

化学療法剤の胸腔内投与に関する研究 2

アミノ配糖体系抗生物質について

清水 辰 典

札幌医科大学第3内科(主任:立野誠吉教授)

(昭和51年7月29日受付)

胸腔内感染の予防、膿胸その他の胸腔内感染の治療のために、起因菌に有効な抗生物質を胸腔内に直接投与することが、従来から習慣的に行なわれてきた。この投与方法としては粉末散布、溶液による注入、洗滌などがあげられる。

一方、各種の抗生物質の生体内動態は異なり当然投与部位からの吸収性に差異が存在するものと考えられる。抗生物質の胸腔内投与に際し、今までこのような問題点について充分に配慮されていない。

筆者は抗生物質の胸腔内投与療法の適正化のため、各種の抗生物質の胸腔からの吸収性を検討するの必要を感じ、さきに cephalosporin および penicillin 類をウサギの胸腔内に投与し、吸収性を比較した¹⁾。本報ではこれらの β -ラクタム系抗生物質と同様、臨床上広範囲に使用されているアミノ配糖体系の胸腔からの吸収性を検討した。また併せて実験的胸膜炎を惹起させたウサギについて同様の検討を行ない、健常なものとの比較を試みた。

実験方法

1. 使用抗生物質

Streptomycin (SM, 明治製薬), Gentamicin (GM, 塩野義製薬), Dibekain (DKB, 明治製薬)。

2. 実験動物および投与方法

a) 健康ウサギ

各群3匹の在来種の健康ウサギ(雄, 1.9~2.9 kg)に, SM, DKB はそれぞれ 20 mg/kg, GM は 10 mg/kg 筋注(IM)した。投与後1, 2, 3, 4 および6時間後に血液を採取し血清を分離した。また尿は0~3, 3~6 および6~24時間尿を蓄尿し試料とした。実験終了1週間後, 各抗生物質をそれぞれのウサギの胸腔内(IT)に cross-over して投与した。なお各抗生物質は蒸留水で 10 mg/ml に溶解して用いた。

b) 実験的胸膜炎ウサギ

健康ウサギの胸腔内に 0.5 ml/kg のテレピン油を投与し48時間後, 胸腔内に貯留した浸出液を注射筒で除去したのち, DKB の 20 mg/kg (生理食塩水溶液 10 mg/ml) を胸腔内に投与した。

3. 微生物学的定量法

Bacillus subtilis ATCC-6633 を検定菌とするディスク法によって測定した。なお標準液として、血清中濃度の測定にはウサギ血清、尿中濃度の測定には M/15 phosphate buffer pH 7.0 を用いた。

実験結果

1. 筋注および胸腔内投与による血清中濃度

Fig. 1 は SM を 20 mg/kg, IM および IT 投与時のそれぞれの平均血清中濃度および IT/IM を求めた結果である。IM 投与時の血清中濃度のピーク値は投与後30分に 30.7 μ g/ml, その後投与6時間で 5.7 μ g/ml の値を示した。これに対して IT 投与ではピーク値は投与1時間で平均 23.8 μ g/ml, 投与後6時間で 11.9 μ g/ml の濃度を維持した。Fig. 1 に明らかなとおり, SM の IT 投与時の血清中濃度は比較的バラツキが大きく, ピーク値の個々の値は 6.0, 16.5 および 46.0 μ g/ml と変動した。また両投与方法による SM の血清中濃度の推移を IT/IM として比較すると, 投与後6時間におけ

