

## ストレプトマイシン点滴静注時の薬動力学および 腎・聴器毒性に関する研究

大橋 裕二・安東 直彦

大田原赤十字病院内科

本島 新司・牧野 荘平

独協医大アレルギー内科

(昭和61年3月8日受付)

肺結核患者 10 例を対象に、大田原赤十字病院で従来より行なわれてきた体重、年齢、腎機能に基づいたストレプトマイシン (SM) の投与方法について検討した。SM を 1 か月間投与した前後で、点滴静注時の血中濃度を測定し、同時に腎・聴器毒性に関して検討した。患者は、SM 1g 連日投与群 5 例、SM 0.75g 連日投与群 4 例、SM 0.75g 隔日投与群 1 例であった。SM の血中濃度は、1 か月投与前後で、有意な差を示さなかった。血中半減期、分布容量も、有意な差は示さなかったが、半減期の延長を認めた症例も存在した。軽度の平衡機能障害を 3 例に認めた。平衡機能障害を生じた症例は、SM 1g・0.75g 連日投与群にそれぞれ存在したが、いずれも 1 か月投与後の最低血中濃度は高値で、半減期も延長し、尿中  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG)、N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) の高値の症例に生じた。今回の結果より、尿中  $\beta_2$ -MG、NAG は、SM による腎・聴器毒性の発現を予測する手段になる可能性が示唆された。軽度腎機能低下例には、投与量をより少なくするなど、従来の投与方法を変更する必要があると思われる。

肺結核の化学療法は、菌陰性化をはじめとした臨床効果を期待するとともに、使用期間が長期にわたるので、副作用についても、充分に考慮する必要がある。特にストレプトマイシン (SM) は、その歴史が長く、腎障害、聴器障害が有名である。SM の副作用は、一般的に血中濃度が高い程出現しやすいといわれており<sup>1)</sup>、そのため老人、体格の小さな患者、腎障害のある患者に対しては、減量して使用されている。我々は、当院が従来より行なってきた方法に基づき、肺結核患者に対し、SM 1 か月投与前後における点滴静注時の血中濃度を測定した。また腎・聴器毒性に関して研究し、従来の投与方法の妥当性を検討したので報告する。

### I. 対象と方法

(1) 対象は、1984年6月より1985年3月までに、大田原赤十字病院内科に入院した肺結核患者 10 例である。年齢は 25 歳から 80 歳に分布し、平均 54.7 歳、男性 8 例、女性 2 例であった。体重は 40 kg から 77 kg、平均 54.2 kg であった。

(2) 我々が従来より行なってきた SM の投与量および投与前後、体重、年齢、腎機能 (クレアチニンクリアランス、Ccr) の 3 つを指標にして、以下のように

決定されていた。体重 35 kg 以下 0.5g、体重 50 kg 以下 0.75g、体重 51 kg 以上 1g とした。年齢 70 歳以下 1g、年齢 71 歳以上 0.75g とした。Ccr 40 ml/min 以下の患者は、SM 投与前後を 1 日おきにするを前提とした。以上の条件により決められた投与量の中で最も少ない量を 1 日 1 回連日または隔日に筋注した。対象は、体重、年齢、Ccr に基づいて、SM 1g 連日投与群 5 例 (男性のみ、Group I)、SM 0.75g 連日投与群 4 例 (男性 3 例、女性 1 例、Group II)、SM 0.75g 隔日投与群 1 例 (女性のみ、Group III) に分けられた。Group I の平均年齢 44.8 歳、平均体重 61.4 kg、Group II の平均年齢 60.8 歳、平均体重 45.9 kg、Group III の年齢 80 歳、体重 51.0 kg であった (Table 1)。

(3) SM 投与前開始時と 1 か月後に体内動態を検討した。SM (硫酸ストレプトマイシン、萬有製薬) は、1g または 0.75g を生理食塩水 100 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。SM の濃度測定のための採血は、点滴静注前、終了直後、0.5、1、2、4 時間後に肘静脈から、5 ml ずつ採血を行ない、血清分離後 -20°C に測定まで保存した。血中濃度は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc plate method によった。ただし、二度

