

家兎肺感染モデルにおける抗菌剤気道内注入法の有効性に関する基礎的検討

田 口 康 正

東邦大学外科学第三講座*

(昭和 63 年 11 月 8 日受付)

Compromised host を想定した実験的白血球減少および気道障害家兎を作製した。*Klebsiella pneumoniae* によるこれらの家兎の肺感染モデルにおいて、右下葉限局性肺炎からび慢性肺炎への感染の拡大は気道を介して起こることが示唆された。

このモデルを用い、amikacin および cefuzonam の気道内注入投与方法の細菌学的治療効果を静脈内投与方法と比較した。

菌接種部位である右下葉のみならず他の肺葉および肝臓、脾臓、腎臓、血中などにおける菌の減少程度は 1 日 1 回の同用量の投与では静脈内投与方法よりも気道内注入投与方法の方が著明であった。

同一感染家兎における薬剤の体内動態を amikacin で検討した結果、血清中濃度の持続性は気道内注入投与方法の方が良好であった。また注入投与方法では薬剤注入部位である右下葉、およびその BAL 液から長時間にわたり薬剤が検出され、緩徐な減少傾向を示し、さらに右上葉と BAL 液、右中葉においても相当量の薬剤が長時間にわたり検出された。静脈内投与方法ではこのような現象は認められなかった。

一方、腎内濃度は静脈内投与方法より気道内注入投与方法の方が低かった。すなわちアミノ配糖体系抗菌剤では、気道内注入投与方法は静脈内投与方法に比べ腎への移行、残留性が少ないことが確認された。このような事実が人においても同様に認められるならば、腎障害など宿主における副作用の軽減に役立つものと推察される。

Key words: *Klebsiella pneumoniae*, Compromised host, 抗菌剤気道内注入法, Aminoglycosides, 腎残留性

感染症の成立には病原体と宿主側の要因とが複雑に関与することは周知の事実であるが、最近では特に患者の高齢化、基礎疾患の増加、さらに悪性疾患に対する集学的治療の進歩などによりいわゆる compromised host が増加し、感染症が著しく変貌を遂げつつある^{1,2)}。

呼吸器感染症もその例外ではなく、感染が遷延・拡大し重症化しやすい宿主の増加傾向がみられている。このような患者においては、基礎疾患に対する適切な治療法に加え、適正かつ十分な抗菌剤投与が必要である。

抗菌剤投与方法には、静脈内投与などによる全身の投与方法のほか、呼吸器感染症では気道内注入療法が併用されることがある^{3,4)}。しかし現在までのところ気道内注入投与方法の効果に関する基礎的検討報告は見当たらない。

最近、草地⁵⁾は気管支ファイバースコープを用いて compromised host を想定した実験的限局性気道障害と白血球減少家兎における肺炎拡大モデルの作製を報告し

ている。

本研究はこの家兎実験感染モデルを用い、抗菌剤の気道内注入投与による治療効果を静脈内投与と比較し、その有効性を確認した。さらにアミノ配糖体剤の気道内注入投与は腎での残留が静脈内投与に比べ少ないことを確認した。

I. 材料と方法

1. 実験動物

日本白色家兎、体重 2.5~3 kg の雄を使用した。検収期間は 1 週間とし、固形飼料により飼育した。

2. 使用菌株

東邦大学医学部微生物学教室保存の臨床分離株、*Klebsiella pneumoniae* KU-8 株 (以下 *K. pneumoniae*) を使用した。実験に先立ち家兎を肺感染により 3 回通過させた菌株を用いた。

3. 限局性気道障害および白血球減少処理家兎の作製

* 目黒区大橋 2-17-6

草地⁹⁾の方法に準じ、感染4日前に麻酔下固定のもとに自製の外筒を通し経口的にオリンパス製細径気管支ファイバースコープ (BF-3C-4, 以下 BF) を家兎右下葉気管支に挿入、右下葉への1%ホルマリン液 0.1 ml を滴下して限局性気道障害を作製した。pentobarbital (アポットラボラトリー) の 25 mg/kg の静脈麻酔下に仰臥位固定で施行、液の流出を防ぐ目的で右側臥位にて覚醒させた。以下 BF による処置は麻酔下固定のもとに同様に行なった。

同時に、同一家兎に白血球減少を惹起させるため、nitrogen mustard (Nitromin, 吉富製薬) 10 mg/kg を1日1回、3日間家兎耳静脈より連続投与し、投与開始後4日目に血中白血球数が投与前の約 40% 以下となるよう処置した家兎を用いて感染実験を行なった。

