

呼吸器感染症における Amikacin 点滴静注時の 血中動態、喀痰内動態および臨床的検討

渡辺 彰・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門*

(昭和63年1月5日受付)

肝・腎機能正常の種々の呼吸器感染症患者8例において、amikacin 1回100mg、60分点滴静注時の血清中濃度の推移、および1例では喀痰内濃度の推移をも測定し、併せて臨床効果をも観察した。

点滴静注終了時の最高血清中濃度(平均、以下同)は $8.29 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、以下30分後 5.24 ± 1.2 、60分後 3.92 ± 1.0 、120分後 2.87 ± 0.9 、240分後 1.41 ± 0.8 、360分後 $0.75 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ と漸減推移した。また、その際の血中半減期は 2.20 ± 0.79 時間であった。喀痰内濃度の最高値は点滴終了1時間目までが最も高く、 $3.43 \mu\text{g/ml}$ を示し、その後漸減した。最大喀痰内移行率は37.7%であった。

臨床例8例はいずれも新世代セフェム系抗生物質との併用を行なったが、著効1例、有効7例で、有効率100%であった。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words: Amikacin, 点滴静注, 喀痰内濃度, 血中濃度, 呼吸器感染症

近年、臨床において薬剤耐性菌の増加が報告されているが、薬剤耐性機構の解明を通じて、耐性菌にも有効な薬剤が種々開発されつつあり、amikacin (AMK, 以下同じ)もその一つである。AMKは、他のアミノ配糖体系抗生物質に比べ、種々の薬剤耐性菌の産生する不活化酵素の影響を受けにくく、また、腎毒性や聴器毒性などの副作用が少ない点にその有用性が認められる。種々の薬剤耐性菌による難治性感染症が増加しつつある現在、AMKの体内動態について検討を加えることは臨床的にも意義のあることと考えられる。

呼吸器感染症における抗菌性薬剤の体内動態は、他の感染症の場合より複雑であると考えられる。すなわち、Fig. 1のtwo compartment open modelで示される抗菌性薬剤の体内動態の中で、咳痰中への薬剤の移行は低率にとどまることが知られている。しかし、咳痰内薬剤濃度に関する検討例がまだ少数にとどまっているという事情もあって、再吸収や再分布の問題をも含めた複雑な動きに関しては、全貌を把握し得ていないといえよう。さらに多くの検討が望まれる所以である。

今回、我々は種々の呼吸器感染症患者8例において、AMKの比較的少量、すなわち1回100mg、60分点滴静注時の血清中濃度の推移、および1例では喀痰内濃度

の推移をも測定する機会を得、併せて臨床効果を観察する機会を得て、興味ある知見を得たので以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 症例

昭和61年10月から昭和62年10月にかけて東北大学抗酸菌病研究所附属病院内科および仙台厚生病院内科に入院した呼吸器感染症患者の中で、注射用抗生物質

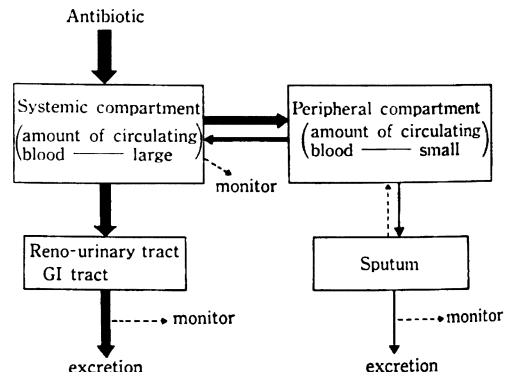


Fig. 1. Two compartment open model in respiratory tract infection

* 仙台市星陵町 4-1

の投与の適応と考えられる例から8例を無作為に選んで対象とした。疾患の内訳は、肺炎膿症2例、陳旧性肺結核二次感染2例、びまん性汎細気管支炎2例、肺気腫二次感染1例および肺癌二次感染1例である。性別は男6例、女2例、年齢は36歳から71歳に分布して平均57.1歳、体重は31kgから76kgに分布して平均51.0kgであった。腎機能(BUN, s-Cr)は全例で正常範囲内にあり、肝機能(GOT, GPT, Al-P, TTT, ZTT)に関しては、1例でGOTとGPTの軽度上昇がある以外は正常範囲内にあった。

2. AMKの投与と血清および喀痰採取の方法

8例全例で、新世代セフェム系抗生物質との併用投与が行なわれたが、AMKの投与は、併用薬剤とは別ルートから行なった。AMK 100 mgを100~200 mlの電解質輸液に溶解し、60分かけて点滴静注投与した。体重当

