に相当する 88.4% が 6.3 mcg/ml 以下に分布することがわかる。

この *Pseud.* の感受性累積曲線をみると、図 1 の通りであり、TC・SM・CP・KM など他の諸種抗生物質も *Pseud.* には耐性株の多いことがわかり、CL だけが GM と共に良好な感性を有する。

b) *Staphylococcus*, *Escherichia* の GM 感受性

最近の臨床分離 *Staphylococcus aureus* : 200 株及び *Escherichia coli* : 100 株の GM 感受性は表 2 の通りである。即ち

Staphylococcus は 0.4~1.6 mcg/ml の部に集中してするとい感受性を示し、その幅は 0.1~12.5 mcg/ml である。*Escherichia coli* は 0.4~25 mcg/ml の幅に存在し、その多くは 1.6~12.5 mcg/ml に分布した。

c) 小 括

GM は広い抗菌スペクトラムをもち、グラム陰性桿菌に特に広く、緑膿菌に強い抗菌作用を示すといわれるが、われわれの臨床分離株に対する抗菌力からみても、抗菌域の広さと良好な感受性の存することが明かである。殊に *Pseudomonas* に対する抗菌作用が注目されるところである。

III. 吸 収・排 泄

健康成人における GM の吸収・排泄を明らかにする

ため、年齢 : 20~24 才、体重 : 44~54 kg の非妊婦人 : 9 例をえらび、全身所見・腎機能・肝機能検査を行ない、表 3 の通り正常であることを確認した上で投与対象とした。体内濃度測定は、*B. subtilis* PCI 219 株を被検菌とする重層法により、主に GM 投与間隔と血中濃度・尿中排泄との関係を追求めた。

表3 測定対象の臨床検査

GM 投与群	Case No.	性	年齢 (歳)	体重 (kg)	PSP 15'値 (%)	BUN (mg/dl)	尿		血清蛋白 (g/dl)	S-GOT (u)	S-GPT (u)	血清総コレ ステロール (mg/dl)
							蛋白	沈 渣				
40 mg 12 時間隔	Case 1	♀	21	51	30	12	—	正 常	7.2	21	13	220
	" 2	"	23	54	28	17	—	"	6.8	15	8	237
	" 3	"	22	46	36	10	—	"	7.4	16	10	216
	" 4	"	24	43	38	8	—	"	7.4	24	22	230
	" 5	"	22	48	35	11	—	"	7.0	8	6	235
40 mg 6 時間隔	Case 1	♀	22	49	27	19	—	正 常	7.3	17	14	214
	" 2	"	21	50	35	13	—	"	7.5	12	9	237
	" 3	"	20	51	37	12	—	"	7.0	20	16	225
	" 4	"	21	44	30	11	—	"	7.2	11	8	214

a) 毎12時間隔投与による血中濃度測定成績

上記5例に対しGM 1回 40 mg ずつを毎12時間間隔で筋注したところ、以下の測定値をえた。すなわち、表4に示す通り、Peak Levelに当る30分値：3.6~6.9 mcg/ml (平均 5.5 mcg/ml)であり、1時間値：4.1~5.7 mcg/ml (平均 4.9 mcg/ml)となり、2時間値：2.1~3.2 mcg/ml (平均 2.8 mcg/ml)でこの頃が半減期に当り、4, 8時間値：平均 1.6, 0.3 mcg/ml と低下し、12時間値はGMを検出しない。

