#### Gentamicin による耳鼻科領域における感染症の治療成績

## 三辺武右衛門・飯 田 宏 美関東逓信病院耳鼻科

徳 増 厚 二

東京大学耳鼻咽喉科

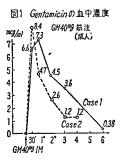
Gentamicin (以下 GM と略記) は、米国シェーリング社により開発された新抗生物質である。GM はグラム陰性、陽性の菌に対し広域性のスペクトルムを有し、ブドウ球菌と同様に緑膿菌、変形菌に対しても有効な抗生物質である。

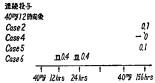
私は GM による耳鼻咽喉科領域におけるグラム陰性 桿菌による感染症の臨床効果を検討するのに、主として 緑膿菌や変形菌を検出した化膿性中耳炎や下咽頭手術感 染創を中心とした治療成績について、また副作用、特に 聴器障害について調査した成績について報告する。

この臨床研究に協力され資料を提供された病院は東京 大学耳鼻咽喉科, 関東逓信病院である。

#### 血中濃度

GM 投与による GM 血中濃度を枯草菌を使用した重層法により微量定量を行なつた。





GM  $40 \, \text{mg}$  筋注後の血中濃度は、図 $1 \, \text{の}$  ごとくで血中濃度のピークは  $30 \, \text{分} \sim 1$  時間の間にあり、 $7.3 \sim 8.4 \, \text{mcg/ml}$  で、 $6 \, \text{時間後には} \, 0.38 \, \text{mcg/ml}$  であつた。

また 4 例において 5 回にわたり 40 mg を筋注して 12 時間後の血中濃度は 0.4 mcg/ml が 2 例, 0.1 mcg/ml が 2 例, 1 例は測定不能であつた。

#### 抗菌試験成績

化膿性中耳炎から検出した黄色ブドウ球菌、緑膿菌及び変形菌に対する GM の抗菌試験成績は表1に示す通りである。即ち緑膿菌 13 株においては、最低発育阻止濃度は 1.6~12.5 mcg/ml の間にあり、100 mcg/ml 以上の耐性菌株が4株あつた。変形菌5株においては感受性菌の分布は 1.6~6.25 mcg/ml の間にあつた。

黄色ブドウ球菌 19 株においては最低発育阻止濃度は  $0.05\sim0.8\,\mathrm{mcg/ml}$  の間にあることがわかつた。

#### 臨床成績

### 1. 化膿性中耳炎における治療成績

主としてグラム陰性桿菌(緑膿菌、変形菌)感染によると考えられる化膿性中耳炎症例 22 例 (急性症 5 例,慢性症 17 例) について GM による治療成績は次のようであつた。

使用法:成人においては1日量 40~80 mg, 1日 1~3 回に分割筋注を行ない,局所療法としては10 倍稀釈液を0.1~0.2 ml,1日1回点耳を行なつた。治療効果の判定は耳漏停まり乾燥したものを著効 卄とし,耳漏減少して効果の認められたものを軽快(+)として判定した。

#### 1) 緑膿菌による急性化膿性中耳炎症例

治療した症例は3例にて5~11日間の使用によつて耳漏は何れも消失し治癒を営んだ(表 2)。

第1例の6カ月の小児症例において

表 1 Gentamicin の Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa 及び Proteus mirabilis に対する抗菌試験成績

20 1700				· /	· 3	, ~ J	/L (23) P*	( RECY.)	NO					
M.I.D. (mcg	/ml)													
No. of Strain		>100	100	50	25	12.5	6.25	3.1	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05
Species			<u> </u>											
St. aureus	19									2	5	5	4	3
Ps. aeruginosa	13	2	2			1	2	5	1					
Pr. mirabilis	5						2	1	2					

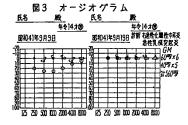


拉	E 例	年齢	性	診	断	起炎菌	感	性	投与	量(	mg)	南沿导	副作用	効果
211	L 29	T #10			141	C X A		1日量	日数	総量	M 117 A	田(11714	<i>,</i> ~ ~	
1		1/2	ę	右	悪急	Ps. aerug.	SM + , CL +	+, GM +	8	10	80	-	_	#
2		14	ô	右	急	do.	SM ++, CL -	-, GM	60 40	6 5	560	_	-	#
3		14	₽	右	急	do.	SM ++, CL +	⊦, GM ++	40	5	200	-	-	#

