

アミノ配糖体薬剤の点滴静注による聴器・腎毒性に関する実験的研究

大谷 巖・大槻好正・相川 通
竹中正之・尾股丈夫・大内 仁
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

齋 藤 武 郎
東北歯科大学病理学教室

仲由武実・鬼海庄一郎・安部政弘
明治製菓薬品開発研究所

(昭和 54 年 9 月 7 日受付)

アミノ配糖体薬剤の点滴静注による血清濃度の動態と聴器および腎毒性について家兎 87 羽を用いて筋注のそれと比較検討した。

(1) 1時間かけた点滴静注の血清濃度および尿中回収率を筋注のそれと DKB にて比較検討した。その結果、最高血清濃度は DKB 100 mg/kg および 50 mg/kg 投与では点滴静注と筋注との間に有意差はみられなかったが、臨床投与量の 2 mg/kg 投与では、筋注のほうが高く、点滴静注との間に有意差がみられた。また Area Under the Curve (AUC) や累積尿中回収率はそれぞれの投与量で筋注と点滴静注との間に有意差はみられなかった。

(2) 内耳および腎の病理組織学的検索には、DKB は 100 mg/kg, 50 mg/kg, 30 mg/kg をそれぞれ筋注および点滴静注し、GM は 50 mg/kg を筋注、30 mg/kg を筋注および点滴静注した。いずれの薬剤も連日 30 日間投与し、最終投与 10 日後に固定し、内耳はとくに外有毛細胞の障害の有無、程度を位相差顕微鏡下に観察し、腎は H-E および PAS 染色にて観察した。その結果、聴器および腎障害は DKB より GM のほうがより高度であったが、いずれの薬剤においても筋注と点滴静注との間に、障害の程度や障害様式に差異は認められなかった。従って本実験からは、1時間かけた点滴静注による聴器および腎毒性の発現は、筋注とほぼ同等であると考えてよいことを示していると思われる。

緒 言

近年、アミノ配糖体薬剤の開発が目ざましく、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も関連して、その投与量は、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、あるいはその著明な場合、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点滴静注時の血液中濃度の動態についての検討や臨床使用経験についての報告がなされてきている¹⁻²⁰⁾。しか

しアミノ配糖体薬剤の点滴静注による聴器および腎毒性について、動物実験で筋注のそれと比較検討した報告はみられない。従って本研究は家兎87羽を用いてアミノ配糖体薬剤の点滴静注による聴器および腎毒性の安全性について筋注のそれと比較検討を加えた。アミノ配糖体薬剤として Dibekacin (DKB) および Gentamicin (GM) を使用したが、DKB の毒性について GM のそれと比較検討も加えた。

実験方法

1. DKB の血清中濃度および尿中回収率の測定

アミノ配糖体薬剤を点滴静注する場合に、点滴時間を1時間にすると、その血清中濃度の動態が、筋注のそれとほぼ等しくなることが臨床実験から明らかにされている^{5,11-13,21)}。そこで家兎による障害実験を行うに先立ち、DKB を用いて家兎においても1時間点滴時の血清中濃度が筋注におけると同様の動態を示すかどうか、さ

らに尿中回収率についても検討を加えた。

体重約 3.5 kg の白色家兎 30 羽を使用した。これを筋注群と点滴静注群とに分け、それぞれの群をさらに 5 羽づつ 100 mg/kg, 50 mg/kg および 2 mg/kg 投与群に分けた。点滴静注は、全量が 16.5 ml になるように薬剤を生理的食塩水で溶解し、耳静脈から持続注入装置で 1 時間かけて行った。注射後経時的に採血、採尿し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として DKB の濃度を測定した。

