

## Arbekacin の 1 回 200 mg, 1 日 2 回, 6 時間間隔投与法についての検討

—MRSA が喀痰から検出された症例—

松野 恒夫<sup>1)</sup>・水谷 義勝<sup>1)</sup>・石津谷 修<sup>1)</sup>・川勝 純夫<sup>2)</sup><sup>1)</sup>浜松労災病院薬剤部\*, <sup>2)</sup>同 内科

(平成 6 年 2 月 15 日受付・平成 6 年 8 月 23 日受理)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による難治性の呼吸器感染症に対する arbekacin (ABK) のさらに有用な投与方法について検討する目的で調査を施行した。対象は喀痰から MRSA が検出された 13 患者, 15 症例で, 調査項目としては ABK の投与量, 投与期間および血中濃度, MRSA の検出状況, 体温と CRP を調査した。ABK の最高血中濃度が  $7 \mu\text{g/ml}$  未満の症例では炎症の改善は 7 症例中 2 例, MRSA の陰性化は 7 症例中 3 例, 有効以上は 7 症例中 4 例であったが,  $7 \mu\text{g/ml}$  以上の症例では炎症の改善は 8 症例中 6 例, 陰性化は 8 症例中 5 例で, 全例が有効以上であった。そこで ABK の有効血中濃度を  $7 \mu\text{g/ml}$  と設定した。MRSA が陰性化した例では全例とも 11 日以内に陰性化した, MRSA が陰性化しなかった例では 20 日間の投与期間でも菌が陰性化しなかった。以上から ABK の投与期間は 2 週間以内にすべきと考えられた。ABK 400 mg/日投与群では 7 例全例が有効以上であったが, ABK 注射液の添付文書に添った 200 mg/日投与群での有効以上は 7 症例中 4 例であった。ABK の最高血中濃度が有効血中濃度に到達していた症例数は 400 mg/日投与群では 71% で, 200 mg/日投与群では 29% であった。以上から有効血中濃度に到達していた症例数の差が治療成績の差を生じた原因と考えられた。薬物動力学的な検討では, 平均分布容積 (Vd) は  $24.4 \text{ L/man}$ , 平均消失速度定数 (Ke) は  $0.109/\text{h}$  であり, 分布容積が従来報告よりも大であった。以上の結果をもとにシミュレーションカーブを用いて検討したところ, 1 回 200 mg, 1 日 2 回 6 時間の間隔で投与した場合に ABK の最高血中濃度が有効血中濃度である  $7 \mu\text{g/ml}$  以上に到達し, しかも最低血中濃度が副作用の発生が増加する可能性のある  $2 \mu\text{g/ml}$  を超えない血中濃度曲線が得られると判明した。

**Key words:** arbekacin, MRSA, 呼吸器感染症, 体内動態, 臨床効果

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は最初 1961 年に英国で発見された。日本では 1979 年から, 特に老人病院を中心とした院内感染症として注目されたが, 1987 年になって一般病院における院内感染, 術後感染としての側面が強調された。MRSA 感染症に対して, 感受性のある抗生物質が適切に投与された際の治癒率は概して良好であるが, 感染者の多くが重篤な基礎疾患を有していることおよび感受性のある薬剤がきわめて乏しいことが治療を行う上で問題となっている。

Arbekacin (ABK) は MRSA 感染症に対して国内で初めて適応が認められた薬剤であり, 当院においては 1991 年 2 月から使用が開始された。しかし, ABK 注射液の添付文書に添った用量 200 mg/日投与では, 当院における有

効以上は 57% と判明した。そこで治療効果の改善を目的として, 調査, 解析を行った。

## I. 方 法

## 1. 対象患者

対象は高度耐性 MRSA を喀痰から検出し, ABK 静脈内投与が施行された当院の患者 16 名で, 調査期間は 1991 年 2 月から 1992 年 5 月までである。この期間中, 高度耐性 MRSA が喀痰から検出された患者数は 135 名で, ABK が投与された患者は 50 名であった。このうち下記にのべる調査項目をすべて満たした患者は 50 名中 16 名 (男 9 名, 女 7 名) で, 保菌者 3 名, 呼吸器感染症患者 13 名 (15 症例) であった。呼吸器感染症患者の内訳は男 8 名, 女 5 名で年齢は 43