GM第2回投与によつても、12.5時間値：5.7 mcg/ml, 13時間値：4.8 mcg/mlの平均であり、第1回投与値に等しい推移をたどり、24時間値：0.1 mcg/mlである。

b) 毎6時間投与による血中濃度測定成績

上記4例にGM 1回 40 mg ずつ毎6時間間隔で4回筋注したところ、表5の結果をえた。すなわち、毎回筋注30分値はそれぞれ4.6~6.1 mcg/ml (平均 5.5 mcg/ml), 4.8~7.0 mcg/ml (5.9 mcg/ml), 5.4~7.2 mcg/ml (6.2 mcg/ml), 5.8~7.1 mcg/ml (6.4 mcg/ml)である。その後の血中濃度推移は、毎12時間間隔投与時とほぼ同様な成績である。また、次回筋注直前に当る投与6時間値はそれぞれ、0.4~1.0 mcg/ml (平均 0.6 mcg/ml), 0.3~0.9 mcg/ml (0.5 mcg/ml), 0.8~1.1 mcg/ml (0.9 mcg/ml), 0.6~1.2 mcg/ml (1.0 mcg/ml)である。

c) 尿中排泄

表4 Gentamicin 血 中 濃 度

	↓ GM 40 mg i.m.						↓ GM 40 mg				
	血 中 濃 度 (mcg/ml)										
	0.5hr	1hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	12.5 hr	13 hr	24 hr	
Case 1	5.8	4.3	2.4	1.5	0.6	0.2	trace	6.1	4.5	0.1	
" 2	3.6	4.1	2.1	1.0	0.4	trace	trace	4.2	3.3	trace	
" 3	6.4	5.0	3.2	2.1	1.0	0.3	trace	5.7	4.4	trace	
" 4	6.9	5.7	3.0	1.9	1.1	0.4	0.2	7.5	6.2	0.2	
" 5	4.7	5.2	3.3	1.7	0.8	0.2	trace	5.2	5.8	0.2	
Mean	5.5	4.9	2.8	1.6	0.8	0.3	trace	5.7	4.8	0.1	

表5 Gentamicin 血 中 濃 度

	↓ GM 40 mg i.m. GM 40 mg ↓ GM 40 mg ↓ GM 40 mg											
	血 中 濃 度 (mcg/ml)											
	0.5 hr	6 hr	6.5 hr	7 hr	9 hr	12 hr	12.5 hr	18 hr	18.5 hr	19 hr	24 hr	
Case 1	5.5	0.4	4.8	5.3	2.2	0.7	5.8	0.9	6.7	4.8	0.9	
" 2	5.9	0.7	6.7	4.6	2.5	0.9	7.2	1.1	5.8	6.7	1.3	
" 3	4.6	0.4	5.2	3.5	1.3	0.3	6.5	0.8	7.1	5.4	1.2	
" 4	6.1	1.0	7.0	5.6	2.7	0.5	5.4	0.9	6.3	4.1	0.6	
Mean	5.5	0.6	5.9	4.8	2.2	0.5	6.2	0.9	6.4	5.3	1.0	

GM 1回 40 mg 筋注により、4時間目までに表6の通り23.9 mg が急速に尿中に排泄され、12時間までに計29.9 mg となる。いま、第2回筋注をこのとき行なうと、第2回筋注後の12時間値は30.8 mg である。それゆえ、毎12時間筋注による24時間の尿中回収率は75.9%となる。

次に、GMを毎6時間間隔筋注すると、表7のように、逐次尿中排泄が増加するが、計24時間の尿中排泄量は117.6 mg であり、73.5%の回収率となる。

d) 小 括

図2に示すように、GM 1回 40 mg 筋注により、血中濃度は30分値：5.5 mcg/mlのPeakを示し、その

表 6 Gentamicin 尿 中 排 泄

	GM 40 mg i.m. ↓ GM 40 mg ↓					尿中排泄 24 時間量	
	尿 中 排 泄 (mg)					総排泄量 mg	回収率 %
	0~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	6~12 hr	12~24 hr		
Case 1	9.0	13.2	5.6	1.7	27.0	56.5	70.6
" 2	14.0	8.1	1.7	1.4	28.0	53.2	66.5
" 3	10.4	18.0	6.3	2.1	33.7	70.1	87.6
" 4	9.7	14.2	6.1	1.3	33.1	64.7	80.9
" 5	12.6	10.4	2.1	1.5	32.4	59.0	73.8
Mean	11.1	12.8	4.4	1.6	30.8	61.1	75.9

