

投与法の違いによる Tobramycin の熱傷水疱液への移行

青山 久・西崎 昭・高 富彦

社会保険中央病院熱傷センター

(昭和 57 年 12 月 16 日受付)

投与法の違いにより、抗生物質の熱傷水疱液への移行がどの程度異なるかを tobramycin を一つの model として調べた。投与法としては、one shot 静注、1 時間点滴静注、6 時間点滴静注法の 3 法を用い、投与量は各投与法にて 2 mg/kg とし、各投与法 5 名ずつ計 15 名の熱傷患者を対象に調べた。投与後血中濃度と熱傷水疱液中濃度を経時的に測定した結果、one shot 静注法による最高血中濃度は 15 分後 (平均 8.50 $\mu\text{g/ml}$)、最高水疱液中濃度は 1 時間後 (平均 1.60 $\mu\text{g/ml}$) に認められた。また、1 時間点滴静注法による最高血中濃度は、点滴開始後 1 時間 (平均 9.50 $\mu\text{g/ml}$)、最高水疱液中濃度は 1 時間後 (平均 2.94 $\mu\text{g/ml}$) に認められた。さらに、6 時間点滴静注法では血中濃度は 1.63 $\mu\text{g/ml}$ までしか上昇せず、また、最高水疱液中濃度も 1.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの結果から、tobramycin の熱傷水疱液への移行は 1 時間点滴静注法により最も良好な結果が得られ、6 時間点滴静注法では血中、水疱液中濃度ともに臨床効果が期待しにくい値であった。

抗生剤を選択する場合、抗菌スペクトルは大きな示標となるが、とりわけ熱傷患者においては、創面感染防止の観点から、抗生剤の熱傷皮膚への移行も臨床上的重要な示標となることはいままでもない。著者らは実験的に動物を用いて、皮膚内の抗生剤濃度を調べる^{1,2,3)}代わりに、熱傷水疱液中の抗生剤濃度を調べることにより臨床に必要な皮膚組織中の抗生剤移行傾向を推測することが可能と考え、今回、熱傷患者に抗生剤を使用する場合、どのような投与法によればより創面感染の防止に有用か

について異なる 3 法の投与法を用いて調べたので報告する。

I. 対象患者・方法

検討対象とした熱傷患者は、受傷後 16 時間以内に水疱液の採取が可能であった 18 歳から 74 歳の熱傷入院患者とした (Table 1)。

使用した抗生剤は tobramycin で 2 mg/kg を one shot 静注法、1 時間点滴静注法、6 時間点滴静注法にて各々 5 名ずつに投与した。各々の投与法は次の通りであ

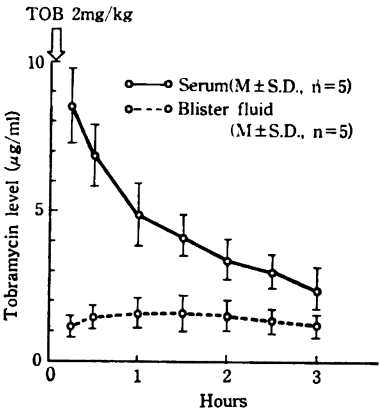
Table 1 Background of patients

	Case	Age (y.o.)	Sex	Body weight (kg)	Area of burn (%)	Degree of burn	Urine volume (ml/24hr.)	Urine protein
i.v.	1	65	M	52	70	Ⅱ～Ⅲ	780	(-)
	2	43	F	39	70	Ⅱ～Ⅲ	990	(-)
	3	70	F	32	15	Ⅱ	2300	(-)
	4	40	M	56	50	Ⅱ～Ⅲ	2282	(-)
	5	74	M	53	40	Ⅱ～Ⅲ	699	(-)
1 hr. i.v.d.	1	19	M	46	45	Ⅱ～Ⅲ	7155	(-)
	2	18	M	52	20	Ⅱ	3200	(-)
	3	62	F	38	13	Ⅱ～Ⅲ	1178	(±)
	4	33	F	50	20	Ⅱ～Ⅲ	1220	(-)
	5	49	M	61	25	Ⅱ	2100	(-)
6 hr. i.v.d.	1	57	M	60	40	Ⅱ～Ⅲ	2792	(±)
	2	66	M	42	60	Ⅱ～Ⅲ	772	(-)
	3	27	M	60	80	Ⅱ～Ⅲ	2596	(±)
	4	38	M	58	75	Ⅱ～Ⅲ	1891	(-)
	5	27	M	55	53	Ⅱ～Ⅲ	1560	(-)