4. 感染方法

K. pneumoniae を brain heart infusion agar (Difco) 平板で 37°C 一夜培養後、滅菌生理食塩液に懸濁し、 9.0×10^8 CFU/ml となるように調整、合併処理家兎右下葉気管支へ BF を用いた菌液 0.1 ml (9.0×10^8 CFU/rabbit) の注入により感染させた。

5. 生菌数の測定

一群3羽の家兎を感染後 1, 3, 5, 7 日目に腋窩動脈の切断により脱血死させ、無菌的に以下の検体を採取した。肺では感染葉である右下葉、感染側非感染葉である右上葉、中葉、非感染側の左上葉、下葉の5肺葉、さらに右下葉、右上葉および左下葉の各 BAL 液、および心血、肝臓、脾臓、腎臓の計 12 検体とした。なお肺中間葉は右下葉とし、肝臓は内側左葉の一部を、腎臓は左腎を採取した。BAL 液の採取は左右の摘出肺にて行ない、右上葉気管支には外径 2.5 mm, 左右下葉支には外径 4 mm のポリエチレンチューブをウエッジさせ、上葉には 1.5 ml, 下葉には 3 ml の滅菌生理食塩液を注射筒を用いて注入・回収の操作を、静かに3回繰返し、得られた回収液を検体とした。BAL 液の回収率は 50%~75% であった。組織検体は同重量の滅菌生理食塩液を加えホモジナイズし生菌数の測定に供した。

以上の試料を滅菌生理食塩液にて各々 10 段階希釈、その 0.1 ml を BTB 平板培地 (栄研) に接種し、37°C で 24 時間培養後生菌数を測定した。各部位における生菌数は、各組織 1g, 血液および BAL 液は 1 ml 中のものを算出し、対数平均値およびその分布域で表示した。

6. 抗菌剤の投与方法

使用薬剤は抗菌力が強く呼吸器感染症でも使用されるアミノ糖糖体剤のうち、腎残留性の低い amikacin (AMK, 万有製薬), グラム陽性菌に対して幅広い抗

菌スペクトルを有する β -ラクタム系の cefuzonam (CZON, 日本レダリー) の2種類を使用した。

投与量は臨床使用量に準じ、AMK では 8 mg/kg/日, CZON は 40 mg/kg/日とし、気道内注入には滅菌生理食塩液 0.5 ml に、静注には 2 ml に溶解して使用した。

投与は感染 24 時間後より開始し、1日1回、3日間連続の計3回とした。投与経路は耳静脈からの静注および BF による右下葉 (感染部位) への直接気管支内注入の2経路で行なった。

さらに AMK の静注においては1日2回 (朝, 夕) 分割投与も行なった。

治療効果は 5. の項で記述した生菌数測定により細菌学的に評価した。

7. AMK の体内濃度測定

前述の方法で前処理した家兎に、感染 24 時間後、AMK 8 mg/kg を投与、5. の項で記述した 12 検体における経時的薬剤濃度を disc を用いた bioassay 法にて測定した。測定は日本抗生物質医薬品基準解説⁹⁾に従い、検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株、培地は heart infusion agar (栄研) を用いた。経時的測定は静注群では投与後 10 分, 20 分, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分, 注入群では投与後 30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 360 分, 720 分とし、各時点において一群3羽の家兎の平均値を求めた。それぞれ脱血死により各検体を採取、分離血清、BAL 液および各組織のホモジナイズ液を汚過滅菌後測定に供した。

8. MIC および MBC の測定

MIC は五島⁷⁾らの方法に準じ、Mueller Hinton broth を用いた液体培地希釈法で行ない MBC も同時に求めた。

K. pneumoniae KU-8 株に対する AMK, CZON の MIC はそれぞれ 3.13 μ g/ml, 0.2 μ g/ml, MBC は 6.25 μ g/ml, 1.56 μ g/ml であった。

II. 成績

1. 非治療群の生菌数の変動

対照とした非治療群では感染後5日以内に幣死した家兎がみられたので Fig. 1 には5日後までの生菌数変動を示した。

各肺葉における生菌数は、感染葉である右下葉において感染1日後すでに平均 1.0×10^7 CFU/g, 5日後には 3.0×10^7 CFU/g と5日間 10^7 レベルの菌数を維持した。感染側非感染葉である右上葉および中葉では感染1日後すでに $10^5 \sim 10^6$ CFU/g レベルの菌数が存在し、感染5日後では共に 10^7 CFU/g 程度と経時的に増加していた。これに対し、非感染側である左側の上葉および下葉では感染1日後には $3.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^3$ CFU/g と感

