

## Tobramycin の 臓 器 内 濃 度

—とくに腎蓄積について—

齋 藤 玲

北海道大学医学部第二内科

(昭和 50 年 10 月 7 日受付)

Tobramycin の 1 回筋注後のラットにおける臓器内濃度は、腎に高く、次いで血液、肺、脾、肝の順である<sup>1,2)</sup>。とくに腎では、他の臓器に比して高濃度に分布し、かつ持続する傾向を示す。このことは、Gentamicin や Dibekacin などの他の Aminoglycoside 系抗生物質に共通してみられる現象である<sup>3,4)</sup>。また、本剤は他の Aminoglycoside 系抗生物質と同様に腎毒性を有しており、腎における動態はとくに注意を要するものと考えられる。しかし、連続投与を行なった時の臓器内濃度の推移については、あまり検討されていない。今回、著者はラットを用いて、Tobramycin の連続投与時における腎や他の臓器内での蓄積性、体重差による薬剤投与量の差がおよぼす臓器内濃度への影響、腎組織からの濃度半減時間などについて検討を行なったので報告する。

## 実 験 方 法

実験動物として Wistar 系雄ラット(5~8 週齢)を用いて、以下の実験を行なった。

## 1) 連続投与時の臓器内濃度

Tobramycin の投与量は、10 mg/kg/日および 30 mg/kg/日の 2 段階で行なった。

実験投与量の設定にあたっては、WELLS らの報告を参考とした。すなわち、WELLS らはラットでの 30 日間皮下投与試験により、ラットにおける Tobramycin の腎に対する無作用量は 7.5 mg/kg/日であると報告している<sup>5)</sup>。そこで Tobramycin の臨床試験推奨用量(3~5 mg/kg/日)の最大値の 2 倍で、かつ無作用量に近い 10 mg/kg/日を最小投与量とし、WELLS らの実験でも腎への影響が認められた 15 mg/kg/日の 2 倍である 30 mg/kg/日を最大投与量とした。上記投与量を 1 日 1 回大腿部に筋注し、1 日、5 日間、10 日間投与の 3 群に分け、それぞれ最終投与 1/2、2、6、24 時間後に脱血致死させ、血清、腎、肝、肺、脾の Tobramycin 濃度を測定した。各時点 3 匹を 1 群として、その平均値で検討した。なお、Tobramycin 投与にあたっては、毎日体重を測定し、その都度投与量を調整した。

2) 体重差による薬剤投与量の差の臓器内濃度におよぼす影響

体重差の大きい 2 群において、単位重量当りの投与と、1 匹当たり一定量の投与での臓器内濃度の比較を行なった。軽量群のラットの体重は 150~180 g、重量群は 260~360 g であった。それぞれの群に、Tobramycin を 20 mg/kg と 4 mg/rat の 2 つの方法で投与し、1) の 1 日目と同様の方法で各臓器内濃度を検討した。

## 3) 腎組織内における濃度半減時間

Tobramycin を 10 mg/kg および 30 mg/kg の 2 段階の投与量で、大腿部に 1 回筋注し腎組織内濃度を追跡した。10 mg/kg 群では、2、3、4、7、9、14、18、21 日目に、30 mg/kg 群では、4、6、12、14、21 日目に脱血致死させ、その腎内濃度を測定した。各時点 3 匹を 1 群としてそれぞれの測定値の平均値から、最小自乗法により腎組織内濃度の半減時間を算出した。

## 4) 薬剤濃度測定法について

薬剤濃度の測定は、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用い、薄層平板ディスク法によった。基層用培地には、Antibiotic medium 5(Difco) pH 8.0 を使用した。ディスクは Bacto Concentration Disks 1/4"(Difco) を使用し、各ディスクに検体を 15  $\mu$ l 浸込し、quadruplicate で行なった。血清はそのまま、各臓器はエマルジョンとし、pH 8.0 磷酸緩衝液で 5 倍稀釈し、その遠沈上清を用いた。標準曲線は、血清はラット血清稀釈によるもの、その他の臓器は pH 8.0 磷酸緩衝液稀釈によるものを用いた。Tobramycin 標準液は、Laboratory Standard (Lilly) Equiv. to 100  $\mu$ g Base per ml を用いた。実験に使用した Tobramycin は塩野義製薬株式会社から提供された小児用トブラマイシン注 10 mg (力価)/ml (製造番号 CTI-2685-4 B) である。