表 2 急性緑膿菌性中耳炎のGMによる治療成績

表 3 慢性化膿性中耳炎のGMによる治療成績

	例	年齢	性	左右	起炎菌	感性	投与	·量 (r	ng)	点耳 回数	菌消	副作	効
7115	Рij	一两	17.	<b>4.4</b>		一	1 日量	日数	総量	(日数)	長	用	果
1.		4	8	左	Ps. aerug.	SM ++, GM +	12	5	60		_	_	#
2.		19	ę	左	do.	SM #, GM #	80	9	720		_		#
3.		30	ð	左	do.	SM ++, CL ++, GM ++	80	7	560		_	_	#
4.		19	8	左	Ps. aerug.	SM ++, GM ++	80	5	400		+	-	+
					Staph.epiderm.	PC ++, SM ++, EM++, KM++							
5.		24	ô	左	Ps. aerug.	TC +, EM +, GM -	60	8	480			_	—
6∙		24	ð	右	do.	SM#,EM+,KM+,GM+	$\binom{80}{40}$	$\binom{5}{4}$	560	5	+	_	+
<b>7</b> .		30	₽	左	do.	SM +, GM ++	80	7	560	6	_	_	++
8.		30	우	左	do.	CP +, GM #	80	11	880	5	_	_	#_



は, 1日量 8 mg, 10 日間総量 80 mg の使用によつて 治癒した。

#### **症例 2** 14 歳 中学生

昭和 41 年 8 月 29 日風邪に継発して耳痛,発熱を訴え右急性中耳炎を起し, 膿性の耳漏を漏出するようになつた。そこで CP を 1 日 1 g,9 日間内服せしめたが,耳漏はますます多量となり症状増悪するようになつた。鼓膜は後上部が膨隆し,「レ」線では右乳様突起部に瀰蔓性の陰影が認められた。耳漏から培養上緑膿菌が検出され,KM,CL,GM に対する感性は認められなかつた。

しかし GM 60 mg を 1 日 3 回 6 日間使用したところ, 耳漏は著しく減少し始め, 更に 40 mg, 5 日間投与, 11 日間, 総量 560 mg にて治癒せしめることができた(図2)。

治癒前後の聴力像は、図に示す通りで、治療後は気導 聴力は全く正常に復し自他覚的に聴力障害の所見や前庭 迷路症状は認められなかつた(図 3)。

#### 2) 慢性化膿性中耳炎症例

治療を行なつた症例は 8 例である。いずれも緑膿菌を検出し、そのうち 1 例においては Staph. epiderm. を検出し、その GM に対する感性は + のもの 5 株、+ のもの 2 株、耐性 1 株であつた。成人においては 1 日量  $40\sim80$  mg、 $5\sim11$  日間使用し、4 才の小児では 1 日量 12 mg、5 日間の投与を行なつた。成人の 3 名においては  $5\sim6$  日間の点耳療法を併用した。

治療成績は著効を奏したもの5例,軽快2例,無効1 例であつた(表3)。

これらの症例においては、副作用として何れも聴器障害は認められなかつた。

#### 3) 慢性化膿性中耳炎(術後性)症例

治療を行なつた症例は5 例である。いずれも緑膿菌を検出し、その5 ち2 例においては Staph. epiderm. を検出した。これら緑膿菌の GM に対する感性は+ のもの1 株、+ のもの2 株、耐性株2 株であつた。

治療法は1日量 40~80 mg を 7~18 日間投与し, 4 ~10 日間の GM 液の点耳療法を併用した。治療成績は 著効を奏したもの2例, 軽快2例, 無効1例であつた。 特に副作用は認められなかつた(表 4)。

#### 4) 変形菌を検出した化膿性中耳炎

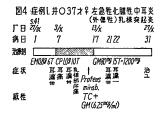
耳漏中から変形菌を検出した症例は6例にて,急性症2例,慢性症4例であった。検出した変形菌はProt.

	症 例		性	左右	起炎菌	感 性 -		量 (1	ng)	局所 点耳	菌消長	副効作
1115.	179	年齢	圧	<b>在</b> 和		767 圧	1日量	日数	総量	回数 (日数)	1	用果
1.		24	8	左	Ps. aerug.	SM ++, TC +, GM ++	80	7	560	5	-	- #
2.		21	Ą	左	do.	SM-,CL-,GM100 mcg/ml	80	7	560	4	Ps. (-)	- +
					Staph.epiderm.	SM -, CL -					Stah. +	+
3.		30	Ą	右	Ps. aerug.	KM +, CP +, GM +	$\begin{pmatrix} 40 \\ 60 \end{pmatrix}$	$\binom{9}{2}$	540	5	+	- +
4.		21	ę	右	Ps. aerug.	CP ##, KM #+, GM —	80	14	1120	10	+	- -
					Staph.epiderm.	CP ++, KM ++					+	
5.		16	ð	左	Ps. aerug.	SM ++, CL, GM +	40	18	720	7	_	++

