アミノ配糖体薬剤の体内動態と聴器障害

仲由 武實・大谷 巖*

Relationship between Serum and Perilymph Levels of Aminoglycoside Regarding Ototoxicity

Takemi Nakayoshi

(Meiji Seika Kaisha, Ltd.)

Iwao Ohtani

(Fukushima Medical College)

We investigated the relationship between kanamycin ototoxicity and its serum and perilymph levels when administered to rabbits by rapid i.v. or continuous i.v. infusion.

The peak serum level after rapid i.v. was 110-fold higher than that after 24-h infusion, while the peak perilymph level after rapid i.v. was 2.5-fold higher than that after 24-h infusion. Trough serum and perilymph levels 24-h after the start of administration were significantly higher after the 24-h infusion than those after the other administration methods. There was no significant difference in the area under the curve (AUC) of serum level between rapid i.v. and 1-h infusion, while the AUCs of 12-h infusion and 24-h infusion were significantly smaller compared to those of the former two. Also, the slower the administration speed, the smaller the AUC of the perilymph level was. In the 30-day consecutive dosing, rapid i.v. tended to show some slight ototoxicity compared to 12-h infusion. There was a relationship between the peak renal level and the serum concentration, while the trough level became significantly higher as the rate of infusion decreased. Changes indicating renal toxicity were not seen after 30-day consecutive dosing at any rate of administration, except for slight changes in BUN and creatinine, and a significant increase in kidney weight for the 12-h infusion. No histopathological abnormality was detected in any of the animals. The results of the present study demonstrated that the increased trough serum level due to maintenance of the serum level over a prolonged period in continuous infusion or divided intermittent dosing causes ototoxicity. It was, therefore, suggested that kanamycin administered once a day or by rapid i.v. is less toxic than when given by divided intermittent dosing or continuous infusion.

Key words: aminoglycosides, ototoxicity, dosage schedule, pharmacokinetics

緒 言

アミノ配糖体薬剤 (AGs) は *P. aeruginosa* を始めとするグラム陰性桿菌感染症に対する優れた抗生剤として重要な位置を占めているが、副作用として腎毒性および聴器毒性を有しており、この毒性によって AGs の投与量や投与方法が制限されてきた。特に投与方法については、これらの毒性は薬剤の最高血中濃度に関係していると信じられ、この値が高くなるような投与法は危険とされてきた。このため AGs の投与は筋注あるいは筋注とほぼ同等の血中動態を示す30分ないし1時間の点滴静注が指示されており、また同様の理由から大部分の AGs では分割投与が行われている。しかし毒性の点から最高血中濃度が高くなる投与法が危険であるとする確かな根拠はなく、近年、毒性は最高血中濃度に関係していないとの報告もみられる^{1)~8)}。

一方、最近になってグラム陰性桿菌による免疫不全患者の感染の増加に伴い、その抗菌剤として AGs の優れた効果が見直され、AGs の効果を最大に発揮させる投与法の再検討が行われている。そして AGs には postantibiotic effect (PAE)⁴⁾⁵⁾、初回暴露効果⁵⁾⁶⁾、濃度依存性効果⁷⁾⁸⁾などが存在していることが明らかになるにつれて、これらの薬効力学的特性を理論的根拠として、AGs の投与法が従来の1日2~3日の分割投与に代わって1日量をまとめて1回で投与する1日1回投与法の有用性が注目されてきている。そこで1日の投与量が同一であっても投与方法を変えることによって、すなわち血中動態を変えることによって毒性がどのように変わるかが重要になるものと考ええる。

腎毒性については、多くの研究者によって持続静注や分割投与よりも1日1回投与の方が毒性が低いとの報告が臨床的⁹⁾にも実験的^{10)~15)}にもなされているが、聴器毒性については必ずしも明確にされていない。特に、血中動態と内耳液中動態との関係や、さらにどのような内耳液中動態が聴器障害を起こしやすいのか、といった根本的問題が解決されていない。そこで本

