# 呼吸器感染症に対する Tobramycin 90 mg 点滴静注法の臨床的検討

木島新司・福田 健・牧野荘平
独協医科大学アレルギー内科

(昭和 56 年 12 月 23 日受付)

10 名の呼吸器感染症患者に，Tobramycin (TOB) 90 mg を 1 日 2 回 1 時間かけて点滴静注し，その体内動態，臨床効果および安全性を検討した。TOB は 6～9 日間使用し，投与第 1 日と最終日に血中濃度を測定した。対象患者の平均年齢は 59 歳，平均体重は 48.5 kg，平均クレアチニンクリアランス ($C_{cr}$) は 77 ml/分であった。最高血中濃度 (peak) は，点滴終了時の 1 時間目にあり，第 1 日では 6.7±2.0 μg/ml(mean±S. D.)，最終日では 6.6±1.0 μg/ml であった。半減期 ($T_{1/2}$) は，第 1 日目では 2.3 時間，最終日では 2.8 時間であった。最終日の $T_{1/2}$ が若干延長しているのは，$C_{cr}$≦50 ml/分の 1 例の $T_{1/2}$ が最終日に著明な延長を示していたからである。$C_{cr}$>50 ml/分の 9 例に関しては，第 1 日と最終日の血中濃度曲線はよく一致しており，排泄遅延はみられなかった。one-compartment model で解析すると，点滴中の血中濃度実測値は予測値より高値で，その差は，点滴終了後に，第 1 日 0.8±1.8 μg/ml，最終日 0.6±1.1 μg/ml であった。点滴終了後の血中濃度実測値は予測値とかなり一致しており，前記の点を考慮に入れれば，one-compartment model による解析も臨床的には役立つと考えられた。臨床効果は，10 例中 6 例が有効，4 例がやや有効であった。最終日に，TOB の排泄遅延が 1 名にみられた他には副作用はみられなかった。腎機能が保たれている患者には，TOB 90 mg 1 日 2 回点滴静注法は安全に使用できると考えられるが，腎機能の低下している患者では，頻回な血中濃度の測定が必要であろう。

近年難治性感染症の増加に伴い，aminoglycoside 系抗生物質 (AGs) の使用頻度が増加している[1]。英米では経静脈的投与法が許可されており，それに基く体内動態の報告も多くみられるが[2,3]，日本においては筋注のみ許可されている。しかし，出血傾向のみられる患者や，筋肉の萎縮している患者など，経静脈的投与を必要とする場合が少なくない。一方，呼吸器感染症，とりわけ肺炎の死亡率は未だに高く[4]，特に担癌患者など，免疫機能が低下した患者の肺炎での死亡率は高い[5]ため，より有効な化学療法が求められている。今回われわれは，種々の呼吸器感染症に対し，AGs の一つである Tobramycin(TOB) を，通常量の 1.5 倍である 90 mg 点滴静注し，その体内動態，臨床効果および安全性を検討したので報告する。

## I. 対象および方法

(1) 対象は，昭和 55 年 11 月より昭和 56 年 5 月までに独協医科大学アレルギー内科に入院した呼吸器感染症をもつ患者 10 名，男性が 7 名，女性が 3 名であった。年齢は 30 歳より 73 歳，平均年齢は 59 歳であった。体重は 39 kg から 55 kg，平均体重は 48.5 kg であった。疾患の内訳は，肺炎が 4 名，肺炎と肺膿瘍の合併が 1 名，肺に基礎疾患をもつものの気道感染症 3 名，急性気管支炎 2 名であった。基礎疾患をもつものは 10 名中 8 名であった。

(2) TOB は 90 mg を生理食塩液 100 ml に溶解し，1 時間かけて 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 6 日から 9 日で，平均 7.6 日であった。投与第 1 日と最終投与日の朝の計 2 回，TOB の血中濃度測定のために採血を行なった。採血は点滴開始前，点滴開始後 0.5 時間，1 時間(即ち点滴終了時)，1.5 時間，2.5 時間，4.5 時間，8 時間の各時間に肘静脈より行なった。対象患者 10 名中 6 名は，何らかの β-lactam 系抗生物質との併用療法であった。また 2 名は癌に対し化学療法剤を使用していた。

(3) TOB 使用開始日より 2 日間，Creatinine clearance($C_{cr}$) を 24 時間法にて測定し，平均値を採用した。$C_{cr}$ は 49 ml/分より 135 ml/分で，平均 77 ml/分であった。

以上，対象患者の年齢，性，体重，診断名，基礎疾患名，投与日数，併用薬剤および $C_{cr}$ を Table 1 に示した。

(4) 血中濃度の測定は，*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Agar-well 法によった。培地は Bactoantibiotic medium(Difco)，pH 8.0 を用い，標準曲線作

製には Consera 血清を用いた。

（5） β-lactam 系抗生物質との併用療法を行なった患者においては，血中濃度測定のための採血を行ない，β-lactamase にて β-lactam 系抗生物質を分解させ，TOB のみの血中濃度を測定した。即ち，ABPC, CBPC, TAPC, PIPC を併用したものでは，Penicillinase(Sigma) を生理食塩水にて 1,000 U/ml の濃度に溶解し，検体の血清 1 ml につき 50 μl の割で加え，30 分間室温にて incubate して上述の Penicillin を分解させた。また CEZ を併用したものでは，cephalosporinase (Miles) を用い同様の操作を行なった。なお，予備実験にて，この条件下では，400 μg/ml の上記各抗生物質を完全に分解することを確認した。

（6） TOB の体内動態を one-compartment model にて解析した。第1日の血中濃度の排泄相に回帰直線を引き，1時間における理論上の血中濃度を求める。また同時に，排泄速度恒数（$K_{el}$）を直線の傾きより求める。次に，式

$$C_T=\frac{R_{inf}}{V_d\cdot K_{el}}(1-e^{-K_{el}\cdot T})^{6)}$$

に代入して分布容量（$V_d$）を求める。ここで $C_T$ は点滴開始後 $T$ 時間における血中濃度，$R_{inf}$ は点滴静注速度，$T=1$ である。求められた $V_d$ を患者の平均体重で割れば体重 1 kg 当りの分布容量が算出される。次に式

$$\frac{\bar{K}_{el}}{K_{el}}=1-f_u\left(1-\frac{\bar{C}_{cr}}{C_{cr}}\right)^{7)}$$

