

アミノ配糖体系抗生剤の薬動学的研究. 1

Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin について

山作房之輔・鈴木康稔

水原郷病院内科

(昭和 55 年 10 月 2 日受付)

Gentamicin(GM), Dibekacin(DKB), Tobramycin(TOB) を健康成人志願者 4 名に cross over して 100 mg ずつ 1 回筋注して血中濃度を測定し, one compartment open model を用いてコンピュータ解析を行なった。各抗生剤の血中濃度実測値, 薬動学的 parameter は 3 剤間に大きな差を認めなかった。これらの parameter により等間隔で反復筋注した際の理論上の血中濃度推移を求めたが, 6 時間, および 8 時間間隔の場合にはそれぞれ 4 回目, および 3 回目筋注以後に steady state level となり, 理論上の最高血中濃度 (C_{max}) は 10 $\mu\text{g/ml}$ を越えなかった。

別の志願者 3 名 (DKB 2 名, TOB 1 名) にそれぞれ 100 mg を 8 時間間隔で 5 回筋注し, 1 回目と 5 回目の血中濃度から求めた parameter により計算した血中濃度理論値と実測値は近似であった。8 時間ごとに DKB 90 mg 筋注の患者 1 名と GM 80 mg 筋注の Ccr 46 ml/min の患者 1 名のそれぞれ 9 回目, 10 回目筋注時の parameter から計算した 1 回目の C_{max} は志願者の 1 回筋注時の C_{max} と近似であった。

以上の結果, 1 回筋注時の血中濃度, あるいは等間隔反復筋注時の任意の 1 回の筋注の血中濃度を薬動学的に解析することにより, その前後の任意の筋注後の血中濃度推定が可能であり, かつ, これらの推定血中濃度は実測値にはほぼ一致することを認めた。

はじめに

グラム陰性桿菌感染症の増加によりアミノ配糖体系抗生剤が繁用されるようになり, 近年は Kanamycin(KM) 耐性菌や緑膿菌感染症の増加により, Gentamicin(GM), Dibekacin(DKB), Tobramycin(TOB) などを用いる機会が多くなったが, これらのアミノ配糖体系抗生剤は優れた抗菌作用を持つ反面, 毒性も KM より強く, 有効性と安全性の面から適切に使用がなされなければならない。このため, 上記 3 剤の筋注時の薬動学的解析を行ない, 使用方法について考察した。

方法

対象, 抗生剤使用方法および採血時間

Table 1 に示した健康成人志願者 4 名に GM, DKB, TOB を cross over してそれぞれ 100 mg ずつ 7 日以上の間隔をおいて 1 回筋注した。また, 別の健康成人志願者 3 名 (Table 2, E~G) には DKB, あるいは TOB 100 mg を 8 時間間隔で 5 回筋注した。Table 2 の H, および I は感染症治療のため DKB 90 mg, および GM 80 mg を 8 時間間隔で筋注していた患者である。

抗生剤濃度測定のための採血は 1 回筋注群の A~D では筋注 1, 2, 3, 4, 6 時間後に, 反復筋注群の E~I では筋注前, 0.5, 1, 2, 3, 6 時間後に肘静脈から 5 ml ずつ行ない, 血清分離後 -20°C に保管した。

Table 1 Background of volunteers of healthy adults

Case	Name	Age	Height (m)	Weight (kg)	Body surface area (m^2)	Creatinine clearance (ml/min)
A	M. Y.	20	1.62	57	1.60	96.6
B	A. T.	22	1.685	61	1.70	115.1
C	K. M.	23	1.755	66	1.81	95.6
D	Y. A.	21	1.69	66	1.76	112.0
Mean		21.5	1.688	62.5	1.72	104.8

Table 2 Background of volunteers and patients in the group of multiple intramuscular dosing at 8 hours intervals

Case	Name	Age	Height (m)	Weight (kg)	Body surface area (m ²)	Creatinine clearance (ml/min)	Drug	Dose (mg)	Determination of antibiotics in serum
E	F. Y.	48	1.71	58	1.68		D K B	100	after 1st and 5th i. m. injection
F	Y. S.	29	1.69	57	1.65		D K B	100	after 1st and 5th i. m. injection
G	N. T.	19	1.61	61	1.64	118	T O B	100	after 1st and 5th i. m. injection
H	S. H.	40	1.48	55	1.47		D K B	90	after 9th i. m. injection
I	G. K.	74	1.715	41.5	1.46	46	G M	80	after 10th i. m. injection

