

## 耳鼻咽喉科領域における Dibekacin 点滴静注法の経験

大谷 巖・小玉直志・大槻好正・佐藤幸雄

小林芳枝・今泉秀雄・大内 仁

福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

菊 田 晃・吉 田 功

大原総合病院耳鼻咽喉科

(昭和 54 年 1 月 25 日受付)

耳鼻咽喉科領域の感染症および術後感染予防の目的で、Dibekacin を点滴静注法により 16 例に使用し、その有効性および安全性、とくに聴力に及ぼす影響について検討した。Dibekacin 投与量は 1 日量 200 mg とし、1 日 1 回ないし 2 回に分けて投与し、1 回の点滴時間を原則として 1 時間とした。投与日数は 3 日から 25 日間 (平均 8.5 日) で投与総量は 600 mg から 5,000 mg (平均 1,650 mg) であった。腎、肝機能に異常をきたした例はなく、また、純音聴力検査で障害をきたした例もなかった。従って著者の行った方法は安全性に問題なく、臨床的に有用であると考えられた。

## 緒 言

近年、アミノ配糖体薬剤の開発がめざましく、グラム陰性桿菌感染症の増加とともに、アミノ配糖体薬剤が感染症に対して重要な役割を占めてきている。アミノ配糖体薬剤は、その副作用として聴器毒性や腎毒性を有しており、また薬効量と中毒量との差が狭いことなどとも関連して、その投与法は、わが国では筋注しか認められていない。しかし出血傾向の著明な血液疾患、るいそうの著明な場合、ショック状態、重篤な火傷などでは筋注は好ましくなく、さらに小児科領域においては患児の疼痛、筋短縮症防止のため筋注は極力さけるべきものとされている。また輸液療法の普及から多剤併用点滴静注の機会も多く、アミノ配糖体薬剤の静脈内投与の要望が強い。このため最近わが国においてもアミノ配糖体薬剤の静注時の血液中濃度の動態についての検討<sup>1-6)</sup>や、臨床使用についての報告<sup>1),3),7-13)</sup>がなされてきている。われわれは、動物実験で Dibekacin (DKB) や Gentamicin (GM) の 1 時間かけた点滴静注による聴器障害は、筋注のそれと比較して同等である成績を得ている<sup>14)</sup>。そこで今回耳鼻咽喉科領域の感染症および術後感染予防の目的で DKB を点滴静注法により使用し、その有効性および安全性、とくに聴力に及ぼす影響を検討し、さらに聴器毒性からみた点滴静注法の安全性について若干の考察を加えた。

## 対象および方法

感染症および術後感染予防の目的で DKB を点滴静注した 16 例について検討した。内訳は Table 1 に示し

たとおり感染症 13 例、術後感染予防 3 例である。年齢は 14 才から 73 才までで、平均年齢は 32 才であった。性別は男性 9 例、女性 7 例である。

DKB の投与量は全例とも 1 日量 200 mg とし、1 日 1 回ないし 2 回に分けて点滴静注により投与した。点滴時間は 1 回 1 時間を原則とした。投与日数は症状に応じて 3 日から 25 日間 (平均 8.5 日) で、投与総量は 600 mg から 5,000 mg (平均 1,650 mg) であった。症例によっては CEZ, CEPR, CEX などを併用した。

効果判定基準は感染症例に対しては、①主要自他覚症状が 3 日以内に改善した場合を著効、②主要自他覚症状が 7 日以内に改善した場合を有効、③ 7 日以上投与で何らかの臨床症状に改善がみられた場合をやや有効、④ DKB 投与にて症状の改善のみられない場合を無効とした。術後感染予防症例に対しては、熱型、術後合併症、創部感染の有無などから有効と無効とに分けた。また DKB 投与前後の腎機能検査、肝機能検査、純音聴力検査を行ない、副作用の有無を検討した。

## 臨床成績

臨床効果は Table 1 に示すとおり、感染症 13 例中著効 7 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。これらの症例の約半数には、セファロスポリン系薬剤が併用されたが、DKB 単独投与群と併用群との間にとくに差を認めなかった。術後感染予防に投与した 3 例は全て有効であった。