\* 浜松市将監町 25

～89歳(平均68.2歳)であり、基礎疾患としては脳血管疾患8名、胃癌手術後、頸部癌、下肢動脈閉塞症、下顎骨繊維性骨異形成症の手術後、肝硬変が各1名であった。また全例で嚥下障害を認め、全例が経鼻栄養補給を受けていた。

ABKの臨床効果の判定は、呼吸器感染症患者13名(15症例)を対象とし、ABKの体内動態の解析は、呼吸器感染症患者13名(15症例)および、保菌者3名(6症例)を対象とした。

## 2. ABKの投与方法

ABKの投与は、1日量200mgおよび400mg投与の場合は、1回100mgまたは200mgを1日2回6時間の間隔で(午前10時および午後4時)、1日量300mgの場合は、1回目に200mg、2回目に100mgを6時間の間隔で、それぞれ1時間かけて点滴静注した。

## 3. 調査項目

ABKの投与状況として投与量、投与方法、投与期間、血中ABK濃度を、MRSAの検出状況として喀痰細菌培養、ABKに対する感受性を、炎症反応の指標として体温、CRP、白血球数を、ABK療法の対象疾患の判定として胸部レントゲン写真を、副作用の調査項目として血中クレアチニン値などの一般生化学検査を調査した。

血中ABK濃度の測定は、3日目投与以降の初回の投与直前および点滴終了直後の2回採血を行い、明治製薬㈱でHPLCによって測定した。そして、点滴直前の血中ABK濃度を最低血中濃度、点滴終了直後の血中ABK濃度を最高血中濃度とした。

得られたABKの血中濃度からZaskeに準じたone-compartment modelによる解析法<sup>1)</sup>を用いて体内動態パラメーターを求めた。同一患者でも治療コースが異なる場合にはそれぞれを別に解析した。

MRSAの検出状況、炎症反応の指標の測定および副作用の調査は週に1～2回施行した。

ABKに対する感受性は昭和1濃度法で測定した。

## 4. 呼吸器感染症治療効果の判定基準

喀痰細菌培養で、連続した3回の検査でMRSAを検出しなければ、MRSAの陰性化と判定した。CRPが陰性化もしくは50%以下に低下すれば、炎症の改善と判定した。

治療効果を判定する基準として、MRSAが陰性化し、かつ炎症が改善した例を著効、MRSAが陰性化するかまたは、炎症が改善した症例を有効、これ以外を無効とした。

## II. 結 果

### 1. ABKの投与状況 (Table 1)

13名15例において、ABK注射液の添付文書に添った200mg/日の投与がなされたのは7例で、400mg/日が5例、300mg/日が1例(症例13-2)、200mgから400mg/日へと治療経過中に増量されたものが1例(症例12)、400mgから300mgを経て200mg/日へと減量されたものが1例(症例13-1)であった。

### 2. 有効群と無効群の比較

15症例(患者数13名)において、著効と判定されたものは4例、有効と判定されたものは8例、無効と判定されたものは3例であった。著効と判定された症例では、imipenem/cilastatin併用例1例を除いては、全例で最高血中濃度は8 $\mu$ g/mlを越えていた。有効と判定された症例では、全例で最高血中濃度は4 $\mu$ g/ml以上であった。さらに、最高血中濃度が7 $\mu$ g/ml以上の症例では、炎症の改善率は75%(8症例中6例)、有効以上は100%(8症例中8例)であり、7 $\mu$ g/ml未満の症例では炎症の改善率は29%(7症例中2例)、有効以上は57%(7症例中4例)であった。この結果から、ABKの有効血中濃度の指標を7 $\mu$ g/ml以上と設定した。

