

腎機能障害時における Dibekacin の血中濃度に関する検討

山 作 房 之 輔・蒲 沢 知 子

新潟大学医学部第2内科

(昭和 51 年 3 月 30 日受付)

近年、病院内感染や opportunistic infection の起炎菌として緑膿菌を初めとする各種グラム陰性桿菌が重視されているが、dibekacin は gentamicin (GM) に類似の抗菌スペクトルを有し、これらのグラム陰性桿菌の多くは本剤に感受性で、とくに臨床分離の緑膿菌に対する抗菌力は GM より優れており^{1,2)}、臨床的に用いる機会の多い抗生剤である。いっぽう、動物実験における dibekacin の聴器毒性は GM の 1/2 以下であるが³⁻⁵⁾、腎毒性は GM と同等か、やや弱い⁵⁾。本剤は腎排泄型であるために、腎機能障害患者に用いる際には腎に対する影響と、蓄積によって生ずる聴器障害について配慮する必要がある。

私どもは腎機能障害度の異なる多数の患者について、dibekacin の血中、尿中濃度を測定し、腎機能障害患者に対する使用法を考察した。

方 法

対象：健康成人志願者 4 名 (Table 1-1, 症例 1~4) と腎機能障害患者 26 名 (症例 5~30) を対象とした。成人志願者の年齢は 20~23 歳、体重 57~66 kg, 平均 62.5 kg, 体表面積 1.61~1.81 m², 平均 1.72 m² であった。これらの対象に対して内因性クレアチニンクリアランスを測定したが、その際の標準体表面積は 1.48 m² で補正し、小数点以下の端数は 4 捨 5 入した。

抗生剤使用法・採血、採尿時間：被検者には dibekacin 100 mg を腎筋内に筋注し、腎機能に応じて 6~48 時間後まで経時的に 4, 5 回採血し、血中濃度を測定した。健康成人志願者は 3 日の間隔をおいて GM 100 mg を反対側の腎筋に筋注し、dibekacin と cross over して GM の血中濃度を測定した。健康成人 4 名と腎機能障害患者 9 名については 6~48 時間後まで経時的に採尿し、尿中濃度を測定した。血清と尿検体は濃度測定まで -20 °C の冷凍庫に保管した。

体内内抗生剤濃度測定法：B. subtilis PCI 219 株を検定菌とし、bacto antibiotic medium 5 (Difco, pH 8) を用い、薄層カップ法により体内内抗生剤濃度を測定した。血中濃度測定時の標準液は GM の外国文献の成績と比較するためにヒト血清を用い、尿中濃度測定時には M/30 磷酸緩衝液 (pH 7.8) を用い、それぞれ 2 倍階段

稀釈して作製し、尿は同緩衝液により 10~5 倍に稀釈して測定した。

薬動力学定数の計算法：各症例の最高血中濃度以後の測定値について自然対数による最小二乗法を用いて dibekacin, ならびに GM の消失速度定数 (K) を求め、次いで $T/2 = \frac{\ln 2}{K}$ の公式により血中濃度半減期 (T/2) を計算した。対照として、文献に報告された 6 施設^{7~12)}、38 例の腎機能障害のない成人に 50~100 mg の dibekacin 筋注後の血中濃度測定値についても同じ方法で K と T/2 を計算した。また、消失速度定数と内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) を対比し、最小二乗法を用いて直線回帰係数を求めた。

成 績

各症例についての dibekacin の血中濃度、K、T/2、Ccr を Table 1-1, 1-2 に、健康成人志願者についての GM の成績を Table 2 に示し、Ccr を 80, 60, 30, 10 ml/min. で区切り、その間の症例の dibekacin 血中濃度の平均値と平均 T/2 を Fig. 1 に示した。症例の間に多少のばらつきはあったが、健康成人志願者の dibekacin と GM の血中濃度推移はほぼ等しく、文献から得た腎機能障害のない 38 例の dibekacin 血中濃度により計算した平均 T/2 は 1.62 ± 0.54 (S. D.) 時間で、私どもが測定した成人志願者 4 名の dibekacin の T/2 は全てこの範囲内に含まれた。腎機能との関係では、Ccr