たりのAMKの投与量は、1.32 mg/kgから3.23 mg/kgに分布して平均2.16 mg/kgであった。点滴終了後0分、30分、60分、120分、240分および360分の6点で採血し、直ちに血清を分離した。

びまん性汎細気管支炎の1例(症例4)で、点滴終了直後から7時間まで各1時間毎の喀痰を全て採取した。

3. AMK濃度の測定と薬動学的解析

1) 血清中濃度の測定

血清中濃度の測定は、amikacin測定キット(ダイナボット株式会社)を用いて、蛍光偏光免疫測定法(Fluorescence Polarization Immunoassay-Abbott TDX system)¹⁾により、萬有製薬中央研究所にて行なった。

得られた血清中濃度の成績から、two compartment open modelにより、種々の薬動学的パラメーターを求めた。

2) 喀痰内濃度の測定

萬有製薬中央研究所において、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするpaper disk法により、喀痰内AMK濃度を測定した。なお、希釈および標準曲線の作製にはpH 8.0、0.1 M phosphate buffer solutionを用いた。

4. 起炎菌に対するAMKのMICの測定

8例中2例において、起炎菌に対するAMKのMICを、ダイナテックMIC 2000システムを用いる微量液体培地希釈法により、接種菌量を 10^5 /mlとして測定した。

5. 臨床効果の観察

8例において、新世代セフェム系抗生物質とともに、AMKを1回100 mg、1日2回点滴静注して、臨床効果を観察した。臨床効果の判定に際しては、臨床症状・所見(咳、痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、 α_2 -グロブリン、胸部X線写真所見など)の改善の

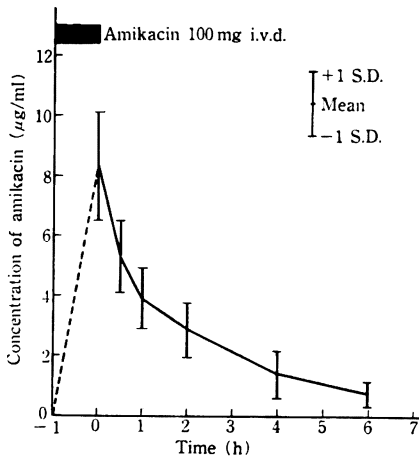


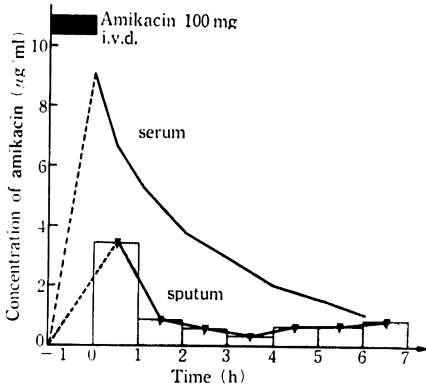
Fig. 2. Concentration of amikacin in serum after 60-minute intravenous drip infusion of 100 mg of amikacin

Table 1. Concentration of amikacin in serum after 60-minute intravenous drip infusion of 100 mg of amikacin

Case No.	Age (yrs.)	Body weight (kg)	Serum concentration (µg/ml) of amikacin after i.v.d.						$T_{(1,2)\beta}$ (h)	AUC (µg·h/ml)
			0 min	30 min	60 min	120 min	240 min	360 min		
1	71	48	8.94	6.02	4.57	3.11	1.68	0.92	2.31	17.61
2	63	55	7.61	5.29	4.06	2.50	0.96	0.37	1.45	13.48
3	36	31	11.49	6.10	4.96	3.54	1.82	0.94	2.08	19.60
4	55	37	9.09	6.66	5.41	3.86	2.04	1.08	2.19	20.71
5	66	34	9.60	4.88	3.62	2.50	1.04	0.43	1.59	13.80
6	61	76	6.10	3.06	2.12	1.02	0.23	0.05	0.94	6.33
7	62	67	6.40	4.36	3.74	3.06	2.11	1.46	3.73	13.15
8	43	60	7.14	4.56	3.57	2.27	0.92	0.37	1.54	12.39
Mean	57.1	51.0	8.29	5.24	3.92	2.87	1.41	0.75	2.20	15.18
±S.D.	±11.2	±15.3	±1.8	±1.2	±1.0	±0.9	±0.8	±0.4	±0.79	±1.52

