

## アミノ配糖体薬剤の分割投与による聴器障害および腎障害の検討

大谷 巖・大槻 好正・相川 通  
佐藤 洋子・尾股 丈夫・大内 仁

福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

齊 藤 武 郎  
東北医科大学病理学教室

(昭和55年10月30日受付)

アミノ配糖体薬剤 (DKB, KM) の1日の投与量を1回で投与した場合と、2分割投与した場合との聴器および腎毒性について、家兎を用いて病理組織学的に比較検討し、さらに両投与方法における薬剤の血清中濃度の動態についても検索し、聴器毒性との関係について検討を加えた。

(1) 病理組織学的検索には DKB および KM とも1日量 100 mg/kg および 50 mg/kg とし、1日1回および2分割して1日2回 (12時間間隔) いずれも30日間筋注し、最終投与10日後に固定した。聴器障害はいずれの薬剤においても、1回投与群よりも2分割投与群の方が軽度であった。腎障害は両投与方法間に明らかな差異を見出すことはできなかった。

(2) 薬剤の血清中濃度は DKB 100 mg/kg を1回および2分割筋注して経時的に測定した。その結果最高血清濃度は両投与方法間に有意差はみられなかった。しかし Area Under the Curve (AUC) は1回投与よりも2分割投与の方が有意に大きかった ( $P < 0.01$ )。すなわち同一量のアミノ配糖体薬剤を投与方法を変えて投与した際の聴器毒性の発現と AUC との関連性については、これを否定する成績が得られた。

アミノ配糖体薬剤の通常の投与方法は、わが国では筋注による1日1回ないし2~3回の分割投与が認められており、欧米では筋注または点滴静注による8時間毎の3分割投与がルーチンとされている。しかし、1日の投与量を1回で投与した場合と分割投与した場合とで、聴器毒性の発現がどう変わるかについて検討した報告はみられない。そこで今回家兎を用いて Dibekacin (DKB) と Kanamycin (KM) で、1回投与と2分割投与による聴器および腎毒性の発現について比較検討した。さらに両投与方法における DKB の血清中濃度の動態についても検索し、聴器毒性との関係について比較検討を加えた。

### I. 実験方法

体重 3 kg 前後の白色家兎 50 羽を使用した。このうち 40 羽を病理組織学的検索に供し、残り 10 羽を薬剤の血清中濃度の測定に供した。

病理組織学的検索：薬剤投与量は DKB および KM とも1日量 100 mg/kg および 50 mg/kg とし、それぞれ5羽ずつ1日1回および2分割して12時間ごとに1日2回筋注した。いずれも連日30日間投与し、最終投与10日後に固定した。蝸牛を1%オスミウム酸液で灌流固定し、Surface Preparation Technique により蝸牛膜

迷路、特に外有毛細胞の状態を位相差顕微鏡下に観察した。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。

薬剤の血清中濃度の測定：DKB 100 mg/kg の1回投与と2分割投与時の血清中 DKB 濃度を、家兎10羽を用いて測定した。すなわち薬剤注射後経時的に採血し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌として薬剤の濃度をカップ法にて測定した。

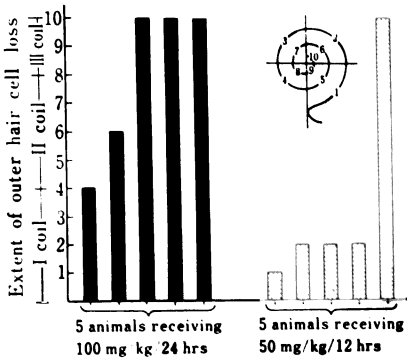
### II. 実験成績

#### 1. 内耳所見

外有毛細胞は、その消失をもって障害細胞とした。外有毛細胞の障害は第1回転に始まり、上方回転へと波及する規則性を示していた。従って各回転を4分し、第1回転起始部からの外有毛細胞の障害範囲をグラフで示した。