に代入して $C_{cr}$=100 ml/分のときの $K_{el}$ を求める。$f_u$ は尿中未変化体排泄率で，$f_u$=0.9 とした[8]。$\bar{K}_{el}$ および $\bar{C}_{cr}$ は，患者の平均排泄速度恒数および平均クレアチニンクリアランスであり，$\bar{K}_{el}$ は前述の回帰直線の傾きより求める。$C_{cr}$=100 を代入すると，$C_{cr}$=100 ml/分のときの $K_{el}$ が求められる。こうして求められた $C_{cr}$=100 ml/分のときの $K_{el}$ と，各々の患者の $C_{cr}$ を上式に代入すると，逆に各患者の理論上の $K_{el}$ が求められる。これと患者の体重より，第1投目の各時間における各患者の血中濃度予測値が求められる。用いる式は，点滴中においては，

$$C_T=\frac{R_{inf}}{V_d\cdot K_{el}}(1-e^{-K_{el}\cdot T})$$

であり，点滴後においては，

$$C_T=\frac{R_{inf}}{V_d\cdot K_{el}}(1-e^{-K_{el}})\,e^{-K_{el}(T-1)}$$

である[6]。また，最終日の血中濃度は，すでにくり返し投与により steady-state に達しているものとすると，

Table 1 Subjects treated with TOB

| Case | Name | Age | Sex | B. W.* (kg) | Diagnosis | Underlying disease | Administration | | Combined therapy with | $C_{cr}$**** (ml/min.) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Daily dose (mg×time) | Duration (day) | | |
| 1 | E. S. | 60 | F | 53 | Acute bronchitis | (−) | 90×2 | 6 | ABPC 4 g/day | 63 |
| 2 | C. H. | 73 | M | 39 | Pneumonia | Lung cancer | 90×2 | 9 | (−) | 49 |
| 3 | K. K. | 55 | M | 55 | Pneumonia | Pulmonary emphysema | 90×2 | 8 | (−) | 73 |
| 4 | T. I. | 64 | M | 41 | Acute bronchitis | Encephalomyelitis | 90×2 | 8 | Prednisolone 20 mg/day | 88 |
| 5 | Y. S. | 39 | M | 49 | R. T. I.** | D. P. B.*** | 90×2 | 9 | CBPC 10 g/day Prednisolone 10 mg/day | 106 |
| 6 | K. N. | 73 | M | 45 | R. T. I. | Pulmonary emphysema Bladder tumor | 90×2 | 7 | TAPC 1.5 g/day Thiotepa 50 mg/3 w | 63 |
| 7 | H. A. | 58 | F | 55 | Pneumonia Lung abscess | Bronchial asthma | 90×2 | 7 | CEZ 2 g/day Prednisolone 5 mg/day | 64 |
| 8 | M. O. | 52 | M | 45 | R. T. I. | D. P. B. | 90×2 | 8 | PIPC 4 g/day Prednisolone 7.5 mg/day | 69 |
| 9 | T. Y. | 73 | M | 53 | Pneumonia | Prostatic cancer | 90×2 | 7 | Fosfesterol 300 mg/day | 63 |
| 10 | Y. K. | 30 | F | 50 | Pneumonia | (−) | 90×2 | 7 | CBPC 4 g/day | 135 |
| Mean | | 59 | | 48.5 | | | | | | 77 |

B. W.* : Body weight
R. T. I.** : Respiratory tract infection
D. P. B.*** : Diffuse panbronchiolitis
$C_{cr}$.**** : Creatinine clearance

$$C_{max}=\frac{90\cdot(1-e^{-K_{el}})}{V_d\cdot K_{el}\cdot(1-e^{-11\cdot K_{el}})}$$

$$C_{min}=\frac{90\cdot(1-e^{-K_{el}})\,e^{-11\cdot K_{el}}}{V_d\cdot K_{el}\cdot(1-e^{-11\cdot K_{el}})}$$

$$C_T=C_{max}\cdot e^{-K_{el}(T-1)}$$

で求められる。ここで，$C_{max}$は最高血中濃度，$C_{min}$は最低血中濃度である。これより各々の時間の血中濃度予測値を求め，これと実測値の比較を行なった。

（7） 臨床効果判定基準は，第 27 回日本化学療法学会総会(1979)，シンポジウムI，呼吸器感染症の効果判定基準[9]を中心に，松本[10]，平賀[11]の判定基準も参考にして，総合的に判定した。効果判定のために，体温は毎日 4 回，咳嗽，喀痰量および性状，呼吸困難，ラ音は毎日，胸部X線写真，白血球数，CRP，血沈および喀痰培養は使用前および使用後にチェックした。咳嗽は，(−)なし，(±)わずかにある，(+)1 日中あり，(卄)睡眠を妨げられる程度，の 4 段階に分けた。喀痰量は，(−)なし，(+) 10 ml/day 未満，(卄) 10 ml/day 以上 50 ml/day 未満，(卅)50 ml/day 以上 100 ml/day 未満，(卌) 100 ml/day 以上の 5 段階に分けた。喀痰性状は，(M)粘性，(MP)粘膿性，(P)膿性に分けた。呼吸困難は，(−) なし，(±) 労作時に感じる，(+) 安静時にも感じる，(卄) 起坐呼吸の 4 段階に分けた。ラ音は，(−)なし，(±)わずかに聞かれる，(+)はっきり聞かれるの 3 段階に分けた。胸部X線写真は，平賀に従い 10 段階に分け，3 段階以上改善を著明改善，2 段階改善を中等度改善，1 段階改善を軽度改善とした[11]。喀痰細菌培養結果が(+)のものは，有意な原因菌とみなさなかった。

（8） 使用前後にて，ヘモグロビン，ヘマトクリッ

Table 2 Serum concentration of TOB with 90 mg intravenous drip infusion for 1 hr.