抗生剤濃度測定法

B. subtilis ATCC 6633 株を検定菌として, bacto antibiotic medium 5 (Difco, pH8) を用いる薄層 cup 法により各抗生剤血中濃度を測定した。標準液は健康成人 A~D, E~G のプール血清により稀釈した。

薬動力学的解析法

one-compartment open model を用い, 血中濃度実測値を(1)式にあてはめ, コンピューターによる“くりかえし最小2乗法”を用いて parameter を計算した。1回筋注時の血中濃度理論値は(1)式によって求めた。

$$Ct = \frac{D}{Vd} \cdot \frac{Ka}{Ka - Kel} (e^{-Kel \cdot t} - e^{-Ka \cdot t}) \quad (1)$$

Ct: t 時間後の血中濃度 (μg/ml)

D: 抗生剤投与量

Vd: 分布容量(L)

Ka: 拡散速度定数 (h⁻¹)

Kel: 消失速度定数 (h⁻¹)

血中濃度半減期 (T/2), および抗生剤クリアランス (antibiotic) はそれぞれ(2), および(3)式により求めた。

$$T/2 = \frac{\ln 2}{Kel} \quad (2)$$

$$C \text{ antibiotic} = Vd \cdot Kel \quad (3)$$

等間隔反復筋注時の血中濃度は(4)式によって求めた。

$$Ct = \frac{D}{Vd} \cdot \frac{Ka}{Ka - Kel} \left[\frac{1 - e^{-Kel \cdot \tau(n+1)}}{1 - e^{-Kel \cdot \tau}} e^{-Kel \cdot t} - \frac{1 - e^{-Ka \cdot \tau(n+1)}}{1 - e^{-Ka \cdot \tau}} e^{-Ka \cdot t} \right] \quad (4)$$

τ: 注射間隔(h)

反復筋注時の最高血中濃度 (C_{max}) は(4)式の n=∞ として得られた(5)式により, 最高血中濃度に達する時間 (T_{max}) は(5)式を微分して得られた(6)式により求めた。

$$C_{max} = \frac{D}{Vd} \cdot \frac{Ka}{Ka - Kel} \left[\frac{e^{-Kel \cdot T_{max}}}{1 - e^{-Kel \cdot \tau}} - \frac{e^{-Ka \cdot T_{max}}}{1 - e^{-Ka \cdot \tau}} \right] \quad (5)$$

$$T_{max} = \frac{1}{Ka - Kel} \ln \left[\frac{Ka (1 - e^{-Ka \cdot \tau})}{Kel (1 - e^{-Ka \cdot \tau})} \right] \quad (6)$$

最低血中濃度 (C_{min}) は(4)式の n=∞, t=0 として得られた(7)式により求めた

$$C_{min} = \frac{D}{Vd} \cdot \frac{Ka}{Ka - Kel} \left[\frac{1}{1 - e^{-Kel \cdot \tau}} - \frac{1}{1 - e^{-Ka \cdot \tau}} \right] \quad (7)$$

成績

GM, DKB, TOB の1回筋注群の血中濃度実測値を Table 3 に示し, 各志願者ごとに求めた parameter と平均血中濃度 (Mean) から求めた平均 parameter (Average) を Table 4 に示した。

このシリーズの志願者の平均体重は 62.5 kg で, 100 mg 1回筋注は平均 1.6mg/kg であったが, Table 3 に示したように3薬剤間で血中濃度に大きな差はなく, 1時間後の血中濃度はおおむね 5 μg/ml 前後で, 6時間

Table 3 Serum concentrations of three aminoglycosides in four healthy adult volunteers after 100mg intramuscular injections

