

## トブラマイシン使用時の血中濃度モニタリングの試み

渡 辺 誠

東京厚生年金病院薬剤部

三 橋 慎 一

東京厚生年金病院泌尿器科

石 川 道 雄

東京厚生年金病院整形外科

山 岡 澄 夫・真 下 啓 明

東京厚生年金病院内科

(昭和 56 年 9 月 17 日受付)

トブラマイシンの血中濃度モニタリングを当院入院患者延べ 29 例について、測定法に EMIT 法と HPLC 法を用いて行なった。

全症例のうち 60 mg 筋注群 (n=8) では最大血中濃度が全例有効血中濃度といわれる 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下であったが、60 mg 点滴群 (n=14) では、ほとんどの症例が有効血中濃度を超え、腎機能低下者では連投により中毒域に達した。また 90 mg 筋注群 (n=4) では 3 例が有効域に達したが 5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を超えた例は認められなかった。このことより本剤の投与量は投与経路により決定される必要を認め、さらに点滴による投与は今後本剤の投与経路として有効であると考えられた。また血中濃度モニタリングにより、積極的に投与法を調節した例は 3 例、副作用予防の手段として濃度測定を行なった例は 1 例で、他は血中濃度の確認のみ行なったが、測定法については早く測定値を知る必要から EMIT 法を多用した。

今回、トブラマイシン投与時に血中濃度モニタリングを行なうことにより、従来投与が困難であった高齢者、腎機能低下者、乳児などにおいて積極的な使用が可能であった。

アミノ配糖体系抗生剤 (AGs) は、重症感染症に投与されることが多く、副作用発現を考慮する必要がある、十分な効果をうるには投与法に注意を要する薬剤である<sup>1)</sup>。近年米国を中心として発展した臨床薬理学は、薬物血中濃度という新しい指標を薬物療法に導入し、血中濃度を個々の患者で予測し、投与後モニタリングによって調節する方法を可能にした<sup>2)</sup>。そして抗生剤では AGs の中でトブラマイシン (TOB)、ゲンタマイシン、アミカシンに現在応用されている<sup>3,4)</sup>。

今回われわれは、この血中濃度モニタリングによる薬物療法を、TOB について行ない若干の知見を得たので報告する。

## I. 方 法

## 1) 対 象

昭和 55 年 10 月より 56 年 6 月までの本院、泌尿器科、整形外科、内科、小児科の入院患者で、TOB 投与が適用された、延べ 29 例について行なった。

## 2) TOB 投与法

筋注法と点滴静注法の 2 法を試みた。筋注法は当初、成人 1 回 60 mg、1 日 2 回投与したが、血中濃度がいずれも低いことがわかり、後に 1 回 90 mg とした。一方、点滴法は 1 回 60 mg で 1 日 2 回とし、生食 100 ml に希釈して 30 分間で投与した。

## 3) 血中濃度モニタリング

採血は原則として初回投与前、および投与後は筋注であれば 30 分後、点滴では終了直後、次回投与前、最終投与の前後で行なった。血液は直ちに血清とした後、酵素免疫法 (EMIT<sup>®</sup> 法) と高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC 法)<sup>5)</sup> とで測定したが、迅速性の点で EMIT 法を多用した。また採血は必要時追加した。

測定結果の検討は、年齢、体重、腎機能と臨床経過を中心に行ない、一部の症例では直ちに投与法に反映させた。投与法の調節は、TOB の有効血中濃度である最大血中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) 4~12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、最小血中濃度 ( $C_{\text{min}}$ )

2  $\mu\text{g/ml}$  以下を基準に<sup>2)</sup>,  $C_{\text{max}}$  に関しては投与量を,  $C_{\text{min}}$  では投与間隔を適時変更して行なった。

II. 結 果

全症例のうち 60 mg 筋注群は 8 例で, 全例  $C_{\text{max}}$  は 4  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。60 mg 点滴群 (n=14) では初回時 1 例最終時 2 例を除き  $C_{\text{max}}$  が 4  $\mu\text{g/ml}$  以上を示し, 腎機能低下 ( $S_{\text{cr}}$  4.62) を認める症例では特に副作用は認められなかったが, 血中濃度では 10 回の連続投与で  $C_{\text{max}}$  が 13.4  $\mu\text{g/ml}$ ,  $C_{\text{min}}$  が 6.7  $\mu\text{g/ml}$  と中毒域に達した。90 mg 筋注群では,  $C_{\text{max}}$  で 4 例中 3 例が初回時, 最終時とも 4  $\mu\text{g/ml}$  を上まわったが, 5  $\mu\text{g/ml}$  を超えた例は認めなかった (Fig. 1)。