Table 1 Clinical backgrounds of patients with pulmonary tuberculosis

	No.	Sex	Age(yrs)	Weight(kg)	Dose of SM(g)	Interval of administration of SM
Group I	1 (I.W.)	M	28	77.0	1.0	Daily
	2 (M.N.)	M	25	62.5	1.0	Daily
	3 (K.H.)	M	40	51.0	1.0	Daily
	4 (S.T.)	M	70	62.0	1.0	Daily
	5 (M.I.)	M	61	54.5	1.0	Daily
	Mean		(44.8)	(61.4)		
Group II	6 (S.K.)	F	29	49.0	0.75	Daily
	7 (S.S.)	M	64	47.5	0.75	Daily
	8 (S.S.)	M	71	47.0	0.75	Daily
	9 (H.K.)	M	79	40.0	0.75	Daily
	Mean		(60.8)	(45.9)		
Group III	10 (S.W.)	F	80	51.0	0.75	Every other day
	Mean of all subjects		54.7	54.0		

F : Female, M : Male

Table 2 Serum concentration of SM on the first and 30th day of administration of SM

	No.	First day						30th day					
		Time after the end of i.v.d.						Time after the end of i.v.d.					
		Before	0	0.5 hrs	1 hrs	2 hrs	4 hrs	Before	0	0.5 hrs	1 hrs	2 hrs	4 hrs
Group I	1	<0.10	66.0	39.3	27.4	17.4	8.28	0.20	45.4	31.8	22.2	13.0	4.17
	2	3.60	40.2	20.5	13.5	10.4	7.92	0.52	48.0	34.0	26.4	19.3	10.40
	3	<0.10	59.4	39.0	31.1	20.8	11.70	0.10	49.5	36.6	34.0	25.8	17.10
	4	<0.056	45.1	28.1	23.3	17.4	11.10	1.70	41.4	28.4	21.3	18.1	12.60
	5	<0.1	58.1	34.7	29.1	20.4	11.50	3.00	72.0	49.3	38.0	33.3	21.30
	Mean		53.8	32.3	24.9	17.3	10.1	1.1	51.3	36.0	28.4	21.7	13.1
			±9.6	±7.2	±6.2	±3.7	±1.7	±1.1	±10.7	±7.2	±6.6	±6.7	±5.8
Group II	6	<0.1	78.5	57.7	44.8	31.1	17.00	0.75	67.5	41.5	31.1	20.5	12.90
	7	0.49	48.5	29.7	25.3	16.8	8.64	1.06	31.3	18.7	11.0	7.7	5.64
	8	0.10	36.3	24.7	19.0	17.6	13.70	14.80	48.1	37.7	32.3	27.8	21.80
	9	0.0	36.5	28.5	24.5	20.2	13.90	4.85	48.0	36.1	30.7	26.8	20.60
	Mean		50.0	35.2	28.4	21.4	13.3	5.4	48.7	33.5	26.3	20.7	15.2
			±17.2	±13.2	±9.8	±5.7	±3.0	±5.7	±12.8	±8.8	±8.8	±8.0	±6.5
Group III	10	<0.14	70.9	45.4	43.7	35.1	26.8	2.60	46.0	33.1	29.9	26.5	21.2
	Mean of all subjects		54.0	37.8	28.2	20.7	13.0	3.0	49.7	34.7	27.7	21.9	14.8
			±14.1	±18.1	±9.3	±6.9	±5.4	±4.2	±11.2	±7.6	±7.4	±7.3	±6.3

i.v.d. : Intravenous drip infusion

にわたる血中濃度測定の間は、同量の SM を連日あるいは隔日に筋注し、同時に INH 0.4 g と RFP 0.45 g の内服投与も行なったが、測定誤差を防ぐため、SM 点滴静注前 2 日間は、すべての併用薬を中止した。

(4) 副作用の検討には、聴力検査として SM 投与開始前と 1 か月後に、オーディオメーターを用いて比較

した。腎機能検査として、尿中  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG), 尿中 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), Ccr, 血清クレアチニン (S-Cr) および BUN を、SM 投与前と 1 か月後に各 2 回ずつ測定し、その平均値とより比較した。 $\beta_2$ -MG と NAG は、蓄尿一部を radioimmunoassay にて測定し、Ccr は 24 時間法にて求めた。

Table 3 Pharmacokinetic parameters by one compartment open model on the first and 30th day of administration of SM

