# 耳鼻咽喉科領域における Dibekacin 点滴静注の臨床成績

## ——その有効性・安全性と血清中濃度との関係——

大谷　巌・相川　通・大槻好正・坂爪　誠
安斉友博・小針啓生・深沢仁美・大内　仁
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

菊　田　晃
大原総合病院耳鼻咽喉科

（昭和56年4月7日受付）

耳鼻咽喉科領域の感染症 15 例に Dibekacin (DKB) を点滴静注し，有効性・安全性を評価するとともに，これら臨床成績と血清中濃度，あるいは腎糸球体排泄能 ($C_{Cr}$) との相関について検討を加え，以下の結論を得た。

1) 投与方法は，1日1回 100 mg 1時間点滴を原則とした。なお薬剤投与日数は平均 14.9 日であった。

2) 今回の治験対象患者（15例）のうち，再発癌の感染症罹患例が5例と，全身状態の悪化した症例も含まれていたが，臨床有効率は 73.3%（15 例中有効以上 11 例）と良好であった。

3) 安全性の検討では，血清生化学検査による肝・腎機能所見，および純音負荷による聴力検査 (audiogram) 所見において，異常を認めなかった。

4) 投薬最終日に行なった，血清中濃度の測定結果から，DKB は，血清中に持続残留しないことが確認された。

5) 血清中濃度のピーク値は，患者によって異なるが，7.1 μg/ml から 11.7 μg/ml，平均 9.2 μg/ml であった。

6) DKB の半減期と $C_{Cr}$ 値との間には良好な相関が認められており，後者の値を知ることにより，DKB の血中動態を推測できるものと思われた。

7) 一部の患者血清については，Enzyme immunoassay 法による DKB 濃度測定も実施したが，Bioassay 値と良好な相関性があった。

以上から，DKB の 100 mg 点滴静注は臨床的に有効性が高く，かつ安全な治療法であると思われた。また $C_{Cr}$ 値，あるいは Enzyme immunoassay 法により，DKB の血中動態の推測あるいは迅速定量が可能となったことから，本剤の臨床評価予測に有用な手段となるものと考えられた。

アミノ配糖体薬剤は，グラム陰性桿菌感染症の増加とともに，感染症に対して重要な役割を占めてきている。しかし，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。しかしながら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点滴静注時の血液中濃度の動態についての検討[1~6]や臨床使用についての報告[7~14]がなされている。われわれは，すでにウサギを用いた実験で，DKB や Gentamicin (GM) の1時間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との成績[15]を得ている。また臨床的にも DKB の点滴静注を行ない，その有効性・安全性は，筋注時とほぼ一致する成績を得ている[16]。

Wersäll[17]らは GM をヒトに適用した場合の血清中濃度と聴覚障害発現の間には関連があることを論じており，一般にアミノ配糖体抗生物質の臨床使用に際しては，有効性は無論のこと，安全性の面でも血清中濃度と

Table 1 Summary of cases treated with DKB by intravenous infusion

| Case | Age | Sex | B. W. (kg) | Diagnosis | Isolated organism | Sensitivity to DKB | Dose/day (mg) | Duration (day) | Total dose (mg) | Clinical effect | Side effect |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 50 | M | 60 | Postoperative recurrence and infection of right maxillary cancer, diabetes mellitus, Hepatocirrhosis | *Str. faecalis*<br>*P. aeruginosa*<br>*Citrobacter*<br>*Klebsiella* | ++<br>++<br>++ | 100×1 | 12 | 1,200 | ± | − |
| 2 | 50 | M | 43 | Esophagitis, laryngitis | | | 100×2 | 36 | 7,200 | + | − |
| 3 | 67 | M | 55 | Postoperative recurrence and infection of right maxillary cancer | *S. aureus*<br>Glucose non-fermenting GNR | +++<br>+++ | 100×1 | 7 | 700 | + | − |
| 4 | 70 | F | 52.5 | Right parietal temporal bone cancer, acute exacerbation of right chronic otitis media | *E. coli* | +++ | 100×1 | 10 | 1,000 | ± | − |
| 5 | 39 | M | 61.5 | Acute pharyngolaryngitis, acute epiglottitis | | | 100×1 | 15 | 1,500 | + | − |
| 6 | 28 | F | 45 | Right cholesteatomatic otitis media, right temporal subcutaneous abscess | *S. aureus*<br>*P. mirabilis* | +++<br>+++ | 100×2 | 39 | 7,800 | + | − |
| 7 | 59 | M | 48.5 | Acute peritonsillar abscess | | | 100×1 | 8 | 800 | + | − |
| 8 | 79 | F | 34 | Postoperative recurrence, infection and intracranial infiltration of left maxillary cancer, deglutitive pneumonia | *P. aeruginosa*<br>*Klebsiella*<br>*P. vulgaris* | +++<br>+++<br>+++ | 100×1 | 7 | 700 | + | − |
| 9 | 44 | M | 53.5 | Right peritonsillar abscess | | | 100×1 | 9 | 900 | + | − |
| 10 | 18 | M | 57 | Right lacunar tonsillitis | | | 100×1 | 19 | 1,900 | + | − |
| 11 | 20 | F | 49 | Acute exacerbation of right chronic maxillary sinusitis | GNR | ++ | 100×1 | 7 | 700 | + | − |
| 12 | 70 | F | 46 | Postoperative recurrence of tongue cancer, Necrosis of mandibular bone, mandibular abscess | *Citrobacter*<br>*Str. viridans*<br>*Str. faecalis*<br>*Klebsiella* | ++<br>−<br>+++ | 100×1 | 20 | 2,000 | ± | − |
| 13 | 51 | F | 45 | Postoperative recurrence of tongue cancer, mandibular necrosis | *Klebsiella* | +++ | 100×1 | 9 | 900 | − | − |
| 14 | 26 | F | 55.5 | Acute lacunar tonsillitis | *Neisseria*<br>*Micrococcus*<br>*Str. viridans*<br>*Str. hemolyticus* | | 100×1 | 10 | 1,000 | ++ | − |
| 15 | 39 | M | 69 | Right peritonsillar abscess | *Str. hemolyticus*<br>*Str. viridans* | +++<br>+ | 100×2 | 15 | 3,000 | + | − |