2. 内耳および腎の病理組織学的検索

体重約 3 kg の白色家兎 57 羽を使用した。薬剤投与量は DKB は 100 mg/kg (16 羽), 50 mg/kg (16 羽) および 30 mg/kg (10 羽) をそれぞれ筋注および点滴静注し、GM は 50 mg/kg (5 羽) を筋注, 30 mg/kg (10 羽) を筋注および点滴静注した。点滴時間は、1 時間かけた点滴時の家兎の血清濃度が、最高濃度や Area Under the Curve (AUC) で後述のとおり筋注のそれと有意差がなかったため 1 時間かけて前述の方法で行った。いずれの薬剤も 24 時間毎に連日 30 日間投与し、最終投与 10 日後に固定した。しかし GM 50 mg/kg 投与動物の多くは全身状態悪化のため、予定投与期間以内で固定せざるを得なかった。動物を局麻下に断頭し、1% veronal buffered osmium tetroxide solution で蝸牛を灌流固定し、蝸牛膜迷路とくに外有毛細胞の状態を位相差顕微鏡下に観察し、ENGSTRÖM²²⁾ らのいういわゆる collapsed cell をもって障害細胞とした。腎は 10% 緩衝ホルマリン固定後、H-E 染色および PAS 染色にて観察した。

実験成績

1. DKB の血清中濃度および尿中回収率

DKB の各投与量における筋注と点滴静注による血清濃度を Fig. 1, 2, 3 に図示した。筋注と点滴静注との血清中濃度の関係は、投与量によって多少異なっている。すなわち最高濃度に達するまでの時間をみると、点滴静注では、投与量に関係なく、点滴終了時の 1 時間に最高濃度に達するが、筋注では、100 mg/kg 投与で 30 分、50 mg/kg 投与で 15 分、2 mg/kg 投与で 10 分後に最高濃度に達し、投与量が多くなるにつれて、最高濃度に達するまでの時間が長くなっている。次に筋注と点滴静注との最高濃度を比較してみると、100 mg/kg 投与および 50 mg/kg 投与では点滴静注のほうがやや高くなっているが、筋注との間に有意差はみられなかった。しかし 2 mg/kg 投与では最高濃度は筋注のほうが高く点滴静注との間に有意差 ($P < 0.01$) がみられた。

8 時間までの Area Under the Curve (AUC) を筋注と点滴静注とで比較してみると、100 mg/kg 投与で

Fig. 1 Serum concentration obtained at the indicated times after a single 100 mg/kg dose of dibekacin

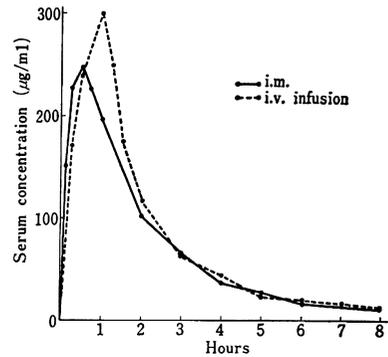


Fig. 2 Serum concentration obtained at the indicated times after a single 50 mg/kg dose of dibekacin

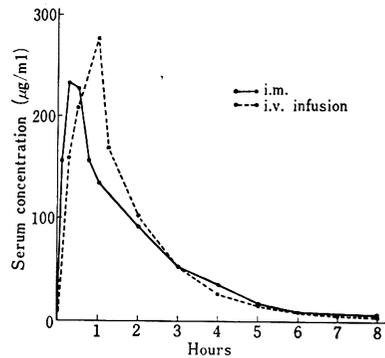
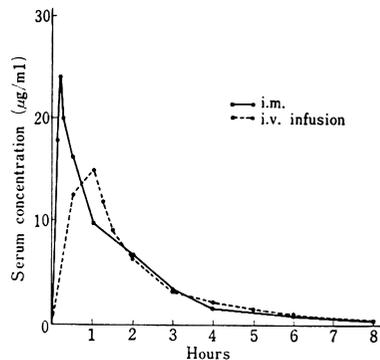


Fig. 3 Serum concentration obtained at the indicated times after a single 2 mg/kg dose of dibekacin



は筋注 572.0 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 点滴静注では 624.7 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 50 mg/kg 投与では筋注 465.3 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 点滴静注 504.8 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$, 2 mg/kg 投与では筋注 34.3 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$

ml. hr, 点滴静注 30.8 $\mu\text{g/ml. hr}$, となり, 投与量が多くなるにつれて点滴静注の AUC は筋注のそれより大きくなる傾向を示していた。しかしそれぞれの投与量で筋注と点滴静注との間に AUC に有意差はみられなかった。

次に 24 時間の累積尿中回収率をみると, 100 mg/kg 投与では筋注 100.22%, 点滴静注 96.5%, 50 mg/kg 投与では筋注 78.76%, 点滴静注 86.1%, 2 mg/kg 投与では筋注 88.4%, 点滴静注 91.64% で, 投与量により多少の変動がみられたが, それぞれの投与量で, 筋注と点滴静注との間に有意差を認めなかった。