表 4 慢性化膿性中耳炎(術後性)のGMによる治療成績

表 5 変形菌性化膿性中耳炎のGMによる治療成績

4	症例	年齢	性	診断	起炎菌	感性	投与量	<b>t</b> (1	mg)	菌が	副効
7JE	ניק	TRU L BUIL AS A CO.		1 日量	日数	総量	長	利果			
1.		37	ę	左急	Proteus mirab.	TC +, GM 6.25mcg/ml	(80) 40)	$\begin{pmatrix} 7 \\ 7 \end{pmatrix}$	840	_ -	-
2.		3	ę	右急	do.	SM ++, CP ++, KM ++, GM 1.6 mcg/ml	8	5	40		-
3.		21	Ą	左慢	do.	CP + TC + GM 3.1  mcg/ml	80	4	320	- -	- #
4.		55	₽	左慢	do.	SM+.CP+,KM+,TC+,GM6.25 mcg/ml		6	480	- -	-   ++
5.		29	ę	左慢	Proteus vulgaris	SM ++, CP ++, KM ++, GM 100 mcg/ml	$\binom{80}{40}$	$\binom{6}{1}$	520	+ -	- -
6.		15	ô	左慢	do.	SM ++, CL ++, GM -	80	6	480	+ -	- -



mirab. 株5株, Prot. vulgaris 1 株で, GM に対する 感性は 1.6~6.25 mcg/ml のもの 4 株, 耐性株 2 株であ つた。

成人においては 1 + 80 mg,  $4 \sim 14 + 16 \text{ li}$ ,  $3 \neq 0$  幼児においては 8 mg, 5 + 16 li使用し、著効を奏したもの 4 例,無効のもの 2 例であつた。特に副作用は認められなかつた (表 5)。

次に症例を例示する。

症例 1 37 歳 家婦

左外傷性鼓膜欠損に併発した急性化膿性中耳炎兼乳様 突起祭

昭和 41 年 9 月 25 日左外傷性鼓膜欠損を起し耳漏が 出るようになつた。EM 0.8 g, 6 日間の投与を行なつ たが耳漏はなお多量であつた。そこで CP 1 g, 10 日間 投与したが耳漏はますます多量になり,左乳様突起部に 疼痛を訴えるようになつた。

左鼓膜は後上部が発赤膨隆し、左乳様突起部に圧痛を

訴え、レ線写真でも左乳様突起部に瀰蔓性の陰影を認め、 左急性乳様突起炎を併発したことがわかつた。耳漏から は Prot. mirab. を検出し、GM に対する感性は 6.25 mcg/ ml であつた。そこで GM 1日量 80 mg を 2回に筋注 して経過を観察したが、3日目には頭痛も消退し、5日 後から耳漏は著しく減少し、更に7日間使用し、14日間 総量 1,120 mg にて鼓室は乾燥して治癒するのが認めら れた。

副作用:特に副作用は認められなかつた。

#### 2. 下咽頭癌手術後の創感染症例における治療成績

下咽頭手術後の創感染症6例に GM を投与した。下咽頭癌手術後の症例では,咽頭及び食道の切断部からの汚染で,グラム陽性桿菌と共にグラム陰性桿菌,特に緑膿菌や変形菌の感染が多い。

投与量は 1 日 40~80 mg を 2 回に分けて, 5 日から 15 日間使用した。投与量は多くの症例では 320 mg から 600 mg, 第 6 例では 1, 160 mg に及んだ。臨床的には GM の投与によつて創腔の汚染の改善或いは防止に役立つた (表 6)。

投与例の創陸から検出した細菌について, GM 投与前後の菌の消長は表7に示すようである。グラム陽性桿菌はいずれも菌消失し, グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌は変化を認めない症例もあるが, 菌消失または減少を認めた症例も少なくなかつた。