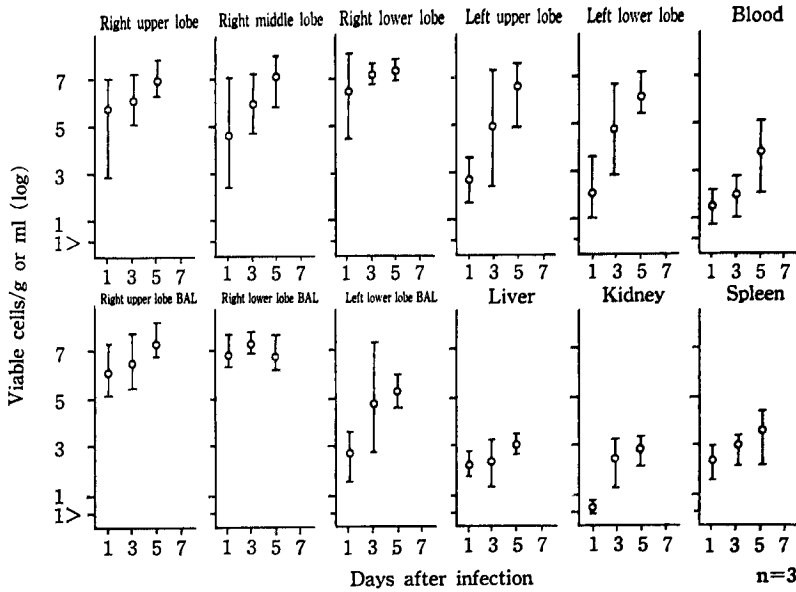


Fig. 1. Change in number of viable cells in tissues and BALFs of rabbits infected with *K. pneumoniae* (9×10^6 CFU/rabbit)

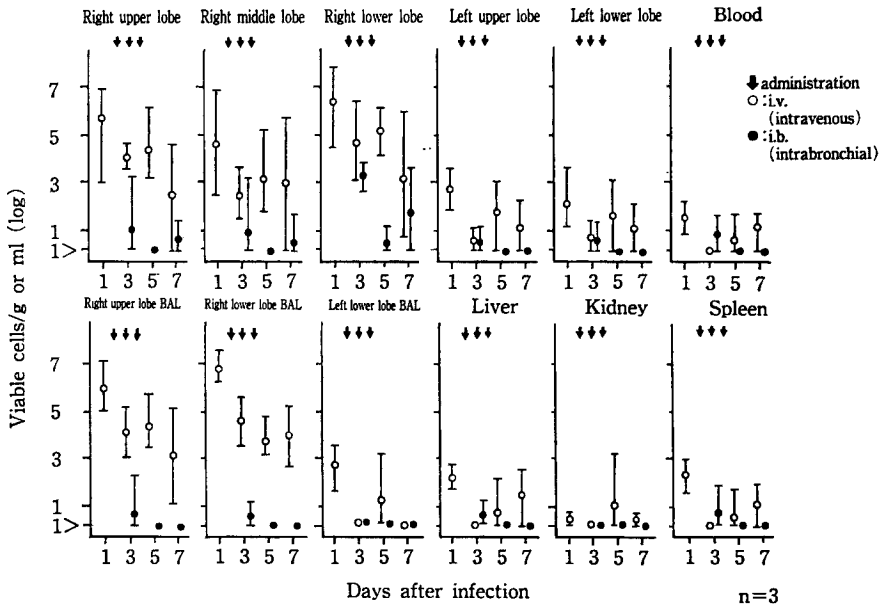


Fig. 2. Change in number of viable cells in tissues and BALFs of rabbits infected with *K. pneumoniae* after i.v. or i.b. administration of AMK at a dose of 8 mg/kg once a day for 3 days

染側である右側各肺葉に比べ100分の1以下程度の菌数であったが、5日後には 10^7 CFU/g レベルと急激に増加、右側各葉とほぼ同レベルの生菌数を認めるに至った。

各 BAL 液中の生菌数においては、右下葉ではすでに1日後より5日後まで 10^7 レベルの菌数を維持、右上葉では 1.0×10^8 から 3.0×10^7 程度と経時的に増加、左下葉では1日後に 1.0×10^8 CFU/g であり、3日後 $1.0 \times$