表 7 Gentamicin 尿 中 排 泄

	GM 40 mg ↓ ↓ ↓ ↓				尿中排泄 24 時間量	
	尿 中 排 泄 (mg)				総 量 mg	回収率 %
	0~6 hr	6~12 hr	12~18 hr	17~24 hr		
Case 1	22.9	24.0	27.1	31.4	105.4	65.9
" 2	28.0	26.4	31.5	32.0	117.9	73.7
" 3	31.7	33.1	35.2	34.0	135.0	84.4
" 4	25.0	27.3	29.1	30.6	112.0	70.0
Mean	26.9	27.7	30.7	32.0	117.6	73.5

半減期は約 2 時間であるが、血中より急激に減少するため、12 時間値はほとんど証明できない。しかし、毎 6 時間隔で筋注すると、次回投与直前でも 0.5 mcg/ml 以上の血中濃度を常に維持している。

また、本剤は尿中へもよく排泄され、毎 12 時間隔では 61.1 mg、毎 6 時間隔では 117.6 mg の 24 時間量であり、けつきよく、それぞれ 75.9%、73.5% の尿中排泄率であるから、両投与群間に差はないと考えられる。

従がつて、血中濃度維持という見地からすれば、GM 1 回 40 mg 筋注では、毎 12 時間隔よりも毎 6 時間隔がより合理的と推定されるので、この点並びに毒性の面を考慮した上で投与間隔・投与量を検討すべきと思われる。

IV. 治療効果

Pseudomonas を主とする抗療性のグラム陰性桿菌感染：10 例に対し、GM 80~160 mg/日 を 7~14 日間筋

表 8 臨 床 症 例 一 覧

症 例				臨 床 診 断	分 離 細 菌		既 往 経 過	GM 1 日量×期間 (mg×日)
No.	Initial	年齢 (才)	体重 (kg)		菌 株	GM 感受性 (mcg/ml)		
1	I. K.	52	49	子宮頸癌 2 期 慢性腎盂膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Pseud.</i> → <i>Pseud.</i>	3.2 1.6→3.2	CER: 4g×5 日にて 発熱増強尿所見悪化	80×8
2	M. Y.	38	45	慢性尿道膀胱炎	(<i>E. coli</i> →) <i>P. aerug.</i>	(1.6)→1.6	CER: 4g×7 日で菌 支代症発現	80×7
3	K. H.	34	54	子宮頸癌 2 期 慢性腎盂膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Pseud. aerug.</i>	6.25 25	6 日来尿混濁 (+)	80×7
4	I. Y.	31	47	慢性尿道膀胱炎	<i>Pseud.</i> → <i>Pseud.</i>	50→50	8 ヶ月来の慢性経過例	80×7
5	M. M.	43	51	子宮頸癌 1 期 慢性腎盂膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Pseud. aerug.</i>	3.2 6.25	耐性大腸菌感染を反 復	80×7
6	W. E.	34	52	亜急性腎盂腎炎	<i>E. coli</i> <i>Pseud. aerug.</i>	1.56 3.2	TC, AB-PC 無効	80×7
7	H. S.	41	49	慢性膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseud.</i>	1.56 3.2 6.3	KM, AB-PC 無効	80×7
8	E. S.	53	42	子宮頸癌 4 期→尿瘻 慢性腎盂膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	12.5 6.3	放射線療法中	80×7
9	M. T.	55	50	子宮頸癌 2 期 慢性腎盂膀胱炎	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	3.4	耐性大腸菌感染を反 復	80×7 + 160×7
10	K. H.	35	45	亜急性腎盂腎炎	<i>Pseud.</i> <i>E. coli</i> (→ <i>Prot.</i>)	1.6 0.78→(25)	AB-PC 無効	80×7