（a） First day

| Case | Serum concentration (μg/ml) at hours | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2.5 | 4.5 | 8 |
| 1 | 0 | — | 7.5 | 4.8 | 3.0 | — | 0.8 |
| 2 | 0 | 2.0 | 8.6 | 4.9 | 2.6 | 1.4 | 0.7 |
| 3 | 0 | 4.8 | 7.1 | 4.8 | 4.3 | 1.7 | 1.1 |
| 4 | 0.3 | 6.1 | 7.6 | 5.2 | 4.7 | 1.7 | 0.8 |
| 5 | 0 | 1.1 | 2.8 | 2.4 | 2.2 | 1.1 | 0.3 |
| 6 | 0 | 5.9 | 6.1 | 5.3 | 4.7 | 2.7 | 1.2 |
| 7 | 0 | 6.8 | 8.0 | 7.3 | 4.5 | 2.6 | 0.9 |
| 8 | 0 | 0.7 | 9.7 | 5.4 | 3.1 | 1.8 | 0.7 |
| 9 | 0 | 3.2 | 5.4 | 4.5 | 3.9 | 2.4 | — |
| 10 | 0 | 2.8 | 3.9 | 2.5 | 2.9 | 1.3 | 0.3 |
| Mean ±S.D. | 0.03 ±0.1 | 4.4 ±2.0 | 6.7 ±2.0 | 4.7 ±1.3 | 3.5 ±1.0 | 1.9 ±0.6 | 0.8 ±0.3 |

（b） Last day

| Case | Serum concentration (μg/ml) at hours | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2.5 | 4.5 | 8 |
| 1 | 0 | 6.3 | 8.1 | 5.7 | — | 1.9 | 0.8 |
| 2 | 1.5 | 4.6 | 7.5 | 6.5 | 6.5 | 4.9 | 3.5 |
| 3 | 0.5 | 3.6 | 6.8 | 4.6 | 3.1 | 1.8 | 1.0 |
| 4 | 0 | 4.6 | 7.6 | 6.0 | 3.2 | 2.0 | 0.7 |
| 5 | 0.3 | 2.4 | 4.7 | 4.5 | 3.3 | 1.3 | 0.3 |
| 6 | 0.6 | 5.8 | 6.2 | 5.0 | 3.6 | 1.9 | 0.7 |
| 7 | 0.2 | 5.5 | 7.5 | 4.7 | 3.3 | 1.6 | 0.6 |
| 8 | 0 | 3.6 | 6.5 | 4.0 | 2.7 | 1.7 | 0.7 |
| 9 | 1.0 | 4.8 | 5.6 | 4.9 | 3.5 | 3.1 | 2.0 |
| 10 | 0.3 | 4.4 | 5.7 | 3.1 | 1.8 | 1.1 | 0.3 |
| Mean ±S D | 0.4 ±0.5 | 4.6 ±1.1 | 6.6 ±1.0 | 4.9 ±0.9 | 3.4 ±1.2 | 2.1 ±1.1 | 1.1 ±0.9 |

ト，赤血球数，血小板数，S-GOT, S-GPT，アルカリ・フォスファターゼ，BUN，血清クレアチニン，血清 $\beta_2$-ミクログロブリンを測定した。尿中 $\beta_2$-ミクログロブリンは毎日測定した。$\beta_2$-ミクログロブリンは，$\beta_2$-マイクロテスト(シオノギ)を用い測定した。

## II. 結　　果

(1) Table 2 は第1日と最終日における各患者の血中 TOB 濃度を示している。第1日における Case 1 の 0.5 時間と 4.5 時間，Case 9 の 8 時間，および最終日における Case 1 の 2.5 時間の血中濃度は測定していない。第1日の Case 4 の前値が 0.3 μg/ml を示しているのは，3日前に筋注した SM がいまだに血中に残っていたものと思われる。血中濃度の peak は，点滴終了時の1時間にあり，第1日では 6.7±2.0 μg/ml (mean±S.D.)，最終日では 6.6±1.0 μg/ml であった。8時間では，第1日 0.8±0.3 μg/ml，最終日 1.1±0.9 μg/ml まで低下していた。最高血中濃度 (peak) が 10 μg/ml を超えたものはなく，また，点滴前の血中濃度 (trough) が 2 μg/ml を超えたものもなかった。

(2) Fig. 1 は，得られた血中濃度の経時的変化をグラフにし，mean±S.D. で表わしたものである。点滴前の血中濃度のみ，第1日と最終日で有意差を認めた ($P<0.05$, t-検定) が，その他の時間にては有意な差は認められなかった。半減期 ($T_{1/2}$) は第1日 2.3 時間，最終日 2.8 時間であり，最終日には若干の延長をみた。

(3) Fig. 2 は，TOB の血中濃度の経時的変化を，$C_{cr}$ により分けて描いたものである。Fig. 2(a) は $C_{cr}>80$ ml/分，Fig. 2(b) は $50<C_{cr}\leqq 80$ ml/分，Fig. 2(c) は $C_{cr}\leqq 50$ ml/分の患者の血中濃度を示している。$C_{cr}>80$ ml/分の群の血中濃度の peak は，第1日 4.8±2.1 μg/ml (mean±S.D.)，最終日は 6.0±1.2 μg/ml であった。$T_{1/2}$ は第1日 2.1 時間，最終日 1.9 時間であった。$50<C_{cr}\leqq 80$ ml/分の群の peak は，第1日 7.3±1.4 μg/ml，最終日 6.8±0.8 μg/ml であった。$T_{1/2}$ は第1日 2.5 時間，最終日 2.6 時間であった。$C_{cr}\leqq 50$ ml/分以下の1名においては，peak は第1日 8.6 μg/ml，最終日 7.5 μg/ml であった。$T_{1/2}$ は第1日 2.1 時間，最終日 6.0 時間と著明な延長をみた。$C_{cr}>50$ ml/分の患者においては，第1日と最終日の血中濃度の曲線はよく一致していた。

(4) Fig. 1 より求められた $K_{el}=0.299$/hr., $V_d=0.28$ l/kg であった。これより $C_{cr}=100$ ml/分のときの

Fig. 1 Serum concentrations of TOB with 90 mg intravenous drip infusion for 1 hr.