Fig. 1 Average serum levels and half-lives of dibekacin in the groups of healthy volunteers and patients with different creatinine clearances after an intramuscular injections of 100 mg

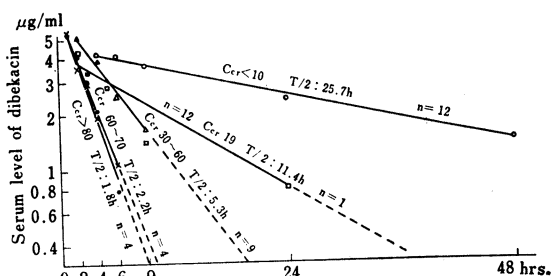


Table 1-1 Serum levels of dibekacin in healthy volunteers and patients with slightly and moderately impaired renal function ($C_{cr} > 30 \text{ ml/min.}$) after an intramuscular injection of 100 mg

Case No.	Serum levels of dibekacin ($\mu\text{g/ml}$)						K	T/2	Ccr
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	9 hr			
1	5.8	3.5	2.4	1.3	0.6		0.457	1.52	98
2	5.9	4.9	4.2	2.8	1.0		0.356	1.94	96
3	5.6	4.7	2.7	2.3	0.7		0.417	1.66	83
4	4.1	3.4	2.6	1.9	0.8		0.329	2.10	82
5	4.8	3.3	2.3	1.8	0.7		0.377	1.84	70
6	7.0	3.3	2.7	2.2	1.2		0.322	2.15	70
7	4.5	3.6	2.8	1.8	1.0		0.310	2.24	69
8	5.3	3.9	3.5	1.8	1.3		0.294	2.36	69
9		5.4		4.0	2.0	0.6	0.322	2.15	55
10		6.4		5.0	2.4	1.9	0.186	3.72	54
11	4.0	3.7	2.0	1.8*		0.4	0.287	2.42	53
12	4.9	4.9		4.3	3.0	2.2	0.120	5.78	47
13	6.5	4.3	4.2	3.6*		2.5	0.103	6.71	43
14	5.4	5.0		3.6	2.0	1.1	0.208	3.34	41
15		5.5		3.8	3.7	3.0	0.079	8.80	40
16	3.6	4.9		3.8	3.3	3.0	0.068	10.20	38
17	6.8	6.2		4.4	3.2	1.8	0.168	4.12	34

* 5 hr after dose

Table 1-2 Serum levels of dibekacin in patients with severely impaired renal function ($C_{cr} > 30 \text{ ml/min.}$) after an intramuscular injection of 100 mg

Case No.	Serum levels of dibekacin ($\mu\text{g/ml}$)						K	T/2	Ccr
	2 hr	4 hr	6 hr	9 hr	24 hr	48 hr			
18	4.2	3.3*	2.8**	1.4	1.0		0.061	11.43	19
19		5.4	5.2	4.5	2.0	1.1	0.038	18.43	8
20		4.9*	4.2**	2.5	2.1	0.7	0.040	17.42	8
21		5.0*	3.2**	2.5	1.8	0.3	0.056	12.30	8
22		3.1*	2.6**	2.6	0.5	0.3	0.055	12.53	8
23		3.4	3.7	3.1	2.7	1.6	0.019	37.43	7
24		4.6	4.4	4.2	2.6		0.029	23.79	3
25		3.5	2.8	2.4	1.3		0.046	15.00	3
26		5.2	4.8	4.2	2.6		0.034	20.29	3
27		4.1	3.9	3.6	2.3	1.5	0.023	29.85	0
28		4.0	3.3	3.1	3.0	1.5	0.019	35.89	0
29		4.3	4.0	3.9	3.1	2.0	0.017	41.02	0
30		4.9	4.8	4.6	3.9	2.9	0.012	58.33	0