の関連付けを行なうことが必要と思われる。

これまでのところ，DKB の点滴静注による有効性や安全性と血清中濃度の動態との関係について検討した臨床報告はみられない。

そこで，今回 15 例の耳鼻咽喉科領域の感染症患者に DKB を原則として1日1回，100 mg の用量で1時間点滴静注し，有効性と安全性を評価するとともに，経時的に DKB の血清中濃度を測定し，臨床評価との関連などについても，若干の知見を得たので報告する。

なお点滴時間を1時間としたのは，1時間点滴静注による血中濃度曲線が筋注のそれとほぼ一致することがヒト[2,4,5]および動物[15]で明らかにされているからである。

## I. 対象および方法

耳鼻咽喉科領域の感染症に対して，DKB を点滴静注した 15 例について検討した。

内訳は Table 1 に示した。年齢は 18 歳から 76 歳まで，平均 43.8 歳であった。性別は男子8例，女性7例である。これら症例の 1/3 は再発癌の感染症罹患例であり，全身状態が悪く，かなり感染に対する抵抗性は低下しているものと思われる症例であった。

DKB の投与法は原則として1日量 100 mg とし，1日1回，1時間かけて点滴静注を行なった。しかし一部の症例（Case No. 2, 6, 15 の3例）では1日 200 mg（1回 100 mg で1日2回）を投与した。点滴に用いた溶解液は 5% キシリトール注射液，5% ブドウ糖注射液，10% マルトース注射液などであり，溶解液量は DKB 100 mg に対し，200 ないし 250 ml とした。

なお点滴時間の適正化のために，点滴制御装置 Debimatic G®（明治製菓(株)）を用いてモニタリングを行ない，正確に1時間で点滴した。

投与日数は症状に応じて，7日から 39 日間（平均 14.9 日）で，投与総量は 700～7,800 mg であった。7,000 mg 以上の大量投与症例は Case 2 および Case 6 の2例で，いずれも1日 200 mg を1か月以上投与しているが，Case 2 は縦隔洞炎の危険性，Case 6 は頭蓋内感染の危険性のため長期間投与を余儀なくされた症例である。

効果判定基準は，次のように設定した。

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，③7日以上の投与で，何らかの臨床症状に改善がみられた場合をやや有効，④DKB 投与にて改善のみられない場合を無効とした。

なお，極力，感染部位からの菌分離を行ない薬剤に対する感受性も検討して，臨床評価との関連付けを行なった。

また，DKB 投与前後の腎機能，肝機能検査および純音聴力検査を行ない，副作用の有無を検討した。

血清中濃度の測定は，投薬の最終日の点滴開始時，点滴終了時および点滴終了後1時間と3時間の計4時点で行なった。assay は，①*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする微生物定量法，ならびに，②ウサギで作成した DKB 抗体に対する酵素標識 DKB と検体（血清）中 DKB の結合拮抗性を利用する Enzyme immunoassay 法（EIA 法）の2つの方法によった。特に EIA 法は，短時間で濃度測定が行なえるため，患者の血清中濃度の迅速なモニターが可能であり，その値と各患者ごとの起因菌の感受性との比較，あるいは安全性への配慮などから，それぞれの患者に適した用法・用量を設定できるという利点をもつ。

血清中濃度の数値については，one compartment open model による解析から薬動力学的検討を行ない，DKB の体内動態と各種 pharmacokinetic parameter との相関を調べた。

## II. 成　　績

Table 1 に個々の症例についての臨床成績を示した。いずれも入院患者であり，症例の内訳は，扁桃周囲膿瘍3例，腺窩性扁桃炎2例，食道炎，喉頭炎など5例のほか，再発癌の感染例5例であった。

有効性は，著効（卄）1例，有効（＋）10 例，やや有効（±）3例，および無効（－）1例であった。

この中で，再発癌症例を除く 10 症例では著効1例，有効8例，やや有効1例であり，高い有効性を認めた。

患者からの菌分離は，10 例で行なわれたがうち7例は 2～4 種の混合菌感染であった。

分離菌株数は24株を数えたが，このうち18株で薬剤感受性テストを行なった。DKB の抗菌力（一濃度ディスクによる判定）は，半数以上の 11 株で（卌）であり，（－）の抗菌性を示したのは1株（Case 12）の *Streptococcus viridans* のみであった。