今回, 血中濃度モニタリングにより, 積極的に投与方法を調節した例は 3 例, 副作用予防の手段として濃度測定

を行なった例は 1 例で, 他は血中濃度の確認のみ行なった。以下に投与方法を調節した症例を中心に 5 症例を示す (Table 1)。

症例 1. は, 糖尿病性腎不全に合併した扁桃周囲膿瘍で, 口腔内に瘻孔形成がみられた例で, 週 2 回の血液透析を受けているため, モニタリングによる TOB 投与となった。そして投与方法を設定するため, 透析前日に 60 mg を筋注し, 透析前 30 分に 60 mg を点滴し, 前日の筋注時の  $C_{\text{max}}$ , 点滴時の前後, および透析後の血中濃度を測定した。この結果, 60 mg 筋注では 2.6  $\mu\text{g/ml}$ , 同点滴では 3.9  $\mu\text{g/ml}$  と血中濃度は上昇し, 非透析時の  $t_{1/2}$  は 63 時間, 透析時の  $t_{1/2}$  は 4.6 時間と解析され, 以後の投与は透析後 60 mg を点滴し, 血中濃度を測定し次回透析時までの血中濃度推移を予測しながら,

Fig. 1 Tobramycin serum levels in patients

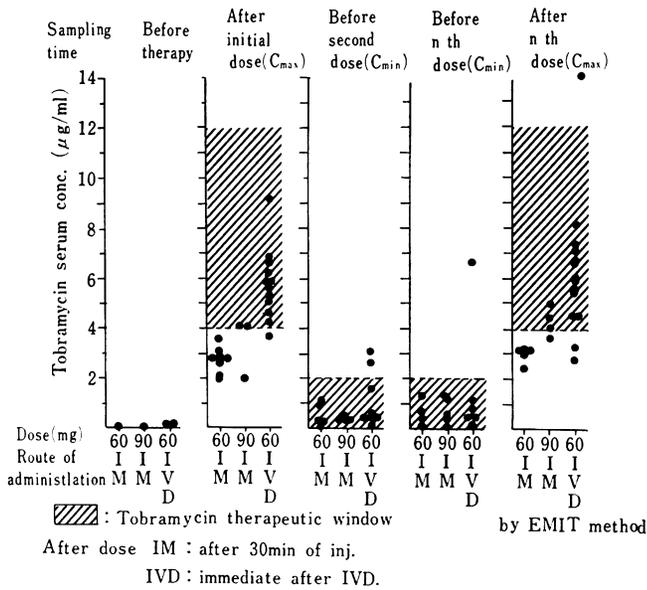
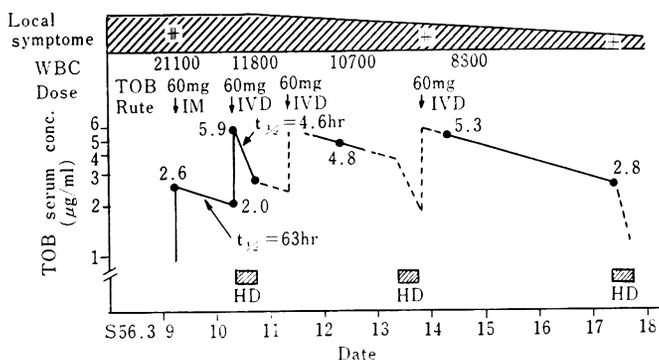


Table 1 Case profile

Case	Age(y.)	Sex	Bw (kg)	Diagnosis	Infection site	$S_{\text{cr}}$ (mg %)	BUN (mg %)
1	48	F	39.0	Diabetes mellitus Renal failure	Peritonsil	16.3	113
2	72	M	50.0	Congestive heart failure Cerebral infarction	Urinary tract	2.7	67
3	51	M	38.6	Diabetes mellitus Renal failure	Peritoneal cavity	12.5	90
4	0.6	M	7.5	Hydrocephalus	Urinary tract	0.2	3
5	36	M	60.0	Spinal cord injury	Urinary tract	0.8	10

Fig. 2 Case 1, 48 y. o. F., B. W. 39.0 kg. Diagnosis DM. CRF ( $C_{cr}$  0 ml/min), Peritonsillar abscess

必要時投与を追加してゆくこととした。その後 Fig. 2 に示す TOB 投与で、局所腫脹、疼痛の改善と、白血球数の改善がみられ、副作用は認められなかった。

症例 2. は心不全、脳硬塞に合併した *Kleb. pneumoniae* による尿路感染症で、腎機能が低下 ( $S_{cr}$  2.71, BUN 67) しているためにモニタリングの対象とした。初回の 60 mg 筋注による  $C_{max}$  は 2.8 µg/ml, 12 時間後で 1.1 µg/ml を示したため、投与方法を 1 回 90 mg 筋注で、間隔を 24 時間としたが、90 mg 筋注で 24 時間後の血中濃度が 2.2 µg/ml と実測されたため間隔を 36 時間とした。しかし本例では起炎菌の消失が認められないため、13 回の投与で中止し他剤に変更した。