注して、その治療効果を追求した。

a) 症 例

治験症例を要約列記すると、表8の通りであるが、このうち、GM の特徴をよく示した場合を若干述べてみる。

症例：I. K. 52 歲

臨床診斷：慢性腎盂膀胱炎・子宮頸癌第2期・術後膀胱麻痺

既往経過：術後第2週よりしばしば腎盂膀胱炎および

治 療 経 過	効果	副作用
40°C 発熱，尿混濁が投与5日ごろから好転	+	—
尿中 <i>Pseud.</i> は5日後消失尿所見好転	+	—
尿所見好転せず	—	頭痛
残尿感・膿球などの推移に変化なし	—	—
混合感染に対し適確に反応し急速な下熱 (38.3°C→) をみた	+	眩暈
発熱・尿所見好転せず	—	—
尿沈渣所見好転にかかわらず残尿感持続す	+	—
投与中，膀胱腫瘍を形成し発熱 (38.9°C) をつづけた	—	—
投与量増加により好転傾向をみとめた	+	—
混合感染によく奏効した	+	—

慢性膀胱炎を反復する。これに対し KM 2g×5~7 日, CP 2g×5~14 日, AB-PC 2g×7 日投与した既往あり。

今回は、CER 投与3週間前に腎盂膀胱炎を発症。大腸菌に対し、TC 1g×7日無効、AB-PC 2g×7日有効であつたが、治療後4日目の検尿にて大腸菌を少数検出。

現経過：図3の通り，大腸菌・緑膿菌を検出したので，CER 大量療法を行なったが，感性試験成績に一致して緑膿菌には無効であつて，発熱：40℃，悪寒・腰痛・尿中膿球増加をみとめた。そこで，GM 80 mg/日 筋注に変更したが，しかし，投与第5日までは一見無効かと思われた。その後第6日から下熱傾向顕著となり，他の所見も急速な改善傾向を示した。

效果判定：有効

副作用：肝・腎機能・神経障害なし。但し，局所痛あり。

症例：M. Y. 38 歲

臨床診斷：慢性尿道膀胱炎

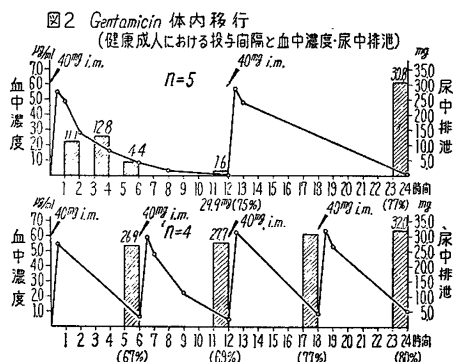
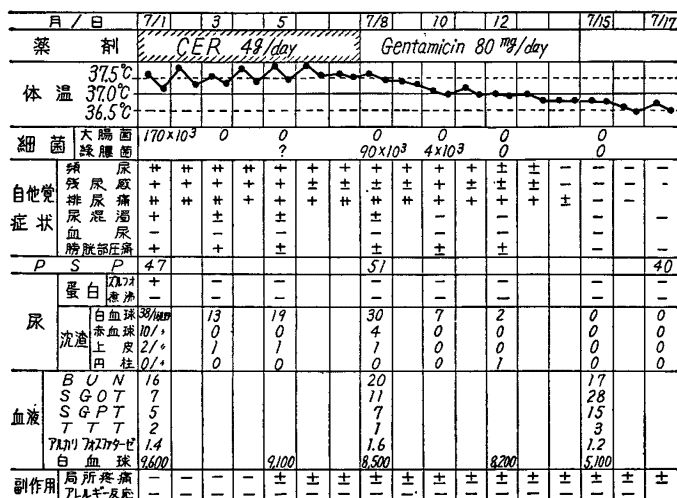