副作用は腎機能については，DKB 投与前後の血清尿素窒素（BUN）と血清クレアチニンの検査を 14 例（1例は投与前値のみ）で行ない，その成績を Table 2 に示したが，投与前に腎機能低下のみられる症例においても，投与後，悪化した症例はなかった。肝機能（GOT, GPT）についても投与前後に検査し得た 13 例全例で投与前後の値に変動はなく正常値を示した。

聴力については，10 例で DKB 投与前後に純音聴力検査を実施した。投与前に既に中耳炎による聴力損失を認めた症例が3例あったが，DKB の投与後に聴力の低下をきたした症例は 10 例中，1例もなかった。また検査を実施しなかった他の5例でも，耳鳴や難聴を訴えた

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 | 50 | ♂ | 1,200 | 7 | 12 | 0.9 | 0.9 | 21 | 20 | 8 | 7 |
| 2 | 50 | ♂ | 7,100 | 13.7 | 12.0 | 1.0 | 0.9 | 14 | 15 | 7 | 14 |
| 3 | 67 | ♂ | 700 | 27 | 11 | 1.3 | 1.2 | 12 | 14 | 7 | 6 |
| 4 | 70 | ♀ | 1,000 | 14 | 12 | 0.9 | 0.9 | 23 | 20 | 8 | 7 |
| 5 | 39 | ♂ | 1,500 | 16.2 | 12.8 | 1.2 | 0.9 | 21 | 21 | 20 | 20 |
| 6 | 28 | ♀ | 7,800 | 8.1 | 8.9 | 0.7 | 0.6 | — | — | — | — |
| 7 | 59 | ♂ | 800 | 14.7 | — | 0.7 | — | 31 | — | 28 | — |
| 8 | 76 | ♀ | 700 | 23 | 20 | 1.8 | 1.7 | 13 | 12 | 4 | 6 |
| 9 | 44 | ♂ | 900 | 18.3 | 11.9 | 1.0 | 0.9 | 14 | 15 | 6 | 14 |
| 10 | 18 | ♂ | 1,900 | 10.7 | 7.9 | 1.0 | 1.0 | 19 | 31 | 12 | 11 |
| 11 | 20 | ♀ | 700 | 11 | 17 | 0.8 | 0.7 | 19 | 18 | 8 | 10 |
| 12 | 70 | ♀ | 2,000 | 13 | 18 | 0.9 | 1.0 | 22 | 26 | 6 | 10 |
| 13 | 51 | ♀ | 900 | 10 | 6 | 0.7 | 0.7 | 19 | 10 | 10 | 5 |
| 14 | 26 | ♀ | 1,000 | 16.4 | 12.0 | 0.9 | 0.8 | 20 | 15 | 9 | 8 |
| 15 | 39 | ♂ | 2,900 | 13.2 | 19.3 | 1.2 | 1.1 | 15 | 15 | 11 | 9 |

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 | 50 | ♂ | 7,100 | r. | — | 5 | — | 5 | — | 5 | — | 0 | — | 5 | — | 5 | — | 5 |
| | | | | l. | — | 5 | — | 0 | — | 5 | — | 0 | — | 0 | — | 5 | — | 0 |
| 3 | 67 | ♂ | 700 | r. | 25 | 40 | 30 | 35 | 25 | 20 | 50 | 40 | 50 | 40 | 55 | 35 | 85↓ | 65 |
| | | | | l. | 15 | 20 | 15 | 10 | 10 | 5 | 20 | 10 | 20 | 15 | 25 | 10 | 60 | 55 |
| 4 | 70 | ♀ | 1,000 | r. | 60 | 40 | 65 | 50 | 55 | 50 | 60 | 60 | 80 | 60 | 85 | 65 | 85 | 80 |
| | | | | l. | 15 | 15 | 15 | 10 | 5 | 5 | −5 | 5 | 20 | 20 | 10 | 10 | 25 | 25 |
| 5 | 39 | ♂ | 1,500 | r. | — | 10 | — | 5 | — | 5 | — | 0 | — | 5 | — | 5 | — | 5 |
| | | | | l. | — | 10 | — | 10 | — | 10 | — | 5 | — | 5 | — | 5 | — | 10 |
| 6 | 28 | ♀ | 7,800 | r. | 55 | 60↓ | 55 | 70 | 60 | 70 | 60 | 60 | 45 | 50 | 40 | 55 | 70 | 55 |
| | | | | l. | 10 | 5 | 5 | 0 | 0 | 5 | 0 | −5 | 10 | 5 | 15 | 10 | 25 | 30 |
| 7 | 59 | ♂ | 800 | r. | 60↓ | — | 65 | — | 60 | — | 50 | — | 70 | — | 80 | — | 80 | — |
| | | | | l. | 55 | — | 55 | — | 55 | — | 50 | — | 70 | — | 75 | — | 75 | — |
| 10 | 18 | ♂ | 1,900 | r. | 5 | 10 | 5 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | | | | l. | 10 | 10 | 5 | 10 | 5 | 0 | 5 | 0 | 10 | 5 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 11 | 20 | ♀ | 700 | r. | — | 20 | — | 10 | — | 10 | — | 5 | — | 5 | — | 5 | — | 0 |
| | | | | l. | — | 20 | — | 15 | — | 15 | — | 5 | — | 0 | — | 5 | — | 0 |
| 14 | 26 | ♀ | 1,000 | r. | — | 5 | — | 0 | — | 0 | — | 0 | — | 0 | — | 0 | — | 5 |
| | | | | l. | — | 5 | — | 0 | — | 0 | — | −5 | — | 0 | — | 0 | — | 0 |
| 15 | 39 | ♂ | 2,900 | r. | — | 10 | — | 5 | — | 0 | — | 5 | — | 0 | — | 0 | — | 5 |
| | | | | l. | — | 10 | — | 5 | — | 0 | — | 5 | — | 0 | — | 0 | — | 5 |