* 3 hr after dose

** 5 hr after dose

Table 2 Serum levels of gentamicin in healthy volunteers after an intramuscular injection of 100 mg

Case No.	Serum levels of gentamicin ($\mu\text{g/ml}$)					K	T/2
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr		
1	5.5	3.4	2.4	1.7	0.5	0.481	1.44
2	5.1	3.6	2.8	1.9	1.0	0.342	2.03
3	5.6	3.2	1.7	1.3	0.4	0.528	1.31
4	3.9	3.3	2.4	1.8	0.6	0.389	1.78
mean	5.03	3.38	2.33	1.68	0.63	0.435	1.64

Fig. 2 Relationship between creatinine clearance and half-lives of dibekacin in serum after an intramuscular dose

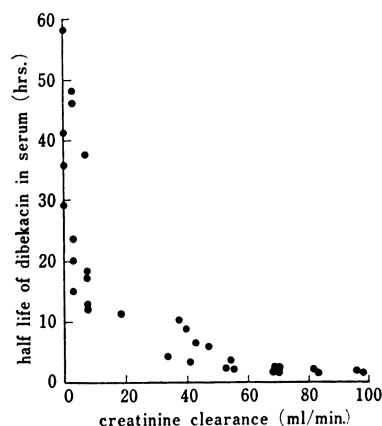
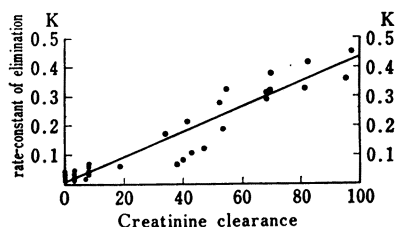


Fig. 3 Relationship between creatinine clearance and rate-constant of elimination of dibekacin after an intramuscular dose



の低下に伴って血中濃度が長く持続する傾向がみられ、Fig. 1 の各群の平均 T/2 は腎機能障害の進展に伴ない延長した。

Table 1 の 30 例のほかに、 $C_{cr} 3 \text{ ml/min.}$ の腎不全患者に dibekacin 50 mg を間歇的に使用中、血中濃度の確認のため、2 回にわたり経時的に測定した際の血中濃度から計算した K (0.014, および 0.015) と T/2 (48.7,

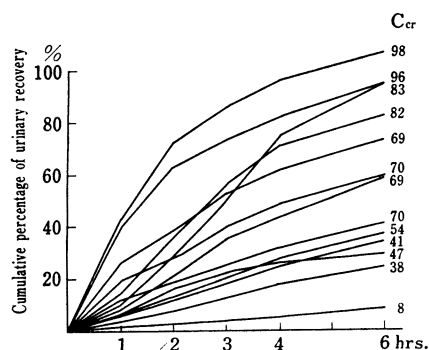
Table 3 Urinary concentrations and recoveries of dibekacin in healthy volunteers and patients with impaired renal function after an intramuscular injection of 100 mg

Case No.	~1 hr		~2 hr		~3 hr		~4 hr		~6 hr		~9 hr		~24 hr		~48 hr		total recovery
	conc. *	reco-very **	conc.	reco-very	conc.	reco-very	conc.	reco-very	conc.	reco-very	conc.	reco-very	conc.	reco-very	conc.	reco-very	
1	120	42.6	66	29.4	27	13.4	32	10.6	22	10.7							106.7
2	240	9.6	370	18.5	470	21.2	720	25.2	310	20.2							94.7
3	125	40.0	74	23.3	19	9.8	26	8.6	30	12.8							94.5
4	175	14	250	21.3	320	20.8	225	14.6	115	12.1							82.8
5	145	18.3	130	9.1	150	12.3	135	8.6	94	11.3							59.6
6	300	11.4	390	7.0			260	12.6	140	10.2							41.2
7	45	8.1	110	13.4	73	13.3	105	8.6	34	15.3							58.7
8	180	25.9	405	12.2	420	14.7	210	8.8	81	11.8							73.4
10			48	12.9			90	14.2	32	9.9	15	4.3					41.3
12	27	6.8	54	9.3	52	6.0	27	3.1	14	3.9							29.1
14			98	12.3			100	12.2	63	9.5	42	8.2					42.2
16			78	4.2			75	10.4	46	6.3	51	11.0					35.1
19	64	3.2					15	5.0	17	3.0	10	2.1	9	8.6	7	11.8	30.5