## 実 験 結 果

## 1) 連続投与時の臓器内濃度

実験期間中ラットの体重増加はほぼ一定しており、1 日平均 3~5 g であった。体重差による測定値のばらつきをできるだけ少なくするために、各測定日のラットの体重がほぼ一定になるように投与スケジュールを組んだ。致死時の平均体重は、10 mg/kg 投与群では 1 日

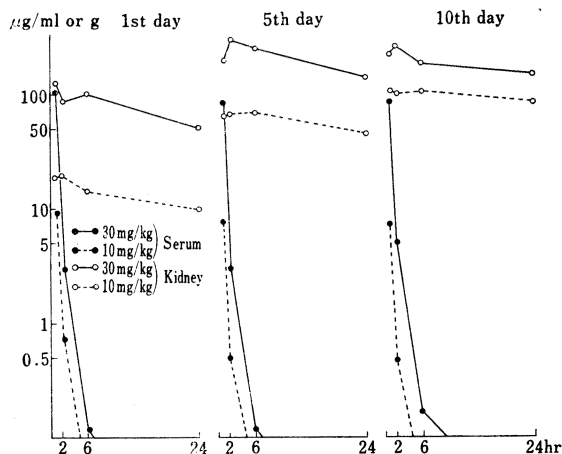
Table 1 Tissue concentrations of tobramycin in rats after multiple intramuscular administrations

Tissue	Dose ( $\times 10$ days) (mg/kg)	1st Day				5th Day				10th Day			
		1/2	2	6	24 hrs	1/2	2	6	24 hrs	1/2	2	6	24 hrs
Serum	10	9.53	0.75	—	—	7.80	0.50	0.03	—	7.13	0.48	0.05	0.07
	30	107.3	3.07	0.12	—	84.7	3.00	0.12	0.01	86.7	5.10*	0.17	0.01
Kidney	10	18.9	19.4	14.5	10.1	64.7**	65.2**	70.5**	46.0**	103.8**	98.3**	104.2**	85.5**
	30	127.5	86.7	101.7	51.3	199.2*	305.0**	260.0**	140.8**	221.7	261.7	186.7	146.7
Liver	10	—	—	—	—	—	—	—	—	0.77	0.33	0.08	—
	30	0.36	—	—	—	0.60	0.41	—	—	0.73	0.34	0.15	0.07
Lung	10	2.02	0.35	—	—	2.38	0.52**	0.28	0.11	2.58	2.12*	0.74**	0.52
	30	11.2	0.90	0.16	0.14	11.2	2.00**	0.63**	0.53**	12.7	4.60**	0.97*	1.57**
Spleen	10	0.65	—	—	—	0.73	0.32	—	—	1.70	2.15	1.15	1.50
	30	2.20	0.32	trace	0.12	3.10	3.75	1.20	1.25	9.00	2.90	3.10	1.20

Note: Statistical data at the 5th day or the 10th day is the test result of which each value is compared with that of the 1st day or the 5th day respectively.

\*, \*\*: Infident level of 95% and 99%.

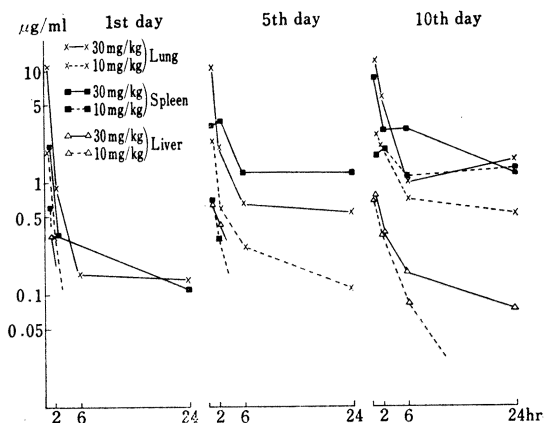
Fig. 1 Concentrations of tobramycin in serum and kidney of rats after multiple intramuscular administrations



目 159.8 g, 5日目 160.5 g, 10日目 178.5 g, 30 mg/kg 投与群では1日目 222.6 g, 5日目 213.7 g, 10日目 201.3 g であった。それぞれの測定結果を Table 1 および Fig. 1, Fig. 2 に示した。