Fig. 1 Mean serum levels of SM in rabbits after I. M. and I. T. injection

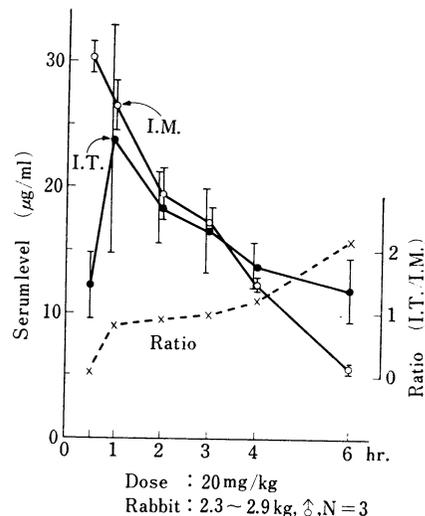


Fig. 2 Mean serum levels of DKB in rabbits after I. M. and I. T. injection

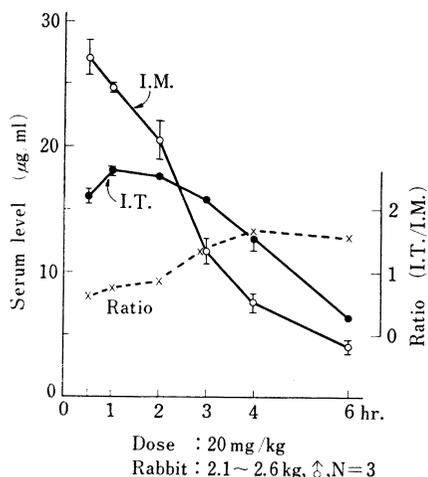
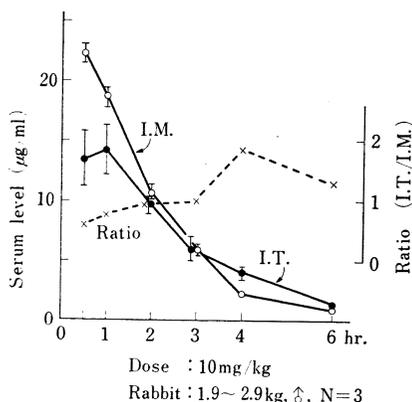


Fig. 3 - Mean serum levels of GM in rabbits after I. M and I. T injection



る IT 投与による血清中濃度が IM 投与に比較して高値をとることが判明した。

Fig. 2 は同様に DKB を 20 mg/kg IM および IT 投与した際のそれぞれの平均血清中濃度および IT/IM を求めた。IM 投与では平均血清中濃度のピーク値は投与後 30 分で 27.0 µg/ml, その後 6 時間で 4.1 µg/ml に漸減する。他方, IT 投与では, 投与 1 時間で 18.0 µg/ml のピーク値を示した。この値は IM の場合より低いが 6 時間値は 6.4 µg/ml と IM より高い値をとる。両投与方法によって得られた血清中濃度の関連は IT/IM によって明らかである。

Fig. 3 は GM の 10 mg/kg を健康ウサギに IM または IT 投与した際のそれぞれの平均血清中濃度を示した。IM では投与後 30 分でピーク値, 平均 22.2 µg/

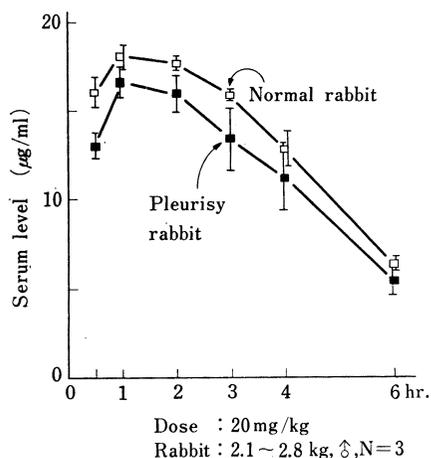
Table 1 Mean serum levels of SM,DKB and GM in rabbits after I. M. and I. T. injection

		Serum : µg/ml					
Antibiotic Route		1/2	1	2	3	4	6 hr.
SM	I. M.	30.7	26.5	19.3	17.2	12.3	5.7
	I. T.	12.1	23.8	18.2	16.7	13.7	11.9
Ratio(I. T./I. M.)		0.39	0.90	0.94	0.97	1.1	2.1
DKB	I. M.	27.0	24.7	20.5	11.7	7.7	4.1
	I. T.	16.0	18.0	17.7	15.8	12.7	6.4
Ratio(I. T./I. M.)		0.59	0.73	0.86	1.4	1.7	1.6
GM	I. M.	22.2	18.7	10.6	5.9	2.2	1.0
	I. T.	13.3	14.2	9.8	6.0	4.1	1.3
Ratio(I. T./I. M.)		0.60	0.76	0.93	1.0	1.9	1.3