研究は AGs の血中動態と内耳液中動態や聴器障害との関係を検討することによって、投与方法と聴器障害との関係を明らかにすることを目的とした。

実験方法

AGs としては、腎障害に伴う蓄積による二次的な聴器毒性の発現¹⁶⁾¹⁷⁾を避ける必要性から、他の AGs に比べて腎毒性の低い硫酸カナマイシン (KM) を用い、また実験動物としては長期間の静注が可能であり、ヒトでの聴器に関する薬剤の安全性の予測に優れている¹⁸⁾家兎を用いた。投与方法としては、高い血中濃度が得られる急速静注と同じ投与経路で速度を低速にした、しかも分割投与の回数を増やした場合のモデルともなりうる持続静注とした。血清、内耳液、腎の経時的な薬剤濃度の測定には薬剤を単回投与して検討し、聴器障害および腎障害の評価には薬剤を長期間連続投与して検討した。

1. 単回投与による検討

体重約3kgの日本白色家兎140羽を用い、このうち20羽を薬剤の経時的な血清中濃度の測定に、残り120羽を内耳液および腎中濃度の測定に供した。血清中濃度の測定には、急速静注群(全量を10秒間で投与)と1時間、12時間および24時間の各持続静注群の4群に分けた家兎に対し、生理食塩液にて溶解した KM 100 mg/kg を耳静脈より投与し、一個体から経時的に採血後薬剤濃度を測定した。内耳液および腎中濃度の測定には前述した血清中濃度測定の場合と同じ4群を設け経時的にペントバルビタールナトリウム麻酔下に屠殺して外リンパ(前庭階および鼓室階外リンパ)と腎を採取した。外リンパは両耳から別々に採取し、定量後に平均した。また血清、外リンパおよび腎の薬剤濃度は *B. subtilis* ATCC6633 を用いた Bioassay 法¹⁹⁾にて測定した。

2. 長期投与による検討

同様の家兎20羽を用い、生食対照群(6羽)、急速静注群(7羽)、および動物に連続投与可能な最も低速と考えられる12時間持続静注群(7

羽)の3群に分け、薬剤投与群には KM 100 mg/kg を30日間連日耳静脈より投与した。動物は同じ条件にするため、急速静注群も12時間固定器に入れ、その間両群共に自由に摂食摂水させた。最終投与10日後ペントバルビタールナトリウム麻酔下に断頭し、蝸牛および腎を摘出した。蝸牛は1%オスミウム酸溶液で灌流固定し、蝸牛膜迷路特に有毛細胞の状態を位相差顕微鏡下に観察し、Engström ら²⁰⁾のいう、いわゆる collapsed cell をもって障害細胞とした。腎は10%緩衝ホルマリン固定後 H-E 染色にて観察した。

実験成績

1. 単回投与における血清、外リンパ、腎の KM 濃度

血清中 KM 濃度：図1に示すように、急速静注では投与直後に $1870 \pm 474 \mu\text{g/ml}$ (平均 $\pm$ 標準偏差)に、また1時間持続静注では投与終了時(投与開始後1時間)に $312 \pm 23.5 \mu\text{g/ml}$ に達した後それぞれ急速に低下し、投与後24時間にはいずれも検出限界以下となった。12時間持続静注では投与開始後4時間に $35.1 \pm 4.70 \mu\text{g/ml}$ を示し、投与終了後(投与開始後12時間)まで定常状態 (steady-state) を保ち、投与開始後24時間では検出限界以下であった。同じく24時間持続静注では4時間に $17.0 \pm 2.00 \mu\text{g/ml}$ に達した後、24時間まで定常状態を保った。T_{1/2} はいずれの投与法でも約1時間の値を示し、有意な差はみられなかった(t検定)。また、投与開始後24時間までの AUC(area under the curve 濃度-時間曲線下面積)は急速静注では $607 \pm 78.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 、1時間持続静注では $541 \pm 41.1 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 、12時間持続静注では $438 \pm 59.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 、24時間持続静注では $400 \pm 26.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ をそれぞれ示し、急速静注と1時間持続静注とはほぼ同等であったが、これらは12時間および24時間持続静注と比べ、有意に大きい値であった(t検定, $P < 0.01$, $P < 0.05$)。最高値は急速静注(投与直後の値)が1時間持続静注の6倍、12時間持続静注の51倍、