血清では、10 mg/kg 群、30 mg/kg 群ともに 1/2 時間にピーク値があり、1, 5, 10 日目の間でいずれの時点でも大きな差は認められなかった。血清からの半減時間は、10 mg/kg 群で 1, 5, 10 日目それぞれ 0.87, 1.23, 0.81 時間、30 mg/kg 群で 1.00, 1.04, 1.07 時間で各群間に差はなく、連続投与により蓄積する傾向は認められなかった。いっぽう、腎では Table 1, Fig. 1 にみられるように明瞭な蓄積傾向を示した。10 mg/kg

Fig. 2 Concentrations of tobramycin in lung, spleen and liver of rats after multiple intramuscular administrations



群の腎で、1日目と5日目の間、5日目と10日目の間にいずれも  $P < 0.01$  で有意差があり、明らかに蓄積性が認められた。また、30 mg/kg 群では、1日目と5日目の間では  $P < 0.01$  で有意差があったが、5日目と10日目の間では差がなかった。このことは、5日目で Tobramycin の腎内濃度がほぼ飽和の状態に達しているものと推測される。肝、肺、脾は、いずれも増加の傾向を示しているが、腎と血清の中間型を示した。肝は他の臓器に比べて極めて低濃度であるが、連続投与により測定可能な範囲が増大した。

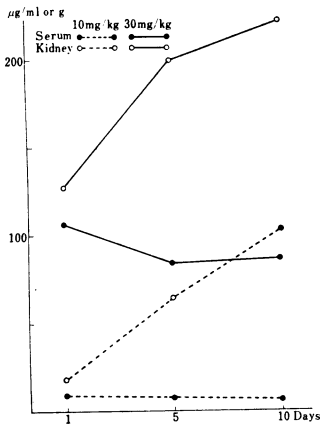
1/2 時間における濃度を比較したものを Fig. 3, Fig. 4 に示した。腎では 1, 5, 10 日目と明らかに濃度の上昇傾向を示している。それに反して血清では、いずれも

ほぼ同じ値であった。肺および脾の 30 mg/kg 群で 10 日目に濃度の上昇を認めたが、その他、肺、脾の 10 mg/kg 群および肝の両群ではほとんど変化はなかった。

2) 体重差による薬剤投与量の差の臓器内濃度におよぼす影響

体重差および 2 種類の投与方法で 4 群に分けた。20 mg/kg 群で軽量群を A 群、重量群を B 群、4 mg/rat 群で軽量群を C 群、重量群を D 群とした。1 群 3 匹の平均体重は、A 群 166.2 g, B 群 322.2 g, C 群 163.3 g, D 群 322.3 g であった。平均投与量でみると、A 群は 3.32 mg/rat, B 群は 6.44 mg/rat となり、薬剤量は体重に比例して B 群は A 群の約 2 倍投与されている。逆に、C 群は 2.45 mg/kg, D 群は 1.24 mg/kg となり、

Fig. 3 Comparison of the concentration of 1/2 hour after administration of tobramycin (I)



D 群は C 群の約 1/2 の投与量となっている。

それぞれの結果を Table 2 および Fig. 5~8 に示した。A 群と B 群を比較すると、腎では B 群がやや高い傾向がうかがわれるが、24 時間を除いて有意差はなかった。血清では 1/2 時間で A 群が有意に高く、2 時間では逆に B 群のほうが高かった。肺、脾では B 群のほうがいづれも高い値を示したが、肝では差がなかった。

次に C 群と D 群を比較すると、腎では C 群が明らかに高い値を示した。血清では 1/2 時間で C 群が、2 時間で

Fig. 4 Comparison of the concentration of 1/2 hour after administration of tobramycin (II)