Rabbit : 1.9~2.9 kg, ♂, N=3

Dose : SM and DKB=20 mg/kg, GM=10 mg/kg

Fig. 4 Mean serum levels of DKB after I. T. injection in rabbits with exudative pleurisy induced by turpentine oil



ml に達し, 6 時間で 1.0 µg/ml の値が得られた。一方, IT 投与では血清中濃度のピーク値は投与後 1 時間に 14.2 µg/ml, 6 時間で 1.3 µg/ml と低下した。血清中濃度の IT/IM は投与後 3 時間までは 1.0 またはそれ以下で, 4 時間, 6 時間値では 1.0 以上の数値を示し, 他のアミノ配糖体と同様の傾向が得られた。

以上, 健康ウサギについての結果は Table 1 に要約した。全般にアミノ配糖体の胸腔内投与による血清中濃度は Penicillin 類と比較して明らかに高値を示し, この種の抗生物質は胸腔から比較的良く吸収されることが判明した。

Fig. 4 は実験方法に記載したとおり, テレピン油をウ

Fig. 5 Urinary excretion of SM in rabbits after I. M. and I. T. injection

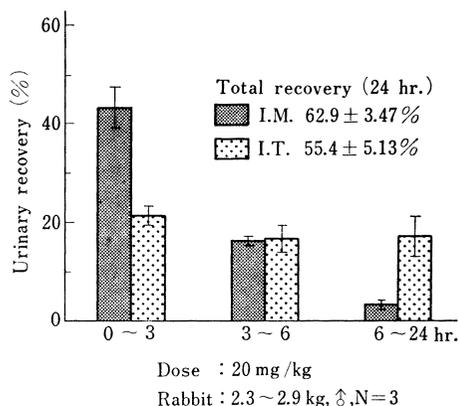
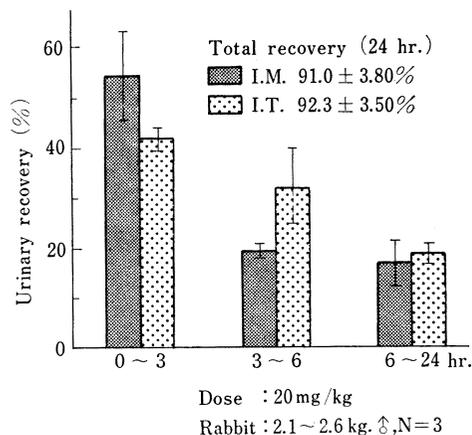


Fig. 6 Urinary excretion of DKB in rabbits after I. M. and I. T. injection



サギの胸腔内に投与し、実験的胸膜炎を惹起したウサギの胸腔内に DKB を 20 mg/kg を投与し、血清中濃度を健康ウサギの場合と比較したものである。胸膜炎ウサギにおける血清中濃度のピーク値は投与 1~2 時間後に平均 16.6~16.2 $\mu\text{g/ml}$ で、ピーク値を含む全時点の血清中濃度値は正常時よりも低値であった。

2. 筋注および胸腔内投与による尿中排泄

3種のアミノ配糖体抗生物質の血清中濃度と同時に両投与方法による尿中排泄について検討した。

Fig. 5 は健康ウサギに SM を 20 mg/kg, IM および IT 投与時の尿中排泄を測定した結果である。IM 投与時の 24 時間平均尿中回収率は 62.9% であるのに対して、IT 投与では 55.4% で、両排泄率間に大差は認められなかった。とくに血清中濃度の推移を反映して、IT 投与時では投与初期とくに 0~3 時間の尿中回収率は 21.2% と IM 投与時の 43.5% より低率であるが投与後 6~24 時間尿における回収率は IM 3.3% に対