例はなかった。聴力検査を実施した 10 例の DKB 投与前後の聴力を Table 3 に示した。各周波数における数字は，気導聴力域値で，単位はデシベル (dB) で表わしている。ここで中耳炎耳では，アミノ配糖体薬剤による内耳毒性が増強するといわれているので，中耳炎のみられた3例について少し詳しく報告する。

**その 1** (Case 3) 67 歳，男性，体重 55 kg。

右上顎癌術後，再発巣に感染を起こした。検出菌は *Staphylococcus aureus*, Glucose non-fermenting GNR (Table 1) であった。DKB を 1 回 100 mg，1 日 1 回で 7 日間，総量 700 mg を使用した。使用前の血清クレアチニンは 1.3 mg/dl と軽度上昇しており，DKB の点滴終了後 3 時値の濃度も 4.9 μg/ml とやや高かった。また DKB 使用前から右滲出性中耳炎があり，聴力

検査で中等度の右混合難聴，左耳は軽度の高音漸傾型の感音性難聴を認めた。聴力に対しても，腎に対しても毒性発現の危険因子が存在していたが，使用後聴力にも腎機能にも変化を認めなかった（Fig. 1）

**その 2**（Case 4） 70 歳，女性，体重 52.5 kg。

右側頭骨癌，右慢性中耳炎急性増悪症に対して，DKB 1回 100 mg，1日1回 10 日間，総量 1,000 mg を使用した。検出菌は *Escherichia coli* であった（Table 1）。DKB 使用前の聴力検査で，会話音域で 60 dB 前後の聴力損失のある右混合難聴を認めたが，使用後も聴力に変化をきたさなかった（Fig. 2）。

**その 3**（Case 6） 28 歳，女性，体重 45 kg。

右真珠腫性中耳炎に右側頸部膿瘍を併発。側頸部を切開し排膿す。検出菌は *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* であった。DKB を1回 100 mg，1日2回で 39 日間，総量 7,800 mg を使用し，炎症の消退

Fig. 1 Audiogram of a patient (Case 3 ♂ 67 years) treated with 700 mg of DKB

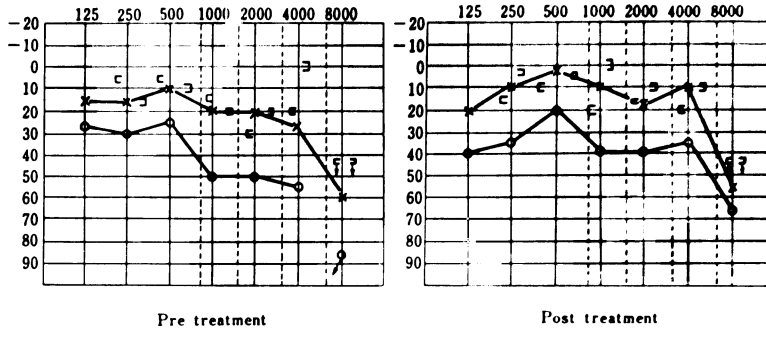



Fig. 2 Audiogram of a patient (Case 4 ♀ 70 years) treated with 1,000 mg of DKB

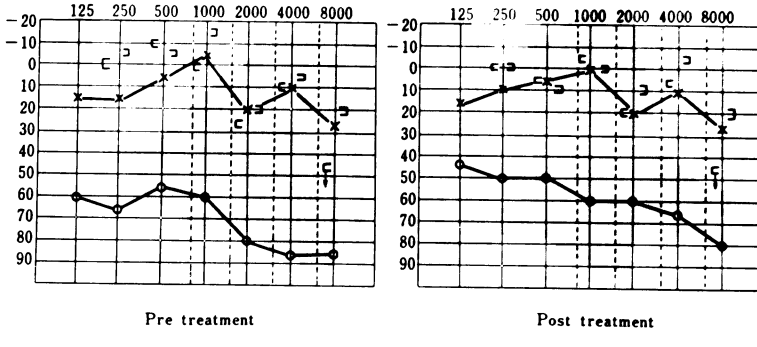
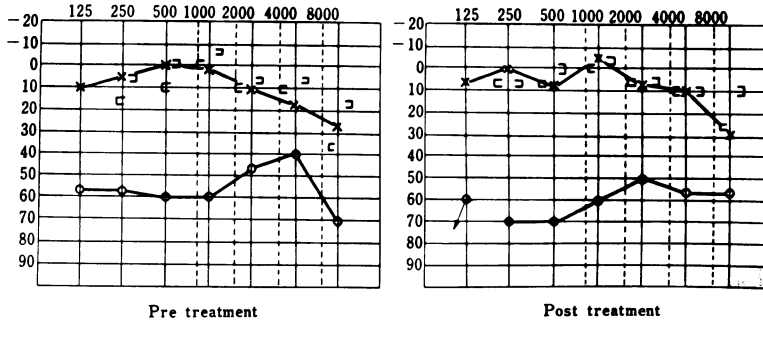