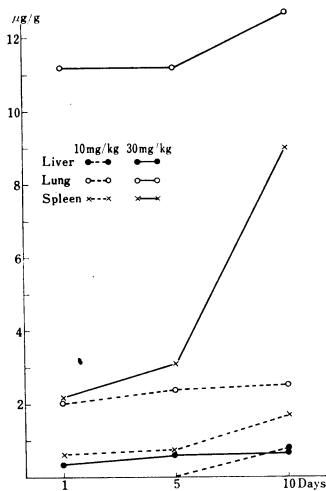


Table 2 Tissue concentrations of tobramycin in rats with different body weight

Dose	20 mg/kg					4 mg/rat						
	Group*	hr.	1/2	2	6	24	Group*	hr.	1/2	2	6	24
Serum	A		33.5**	2.18	0.03	—	C		45.7*	3.07	0.37	0.01
	B		21.3	11.7**	0.35	0.05	D		30.0	9.87**	0.05	0.09
Kidney	A		35.7	29.0	28.5	25.7	C		42.0**	35.8	38.3**	36.0**
	B		36.8	35.0	36.7	31.2*	D		31.0	31.0	20.8	28.5
Liver	A		1.18	—	—	—	C		1.28	—	—	—
	B		1.20	—	—	—	D		1.78	0.40	—	—
Lung	A		6.17	1.97	0.28	—	C		8.92	2.87	0.92	—
	B		9.17**	3.27**	1.42	1.10	D		7.33	2.45	1.35*	0.72
Spleen	A		2.5	0.5	0.5	—	C		5.0	2.2	1.55	—
	B		3.8	1.2	1.7	—	D		2.15	3.3	1.0	—

Note : Statistical data at B group or D group is the test result of which each value is compared with that of A group or C group respectively.

\*,\*\* : Infident level of 95% and 99%.

\* Body weight : A group 166.2 g, B group 322.2 g, C group 163.3 g, D group 322.3 g

Fig. 5 Comparison of two different groups between A group (166.2 g) and B group (322.2 g) after administration of tobramycin 10 mg/kg (I)

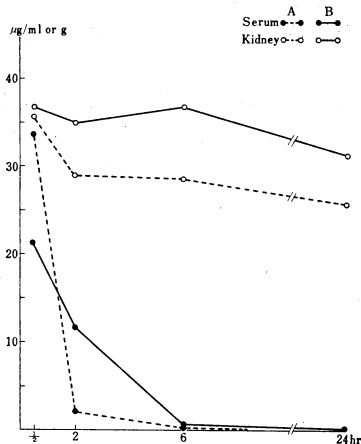


Fig. 6 Comparison of two different groups between A group (166.2 g) and B group (322.2 g) after administration of tobramycin 20 mg/kg (II)

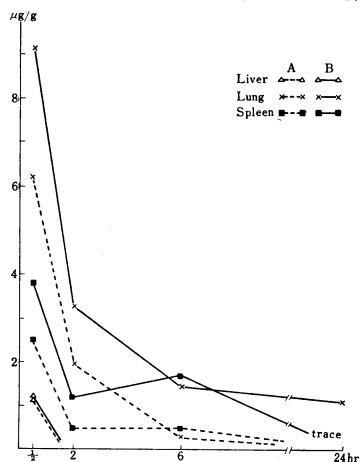
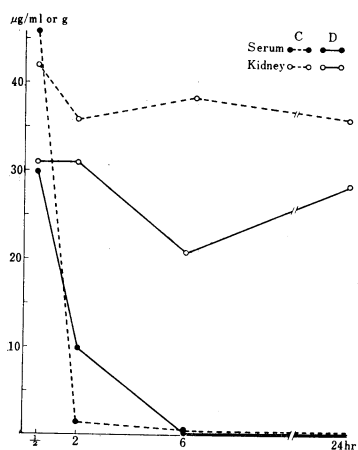


Fig. 7 Comparison of two different groups between C group (163.3 g) and D group (322.3 g) after administration of tobramycin 4 mg/rat (I)



D群が有意に高い値を示した。肺、脾ではC群が高い傾向を示したが、肝ではD群がやや高かった。血清において、A群とB群間、C群とD群間で1/2時間値と2時間値が交叉していたが、その意味づけは困難である。

### 3) 腎組織内における濃度半減時間

実験結果を Fig. 9 に示した。腎組織内濃度は、10 mg/kg 投与では 2, 3, 4, 7, 9, 14, 18, 21 日目で、それぞれ 20.8, 16.9, 15.5, 11.2, 8.4, 6.3, 2.3, 1.6  $\mu\text{g/g}$  であった。30 mg/kg 投与では、4, 6, 12, 14, 21 日目で、それぞれ 35.8, 21.7, 13.3, 9.7, 4.4  $\mu\text{g/g}$  であった。いずれの投与量でも、21 日目でなお Tobramycin が残存していることが分った。以上の成績から腎内濃度半減時間を算出すると、T<sub>1/2</sub> は 10 mg/kg で 130.1 時間、30 mg/kg で 138.6 時間であった。

### 考 案

Aminoglycoside 系抗生物質は、広域性抗菌スペクトルと抗菌力の強さから、抗菌性抗生物質の中でも特異な存在であり多く使用されている。しかし、腎障害や聴力

Fig. 8 Comparison of two different groups between C group (163.3 g) and D group (322.3 g) after administration of tobramycin 4 mg/rat (II)