MRSAが陰性化するまでの期間は、陰性化例ではすべて11日以内に陰性化していた。陰性化しなかった例では、最長で20日間の継続投与にもかかわらず、菌が陰性化しなかった。

### 3. 200mg/日投与群と400mg/日投与群の比較 (Tables 1, 2)

添付文書に添った用量200mg/日の投与がなされた7例と、400mg/日投与群5例に、400mg/日投与に準じた、200mg/日から400mg/日へと治療経過中に増量された1例(症例12)、400mgから300mgを経て200mg/日へと減量された1例(症例13-1)の計2例をくわえた合計7症例を比較した。

ABKの投与期間は、200mg/日投与群では6日から20日間(平均13.1日)で、400mg/日投与群では8日から20日間(平均13.0日)であった。またABKの総投与量は200mg/日投与群では1,200mg～3,950mg(平均2,586mg)で、400mg/日投与群では2,800mg～8,000mg(平均4,971mg)であった。ABKの最高血中濃度は、200mg/日投与群では3.3 $\mu$ g/ml～11.2 $\mu$ g/ml(平均5.8 $\mu$ g/ml)で、400mg/日投与群では4.8 $\mu$ g/ml～15.7 $\mu$ g/ml(平均9.1 $\mu$ g/ml)であった。最高血中濃度が有効血中濃度である7 $\mu$ g/mlを越える頻度は、200mg/日投与群では2症例(29%)

Table 1. Patient profile and clinical results of Arbekacin treatment

Case no.	Age	Sex	Underlying disease	Target disease	Dose/day (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)	MRSA	CRP (mg/dl)	Blood Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		Clinical efficacy*	Side effects	Combined drug
										peak	trough			
1	66	F	Multiple cerebral infarction	Pneumonia	200	6	1,200	+++	3+→3+	3.7	0.4	(-)		GM
2	71	M	Subarachnoidal hemorrhage	Bronchopneumonia	200	15	3,000	+→-	2.5→3.2	4.0	0.6	(+)		
3-1	59	M	Subarachnoidal hemorrhage	Pneumonia	200	11	2,200	+++	2.9→8.7	3.3	1.9	(-)		
4	79	M	Artial fibrillation Heart failure Arterial obstruction of lower extremity (postoperative)	Bronchopneumonia	200	20	3,950	+→-	4.2→15.0	11.2	2.4	(+)	creat. 1.0→1.5	
5	60	M	Subarachnoidal hemorrhage	Bronchopneumonia	200	16	3,200	+→-	11.4→7.9	8.5	0.8	(+)		PIP
6	89	F	Cervical tumor (with lung metastasis)	Pneumonia	200	12	2,200	+→-	5.2→3.8	6.0	1.7	(+)	creat. 1.6→2.2	
7	71	M	Gastric cancer (postoperative)	Acute Bronchitis	200	12	2,350	+++	2.4→1.8	3.7	0.7	(-)		
8	78	F	Thalamic hemorrhage	Bronchopneumonia	400	20	8,000	+→+	1.1→0.5	15.7	7.2	(+)		
3-2				Pneumonia	400	14	5,600	+++	8.7→1.5	8.9	3.8	(+)	creat. 1.0→1.5	
9	83	M	Intracranial hemorrhage	Pneumonia	400	11	4,400	+→+	8.6→3.0	5.0	1.0	(+)		
10	66	M	Multiple cerebral infarction Liver cirrhosis	Bronchopneumonia	400	10	4,000	+→+	1.3→0.3	7.4	2.3	(+)		
11	48	M	Cerebral hemorrhage	Bronchopneumonia	400	8	3,200	+→-	7.1→2.7	11.2	1.3	(+)		MINO
12	43	F	Mandibular fibrous dysplasia (postoperative)	Acute Bronchitis	200×2 day 400×6 day	8	2,800	+→-	4.1→2.5	4.8	1.1	(+)		IPM/CS
13-1	74	F	Cerebral infarction	Bronchopneumonia	400×12 day 300×4 day 200×4 day		6,800	+→-	0.9→	10.9	2.3	(+)	creat. 0.8→2.0	CMZ×6 days
13-2				Acute Bronchitis	300	7	2,000	+→-	5.4→12.3	16.7	6.8	(+)		