DKB 100 mg/kg 群 (Fig. 1)：1回投与群および2分割投与群とも、全動物に外有毛細胞の障害がみられた。しかしその障害範囲は、1回投与群では5羽中4羽が第2回転以上に及び、そのうち3羽は全回転にわたっていた。一方2分割投与群では5羽中4羽が障害は第1回転前半部に限局しており、外有毛細胞の障害は1回投与群

Fig. 1 The extent of the outer hair cell loss in animals receiving 100 mg of DKB/kg every 24 hr and 50 mg/kg every 12 hr for 30 days



よりも2分割投与群の方が明らかに軽度であった。

DKB 50 mg/kg 群：1回投与群および2分割投与群とも、全動物で外有毛細胞に障害はみられなかった。

KM 100 mg/kg 群 (Fig. 2)：1回投与群および2分割投与群とも、全動物に外有毛細胞の障害がみられたが、その障害は1回投与群よりも2分割投与群の方が明らかに軽度であった。

KM 50 mg/kg 群 (Fig. 3)：1回投与群では5羽中3羽に障害を認め、その障害は第1回転起始部に限局していた。一方2分割投与群では1羽に第1回転前半部に障害を認めるにすぎなかった。すなわち外有毛細胞の障害はDKBおよびKM投与群とも、1回投与よりも2分割投与の方が、明らかに軽い傾向を示していた。また薬剤投与量を100 mg/kgから50 mg/kgにすると外有毛細胞の障害は著しく軽減するが、この傾向はKMよりDKBの方がより著明であった。

内毛細胞の障害は、外有毛細胞の障害に比較して著しく軽度であるが、DKBおよびKM群とも100 mg/kg投与群の一部にみられた。すなわち内毛細胞の障害は、DKB 100 mg/kg群では1回投与群および2分割投与群の両群とも3羽にみられたが、その障害は1回投与群の方が高度であった。KM 100 mg/kg群では内毛細胞の障害は1回投与群および2分割投与群ともに2羽にみられたが、その障害はいずれもごく軽度で、両群間に差異を認めなかった。これらの内毛細胞の障害は、外有毛細胞の障害の著しいものにみられる傾向があり、また外有毛細胞の障害と同様に第1回転で著しく、上方回転に向うにつれて軽くなっていた。

## 2. 腎所見

DKBやKMによる腎の主病変は、他のアミノ配糖体薬剤と同様に尿細管、特に近位尿細管にみられ、変性変化を主とするが、病変が進むと壊死が加わってくる。しかし薬剤の種類、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。従って全動物について腎病変の程度を、尿細管の変性、壊死の程度とその範囲とを指標に既報<sup>1)</sup>に従って分類した。

DKB群 (Fig. 4)：100 mg/kg投与群では病変のみられないもの(−)から巣状壊死のみられる高度のもの(++)まで相当の個体差がみられたが、1回投与群と2分割投与群との間に病変の程度に明らかな差異はみられなかった。50 mg/kg投与群では軽度のもの(±)から中等度のもの(+)までの病変を認めたが、1回投与群と2分割投与群との間には全く差異を認めなかった。

KM群 (Fig. 5)：100 mg/kg投与群および50 mg/kg投与群とも、病変のみられないものと軽度の病変のみられるものとがみられ、病変のみられない動物は1回投与

Fig. 2 The extent of the outer hair cell loss in animals receiving 100 mg of KM/kg every 24 hr and 50 mg/kg every 12 hr for 30 days

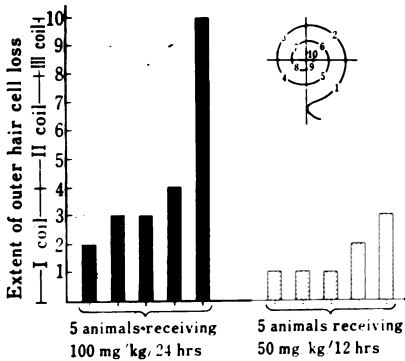


Fig. 3 The extent of the outer hair cell loss in animals receiving 50 mg of KM/kg every 24 hr and 25 mg/kg every 12 hr for 30 days