2. 全身所見

薬剤投与による全身への影響を観察するため, 病理組織学的検索に供した全動物について, 連日体重を測定した。

DKB 100 mg/kg 投与動物では, 体重増加が無処置動物と比較して少ないのがみられた。しかし DKB 50 mg/kg および 30 mg/kg 投与動物では, 無処置動物と同様の体重増加を示した。一方, GM 50 mg/kg 投与動物では体重の減少するものが多く, 全身状態の悪化のため予定投与期間以内に固定せざるを得ないものが 5 羽中 4 羽 (G-2 は 18 日, G-3 は 20 日, G-4 は 27 日, G-5 は 19 日間投与後に固定) にみられた。しかし GM 30 mg/kg 投与動物では, 無処置動物とほぼ同等の体重増加を示した。以上の体重の推移は DKB および GM 投与動物とも, 筋注と点滴静注動物との間に差を認めなかった。

3. 内耳の病理組織学的所見

DKB 100 mg/kg 筋注動物では, 全動物に外有毛細胞の障害がみられ, その障害は基底回転で強く (Fig. 4), 上方回転に向うにつれて軽くなっていた (Fig. 5)。しかし障害範囲は基底回転起始部に局限しているもの (D-1) から全回転に波及しているもの (D-4, D-5, D-6, D-8) まで, 動物により相当の個体差がみられた。外有毛細胞の障害の強い動物では内毛細胞の障害もみられ, この内毛細胞の障害も, 多有毛細胞の障害と同様に基底回転で著しく, 上方回転に向うにつれて軽くなっていた (Fig. 6)。

DKB 100 mg/kg 点滴静注動物でも全動物に外有毛細胞の障害がみられたが, 障害の範囲や障害様式には筋注のそれとくに差異を認めなかった。全動物について外有毛細胞の障害範囲を, その軽度のものから順に Fig. 7, 8 に一括して図示した。また外有毛細胞の障害がみられないものについては, 腎障害の軽度のものから順に配列した。DKB 50 mg/kg 筋注動物では, 8 羽中 2 羽に外有毛細胞の障害を認めた。すなわち 1 羽 (D-23) は障

Fig. 4 The organ of Corti, lower part of basal coil. This animal (D-1) was injected with 100 mg/kg of DKB intramuscularly for 30 days and sacrificed 10 days after the last injection. All outer hair cells are damaged, and show typical collapse figures; the inner hair cells are intact. IHC=Inner hair cells; 1, 2, 3=First, second and third rows of outer hair cells.

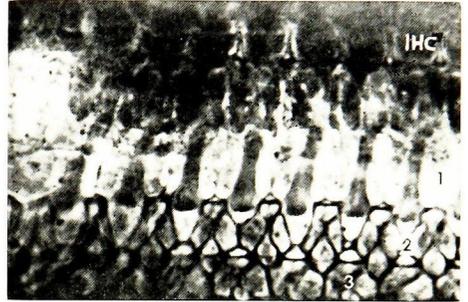


Fig. 5 The organ of Corti. This specimen is upper part of basal coil of the preceding figure. All outer hair cells are intact.

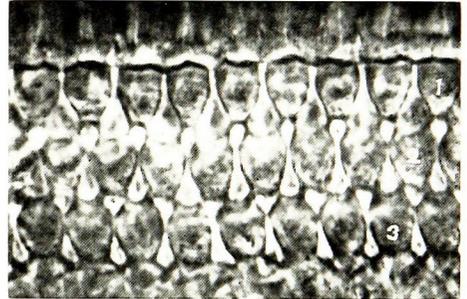


Fig. 6 The organ of Corti, basal, basal coil, This animal (D-6) was injected with 100 mg/kg of DKB intramuscularly for 30 days and sacrificed 10 days after the last injection. All outer hair cells are damaged, and several of inner hair cells are also damaged.