Drug	Case	1h.	2h.	3h.	4h.	6h.
GM	A	5.6	3.2	1.7	1.3	0.4
	B	5.5	3.4	2.4	1.7	0.5
	C	3.9	3.3	2.4	1.8	0.6
	D	5.1	3.6	2.8	1.9	1.0
	Mean	5.03	3.38	2.33	1.68	0.63
DKB	A	5.6	4.7	2.7	2.3	0.7
	B	5.8	3.5	2.4	1.3	0.6
	C	4.1	3.4	2.6	1.9	0.8
	D	5.9	4.9	4.2	2.8	1.0
	Mean	5.35	4.13	3.0	2.1	0.78
TOB	A	6.0	3.7	1.7	1.0	0.4
	B	4.5	2.6	1.2	0.7	0.3
	C	5.3	3.9	2.2	1.3	0.4
	D	6.0	3.3	1.7	1.3	0.4
	Mean	5.45	3.38	1.7	1.08	0.38

Table 4 Pharmacokinetic parameters of three aminoglycosides in healthy adult volunteers after 100 mg intramuscular injections

Drug	Case	Ka	Kel	Vd	T _{max}	C _{max}	T1/2	C antibiotic
GM	A	30.5	0.54	10.6	0.13	8.76	1.27	96.26
	B	29.2	0.42	12.2	0.15	7.71	1.64	86.10
	C	1.6	0.40	16.1	1.15	3.91	1.72	108.10
	D	28.7	0.32	14.4	0.16	6.58	2.16	77.20
	Average	27.5	0.39	13.7	0.16	6.85	1.79	88.40
DKB	A	1.8	0.45	11.1	1.04	5.63	1.53	85.67
	B	28.8	0.47	11.0	0.15	8.49	1.47	86.33
	C	1.9	0.35	16.7	1.09	4.09	1.99	97.06
	D	1.5	0.39	10.5	1.23	5.90	1.77	68.26
	Average	2.2	0.39	12.9	0.96	5.34	1.78	83.82
TOB	A	2.3	0.69	9.6	0.75	6.27	1.01	109.62
	B	2.9	0.68	13.1	0.66	4.88	1.03	147.70
	C	1.7	0.61	10.6	0.94	5.32	1.13	107.73
	D	29.1	0.58	9.6	0.14	9.60	1.20	92.35
	Average	2.8	0.60	11.4	0.70	5.78	1.15	114.04

Ka: incorporation constant (h⁻¹)Kel: elimination constant (h⁻¹)

Vd: apparent volume of distribution (l)

T_{max}: time after injection when C_{max} is obtained (h)C_{max}: maximal concentration obtained after injection (μg/ml)

T1/2: biological half-life time (h)

C antibiotic: clearance of antibiotic (ml/min)

後には全例 1 μg/ml 以下になった。

Table 4 の parameter では拡散速度定数 (Ka) に極端なばらつきがみられたが、筋注 1 時間後から血中濃度を測定したため、それ以前に最高血中濃度に達した例では注射部位から血中への吸収に関する情報が乏しく、ばらつきを大きくしたものと思われた。Ka のばらつきの影響をうけて最高血中濃度 (C_{max})、同ピーク時間 (T_{max}) にもかなりのばらつきが認められた。しかし、それにも拘らず C_{max} は 4~9.6 μg/ml の間にあり、10 μg/ml を越えたものは 1 例も認められなかった。

体内からの消失に関する情報は少なくとも 4 時点では血中濃度が測定されており、このため消失速度定数 (Kel) のばらつきは比較的少く、従って、血中濃度半減期 (T/2) はおおむね 1.5~2 時間の間であった。分布容量 (Vd) はおおむね 10~15 L の間にあり、抗生剤クリアランス (C antibiotic) はおおむね 80~110 ml/min で、志願者のクレアチニン・クリアランス (Ccr) とほぼ同程度であった。

反復筋注群の志願者 E~G に DKB, あるいは TOB 100 mg (平均 1.7 mg/kg) を 8 時間ごとに 5 回筋注し

た際の 1 回目と 5 回目筋注後の血中濃度と DKB 90 mg (1.6 mg/kg), および GM 80 mg (1.9 mg/kg) ずつを 8 時間間隔で筋注した患者 H の 9 回目, I の 10 回目筋注時の血中濃度と parameter を Table 5 に示した。なお、患者 I の Ccr は 46 ml/min であった。この群では筋注 30 分後の血中濃度を加えたために、1 回筋注群に比較して Ka のばらつきは著しく少くなった。Kel ならびに Vd の成績は志願者では両群の間に大きな差を認めなかった。