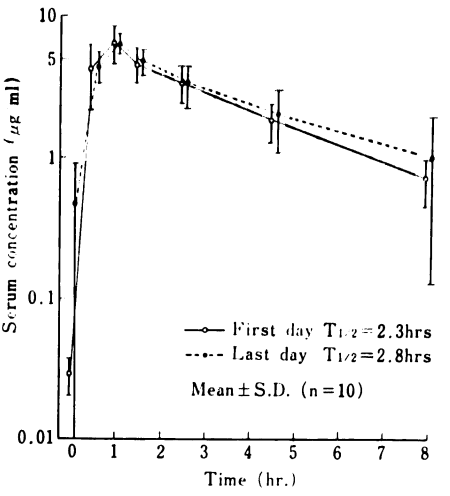



Fig. 2 Serum concentration of TOB divided by $C_{cr}$. (a : $C_{cr}>80$ ml/min. b : 50 ml/min. $<C_{cr}\leqq 80$ ml/min. c : $C_{cr}\leqq 50$ ml/min).

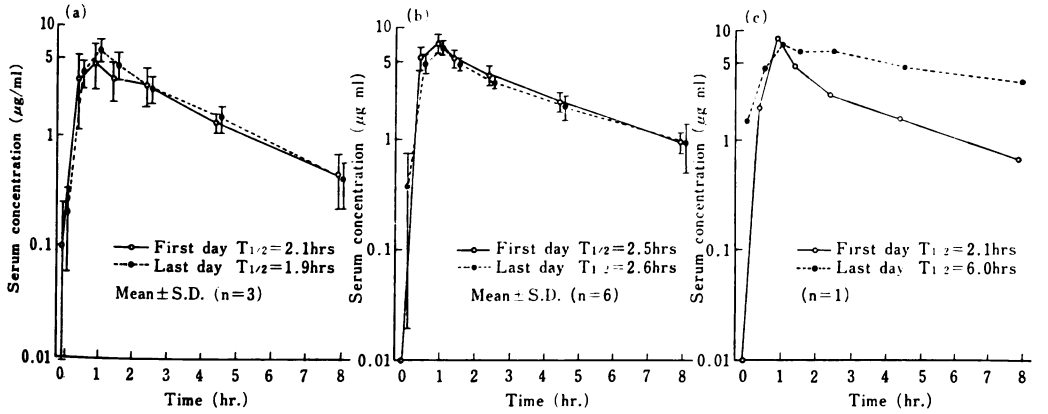


Table 3 Clinical effects of TOB

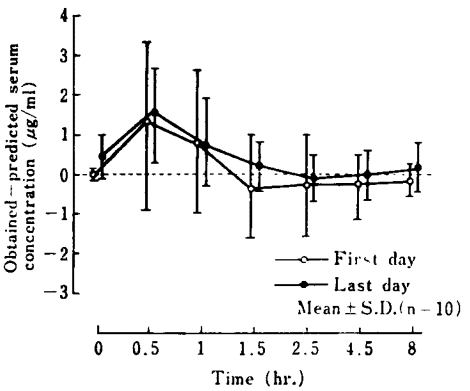
| Case | Diagnosis | | Fever | Cough | Sputum amount | Sputum character | Dyspnea | Rales | Chest X-ray | WBC ($mm^{-3}$) | CRP | ESR ($hr.^{-1}$) | Isolated organism(sputum) | $PaO_2$ (mmHg) (room air) | Effect Bacterial | Effect Clinical | Side effect |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Acute bronchitis | Before | 37.8 | + | − | | − | − | No changes | 5,900 | ## | 94 | Normal flora | N.D. | Unvaluable | Fair | — |
| | | After | — | − | − | | − | − | | 4,900 | + | 93 | N.D. | | | | |
| 2 | Pneumonia | Before | 38.0 | + | + | Bloody | ± | + | Moderately improved | 4,900 | ### | 30 | Normal flora | 50($O_2$ 5l) | Unvaluable | Good | — |
| | | After | — | − | − | M.** | − | − | | 4,300 | ## | 21 | Normal flora | 162($O_2$ 4l) | | | |
| 3 | Pneumonia | Before | — | + | + | P.* | − | + | Moderately improved | 4,900 | + | 30 | *S. pneumoniae* (##) | 70 | Good | Good | — |
| | | After | — | − | − | M. | − | + | | 4,300 | − | 18 | Normal flora | 71 | | | |
| 4 | Acute bronchitis | Before | 37.4 | ## | ### | P. | ± | + | No changes | 10,200 | + | 53 | *E. coli* (##)<br>*Klebsiella* (##) | 118($O_2$ 2.5l) | Replaced | Fair | — |
| | | After | — | + | + | M.P.*** | − | ± | | 11,500 | + | 35 | *P. aeruginosa* (##) | 95($O_2$ 1l) | | | |
| 5 | RTI | Before | 37.2 | + | ### | P. | + | + | No changes | 14,100 | + | 12 | *H. influenzae* (###)<br>*P. aeruginosa* (###) | 41 | Reduced | Good | — |
| | | After | — | + | ## | M.P. | − | + | | 8,700 | − | 4 | *P. aeruginosa* (+) | 54 | | | |
| 6 | RTI | Before | — | + | ## | M.P. | − | + | No changes | 3,100 | + | 33 | *Serratia* (+) | 52 | Unvaluable | Fair | — |
| | | After | — | ± | ## | M. | − | + | | 2,800 | + | 20 | Normal flora | 68 | | | |
| 7 | Pneumonia<br>Lung abscess | Before | — | ± | + | M. | − | − | Moderately improved | 8,000 | + | 50 | *Enterobacter* (##) | N.D. | Good | Good | — |
| | | After | — | ± | + | M. | − | − | | 4,900 | − | 15 | Normal flora | | | | |
| 8 | RTI | Before | 37.6 | ## | ### | P. | + | + | No changes | 7,700 | ## | 58 | *P. aeruginosa* (##) | 51 | Poor | Fair | — |
| | | After | — | ± | ### | M.P. | ± | + | | 6,600 | − | 45 | *P. aeruginosa* (##) | 55 | | | |
| 9 | Pneumonia | Before | − | + | ## | M.P. | + | + | Markedly improved | 9,500 | N. | 55 | GNR (+) | N.D. | Unvaluable | Good | — |
| | | After | − | ± | + | M.P. | − | ± | | 8,200 | D. | 65 | Normal flora | | | | |
| 10 | Pneumonia | Before | 37.4 | + | + | M.P. | ± | − | Moderately improved | 9,900 | + | 53 | *H. influenzae* (###) | N.D. | Good | Good | — |
| | | After | — | ± | − | | − | − | | 6,300 | − | 16 | Normal flora | | | | |