る。すなわち、one shot 静注法は tobramycin を 5% グルコース、または生理食塩水 10 ml に溶解したものを数分以内に投与し、1 時間点滴静注法は tobramycin を 200 ml 電解質輸液剤（ソリタ T3 号[®]、清水）に溶解し、テルフュージョン輸液ポンプ（STC-502、TERUMO）を用い、1 時間かけて持続的に投与した。また、6 時間点滴静注法は 1,000 ml の電解質輸液剤（ハルトマン[®]、ミドリ十字）に溶解し、先の 1 時間点滴静注に使用したのと同型の輸液ポンプにより持続的に投与した。

検体の採取は経時的に血液 1 ml、熱傷水疱液 0.5 ml とし、測定は Homogeneous enzyme immunoassay 法⁴⁾（Emit-amid、第一化学薬品）により行なった。なお、血中濃度の薬動学的パラメーターは、電算機（FACOM、M-140）を使用し、NONLIN プログラムを用いて求めた。

Fig.1 Tobramycin level in serum and blister fluid of burned patients after one shot intravenous injection of 2 mg/kg tobramycin



II. 成 績

1. one shot 静注法による血中・水疱液中濃度

熱傷患者に tobramycin を one shot 静注した際の血中・水疱液中 tobramycin 濃度の変動は Fig.1 に示すごとくであった。すなわち静注後血中 tobramycin 濃度は速やかに上昇し、15 分後には $8.5 \pm 1.41 \mu\text{g/ml}$ （平均 $\pm$ 標準偏差）となり、その後次第に減少し、投与 3 時間後には $2.3 \pm 0.70 \mu\text{g/ml}$ となった。2-compartment model による pharmacokinetic parameter は Table 2 に示す値であった。

これに対し水疱液中 tobramycin 濃度は、投与 15 分後には $1.3 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ 、30 分後には $1.5 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後には $1.6 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$ となり、その後約 2 時間の plateau 状態の後徐々に減少した。

2. 1 時間点滴静注法による血中・水疱液中濃度

1 時間点滴 静注法を行なった際の血中・水疱液中

Fig.2 Tobramycin level in serum and blister fluid of burned patients after one hour drip infusion of 2 mg/kg tobramycin

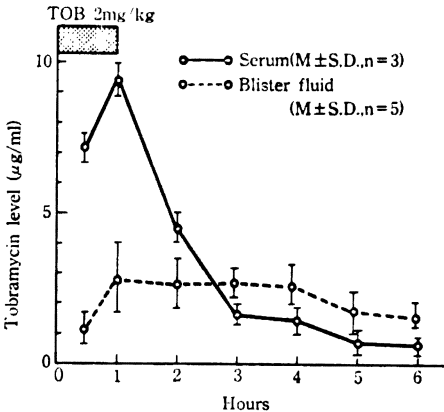


Table 2 Pharmacokinetic parameters after one shot i.v. administration of tobramycin (2mg/kg) to 5 burn patients

Case	k_{12} (hr^{-1})	k_{21} (hr^{-1})	k_{10} (hr^{-1})	V (L)	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
1	0.065	1.275	0.563	0.243	1.385	0.518	1.34	14.6
2	0.881	0.702	0.284	0.171	1.753	0.114	6.09	41.2
3	0.623	0.673	0.410	0.199	1.525	0.181	3.83	24.5
4	0.641	0.790	0.313	0.204	1.588	0.156	4.45	31.3
5	0.401	1.439	0.492	0.152	1.982	0.357	1.94	26.7
Mean	0.553	0.973	0.447	0.188	1.697	0.257	2.70	23.8

k_{12}, k_{21} : rate constants between two compartments
 k_{10} : rate constants of elimination
V : distribution volume of the central compartment
 α, β : hybrid type parameter
AUC : area under the curve

Table 3 Pharmacokinetic parameters after 1hr. i.v.d. administration of tobramycin (2mg/kg) to 3 burn patients