考 察

GM, DKB, TOB などのアミノ配糖体系抗生剤は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌性を持つ反面、聴器毒性と腎毒性が KM より強く^{1,2)}、慎重な使用が望まれる。これらの薬剤はグラム陰性桿菌感染症に対して 1 mg/kg ずつ 1 日 2~3 回筋注されることが多く、生命に危険のある重篤な感染症の場合には 1 日量 5 mg/kg を 8 時間間隔に 3 分割して用いられ^{3,4)}、さらに増量されることもある。

私共は今回 1 日量 5 mg/kg, 3 分割筋注時の有効性と安全性について薬力学的検討を加えた。2 群の健康成

Table 5 Serum concentrations and pharmacokinetic parameters of aminoglycosides in the group of multiple intramuscular dosing at 8 hours intervals

Case	Drug	Determination of antibiotics in serum	Before	0.5h	1h	2h	3h	6h	Ka	Kel	Vd
E	DKB	after 1st i. m. injection	0	6.2	5.8	3.6	3.0	0.7	4.8	0.39	12.8
		after 5th i. m. injection	0.5	6.6	6.3	5.1	3.0	1.1	3.4	0.37	12.0
F	DKB	after 1st i. m. injection	0	6.4	7.8	4.3	3.5	0.7	2.4	0.51	8.9
		after 5th i. m. injection	0.4	6.4	8.2	4.6	3.0	1.2	2.2	0.54	8.5
G	TOB	after 1st i. m. injection	0	4.0	5.8	3.4	2.0	0.2	1.0	1.04	14.2
		after 5th i. m. injection	0.1	4.9	5.8	4.1	3.2	0.4	1.7	0.53	9.5
H	DKB	after 9th i. m. injection	0.2	6.4	5.6	3.8	2.1	0.5	4.4	0.48	12.2
I	GM	after 10th i. m. injection	4.0	9.4	10.0	8.2	7.0	5.1	4.5	0.13	14.5

Table 6 Estimated maximal and minimal serum concentrations after presumptive repeated intramuscular injections of three aminoglycosides of 100 mg at 6 and 8 hours intervals

Drug	Case	6 h		8 h	
		C _{max}	C _{min}	C _{max}	C _{min}
GM	A	9.11	0.38	8.87	0.13
	B	8.38	0.71	7.98	0.29
	C	4.43	0.81	4.13	0.34
	D	7.72	1.20	7.14	0.58
DKB	A	6.18	0.81	5.84	0.33
	B	9.04	0.58	8.70	0.22
	C	4.81	1.03	4.42	0.48
	D	6.76	1.38	6.27	0.60
TOB	A	6.41	0.24	6.30	0.06
	B	4.99	0.18	4.91	0.04
	C	5.54	0.39	5.38	0.11
	D	9.92	0.35	9.69	0.11

人志願者に各薬剤を 100 mg ずつ筋注した場合には平均 1.6 mg/kg と 1.7 mg/kg となり、1 日量 5 mg/kg、3 分割筋注法の 1 回量に匹敵した。1 回筋注群の Table 4 に示した parameter を式(4)、(5)、(7)に代入し、注射間隔を 6 時間、ならびに 8 時間として反復筋注した場合を想定して理論的血中濃度の経時推移を計算した。6 時間間隔の場合は 4 回目筋注以後、8 時間間隔の場合は 3 回目筋注以後の血中濃度推移は steady state level に達し、その後は注射回数を重ねても同一の血中濃度推移をたどり、その際の最高、最低血中濃度は Table 6 に示す値が得られ、反復筋注によって 1 回筋注時の C_{max} (Table 4) に上積みされる血中濃度は 6 時間間隔の場合で 1.2 μg/ml 以下、8 時間間隔の場合で 0.6 μg/

Fig. 1 Simulated serum levels calculated from the parameters obtained from the each serum level after the first (the left lines) and fifth (the right lines) injections. The points are determined datas.