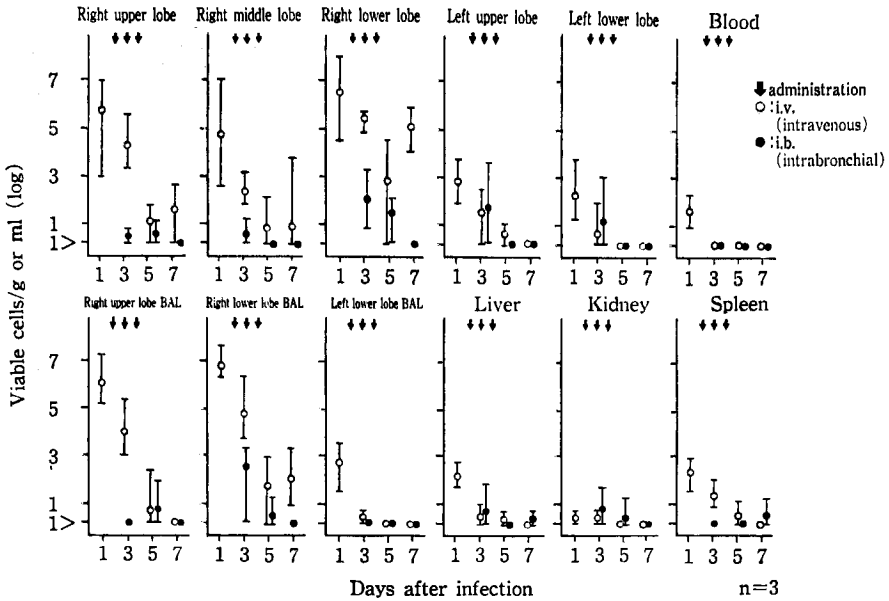


Fig. 3. Change in number of viable cells in tissues and BALFs of rabbits infected with *K. pneumoniae* after i. v. or i. b. administration of CZON at a dose of 40 mg/kg once a day for 3 days

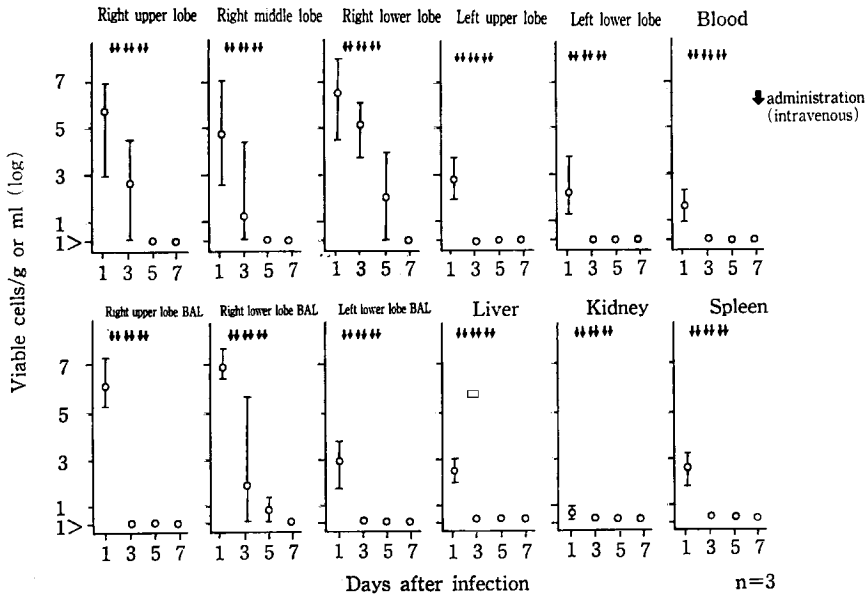


Fig. 4. Change in number of viable cells in tissues and BALFs of rabbits infected with *K. pneumoniae* after i. v. administration of AMK at a dose of 8 mg/kg twice a day for 3 days

10⁵, 5日後 5.0×10⁵ 程度と急激に増加し、この経時的変動パターンはその組織中における生菌数の経時的変動パターンとよく対応し、血中生菌数よりも強い正の相関