副作用は、腎機能については、DKB 投与前後の血清尿素窒素と血清クレアチニンの検査を 11 例で行ったが、

Table 1 Summary of cases treated with DKB administration by intravenous infusion

Case	Age	Sex	Diagnosis	Dose/day (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	Combined antibiotics	Clinical effect
1 K. K.	22	♀	Peritonsillar abscess	100×2	3	600	—	Excellent
2 S. M.	23	♀	Facial furuncle	200×1	3	600	—	Excellent
3 K. O.	25	♀	Peritonsillar abscess	100×2	3.5	700	—	Excellent
4 K. N.	26	♂	Acute lacunar tonsillitis	100×2	3.5	700	—	Excellent
5 A. S.	23	♀	Facial furuncle	100×2	5	1,000	—	Good
6 H. S.	17	♂	Prophylactic use (KILLIAN's operation)	200×1	5	1,000	—	Good
7 K. M.	14	♀	Prophylactic use (Hypopharyngeal foreign body of needle)	200×1	5	1,000	—	Good
8 T. I.	38	♂	Peritonsillar abscess	100×2	6	1,200	CEX	Good
9 H. K.	16	♀	Abscess of the mouth floor	100×2	6	1,200	CEX	Excellent
10 T. Y.	60	♂	Prophylactic use (Total laryngectomy)	100×2	6	1,200	—	Good
11 S. O.	59	♂	Postop. infection (tongue cancer)	100×2	7	1,400	—	Excellent
12 M. K.	51	♂	Acute epiglottitis	100×2	8	1,600	CEPR	Excellent
13 K. K.	73	♀	Infection in maxillary cancer	100×2	10	2,000	CEZ	None
14 Z. N.	60	♂	Phlegmone of the mouth floor Peritonsillar abscess	100×2	16	3,200	CEPR	Good
15 H. S.	57	♂	Chronic epiglottitis	100×2	20	4,000	CEPR	Fair
16 M. F.	53	♂	Opportunistic infection (Reticulosarcoma)	200×1	25	5,000	—	Good

Table 2 Laboratory findings before and after administration of DKB

Case	Age	Sex	Total dose (mg)	BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		GOT		GPT	
				Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1 K. K.	22	♀	600	10	12	1.0	0.9	8	7	4	5
3 K. O.	25	♀	700	15	13.6	1.0	1.0	10	11	7	5
4 K. N.	26	♂	700	12.7	13	1.3	1.2	28	25	23	24
5 A. S.	23	♀	1,000	10.7	10.7	0.9	0.9	16	13	8	7
6 H. S.	17	♂	1,000	13	14	0.8	0.8	20	13	11	8
7 K. M.	14	♀	1,000	10	13	0.5	0.3	42	78	3	34
9 H. K.	16	♀	1,200	—	—	—	—	18	18	16	12
10 T. Y.	60	♂	1,200	21	22	1.0	0.7	55	52	38	36
11 S. O.	59	♂	1,400	11	12	0.9	0.6	8	9	14	19
13 K. K.	71	♀	2,000	15	13	0.6	0.7	9	12	5	4
14 Z. N.	60	♂	3,200	—	—	—	—	28	24	12	9
15 H. S.	57	♂	4,000	9	11	0.7	0.7	24	31	20	15
16 M. F.	53	♂	5,000	14	13	1.0	0.9	7	2	6	3

Table 3 Changes of hearing loss in dB before and after administration of DKB

Case	Age	Sex	Total dose (mg)	0.125 kHz		0.25 kHz		0.5 kHz		1 kHz		2 kHz		4 kHz		8 kHz	
				Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
2 S. M.	23	♀	600	r. 0 l. 10	0 5	5 0	0 0	10 0	10 0	5 -5	5 -5	10 -5	10 0	10 0	10 0	10 0	10 0
6 H. S.	17	♂	1,000	r. 5 l. 10	5 5	10 5	5 5	5 5	5 5	5 0	5 0	0 5	0 5	5 0	5 0	10 0	5 0
7 K. M.	14	♀	1,000	r. — l. —	0 0	— —	0 5	0 5	0 5	— —	5 5	— —	0 0	5 0	5 0	— —	5 0
8 T. I.	38	♂	1,200	r. 0 l. 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 5	5 5	5 5	5 5	5 5
9 H. K.	16	♀	1,200	r. 0 l. 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
10 T. Y.	60	♂	1,200	r. 10 l. 5	10 5	10 5	5 0	5 0	5 0	15 5	15 5	10 10	5 10	5 10	60 35	50 35	45 35
11 S. O.	59	♂	1,400	r. 25 l. 25	20 20	15 20	15 15	10 15	10 15	5 10	5 10	10 15	15 15	20 30	20 30	25 50	30 45
13 K. K.	71	♀	2,000	r. 30 l. 35	30 35	30 35	25 25	40 30	40 30	45 40	40 40	60 45	60 40	70 75	70 75	70 75	60 75
14 Z. N.	60	♂	3,200	r. 10 l. 10	10 10	15 5	5 5	10 0	10 0	20 10	15 10	10 10	5 15	10 40	10 35	45 55	45 55
15 H. S.	57	♂	4,000	r. 15 l. 15	15 10	20 15	15 10	20 20	15 15	10 15	10 15	5 10	5 5	15 15	5 10	15 10	5 10
16 M. F.	53	♂	5,000	r. 25 l. 20	20 15	30 20	25 15	25 10	25 10	25 10	25 10	40 15	40 20	90↓ 90↑	90↑ 90↑	85↑ 75	85↑ 80