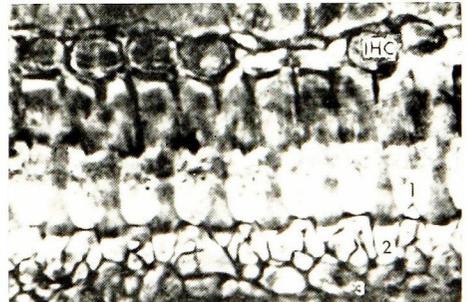


Fig. 7 Details of the doses of drugs administered by intramuscular injection and intravenous infusion, showing the damage in the outer hair cell and kidneys. The black parts represent the extent of the outer hair cell damage in right cochleas observed by surface preparation technique with phase contrast microscopy.

Dibekacin 100 mg/kg i.m.								
Rabbit number	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	D-7	D-8
Outer hair cell damage								
Renal damage	±	±	±	±	±	±	±	++
Dibekacin 100 mg/kg i.v. infusion								
Rabbit number	D-9	D-10	D-11	D-12	D-13	D-14	D-15	D-16
Outer hair cell damage								
Renal damage	±	±	±	±	++	±	±	++
Dibekacin 50 mg/kg i.m.								
Rabbit number	D-17	D-18	D-19	D-20	D-21	D-22	D-23	D-24
Outer hair cell damage								
Renal damage	±	±	±	±	+	+	±	-
Dibekacin 50 mg/kg i.v. infusion								
Rabbit number	D-25	D-26	D-27	D-28	D-29	D-30	D-31	D-32
Outer hair cell damage								
Renal damage	-	±	±	±	+	+	+	±

害は基底回転起始部に局限しており、他の1羽(D-24)は第2回転前半部まで波及していた。DKB 50 mg/kg 点滴静注動物まで、8羽中1羽(D-32)に第2回転の1部までの障害がみられた。

DKB 30 mg/kg 投与動物では、筋注および点滴静注動物とも、全ての動物で外有毛細胞に障害は認められなかった。

GM 50 mg/kg 筋注動物では、5羽中4羽が全身状態悪化のため予定投与期間以内に固定したにも拘らず、全動物が全回転に亘って外有毛細胞に障害が認められた。

GM 30 mg/kg 投与動物では、筋注の1羽(G-10)に基底回転起始部に障害がみられたが、点滴静注動物では全動物で障害は認められなかった。

4. 腎の病理組織学的所見

DKB や GM による腎の主病変は、近位尿細管にみられ、薬剤の種類、投与量、投与方法により障害像に本質的な差異はみられないので、全動物について尿細管の変性、壊死の程度と範囲とから腎障害の程度を分類し Fig. 7, 8 に一括した。その主な点は次のとおりである。

一：無処置動物と比較して、とくに病変を認めないも

の。

±：近位尿細管上皮の水腫性膨化、核の消失が散在性にみられるもの。

＋：±の変化が比較的びまん性にみられるもの。

＋＋：＋の変化に上皮の巣状壊死が加わってみられるもの。

冊：尿細管上皮の変性や壊死、さらには石灰化が広汎に起きているが、なお正常に近い部分を残しているもの。

次に各投与動物について少し詳しく報告する。

DKB 100 mg/kg 筋注動物では、1羽(D-8)を除く7羽はほぼ同様の軽度の所見を呈しており、病変は専ら尿細管、とくに近位尿細管遠位部に限られていた。すなわち同部の尿細管上皮は腫大し、大部分は胞体に乏しく淡明で、無核のものが数多くみられた (Fig. 9)。また相互に隣接する上皮間の細胞境界が不明瞭になっているものが多い。このほかには一部の皮質の間質に少量の小円形細胞浸潤巣が点在しているのがみられる程度で、糸球体、大部分の尿細管および血管系には殆んど変化はみられなかった。D-8 では病変は広汎かつ高度となっていた

Fig. 8 Details of the doses of drugs administered by intramuscular and intravenous infusion, showing the damage in the outer hair cells and kidneys. The black parts represent the extent of the outer hair cell damage in right cochleas observed by surface preparation technique with phase contrast microscopy.