圖3 病例 慢性腎盂膀胱炎 子宮頸癌2期 術後膀胱麻痺 I.K. 52才

日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485	486	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496	497	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507	508	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518	519	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529	530	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540	541	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551	552	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562	563	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573	574	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584	585	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595	596	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606	607	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705	706	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749	750	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760	761	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837	838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859	860	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870	871	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881	882	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892	893	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903	904	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467	1468	1469	1470	1471	1472	1473	1474	1475	1476	1477	1478	1479	1480	1481	1482	1483	1484	1485	1486	1487	1488	1489	1490	1491	1492	1493	1494	1495	1496	1497	1498
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

月/日	7/6	7/6	7/11
菌	大腸菌	緑膿菌	枯草菌
材料	ア27-MIC	ア27-MIC	ア27-MIC
PC-G	-	-	-
EM	-	-	-
SM	-	-	-
TC	+	+	+
KH	++	+	+
CP	++	+	+
Sulfa	-	-	-
CET	++	+	+
CER	++	+	+
CL	++	+	+
AB-PC	++	+	+
NA	++	+	+
GM	++	+	+

図4 症例 慢性尿道膀胱炎(重症) M.Y. 38才♀



感受性検査

月/日	7/1	7/8
菌	大腸菌	緑膿菌
材料	尿	尿
	ディスク/MIC	ディスク/MIC
PC-G	-	-
EM	-	+
SM	-	>1,000
TC	-	>1,000
KM	+	50
CP	+	250
Sulfa	+	1.7
CET	+	6.25
CER	+	3.2
CL	-	50
NA	-	3.2
AB-PC	-	6.25
GM	-	1.6

既往経過：5カ月前から膀胱炎として種々な化学療法を受け、例えば Sulfisomezole : 3g×14日, Mycillin : 2amp.×5日, Sigmamycin : 1g×8日, KM : 1g×7日その他だった。これら治療により、たとい一旦症状が軽快しても数日後には再燃するのが常であり、膀胱神経症の疑いをもたれたこともあるけれども、依然、化学療法によらねば症状の好転を期待できない。腎膀胱には形態学上の異常をみとめない。

今回の CER 大量投与に先立つて行なつた膀胱鏡所見では、膀胱三角部を中心とする彌蔓性発赤・腫脹、出血斑をみとめる。

現経過：図4の通り、CER 大量療法により尿中大腸菌が緑膿菌に交代症を示したので、CER 感性：500mcg/ml, GM 感性：1.6mcg/ml にもとづいて GM に変更した。その結果、投与第2日より尿中膿球は減少し、第5日には頻尿・残尿感なども軽快し、GM 80mg×7日で症状は治癒をみた。

効果判定：有効

副作用：なし

b) 治療成績

表9 臨床診断と治療効果

臨床診断	投与例	臨床効果			
		+	+	±	-
子宮癌、尿路感染	5		3		2
非癌					
上部：尿路感染	2		1		1
下部：尿路感染	3		1	1	1
計	10	0	5	1	4

表10 分離菌株と臨床効果

分 離 菌		例 数	投与例	臨床効果			
				+	+	±	-
Pseudomonas 感 染	単 独	2		1		1	
	E. coli	5		3		2	
	E. coli	1			4		
	Klebsiella	1					
	小 計	8	0	4	1	3	
Staphylo. aur. + E. coli		2		1		1	
計		10	0	5	1	4	

臨床診断からみれば、子宮癌術後尿路感染を中心とする5例、並びに、一般の抗療性上部または下部尿路感染2または3例に投与し、表9の成績をえた。これらは既往の化学療法に抵抗性であり、あるいは、耐性菌感染を反復していた難治例であり、満足すべき治療効果と考えられる。

その分離菌は、単独菌：2例、混合感染：8例であり、しかも8例が Pseudomonas 関係で、Pseudomonas と E. coli の同時検出を5例にみとめた。表10に示す通り、GM の抗菌域からみて、菌種による治療効果の差はないもののようである。