を示した。

血中生菌数も感染1日後には 1.0×10² CFU/ml, 3日後には 3.0×10² CFU/ml, 5日後には 10⁴ CFU/ml と漸

次増加していた。臓器中の経時的生菌数変動は血中生菌数の経時的変動パターンとよく対応していた。

2. 治療群の生菌数の変動

治療群では感染後7日までに斃死家兎は認められず (Fig. 2~4), 生死判定からも治療効果が認められた。

AMK 1日1回投与による治療群の結果を Fig. 2 に, CZON 治療群の結果を Fig. 3 に示した。

1) 1日1回静注群

AMK 1日1回静注群では, 感染3日後 (治療開始2日後) には血中, 肝臓, 脾臓, 腎臓とも生菌は消失し, 他の検体においても感染1日後の約 1/100 程度の菌数に減少していた。しかし5日後 (治療中止1日後) には右下葉の BAL 液を除きすべての検体において3日後の約 10 倍近くに増加した。7日後 (治療中止3日後) には, 血液, 肝臓, 脾臓, 右下葉 BAL 液においてさらに5日後の 10 倍程度に生菌数の増加を認めたが, 腎臓および各肺葉, 右上葉, 左下葉の BAL 液では再び菌数の減少がみられた。

CZON 1日1回静注群では AMK 1日1回静注群に比べ, 感染3日後 (治療開始2日後) の各肺葉および BAL 液での菌数減少程度は大差ないが, 5日後 (治療中止1日後) は再増加がみられず, さらに菌数の減少が認められた。7日後 (治療中止3日後) には右肺各葉および右下葉 BAL 液では生菌数の再増加が認められたが, 他の部位において生菌が検出されなかった。また AMK の場合と異なり, 血中には生菌を認めなかったが3日後の肝臓, 脾臓から平均 8 CFU/g, 腎臓から 10 CFU/g 程度の生菌が検出された。

2) 1日1回注入治療群

注入群では2薬剤とも, それぞれ1日1回静注群より良好な治療成績を得た。

AMK の注入群では前述した静注群に比べ, 感染3日後 (治療開始2日後) には右側各肺葉および BAL 液, 特に右上・下葉 BAL 液においてその菌数減少程度が著しかった (Fig. 2)。

また静注群でみられた各検体の5日後の菌数の再増加がみられず, 感染葉である右下葉のみに 10 CFU/g 程度の生菌を認めたのみであった。感染7日後には右下葉の生菌数は 10^3 CFU/g とやや増加し, また右上葉, 中葉にも 10 CFU/g 程度の菌が再出現したが, 左肺各葉, 血中, 臓器, 右下葉を含む各 BAL 液にも生菌は認められなかった。

CZON 注入群においても静注群に比べ AMK 投与同様, 右側各肺葉および BAL 液での菌数の減少程度が著しかった (Fig. 3)。また AMK 投与に比べ7日後には各肺葉組織においても生菌を認めなかった。しかし血中に

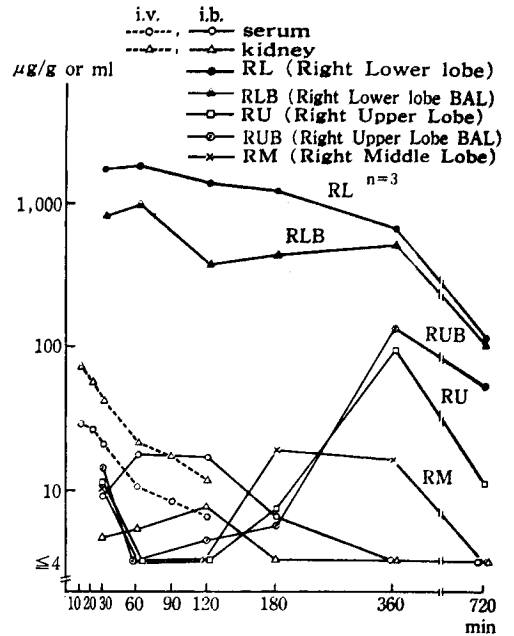


Fig. 5. Tissues and BALFs concentrations of AMK after i. v. or i. b. administration to rabbits at a dose of 8 mg/kg (mean)

は5日, 7日後共に生菌が認められないにもかかわらず, 腎臓からは5日後に平均 6 CFU/g, 7日後の肝臓からは 3 CFU/g, 脾臓からは 10 CFU/g 程度の菌を認めた。

以上のように生菌数の減少程度からみて, CZON 注入群においても, AMK の場合同様, 注入群の方が治療効果が優れていた。

3) 1日2回分割静注治療群

1日1回の投与においては, 2薬剤とも静注群より注入群の方が治療効果が優れていた。しかし静注治療では分割投与が常法であることから, AMK の投与量は同量とし, 1日2回分割静注の治療効果を検討した。その結果を Fig. 4 に示した。