	No.	Dose(g)	First day			30th day		
			$K_{e1}(\text{hr}^{-1})$	$T_{1/2}(\text{hr})$	$V_d(\text{l/kg})$	$K_{e1}(\text{hr}^{-1})$	$T_{1/2}(\text{hr})$	$V_d(\text{l/kg})$
Group I	1	1.0	0.7509	0.9231	0.1447	0.6539	1.0600	0.2129
	2	1.0	0.8743	0.7928	0.2831	0.4481	1.5469	0.2843
	3	1.0	0.5137	1.3493	0.3507	0.2815	2.4623	0.4717
	4	1.0	0.3126	2.2174	0.3580	0.3690	1.8784	0.3607
	5	1.0	0.5274	1.3134	0.2679	0.3586	1.9329	0.2375
	Mean		$0.59 \pm 0.20$	$1.32 \pm 0.50$	$0.28 \pm 0.08$	$0.42 \pm 0.13$	$1.78 \pm 0.46$	$0.31 \pm 0.09$
Group II	6	0.75	0.4457	1.5552	0.1642	0.6085	1.1391	0.1816
	7	0.75	0.5340	1.2980	0.2716	0.1876	0.8478	0.3594
	8	0.75	0.2923	2.3714	0.4369	0.2125	3.2619	0.3257
	9	0.75	0.2571	2.6960	0.4842	0.2285	3.0335	0.3860
	Mean		$0.38 \pm 0.11$	$1.98 \pm 0.57$	$0.34 \pm 0.13$	$0.47 \pm 0.26$	$2.07 \pm 1.09$	$0.31 \pm 0.08$
Group III	10	0.75	0.2689	2.5777	0.2471	0.2018	3.4348	0.3169
Mean of all subjects			$0.48 \pm 0.20$	$1.71 \pm 0.66$	$0.30 \pm 0.10$	$0.42 \pm 0.20$	$2.06 \pm 0.90$	$0.31 \pm 0.08$

平衡機能は、両脚直立、単脚直立、マン検査および足踏検査を同時期に測定し比較した。

(5) SMの薬動学的解析法は、one compartment open modelを用い、血中濃度実測値を(1)式<sup>2)</sup>にあてはめ、コンピューターによる「くり返し最小2乗法」を用いてparameterを求めた。

$$C_t = \frac{D}{V_d} \cdot e^{-K_{e1}t} \quad (1)$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K_{e1}}$$

$C_t$ : t時間後の血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )

$D$ : 抗生剤投与量

$V_d$ : 分布容量 (l)

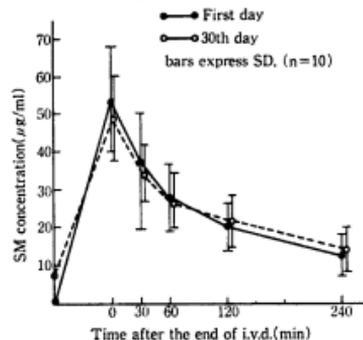
$K_{e1}$ : 消失速度定数 ( $\text{hr}^{-1}$ )

$T_{1/2}$ : 血中濃度半減期 (hr)

## II. 結果

(1) SM投与開始時と投与1か月後の血中濃度実測値をTable 2に、one compartment open modelから求めたparameterをTable 3に示した。投与開始時および1か月後におけるSM血中濃度の実測値は、点滴静注直後  $54.0 \pm 14.1$  (平均 $\pm$ SD)  $\mu\text{g/ml}$  および  $49.7 \pm 11.2$   $\mu\text{g/ml}$ , 30分後  $37.8 \pm 18.1$   $\mu\text{g/ml}$  および  $34.7 \pm 7.6$   $\mu\text{g/ml}$ , 1時間後  $28.2 \pm 9.3$   $\mu\text{g/ml}$  および  $27.7 \pm 7.4$   $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後  $21.0 \pm 6.9$   $\mu\text{g/ml}$  および  $21.9 \pm 7.3$   $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後  $13.0 \pm 5.4$   $\mu\text{g/ml}$  および  $14.8 \pm 6.3$   $\mu\text{g/ml}$  となり、投与開始時と1か月後において、血中濃度に有意な差は認められなかった (Fig. 1)。Group I-II-III各群においても、SM投与1か月前後の血中濃

Fig. 1 Serum concentration of SM on the first and 30th day of administration of SM