症例 3. は糖尿病性腎不全に腹膜灌流を行なっている例で、併発した腹膜炎に対して灌流後 TOB 60 mg を腹腔内に投与したが、さらに筋注投与の要否についてモニタリングにより検討した。腹腔内投与 24 時間後に 60 mg 筋注し血中濃度を測定した結果、腹腔内投与 24 時間後（筋注直前）で 2.0 µg/ml, 筋注の  $C_{max}$  5.6 µg/ml, 筋注 24 時間後 3.4 µg/ml といずれも高い値を示し、特に腹腔内投与 24 時間後で 2.0 µg/ml であることから副作用を予防するため筋注を中止した。その後本例は腹腔内投与の継続により治療した。

症例 4. は水頭症の 7 か月の乳児で尿路感染症のため TOB を使用した。本例では TOB による副作用発現の有無を予測するために、7 mg を点滴で投与し、6 時間後の血中濃度を測定したところ 0.8 µg/ml 以下であったため投与を継続し治療をみた例である。

症例 5. は脊髄損傷に合併した尿路感染症で、TOB 投与時期を違えて二度の治療が行なわれた症例である。起炎菌はいずれも *P. mirabilis* である。初回治療時では TOB 1 回 60 mg, 1 日 2 回筋注し、13 回投与でも菌の消失がみられず他剤に変更した。この時は血中濃度も  $C_{max}$  で 2.0, 2.5 µg/ml と有効域以下であった。

約 4 か月後の第 2 回治療時では TOB 投与量を 1 回 90 mg に増量したところ 12 回の投与で菌は消失した。この時の  $C_{max}$  は 4.1, 5.0 µg/ml といずれも有効域にあった。

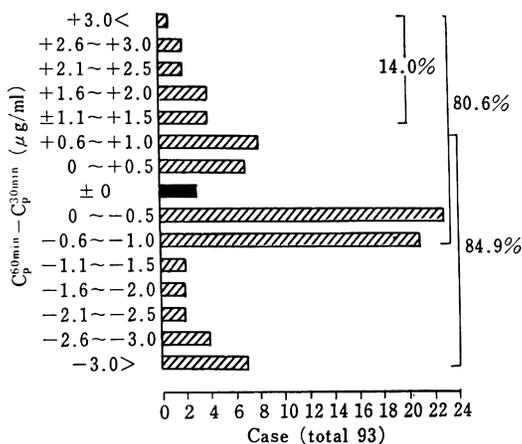
### III. 考 案

AGs は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌を中心に広い抗菌スペクトラムを有するため、重篤な感染症の治療に有効であるが、同時に発現する腎毒性、および聴器毒性のため“安全かつ有効”な投与方法が研究されてきた。その中で臨床薬理学的研究成果により、この薬剤の有効血中濃度が明らかにされるとともに、合理的投与方法として血中濃度モニタリングによる方法<sup>3)</sup>が確立されたが、本邦における報告は少ない。

われわれはすでに TOB 血中濃度測定法について検討し報告<sup>5)</sup>したが、今回はモニタリングの方法について、採血時間、測定法、および実測値とそれに伴う投与方法の調節について臨床の場で検討を行なった。

採血については、TOB の有効血中濃度が  $C_{max}$  で 4 µg/ml 以上中毒域は  $C_{max}$  で 12 µg/ml 以上、 $C_{min}$  で 2 µg/ml 以上とされているために、この両者に相当する時間に行なわねばならない。 $C_{min}$  については次回投与前が相当するが、 $C_{max}$  については筋注時に問題となった。そこでわれわれは過去の国内報告<sup>6)</sup>から実際に採血が容易な投与後 30 分と 60 分の血中濃度を比較したところ、30 分に実測値が  $C_{max}$  になる確率が高かったため、筋注時、 $C_{max}$  の採血は投与後 30 分とした (Fig. 3)。

血中濃度測定法については、測定値を直ちに投与方法に反映させる必要性から、測定時間の早い方法が要求された。よって HPLC 法の約 30 分の測定時間に比べ、約 1 分で測定可能な EMIT 法を使用することが多かった。この測定に要する時間は、他の慢性疾患における血中濃度モニタリング (抗てんかん剤など) の測定法と比べ、

Fig. 3  $T_{max}$  of tobramycin by IM. inj.