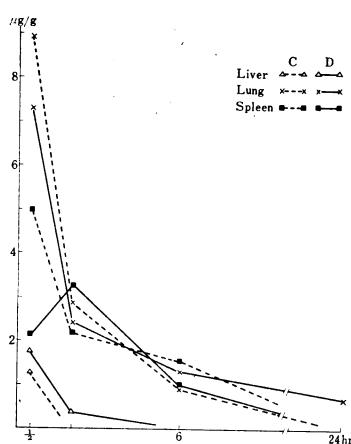
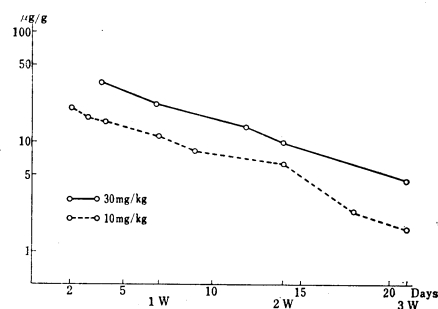


Fig. 9 Concentration of tobramycin in kidney of rat following single intramuscular administration



障害などの副作用のために、その使用は慎重を要するものである。とくに、腎機能障害のある患者においては、投与方法に種々の考慮がはらわれている<sup>6,7)</sup>。副作用防止のためにも、薬剤の体内動態をよく検討する必要がある。Aminoglycoside 系抗生物質は、腎内濃度が高いことは知られているが、最近腎組織に蓄積されるという報告がある。WAHLIG<sup>8)</sup> は動物実験で、Gentamicin は血中濃度がほとんど測定し得ない状態でも、なお長時間、微量ではあるが尿中に排泄されることを観察し、腎に長く残存することを報告した。従って、Tobramycin はGentamicin と極めて類似の体内動態を示すと考えられていることから、Tobramycin も腎組織中に長時間停滞することを推測させるものである。また、LUFT<sup>9)</sup> らは、ラットを用い Gentamicin, Tobramycin, Kanamycin, Streptomycin の4剤で、1回筋注後の腎組織内濃度を追跡し、血液、肺、肝と比較した。腎組織内濃度は、Streptomycin を除いていずれも長時間残存し、その半減時間も極めて長かった。それに比べて、血液、肺の半減時間は短く、肝では低濃度を認めたに過ぎなかった。また、これらの薬剤は腎の中でも大部分は皮質に残存しているといっている。

著者は、Tobramycin について、とくに腎における蓄積性を中心にして本研究を行なった。ラットを用い、1回投与だけでなく10日間連続投与を行なった時の臓器内濃度の変動について検討した。

10 mg/kg/日投与では、投与期間が5日、10日と長くなるほど腎内濃度は高くなり、著明な蓄積性を認めた。30 mg/kg/日投与では、10 mg/kg 群に比して明らかに高い腎内濃度を示し、5日目では著明に増加した。しかし、5日目と10日目との間では、腎内濃度はほとんど増加しなかった。このことは、比較的大量の投与なので、5日間ではピークに達したためと考えられ、Tobramycin の腎における飽和量のあることが推測された。また、少量でも投与が長期間におよぶと、腎で飽和量に達することが考えられる。腎と平行し、肺、脾、肝でも投与量が増し、投与期間が長ければ、それぞれの臓器内濃度は高まる傾向にあるが、それほど著明ではなかった。血中濃度は連続投与によっても高まる傾向はなく、血中半減時間も1日、5日、10日目ともに約1時間で変動はなかった。血液からの減少率と腎内濃度との間に、特別な関係は認められなかった。

Aminoglycoside 系抗生物質の成人に対する投与量は、体重にかかわらず1日当りほぼ一定量が投与され、小児のように体重当りによる投与量が考慮されていない場合が多い。そこで、体重差および薬剤投与量の差が各臓器内濃度におよぼす影響について検討した。本剤は、副

作用の面からみると、腎内濃度が最も問題となると考えられる。20 mg/kg の投与では、軽量群と重量群で腎内濃度に有意の差は認められないが、4 mg/rat 投与では、軽量群は重量群に比して有意に高い腎内濃度を示した。このことは、成人においても体重を考慮した投与方法が必要であることを示すものである。

Tobramycin の腎組織からの半減時間は、10 mg/kg 投与で130.1時間、30 mg/kg 投与で138.6時間と極めて長いものであった。LUFT<sup>9)</sup> の成績は74時間であったが、この差は腎内濃度の追跡期間がLUFT<sup>9)</sup> が11日間であり、本実験では21日間であったのでそれによる影響と考えた。いずれにしても、そうとう長期間腎に残存していると考えてよい。