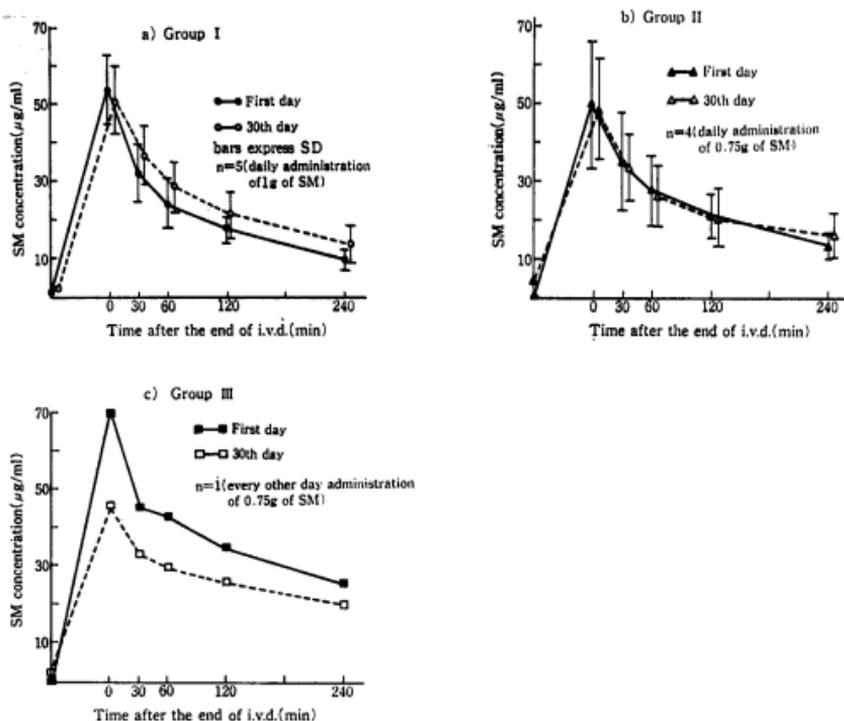
度に有意な差はなかった (Fig. 2)。ただし、1か月後における点滴静注前の血中濃度が  $2.0$   $\mu\text{g/ml}$  を超える症例が、Group I に1例、Group II に2例、Group III に1例存在していた。また one compartment open modelで求めた  $T_{1/2}$  の平均は、SM投与開始時  $1.71 \pm 0.66$  hrs, 1か月後  $2.06 \pm 0.90$  hrs,  $V_d$  の平均は、それぞれ  $0.30 \pm 0.10$  l/kg,  $0.31 \pm 0.08$  l/kg であり、両者間に有意な差は認められなかった。Group I-II-IIIの各群においても、 $T_{1/2}$ 、 $V_d$  の有意な差は認めなかったが、Group Iにおける投与開始時の  $T_{1/2}$  は  $1.32 \pm 0.50$  hrs, 1か月後には  $1.78 \pm 0.46$  hrs に、Group II では  $1.98 \pm 0.57$  hrs から  $2.07 \pm 1.09$  hrs に、Group III では  $2.58$  hrs から  $3.43$  hrs にそれぞれ変化し、3群とも若干の  $T_{1/2}$  の延長が認められた (Table 3)。