Fig. 3 Audiogram of a patient (Case 6 ♀ 28 years) treated with 7,800 mg of DKB



をまって右中耳根本手術を施行した。DKB 使用前の聴力検査にて右耳に約 60 dB の伝音難聴を認めたが，使用後も骨導聴力に低下は認められなかった (Fig. 3)。

Table 4 Serum concentration of DKB after the last dose (μg/ml)

| Case | 0 | 1 hr. | 2 hr. | 4 hr. |
|---|---|---|---|---|
| | 1 hr. iv. | inf. | | |
| 1 | 0 | 8.4 | 4.7 | 2.7 |
| 2 | 0 | 9.7 | 6.7 | 2.7 |
| 3 | 0 | 11.1 | 6.4 | 4.9 |
| 4 | 0 | 9.7 | 6.7 | 3.4 |
| 5 | 0 | 8.6 | 4.1 | 2.2 |
| 6 | 0 | 10.0 | 3.2 | 1.9 |
| 7 | 0 | 7.5 | 4.2 | 2.5 |
| 8 | 0 | 11.6 | 9.6 | 7.8 |
| 9 | 0 | 8.4 | 4.3 | 1.9 |
| 10 | 0 | 7.1 | 3.8 | 1.5 |
| 11 | 0 | 7.8 | 4.0 | 1.9 |
| 12 | 0 | 9.4 | 6.3 | 3.4 |
| 13 | 0 | 11.7 | 6.6 | 2.6 |
| 14 | 0 | 7.4 | 3.9 | 1.5 |
| 15 | 0 | 9.2 | 4.7 | 2.3 |

また腎機能にも異常を認めなかった。

以上に記述した DKB 点滴静注による有効性と安全性との関連をみる目的で，DKB の血清中濃度測定および薬動力学的解析を実施した。

その成績は，血清中濃度を Table 4, Fig. 4 に示し，薬動力学解析を Table 5, Fig. 5, 6 に示した。なお，

Fig. 4 Serum concentration of DKB after the last dose

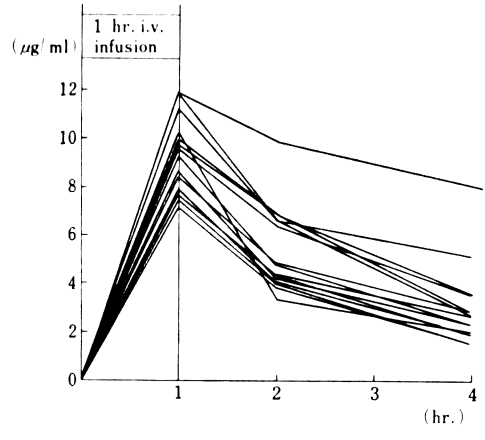



Table 5 Pharmacokinetic parameters of DKB

| Case | Age | B. W. (kg) | $k_{el}$*1 | $V_d$*2 | $T_{1/2}$*3 | $C_B$*4 | $C_{Cr}$*5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | $min^{-1}$ | l/man | hr. | ml/min/man | ml/min/man |
| 1 | 50 | 60 | 0.0071 | 9.97 | 1.61 | 71.7 | 83.3 |
| 2 | 50 | 43 | 0.0068 | 8.38 | 1.69 | 57.3 | 56.6 |
| 3 | 67 | 55 | 0.0052 | 8.20 | 2.22 | 42.6 | 44.6 |
| 4 | 70 | 52.5 | 0.0058 | 8.72 | 1.96 | 51.4 | 48.2 |
| 5 | 39 | 61.5 | 0.0094 | 9.14 | 1.23 | 86.2 | 82.1 |
| 6 | 28 | 45 | 0.0159 | 6.55 | 0.73 | 104 | 91.5 |
| 7 | 59 | 48.5 | 0.0069 | 11.3 | 1.65 | 78.73 | 77.9 |
| 8 | 76 | 34 | 0.0022 | 8.22 | 5.21 | 18.22 | 14.7 |
| 9 | 44 | 53.5 | 0.0094 | 9.24 | 1.22 | 87.41 | 75.1 |
| 10 | 18 | 57 | 0.0093 | 10.9 | 1.23 | 102.2 | 96.6 |
| 11 | 20 | 49 | 0.0091 | 10.1 | 1.27 | 91.9 | 86.8 |
| 12 | 70 | 46 | 0.0059 | 9.08 | 1.97 | 53.1 | 40.0 |
| 13 | 51 | 45 | 0.0088 | 6.69 | 1.31 | 59.0 | 67.5 |
| 14 | 26 | 55.5 | 0.0096 | 10.4 | 1.20 | 100.1 | 83.0 |
| 15 | 39 | 69 | 0.0090 | 8.59 | 1.28 | 77.5 | 84.2 |