Aminoglycoside 系抗生物質による腎障害の発生機序に関しては明らかではないが、連続投与による腎内濃度の蓄積性が1つの要因となっているのではないかと考えられる。著者の今回の実験において、Tobramycin は用量に比例して高い腎内濃度となり、少量でも投与が長期間にわたると高濃度に蓄積し、そうとう長期間腎内に残存することが確認された。このことは、Tobramycin の臨床的使用に際しては、大量長期間使用する場合や、すでに他の Aminoglycoside 系抗生物質が投与されていた患者に使用する場合には、腎障害に充分注意することが必要であることを示すものである。とくに、腎機能障害のある患者に使用する場合には、慎重を要する。

#### ま と め

ラットを用いて、Tobramycin の臓器内蓄積性について検討を行なった。Tobramycin は連続投与により、腎に著明に蓄積されていくことを認めた。また、腎組織からの減少は遅く、濃度半減時間は極めて長かった。他の臓器では、その傾向は著明ではなかった。とくに血液では全く蓄積はみられず、血中半減時間もほぼ一定で、連続投与による影響は認められなかった。

なお、本研究の要旨は第23回日本化学療法学会総会(昭和50年5月、神戸)で報告した。

#### 文 献

- 1) 斎藤 玲, 石川清文, 加藤康道, 富沢磨須美, 中山一朗: Tobramycin に関する研究. *Chemotherapy* 23(3): 908~913, 1975
- 2) 山田秀雄, 吉田 正, 平野耕一郎, 木村靖雄, 市橋輝久, 土肥正善, 小中純子, 片桐 謙: Tobramycin の吸収, 排泄, 分布, 代謝. 第1報: ラットにおける分布, 排泄, ならびに、ヒトおよびラットにおける代謝について. *Chemotherapy* 23(3): 894~899, 1975
- 3) 大久保 晃, 藤本安男, 岡本緩子, 東田次郎, 福田佳助, 高橋博子, 影山テル: Gentamicin の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 15(4): 316~

- 319, 1967
- 4) 小宮 泉, 早坂洋司, 村田信二郎, 駒井知好, 梅村甲子郎: 3', 4-Dideoxykanamycin B の吸収, 排泄, 分布および代謝。第1報: ラットにおける吸収, 排泄, 分布, 代謝について。Jap. J. Antibiotics 26(1) : 49~54, 1973
  - 5) WELLS, J. S.; J. L. EMMERSON, W. R. GIBSON, R. NICKANDER, N. V. OWEN & R. C. ANDERSON: Preclinical toxicology studies with tobramycin. Toxicol. & Appl. Pharmacol. 25 : 389~409, 1973
  - 6) MCHENRY, M. C.; T. L. GAVAN, R. W. GIFFORD, N. A. GEURKINK, R. A. OMMEN, M. A. TOWN & J. G. WAGNER: Gentamicin dosages for renal insufficiency. Ann. Intern. Med. 74 : 192~197, 1971
  - 7) NABER, K. G.; S. R. WESTENFELDER & P. O. MADSEN: Pharmacokinetics of the aminoglycoside antibiotic tobramycin in humans. Antimicrob. Agents & Chemoth. 3(4) : 469~473, 1973
  - 8) WAHLIG, H.: Animal studies on tissue concentrations of gentamicin. In Proceedings of the Eighth International Congress on Chemotherapy, Athens, Greece, 1973 Abstract A-74
  - 9) LUFT, F. C. & S. A. KLEIT: Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. J. Inf. Dis. 130(6) : 656~659, 1974

## TISSUE CONCENTRATIONS OF TOBRAMYCIN IN RATS AFTER MULTIPLE INTRAMUSCULAR ADMINISTRATIONS

AKIRA SAITO

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

Tissue concentrations of tobramycin in rats were determined after multiple intramuscular administrations of 10 and 30 mg/kg for 10 days. Remarkable accumulation of tobramycin after multiple administrations was observed in the kidney. The elimination of tobramycin from the kidney was rather slow and the half-life was very long. On the other hand, no significant accumulation of tobramycin was observed in other organs such as lung, liver and spleen. Especially, accumulation of tobramycin in serum was not detected in spite of multiple administrations, and the half life was constantly about 1 hour after each repeated administrations.