P.* : Purulent
M.** : Mucous
M.P.*** : Mucopurulent

$K_{el}$=0.376/hr であり，$T_{1/2}$=1.84 時間であった。これらより前述の式を用いて血中濃度の予測値を求めた。

（5） Fig. 3 は，血中濃度の実測値と予測値との差を表わしたものである。(実測値－予測値)は，点滴前，点滴開始後 0.5 時間，1時間，1.5 時間，2.5 時間，4.5 時間，8時間の各時間において，第1日では，0±0.1 μg/ml(mean±S.D.)，1.2±2.1 μg/ml，0.8±1.8 μg/ml，−0.3±1.3 μg/ml，−0.3±1.2 μg/ml，−0.3±0.8 μg/ml，−0.1±0.4 μg/ml であった。また最終日においては，各々の時間において，0.1±0.3 μg/ml，1.2±1.2 μg/ml，0.5±1.1 μg/ml，−0.4±0.7 μg/ml，−0.5±0.6 μg/ml，−0.2±0.6 μg/ml，−0.2±0.6 μg/ml，であった。

Fig. 3 Differences between obtained and predicted serum concentration of TOB under the condition of one-compartment model, $f_u$=0.9 and $V_d$=0.28 l/kg




（6） Table 3 に臨床効果を示した。臨床的には，有効6名，やや有効4名，有効率 60% であった。細菌学的には，有効3名，減少1名，菌交代1名，無効1名，判定不能4名，であった。臨床所見上副作用は認められなかった。

（7） Fig. 4 は，TOB 使用前後における各検査 data を表わしたものである。最終日に TOB の排泄遅延をみた Case 2 において，血清 $\beta_2$-ミクログロブリン濃度が，3.6 mg/l より 4.5 mg/l に上昇していた。その他には著明な変化はみられなかった。Case 2 の血清クレアチニン値は，前後とも 1.1 mg/dl であった。アルカリ・フォスファターゼの異常高値は Case 9 で，これは前立腺癌の骨転移によるものである。ただし Case 2, 3, 6 は赤血球を算定しなかった。

（8） Fig. 5 は，Case 9 を除く尿中 $\beta_2$-ミクログロブリン排泄量を表わしたものである。1日尿中排泄量は，0.03 mg/day 程度のものから，3 mg/day 以上のものまでみられた。TOB 排泄の遅延を示した Case 2 に

Fig. 4 Laboratory data before and after treatment with TOB

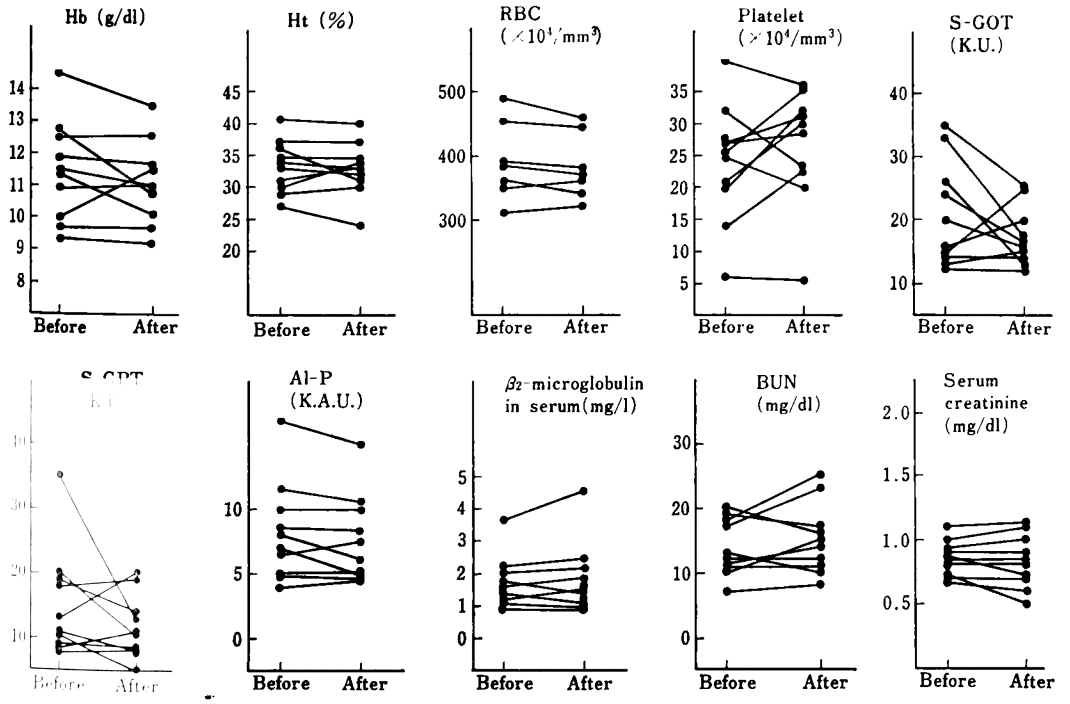
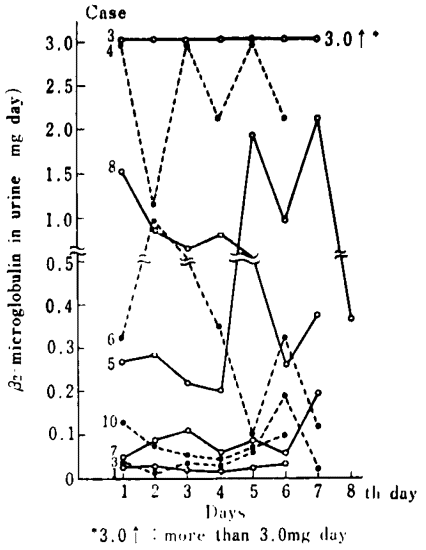