*1 : elimination rate constant
*2 : volume of distribution
*3 : biologic half life
*4 : body clearance
} obtained by one compartment model analysis of DKB serum concentration
*5 : creatinine clearance ……calculated from the formula of COCKCROFT's one[18]

Fig. 5 Correlation between $C_{Cr}$ and $C_B$

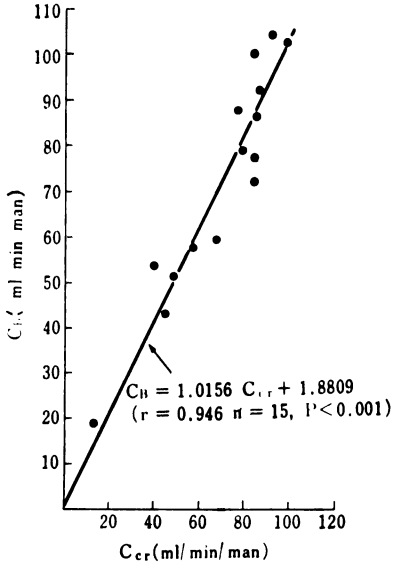
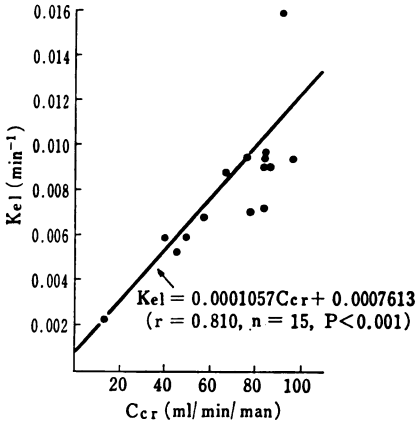



Fig. 6 Correlation between $C_{Cr}$ and $k_{el}$




これらのデータは Bioassay により得た血清中濃度を基準にしたものであるが，後述するように，Bioassay 値と EIA 値との間には良好な相関があるため，Bioassay 値のデータをもって DKB の体内動態を充分把握できるものと考えた。なお Table 5, Fig. 5, 6 中の $C_{Cr}$（クレアチニンクリアランス値）は，Cockcroft ら[18]の式により血清クレアチニン値から計算により求めた。

DKB 1時間点滴静注による血清中濃度は，点滴開始時はいずれも検出限界以下であり，最終投薬日の24時間前（Case 2, 6, 15 は 12 時間前）までに投与した DKB の体内蓄積はないことがわかった。ピーク濃度はいずれの症例においても点滴終了時に得られ，最高 11.7 μg/ml から最低 7.1 μg/ml，平均 9.2 μg/ml であった。

以後，いずれの症例でも減衰傾向を認め，点滴開始2時間目には平均 5.3 μg/ml，4時間目には平均 2.88 μg/ml の値を示した。なお4時間目の値には個人差が認められ，最高 7.8 μg/ml（Case 8）から最低 1.5 μg/ml（case 10, 14）の値であった。これは後述するように患者の腎排泄能（$C_{Cr}$）に依存しており，一般に $C_{Cr}$ の低下した患者ほど，血清中からの薬剤の消退が遅くなる傾向にあった。

薬動力学的解析（Table 5, Fig. 5, 6）によると，今回の 15 症例の腎（糸球体型）排泄能は良好と判断されたものから，中～高程度に機能低下を示したものまで幅広く認められ，$C_{Cr}$ が 90 ml/min/man 以上のもの2例，90～50 の値を示したもの9例，50 以下のもの4例であった。これらの機能の程度に応じて DKB の $T_{1/2}$ も変動し，$C_{Cr}$ が 90 ml/min/man 以上では平均 0.98 時間，90～50 では 1.38 時間，また 50 以下の場合では 2.84 時間と，排泄能の低下につれて $T_{1/2}$ が大きくなる傾向にあった。特に Case 8 のように $C_{Cr}$ が 14.7 ml/min/man の症例の場合，$T_{1/2}$ は 5.2 時間とかなりの排泄遅延がみられた。ただし，山作は[19]，正式測定法によって得られた $C_{Cr}$ が，30 ml/min/man 以下の場合，DKB の $T_{1/2}$ は 10 時間以上に延長するとしている。したがってこの症例の場合，Cockcroft ら[18]の式により血清クレアチニン値，体重，年齢から算出した $C_{Cr}$ は，実際より，やや低値であると思われる。

血清中濃度の項で述べたように，本症例においても，最終投薬日の投与直前の血清中には DKB が検出されなかったことから，血中での蓄積を懸念されるほどではないものと考えられた。なお前述したように，本報告における $C_{Cr}$ 値は Cockcroft ら[18]の式により血清中クレアチニン濃度より算出したわけであるが，DKB の血清中濃度推移から求めた Body clearance ($C_B$)，排泄定数 ($k_{el}$) との相関性は極めて高いものであった。