Fig. 7 Urinary excretion of GM in rabbits after I. M. and I. T. injection

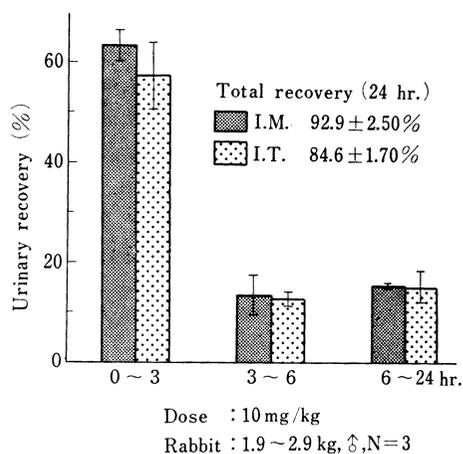


Table 2 Urinary excretion of SM, DKB and GM in rabbits after I. M. and I. T. injection

Antibiotic Route		0~3 hr.		3~6 hr.		6~24 hr.		Total %
		$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	
SM	I. M.	655	43.5	473	16.1	28.5	3.3	62.9
	I. T.	554	21.2	568	16.8	40.0	17.4	55.4
Ratio(I. T./I. M.)		0.85	0.49	1.2	1.0	1.4	5.3	0.88
DKB	I. M.	290	54.3	488	19.7	57.4	17.0	91.0
	I. T.	505	42.0	1160	32.0	43.5	18.3	92.3
Ratio(I. T./I. M.)		1.7	0.77	2.4	1.6	0.76	1.1	1.0
GM	I. M.	570	63.5	186	13.6	43.0	15.7	92.9
	I. T.	583	57.1	169	12.1	30.0	15.4	84.6
Ratio(I. T./I. M.)		1.0	0.90	0.91	0.89	0.70	0.98	0.91

Rabbit: 1.9~2.9 kg, ♂, N=3

Dose: SM and DKB=20 mg/kg, GM=10 mg/kg

し、IT 17.4% と逆転した。

同様の傾向が Fig. 6 に示した DKB についてもみられた。すなわち両投与方法で 24 時間尿中回収率は IM 投与で 91.0% および IT 投与で 92.3% とほとんど相違はみられなかった。しかし排泄速度は SM の場合と同様、IT 投与では IM 投与よりも緩慢で 0~6 時間尿へは IM 投与時の排泄が大で、3~6 時間では逆転した。

Fig. 7 は GM をウサギに 10 mg/kg IM または IT 投与時の尿中排泄率を比較したものである。24 時間回収率は IM 投与 92.9%, IT 投与 84.6% と、IT 投与の回収率は約 8% 低かった。また尿中排泄の時間的推移をみると、とくに SM および DKB のような排泄速度

の相違は認められなかった。

以上の結果は Table 2 に要約して示した。アミノ配糖体 3 者の IT 投与時の尿中排泄の傾向は詳細に観察するとそれぞれ互いに相違点があることが判明した。

考 察

前報において Cephalosporin および Penicillin 類のウサギ胸腔からの吸収性を検討し、Cephalosporin および Penicillin では、同じ β -ラクタム抗生物質であっても Bioavailability にかなりの相違があることを報告した。

アミノ配糖体系抗生物質は近年問題視されている弱毒菌に強い活性を示すため、臨床的使用が拡大するとともに種々の誘導体が開発されつつある²⁻⁴⁾。この抗生物質については、ある程度、腎毒性、聴覚障害などの副作用のためその投与については十分な配慮が必要であることは良く知られている。この吸収排泄についての研究は筋注によるものが大部分であって、直接抗生物質を胸腔内に投与した結果には接していない。