Dibekacin 30 mg/kg i.m.					
Rabbit number	D-33	D-34	D-35	D-36	D-37
Outer hair cell damage					
Renal damage	-	±	±	±	+
Dibekacin 30 mg/kg i.v. infusion					
Rabbit number	D-38	D-39	D-40	D-41	D-42
Outer hair cell damage					
Renal damage	-	±	±	±	±
Gentamicin 50 mg/kg i.m.					
Rabbit number	G-1	G-2	G-3	G-4	G-5
Outer hair cell damage					
Renal damage	±	++	++	++	+++
Gentamicin 30 mg/kg i.m.					
Rabbit number	G-6	G-7	G-8	G-9	G-10
Outer hair cell damage					
Renal damage	±	±	±	+	±
Gentamicin 30 mg/kg i.v. infusion					
Rabbit number	G-11	G-12	G-13	G-14	G-15
Outer hair cell damage					
Renal damage	±	±	±	±	+

(Fig. 10)。すなわち近位尿管のほぼ全長にわたって上皮は無核、微細顆粒状、エオジン好性の塊として管腔全体を埋めている上皮細胞の凝固壊死、それにヘマトキシリンに染まる石灰沈着を示すところが散在していた。変化の軽い近位尿管では淡明、腫大した上皮の間に上記の凝固壊死を示す上皮がみられたり、腫大した上皮内にエオジン好性、光沢のある微細球状物(硝子滴変性)、尿管腔内に硝子様円柱を容れているものなどがみられ、硝子様円柱は PAS 染色陽性を示した。間質とくに髄質外帯では直細静脈の拡張と血液の充満、その周囲に浮腫がみられた。

Fig. 9 Proximal renal tubules. This animal (D-1) was injected with 100 mg/kg of DKB intramuscularly for 30 days and sacrificed 10 days after the last injection. A decrease of epithelial cell nuclei and vacuolar degeneration of tubular epithelia is seen.

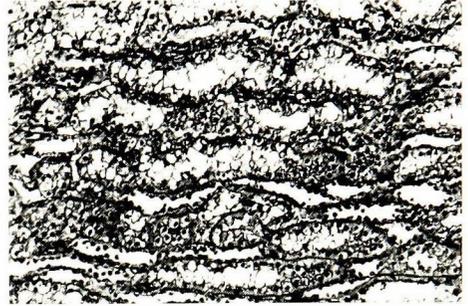


Fig. 10 Proximal renal tubules. This animal (D-8) was injected with 100 mg/kg of DKB intramuscularly for 30 days and sacrificed 10 days after the last injection. Hyaline droplet degeneration and coagulation necrosis of tubules, and hyaline casts in tubular lumina are seen.



Fig. 11 Proximal renal tubules. This animal (G-5) was injected with 50 mg/kg of GM intramuscularly for 19 days and sacrificed a day after the last injection. Severe extensive necrosis of tubules is seen. Tubular lumina are filled with hyaline casts of degenerated calcified matter.



DKB 100 mg/kg 点滴静注動物では、2羽(D-13, D-16)がD-8とはほぼ同様の高度の病変を示しており、残りの6羽はどれも軽度の病変であった。筋注と点滴静注との間に腎障害の程度に殆んど差異を認めなかった。

DKB 50 mg/kg および 30 mg/kg 投与動物では、病変のみられないもの(D-24, D-25, D-33, D-38)から、やや高度の病変を示すもの(D-21, D-22, D-29, D-30, D-31, D-37)までみられたが、筋注と点滴静注との間に殆んど差異を認めなかった。

GM 50 mg/kg 筋注動物では、1羽(G-1)は近位尿管の軽度の病変を示していたが、3羽(G-2, G-3, G-4)では高度の変性、壊死がみられD-8の病変に類似していた。残りの1羽(G-5)では病変はさらに高度で、近位尿管上皮の壊死に陥っている範囲が広く、かつ石灰沈着も高度で、さらに遠位尿管の一部にも上皮の腫大やPAS陽性の硝子様円柱の存在などがみられた(Fig. 11)。

GM 30 mg/kg 投与動物では、大部分が軽度の病変を示していたが、一部(G-9, G-15)でやや高度の病変を示していた。筋注と点滴静注との間に病変の程度に差異を認めなかった。