Fig. 5 Daily urinary secretion of $\beta_2$-microglobulin




おいては，常に 3 mg/day 以上の排泄をみた。しかし，最終日において TOB の排泄遅延をみなかった例においても，かなりの量の $\beta_2$-ミクログロブリン排泄を認めたものも存在した。

## III. 考　　察

呼吸器感染症は，国民死亡原因の重要な位置を占め，特に老年者および担癌患者において重要である[4,5]。起因菌についてもその変遷がいわれており，中川は，肺炎の原因菌として，1969 年以後 *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, *P. aeruginosa* などグラム陰性桿菌の増加を示し[12]，真下も同様のことを示している[13]。また，近年注目されているびまん性汎細気管支炎においては，*P. aeruginosa* の感染が必発であることも知られている[14]。一方，斉藤らにより，最近の AGs の使用増加が示され[1]，また，藤井も全国統計により，GM, DKB, AMK など抗緑膿菌 AGs の使用増加を示している[15]。そしてこの現象は起炎菌の変遷と関係があると思われる。AGs は，その抗菌力の強さの反面，治療域血中濃度が狭く，特に腎毒性および聴器毒性のために注意して使用されるべきである[16]。AGs の腎・聴器毒性は，最高血中濃度（peak）が 10～12 μg/ml 以上になると出現しやすいといわれており[8)17)18)]，また，最低血中濃度（trough）が 2 μg/ml 以上になると出現しやすいともいわれている[19]。しかし，Rubenis[20] や西野[21]の *in vitro* の実験により，GM においては，菌と GM の接触時間よりも，濃度依存性に殺菌効果が得られることが示されている。そこでわれわれは，今後いっそう使用量の増加が考えられ，また，副作用なしに治療効果の高い投与法の求められている AGs の一つである TOB を，90 mg 点滴静注し，その血中濃度，臨床効果および副作用を検討した。

TOB の経静脈的投与法に関しては，すでにいくつかの報告がみられている。斉藤は，健康者に 60 mg を 1 時間で点滴静注し，peak 5.0±0.8 μg/ml, $T_{1/2}$ 44 分を得ており，血中濃度曲線は筋注と類似のパターンをとると結論している[22]。島田らは 1 mg/kg を老年者に 1 時間で点滴静注し，peak 4.5±0.6 μg/ml, $T_{1/2}$ 164 分であったと報告している[23]。Lode らによれば，健康人に 1 mg/kg を 1 時間かけて点滴静注し，peak は 4.86±0.90 μg/ml であったとしている[2]。われわれは 90 mg を一様に点滴静注しており，これは 1.6～2.3 mg/kg になる。われわれの得られた peak が，第 1 日 6.7±2.0 μg/ml，最終日 6.6±1.0 μg/ml とやや高めなのは，体重 1 kg 当りの投与量の違いによるものと考えられる。しかし，peak が 10 μg/ml 以上，または trough が 2 μg/ml 以上のものはみられなかった。一方，$T_{1/2}$ は，われわれの結果では第 1 日において 138 分であり，島田らの老年者における 164 分より若干短いが，斉藤の健康者における 44 分より長い。この違いは，おそらく $C_{cr}$ の違いによると思われる。島田らの対象の $C_{cr}$ は平均 57 ml/分であり，われわれの対象の $C_{cr}$ は平均 77 ml/分である。斉藤の報告には明記されていないが，対象が若干健康者であるので，おそらくこれらより高い $C_{cr}$ 値を示すものと思われる。

次にわれわれは，$C_{cr}$ により 3 群に分けて血中濃度曲線を描いてみた。peak は，$C_{cr}$ 値が高いほど低く，$C_{cr}$ 値が低いほど高くなり，$T_{1/2}$ は逆に，$C_{cr}$ 値が高いほど短い傾向がみられた。これは斉藤らの結果[24]と同じである。$C_{cr}$>50 ml/分以上の群においては，第 1 日と最終日の血中濃度曲線は非常によく一致していた。即ち，この程度までの腎機能であれば，1 回 90 mg 1 日 2 回投与では蓄積もみられず，安全に使用できるのではないかと思われる。しかし $C_{cr}$≦50 ml/分の 1 例においては，peak は 10 μg/ml 以下，かつ trough は 2 μg/ml 以下であったが，最終日において著明な排泄の遅延を認めた。これは裏返せば，TOB 使用にて腎機能の悪化がもたらされたと考えるべきで，Schentag[25] らのいうように，腎障害は必ずしも血中濃度のみでは予測できず，腎組織内の薬物濃度が大きな要因なのかもしれない。われわれの対象中，排泄の遅延をみた Case 2 は，TOB 使用前後とも血清クレアチニン値は 1.1 mg/dl であり，BUN も著変がみられなかった。Culter らは，血清クレアチニン値より GM の投与量を計算することを提案している[26]が，やはり投与量は斉藤ら[24]の指摘ど

おり，$C_{cr}$ 値および体重より算出されるべきであろう。

AGs の体内動態は，two-compartment model に従うことが報告されているが[28]，これによる解析は大変煩雑である。そこでわれわれは，one-compartment model にて解析して，どれだけ臨床的に利用しうるか検討した。one-compartment model にて解析すると，点滴開始後，0.5 時間および 1 時間において，実測値が予測値より高く，それ以後の時間においては，実測値は予測値とかなりよく一致していた。これは，0.5 時間および 1 時間においては，TOB の peripheral compartment への拡散が不充分のために，central compartment 内の濃度が高くなっていると理解される。peripheral compartment への拡散が充分行なわれた時点においては，両 compartment 内の濃度はほぼ同一になるために，one-compartment model で扱っても誤差はあまり生じないと考えられる。ゆえに，peripheral compartment への拡散が充分行なわれる以前においての，実測値と予測値との違いの程度を考慮に入れておけば，one-compartment model にて解析した予測値も充分役立つと思われた。予測値が実測値とかなり一致することは，山作らによっても報告されており[27]，Dvorchik らも同様のことを述べている[29]。しかし，Ramies らは，腎機能低下患者においては，$C_{cr}$ が GM の血中濃度予測のよい指標とはなり難いことを報告しており，頻回な血中濃度の測定を勧めている[29]。Barza らも同様のことを述べている[30]。血中濃度の測定法としては，従来より Bioassay 法が主流であったが，これは測定に時間を要し，血中濃度をモニターしながら投与量を決定するのには不適である。これからは，迅速な測定法として，酵素抗体法[31]や高速液体クロマトグラフィー法[32]が広く用いられることになろう。