Table 4 Renal functions on the first and 30th day of administration of SM

No.	First day					30th day				
	$\beta$ -microglobulin in Urine ( $\mu$ g/l)	NAG in Urine(U/day)	Ccr (mg/min)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	$\beta$ -microglobulin in Urine ( $\mu$ g/l)	NAG in Urine(U/day)	Ccr (mg/min)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	92.0	6.47	184.0	0.7	12.7	11.0	11.48	150.0	0.7	11.4
2	135.0	2.85	121.0	0.8	12.5	79.0	5.90	111.0	0.9	14.0
3	875.0	9.47	97.0	1.0	13.6	620.0	14.22	96.0	0.8	17.4
4	950.0	11.80	70.0	1.0	21.3	480.0	19.64	102.0	0.8	15.5
5	200.0	40.08	66.0	1.0	11.1	67.0	3.60	70.0	0.8	14.4
Mean	450.4 $\pm$ 379.6	14.13 $\pm$ 13.32	107.6 $\pm$ 43.1	0.90 $\pm$ 0.13	14.2 $\pm$ 3.6	251.4 $\pm$ 249.8	10.97 $\pm$ 5.76	105.8 $\pm$ 26.0	0.80 $\pm$ 0.06	14.5 $\pm$ 2.0
6	51.0	3.40	61.0	0.7	15.3	100.0	2.30	112.0	0.7	18.2
7	65.0	20.40	58.0	0.6	10.7	110.0	6.50	78.0	0.6	11.6
8	220.0	10.92	50.0	1.0	21.2	120.0	12.42	51.0	0.9	15.7
9	4,000.0 $<$	12.70	52.0	0.9	19.0	4,000.0 $<$	12.20	62.0	0.9	20.2
Mean	1,084.0 $\pm$ 1,684.9	11.86 $\pm$ 6.04	55.3 $\pm$ 4.4	0.80 $\pm$ 0.16	16.6 $\pm$ 4.0	1,082.5 $\pm$ 1,684.4	8.36 $\pm$ 4.23	75.8 $\pm$ 27.0	0.78 $\pm$ 0.13	16.4 $\pm$ 3.2
10	113.0	2.40	41.0	1.0	29.8	700.0	11.96	36.0	1.2	22.5
Mean of all subjects	601.5 $\pm$ 1,050.5	12.0 $\pm$ 10.7	80.0 $\pm$ 41.4	0.87 $\pm$ 0.15	15.9 $\pm$ 5.5	638.6 $\pm$ 1,143.9	10.0 $\pm$ 5.1	88.9 $\pm$ 35.3	0.83 $\pm$ 0.16	16.1 $\pm$ 3.4

NAG : N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase, BUN : Blood urea nitrogen, Ccr : Creatinine clearance, S-Cr : Serum creatinine

Fig. 2 Comparison of serum concentration of SM on the first and 30th day by 3 methods of administration



(2) SM 1か月投与前後の腎機能および聴力・平衡機能障害の変化を Table 4 および Table 5 に示した。腎機能に関し、SM 投与1か月間で有意な変化は認めなかった。すなわち、投与開始前および1か月後における  $\beta_2$ -MG は、それぞれ  $601.5 \pm 1,050.5 \mu\text{g/l}$  および  $638.6 \pm 1,143.9 \mu\text{g/l}$  であり、NAG は  $12.0 \pm 10.7 \text{ U/day}$  および  $10.0 \pm 5.1 \text{ U/day}$ 、Ccr は  $80.0 \pm 41.4 \text{ mg/min}$  および  $88.9 \pm 35.3 \text{ mg/min}$ 、S-Cr は  $0.87 \pm 0.15 \text{ mg/dl}$  および  $0.83 \pm 0.16 \text{ mg/dl}$ 、BUN は  $15.9 \pm 5.5 \text{ mg/dl}$  および  $16.1 \pm 3.4 \text{ mg/dl}$  と変化した。SM 投与1か月前後で有意な差は示さなかった。Group I・II・III の各群の検討においても、Group III の1例の  $\beta_2$ -MG および NAG の上昇を除き、腎機能の有意な変化は認められなかった。聴力検査において、1例に 4,000 Hz で左側のみ、気導聴力が 25 dB 低下した。

平衡機能に関しては、SM 投与前において異常の認められた症例はなかったが、1か月投与後いずれかの試験

に3例が異常を呈し、自覚症状として2例にめまいが認められた。両脚起立試験は全例変化なく、単脚起立試験で3例が、マン氏両脚起立試験で2例が動揺を示した。足踏試験で2例が右方へ45°偏位した。聴力および平衡機能に異常が生じた症例はすべて、1か月投与後における点滴前の SM 血中濃度が  $3.0 \mu\text{g/ml}$  を超えており、 $T_{1/2}$  も延長していた。

### III. 考 察

肺結核の化学療法としては、初回より RFP, EB を積極的に使用する強化療法、あるいは強力な薬剤の組合せによる短期強化療法が行なわれるようになったが<sup>9)</sup>、SM は現在もなお有効な結核治療剤である。一方、抗結核剤の副作用についての関心は、常にはらわれるべきであり、少しでも副作用を少なくする方法が選択されるべきである。我々は、当院にて従来行なわれてきた方法に基づき、SM 1か月間投与前後の点滴静注による血中濃度動態および腎機能、聴力および平衡機能の副作用について