* conc.: urinary concentration of dibekacin (μg/ml)

** recovery: urinary recovery of dibekacin (mg)

Fig. 4 Cumulative percentage of urinary recovery of dibekacin in healthy volunteers and patients with different creatinine clearances after an intramuscular injection of 100 mg



および 46.2 時間)を加えた計 32 例について Ccr と T/2, ならびに K の関係を対比し, Fig. 2 と Fig. 3 に示した。Fig. 2 では Ccr と T/2 の間におおむね双曲線的な関係がみられ, Fig. 3 では Ccr と K の間におおむね直線的な関係がみられ, 直線曲帰により次の 1 次式を得た。

$$K = 0.004 + 0.0043 \cdot Ccr$$

13 症例の経時的な尿中濃度と回収量を Table 3 に, それぞれの 6 時間後までの累積回収率を Fig. 4 に示した。尿中濃度は尿量により変化するのでばらつきが見られたが, Ccr 60 ml/min. 以上の症例 1~8 では 1 回以上 100 μg/ml を越え, 最高 720 μg/ml に達し, いっぽう, Ccr が 60 ml/min. に達しない症例 10~19 では最高濃度が 100 μg/ml 以下となり, 腎機能障害の強い例では著明に低下したが, Ccr 8 ml/min. の症例 19 でも 48 時間後まで 7 μg/ml 以上認められ, dibekacin 感受性菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を越えていた。6 時間後までの累積尿中回収率は Ccr 80 ml/min. 以上のものは 80% 以上で, はほぼ全量近く回収されたが, Ccr 60~80 ml/min. のものは 40~80% の範囲内に, Ccr 30~60 ml/min. のものは 40% 以下, Ccr 10 ml/min. 以下では 10% 以下となり, 腎機能と密接な関係がみられ, 腎機能障害患者における dibekacin の T/2 の延長が排泄障害によることが裏付けられた。

考 按

院内感染などの起炎菌として重視され, dibekacin 治療の対象となる緑膿菌, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* などの菌株の多くは 1.6, または 3.2 μg/ml 以下の dibekacin によって発育阻止され, これらの起炎菌に対する GM の MIC もおおむね同様である^{1,2)}。血清稀釈標準法を用いて測定した際には, GM の 40 mg 1 回筋注時の血中濃度が 3.2 μg/ml を越

えることは少く¹³⁾、尿路以外の感染症に対して欧米では1回量として通常1 mg/kg以上用いられており、1~1.5 mg/kg筋注時の最高血中濃度はおおむね3~6 µg/mlの範囲のものが多い^{14,15)}。

私どもが健康成人志願者4名に100 mg、すなわち平均1.6 mg/kgのGMを筋注した際の1時間後の平均血中濃度は5.0 µg/mlで、上記の報告とほぼ等しく、GMとcross overして同量のdibekacinを筋注した健康成人志願者の1時間後の平均血中濃度は5.4 µg/mlで、GMとほぼ等しかった。したがって、前記の病原菌を対象として尿路以外の感染症に用いる際のdibekacinの1回量は、多くの場合、GMと同じく1 mg/kgは必要と考えられた。