今回のわれわれの治療成績は，TOB 単独療法のものでは 4 例中 3 例が有効（有効率 75%），何らかの β-lactam 系抗生物質との併用療法を行なったものは 6 例中 3 例が有効（有効率 50%）で，合わせると 10 例中 6 例が有効（有効率 60%）であった。TOB を点滴静注法にて呼吸器感染症に使用した報告は他にいくつか見られる。斉藤らによれば，TOB 60 mg を 1 日 3 回点滴静注し，有効率は 66.7% であった[33]。伊藤によれば，90 mg を 1 日 2 回点滴静注し，有効率は 70% であり[34]，平賀らは，*P. aeruginosa* による慢性呼吸器感染症に，1 日 180～240 mg を点滴静注し，有効率は 46.7% だったとしている[11]。また厚井らによれば，TOB+PCs+CEPs の併用療法にて，肺炎には 4 例全例に有効だったとしている[35]。AGs の点滴静注法が，筋注法にどれだけ優るものなのか，また大量投与が，通常量投与に比べてどれだけ臨床効果的に優れているのか，そして副作用の点はどうなのか，に関しては，これからまだ症例を増やし検討していかねばならないと考える。

今回，副作用は，TOB の排泄遅延をみた 1 例において，血清 $\beta_2$-ミクログロブリンが 3.5 mg/l より 4.5 mg/l に上昇した他には著明なものはみられなかった。TOB 90 mg 点滴静注は，腎機能が保たれていれば安全に使用できると考えられた。点滴静注と筋注の副作用の差について，大谷らは，動物実験上では 1 時間の点滴静注と筋注は副作用に差はないと述べているが[36]，なお検討が必要であろう。

近年 $\beta_2$-ミクログロブリンが radioimmunoassay により測定できるようになった。高杉らは，尿中 $\beta_2$-ミクログロブリンは尿細管障害の検出に適しているとしており[37]，Schentag らは，血清クレアチニンの上昇に先立って尿中 $\beta_2$-ミクログロブリンが上昇すると述べている[38]。われわれの症例においては，TOB 排泄遅延をきたした Case 2 は，尿中 $\beta_2$-ミクログロブリンが常に 3.0 mg/day 以上であったが，尿中 $\beta_2$-ミクログロブリンが高くとも TOB の排泄遅延をみなかった症例もあった。これは，投与日数が短いために腎機能障害をきたさずにすんだとも考えられる。$\beta_2$-ミクログロブリンは種々の状態にて増加することが知られているが[39]，AGs 投与において，充分注意をはらうべき患者を知るために役立つように思われた。

最後に，TOB の血中濃度と，$\beta_2$-ミクログロブリンの測定に甚大な御協力を下さった塩野義製薬研究所の方々に深謝する。

なお，本論文の要旨は，第 28 回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表した。

## 文　献

1) 斎藤　厚，重野芳輝，中富昌夫，広田正毅，那須勝，原　耕平，清水龍夫：長崎大学附属病院における最近 6 年間の抗生剤使用情況。Chemotherapy 28：1201～1206，1980
2) Lode, H.; B. Kemmelich & P. Koeppe: Comparative clinical pharmacology of gentamicin, sisomicin and tobramycin. Antimicr. Agents & Chemoth. 8：396～401，1975
3) Gillet, A. P.; R. H. Falk, J. Andlews, R. Wise & V. Milikan: Rapid intravenous injection of tobramycin: suggested dosage schedule and concentration in serum. J. Infect. Dis. 134(supp.)：110～113，1976
4) 浦山京子，島田　馨，稲松孝思：老年者の感染症。日本臨床 39：593～596，1981
5) 前沢　祥，大平貞雄，佐久間正義，松岡　茂，入野田侑宏，横山正和，涌井　昭，渡部一弘，斎藤達雄：癌化学療法下における感染症の臨床的研