Table 2. Pharmacokinetic parameters of amikacin after 60-minute intravenous drip infusion of 100 mg of amikacin

V_d (l)	K_{12} (h^{-1})	K_{el} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	$T_{1/2(\alpha)}$ (h)	$T_{1/2(\beta)}$ (h)	C_{max} ($\mu g/ml$)	AUC ($\mu g \cdot h/ml$)	Total clearance
12.06	0.67	0.48	1.56	0.29	2.20	8.3	15.18	6.59



Time (h) after i.v.d.	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7
Mean concentration of amikacin in sputum ($\mu g/ml$)	3.43	0.87	0.60	0.35	0.64	0.66	0.86

Fig. 3. Concentration of amikacin in serum and sputum from case No. 4 after 60-minute intravenous drip infusion of 100 mg of amikacin

程度を目標とした。

II. 成績

1. 血清中 AMK 濃度の推移

AMK 100 mg, 60 分点滴静注の際の血清中濃度の推移を Table 1 および Fig. 2 に示した。最高血清中濃度は、8 例全例で点滴終了直後に見られ、6.10~11.49 $\mu g/ml$ (平均 8.29 \pm 1.8 $\mu g/ml$) であり、体重と逆相関していた。その後の血清中濃度は、30 分後 3.06~6.66 $\mu g/ml$ (5.24 \pm 1.2 $\mu g/ml$)、60 分後 2.12~5.41 $\mu g/ml$ (3.92 \pm 1.0 $\mu g/ml$)、120 分後 1.02~3.86 $\mu g/ml$ (2.87 \pm 0.9 $\mu g/ml$)、240 分後 0.23~2.11 $\mu g/ml$ (1.41 \pm 0.8 $\mu g/ml$)、360 分後 0.05~1.46 $\mu g/ml$ (0.75 \pm 0.4 $\mu g/ml$) であり、漸次減少推移した。

これらの成績より得られた two compartment open model での AMK の半減期は、全例の平均で 2.20 \pm 0.79 時間であり、同様に AUC は 15.18 \pm 1.52 $\mu g \cdot h/ml$ であった。これらを含めた各種の薬動学的パラメーターを Table 2 に示した。

2. 喀痰内 AMK 濃度の推移

症例 4 の喀痰内 AMK 濃度の推移を、血清中濃度の推移と併せて Fig. 3 に示した。喀痰内 AMK 濃度は、点滴終了直後から 1 時間までが最も高く、3.43 $\mu g/ml$ であった。その後の 1 時間ごとに 0.87 $\mu g/ml$, 0.60 $\mu g/ml$, 0.35 $\mu g/ml$ と漸減したが、点滴終了後 4 時間以降は再び上昇し、0.64 $\mu g/ml$, 0.66 $\mu g/ml$, 0.86 $\mu g/ml$ となった。この例における最大喀痰内移行率 (最高喀痰内濃度/最高血清中濃度) は 37.7% であった。

3. 起炎菌に対する AMK の抗菌力

症例 4 と 8 の起炎菌はそれぞれ *P. aeruginosa* と *K. pneumoniae* であったが、それらに対する AMK の MIC はともに 1.56 $\mu g/ml$ であった。

4. 臨床成績

臨床成績の一覧を Table 3 に示した。投与期間は 5 日から 28 日にわたり、平均 10.1 日であった。臨床効果は、8 例中 1 例が著効で、7 例が有効であり、著効・有効を合わせた有効率は 100% であった。細菌学的には、症例 4 の *P. aeruginosa* が菌数減少にとどまった以外は全株が除菌された。本剤および併用薬剤に起因すると思われる臨床的副作用は全例に認められず、また、臨床検査値の異常も認められなかった。症例 6 で試験開始前に認められた GOT, GPT の異常値は、試験開始後には正常化しており、本剤および併用薬剤の影響は全く認められなかった。

III. 考察

近年、難治性感染症の増加が指摘されており、呼吸器分野でも同様の傾向が見られる。種々の対策が多くの研究者から提言されているが、その一つの方法として我々は、肺癌二次感染をはじめとする重症・難治性呼吸器感染症に対して、 β -ラクタム系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の併用を提唱し、かつこれを基礎的・臨床的に検討してその有用性を報告してきた^{2,4)}。すなわち、併用療法の適応は、宿主の感染防御機構に欠陥のある immuno-compromised host に併発する中等症~重症の感染症である。併用薬剤の選択は起炎菌ごとに異なるものの、基本的に β -ラクタム系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の併用が第一選択となる³⁾。その場合、併用の目的としては、相乗作用による抗菌力の増強が最大の目