分割静注群でも AMK 1日1回静注群に比べ, 各検体中の経時的菌数減少程度は著しかった。しかし感染3日後 (治療開始2日後) には左肺葉, 血中, 各臓器には菌を認めず, 右側各肺葉および右下葉 BAL 液にのみ生菌を認めるが, 右下葉組織内の生菌数減少程度は AMK 注入群には及ばなかった。5日後には右下葉とその BAL 液にのみ生菌を認めたが, 7日後にはいずれの検体からも菌が検出されなかった。

3. 薬剤 (AMK) 濃度

対象検体における AMK 投与後の経時的薬剤濃度を

Fig. 5 に示すが、静注群においては、血清、腎臓を除き他の検体中の AMK 濃度は検出限界 ($4 \mu\text{g/ml}$) 以下であった。血清中濃度、腎内濃度においては、いずれの測定時点においても腎内濃度が血清中濃度より高かった。またその最高値は共に投与後 10 分であり、それぞれ血清中 $28.0 \mu\text{g/ml}$ 、腎組織中 $70.0 \mu\text{g/g}$ とすでに腎内濃度が 2 倍以上高かった。以後経時的に同じパターンで漸減し 120 分後の血清中濃度は $6.4 \mu\text{g/ml}$ 、腎内濃度は $11.2 \mu\text{g/g}$ であった。

注入群においては血清、腎臓の他、右上葉、下葉およびその BAL 液、右中葉組織にも検出された。また静注群と異なりいずれの時点においても腎内濃度が血清中濃度より低かった。血清中濃度の最高値は投与後 60 分で $17.5 \mu\text{g/ml}$ であり、投与後同時点の静注群の血清中濃度に比べ約 2 倍近く高く、以後静注群に比べゆるやかに減少した。120 分後においては同時点の静注群の血清中濃度の 2 倍以上の値を示し、360 分以降に測定限界以下となった。一方腎内濃度の最高値は投与後 120 分で $7.6 \mu\text{g/g}$ であり、投与後同時点の静注群の腎内濃度の約 $2/3$ と低く、180 分以降測定限界以下となった。

薬剤注入部位である右下葉組織内濃度は注入 30 分後約 $1,700 \mu\text{g/g}$ 、右下葉 BAL 液中濃度は、約 $800 \mu\text{g/ml}$ であり、両検体とも多少の変動はあるものの経時的にゆるやかに漸減、720 分後にはそれぞれ $110 \mu\text{g/g}$ 、 $100 \mu\text{g/ml}$ 程度になった。右上葉とその BAL 液中濃度はやはり多少の変動はあるが共に漸増、注入 360 分後に最高値を示し、それぞれ $94 \mu\text{g/g}$ 、 $130 \mu\text{g/ml}$ であった。720 分後にやはり共に減少、それぞれ $11 \mu\text{g/g}$ 、 $52 \mu\text{g/ml}$ であった。右中葉組織内濃度は 180 分後に最高値 $19.0 \mu\text{g/g}$ であり、360 分後には $15.8 \mu\text{g/g}$ 、720 分後には検出限界以下であった。

III. 考 察

現在呼吸器感染症における抗菌剤の一般的投与方法として静脈内投与が行なわれ、その治療効果の不十分な症例に対しては吸入および注入法などが施行されている^{8,9)}。しかし気道内注入療法においてはその適応と使用薬剤および投与量など、具体的方法が一般化されていない。また治療効果についての基礎的検討も行なわれていないので、気道内注入療法の有用性を評価する目的で本実験に着手した。

実験的肺炎モデルの作製は肺感染症の病態や治療を解析・研究することを目標に、1920 年 BLAKE⁹⁾ らを始めとして数多くの報告がなされてきたが、現在でも実験的肺炎モデルは菌の吸入や注入による慢性肺炎モデルが主流である。

Klebsiella は opportunistic infection として肺炎など

の起因菌となり、さらに菌血症を呈しやすく、宿主に基礎疾患や障害があるときは、死亡率も高い^{10,11)}。

草地⁵⁾は *K. pneumoniae* を用い家兎限局性肺炎モデルを作製、気道障害が限局性肺炎を助長し、加えて実験的白血球減少症の合併宿主においては感染が全肺葉に拡大、さらに血中にも菌が出現することを認めた。

本実験においても血中生菌数の変動パターンは肝臓、脾臓、腎臓組織中の生菌数変動とよく対応しており、血中の生菌が全身への感染拡大に重要な役割を果たしていることが確認された。