究。Chemotherapy 29：902～918, 1981
6) 石崎高志：薬物投与設計理論のベッドサイドへの応用 (1)。治療 59：2171～2178, 1977
7) Giusti, D. L. & W. L. Hayton : Dosage regimen adjustment in renal impairment. Drug Intell. & Clin. Pharm. 7：382～387, 1973
8) Jackson, E. A. & D. C. Mc Leod : Pharmacokinetics and dosing of antimicrobial agents in renal impairment, part 1. Amer. J. Hosp. Pharm. 31：36～52, 1974
9) 塩田憲三，斎藤 玲，三木文雄，原 耕平，可部順三郎：第 28 回日本化学療法学会総会 (1980) シンポジウムII，呼吸器感染症の効果判定基準。Chemotherapy 28：1414～1426, 1980
10) 松本慶蔵，斎藤 玲，横山紘一，楠 正，小里芳顕：細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究。臨床薬理 8：155～168, 1977
11) 平賀洋明，菊地弘毅，中橋 勝：緑膿菌による難治性慢性呼吸器感染症に対する tobramycin の点滴静注法の臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 34：1244～1254, 1981
12) 中川圭一：第 20 回日本化学療法学会東日本支部総会，急性肺炎の臨床。Chemotherapy 22：198～201, 1974
13) 真下啓明編：肺炎のすべて，細菌性肺炎の変貌 (真下啓明)。119～127 頁，南江堂，1976
14) 本間日臣：びまん性汎細気管支炎 (びまん性呼吸細気管支炎)。日本内科学会雑誌 65：645～659, 1976
15) 藤井良知：化学療法剤使用の現況。最新医学 32：1439～1445, 1977
16) 上田 泰，真下啓明編：今日の化学療法，アミノ配糖体系抗生剤 (上田 泰)。310～338 頁，ライフ・サイエンス，1980
17) Hewitt, W. L.: Refrections on the clinical pharmacology of gentamicin. Acta. Pathol. Microbiol. Scand. (B) 81(Suppl. 241)：151～156, 1973
18) 大越正秋：アミノグリコシド系抗生物質の現況。最新医学 34：1487～1494, 1979
19) Dahlgren, J. D.; E. T. Anderson & W. L. Hewitt : Gentamicin blood levels : a guide to nephrotoxicity. Antimicr. Agents & Chemoth. 8：58～62, 1975
20) Rubenis, M.; V. M. Kozij & G. G. Jackson : Labolatory studies on gentamicin. Antimicr. Agents & Chemoth. 3：153～156, 1963
21) 西野武志：化学療法剤の投与法に関する基礎的研究。最新医学 32：1491～1496, 1977
22) 斎藤 玲：Tobramycin 点滴静注時の体内動態。Jap. J. Antibiotics 33：989～993, 1980
23) 島田 馨，稲松孝思，浦山京子：老年者における Cefalothin, cefamandole, 6059-S, tobramycin の薬動力学的検討。最新医学 36：1006～1012, 1981
24) 斎藤 篤，山路武久：腎不全における抗生剤療法——薬動力学的解析による投与方法開発の試み——。最新医学 32：1505～1509, 1977
25) Schentag, J. J.; T. J. Cumbo, W. J. Jusko & M. E. Plaut : Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. JAMA 240：2067～2069, 1978
26) Culter, R. E.; A. M. Gyselynck, W. P. Fleet & A. W. Forrey : Correlation of serum cleatinine concentration and gentamicin half-life. JAMA 219：1037～1041, 1972
27) 山作房之輔，鈴木康稔：アミノ配糖体系抗生剤の薬動力学的研究 1, Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin について。Chemotherapy 29：583～588, 1981
28) Dvorchik, B. H. & E. S. Vesell : Significance of error associated with use of the one-compartment formula to calculate clearance of thirty-eight drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 23：617～623, 1978
29) Ramies, H.; G. Hitzenberger, I. Jaschek & W. Graninger : Ist die endogene Kreatinin-Clearance eine geeignete Basis fur die Berechnung von Eliminatiomshalbwertszeiten des Gentamicins? Dtsch. Med. Wsch. 105：1650 1654, 1980
30) Barza, M.; R. B. Brown, D. Shen, M. Gibaldi & L. Weinstein : Predictability of blood levels of gentamicin in man. J. Infect. Dis. 132：165～174, 1975
31) Wills, P. J. & R. Wise : Rapid, simple enzyme immunoassay for gentamicin. Antimicr. Agents & Chemoth. 16：40～42：1979
32) 林 康之，西園時 克：体液内濃度測定における高速液体クロマトグラフィーおよび酵素抗体法の応用。日本臨床 39：115～120, 1981
33) 斎藤 玲，菊入 剛，富沢磨須美，氏家 昭，木下与四男：Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 34：1255～1262, 1981
34) 伊藤亜司：呼吸器科領域感染症に対する Tobramycin 点滴静注の使用経験。基礎と臨床 15：3731～3742, 1981
35) 厚井文一，頼 敏裕，依光聖一，時岡正明，北川中行，高橋 功，喜多嶋康一，木村郁郎，安井晃栄，吉沢圭子：アミノ配糖体の大量点滴静注法を中心とした3剤併用投与の有用性——急性白血病併発感染症の治療への応用——。Chemotherapy 28：28：1295～1303, 1980
36) 大谷 巌，大槻好正，相川 通，竹中正之，尾股丈夫，大内 仁，斎藤武郎，仲田武実，鬼海庄一郎，安部正弘：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
37) 高杉昌幸，広田達哉，長谷川 治，木村耕太郎，坂本 茂，冨永喜久男，井林 博：腎疾患における血中および尿中 $\beta_2$-microglobulin. 日本腎臓

学会誌 20 : 1107～1117, 1978

38) SCHENTAG, J. J. ; T. A. SUFTIN, M. E. PLAUT & W. J. JUSKO : Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with beta-2-microglobulin. J. Med. 9 : 201～210, 1978

39) 馬場茂明, 水野信彦, 高瀬重暉 : $\beta_2$-microglobulin. Medicina 17 : 530～533, 1980

# CLINICAL STUDIES ON INTRAVENOUS DRIP INFUSION METHOD OF 90 mg TOBRAMYCIN(TOB) FOR RESPIRATORY INFECTIONS

SHINJI MOTOJIMA, TAKESHI FUKUDA and SOHEI MAKINO

Department of Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo University School of Medicine

The serum concentrations following intravenous drip infusion of 90 mg TOB for 1 hour, its clinical effects for respiratory tract infections and side effects were studied. The average age, body weight and creatinine clearance($C_{cr}$) of the 10 subjects were 59 years, 48.5 kg and 77 ml/min, respectively. Serum concentrations were determined on the first and last day of TOB administration. Peak serum concentrations of the first and last day were 6.7±2.0 μg/ml(mean±S.D.) and 6.6±1.0 μg/ml, respectively. The half lives of TOB of the first and last day were 2.3 hours and 2.8 hours, respectively. In 9 subjects with $C_{cr}$ more than 50 ml/min, the serum concentration curves of the last day were similar to that of the first day. But in one subject with $C_{cr}$ less than 50 ml/min, the half life of the last day was markedly prolonged. The actual serum concentrations during drip infusion were higher than that calculated by one-compartment model analysis, though they fitted well to calculated values after drip infusion. So, one-compartment model analysis was considered to be useful to predict serum concentrations in clinical practice. The clinical effect of 6 cases was evaluated good and that of 4 cases was fair. No side effects were observed except one case with prolonged half life. we conclude that drip infusion of 90 mg TOB is safe and effective in patients with normal and slightly reduced renal function, but serum concentrations should be often determined in patients with impaired renal function.