Case	k_{12} (hr ⁻¹)	k_{21} (hr ⁻¹)	k_{10} (hr ⁻¹)	V (L)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)
1	0.324	1.605	0.999	0.108	2.199	0.729	0.95	18.60
2	0.622	0.887	0.825	0.116	1.962	0.373	1.86	20.87
3	0.602	1.183	0.785	0.120	2.135	0.435	1.59	21.28
Mean	0.505	1.087	0.869	0.115	1.986	0.476	1.47	20.02

k_{12}, k_{21} : rate constants between two compartments

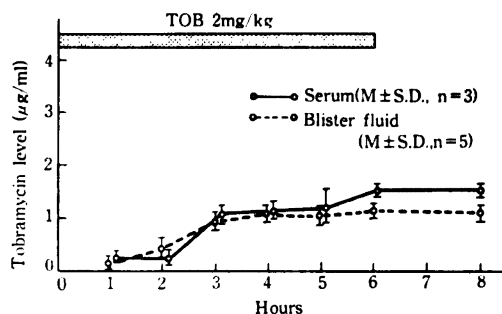
k_{10} : rate constants of elimination

V: distribution volume of the central compartment

α, β : hybrid type parameter

AUC: area under the curve

Fig. 3 Tobramycin level in serum and blister fluid of burned patients after 6 hour drip infusion of 2 mg/kg tobramycin



tobramycin 濃度の変動は Fig. 2 に示した。1時間点滴静注法では血中 tobramycin 濃度は投与後 30 分には $7.1 \pm 0.37 \mu\text{g}/\text{ml}$, また, 点滴終了時である投与後 1 時間後には $9.5 \pm 0.53 \mu\text{g}/\text{ml}$ と最高を示し, その後急速に減少し, 6 時間後には $0.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ となった。この場合の薬動力学的解析結果は Table 3 に示した。

これに対し, 水疱液中濃度は投与 30 分後には $1.1 \pm 0.28 \mu\text{g}/\text{ml}$, 1 時間後には $2.9 \pm 1.69 \mu\text{g}/\text{ml}$, その後 3 時間まで plateau 状態に維持され, 4 時間後より徐々に減少し, 6 時間後には $1.5 \pm 0.87 \mu\text{g}/\text{ml}$ となった。

3. 6 時間点滴静注法による血中・水疱液中濃度

6 時間点滴静注法による血中・水疱液中濃度の変動は Fig. 3 に示した。すなわち 3 例の患者について調べた血中濃度は点滴開始後 1 時間目には $0.23 \pm 0.08 \mu\text{g}/\text{ml}$, 2 時間後 $0.27 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{ml}$, 点滴終了時の 6 時間後にも $1.33 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{ml}$ までしか上昇しなかった。また水疱液中濃度も最高濃度が $1.20 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{ml}$ と低値であった。

III. 考 案

熱傷患者に抗生物質を全身的に投与する際には創面感染予防の観点から皮膚への程度移行するかを知ること

は治療上有益であると考えられる。

当熱傷センターで熱傷患者の創面から検出頻度の高い菌としては, *Staph. aureus*, *Ps. aeruginosa* などがあり⁹⁾, この内 *Ps. aeruginosa* は敗血症の起炎菌¹⁰⁾となる事が多く, 十分な対策が必要ことから当施設では tobramycin を使用することが多い。この場合, どのような投与法によれば創面感染対策上より高い臨床効果が期待できるかは興味深いところである。

今回使用した tobramycin の 3 法の投与法に関しては国内では筋注のみが認められているが, 実際に広範囲熱傷患者に筋注を施行することは临床上不可能な場合が多く, 臨床的には one shot 静注法^{7, 8)}, 点滴静注法⁹⁾に寄せる期待が大きいであろう。

熱傷患者における tobramycin の血中動態を正常人と比較してみると, 熱傷患者における 1 時間点滴静注時の血中濃度の薬動力学的 parameter が健康成人のそれ, すなわち $\alpha(\text{hr}^{-1})=1.6$, $\beta(\text{hr}^{-1})=0.33$, $T_{1/2}(\beta)(\text{hr}^{-1})=2.1$ ¹¹⁾ と平均値でみた限りにおいては, 著明な差がないことより, tobramycin の血中動態は熱傷患者と正常人との間に大きな違いはないと考えられた。

多くの諸家^{10, 11)}は, 水疱液への移行の良し悪しを評価する場合, 最高水疱液内濃度/最高血中濃度比をもって評価しており, 著者らの結果よりこの値を求めたところ, one shot 静注法では 28.4%, 1 時間点滴静注法では 30.1%, 6 時間点滴静注法では 90.2% となった。しかしながら, 6 時間点滴静注法では血中濃度・水疱液中濃度ともに五島らの報告¹²⁾する *Ps. aeruginosa* に対する 80% 発育阻止濃度 $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ に達することがなく臨床効果は期待し難い。これに対し, one shot 静注法の場合には水疱液中は投与後 2 時間目まで, また 1 時間点滴静注法では 4 時間目まで先の $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ を上回る結果となった。