24時間持続静注の110倍と高い値を示し、一方投与開始後24時間値(最低値)は24時間持続静注が最高値と同等の値を示した他は、いずれも検出限界以下であった。

外リンパ中 KM 濃度：図2に示すように、急速静注では投与後1時間に $10.86 \pm 2.60 \mu\text{g/ml}$ (前庭階外リンパ)、 $11.70 \pm 2.79 \mu\text{g/ml}$ (鼓室階外リンパ)を示し、1時間持続静注では投与後4時間にそれぞれ $6.74 \pm 2.14 \mu\text{g/ml}$ 、 $7.77 \pm 1.29 \mu\text{g/ml}$ を示した。また12時間および24時間持続静注では、投与開始後経時的に濃度が上昇し、12時間持続静注は投与終了直後にそれぞれ $5.91 \pm 1.00 \mu\text{g/ml}$ 、 $7.32 \pm 0.95 \mu\text{g/ml}$ を、さらに24時間持続静注は投与終了直後にそれぞれ $3.94 \pm 0.81 \mu\text{g/ml}$ 、 $4.94 \pm 1.10 \mu\text{g/ml}$ を示した。すなわち外リンパ中濃度の最高値は、血清中濃度の最高値を反映した順に高く、急速静注は他の3群に比べ有意に高かった(t検定, $P < 0.01$)。しかし急速静注の

図1 血清中 KM 濃度

値は24時間持続静注の2.5倍にすぎず、外リンパ中濃度の最高値の対血清中濃度比は0.006(急速静注)～0.26(24時間持続静注)であった。一方、薬剤の連続投与を考えた場合の次回投与時、

すなわち投与開始後24時間の外リンパ中濃度(最低値)については図3に示すように、投与速度が最も遅く血清中濃度の最高値が最も低い24時間持続静注が前庭階外リンパで 3.94 ± 0.81

図2 外リンパ中 KM 濃度 (KM 100 mg/kg, 単回投与, n=5)

図3 投与開始24時間後の外リンパ中 KM 濃度 (KM 100 mg/kg, 単回投与, n=5)

$\mu\text{g/ml}$, 鼓室階外リンパで $4.94 \pm 1.10 \mu\text{g/ml}$ を示し, 他の3群に比べて有意に高かった ($P < 0.01$). 他の3群ではいずれも約 $2.3 \mu\text{g/ml}$ であった. $T_{1/2}$ は7.8時間(12時間持続静注)~10.6時間(1時間持続静注)であったが, 投与速度との相関性はみられなかった. また,

前庭階外リンパおよび鼓室階外リンパ中濃度を平均し, 投与開始後24時間までの各個体の平均値より求めた AUC は急速静注 $121.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, 1時間持続静注 $112.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, 12時間持続静注 $81.3 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, 24時間持続静注 $53.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であり, またそれらの血清中

図4 腎中 KM 濃度 (KM 100 mg/kg, 単回投与, $n=5$)

図5 投与開始24時間後の腎中 KM 濃度 (KM 100 mg/kg, 単回投与, $n=5$)

濃度の AUC に対する比はそれぞれ0.20, 0.21, 0.19, 0.13であり, 24時間持続静注が他に比べて小さかった。

腎中 KM 濃度: 図4に示すように, 腎中濃度の最高値は外リンパ中濃度と同様に, 血清中濃度の高さを反映していた。しかし投与開始後24時間の濃度(最低値)についてみると(図5), 急速静注は $102.2 \pm 37.9 \mu\text{g/g}$, 1時間持続静注は $123.5 \pm 19.5 \mu\text{g/g}$ と投与速度が遅いほど濃度は高く, 12時間および24時間持続静注では12時間持続静注は $190.0 \pm 49.0 \mu\text{g/g}$, 24時間持続静注は $229.5 \pm 76.3 \mu\text{g/g}$ といずれも急速静注および1時間持続静注に対して有意に高い値を示していた(t検定, $P < 0.05$)。

2. 長期投与による聴器障害および腎障害

聴器障害: 蝸牛の全回転を10区分し, 図示した各部位について外有毛細胞各列50個, 計150個, 内有毛細胞50個についてその障害細胞数を数えた。その結果, 薬剤投与動物の内有毛細胞の障害は軽度であり散発的であったが, 外有毛

細胞には高度の障害がみられた。外有毛細胞の障害は基底回転起始部に始まり, 次第に上方回転にすすむ規則性を示しており, またその障害様式には投与速度による差異が認められなかった。両群の各動物の外有毛細胞の障害範囲を図6に示した。障害範囲には個体差がみられたが,

図6 外有毛細胞の障害範囲 (KM 100 mg/kg, 30日間連続投与)