\*Clinical efficacy: (+)=effective, (-)=ineffective

GM: gentamicin, PIP: piperacillin, MINO: minocycline, IPM/CS: imipenem/cilastatin, CMZ: cefmetazole

Table 2. Clinical efficacy of arbekacin

Dose/day No. of cases	200 mg 7	400 mg 7
Duration (days)	6~20 (13.1)	8~20 (13.0)
Total dose (mg)	1,200~3,950 (2,586)	2,800~8,000 (4,971)
Peak blood concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	3.3~11.2 (5.8)	4.8~15.7 (9.1)
① Improvement of inflammation	1/7	7/7
② Eradication of MRSA	4/7	3/7
① and/or ②	4/7	7/7

( ): mean

で、400 mg/日投与群では5症例 (71%) であった。

ABKによるMRSAの陰性化率の検討では、陰性化した症例数は、200 mg/日投与群では4症例 (4/7) であり、400 mg/日投与群では3症例 (3/7) であった。

炎症反応の改善についての検討では、ABKによるMRSA保菌者化の症例数は200 mg/日投与群では1症例 (1/7) であり、400 mg/日投与群では2症例 (2/7) であった。

CRPの50%以上の減少または陰性化を認めた症例数は200 mg/日投与群では1症例 (1/7) であり、400 mg/日投与群では6症例 (6/7) であった。

ABK投与にもかかわらず、MRSAが残存しCRPも陰性のままで改善が認められなかった症例数は200 mg/日投与群では3症例 (3/7) であり、400 mg/日投与群では皆無 (0/7) であった。

以上から、有効以上は200 mg/日投与群では57% (4/7)、400 mg/日投与群では100% (7/7) であった。

ABK最低血中濃度は、200 mg/日投与群では、0.4  $\mu\text{g/ml}$ ~2.4  $\mu\text{g/ml}$  (平均1.2  $\mu\text{g/ml}$ ) で、400 mg/日投与群では1.1  $\mu\text{g/ml}$ ~7.2  $\mu\text{g/ml}$  (平均2.7  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。最低血中濃度が、腎機能障害の発生率が上昇するとされる2  $\mu\text{g/ml}$ を越える頻度は、200 mg/日投与群では1症例 (14%) で、400 mg/日投与群では4症例 (57%) であった。血清クレアチニン値の上昇を認めた症例数は4症例で、200 mg/日投与群と400 mg/日投与群のそれぞれに2例ずつ認めた。

#### 4. ABKの体内動態のパラメーター

呼吸器感染症患者13名に保菌者3名を加えた計16名 (21症例) でABKの投与量および血中濃度のデータを求めた。この結果をもとに、Zaskeに準じたone-compartment modelによる解析法<sup>1)</sup>を用いて体内動態パラメーターを求めたところ、平均分布容積

(Vd)は $24.4 \pm 11.25$  (L/man)、平均消失速度 (Ke)は $0.109 \pm 0.0312$  (/h) であった。平均分布容積は山本らの値11.97 (L/man)<sup>2)</sup>に比べて大であった。

### III. 考 察

#### 1. ABKの有効血中濃度

アミノグリコシド系の抗生物質であるarbekacin (ABK) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対して国内で初めて適応が認められた薬剤であり、当院においては1992年から使用が開始された。しかし、ABK注射液の添付文書にそった用量200 mg/日では、当院における有効以上が57% (4/7) と判明した。また、当院ではABK療法が開始された当初から、血中ABK濃度の測定が施行されているが、血中濃度が1回100mg投与時の健康成人での報告値7.56  $\mu\text{g/ml}$ <sup>2)</sup>と比べて4~5  $\mu\text{g/ml}$ 前後の低値を示す症例があることが判明した。