腎機能障害のないヒトにおけるGMのT/2にはある程度のばらつきが認められ、1.6~3.6時間¹⁴⁾、1.7~2.2時間¹⁶⁾、1.7~2.3時間¹⁷⁾の範囲にあり、健康成人志願者における平均T/2は2.0±0.21時間¹⁸⁾(n=4)、1.73±0.14時間¹⁹⁾(n=7)などの報告があり、私どもの健康成人志願者4名の平均T/2 1.64時間はこれらに近い値であった。

Dibekacinでは、市川²⁰⁾らの薬動学的研究によればT/2は1.76~4.03時間の範囲にあり、私どもがGMとcross overして測定した健康成人志願者4名の平均T/2は1.81時間、国内文献の血中濃度から計算した平均値は1.62±0.54時間(n=38)で、いずれもGMのT/2とほぼ近似した成績であった。以上の結果、腎機能障害のない場合のdibekacinの血中濃度推移はGMと大差なく、1回量、注射間隔ともGMに準じて用いうと考えられた。

アミノ配糖体抗生剤は有効濃度と中毒濃度の幅が比較的接近しており、かつ、腎排泄型である関係から、腎機能障害時には排泄障害により体内に停滞、蓄積して副作用を呈することがある。腎機能障害患者に有効、安全にアミノ配糖体抗生剤を用いるためには、症例ごとに試験量を用いて血中濃度推移を測定し、使用計画をたてるのが合理的であるが、臨床の実際においては限られた症例以外には不可能で、まず腎機能に応じていちおうの使用計画をたてて治療を開始し、途中で血中濃度を点検して計画を修正しており、最初の使用計画を立てるためにそれぞれのアミノ配糖体抗生剤について腎機能障害時の薬動学的研究が行なわれている。

Kanamycin(KM)についてはCUTLER²¹⁾、GMについてはGINGELL²²⁾、MCHENRY¹⁴⁾、GYSELYNCK¹⁶⁾、DUME²³⁾、CUTLER¹⁹⁾、KAY¹⁵⁾による腎機能障害時の薬動学的研究がある。Dibekacinについては市川²⁰⁾が2名の腎機能障害患者でKの減少、T/2

の延長、分布容積の増加傾向を認めているが、具体的な腎機能の記載がなく、多数例について腎機能障害時のdibekacinの薬動学を検討した報告はみられない。

腎機能障害時のGMのT/2は、たとえばCcr 10 ml/min.以下の腎不全では15.6~67.1時間¹⁴⁾、11.7~55.5時間¹⁶⁾、20.2~55.5時間¹⁷⁾、10.4~45.2時間²⁰⁾などの報告がみられ、個々の症例の間にはばらつきがみられるが、T/2の最短、最長時間はかなり近似で、おおむね一定の範囲内にあり、私どもがCcr 10 ml/min.以下の腎不全において測定したdibekacinのT/2は12.3~58.3時間で、文献上のGMの腎不全におけるT/2と同じ範囲内にあった。

KとCcrの関係についてGMでは $K=0.02+0.0025\text{Ccr}^{14)}$ 、 $K=0.02+0.0028\text{Ccr}^{24)}$ の式が報告されており、私どもがdibekacinで得た $K=0.004+0.0043\text{Ccr}$ の第2項はGMのそれより大であった。私どもはCcrを計算する際の標準体表面積に1.48 m²を用いたが、外国文献のCcr計算時に用いる標準体表面積1.73 m²によってCcrを求めて計算した場合には $K=0.004+0.0036\cdot\text{Ccr}$ となり、GMの式にかなり接近した。以上の結果、dibekacinの血中濃度推移は腎機能障害時においてもGMに比較して著しい違いはないと考えられた。