Table 3. Clinical effects on respiratory tract infection of amikacin given by intravenous drip infusion

Case No.	Age (yrs.) Sex B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism		Administration of amikacin Daily dose × duration (days)	Serum concentration of amikacin		Drug combined with amikacin	Clinical effect	Side effects
			Species	MIC or disk sensitivity		C _{max} (μg/ml)	AUC (μg·h/ml)			
1	71 M 48	lung abscess (-)	<i>Peptococcus</i> sp.	Disk +	200 mg × 14	8.9	17.61	CPZ	good	-
2	63 M 55	lung abscess (DM)	normal flora	/	200 mg × 7	7.6	13.48	E1040	good	-
3	36 F 31	diffuse panbronchiolitis	<i>Flavobacterium</i>	Disk #	200 mg × 10	11.5	19.60	CTX	good	-
4	55 F 37	diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	MIC 1.56 μg/ml	200 mg × 5	9.1 (3.43)*	20.71	CPZ	good	-
5	66 M 34	old pulm. tbc. + secondary infection	normal flora	/	200 mg × 5	9.6	13.80	CTX	good	-
6	61 M 76	old pulm. tbc. + secondary infection (prostatic abscess)	<i>A. calcoaceticus</i>	Disk +	200 mg × 5	6.1	6.33	CTX	good	-
7	62 M 67	pulm. emphysema + secondary infection	<i>S. liquefaciens</i>	Disk #	200 mg × 7	6.4	13.15	CTX	excellent	-
8	43 M 60	lung cancer + secondary infection	<i>K. pneumoniae</i>	MIC 1.56 μg/ml	200 mg × 28	7.1	12.39	CZX	good	-

* Maximum concentration of amikacin in the sputum

的となるが、各々の薬剤の投与量を減ずることによって副作用の軽減を図ることも目的の一つと考えられよう⁹⁾。

今回、我々の検討した8例では、AMKの投与量を1回100mg、1日2回に固定したが、これはAMKの通常の投与量¹⁰⁾の半量と考えられる。すなわち、我々は併用療法に際して、 β -ラクタム系抗生物質は通常投与量としても、アミノ配糖体系抗生物質の投与量を減ずるべきであると考えている。そして、そのような場合のアミノ配糖体系抗生物質の体内動態を確認しておくことが必要であり、その成績は、治療効果の向上への一つの対策に利用でき得るものと考ええる。

今回、我々の検討した症例は、肺化膿症の2例を除いては、いずれも基礎に慢性呼吸器疾患を有する例であった。また、肺化膿症の内1例は基礎に糖尿病を有しており、8例全例が比較的難治性の呼吸器感染症の範疇に属して、併用療法の適応範囲内にある、と判断された。AMKとの併用薬としては、いずれの例でも新世代のセフェム系抗生物質を選択しており、現時点における併用療法の主流をなす薬剤の選択といえよう。そして、このような場合のAMKの体内動態、特に喀痰内動態を検討することは、呼吸器感染症の分野において、今後の診療の大きな参考になるものと考ええる。

今回の8例において、AMKの100mg、60分点滴静注投与の終了直後に見られた最高血清中濃度は、平均8.29 μ g/mlであった。この値は、谷本ら⁹⁾、および伊藤⁹⁾の、本剤200mg、1時間点滴静注投与時の最高血清中濃度の、ほぼ1/2であった。さらに、私共の症例において、最高血清中濃度と体重との逆相関が見られたことなどから、本剤の投与量と血清中濃度との間には、明確なdose responseが見られるものと考えられた。また、点滴静注終了後、緩やかな下降曲線が得られたものの、起炎菌に対するAMKのMICを測定し得た2例においては、そのMIC値を上回る血清中濃度が少なくとも2~4時間続いたことが確認された。AMKの喀痰内濃度を測定した例では、最高喀痰内濃度が3.43 μ g/mlであり、最大喀痰内移行率についても37.7%という高い値が得られた。これは松本ら⁷⁾の、本剤の1回100mg、筋肉内投与の際の、それぞれ1.8 μ g/ml、26%という成績を凌駕する優れた成績であった。またこの例では、起炎菌に対するMIC値を上回るAMKの喀痰内濃度が得られたことも確認された。このことから、本剤の点滴静注投与方法では、同量の筋肉内投与方法に比べ、有利な体内動態成績が得られることが推察され、ひいては、呼吸器感染