さらに、最高血中濃度と臨床効果とを比較検討したところ、血中ABK濃度が4  $\mu\text{g/ml}$ 未満では有効例が存在せず、最高血中濃度が7  $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例では、炎症の改善は8症例中6例で、全例が有効以上であり、7  $\mu\text{g/ml}$ 未満の症例では炎症の改善は7症例中2例、有効以上は7症例中4例であった。以上の結果から、ABKの有効血中濃度の指標は、最高血中濃度で7  $\mu\text{g/ml}$ 以上と考えられた。そこで、有効血中濃度に到達することを目的として、ABKの薬物動態を検討した。

#### 2. ABKの薬物力学的検討

アミノグリコシドの人体内分布は細胞外液量にほぼ一致し、腎機能や年齢に関係なく、体重の20~30% (平均0.25 L/kg) とされている<sup>3)</sup>。しかし呼吸器感染症患者13名 (15症例) および保菌者3名 (6症例)、計21症例における今回の調査では、平均分布容積 (Vd) は $24.4 \pm 11.25$  L/man、平均消失速度定数

(Ke) は  $0.109 \pm 0.0312/h$  であり, 分布容積 (Vd) は, 山本らが報告した  $11.97 L/man^2$  のほぼ 2 倍の値が得られた。

この結果を生じた理由として, 点滴終了時の採血が遅れた可能性について検討した。採血時間が点滴終了後よりも遅くなるにつれて ABK の血中濃度が低下するため, 最高血中濃度が偽低値となり, 分布容積を過大に, 消失速度定数を過小に評価する可能性がある。

そこで, 分布容積と消失速度定数について検討をくわえた。点滴終了時の採血が遅れて最高血中濃度が偽低値をとる症例が相当数あれば, Fig. 1 における個々の症例を示す点が座標上, 左上方にシフトし, その例数が多ければ分布容積と消失速度定数との間に負の相関を与えると考えられるが, 実際には相関係数  $\gamma = -0.267$  であり, 分布容積の大きい症例で消失速度定数が小さくなる事実は認められなかった (Fig. 1)。さらに, 最高血中濃度が偽低値を呈しているのであれば, 有効血中濃度を下まわるとされた症例の中にも, 有効症例が存在すると考えられるが, 臨床成績において実測値が  $4 \mu g/ml$  未満の症例には有効例は存在していなかった。また, 医療スタッフに採血状況を聴取した結果からも, 採血が遅れた事実はないと判明した。以上から, 平均分布容積 (Vd) は実際に健康人における報告値よりも大きいと考えられた。

ABK の分布容積は健康人で  $0.3 L/kg^2$  とされているが, 臨床例では  $22 L/man$  の値も報告されている<sup>4)</sup>。また, 他の文献においても<sup>4-6)</sup>  $100 mg$  1 時間点滴後の血中濃度に 4~10 前後とかなり変動があることから, 分布容積に臨床的に有意な変動が存在することが示唆される。このような症例においては, 分布容積

の変動が最高血中濃度を介して, 臨床上の薬効にも影響をおよぼしていると考えられる。

### 3. シミュレーションカーブによる検討

今回の調査結果をもとに, ABK の投与方法と血中濃度のシミュレーションカーブを作成した (Fig. 2)。ABK を 1 回  $100 mg$ , 1 日 2 回, 12 時間の間隔で投与した場合には ABK の最高血中濃度が  $5.5 \mu g/ml$ , 最低血中濃度が  $1.0 \mu g/ml$  となり, ABK の最高血中濃度が有効血中濃度の指標である  $7 \mu g/ml$  を越さないことが判明した。

ABK を 1 回  $200 mg$ , 1 日 2 回, 12 時間の間隔で投与した場合には, ABK の最高血中濃度が  $11 \mu g/ml$  に達するものの, 最低血中濃度が  $3 \mu g/ml$  となり, 腎障害の発生率が増加するとされる  $2 \mu g/ml$  を越えることが判明した。