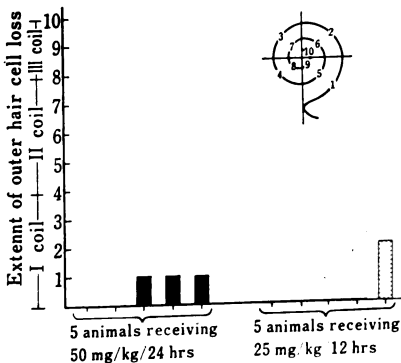


Fig. 4 Renal damage in animals receiving DKB by a single and two injections daily for 30 days

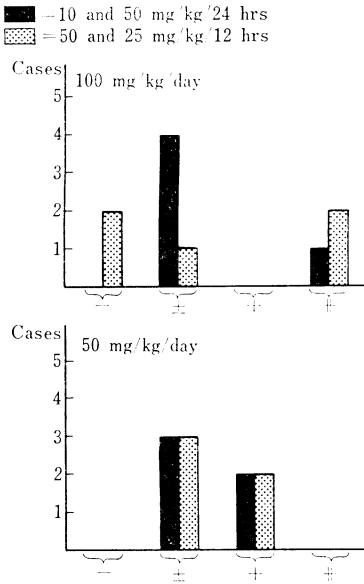


Fig. 5 Renal damage in animals receiving KM by a single and two injections daily for 30 days

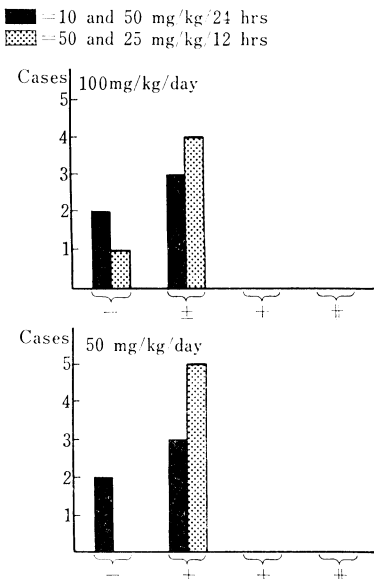
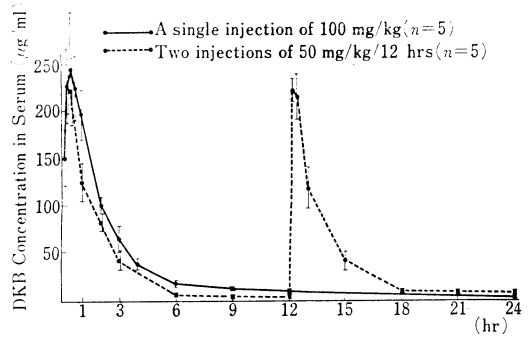


Fig. 6 Serum concentrations obtained at the indicated times after intramuscular injection of DKB



群よりも2分割投与群の方に多かったが、明らかな差異は認めなかった。また薬剤投与量を 100 mg/kg から 50 mg/kg にしても腎障害の程度は殆んど軽減せず、外有毛細細胞の障害にみられるような明らかな dose response は示さなかった。

3. DKB の血清中濃度 (Fig. 6)

DKB 100 mg/kg の1回投与と2分割投与による血清中濃度の推移をFig. 6 に示した。まず1回投与の推移をみると、筋注 30 分後に最高濃度に達し、その濃度は 246.28 ± 66.57 (S. D.) µg/ml であった。その後急速に低下し、12 時間後には 7.66 ± 2.60 µg/ml となり、24 時間後には 1.12 ± 0.76 µg/ml にすぎなかった。一方2分割投与では、注射 15 分後に 227.00 ± 32.25 µg/ml に達し、その後急速に低下し、12 時間後(2回目の注射直前)には 3.12 ± 1.14 µg/ml にすぎなかった。2回目の最高濃度も注射 15 分後にみられ、その濃度は 219.6 ± 12.66 µg/ml で初回注射の最高濃度との間に有意差を認めなかった。またその後の経過も初回注射後の経過とほぼ同一であった。また1回投与と2分割投与との間に最高濃度に有意差を認めなかった。

次に 24 時間までの Area Under the Curve (AUC) を比較すると、1回投与では 664.8 ± 52.7 µg/ml·hr であるのに対し、2分割投与では 860.9 ± 57.9 µg/ml·hr となり、1回投与よりも2分割投与の方が有意に大きかった (P < 0.01)。