今回の検討対象患者では, 血中濃度が tobramycin の

中毒域といわれる $12 \mu\text{g/ml}^{18)}$ を超す者はなく、また副作用といわれる腎障害、聴覚障害も認められないことから tobramycin の全身投与により、熱傷創面の感染対策として1時間点滴静注法による投与が最も有用と思われた。

文 献

- 1) 吉田哲憲, 大浦武彦, 沖本雄一, 飯田和典, 斎藤玲: 抗生物質の投与速度と皮膚および熱傷組織内濃度の動態について。熱傷 1: 195~201, 1976
- 2) 吉田哲憲, 小椋哲実, 丹川浩晴, 山本満久, 沖本雄一郎, 大浦武彦: 第2度表在性熱傷皮膚への抗生物質 Cefprozime の移行についての研究。日形会誌 1: 295~304, 1981
- 3) 谷奥喜平, 荒田次郎, 藤田慎一, 徳丸伸之: 皮膚科領域における Cephalothin および Cephaloridine の治験。Jap. J. Antibiot. 18: 523~524, 1965
- 4) BROGDEN, R. N. & P. R. SAWER: Tobramycin a review of its antibacterial and pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs. 12: 166, 1976
- 5) 青山 久, 木下元一, 稲坂 博, 井沢洋平, 成瀬順, 青木由美子, 秋田隆光, 伊藤達雄: 検出菌の動態からみた Tobramycin 軟膏の熱傷創面への使用効果。基礎と臨床 15: 737~742, 1981
- 6) 福本守男, 丹羽道夫, 鈴木 高, 小林国男: 熱傷敗血症例に対する全身的化学療法剤の検討。熱傷 8: 105~109, 1982
- 7) BLOURIN, R. N. et al.: Tobramycin pharmacokinetics in morbidly obese patients. Clin. Pharmacol. Ther. 26: 508~512, 1978
- 8) DECHERE, J. C. & R. DUGAL: Pharmacokinetics of intravenously administered tobramycin in normal volunteers and in renal-impaired and hemodialyzed patients. J. Infect. Dis. 134: 118~124, 1976
- 9) 稲松孝思, 島田 馨, 浦山京子, 山田秀雄, 島村健治: Tobramycin 静脈内投与法の薬動力学的検討。Chemotherapy 30: 119~124, 1982
- 10) SIMON, C.; V. MALERCZYK & M. KLAUS: Absorption of Bacampicillin and Ampicillin and penetration into body fluids (skin blister fluid, saliva, tears) in healthy volunteers. Scand. J. Infect. Dis. 14: 228~232, 1978
- 11) BRAUN, I. N.; N. OSTBY, J. E. BREDESEN, P. KIERULF & P. K. M. LUNDE: Sulfonamide and Trimethoprim concentrations in human serum and skin blister fluids. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 82~85, 1981
- 12) 五島雅智子, 小川正俊: 化学療法剤に対する感受性。最新医学 9: 1682~1689, 1981
- 13) The Pharmaceutical Cordex. 11th: 949, 1979

TRANSFER OF TOBRAMYCIN TO BURN BLISTER FLUIDS

—COMPARISON OF THREE METHODS OF ADMINISTRATION—

HISASHI AOYAMA, AKIRA NISHIZAKI and TOMIHIKO KOH

Department of Plastic Surgery, Chukyo Hospital

Transfer of tobramycin into the blister fluid was studied in 15 burn patients to compare three methods of administration (intravenous bolus injection, 1 hr. intravenous drip infusion and 6 hr. intravenous drip infusion). Tobramycin concentration in serum and blister fluid was determined by enzyme immunoassay after injection of tobramycin (2 mg/kg).

The peak serum concentration after one shot i.v. was found at 15 minutes ($8.50 \mu\text{g/ml}$) and the peak blister fluid concentration was observed at 60 minutes ($1.60 \mu\text{g/ml}$). One hr. intravenous drip infusion showed the peak serum concentration at 60 minutes ($9.50 \mu\text{g/ml}$) and the peak blister fluid did at 60 minutes ($2.94 \mu\text{g/ml}$) respectively. In the method of 6 hr. drip infusion, the concentration in serum peaked at 6~8 hr. ($1.63 \mu\text{g/ml}$) in blister fluid peaked at 6 hr. ($1.20 \mu\text{g/ml}$) respectively.

That is, the peak concentration of tobramycin in blister fluid revealed later than that in serum. And the highest concentration of tobramycin in blister fluid was obtained by 1 hr. drip infusion. The lowest concentration of tobramycin in serum and blister fluid was observed by 6 hr. drip infusion.