腎機能障害患者にGMを用いる際の調節法として、腎機能障害のない患者と同量の1回量を個々の患者におけるGM T/2の3倍の間隔で用いる方法、初回量だけ腎機能障害のない患者と同量、維持量は初回量の半量にしてGM T/2と等しい間隔で用いる方法が報告されている^{14,17)}。初回量としては1 mg/kg¹⁴⁾、あるいは2 mg/kg¹⁷⁾が用いられ、個々の患者のGM T/2を血清クレアチニン値から概算しているものもあるが¹⁷⁾、実際のT/2と概算したT/2が50%程度異なっている、上記の1回量では理論的には最高血中濃度が10 µg/mlを越えて中毒濃度に達したり、逆に感受性菌に対する有効濃度以下ではないことが示されている。

私どもは腎機能の指標にCcrを用い、Ccrが60~30 ml/min.のものを中等度障害、30~10 ml/min.のものを高度障害、10 ml/min.以下を乏尿と区別しているので、dibekacinについてFig. 1に示した各腎機能障害群の平均T/2を用い、前記の2つの調節法を応用し、T/2のばらつきを考慮して若干の幅をもたせ、前記の起炎菌に対して初回量1 mg/kgを用いる際の各腎機能障害群の使用間隔をTable 4のように想定した。特殊な重症、あるいは難治例にはGMと同様に初回量を1.5 mg/kg程度に増量することも可能と考えられたがTable 4の注射間隔を個々の症例のT/2と比較すると、多くの症例のT/2はTable 4下欄の範囲内か、その近くにあ

Table 4 Dose-interval modifications for dibekacin in the patients with impaired renal function (hrs.)

Creatinine clearance (ml/min.)	60~30	30~10	<10
Loading dose 1 mg/kg	Maintenance dose 1 mg/kg 12~24 24~48 48~96		
Loading dose 1 mg/kg	Maintenance dose 0.5 mg/kg 4~8 8~16 16~32		

ったが、中には大きく離れているものもみられた。

DETTLI ら²⁴⁾は抗生剤の使用間隔を腎機能正常患者と等しくして、腎機能に応じて1回量を調節し、腎機能正常者と同じ steady state level の血中濃度を維持する方法を考案し、各種抗生剤について Ccr と K の間の直線回帰式を報告し、この式に基いて維持量、初回量を求める計算式を発表している。

$$\hat{D} = D \cdot \frac{\hat{K}}{K}$$

$\hat{D}$: 腎機能障害者の維持量
 D : 腎機能正常者の維持量
 $\hat{K}$: 腎機能障害者の消失速度定数
 K : 腎機能正常者の消失速度定数

$$\hat{D}^* = \hat{D} \cdot \frac{1}{1 - e^{-\hat{K}\tau}}$$

$\hat{D}^*$: 腎機能障害者に τ 時間間隔で筋注する際の初回量

GM についての直線回帰式^{14,24)}は前述したが、CHAN ら²⁵⁾は腎機能正常患者に対する GM の1回量を 1.7 mg/kg とした場合の腎機能障害患者に対する維持量を Ccr によって読みとる計算図表を発表している。私どもが dibekacin について求めた $K=0.004+0.0043 \cdot Ccr$, あるいは補正式である $K=0.004+0.0036 \cdot Ccr$ を用い、DETTLI らの計算式によって任意の1回量を基準として、腎機能障害患者に対し 8, あるいは 12 時間ごとに用いる維持量、初回量を計算することが可能で、たとえば、体重 60 kg, Ccr 30 ml/min. の腎機能障害患者に対して、腎機能正常者に 1 mg/kg の dibekacin を 8 時間ごとに用いる際と同じ steady state level の血中濃度を維持し得る dibekacin の初回量は 28 mg (補正式を用いた際は 30 mg), 維持量は 18 mg (補正式を用いた際も同じ) と計算されるが、Fig. 3 にプロットした個々の値の中には回帰直線からさうとう離れているものがあることに留意しなければならない。