しかし肺での感染拡大は気道を介すことも考えられ、その検討のために BAL 液中の生菌数を経時的に測定した。

肺各葉への感染拡大経路として血行性であるとすれば、経時的生菌数測定において右下葉から解剖学的に離れた部位である他の各肺葉でも時期を同じくして同様に菌数増加が起こると考えられる。しかし右上葉、中肺葉に比べ左各肺葉の菌数増加は明らかに遅れた結果を得た。また各 BAL 液中の生菌数とその肺葉組織中の生菌数およびその変動パターンとが相互によく対応、血中よりも強い正の相関を示した。また草地⁵⁾は白血球減少と気道障害合併処置家兎に *Staphylococcus aureus* を経気道感染させた場合、血中には菌が検出されないにもかかわらず、各肺葉から菌が検出された成績を報告している。

以上の事実は肺での感染拡大は主に経気道によることを示唆していると思われた。

次にこの種の感染症に対する抗菌剤による治療について検討を加えた。AMK または CZON の治療効果は、両薬剤とも静注群に比べ注入群が優れていた。すなわち感染 3 日後 (治療開始 2 日後) の生菌数の減少程度が静注群より注入群のほうが著しく、また静注群では感染 5 日後 (治療中止 1 日後) ないし 7 日後に明らかな菌数の再増加を認めたのに対し、注入群では経時的に菌数は減少し、再増加はほとんど認められなかった。この投与方法による細菌学的治療効果 (生菌数の減少) の相違の主な要因として、投与薬剤の体内動態、つまり投与後の組織内濃度の経時的推移および体内分布の違いがあげられる。すなわち AMK 注入群では静注群に比べ投与後 12 時間後まで薬剤注入部位である右下葉および BAL 液に緩徐な経時的減少パターンをとりながら薬剤が長時間残存した。さらに右上葉とその BAL 液、中葉にも 2 時間以降 12 時間後まで相当量の薬剤が検出された。この結果は注入された抗菌剤が経気道的に拡散し、長時間肺組織中に残存しながら徐々に吸収されたことを示しており、抗菌剤注入療法は肺感染の治療に有用であると思われた。

また注入群では薬剤投与後 120 分における血清中濃度は静注群の約 3 倍であり、かつその持続性も良好で、治療効果の優秀性を裏付けている。また静注群では各測定時点において腎内濃度が血清中濃度より高かった。ところが注入群では逆に腎内濃度は低く、しかも腎内濃度は 120 分に最高値を認めたが静注群の投与後同時点の 2/3 程度と低かった。この腎でのアミノ配糖体系薬剤の排泄に関しては 24 時間の持続点滴より 1 日 1 回投与の方が腎への負担が少ないという報告がある¹⁰⁾。しかし今回の注入法での血清中濃度推移は経口投与した薬剤の場合に類似しており、持続点滴とは明らかに異なる。したがって注入法での腎内濃度が静注法より低い点については、今後腎での clearance capacity など検討すべき課題であろう。

1 日 2 回分割静注投与群においては、7 日後には感染葉である右下葉からも菌の消失を認め、注入群以上の治療効果が得られた。

以上により、肺感染症における抗菌剤の注入療法の有効性が確認され、しかもそのアミノ配糖体剤の投与においては腎残留性の面からも、注入療法は静注法に比べ安全かつ有用な投与方法であることが示唆された。

呼吸器感染症患者に対して BF 使用等による抗菌剤の直接気道内注入法は、その患者に対する負担の面からも敬遠されがちである。

しかしいわゆる呼吸器疾患患者に対して診断および治療を目的として行なわれる気管支鏡検査に際し、感染の存在下であればその治療として、また最近の臨床的報告⁹⁾、本実験の細菌学的治療評価からも、肺炎などの感染自体の治療手段として抗菌剤の注入を試みるのは有用な手段と思われた。

さらにいわゆる感染症の治療に際し抗菌力の強いアミノ配糖体剤が使われることが多いが、その副作用の一つである腎毒性の機序は解明されつつあり¹³⁻¹⁵⁾、また耳毒性の面においても血液からリンパ液への薬剤の濃度勾配による移行の点があげられている¹⁰⁾。そこでアミノ配糖体剤投与、特に静脈内投与においても、投与時間および投与量について、治療効果とその副作用の面から、さらに検討されるべき課題と改善の余地があると思われた。