III. 考 按

1. 聴器毒性について

アミノ配糖体薬剤の1日投与量を1回で投与した場合と分割投与した場合とで、聴器毒性の発現がどう変わるかについて検討した報告は現在まで臨床的にも実験的にもみられない。本実験では DKB および KM 投与群とも1回投与よりも分割投与の方が、内耳障害は軽度であっ

た。アミノ配糖体薬剤の聴器毒性の発現と薬剤の血清中濃度との関係については、その毒性は薬剤の最高血清中濃度に関係しているとの報告<sup>2-3)</sup>、最低濃度に関係しているとの報告<sup>6-7)</sup>、それに AUC に関係しているのではないかとの報告<sup>8-10)</sup>がみられ、薬剤の血中濃度の高さや、ある濃度での持続時間が聴器にどう影響するかについては現在まで明確にされていない。われわれは、これまでに急速静注と筋注との比較実験で、急速静注による薬剤の最高血清中濃度は筋注のそれよりも有意に高くなるにもかかわらず、薬剤の内耳移行や内耳障害には両投与間に差を認めず、薬剤の最高濃度や最低濃度と聴器毒性との間に関連性のみられないことを報告した<sup>11)</sup>。この際 AUC については急速静注と筋注との間に有意差がみられないため検討することはできなかった。本実験では1回投与と分割投与との間に最高血清中濃度には有意差はみられなかったが、AUC は1回投与よりも分割投与の方が有意に大きかった。しかしながら内耳障害は1回投与よりも分割投与の方が軽度であり、聴器毒性の発現と AUC との関連性を否定する成績が得られた。すなわち同一量のアミノ配糖体薬剤を投与方法を変えて投与した際の薬剤の血清中濃度と聴器毒性との関係は、薬剤の最高濃度、最低濃度、AUC などの1つが重要な因子になるのではなく、これらが複雑に関係しているのではないかと考えられた。

## 2. 腎毒性について

アミノ配糖体薬剤の分割投与による腎毒性に関しては、これまでに臨床のおよび実験的にいくつかの報告がみられるが、分割投与の方が腎障害が軽くなるという報告と、逆に強くなるという報告とがあり、その見解は一致していない。すなわち LABOVITZ ら (1974)<sup>12)</sup> は、臨床的に Gentamicin (GM) を8日~15日間筋注した場合、160mg を1日1回で投与したよりも60mg ないし80mg を1日3回投与した方が腎障害は軽度であると報告している。これに対して FRAME ら (1977)<sup>13)</sup> は家兎を用いた動物実験で、GM 7.5 mg/kg を3週間以上皮下注した場合に、1日1回の投与の方が、2.5 mg/kg を8時間ごとに1日3回投与したよりも腎障害は軽度であると報告している。また分割回数を多くしていくと、結局持続静注と同じような薬剤の血中動態を示すといわれており、持続静注と1回ないし分割投与との比較した報告もみられるが、持続静注の方が腎障害は起りやすいとの報告<sup>14)</sup>と、逆に持続静注の方が腎障害は起りにくいとの報告<sup>15)</sup>があり、この点に関しても見解は一致していない。本実験における1回投与群と分割投与群との間に腎病変の程度に明らかな差異を認めることはできず、本実験からはアミノ配糖体薬剤の1日の投与量を1回で投与した

場合と、分割投した場合とで腎毒性の発現に差があるかどうかの結論は得られなかった。腎毒性に関しては臨床的にも実験的にも、さらに多くの例数での検討が必要と思われる。

稿を終るにあたり、実験に際して御協力を戴いた明治製薬薬品開発研究所、仲由武実、鬼海庄一郎の両氏に感謝致します。なお本論文の要旨は、第27回内耳生化学研究会(1980年2月、宮崎)において発表した。