アミノ配糖体抗生剤は一般に、筋注されるために注射部位からの吸収が一定でなく²⁰⁾、使用量と最高血中濃度が相関しないことがあり¹⁵⁾、腎機能が同一であっても血中濃度は個人によるばらつきが大きい。そのために、薬

動力学的方法によって得られた調節法に従って腎機能障害患者に用いた際に、実際の血中濃度推移は予測値とかなり違っている恐れがあり、私どもの測定値もその可能性を示唆している。したがって、私どもが dibekacin について求めた調節法は治療を開始する場合のとり敢えずの目安であり、個々の症例に最も適すると考えられる調節法により 4~5 回注射を行ない、血中濃度がほぼ steady state に達した時点で実際に血中濃度を測定して、使用計画を修正する必要がある。外国文献の GM の調節法の中には腎機能障害例に 1 回 1 mg/kg を越える量を最初から用いるものもあるが^{17,22,28)}、前述のように血中濃度のバラツキが大きいので、最初は 1 mg/kg, あるいはそれ以内に止めて、実際に測定した血中濃度に基づいて治療計画を修正する段階で、必要ならば増量したほうが安全と思われる。

結 語

腎機能正常の健康成人志願者 4 名に dibekacin と GM を 100 mg ずつ cross over して筋注し、両剤の薬動学的性状はほぼ同様であることを認めた。種々の程度の腎機能障害者に dibekacin を 100 mg ずつ筋注した際の dibekacin 平均血中濃度半減期は健康成人志願者群 4 名の 1.8 時間に対して Ccr 60~70 ml/min. 群 4 名では 2.2 時間, Ccr 30~60 ml/min. 群 9 名では 5.3 時間, Ccr 19 ml/min. の 1 名では 11.4 時間, Ccr <10 ml/min. 群 12 名では 25.7 時間で、腎機能の低下とともに著明に延長し、dibekacin の体内からの消失速度定数と Ccr の間には直線的な関係が認められ、 $K=0.004+0.0043 \cdot Ccr$ という 1 次式が得られ、GM について報告されている 1 次式と近似であった。以上の成績により腎機能障害時の dibekacin の使用法は GM と同様と考えられた。

腎不全患者の検索について信楽園病院、秋田組合病院の協力を頂いたことを感謝致します。

文 献

- 1) 三橋 進, はか: 3',4'-Dideoxykanamycin B の細菌学的研究。Jap. J. Antibiotics 26: 89~96, 1973
- 2) 小酒井 望, はか: 最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する 3',4'-Dideoxykanamycin B の抗菌力について——とくに Gentamicin との比較——。Chemotherapy 22: 771~778, 1974
- 3) 中沢 正, はか: 3',4'-Dideoxykanamycin B のモルモット聴覚機能におよぼす影響。Jap. J. Antibiotics 26: 24~27, 1973
- 4) 秋吉正豊, はか: 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の聴器毒性について。ibid. 27: 15~26, 1974
- 5) 斉藤 等, はか: DKB の聴器毒性に関する基礎的研究——ゲンタマイシンとの比較——。Chemotherapy 22: 1030~1036, 1974