Table 2 に示すように全例に異常を認めなかった。肝機能については、検査した 13 例中 12 例には異常を認めなかったが、1 例 (Case 7) に DKB 投与後 GOT, GPT の上昇を認めた。しかし、この症例は下咽頭異物症例で、当科で全身麻酔下に外切開により異物を摘出するまでの 2 日間に、他病院で 3 回の全身麻酔をかけており、麻酔薬による肝障害が疑われた。10 日後には GOT 19 K. U., GPT 10 K. U. と正常に回復した。

聴力への影響については、10 例で DKB 投与前後に純音聴力検査を、1 例で投与後の純音聴力検査を行ったが、投与後聴力低下をきたした症例は 1 例もなかった。他の症例でも耳鳴や難聴を訴えた例はなかった。聴力検査を行った 11 例の DKB 投与前後の聴力変動を Table 3 に示した。各周波数における数字は気導聴力値で、単位はデシベル (dB) で表わしている。

ここでアミノ配糖体薬剤により聴力障害が強く出る可能性があると思われる感音性難聴を有する症例について、少しくわしく報告する。

その 1 (Case 10), 60 才, 男性, 体重 62 kg。喉頭癌にて喉頭全摘出術を施行。術後感染予防の目的で DKB を 1 回 100 mg, 1 日 2 回で 6 日間, 総量 1,200 mg 使用, 術後経過は極めて良好であった。術前の聴力検査で高音域の感音性難聴を認めたが, DKB 使用後の聴力は不変であった (Fig. 1)。

その 2 (Case 11), 59 才, 男性, 体重 54 kg。舌癌にて舌半側切除術および頸下部廓清術施行後に口腔底に感染を起した。検出菌は *Streptococcus viridans*, *Hemophilus*, *Neisseria* で, 薬剤感受性を Table 4 に示した。DKB を 1 回 100 mg, 1 日 2 回で 7 日間, 総量 1,400 mg を使用した。経過は良好であった。DKB 使用

Fig. 1 Audiograms of a patient (Case 10. T. Y. ♂ 60 yrs.) treated with 1,200 mg of DKB

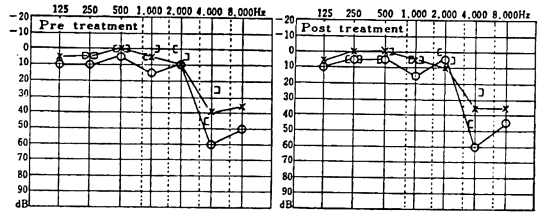


Fig. 2 Audiograms of a patient (Case 11. S. O. ♂ 59 yrs.) treated with 1,400 mg of DKB

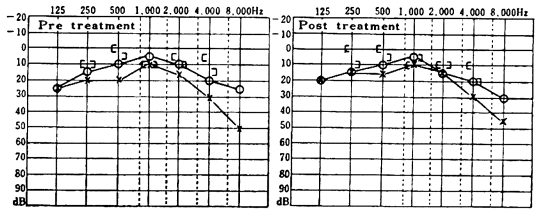
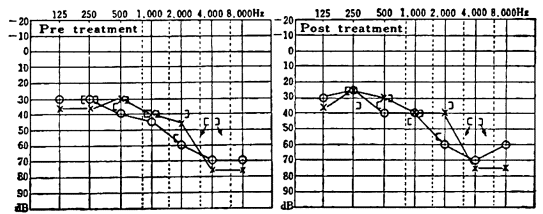