## 文 献

- 1) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 竹中正之, 尾股丈夫, 大内 仁, 齋藤武郎, 仲由武実, 鬼海庄一郎, 安部政弘: 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. *Chemotherapy* 28: 129~137, 1980
- 2) JAO, R. L. & G. G. JACKSON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. *J A M A* 189: 817~822, 1964
- 3) JACKSON, G. G.: Gentamicin, First International Symposium, Paris: p. 76, 1967
- 4) PINES, A.; H. RAAFAT & K. PLUCINSKI: Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections. *British Medical Journal* 2: 543~545, 1967
- 5) 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
- 6) LINE, D. H.; G. W. POOLE & P. M. WATERWORTH: Serum streptomycin levels and dizziness. *Tubercle Lond* 51: 76~81, 1970
- 7) NORDSTRÖM, L.; G. BANCK, S. BELFRAGE, I. JUHLIN, Ö JERNSTRÖM & N. G. TOREMALM: Prospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta path. microbiol. scand. Section B* 81, Suppl 241: 58~61, 1973
- 8) BANCK, G.; S. BELFRAGE, I. JUHLIN, L. NORDSTRÖM, Ö JERNSTRÖM & N. G. TOREMALM: Retrospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta path. microbiol. scand. section B* 81, Suppl 241: 54~57, 1973
- 9) LANCET EDITORIAL: Serum gentamicin. *Lancet* November 16: 1185, 1974
- 10) FEE, W. E. Jr.; V. VIERRA & G. R. LATHROP: Clinical evaluation of aminoglycoside toxicity: tobramycin versus gentamicin, a preliminary report. *J. Antimicrob. chemother.* 4 Suppl. A: 31~36, 1978
- 11) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 竹中正之, 尾股丈夫, 大内 仁, 齋藤武郎: アミノ配糖体薬剤の急速静注による聴器, 腎障害に関する実験的研究. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 83: 1482~1490, 1980
- 12) LABOVITY, E.; M. E. LEVISON, & D. KAYE:

- Single-dose daily gentamicin therapy in urinary tract infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6: 465~470, 1974
- 13) FRAME, P. T.; J. P. PHAIR, C. WATANAKUNAKORM & T. W. P.: Pharmacologic factors associated with gentamicin nephrotoxicity in rabbits. *J. Infect. Dis.* 135: 952~956, 1977
- 14) REINER, N. E.; D. D. BLOXHAM, W. L. THOMPSON: Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin given once daily or continuously in dogs. *J. Antimicrob. Chemother.* 4 Suppl. A: 85~101, 1978
- 15) BODY, G. P.; H-Y. CHANGE, C. V. RODRIGUEZ, & D. STEWART: Feasibility of administering aminoglycoside antibiotics by continuous intravenous infusion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8: 328~333, 1975

## OTOTOXICITY AND NEPHROTOXICITY OF AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS BY ONE AND TWO INJECTIONS DAILY IN RABBITS

IWAO OHTANI, KOHSEI OHTSUKI, TOHRU AIKAWA, YOUKO SATO, TAKEO OMATA,  
and JIN OUCHI

Department of Otorhinolaryngology, Fukushima Medical College

TAKEO SAITO

Department of Pathology, Tohoku Dental University

Ototoxicity and nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics (debekacin and kanamycin) by two injections daily were histopathologically compared with those by one injection daily using rabbits. Comparative evaluations were further made on the levels of the antibiotics in serum between the two different dosage.

(1) For the histopathological studies, DKB or KM were administered at two different doses of 100 and 50 mg/kg/day respectively by intramuscular injection.

These drugs were administered for 30 days one injection daily (100 and 50 mg/kg/24 hrs) and two injections daily every 12 hr (50 and 25 mg/kg/12 hrs).

At 10 days after the last injection, animals were sacrificed for histopathological examinations.

Inner ear damage was less in two injections daily group than in one injection daily group.

With respect to the renal damage, no significant difference was seen between the two groups.

(2) The serum concentrations of DKB were measured on time by intramuscular route at doses of 100 mg/kg by one injection and two injections daily. The peak serum concentrations of two injections daily group were a little less than those of one injection daily group but statistically no significant difference could be seen between those two groups. However the area under the curve (AUC) in one injection daily group was significant higher than those in two injections daily group ( $p < 0.01$ ).