Table-5 Vestibular functions and hearing on 30th day of administration of SM

No.	Subjective	Hearing loss	Vestibular function			
			Bipedal standing test	One-leg standing test	Mann's test	Stepping test
1	No	-	-	-	-	-
2	No	-	-	-	-	-
3	No	-	-	-	-	-
4	No	-	-	-	-	-
5	No	-	-	+	+	-
6	No	-	-	-	-	-
7	No	-	-	-	-	-
8	Dizziness	-	-	+	+	•
9	Dizziness	Left side, drop 25dB on air transmission hearing at 4,000Hz	-	+	-	•
10	No	-	-	-	-	-

- : No changes, + : Tremble

• : 45° deviation to the right

検討した。

SM の血中濃度動態に関し、1 か月投与前後において有意な差はなかった。しかし Group I の 1 例、Group II の 2 例、Group III の 1 例は、1 か月後の点滴静注前の血中濃度が  $2.0 \mu\text{g/ml}$  を超えており、この症例は  $T_{1/2}$  も延長していた。しかも各 Group の中で Ccr の低い症例であった。このように  $T_{1/2}$  の延長を認めた症例が存在したということは、我々の、体重、年齢、腎機能に基づく SM 投与方法の基準が再検討されるべきであることを示唆していると思われる。

SM 1 か月投与前後の  $T_{1/2}$  と  $V_d$  は、それぞれ  $1.71 \pm 0.66 \text{ hrs}$  および  $2.06 \pm 0.90 \text{ hrs}$  と  $0.30 \pm 0.10 \text{ l/kg}$  および  $0.31 \pm 0.08 \text{ l/kg}$  であり、SM 1 か月投与前後で薬物動態値に差はなく、これらの値はいままで報告されている SM の平均的臨床薬物動態値、 $T_{1/2}$  1.9~3 hrs,  $V_d$  0.26 l/kg にはほとんど一致している<sup>9)</sup>。

腎機能検査に関しては、SM 投与前後で著明な変化は認められなかった。アミノ配糖体系抗生物質 (AGs) は、腎の近位尿管上皮の変性壊死、間質の細胞浸潤や線維増生などによる腎障害を生じると考えられている<sup>9)</sup>。尿中  $\beta_2$ -MG の正常値は  $250 \mu\text{g/ml}$  以下で、低分子蛋白である  $\beta_2$ -MG は、尿管障害時に尿中に増加してくる<sup>9)</sup>。尿中に排泄された NAG は、尿管上皮とくに近位尿管上皮のライソゾームに由来する酵素と考えられ、正常値は  $2.61 \pm 1.04 \text{ U/day}$  である。AGs の腎毒性発現機序は、AGs が尿管で再吸収されるさいに細胞内に

取り込まれ、ライソゾームの膜を破壊することによって起こるとされており、これらの酵素の測定は AGs による尿管障害の早期発見に有力な方法と考えられている<sup>9)</sup>。今回、BUN, S-Cr, Ccr が不変であるにもかかわらず、 $\beta_2$ -MG, NAG の上昇を認めた症例があった。 $\beta_2$ -MG, NAG とともに体内産生、尿中排泄機序など種々の因子に左右されるので<sup>4,7)</sup>、評価は難しいが、上昇した症例は  $T_{1/2}$  の延長した症例に一致しており、SM の  $T_{1/2}$  はほとんど Ccr に依存することがわかっているため、これらの症例においては、軽度尿管障害がもたらされたと考えらるべきであろう。

AGs は聴力系と平衡感覚系との第 8 脳神経の毒性をもっていることは明らかである<sup>9)</sup>。今回、左側の聴力低下を認めた症例が 1 例存在した。SM は主に内耳有毛細胞が障害され、感音性難聴となり、両側に障害が起こることが多いと考えられる<sup>9)</sup>。我々の症例は、79 歳という高齢で、Ccr  $50 \sim 60 \text{ mg/min}$  と腎機能低下を認め、1 か月投与後の最低血中濃度 (trough) も  $14.8 \mu\text{g/ml}$  と高く、 $T_{1/2}$  も 2.37 hrs から 3.26 hrs と延長していた。しかし、一側性の気導聴力低下のみで、骨導聴力の低下を認めず、伝音性難聴の可能性が高い。加齢に伴う難聴という考えも加味すると、SM の影響による聴力障害の可能性は少ないと考えられた。