Fig. 3 Audiograms of a patient (Case 13. K. K. 73 yrs.) treated with 2,000 mg of DKB



前に軽度の高音漸傾型の感音性難聴を認めたが, 使用後も不変であった (Fig. 2)。

その 3 (Case 13), 73 才, 女性, 体重 40 kg。上顎癌

Table 4 Isolated organisms and drug sensitivity

Case	Diagnosis	Isolated organisms	Sensitivity							
			DKB	GM	KM	ABPC	CBPC	CER	TC	CP
11S. O.	Postop. infection (Tongue cancer)	<i>Streptococcus viridans</i>	+	++	+	##	/	##	##	##
		<i>Hemophilus</i>	++	++	++	##	##	+	++	##
		<i>Neisseria</i>	++	++	++	##	##	++	##	##
13K. K.	Infection in maxillary cancer	<i>Hemophilus</i>	++	++	##	##	##	##	##	##
14Z. K.	Phlegmone of the mouth floor Peritonsillar abscess	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	##	##	/	##	##	/	##	##
16M. F.	Opportunistic infection (Reticulosarcoma)	Glucose non-fermentative GNR	##	##	##	+	+	-	##	++
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	##	##	+	-	-	-	++	-
		<i>Proteus morganii</i>	++	##	++	##	##	-	++	++
		<i>Hemophilus</i>	++	++	##	++	##	##	++	++

Fig. 4 Audiograms of a patient (Case 14. Z. N. ♂ 60 yrs.) treated with 3,200 mg of DKB

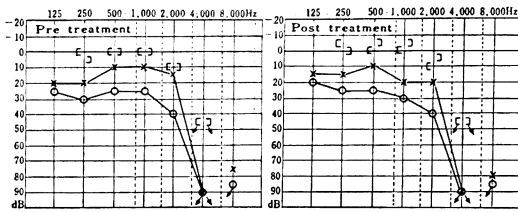
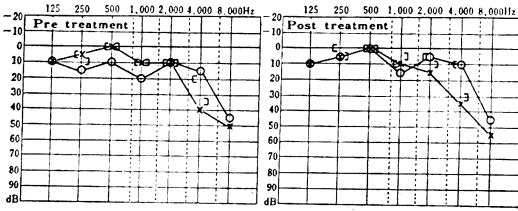


Fig. 5 Audiograms of a patient (Case 16. M. F. ♂ 53 yrs.) treated with 5,000 mg of DKB



の壊死組織の感染に対して DKB 1 回 100 mg, 1 日 2 回で 10 日間, 総量 2,000 mg 使用, CEZ 1 日 4 g を 10 日間併用した。検出菌は *Hemophilus* (Table 4) であったが効果は認められなかった。DKB 使用前の聴力検査で, 会話音域で 40 dB 前後の聴力損失のある高音漸傾型の感音性難聴を示していたが, DKB 使用後も聴力に変化をきたさなかった (Fig. 3)。

その 4 (Case 14), 60 才, 男性, 体重 54 kg。口腔底蜂窩織炎, 扁桃周囲膿瘍にて DKB 1 回 100 mg, 1 日 2 回で 16 日間, 総量 3,200 mg 使用, CEPR 1 日 2 g を 9 日間併用した。検出菌は *Staphylococcus epidermidis* (Table 4) であった。DKB 使用前の聴力検査で軽度の高音漸傾型の感音性難聴を認めたが, 使用後も聴力は不変であった (Fig. 4)。

その 5 (Case 16), 53 才, 男性, 体重 49 kg。悪性リンパ腫の患者で, 咽喉頭に重篤な炎症をきたし, グルコース非発酵性グラム陰性桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa* をふくむ), *Proteus morganii*, *Hemophilus* を検出し (Table 4), いわゆる Opportunistic infection と考えられた。DKB 1 回 200 mg を 1 日 1 回 25 日間, 総量 5,000 mg 使用。DKB 使用前の聴力検査で, 左耳は 4 kHz および 8 kHz で scale out の高音急墜型の感音性難聴を示し, 右耳は滲出性中耳炎による混合性難聴を示していた。DKB 使用後の聴力は両耳とも不変であった (Fig. 5)。