症の治療において高い有用性を示すことが期待される。実際に、私共の症例においても、いずれも新世代セフェム系抗生物質との併用とはいえ、全例が著効ないし有効という優れた成績が得られており、本剤の体内動態の優れた成績が、臨床的にも裏付けられたものといえよう。

今回の症例における喀痰内濃度の推移には、特異的な動きが見られた。すなわち、点滴静注終了後1時間の間に最高喀痰内濃度が得られ、その後4時間後までは速やかに減少したが、4時間目以降は再び上昇へ転じた。私共は、このような現象をcefoperazoneの点滴静注投与例においても経験しており⁹⁾、時に観察される現象と思われる。その機序として、いったん気道内に分布した薬剤が再吸収され、また、さらに再分布する、という可能性が考えられる。さらに多くの例における検討を重ねる必要があろう。

なお、AMKの喀痰内濃度が順調に減少した4時間目までの相を、単純な気道への分布相と仮定して、two compartment open modelにより計算した場合、喀痰内のAMKの β 相における半減期は2.77時間であり、血清中のそれより緩やかな減少を示すものと考えられた。

文 献

- 1) 西園寺 克, 林 康之, 小西井 望, 他: アミノ配糖体系薬物における蛍光偏光免疫測定法の therapeutic drug monitoring への応用—特にゲンタマイシン, トブラマイシン, アミカシン測定における応用について—. 生物試料分析 6: 24~39, 1983
- 2) 大泉耕太郎: 抗菌薬相互の併用, 抗菌薬併用療法の解析. 臨床医 12: 182~188, 1986
- 3) 渡辺 彰: 抗生物質併用の適応と組み合わせかた. Medical Practice 3: 990~995, 1986
- 4) 今野 淳, 渡辺 彰: 悪性腫瘍患者と感染—肺病二次感染を中心に—. 最新医学 42: 1139~1145, 1987
- 5) 谷本普一, 立花昭生, 鈴木幹三, 中田敏一郎, 岡野 弘, 滝沢正子: 緑膿菌呼吸器感染症におけるAmikacin点滴静注療法の検討. Chemotherapy 29: 132~139, 1981
- 6) 伊藤亜司: 重症呼吸器感染症に対するAmikacin点滴静注の基礎的, 臨床的検討. Jap. J. Antibiotics 35: 2111~2125, 1982
- 7) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行男, 宇塚良夫, 本田一陽, 西岡きよ: Amikacin (BB-K8) に関する基礎的・臨床的研究. Chemotherapy 23: 2073~2079, 1975
- 8) 大泉耕太郎, 渡辺 彰: 呼吸器感染症とAUC. Medicament News 1098: 10~11, 1984

PHARMACOKINETICS AND THERAPEUTIC EFFICACY
OF AMIKACIN GIVEN BY INTRAVENOUS
DRIP INFUSION IN CASES OF RESPIRATORY
INFECTION

AKIRA WATANABE, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University, Seiryochō 4-1, Sendai, Miyagi 980, Japan

In 8 patients with respiratory tract infection, the pharmacokinetics of amikacin, including its sputum level in one patient, were studied after a 60-minute intravenous infusion of 100 mg of amikacin. Also, therapeutic effects of amikacin combined with new cepheims were evaluated in these patients. The concentrations of amikacin in serum and sputum were measured by fluorescence polarization immunoassay (FPIA) and bioassay, respectively. The serum concentration ranged from 6.10~11.49 $\mu\text{g/ml}$ (mean \pm standard deviation [SD], 8.29 ± 1.8) and was highest at the end of the infusion. After 30, 60, 120, 240 and 360 minutes, the serum concentration was 3.06~6.66 (mean \pm SD, 5.24 ± 1.2 $\mu\text{g/ml}$), 2.12~5.41 (3.92 ± 1.0), 1.02~3.86 (2.87 ± 0.9), 0.23~2.11 (1.41 ± 0.8) and 0.05~1.46 $\mu\text{g/ml}$ (0.75 ± 0.4), respectively. The half-life of amikacin was 2.20 ± 0.79 h. The highest concentration of amikacin in sputum from one patient was 3.43 $\mu\text{g/ml}$, which occurred 1 h after the end of the infusion. The maximum penetration rate of amikacin from serum to sputum was 37.7%. The therapeutic efficacy of amikacin combined with new cepheims was excellent in 1 patient and good in 7 patients. No adverse reactions were observed during or after treatment. We conclude that the intravenous drip infusion of amikacin is useful and safe in the treatment of respiratory infections.