丰	R	田田	高頭	壬烷	徐の	合川	Ē₹.	迚	症	A5II

症例	珍罗	検査	材料	GM投与量	肾	桜	能	R <del>T</del>	ゼ	能	オージオグラム	平衡障害	その	eww
1. AS 41x8				68 560mg 1.48mg/kg	屎私 PSP25		蛋白 <i>Spur</i> 王 <i>118/94</i> -	集重白6.83/dt BSP 10/45 GOT 48u 尿ビリルビン	; GPT 46	and 2.8 m2/d1	耳鳴十一- 変化なし	変化なし	な	L
2, AS 42 x 8	同上	(A)	Ì	6B 600 <sup>mg</sup> 1.78 <sup>mg</sup> /kg			蛋白(-)	総番白8.08/0 BSP 0/45 GOT 47u 尿ビリルビン	<u>, F15</u> GPT2		左耳鳴十一変化なし	変化なし	な	L
3. KU 56*2	上同	. 8	上	5B 320mg 1.86mg/kg				<b>能蛋白7.28/</b> BSP 25/4 GOT zou	5'	10	- ? 耳鳴なし	異常なし	な	L
4. KU 55≯₽	<b>周上</b>	同	·上		灰粒 上皮2		血珠50 <i>4f</i> 9柱	総蛋白 6.48/ BSP 7.5/4 GOT 59u 尿ビリルビン	5' GPT 4	•	<b>ご</b> -ご 耳鳴なし	異常なし	な	τ
5. KK 62*1				2.25 <sup>mg</sup> /kg	PSP	40%/k 血圧 10	6/12	BSP 25/45 GOT 12u 尿ビリルビン	が GPT 尿ウロし	亜鉛 6 u <i>6u</i> ニリノーゲンキ	?一 以前より難聴 変化なし 耳鳴 一	異常なし	な	L
6. SH 58 # \$	日上		上	158 1.160 <sup>mg</sup> 1.95 <sup>mg</sup> /kg				総蛋白 8.48, BSP 0/4; GOT 1.5u 尿ウロビリノ	GPT .	11u	耳鳴難 聴なし 変化なし	異常なし	な	L

表 7 Gentamicin 使用後の菌の消長

	投	与 前	GM投与量 (mg)	投 与 後
-	検鏡	白血球 卅		(-)
		Gram + Rods +	6 日 560	(-)
		Gram - Rods +		? (#)
1. AS 41 8		Gram + Cocci ∰		(-)
	培養	Gram + Rods +		( <del>-</del> )
		Gram — Rods ∰		? (∰)
		Gram + Cocci +		(-)
	検鏡	Gram — Rods #	İ	E. coli(+)
2. AS 42 ô	培養	Gram — Rods ∰	6 日 600	$E.coli( ext{#})$
	検 鏡	白血球 十		(-)
		Gram — Rods ∰		(+)
		Gram + Cocci +	5日320	? (+)
3. KU 56 ♀	培養	Gram — Rods ₩		(#)
		Gram + Cocci #		(-)
		Gram + Rods ++		(-)
	検鏡	Gram - Rods +	8月600	+
4. KU 56 ♀		Gram + Cocci +		+
1 11 0 00 .	培養	Gram — Rods #		#
	検 鏡	白血球 卅		
		Gram — Rods +	8日600	
5. KK 62 º		Gram — Rods #		
	培養	Para colon +		+
		Gram + Rods +		<u>.</u>
4 0 II 50 ^		?	15 日 1,160	培養 Paracolon #
6. SH 58 9				Proteus +

図5 オージオグラム
K名 PO 版 K名 PO 版 STM4|444|14日 年全2|1 を STM4|444|14日 日本2010年 日本2

表 8 グラム陰性桿菌による 化膿性中耳炎のGMに よる治療成績

	症	例	転	,	帚
	11E	ניש	#	+	-
1	急	性	3	0	0
緑膿菌群	慢	性	5	2	1
IPA MIC ELS AL	慢 (術	性 <b>後性)</b>	2	2	1
₩ TL ±= ₩	急	性	2	0	0
変形菌群	慢	性	2	0	2
	9	22 %	14 63. 6	4 18·2	4 18·2

#### 3. 副作用

私共の化膿性中耳炎治療症例で は特に副作用は認められなかつ た。既に記載したように 14 才の 常○例においては、急性症から急 性乳様突起炎を併発し, GM を 11 日間, 総量 560 mg にて治癒した のであるが、この症例においては オージオグラムでも聴力障害は認 められなかつた。また戸○症例は 慢性症にて GM を比較的大量使 用した症例である。1日量 80 mg を9日間使用し、更に1月後80 mg, 19日間使用した。GM 投与 前後のオージオグラムを比較する に骨導に著変なく、その間鼓室形 成術を行ない気導聴力は改善を示 し、聴力障害や前庭迷路症状は全 然認められなかつた (図 5)。

下咽頭癌 6 例(東大病院)の創感染症における G M 投与前後の検査成績でも、自覚的に耳鳴、難聴及び眩暈、平衡障害等の症状の発現なく、他 覚的に オージオグラム、自発性眼振、足踏み検査等でも特に変化は見られなかつた。