考 按

1. DKB の聴器および腎毒性について

DKB は理論的、化学的に誘導したアミノ配糖体薬剤であるが²³⁾、アミノ配糖体薬剤に共通している聴器および腎毒性を有している。DKB の聴器毒性はモルモットで検討した報告では、GM よりはるかに低く²⁴⁻²⁶⁾、GM の1/2 ないしそれ以下といわれている^{24, 26)}。またマウスによる検討でも DKB の聴器毒性は GM よりはるかに低いといわれている²⁷⁾。家兎による本実験でも、DKB 100 mg/kg 投与による内耳障害は、GM 50 mg/kg 投与による障害より軽度であった。ただ GM 投与動物では、30 mg/kg 投与では内耳障害をきたしたのは1羽にすぎず、腎障害も軽度の病変を示すものが大部分であるのに対し、50 mg/kg 投与では内耳障害は高度であり、全身状態の悪化するものが多く、腎障害も高度のものが多くみられた。従って 50 mg/kg 投与による内耳障害は内耳の特異的な障害というよりも、腎障害により内耳障害が増強されたとも考えられる。従って GM 50 mg/kg 投与による内耳障害を内耳への特異的な障害として直ちに DKB 投与動物と比較することは妥当でないが、GM 50 mg/kg 投与で腎病変の軽度な動物(G-1)でも内耳障害が高度であることから、GM の聴器毒性は DKB よりかなり強いのではないかとと思われる。さらにモルモットで筋注による DKB の聴器毒性は Tobramycin や Sisomicin より低く、Amikacin より強いといわれている²⁸⁾。われわれの家兎による点滴静注での検討でも

DKB の聴器毒性は Tobramycin のそれより低い成績を得ている²⁹⁾。以上の事実は実験動物や投与方法が変わっても、DKB の聴器毒性は GM や Tobramycin より低いことを示唆している。

通常の臨床使用量はわが国では、DKB は 100 mg/day (2 mg/kg/day) であり、GM は 80~120 mg/kg (1.6~2.4 mg/kg/day) であり、臨床的に両薬剤とも殆んど等量で使用されている。従って動物による成績を、そのまま人間に外挿することは出来ないが、おそらく人間においても DKB の聴器毒性は GM のそれよりかなり低いのではないかと推察される。

DKB の腎毒性については、他のアミノ配糖体薬剤と同様に、その主病変は近位尿管にみられ、変性性変化を主とするが、障害が進むにつれて壊死が加わってくる。DKB の腎毒性について他のアミノ配糖体薬剤と比較検討した報告は非常に少ない。

小枝ら³⁰⁾はラットと家兎で DKB の毒性について GM と比較検討しているが、DKB の腎毒性は GM より軽微であると報告している。われわれの DKB と Tobramycin との比較実験²⁹⁾で、家兎に 40 mg/kg を 30 日間点滴静注した際の腎の病理組織学的検索では、両薬剤間に病変の程度にほとんど差異を認めていない。本実験における腎障害は、DKB では 100 mg/kg, 50 mg/kg および 30 mg/kg 投与群のうち、高度の病変はどれも 100 mg/kg 投与群(D-8, D-13, D-16)にみられたが、大多数の動物では病変は軽度で、投与量と病変の程度との間に明らかな差異はみられなかった。すなわち内耳では投与量と障害の程度との間に明らかに dose response を示していたが、腎では dose response ははっきりしないといえる。一方、GM では 50 mg/kg 投与群では非常に高度の病変を示していたが、30 mg/kg 投与群では軽度のものが多く、内耳におけると同様、腎においても明かに dose response を示していた。DKB と GM の腎病変の程度は、GM のほうがより高度であると考えられたが、投与量と病変との関係が薬剤により異なることから、腎毒性については、動物による臨床投与量での検討や、多くの症例による臨床的な検討による評価が必要と思われる。

2. 点滴静注による聴器および腎毒性について

アミノ配糖体薬剤による聴器毒性は、その血中濃度が 10~12 $\mu\text{g/ml}$ 以上になると出現しやすいといわれており³¹⁻³⁴⁾、腎毒性についてもほぼ同様のことがいわれている³⁵⁾。このためわが国においては同薬剤の投与法は筋注だけに制限され、静脈内投与法は認められていない。しかし前述したように種々の理由から静脈内投与の要望が強い。欧米では点滴静注も認められており、この場