平衡機能に異常をきたした 3 症例に関しては、1 か月投与後の trough 値が  $3.0 \mu\text{g/ml}$  以上であり、また  $\beta_2$ -MG, NAG の高値を示した症例に一致している。HACK

らによれば、硫酸 SM 使用者 34 例中前庭機能障害が 6 例、聴力障害が 1 例に<sup>1)</sup>、本席によれば、84 例中前庭機能障害が 3 例、聴力障害が 1 例にみられたと報告している<sup>10)</sup>。SM の前庭神経の毒性に関しては、細見らは、SM 10~15 g 程度の投与量から<sup>11)</sup>、関谷らは、SM 療法開始 2 週間以後に<sup>12)</sup>障害が発現してくると報告している。しかし SM の投与量に関係なく発現するという報告もある<sup>13)</sup>。一般に、AGs に関しては、peak 値または trough 値が一定濃度を超すと副作用が生じやすくなるという意見がある<sup>14)</sup>。Gentamicin, Tobramycin などに関しては、peak 値、trough 値の限界値が一応考えられており、trough 値が  $2 \mu\text{g/ml}$  以上になると<sup>15)</sup>、また peak 値が  $10\sim 12 \mu\text{g/ml}$  以上になると<sup>16)</sup>、副作用が生じやすいと報告されているが、SM に関してはいまのところはっきりしたものはないのである。今回の結果より考えると、trough 値の高い症例に平衡機能障害が生じているので、やはり trough 値はある一定を超えないようにすべきであろう。peak 値に関して、SM 血中濃度  $40\sim 50 \mu\text{g/ml}$  を超すと障害が生じるとの意見もあるが<sup>17)</sup>、今回血中濃度  $40 \mu\text{g/ml}$  を超えても副作用の生じなかったものが多く、我々の結果からは結論は出せない。

我々の症例に、 $T_{1/2}$  が延長し、SM の蓄積が生じた症例が 4 例存在した。いままで報告されている  $V_d$ 、 $K_{el}$  から計算すると、我々の投与方法でも蓄積は生じないはずであるが、何故生じたのかははっきりしない。 $\beta_2$ -MG、NAG の高値より考えると、AGs による腎障害がおりやすい状態になっていたとも考えられる。 $\beta_2$ -MG、NAG は、このような腎障害がおりやすい症例を抽出するのに役立つように思われた。

今回の結果より、従来当院で行なわれてきた SM の投与量決定方法には、不適当な部分があり、腎機能低下例に対する基準をもっと厳しくすべきであろうと思われる。亀田らは、SM 1 回量 1 g と 0.75 g の連日法を比較した結果、0.75 g の連日法で治療効果に差はなく、主な副作用のめまいを 1/3 に減らすことができたと報告している<sup>17)</sup>。また青柳らは、SM 週 2 回法で行なっても、治療効果に差はなかったと報告しており<sup>18)</sup>、我々も今後これらの方法を参考に、Ccr、 $\beta_2$ -MG、NAG 値などを考慮に入れ、きめ細かい投与方法を行なっていきたいと考える。

#### IV. 結 語

我々が従来より行ってきた体重、年齢、腎機能に基づく SM の投与量および投与間隔の妥当性について、SM の点滴静注による血中濃度と腎・聴器毒性をもとに検討した。

1) SM の血中濃度は 1 か月間投与前後で有意な差はなかった。 $T_{1/2}$ 、 $V_d$  についても有意な差はなかったが、中には  $T_{1/2}$  の延長した症例もあった。

2) 腎・聴力障害は認めなかったが、平衡機能障害が 3 例生じた。

3) 平衡機能障害をおこした症例は 1 か月後の trough 値が高値で、 $T_{1/2}$  も延長した症例に一致しており、SM の蓄積がおこっている症例と考えられた。

4) 総合的に判断すると、 $T_{1/2}$  の延長した症例があり、より少量投与の必要のある症例が存在した。この点に関して当院で従来より行なわれてきた SM 投与方法を再検討する必要があると思われる。