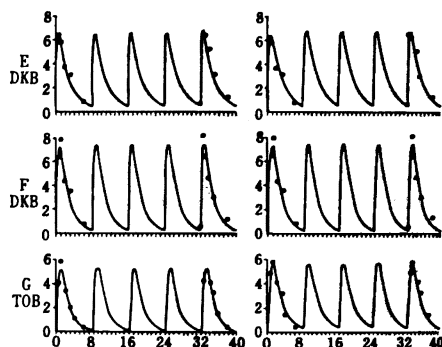
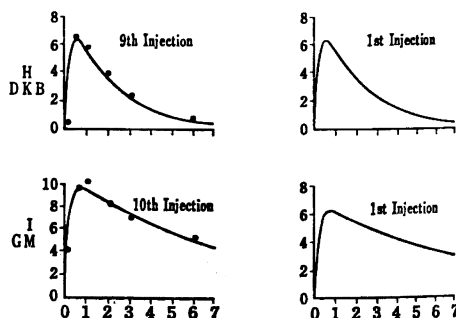


Fig. 2 Simulated serum levels calculated from the parameters obtained from each serum level after the 9th (case H) and 10th (case I) injections. The points are determined datas.



ml 以下となり、腎機能正常例においてに理論上はいずれの場合にも臨床的中毒濃度とされる 10~12 μg/ml¹⁵⁾ を越えないと考えられた。

これらの理論上の成績を裏付けるために志願者3名(E~G)と感染症治療中の患者2名(H, I)に8時間間隔の反復筋注を行ない、血中濃度から得られたparameterを式(4)に入れて描いたsimulation curveと血中濃度実測値を志願者はFig. 1に、患者はFig. 2に示した。Fig. 1の左側は1回目筋注時のparameterから求めたsimulation curveと実測値、右側は5回目筋注時のparameterから求めたsimulation curveと実測値を示しているが、両方とも実測値と理論値はほぼ一致していた。

Fig. 2は8時間間隔で反復して、9回目、あるいは10回目筋注後の血中濃度から求めたparameterに基づいて描いたsimulation curveと実測値を左側に、1回目筋注時のsimulation curveを右側に示した。H例は腎機能障害がなく、DKBのT/2は1.45時間で、1回目筋注後のC_{max}は6.2 μg/mlと計算された。I例はCr 46 ml/minの腎機能障害者で、GMのT/2は5.28時間に延長しており、1回量も1.9 mg/kgと多目であったが、10回目筋注1時間後の血中濃度は10 μg/ml、C_{max}は9.7 μg/mlに達した。しかし、1回目筋注後のC_{max}は6.2 μg/mlと計算され、H, I例とも1回目筋注後のC_{max}は健康成人志願者A~G例のC_{max}と匹敵した。

Fig. 1と2に示した成績から等間隔反復筋注時には任意の筋注時の血中濃度推移を測定して薬動学的解析を行なうことにより、その前後の任意の筋注時の血中濃度推移を理論的に求めることが可能であり、かつ、得られた理論値と実測値はほぼ一致することを確認した。腎機

能正常のE~H例では1日量5 mg/kg, 8時間間隔, 3分割筋注法で血中濃度の蓄積を認めず、長期間に亘らなければ安全な使用法と考えられたが、腎機能障害を伴うI例では反復筋注によって血中濃度は蓄積しており、腎機能障害例では1回量の減量、あるいは注射間隔の延長などの対策を要することが示された。

志願者7名のparameterを式(1)、あるいは式(4)に代入して、これらの薬剤が臨床分離の*E. coli*, *Klebsiella*の70%以上を発育阻止する1.56 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa*の70%以上を発育阻止する3.13 μg/ml⁹⁾を越える血中濃度持続時間を求めてTable 7に示した。3薬剤とも1.56 μg/ml以上と3.13 μg/ml以上の血中濃度持続時間はそれぞれ、おおむね3~5時間と2~3時間であった。今回の検討はこれら3薬剤の通常使用量より多い1回量100 mg筋注で行なわれたが、1日2回筋注の場合には血中濃度が1.56 μg/ml、ならびに3.13 μg/ml以下に低下する時間帯はそれぞれ9~7時間、10~9時間となり、通常量ではいっそう延長する筈である。アミノ配糖体系抗生剤の場合にも有効血中濃度の間隔を6時間以内とするSHAH-EAGLEの理論⁷⁾が適応されるならば12時間間隔よりも8時間間隔で用いることが合理的で、有効な使用法と思われた。