#### 考 按

DKB の各種細菌に対する効果や臨床使用経験については多くの報告があるので省略し, ここでは聴器毒性からみた点滴静注法の安全性について考えてみたい。

アミノ配糖体薬剤は, 薬効量と中毒量 (LD 50) が狭

く, また副作用として聴器毒性や腎毒性を有しており, これらの副作用は血中濃度が高くなると出現しやすいといわれている。これらのことに関連して, その投与法は, 米国では点滴静注も認められているが, わが国では筋注だけに制限されている。GM や Tobramycin (TOB) では最高血中濃度が 10~12  $\mu\text{g/ml}$  を越えないようにすべきとされており, 点滴静注の場合は, GM は 100~200 ml の輸液に希釈し, 1~2 時間以上かけて投与<sup>15)</sup>, TOB では 50~100 ml に希釈して 20~60 分以上かけて投与するように指示されている<sup>16)</sup>。しかしわが国においても, はじめにのべたとおり, 多くの理由からアミノ配糖体薬剤の静注の要望が強く, 静注時の血中濃度の動態の検討や<sup>1-6)</sup>, 臨床使用報告<sup>1), 3), 7-13)</sup> がなされてきている。沢江, 他<sup>2)</sup> は DKB 50 mg を 1 時間かけて点滴静注した時の血中濃度曲線は, 筋注時のそれと比較して殆んど差異のないことを報告している。TOB や Amikacin においても 1 時間点滴静注の血中濃度曲線が筋注のそれとはほぼ一致することが報告されている<sup>4), 5)</sup>。

アミノ配糖体薬剤の静注が筋注と比較して聴器毒性の点から, より危険とされてきたが, この点に関しては根拠が乏しく, 疑問を残していると思う。すなわちこの根拠になっているのは, GM を筋注した患者のうちで, 難聴をきたした症例では, GM の最高血中濃度が 10  $\mu\text{g/dl}$  を越えている場合が多いとの臨床報告があり<sup>17-20)</sup>, 従って静注した場合には, 最高血中濃度は筋注のそれよりも上昇するために, より危険であると考えられてきた。しかしながら, アミノ配糖体薬剤の聴器障害の原因の 1 つとして, これらの薬剤は内耳へ移行しやすく, しかも内耳からの排泄が悪いことがあげられている<sup>21-23)</sup>, 薬剤の内耳移行に際しては強力な血液・内耳液関門があるために, 血中濃度が瞬時でも高ければ聴器障害を起しやすいのか, あるいは聴器障害を起すにはある濃度での持続時間が必要なのか, といった点については全く解明されていない。従ってアミノ配糖体を静注した場合には, 筋注と比較して最高血中濃度は高くなるが, Area Under the Curve や腎排泄率なども変わってくるので, 筋注時に最高血中濃度の上昇例に聴器障害を起しやすいとの理由で, 直ちに静注が危険であるとする考えには論理に飛躍がみられる。

筋注と静注による聴器毒性については, 基礎的な検討が必要であるが, 前述したように, 1 時間点滴静注の血中濃度曲線は筋注のそれとはほぼ一致するとの臨床報告や, われわれの聴器障害の動物実験でも 1 時間点滴静注と筋注との間に差を認めておらず, 静注の場合は 1 時間かけて行えば, 筋注と同様の有効性および安全性が得られると考えている。