最後に、SM の血中濃度の測定に基大な御協力を下さった高有製薬研究所の方々へ感謝します。

#### 文 献

- 清水喜八郎、嶋田基五郎編：抗生物質療法法の進歩。アミノグリコシド系抗生物質（齊藤 篤），pp. 43~64，メディカル・ジャーナル社，1983
- 石崎高志：薬物投与設計理論のベツトサイドへの応用 (1)。治療 59：2171~2178，1977
- 国立療養所化学療法共同研究班：初回治療に SM 1.0 g，SM 0.5 g，CPM 1.0 g の 3 者併用における比較。結核 51：271~278，1976
- 真下啓明、伊藤隆夫、栗山欣弥編：臨床薬理・薬物療法学。平均的臨床薬物動態 (石崎高志、菅沼利之、佐々木富男)，pp. 497~512，理工学社，1980
- 秋吉正豊：化学療法聴器毒性。Chemotherapy 26：41~44，1978
- 河合 忠、金 衛仁： $\beta_2$ -マイクログロブリン。臨床科学 13：379~382，1977
- 飯村康夫、島田 勇、大貫佳子、河合 忠、坂本美一：尿中 NAG 活性測定の基礎的検討および糖尿病患者における変動。臨床病理 56：79~89，1983
- 高田 義：ジヒドロストレプトマイシンとストレプトマイシンの内耳神経に対する侵襲態度についての実験的研究。耳鼻臨床 50：844~850，1957
- HECK, W. E.; W. J. LYNCH & H. L. GRAVES: A controlled comparison of the eighth nerve toxicity of streptomycin and dihydrostreptomycin. Ann Otol. 62: 101~106, 1953
- 本席正一、三宅清美、中司幸助：ストレプトマイシン投与による聴器障害。耳鼻喉 23: 186~189, 1951
- 細見英男、井之口 順：ストレプトマイシン・カナマイシン投与による眩暈症例。耳鼻臨床 66: 289~296, 1973
- 関谷 透：めまい症例。耳鼻喉 42: 93~100, 1970
- 鈴木 衛、有木 健、白根 誠、佐藤修治、石田みどりこ、小村 良、和田秀毅、原田康夫：ストレプトマイシン投与患者の平衡機能検査所見。耳

- 14) 本島新司, 福田 健, 牧野荘平: 呼吸器感染症に対する Tobramycin 90 mg 点滴静注法の臨床的検討. *Chemotherapy* 30: 1222~1231, 1982
- 15) DAHLGREN, J. D.; E. T. ANDERSON & W. L. HEWITT: Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8: 58~62, 1975
- 16) 大谷 巖, 他:  $\text{F}_4$ ノ配糖体薬剤の点滴静注による聴覚・腎毒性に関する実験的研究. *Chemotherapy* 28: 129~137, 1980
- 17) 亀田和彦, 木野智憲光: 肺結核化学療法短期化の試み. *結核* 49: 387~391, 1974
- 18) 青柳昭雄, 他: 新しい治療方式と期間による短期療法の研究. *結核* 59: 248~249, 1984

## CLINICAL STUDIES ON PHARMACOKINETICS, NEPHROTOXICITY AND OTOTOXICITY OF STREPTOMYCIN ADMINISTERED FOR THE PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

YUJI OHASHI and NAOHICO ANDO

Department of Internal Medicine, Otawara Red-Cross Hospital

SHINJI MOTOJIMA and SOHEI MAKINO

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

We studied whether the routine method of administration of streptomycin (SM) so far done in Otawara Red-Cross Hospital based on age, body weight and renal function is appropriate or not. Serum concentrations of SM after intravenous drip-infusion were measured on the first and 30 th day of administration of SM combined with measurements of creatinine clearance, urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) and vestibulo-cochlear functions.

Daily dosage of SM was 1 g in 5 of 10 patients, 0.75 g in 4 patients and one patient received 0.75 g every other day. Serum concentrations of SM on the 30 th day did not change significantly compared with those on the first day, serum half lives and volumes of distribution did not either. However serum half life prolonged by more than 20% in 4 of 10 patients. Mild vestibular dysfunction developed in 3 patients, who were consisted with the patients with prolonged serum half life, high trough level and increased urinary excretion of  $\beta_2$ -MG and NAG.

We conclude that the dosage of SM should further be reduced in patients with mild renal dysfunction and measurement of  $\beta_2$ -MG and NAG may be useful to detect such patients.