合、薬剤の最高血中濃度が 10~12 $\mu\text{g/ml}$ を越えないようにすべきとされており、このため GM は 100~200 ml の輸液に希釈し、1~2 時間かけて投与し³⁶⁾、Tobramycin では 50~100 ml に希釈して 20~60 分かけて投与するように指示されている³⁷⁾。しかし現在までアミノ配糖体薬剤の点滴静注による内耳および腎障害を動物実験で筋注のそれと比較検討した報告はみられない。本実験では、DKB および GM の筋注による内耳および腎障害と 1 時間かけた点滴静注による内耳および腎障害とを病理組織学的に比較検討したが、両者間にその障害の程度や障害様式に差異がみられなかった。これは障害実験に使用した投与量では、筋注と 1 時間かけた点滴静注との間に、薬剤の最高血中濃度、AUC、尿中回収率に有意差がなかったためと考えられる。従って本実験からは、1 時間かけた点滴静注による聴器および腎毒性の発現は、筋注とはほぼ同等であると考えてよいことを示していると思われる。もちろんアミノ配糖体薬剤による聴器および腎毒性が薬剤の最高血中濃度や AUC にどう影響されるのかについては、現在まで明確にされておらず今後の問題と思われる。

稿を終るにあたり、実験に際して終始御協力を戴いた福島医大主任医療技師 佐藤祐吉氏に感謝致します。

なお本論文の要旨は、第 80 回日本耳鼻咽喉科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 粟田口省吾, 斎藤久樹, 工藤 肇: DKB の耳鼻咽喉科領域の使用経験。Chemotherapy 22: 981~985, 1974
- 2) 早川 実, 井階幸一, 樋口貴子, 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
- 3) 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
- 4) 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 40: 666~670, 1977
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 八田喜弘, 中嶋幹治, 沢江義郎: 造血器腫瘍に合併した感染症に対する Dibekacin 点滴静注による治療成績。薬物療法 11: 107~111, 1978
- 8) 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
- 9) 中村正人, 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
- 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) 沢江義郎, 八田喜弘: Amikacin 点滴静注による血中濃度。Chemotherapy 27: 183~184, 1979
- 12) 山作房之輔, 鈴木康稔, 井上俊昭, 後藤昌司: アミノ配糖体抗生剤の薬動力学的研究。Ibid. 184, 1979
- 13) 斎藤 玲: Tobramycin の点滴静注時における体内動態。Ibid. 185, 1979
- 14) 厚井文一, 頼敏裕, 依光聖一, 北川中行, 時岡正明, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎: Amikacin, Tobramycin の大量点滴静脈内投与を中心とした急性白血病の感染症治療。第 27 回日本化学療法学会総会抄録集 85, 1979
- 15) 山作房之輔, 鈴木康稔, 梅村甲子郎: アミノ配糖体抗生剤の薬動力学的研究。Ibid. 95, 1979
- 16) 二木芳人, 田野吉彦, 松島敏春, 副島林造: DKB 点滴静注による臨床的検討。Ibid. 123, 1979
- 17) 秋田博伸, 他: Tobramycin 静脈内投与法の検討。Ibid. 156, 1979
- 18) 堀田昌宏, 他: Amikacin の静脈内投与法の検討。Ibid. 157, 1979
- 19) 厚井文一, 他: 急性白血病の感染症に対する Amikacin (AMK) 大量点滴静注を中心とした併用療法の経験。Jap. J. Antibiotics 32: 649~654, 1979
- 20) 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, 菊田 晃, 吉田功: 耳鼻咽喉科領域における Dibekacin 点滴静注法の経験。Chemotherapy 27: 790~796, 1979
- 21) CARPENTIER, F. M.; M. STAQUET & J. KLASTERSKY: Comparative study of three routes of administration of sisomicin. J. Clin. Pharmacol. 16: 525~530, 1976
- 22) ENGSTRÖM, H.; H. W. ADES & A. ANDERSON: Structural pattern of the organ of Corti. Almquist & Wiksell, Stockholm, 1966
- 23) UMEZAWA, H.; S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA & Y. OKAZAKI: 3', 4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 24: 485~487, 1971
- 24) 中沢 正, 福島寛二: 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
- 25) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 中田穂出美, 田島たよ子: 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の聴器毒性について。Jap. J. Antibiotics 27: 15~26, 1974
- 26) 斎藤 等, 井上靖二, 伊達敬一, 豊田弥八郎, 佐藤文彦, 飯田武雄, 安野友博, 水越 治: DKB の聴器毒性に関する基礎的研究。Chemotherapy 22: 1030~1036, 1974