今回の治験では，4症例（Case 10, 11, 12, 13）で EIA による血清中濃度の測定も併行して実施し，その値と Bioassay 値との比較を Table 6 と Fig. 7 に示した。それによると Bioassay 値の方が，EIA 値に比べ，若干高値を示すようであったが，両者間の相関性は良好（r =0.9867）で，$y$(EIA)=0.7749 $x$(BIO)+0.1916 の1次方程式に収斂する結果を得た。

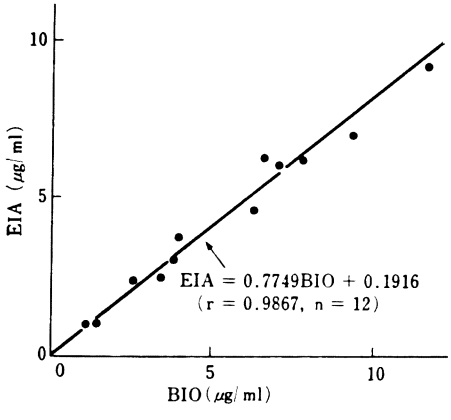
なお今回の DKB の適用が，200～250 ml の補液に 100 mg の DKB を溶解し，静脈内に直接注入する方法であることに鑑み，問診あるいは注入部位の観察を通じ，局所への影響を調べたが，注射部痛を訴える患者は1例もなく，また液もれなどの局所異常も皆無であった。

Table 6 Correlation of DKB serum concentrations obtained by BIO assay and EIA assay

(μg/ml)

| Case | 0 | | 1 hr. | | 2 hr. | | 4 hr. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 hr. iv. infusion | | | | | | | |
| | BIO | EIA | BIO | EIA | BIO | EIA | BIO | EIA |
| 10 | 0 | 0 | 7.1 | 6.0 | 3.8 | 3.0 | 1.5 | 1.0 |
| 11 | 0 | 0 | 7.8 | 6.2 | 4.0 | 3.8 | 1.1 | 1.0 |
| 12 | 0 | 0 | 11.7 | 9.2 | 6.6 | 6.2 | 2.6 | 2.4 |
| 13 | 0 | 0 | 9.4 | 7.0 | 6.3 | 4.6 | 3.4 | 2.5 |

Fig. 7 Correlation between DKB serum concentrations obtained by BIO assay and EIA assay




## III. 考　　按

DKB は薬剤耐性機構の研究にもとづいて，梅沢ら[20]によって Kanamycin より理論的に創出された抗生物質であり，広くグラム陽・陰性の菌に有効であるほか，opportunistic pathogen とされる緑膿菌などに対しても効果を発揮することが知られている。一方，いままで DKB をはじめとするアミノ配糖体抗生物質の臨床使用に際しては，日本では筋注しか認められておらず，筋注の忌避さるべき症例での適用方法は全身投与目的としては存在していない。これまでに，アミノ配糖体抗生物質の健常人における静注投与後の血清中濃度推移の報告[2,4,5]，あるいは感染症患者における静注の有効性と副作用の報告[1,3,7~14]などが散見されるが，いまだ静注の臨床評価と起因菌感受性，あるいは薬剤の体内動態との関連について詳述した報文は見当らない。

そこで，著者らは，DKB を使用して 15 例の耳鼻咽喉科領域の患者に，1日1回 100 mg 量（3例では1回 100 mg 1日2回）を1時間点滴する治療を施し，有効性・安全性を評価するとともに，併せて分離菌の同定，薬剤感受性検査，ならびに血清中濃度の測定を行ない，本用法・用量の有用性の解析を試みた。なお血清中濃度の測定は，Bioassay によるほか，近時開発された迅速定量可能な EIA 法によっても行ない，両方法間の比較も試みた。

今回の 15 症例は，再発癌の感染症例5例を含む比較的重篤度の高い構成であったが，DKB の1時間点滴静注により著効1例，有効 10 例と有効率 73.3% の良好な成績を得た。さらに，残りの4例もやや有効が3例で，無効は1例のみであった。したがって本領域の感染症に対して，DKB は有効に作用するものと思われた。病巣からの菌の分離は 10 例で実施されたが，殆んどの例で，混合感染がみられ，2種以上の菌が分離された症例は7例に及んだが，有効率は 71.4% (5/7 例) であり，したがって症例の多くが再発癌の感染症で，しかも *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Citrobacter* を主要な分離菌とする背景を考慮すると，優れた治療成績ということができる。なお分離菌 23 株のうち，薬剤感受性テストを行なった 18 株中，11 株が DKB に（卅）の感受性を示したことは，上記の効果の1因子となったとして差しつかえあるまい。

安全性の面では，DKB 投与前後に実施した腎（血清クレアチニン，BUN）および肝（GOT, GPT）の機能検査では異常を認めていない。ただし，特に腎については，アミノ配糖体抗生物質による尿細管障害の指標の一つである NAG, LAP などの尿中酵素活性を測定すれば，より正確な安全性を確認し得たと考える。