清水⁶⁾らが健康人に GM を 40 mg 1 回筋注 (成人を 60 kg とみた場合、約 0.66 mg/kg となる) した際の最高血清中濃度の平均値は約 5 μ g/ml で、7 時間までの尿中回収率は約 80% と報告している。GM の投与量は β -lactam 系抗生物質と比較して少量ではあるが、筋注による回収率は良い抗生物質と考えられる。また深谷⁷⁾は DKB をウサギに 50 mg/kg を筋注した結果では、投与後 20 分に 25 μ g/ml の血清中濃度を報告している。筆者の行なった胸腔内投与とは異なるが、DKB の筋注部位からの吸収が迅速であることを認めている。さらに清水⁷⁾もラットに DKB を 10 mg/kg 筋注すると、投与後 30 分で約 48 μ g/ml の血清中濃度を測定している。以上の報告から明らかとなり、この種のアミノ配糖体を非経口的に投与すると予想以上に高い血清中濃度が得られることが知られている。この事実は、この種の抗生物質が生体内で比較的安定であること、および注射部位からの吸収性が良いことを意味している。筆者はアミノ配糖体の胸腔内投与による吸収性を報告したが、アミノ配糖体の場合も、胸腔内から急速に吸収され、比較的高い血清中濃度が得られた。また、このような傾向はテレピン油の投与による実験的胸膜炎のウサギにおいても認められた。ここで得られた成績が、ヒトの臨床例においても再現し得るものであるとすれば、アミノ配糖体の大量を用いる胸腔内注入または洗浄は、かなり高率の吸収があるという前提のもとに行なわれなければならない。一般に胸腔内に投与された化学療法剤の吸収が、肺胸膜および壁側胸膜の毛細血管、リンパ管を介して行なわれるとは考えられるが、これらの中で、い

れの部分がとくに強く関与しているかは不明であり、今後この点についての検討が必要である。また、病的胸腔における吸収性についても検討を進めているので、結果を待って報告したい。

要 約

アミノ配糖体系抗生物質 SM, DKB および GM を健康なウサギに胸腔内投与し、血清中濃度および尿中排泄の傾向を比較した。これら 3 者は何れも胸腔内からの高い吸収性を示した。しかし胸腔内投与は cephalosporin 類の場合と同様、血清中濃度がピークに達する時間はやや遅い。しかし尿中排泄では SM および DKB は血清中濃度と同様の傾向を示したが、GM では両投与方法における尿中排泄の速さにほとんど差がなかった。

また実験的胸膜炎ウサギに DKB の 20 mg/kg を胸腔内に投与すると、筋注時から血清中濃度は全般にやや低かった。

終りに臨み、御校閲を賜った立野誠吾教授に御礼を申し上げます。

文 献

1. 清水辰典：化学療法剤の胸腔内投与に関する研究。1) Cephalosporin および Penicillin 類について。Chemotherapy 25(4)：575~579, 1977
2. STARK, W. M.; M. M. HOECHEN & N. G. KNOX: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex. I. Detection and biosynthesis. Antimicrob. Agents & Chemoth. 314~323, 1967
3. UMEZAWA, H.; S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA & Y. OKAZAKI: 3', 4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *E. coli* and *Ps. aeruginosa*. J. Antibiotics 24: 485~487, 1971
4. KAWAGUCHI, H.; T. NAITO, S. NAKAGAWA & K. FUJISAWA: BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 25: 695~708, 1972
5. 清水喜八郎, 島田 馨, 奥村有史: Gentamicin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 15: 282~287, 1967
6. 深谷一太, 真下啓明: 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) に関する研究。Chemotherapy 22: 814~819, 1974
7. 清水喜八郎, 国井乙彦, 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 22: 810~813, 1974

STUDIES ON INTRATHORACIC ADMINISTRATION OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS. 2

Aminoglycoside Antibiotics

TATSUNORI SHIMIZU

Department of Third Internal Medicine, Sapporo Medical College

Streptomycin, dibekacin sulfate and gentamicin, which are aminoglycoside antibiotics, were given intrathoracically to healthy rabbits to compare the serum levels and urinary excretion among the three aminoglycosides. The absorbability of the three drugs after intrathoracic injection was high but the three drugs were slightly slow in attaining peak serum levels, as in the case with cephalosporins. Urinary excretion of streptomycin and dibekacin sulfate did not differ notably from serum levels, nor was there scarcely any difference in speed of urinary excretion of gentamicin between the intrathoracic and intramuscular routes.

When rabbits with experimentally induced pleurisy were given intrathoracically 20 mg/kg of dibekacin sulfate, the serum levels were generally somewhat lower than those after intramuscular injection.