総 括

Gentamicin について, 耳鼻咽喉科領域の主としてグラム陰性菌感染に対する臨床応用を検討した。

1. GM 40 mg を筋注した場合,成人における血中 濃度のピークは 30 分~1 時間の間にあり,7.3~8.4 mcg/ml にて,6 時間では 0.38 mcg/ml であつた。

- 2. GM は黄色プドウ球菌に対しては  $0.05\sim0.8\,\mathrm{mcg/ml}$ , 緑膿菌 13 株では  $1.6\sim12.5\,\mathrm{mcg/ml}$  の間にあり、  $100\,\mathrm{mcg/ml}$  以上の耐性株は 4 株あつた。変形菌に対する感受性菌の分布は  $1.6\sim6.25\,\mathrm{mcg/ml}$  にて変形菌に対しても有力な治療剤であることを示している。
- 3. 緑膿菌及び変形菌を主とする化膿性中耳炎 22 例の治療成績は、著効 14 例 (63.6%), 軽快 4 例 (18.2%), 無効例 4 例 (18.2%), 有効率 81.8% であった (表 8)。
- 4. 下咽頭癌の手術後の創感染症 6 例においては、いずれも創面の汚染改善に役立ち、菌減少、消失を見たものがあつた。
- 5. 副作用,軽度肝機能障害例も含めて投与した全例において,上述した使用量では聴力,平衡障害等の副作用は認められなかつた。また過敏症,発疹,注射部位の障害は認められなかつた。

#### 対 対

- BULGER, R. J., SIDELL, S. & KIRBY, W. M. M.. Laboratory and clinical studies of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic. Ann. of Int. Medic. 59: 593~604, 1963
- RABINOVICH, S., SNYDER, I. S. & SMITH, I. M..
   Preliminary report on in vitro and clinical
   studies with gentamicin. Antimicrobial Agents
   and Chemotherapy 1963, 164~163
- KLEIN, J. O., EICKHOFF, T. C. & FINLAND, M.: Gentamicin: Activity in vitro and observations in 26 patients. Amer. J. of Med. Sciences. 60: 528~544, 1964
- JAO, R. L. & JACKSON, G. G.: Gentamicin sulfate, new antibiotic against Gram-negative bacilli. J. A. M. A. 189: 817~822, 1964
- BRAYTON, R. G. & LOURIA, D. B.: Gentamicin. Gram nagative urinary and pulmonary infections. Arch. Iht. Med. 114: 205~212, 1964

# RESULTS OF GENTAMICIN TREATMENT OF VARIOUS INFECTIONS IN OTORHINOLOGIC FIELD

BUEMON SANBE, HIROMI IIDA

Clinic of Otorhinology, Kanto Telecommunication Hospital

and Atsuji Tokumasa

Department of Otorhinolaryngology, University of Tokyo

#### Abstract

The present authors have carried out the clinical application of gentamicin chiefly to the infections due to Gram-negative bacteria in the field of otorhinolaryngology.

- 1. When 40 mg of gentamicin were injected intramuscularly to the adults, the peak of blood concentration was found as 7.3~8.4 mcg/ml after 30 minutes~1 hour, and 0.38 mcg/ml after 6 hours.
- 2. Minimum inhibitory concentration of gentamicin was situated at  $0.05\sim0.8\,\mathrm{mcg/ml}$  against Staphy-lococcus aureus, and  $1.6\sim12.5\,\mathrm{mcg/ml}$  against 13 strains of Pseudomonas aeruginosa, including there 4 resistant strains higher than  $100\,\mathrm{mcg/ml}$ . The distribution of sensitive strains against Proteus vulgaris was found in  $1.6\sim6.25\,\mathrm{mcg/ml}$ , and thus gentamicin indicated to be a potent remedy against Proteus vulgaris.
- 3. Twenty-two cases of purulent otitis media (chiefly due to *Ps. aeruginosa* and *Proteus vulgaris*) were treated with gentamicin, and the result was obtained as follows remarkable effective 14 cases (63.6%), improved 4 cases (18.2%), ineffective 4 cases (18.2%), effective ratio 81.8% (Refer to Table 8).
- 4. Among 6 cases of post-operative wound infection of hypopharynx cancer, gentamicin served to improve the contamination of the wound surface in all of them, and to reduce or disappear the bacteria in some cases.
- 5. As for the side-effet of gentamicin, no damage of hearing and equilibrium was observed in all cases including those of slight dysfunction of liver, so far as the above dosis concerns. Hypersensibility, eruption and damage of injection site were not encountered.