図5 分離菌のMICと臨床効果

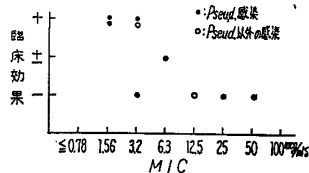


図6 Gentamicin 投与におけるBUNの推移

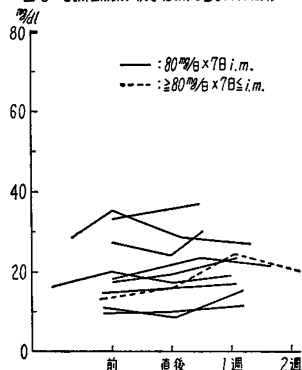


図7 Gentamicin 投与におけるPSPの推移 (15分値)

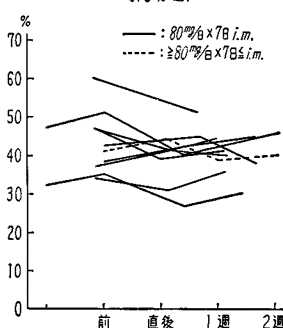
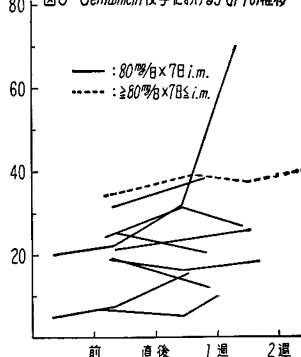


図8 Gentamicin 投与におけるS-GPTの推移



一方、分離菌の MIC と臨床効果との相関性を図5のようにプロットしてみると、MIC: 6.3 mcg/ml 以下に有効例が分布しているから、これは、たとい尿中排泄に富む本剤を尿路感染に応用する場合といえども、投与量については十分な配慮が必要なることを物語る事実と解せられる。

c) 小 括

In vitro における *Pseudomonas* に対する良好な感受性は、臨床成績にも一致した結果をえたので、この点 GM の有する臨床価値は大である。一方、MIC と臨床効果との相関性は現在の投与量範囲では 6.3 mcg/ml 以下の症例に有効であった。

V. 生体諸機能に及ぼす影響

GM の長期投与ないしは High dosage による治療は、腎機能障害のあつた数例において聴力障害が報告されている。そこで、本剤の治験に当つては、生体諸機能に及ぼす影響を特に留意し、以下のような臨床観察を行なつた。

a) 腎機能に及ぼす影響

GM 投与前・直後・1~2 週後における腎機能の推移を BUN・PSP 及び一部 GFR・RPF につき追求した。

ジアセチルモノオキシム法による BUN の正常値は 8~20 mg/dl といわれる。自験した症例中にはやや高値を示すものもあつたわけであるが、図6に示すように、GM 投与前後における推移からは著変ないものと考えられる。

一方、PSP を CHAPMAN-HALSTED 氏変法により検索したところ、その 15 分値は図7のような推移を示すが、しかし、これらはいずれも概ね 10% 以内の変動であつた。

GFR・RPF を検討した例についても、正常範囲内の動揺にとどまつた。

b) 肝機能に及ぼす影響

解毒機構としての肝機能に及ぼす態度を、S-GOT・S-GPT・TTT・Al-P につき検索した。

SIGMA-FRANKEL 法により測定した GOT・GPT 値は図8、9のように多くの症例では正常値範囲内の動揺を示すにとどまつたが、しかし、動揺の幅が大きかつた若干例があつた。