ABK を 1 回  $200 mg$ , 1 日 2 回, 6 時間の間隔で投与した場合には, ABK の最高血中濃度が  $13 \mu g/ml$ , 最低血中濃度が  $2 \mu g/ml$  となり, 最高血中濃度が有効血中濃度の指標である  $7 \mu g/ml$  以上に達し, しかも最低血中濃度が腎障害の発生率が増加するとされる  $2 \mu g/ml$  を越えないと判明した。

### 4. 臨床症例における検討

臨床症例においては, 院内向け ABK 投与ガイドライン (Fig. 3) に添って投与を行い, 血中 ABK 濃度が判明した時点で投与計画を修正した。

添付文書に添った用量  $200 mg/日$  の投与がなされた 7 例においては, 最高血中濃度が有効血中濃度の指標である  $7 \mu g/ml$  をこえる頻度は, 7 症例中 2 例であり, 臨床的な有効以上は 7 症例中 4 例であった。400

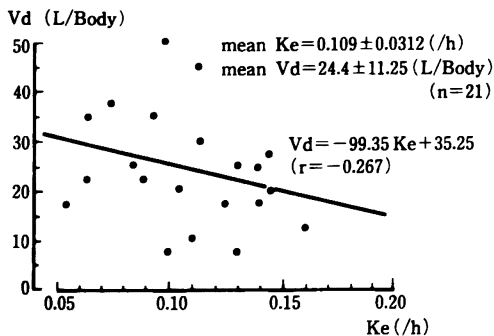


Fig. 1. Relationship between Ke and Vd of arbekacin in patients with MRSA.

Vd: distribution volume, Ke: elimination rate constant

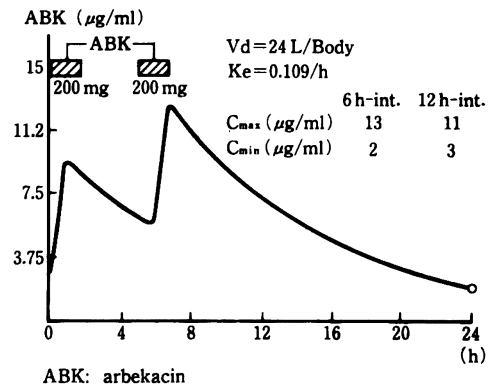


Fig. 2. Simulation curve of serum arbekacin concentration.

Vd: distribution volume, Ke: elimination rate constant

Guidelines for arbekacin treatment

## \*Sensitivity of MRSA to ABK

ABK should be used only if the MRSA in the sputum has a sensitivity of (+) or (#) positive.

## \*Renal function and ABK dosage

In the six cases without renal insufficiency, the serum concentration of ABK was less than half of the recommended serum ABK level.

In the clinically unresponsive cases, IPM/CS administration at the same time (from a different infusion line) is recommended. In this case, ABK at 200 mg/day may be preferable.

## \*Recommended regimen

Drip infusion of ABK intravenously, twice per day over one hour (preferably with an infusion-pump), with a 6-hour interval.

ABK treatment should be continued for more than 7 days but less than 14 days.

## \*Serum concentration monitoring

It is known that the serum concentration of ABK is in the stable state after the third or fifth administrations. Blood should be sampled twice, before and just after ABK administration, from the extremity opposite in which was administered.

Blood sampling time and the time administration of the drug is finished should be checked and recorded in the order of minutes.

## \*The usefulness of monitoring

The treatment protocol can be modified in accordance with the monitoring level of ABK. If ABK is not effective clinically, the doctor can recognize whether the dose is not high enough or resistance is evoked.

Side effects of ABK (renal insufficiency, auditory toxicity) also can be prevented.

Guidelines for arbekacin treatment (fixed dosage)

\*Drip infusion of ABK intravenously, twice per day over one hour with a 6-hour interval.

\*Blood sample for monitoring serum ABK concentration

a) just after the first drip infusion ABK is finished (maximal point).

b) just before the third, fifth or seventh drip infusion is started (minimal point), and just after the drip infusion is finished (maximal point).