Dose 40~80mg

Subjects, Adult patients or volunteers

Data from Chemother. Suppl.No. 3.1975

感染症のような急性疾患に用いられる薬剤の測定法を選択する時、重要な点と思われる。

TOBの投与量については、従来成人1回60mg筋注で行なわれており、われわれも当初これに従ったが、今回のモニタリングの結果では60mg筋注例のすべてが $C_{max}$ で有効血中濃度まで達しなかった。その後1回筋注投与量を90mgに増量したが、この量でもかろうじて有効血中濃度の下限であった。これに反し、60mgを点滴で投与するとそのほとんどが有効血中濃度をみたし、腎機能低下者では高い血中濃度のため副作用発現の危険が生じた。これらより、TOBの投与量は投与経路により決定される必要を認めしたが、体内、特に腎などに蓄積した薬物量と副作用の発現が密接であるとの仮説<sup>7)</sup>にたてば、少ない投与量で高い血中濃度が得られる点滴静注法は、今後TOBの投与経路として有効であると考える。

実測値に基づく投与法の調節は、数例の自験例からいえば、 $C_{max}$ に対して投与量を、 $C_{min}$ に対して投与間隔を調節する方法が実際に適していると思われた。

TOB投与時に血中濃度をモニタリングを行なうことにより、従来投与が困難であった高齢者、腎機能低下者、乳児などにおいて積極的な使用が可能であったが、本法をより充実させ、システム化するために今後多くの症例で今回対象としなかった血中濃度の予測を含め検討する必要がある。

本研究は、厚生団、および厚生科学研究補助金の援助を受けた。

#### 文 献

- 1) BARZA, M. & R. T. SCHEIFE: Drug therapy reviews: Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of antibiotics-part4: Aminoglycosides. Am. J. Hosp. Pharm. 34: 723~737, 1977
- 2) SCHUMACHER, G. E.: Practical pharmacokinetic techniques for drug consultation and evaluation 1: use of dosage regimen calculations. Am. J. Hosp. Pharm. 29: 474~484, 1972
- 3) BARZA, M. & M. LAUERMANN: Why monitor serum levels of Gentamicin?. Drugs 3: 202~215, 1978
- 4) BOLLISH, S. J., W. N. KELLY, D. E. MILLER & R. G. TIMMONS: Establishing an aminoglycoside pharmacokinetic monitoring service in a community hospital. Am. J. Hosp. Pharm. 38: 73~76, 1981
- 5) 渡辺 誠, 近藤 恭子, 川本 健志, 島津 邦彦, 真下 啓明: Chemotherapy 30: 21~24, 1982
- 6) 日本化学療法学会: Tobramycin 論文特集号. Chemotherapy 23: 843~1554, 1975
- 7) SCHENTAG, J. J., T. J. CUMBO, W. J. JUSKO & M. E. PLAUT: Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions J. A. M. A. 240: 2067~2069, 1978

## SERUM LEVEL MONITORING OF TOBRAMYCIN THERAPY

MAKOTO WATANABE\*, SINICHI MITSUHASHI\*\*, MICHIO ISHIKAWA\*\*\*,  
SUMIO YAMAOKA\*\*\*\* and KEIMEI MASHIMO\*\*\*\*

\* Department of Pharmacy

\*\* Department of Urology

\*\*\* Department of Orthopedics

\*\*\*\* Department of Internal Medicine

Tokyo Kosei Nenkin Hospital

Serum level monitoring of tobramycin was studied with 29 inpatients, and the serum levels were assayed by the EMIT<sup>®</sup> or HPLC method.

The 60 mg IM injection group (n=8) did not obtain desirable levels, but almost all the IV infusion group (n=14), with the same dose, achieved desirable levels. With the multiple IV infusion dosing, the plasma levels of the patient with renal impairment reached the toxic levels. Further, the plasma levels of three out of four patients in the 90 mg IM injection group, reached the desirable levels, but they were not observed to have exceeded 5  $\mu$ g/ml. From this, we conclude that the dosage adjustment should depend upon the route of administration. Therefore, it may be thought that IV infusion is a more effective route of administration.

Based upon serum level monitoring, the dosage regimen of three patients were adjusted positively and the regimen of 1 patient was evaluated in order to avoid toxic reactions. The dosage regimen of the other patients were confirmed by their serum levels. Due to the necessity of rapid serum level determinations, most of the samples were assayed by the EMIT<sup>®</sup> method. As a result, we have concluded that, to assure the safety of tobramycin therapy in geriatrics, pediatrics or patients with renal impairment, a rational dosage regimen is possible through serum level monitoring.