全回転を10区分し, 表示した各部位について外有毛細胞各列50個, 計150個を数えた。

図7 外有毛細胞消失率

第3回転まで障害されていた動物の数は急速静注の7羽中4羽に対して、12時間持続静注では7羽中6羽であり、 χ^2 検定 (Mantel-Haenszel法)において急速静注の方が有意に少なかった ($P < 0.05$)。次に各区分における外有毛細胞の消失数を平均して100分率で表現した(図7)。急速静注群と12時間持続静注群との間には消失率に有意な差はみられなかった(t 検定)が、急速静注の方が低い傾向を示していた。

腎障害：図8に示すように血清中 BUN は投与期間中に急速静注、12時間持続静注のいずれも生食対照群に対して有意に高い値を示したポイント(t 検定, $P < 0.01$, $P < 0.05$)がみられたが両投与群に差はなく、血清中クレアチニン

にはいずれの群にも投与期間中異常はみられなかった。また、腎の重量は12時間持続静注の方が有意に重かったが、AGs の主病変である近位尿細管の病変を始めとする病理組織学的異常は全例に認められなかった。

考 察

1. AGs の血中動態と内耳液中動態との関係について

AGs の内耳液(外リンパ)中動態に関しては、これまでその移行性は穏やかであり、血中濃度がピークに達した後、数時間遅れてようやくピークに達し²¹⁾²²⁾、またその生物学的半減期($T_{1/2}$)は10時間前後で血中濃度の $T_{1/2}$ の10倍以上と報告²³⁾²⁴⁾されていることから、一旦

図8 血清中 BUN, クレアチニン (KM 100 mg/kg, 30日間連続投与)

内耳に移行するとその排泄は非常に遅いことが特徴とされている。しかし血中と外リンパ中の薬物動態との関係は必ずしも明らかにはされていない。

今回の実験で AGs の血中動態と外リンパ中動態との関係を検討した結果、外リンパ中の AGs の動態は血中動態の影響を受けることが明らかになった。すなわち血清中濃度の最高値は急速静注が最も高く、時間をかけて投与するほど低くなり、急速静注の最高値は1時間持続静注の6倍、12時間持続静注の51倍、24時間持続静注の110倍となった。一方、外リンパ中濃度の最高値も急速静注が最も高く、24時間持続静注が最も低く、血清中濃度の最高値を反映していたが、急速静注の値は24時間持続静注の2.5倍にすぎず、血清中濃度に比例して上昇しないことから、血液—内耳液関門の存在をあらためて認識させられる結果であった。しかし急速静注の外リンパ中濃度は、投与後1時間値が最も高く、またその値も各持続静注に比べて有意に高かったことから、内耳への移行が遅いと考えられている AGs も、投与速度を速くして血清中濃度を高くすると速やかに内耳へ移行することが明らかとなった。これに対して血清中濃度が定常状態に達しない1時間持続静注はこれまでの報告と同様、投与後4時間に最高値がみられたが、血清中濃度が定常状態に達した12時間および24時間持続静注は、いずれも外リンパ中の薬物濃度はその後も上昇し続け、投与終了時であるそれぞれ投与開始後12時間および24時間に最も高い値を示し、以後経時的に減衰するというこれまでの報告にないパターンを示した。さらに重要な知見は、前述したごとく、24時間持続静注では、血清中濃度の最高値は急速静注の1/110であるにもかかわらず、外リンパ中濃度の最高値は1/2に達していることと、外リンパ中濃度の最低値が他の群に比べて有意に高いことであった。このことは一定の血中濃度が維持されると、血中から内耳への薬物移行が連続して行われるため、外リンパ中の AGs も

その間一定の濃度で滞留することを示唆している。一方、体内動態の重要なパラメーターのひとつである AUC(0~24時間)については、12時間および24時間持続静注の血清中濃度の AUC は、急性静注に比べ有意に小さく、また外リンパ中濃度の AUC についても、12時間および24時間持続静注のほうが急速静注に比べて小さかった。

以上の血中および外リンパ中濃度の動態は AGs の単回投与によるものではあるが、連続投与した際に急速静注よりも12時間持続静注の方が聴器障害を起こしやすい傾向を示したと考え合わせると、聴器障害は血清中濃度の最高値や AUC には関係せず、血清中濃度の最低値、すなわちそれによって影響をうける外リンパ中濃度の最低値に強く影響されるものと考えられた。したがって薬物の排泄されにくい臓器である内耳では、長時間の血液からの薬物移行が考えられる持続静注や頻回投与による血中濃度の持続とそのための最低値の上昇は、たとえ血中濃度の最高値が高くなるとも内耳液中濃度の最低値を高くすることにつながるため危険であり、一方、急速静注や1日1回投与は血中濃度の最高値は高くとも内耳への移行性はそれほど多くはならず、また最低値も高くはないので、その結果、聴器毒性への影響も少ない投与法と考えられる。