\*Serum concentration level and modification of treatment protocol; b) has priority over a)

Serum concentration of ABK ( $\mu\text{g/ml}$ )		Fixed dose of ABK (mg/day)	
a)	Maximal concentration at b)	200 mg	300 (200-100) or 400 mg
10 <	12 <	decrease the dosage with the ratio	decrease the dosage with the ratio
5-10	6-12	continue	continue
5 >	6 >	① 200 mg once a day ② change the drug ③ combined therapy	① change the drug ② combined therapy

(minimal concentration at b) > 2...Consult with Department of Pharmacy)

ABK: arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Fig. 3. Guidelines of arbekacin treatment.

mg/日投与群 5 例に 300 mg/日投与の 1 例 (症例 13-2), 200 mg/日から 400 mg/日へと治療経過中に増量された 1 例 (症例 12), 400 mg から 300 mg を経て 200 mg/日へと減量された 1 例 (症例 13-1) をくわえた合計 8 例において, 最高血中濃度が有効血中濃度の指標をこえたものは, 6 例であり, 全症例が臨床的に有効以上であった。ABK 投与例 15 例のうち 4 例で腎機能の悪化を認めた。

#### 5. 副作用発生例についての検討

一般的にアミノ配糖体系抗生物質の有効性と副作用およびその薬物血中濃度との関係において, 最高血中濃度 (ピーク値) は有効性と副作用の 2 つの指標となり, 最低血中濃度 (トラフ値, 谷値) は副作用に関係するとされている。アミノ配糖体系抗生物質が過剰に投与された場合には, 薬剤の蓄積が起こり, 最低血中濃度が, たとえば通常の 4~5 倍となり, この状況が 4~5 日以上続くと腎毒性, 耳毒性を生じる可能性が示されている<sup>7)</sup>。

ABK に関しては厚生省薬務局医薬品副作用情報 No. 114 に記載があるように、腎障害を生ずる可能性がある。今回の調査で、血清クレアチニン値が 50% 以上上昇した例は 4 例である (症例 4, 6, 3-2, 13-1)。これら 4 例の投与期間は 12~20 日間であった。

症例 4 は、ABK 投与前の血清クレアチニン値は 1.0 mg/dl であったが、投与開始 20 日目に 1.5 mg/dl まで上昇し、休薬 5 日目に喀痰による窒息で死亡した。投与 5 日目の最高血中 ABK 濃度は 11.2  $\mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度は 2.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

症例 3-2 は、ABK 投与前の血清クレアチニン値は 1.0 mg/dl であったが、投与開始 12 日目に 1.5 mg/dl まで上昇し、休薬 11 日目には 1.4 mg/dl であった。投与 4 日目の最高血中 ABK 濃度は 8.9  $\mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度は 3.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。

症例 13-1 は、ABK 投与前の血清クレアチニン値は 0.8 mg/dl であったが、投与開始 19 日目に 2.0 mg/dl まで上昇し、休薬 8 日目に 1.6 mg/dl へ下降した。投与 6 日目の最高血中 ABK 濃度は 10.9  $\mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度は 2.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。

症例 6 は、血清クレアチニン値 1.6, BUN 59 mg/dl と、腎機能の低下があらかじめ存在した 89 歳の高齢者であった。ABK 200 mg/日投与の 5 日目に血清クレアチニン値が 2.2 mg/dl へと上昇した。尿量は ABK 投与期間中、700 ml~900 ml/日であったが ABK 投与終了翌日には 320 ml/日となり乏尿を認めた。投与 7 日目の最高血中 ABK 濃度は 6.0  $\mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度は 1.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

腎障害の危険性が高いと予測される症例では、最低血中濃度を、たとえば週に 2~3 回など頻回に測定する必要があると考えられた。

今回の調査結果から、ABK 投与を適切に施行するためには、各症例ごとに治療計画をたて、血中 ABK 濃度の実測値によって修正することが必要と考えられた。

測定を実施していない施設においても、すでに確立されている蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) による測定を導入するとともに Fig. 3 に示したガイドラインに添った投与方法を施行することで、有効率を高め、かつ副作用の発現を軽減できることが期待される。