謝辞：稿を終えるにあたり御指導および論文の御校閲を賜りました東邦大学医学部外科学第三講座 炭山嘉伸教授、微生物学教室 五島堯智子教授、直接御指導いただいた外科学第三講座 草地信也博士、微生物学教室 宮崎修一講師に深謝致します。また、御協力をいただいた外科学第三講座および微生物学教室の諸氏に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 螺良英郎: Compromised host とはなにか。日本細菌学雑誌 42(5): 725~729, 1987
- 2) 今野 淳, 渡辺 彰: 悪性腫瘍患者と感染—肺癌二次感染を中心に—。最新医学 42(6): 1139~1145, 1987
- 3) 小西一樹: 抗生物質の吸入・注入療法。呼吸 3(3): 376~380, 1984
- 4) 宇塚良夫: 抗生物質吸入療法。呼吸 5(5): 557~563, 1986
- 5) 草地信也: 肺癌に合併する肺感染症の基礎的検討。感染症学雑誌 60(9): 1040~1047, 1986
- 6) 日本抗生物質医薬品基準解説: 力価試験法: 628~635, 薬業時報社, 1982
- 7) 五島堯智子: 薬剤感受性測定法。臨床検査 27: 1397~1406, 1983
- 8) 加藤正一, 井川道春, 山根至二: 肺感染症における治療的気管支肺胞洗浄法。日胸疾会誌 26(4): 359~366, 1988
- 9) BLAKE F G, CECIL R: Studies on experimental pneumonia in monkey. J Exp Med 31: 403, 1920
- 10) JOKLIK W K, WILLET H P, AMOS D B: Zinsser Microbiology. 18th Ed., APPLETON CENTURY CROFTS; 36. Opportunistic Enterobacteriaceae (Z WADYK, P) Tribe *Klebsiella*, Genus *Klebsiella* 606~607, 1984
- 11) BAUM G L, WOLINSKY E: Textbook of Pulmonary Diseases. 3rd Ed. LITTLE, BROWN AND COMPANY, 21. Bacterial pneumonias (L OURIA D B) *Klebsiella pneumoniae pneumonia* 421~423, 1983
- 12) 清水喜八郎: 感染症と化学療法。日本医事新報 3338: 3~9, 1988
- 13) KALOYANIDES G J: Aminoglycoside-induced Functional and Biochemical Defects in the Renal Cortex. Fundam Appl Toxicol 4: 930~943, 1984
- 14) TULKENS P M: Experimental Studies on Nephrotoxicity of Aminoglycosides at Low Doses. Am J Med 80 (suppl 6 B) 105~114, 1986
- 15) WILLIAMS P D, BENNETT D B, GLEASON C R, HOTTENDORF G H: Correlation between Renal Membrane Binding and Nephrotoxicity of Aminoglycosides. Antimicrob Agents and Chemother 31(4): 570~574, 1987
- 16) GILMAN A G, GOODMAN L S, RALL T W, MURAD F: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th Ed., MACMILLAN Publishing Company, 51 ANTIMICROBIAL AGENTS The Aminoglycosides (SANDE M A, MANDEL G L): General Considerations Untoward Effect of the Aminoglycosides 1157~1160 1985

EFFICACY OF INTRABRONCHIAL ADMINISTRATION
OF ANTIBACTERIAL AGENTS IN LEUKOPENIC
AND BRONCHIALY INJURED RABBITS
EXPERIMENTALLY INFECTED WITH
KLEBSIELLA PNEUMONIAE

YASUMASA TAGUCHI

Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine,
2-17-6, Ohashi, Meguro, Tokyo 153, Japan

When organisms of *Klebsiella pneumoniae* were inoculated into the bronchially injured right lower lobe of leukopenic rabbits, pneumonia spread to all other lobes through the airways. In this infection model, the antibacterial effect of intrabronchially administered amikacin or cefuzonam was compared with that of the intravenous injection method at the same dose once a day for three days. As to the decrease in viable cells not only in the right lower lobe, in which organisms had been inoculated, but also in the other lobes, liver, spleen, kidney and blood, the effect of the former was more marked than the latter.

In the pharmacokinetic study, amikacin was detectable longer in the blood of intrabronchially than of intravenously treated rabbits. Furthermore, in the former, a sufficient amount of amikacin remained longer in the tissue and BALF not only of the right lower but also of the right upper and middle lobes. However, the concentration of amikacin in the kidney was lower than with intravenous injection.

These results indicate that the intrabronchial administration of aminoglycosides may be a useful method for decreasing side-effects in nephrotoxicity and probably also in ototoxicity.