- 6) 山作房之輔, ほか: Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的研究。 *ibid.* 22 : 804~809, 1974
- 7) 大久保 滉, ほか: 3', 4'-Dideoxykanamycin B の基礎的研究。 *ibid.* 22 : 835~839, 1974
- 8) 河盛勇造, ほか: 3', 4'-Dideoxykanamycin B に関する 2, 3 の実験および臨床経験。 *ibid.* 22 : 840~843, 1974
- 9) 柴田清人, ほか: 外科領域における 3', 4'-Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的検討。 *ibid.* 22 : 876~883, 1974
- 10) 青河寛次, ほか: DKB に関する研究。 *ibid.* 22 : 900~905, 1974
- 11) 石神襄次, ほか: 尿路感染症に対する DKB の応用。 *ibid.* 22 : 933~942, 1974
- 12) 徳田久弥, ほか: Dideoxykanamycin B の眼科領域における検討。 *ibid.* 22 : 1007~1011, 1974
- 13) DARRELL, J. H. *et al.*: Dosage of gentamicin for pseudomonas infections. *Brit. Med. J.* 2 : 535~537, 1967
- 14) MCHENRY, M. C. *et al.*: Gentamicin dosages for renal insufficiency. Adjustment based on endogenous creatinine clearance and serum concentration. *Ann. Intern. Med.* 74 : 192~197, 1971
- 15) KAYS, D. *et al.*: The unpredictability of serum concentrations of gentamicin: Pharmacokinetics of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function. *J. Inf. Dis.* 130 : 150~154, 1974
- 16) GYSELYNCK, A.-M. *et al.*: Pharmacokinetics of gentamicin: Distribution and plasma and renal clearance. *J. Inf. Dis.* 124 (Suppl.) : 70~76, 1971
- 17) CUTLER, R. E. *et al.*: Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life. *J. A. M. A.* 21 : 1037~1041, 1972
- 18) REGAMEY, C. *et al.*: Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clin. Pharmacol. & Therapy* 14 : 396~403, 1973
- 19) SIMON, V. K. *et al.*: Pharmacokinetic studies of tobramycin and gentamicin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1973 : 445~450, 1973
- 20) 市川篤二, ほか: 3', 4'-Dideoxykanamycin B の吸収, 排泄, 分布および代謝, 第3報。 *Jap. J. Antibiotics* 26 : 262~266, 1973
- 21) CUTLER, R. E. *et al.*: Correlation of serum creatinine concentration and kanamycin half-life. *J. A. M. A.* 209 : 539~542, 1969
- 22) GINGELL, J. C. *et al.*: Dose of gentamicin in patients with normal renal function and renal impairment. *Brit. Med. J.* 2 : 19~22, 1968
- 23) DUME, TH. *et al.*: Zur Pharmakokinetik von Gentamycinsulfat bei Gesunden und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. *Dtsch. Med. Wschr.* 96 : 734~741, 1971
- 24) DETTLI, L. *et al.*: Multiple dose kinetics and drug dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharma. Toxicol.* 29 (Suppl.) : 211~224, 1970
- 25) CHAN, R. A. *et al.*: Gentamicin therapy in renal failure: A nomogram for dosage. *Ann. Intern. Med.* 76 : 773~778, 1972

SERUM LEVELS OF DIBEKACIN IN NORMAL SUBJECTS AND UREMIC PATIENTS FOLLOWING INTRAMUSCULAR INJECTIONS

FUSANOSUKE YAMASAKU and TOMOKO KABASAWA

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

Levels of dibekacin were determined in the sera obtained from 4 healthy adult volunteers and 26 patients with various degrees of renal impairment after an intramuscular injection of 100 mg. In addition, the same dose of gentamicin was given to 4 adult volunteers in a cross-over trial. The mean peak concentration and half-life time in sera from the normal volunteers showed no significant differences between the injection of dibekacin and gentamicin. However, the half-life of dibekacin was significantly prolonged in sera from patients with impaired renal function. In this study the shortest half-life time was 1.5 hours seen in one of healthy volunteers; the longest one (55.3 hours) in a severe uremic patient. The mean half-life times from patients with various degrees of renal function were as follows: 1.8 hours in subjects with endogenous creatinine clearance (Ccr) over 80 ml/min., 2.2 hours with Ccr 60~70, 5.3 hours with Ccr 30~60, 11.4 hours with Ccr 19 and 25.7 hours with Ccr below 10 ml/min., respectively. There was a linear relationship between Ccr and an overall rate-constant of the elimination of dibekacin. The equation obtained here was $K=0.004+0.0043 \cdot Ccr$. These observations suggest that the pharmacokinetic properties of dibekacin are similar to those of gentamicin in patients with normal or impaired renal function.