本文の要旨は、第 9 回日本 TDM 学会で発表した。

#### 文 献

- 1) Ronald J S, Darwin E Z: Pharmacokinetics of Dosing Regimens which Utilize Multiple Intravenous Infusions: Gentamicin in Bura Patients. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 4: 183~195, 1976
- 2) 山本 敬, 小山 優, 中川圭一: HBK の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 34 (S-1): 104~116, 1986
- 3) Burton M E, et al: A Bayesian feedback method of aminoglycoside dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 37: 349~357, 1985
- 4) 中村 毅, 大竹茂樹, 近藤邦夫, 中村 忍, 小林三郎, 森 明弘, 宮崎誠示: HBK の臨床使用経験. *Chemotherapy* 34 (S-1): 238~245, 1986
- 5) 外山圭助, 岡本眞一郎, 内田 博, 安藤泰彦: 血液疾患における感染症 (主として敗血症) に対する HBK の治療効果. *ibid.*, 193~198, 1986
- 6) 高木正祇, 原田泰子, 北原義他, 石橋凡雄, 篠田厚: 呼吸器感染症に対する HBK の使用経験並びに血中濃度の測定. *ibid.*, 306~315, 1986
- 7) Ackerman B H, Bailie G R, Zaske D E: Aminoglycoside therapy: improving patients response and safety. *Postgrad. Med.*, 75: 177~185, 1984

A study of the method of administering arbekacin at a dose of 200 mg twice per day with a 6-hour interval for respiratory MRSA infections

Tsuneo Matsuno, Yoshikatsu Mizutani and Osamu Ishizuya

Department of Pharmacy, Hamamatsu Rosai Hospital,  
25 Shogen-cho, Hamamatsu, Shizuoka 430, Japan

Sumio Kawakatsu

Department of Internal Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital

In order to investigate a more effective method of Arbekacin sulfate (ABK) administration for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, 15 cases of respiratory MRSA infection in 13 patients were studied. Dosage, duration of administration and serum concentration of ABK, sputum culture for MRSA, body temperature and CRP were checked to assess clinical efficacy. When the maximal serum ABK level was less than 7  $\mu\text{g/ml}$ , the improvement of inflammation was 29% (2/7 cases), the clinical efficacy was 57% (4/7 cases), and the rate of eradication of MRSA, determined from a series of three or more sputum cultures was 43% (3/7 cases). On the other hand, when the maximal serum ABK concentration was 7  $\mu\text{g/ml}$  or more, the improvement of inflammation was 75% (6/8 cases), the clinical efficacy was 100% (8/8 cases), and MRSA was eradicated in 63% (5/8 cases). We therefore concluded that a maximal serum ABK concentration of 7  $\mu\text{g/ml}$  is the effective level for respiratory MRSA infection, and that ABK should be used for 2 weeks at maximum, because in all effectively treated cases, MRSA disappeared within 11 days. In contrast, in failed cases, MRSA was still present even after more than 3 weeks of administration. About the proper daily dosage of ABK, the efficacy was only 57% at 200 mg/day, which is the officially recommended dose for ABK injection, in contrast with 100% at 400 mg/day. It appears that the clinical efficacy of ABK is dependent whether the effective serum ABK level was achieved, because an effective serum ABK level was demonstrated in 71% of patients given 400 mg of ABK per day, but only 29% of those given 200 mg/day. In terms of pharmacokinetic parameters for ABK, the mean distribution volume (Vd) was 24.4 L/man, which was larger than that reported previously, and the average elimination rate constant (Ke) was 0.109/hr. Simulation curves based on the mean values of the Vd and Ke in this study demonstrated that ABK at a dose 200 mg twice per day with a 6-hour interval resulted in the highest serum concentration of 13  $\mu\text{g/ml}$ , which was over the effective level, but the trough serum concentration did not exceed 2  $\mu\text{g/ml}$ , which was expected to increase adverse reactions.