一方，10 例の患者について，純音聴力検査を実施したところ，悪化ないし増悪を認めた症例は1例もなかった。このうち，3例は中耳炎による聴力損失を投薬前より示していたが，DKB 治療により増悪することはなかった。中耳炎耳では，アミノ配糖体薬剤が内耳に移行しやすくなり，したがって，聴器毒性が増強するといわれている[21,22]。しかし Case 6 に示したように総量 7,800 mg の投与にもかかわらず，中耳炎耳においても毒性を表わさなかったことから，DKB の聴器毒性の安全性は

相当高いものと思われた。

これらの成績を，DKB の体内動態と対比した場合，15 例全体でピーク値の最高濃度（11.7 μg/ml）を示した患者（No. 13）で副作用の発現がなく，またピークの最低濃度（7.1 μg/ml）を示した患者で有効の治療成績が得られたことを考えると，DKB の血清中濃度が 7 から 12 μg/ml 程度までの値をとるような患者では，DKB の有用性は充分発揮できるものと考えられた。

今回の試験では，腎機能のかなり低下したと考えられる DKB の $T_{1/2}$ が約 5 時間の患者でも検討を行なったが，この症例においても翌日の投薬時までには，その前日に投薬した DKB が血清中から消退していることが確認し得た。したがって，DKB を原則として 1 日 1 回に限って使用するならば，この程度の腎機能の低下例でも蓄積はあまり問題にならないと思われる。ただし，このような患者に対して DKB を大量に，しかも頻回投与することは，$T_{1/2}$ の延長から考えて可能な限り控えることが望ましい。

成績の項で述べたように，$C_{Cr}$ は Cockcroft ら[18]の式により血清クレアチニン値より求めたが，DKB の Body clearance ($C_B$) あるいは排泄定数 ($K_{el}$) とよく相関していた。したがって，予め患者の血清クレアチニン値を知ることにより，投薬スケジュールが容易に設定することができることが示唆された。

EIA 法による血清中濃度の測定値が，従来の Bioassay 値と良好に相関することが今回の実験で確認された。したがって EIA 法で得られた値も DKB の体内動態を確実にとらえることができるものと考える。特に本法は，迅速に測定値を提出するという点で Bioassay 法よりも優れており，特に現に薬剤を投薬しつつある患者における適正投与量の推定に大きく寄与し得る。

以上 DKB の 1 時間点滴静注時の臨床成績，特にその有効性，安全性と血清中濃度との関係について述べたが，われわれはこれまでに家兎を使用して，DKB の 1 時間点滴静注と筋注とで，血清中濃度，area under the curve，累積尿中回収率，さらに聴器毒性や腎毒性についても比較検討を加え，両投与法間に差のないことを確認している[15]が，今回の成績からも DKB の 1 時間点滴の有効性や安全性に筋注と比較して特に問題はないものと考えられた。

## 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) 斎藤　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，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
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，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
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) 遠藤安行，三浦　亮：血液疾患患者の重症感染症に対する DKB 点滴静注を中心とした抗生物質療法。新薬と臨床 27：1755～1758，1978
15) 大谷　巌，他：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
16) 大谷　巌，他：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
17) Wersäll, et al：Ototoxicity of Gentamicin. J. Infect. Dis. 134：410～416，1976
18) Donald, W. Cockcroft & M. Henry Gauld：Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16：31～41，1976
19) 山作房之輔：腎機能障害時の感染症に対する抗生剤の使用法。臨床成人病 6：95～104，1976
20) Umezawa, S.; T. Tsuchiya, R. Muto, Y. Nishimura & H. Umezawa：3′,4′-dideoxykanamycin B active against Kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics XXIV 485～487

21) FEDELSPIL, P.: Ototoxicität der Aminoglycosid-Antibiotica und Otitis media. Arch Ohren-Nasen-und Kehlkopfheilkunde 207 : 487~488, 1974

22) VOLDRICH, L.: The kinetics of streptomycin kanamycin and neomycin in the inner ear. Acta otolaryngol 60 : 243~248, 1965

# CLINICAL RESULTS OF INTRAVENOUS DRIP INFUSION OF DIBEKACIN IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

## —RELATION BETWEEN EFFICACY, SAFETY AND SERUM LEVEL OF DIBEKACIN—

IWAO OHTANI, TORU AIKAWA, KOHSEI OHTSUKI, MAKOTO SAKATSUME, TOMOHIRO ANZAI, MICHIO KOBARI, HITOMI FUKASAWA and JIN OUCHI

Department of Otorhinolaryngology, Fukushima Medical College

AKIRA KIKUTA

Clinic of Otorhinolaryngology, Ohara General Hospital

The aminoglycoside antibiotic dibekacin was clinically applied to 15 patients with the various infections in the field of otorhinolaryngology.

Dibekacin was administered by 1 hr. intravenous infusion at a daily dose of 100 mg (a. i. d.) in general and the total dose ranged from 700 to 7,800 mg.

Clinical response was favorable and 73.3% of efficacy rate was obtained. As to safety evaluation, no evidence occurred for the dysfunction of kidney, liver and auditory acuity.

In terms of the assessment of efficacy and safety, newly developed enzyme immuno-assay method was thought to be useful for rapid determination of dibekacin serum level which fluctuats by patients, especially by their creatinine clearance.