静注は筋注と異なり、注入速度により、有効性および安全性が変ってくるので、今後この両面から検討を行ない、筋注に優る適切な静注法の確立が望まれる。

#### 文 献

- 1) 浅井利夫, 渡辺千春, 李 慶英, 中島恵子, 村田富恵, 鈴木淳子, 森川由紀子, 草川三治: 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の静注使用成績。小児科臨床 30: 666~670, 1977
- 2) 沢江義郎, 八田喜弘, 滝井昌英: Dibekacin 点滴静注による血中濃度。Jap. J. Antibiotics 30: 667~671, 1977
- 3) 八田喜弘, 中島幹治, 沢江義郎: 造血器腫瘍に合併した感染症に対する Dibekacin の点滴静注による治療成績。薬物療法 11: 107~111, 1978
- 4) 沢江義郎, 八田喜弘: Amikacin 点滴静注による血中濃度。第26回日本化学療法学会抄録集, 99~100, 1978
- 5) 山作房之輔, 鈴木康稔, 後藤昌司, 井上俊昭: アミノ配糖体抗生剤の薬動力学的研究。Ibid. 100, 1978
- 6) 斉藤 玲: Tobramycin の点滴静注時における体内動態。Ibid. 100, 1978
- 7) 粟田口省吾, 斉藤久樹, 工藤 肇: DKB の耳鼻咽喉科領域の使用経験。Chemotherapy 22: 981~985, 1974
- 8) 大野竜三, 他: 急性白血病患者の重症感染症に対する抗生物質療法。Chemotherapy 24: 481~484, 1976
- 9) 早川 実, 井階幸一, 桶口貴子, 桜井みち代, 橋左和子: ゲンタマイシン, ジベカシン, ペニシリン剤, セファロスポリン剤療法の問題点。皮膚科紀要 71: 69~85, 1976
- 10) 佐藤允副, 林 直樹, 糸賀 寛, 黒川和泉, 大野康彦, 森山美昭, 武田 元: 白血病治療中の感染症とその対策。臨床と研究 55: 2298~2301, 1978
- 11) 平賀洋明, 菊地弘毅, 中橋 勝: 点滴静注法による Panimycin の臨床試験。基礎と臨床 12: 78~82, 1978
- 12) 黒川和泉, 林 直樹, 糸賀 寛, 佐藤允副, 森山美昭: 白血病治療中の感染症とその対策。Jap. J. Antibiotics 31: 539~544, 1978
- 13) 中林正人, 山崎順彦, 伊東経雄: 胸部外科領域における Dibekacin (DKB) の点滴静注による使用経験。Jap. J. Antibiotics 31: 693~696, 1978
- 14) 大谷 巖, 他: アミノ配糖体薬剤の各種投与法における聴器障害に関する実験的研究。(第80回日本耳鼻咽喉科学会総会にて発表予定)
- 15) Gentamicin, PDR, p.1369, 1976
- 16) Tobramycin, PDR, p.1034, 1978
- 17) JAO, R. L. & G. G. JACKON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram negative bacilli. JAMA 189: 817~822, 1964
- 18) PINES, A.; H. RAAFAT & K. PLUCINSKI: Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections. Brit. Med. Jour. 2: 543~545, 1967
- 19) ARCIERI, G. M.; F. G. FALCO, H. M. SMITH & L. B. HOBSON: Clinical research experience with gentamicin incidence of adverse reactions. Med. Jour. Australia 1, Suppl.: 30~34, 1970
- 20) PINES, A.; H. RAAFAT, G. M. SIDDIQUI & J. S. B. GREENFIELD: Treatment of severe pseudomonas infections of the bronchii. Brit. Med. Jour. 1: 663~665, 1970
- 21) VOLDRICH, L.: The kinetics of streptomycin, kanamycin and neomycin. Acta Oto-laryngol. 60: 243~248, 1965
- 22) STUPP, H. F.: Untersuchung der Antibiotikaspiegel in den Innenohrflüssigkeiten und ihre Bedeutung für die spezifische Ototoxizität der Aminoglykosidantibiotika. Acta Oto-laryngol, Suppl., 262: 1970
- 23) GOTTESBERGE, A. M. & H. F. STUPP: Streptomycinspiegel in der Perilymphe des Menschen. Acta Oto-laryngol. 67: 171~176, 1969

CLINICAL EXPERIENCE WITH DIBEKACIN ADMINISTERED  
BY INTRAVENOUS INFUSION IN  
OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

IWAO OHTANI, NAOSHI KODAMA, KOHSEI OHTSUKI, YUKIO SATO,  
YOSHIE KOBAYASHI, HIDEO IMAIZUMI and JIN OUCHI  
Department of Otorhinolaryngology, Fukushima Medical College

AKIRA KIKUTA and ISAO YOSHIDA  
Clinic of Otorhinolaryngology, Ōhara General Hospital

The aminoglycoside antibiotic dibekacin was clinically applied to 16 patients with various infections or in prophylactic use in the field of otorhinolaryngology.

Dibekacin was administered by intravenous infusion at a daily dose of 200 mg in 1 to 2 divided doses for 3 to 25 days, and the total dose ranged from 600 to 5,000 mg.

No side effect or adverse effect on clinical and laboratory findings was observed, pending further studies on safety.