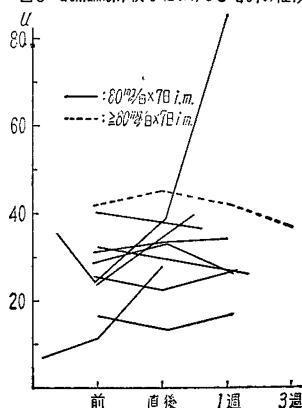
症例2は、GM 投与前 S-GOT: 24 u. GPT: 22 u. → 投与直後に 38, 31 u. を経て、投与第6日後に 86, 70 u. と異常な亢進をみとめた。本例の Al-P は 2.0 → 3.6 → 3.2 u. TTT は 3 → 4 → 5 u. であるが、手術時輸血 1,400 ml 受けている点より、肝機能検査の異常は恐らく血清肝炎によるものと推定される。

c) 聴力に及ぼす影響

上述のような腎機能低下例をも含めた 10 例に GM を投与したところ、80 mg × 4 日投与後に眩暈を訴えたもの(症例5)、80 mg × 5 日投与後に頭痛を訴えたもの(症例3)があつたが、これ以外は神経系に及ぼす影響の存在を疑わせる主訴はなかつた。

この頭痛・眩暈を訴えた例を含め、全例に投与前後聴

図9 Gentamicin 投与におけるS-GOTの推移



力検査・平衡機能検査を行なつたが、いずれも特記すべき変化がなかつた。

d) その他の副作用

筋注部位に局所痛を訴えるものがあつたが、投与には支障なく、無菌膿瘍を経験したものはなかつた。

また、アレルギー反応も遭遇していない。

e) 小 括

GM は、症例により時に難聴や S-GOT・S-GPT 値の変動、PSP の変化・前庭障害などを来す場合があるといわれる。われわれの場合、肝機能への影響は血清肝炎の発生の時期が一致するのでその詳細は不明であるが、しかし、他の生体諸機能に対する影響はほとんどみとめなかつた。

VI. む す び

新抗生物質 Gentamicin を臨床的・基礎的に若干の検討を加え以下の成績をえた。

1. 最近の臨床分離 *Pseudomonas* は 88.4% が 6.3 mcg/ml 以下の GM 感受性を示し、また、*Staphylococcus aureus* は 0.4~1.6 mcg/ml, *Escherichia coli* は 1.6~12.5 mcg/ml に多くの株が分布した。

2. GM 40 mg 筋注により毎 6 時間間隔で有効血中濃度を持続し、尿中排泄率は 75% である。

3. 緑膿菌感染に満足すべき治療効果を示した。

4. 特記すべき副作用は自験しなかつたが、生体に対する影響は今後とも追求の予定である。

本論文の要旨は、第 14 回日本化学療法学会東日本支部総会（昭和 41 年 11 月、横浜市）及び第 14 回日本化学療法学会中日本支部総会（昭和 41 年 12 月、京都市）でそれぞれ発表した。

徳田教授の御教示を感謝する。

参 考 文 献

- 1) BLACK, J.; CALENSICK, B.; WILLIAMS, D., & WEINSTEIN, M. J.: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic, in Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1963, Ann. Arbor, American Society for Microbiology, 1964, pp.138~147
- 2) BULGER, R. J.; SIDELL, S., & KIRBY, W. M. M.: Laboratory and clinical studies of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. Ann. Int. Med. 59: 593~604, Nov. 1963

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON GENTAMICIN, A NEW ANTIBIOTIC

KANJI SEIGA, KUNIHICO YAMAJI & YOSHIMASA ISHIHARA

Department of Gynecology, National Maizuru Hospital

Basic and clinical studies with gentamicin, a new antibiotic substance, have led to the following data:

- 1) 88.4 percent of the *Pseudomonas* strains recently isolated clinically showed sensitivity to not more than 6.3 mcg/ml of GM. The sensitivity distribution was from 0.4 to 1.6 mcg/ml in most of *Staphylococcus* strains and from 1.6 to 12.5 mcg/ml in most of *Esch. coli* strains.
- 2) Effective blood levels were found to be maintained when determinations were made every 6 hours after intramuscular injection of 40 mg GM. Its urinary excretion was 75 percent.
- 3) GM gave satisfactory results of treatment of infections with *Pseudomonas aeruginosa*.
- 4) No side effects particularly to mention observed. GM effectiveness *in vivo* will continue to be studied hereafter.