文 献

- 1) 秋吉正豊, 他: KW-1062の聴器毒性および安全性の評価に関する動物実験。Chemotherapy 25: 1892~1914, 1977
- 2) 山作房之輔, 武田 元: 急性腎不全の薬物中毒—抗生剤による中毒性腎疾患—。血液と脈管 5: 395~403, 1974

Table 7 Estimate duration of the serum concentrations higher than 1.56 and 3.13 μg/ml in the volunteers after multiple intramuscular injections of 100 mg of three amino glycosides at 8 hours intervals (hours)

Case	Determination of antibiotics in serum	GM		DKB		TOB	
		>1.56 μg/ml	>3.13 μg/ml	>1.56 μg/ml	>3.13 μg/ml	>1.56 μg/ml	>3.13 μg/ml
A	1 st injection	3.36	2.07	4.50	2.79	3.24	2.11
B	1 st injection	4.03	2.38	3.82	2.34	2.70	1.52
C	1 st injection	4.09	1.98	4.51	2.23	3.61	2.25
D	1 st injection	4.92	2.75	5.46	3.49	3.38	2.17
E	1 st injection			4.48	2.62		
	5 th injection			4.96	3.00		
F	1 st injection			4.32	2.87		
	5 th injection			4.21	2.84		
G	1 st injection					3.21	2.02
	5 th injection					4.02	2.51

- 3) GYBELYNOK, A-M.; A. FORREY & R. CUTLER : Pharmacokinetics of gentamicin : Distribution and plasma and renal clearance. *J. Inf. Dis.* 124 (Suppl.) : 70~76, 1971
- 4) CHAN, R. A.; E. J. BENNER & P. D. HOEPRICH : Gentamicin therapy in renal failure: A nomogram for dose. *Ann. Intern. Med.* 76 : 773~778, 1972
- 5) JACKSON, E. A. & McLEOD : Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents in renal impairment. Part 1. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 31 : 36~52, 1974
- 6) 勝亦 謙一, 川辺 晴英, 倉茂 達徳, 三橋 進: KW-1062 の抗菌作用と感染防禦能。 *Chemotherapy* 25 : 1801~1807, 1977
- 7) 島田 馨 : Cephalothin 大量療法 の適応と限界。 *最新医学* 29 : 867~887, 1974

PHARMACOKINETIC STUDIES ON AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS I

Gentamicin, Dibekacin and Tobramycin

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Serum levels of gentamicin, dibekacin and tobramycin after their single intramuscular administration at the dose of 100 mg four healthy subjects (average body weight 62.5 kg) were pharmacokinetically analyzed with one-compartment open model. There was no significant in the serum levels and in the pharmacokinetic parameters among these three antibiotics.

The serum levels after repetitive intramuscular administration of 100 mg per each administration of these antibiotics four times a day (6-hour interval) and three times a day (8-hour interval) were calculated on the basis of the pharmacokinetic parameters obtained from the serum levels after the single intramuscular administration. According to the calculation, the steady state was obtained after the 4th for 6-hour interval administration, and 3rd administration for 8-hour interval administration, and the maximal serum concentrations were below 10 $\mu\text{g/ml}$ in both cases for the three antibiotics.

Serum dibekacin or tobramycin concentrations were determined during the repetitive intramuscular administration of 100 mg to other three subjects (average body weight 58.2 kg) per each administration. The serum levels were predicted using the pharmacokinetic parameters calculated from the serum levels after 1st and 5th administration. The values predicted were almost the same as those observed.

Dibekacin was administered intramuscularly nine times at the dose of 90 mg per each administration at 8-hour interval to a patient (55 kg), and gentamicin was administered 10 times at the dose of 80 mg per each administration with the same way as dibekacin to another patient (41.5 kg) whose Ccr was 46 ml/min. The maximal serum concentrations after 1st administration were calculated on the basis of the pharmacokinetic parameters obtained from the serum levels after 9th or 10th administration. The maximal serum concentrations after 1st administration of the patients were almost the same as those of the healthy subjects.

Accordingly, the pharmacokinetic analysis of the serum levels after the single administration can provide the prediction of the serum levels after the repetitive administration, and also pharmacokinetic analysis of one arbitrary serum level during the repetitive administration can provide the prediction of other serum levels during the repetitive administration.