- 27) 中井義明, 山本 馨, 岩本 勉, 金子 実, 久我 隆一: DKB(3',4'-Dideoxykanamycin B) の内耳毒性に関する実験的研究。Chemotherapy 22: 1000~1006, 1974
- 28) AKIYOSHI, M.: Evaluation of ototoxicity and safety of amino-glycoside antibiotics in the guinea pig. Proceedings of the 14 th International Symposium on Clinical Pharmacology, Tokyo, July 1976
- 29) OHTANI, I.; K. OHTSUKI, T. AIKAWA, J. OUCHI & T. NAKAYOSHI: A comparative study on the ototoxicity of dibekacin and tobramycin administered by intravenous infusion. Jap. J. Antibiotics 印刷中
- 30) 小枝武美, 小滝益三, 久松 充, 佐々木齊, 横田正幸, 新里鉄太郎, 内田信吾: 3',4'-Dideoxykanamycin B の毒性に関する研究。第2報。Jap. J. Antibiotics 26: 228~246, 1973
- 31) JAO, R. L. & G. G. JACKSON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. JAMA 189: 817~822, 1964
- 32) PINES, A.; H. RAAFAT & K. PLUCINSKI: Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections. British Medical Journal 2: 543~545, 1967
- 33) ARCIERI, G. M.; F. G. FALCO, H. M. SMITH & L. B. HOBSON: Clinical research experience with gentamicin incidence of adverse reactions. Medical Journal of Australia 1: 30~34, 1970
- 34) PINES, A.; H. REAFAT, G. M. SIDDIQUI & J. S. B. GREENFIELD: Treatment of severe *Pseudomonas* infections of the bronchi. British Medical Journal 1: 663~665, 1970
- 35) NOONE, P.; T. M. C. PARSONS, J. R. PATTISON, R. C. B. SLACK, GARFIELD-DAVIES & K. HUGHES: Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. British Medical Journal 16: 477~481, 1974
- 36) Physicians' Desk Reference, Gentamicin, p. 1369, 1976
- 37) Physicians' Desk Reference, Tobramycin, p. 1034, 1978

OTOTOXICITY AND NEPHROTOXICITY OF AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS ADMINISTERED BY INTRAVENOUS INFUSION IN RABBITS

IWAO OHTANI, KOHSEI OHTSUKI, TOHRU AIKAWA,
MASAYUKI TAKENAKA, TAKEO OMATA and JIN OUCHI
Department of Otorhinolaryngology, Fukushima Medical College

TAKEO SAITO
Department of Pathology, Tohoku Dental University

TAKEMI NAKAYOSHI, SHOICHIRO KIKAI and MASAHIRO ABE
Pharmaceutical Development Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

The kinetics of serum concentrations, and the ototoxicity and nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics administered by intravenous infusion were studied in a total of 87 rabbits, and compared with those observed after administration by intramuscular injection.

(1) The serum concentrations and urinary recovery rate of dibekacin (DKB) obtained after intravenous infusion over one-hour period were compared with those obtained by intramuscular injection. The results revealed that there was no significant difference in peak serum concentrations between intramuscular injection and intravenous infusion at doses of 100 and 50 mg/kg. However, with DKB at 2 mg/kg, a clinically used dosage, significant higher serum concentrations were attained after intramuscular injection than after intravenous infusion.

With respect to the area under the curve (AUC) or cumulative urinary recovery rate, no significant difference was seen between intramuscular injection and intravenous infusion for any of the dose levels.

(2) For the histopathological studies of the inner ear and the kidney, DKB was administered at three different dosages of 100, 50 and 30 mg/kg either by intramuscular injection or by intravenous infusion, while gentamicin (GM) was administered at 50 mg/kg by intramuscular route and at 30 mg/

kg by intramuscular and intravenous routes. These drugs were administered daily for 30 days. At 10 days after completion of the administration, animals were sacrificed and examined of the inner ear by the surface preparation technique with phase contrast microscopy. The kidney was observed after staining with H-E and PAS. Both inner ear damage and renal damage were less in DKB group than in GM group. However, no difference was seen in the severity and types of damage between animals receiving the drugs by intramuscular injection and those by intravenous infusion. From these results, it is considered that in terms of ototoxicity and nephro-toxicity, intravenous infusion of aminoglycoside antibiotics over one-hour period is almost equally safe as its intramuscular injection.