2. AGs の血中動態と聴器毒性との関係について

AGs の聴器毒性は長い間、血中濃度の最高値に関係していると考えられてきたが、この根拠になったのは1963年ゲンタマイシン (GM) が開発されるや、GM を筋注した患者のうちで難聴をきたした症例は、GMの最高値が10~12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を越えている場合が多いとの相次いだ臨床報告である^{25)~29)}。しかし問題となった難聴発現者の多くは、腎障害や重症感染症などの難聴を起こしやすい危険因子をもっており、これらの危険因子によって血中濃度が上昇し難聴が発現したと考えられ、このことから直ちに瞬時で

も血中濃度の最高値が上昇する静注は危険とする論理には飛躍がみられ、静注が危険であるとの根拠にはなっていない。

一方、AGs の聴器毒性は血中濃度の最低値に関係しているとの報告もある。Line ら³⁰⁾のストレプトマイシン (SM) に関して血中濃度の最低値が $3 \mu\text{g/ml}$ を越えた患者の聴器障害の発現率は、それ以下の血中濃度の患者に比べて有意に高いとの報告に始まり、GM に関する Nordström ら³¹⁾の報告がある。さらに聴器毒性は AUC に関係しているとの報告^{32)~34)}もある。しかしそれらの議論は20年以上にもわたり結論をみていない。

AGs の血中動態と聴器障害に関する報告のうち、ヒトでの検討は少ないが、Powell ら¹¹⁾は嚢胞性線維症の患者にトブラマイシン (TOB) を10~14日間 1日1回静注と持続静注した場合とを比較した結果、1日1回の投与は持続静注よりも毒性が強くなることはないであろうと述べている。しかし持続静注の対照である静注を20分以上かけておこなっていることと、全例に聴力への影響を認めていないため評価することはできない。また Nordström ら³⁵⁾は GM とネチルマイシン (NTL) を 4.5 mg/kg/day 投与し、1回投与と3分割投与について比較検討した結果、GM 1回投与の1例について聴力障害を、また GM 3分割投与の1例に前庭障害をきたしたが、他の41例には変化がなく投与回数と聴器障害との関係を明確にするには至っていない。また Tulken ら³⁶⁾は NTL を 6.6 mg/kg/day 、30分の点滴静注で1回投与と3分割投与した場合、聴力障害の発現した患者数は250~8000 Hz では有意差はないが、10000~18000 Hz では 15 dB 以上聴力を減衰した例数は3分割投与の方が有意に多いと報告している。しかし患者がこのような高周波数域での聴覚の変化を認識できるかという問題と、3分割投与では高周波数域から起きていない例や一側性のものが殆どで AGs による聴力低下像とは異なっており、3分割投与の方が障害を起こしやすいと

断定するのは困難である。同様に Ter Braak ら³⁷⁾は NTL を1日1回と2~3回に分割投与した場合を比較しているが、1日1回投与では32人中2人に、また分割投与では31人中1人に聴力障害が発現したと述べているが、高齢者や癌などの合併症を有している患者も含んでいるため、必ずしも明確ではない。すなわちヒトにおいては、静注や1日1回投与が聴器毒性の点からより安全であるのかあるいは危険であるのかの確証は得られていない。

動物による報告では、血中濃度の最高値と聴器障害との関係について検討した報告は少ないが、大谷ら¹⁾は家兎に30日間ジベカシン (DKB), GM, KM を血中濃度の最高値が最も高くなる急速静注と、それに比べて最高値の低い筋注を行った結果、急速静注の最高値は筋注の8倍以上になるにもかかわらず、内耳への移行性に有意な差はなく、聴器および腎の障害にも両投与方法間に差はみられなかったとしている。また、Tran Ba Huy と Deffrennes³⁸⁾はラットに GM を1回筋注および $1.5 \mu\text{g/min}$, $15 \mu\text{g/min}$ の持続静注を行い比較した結果、筋注の血中濃度の最高値は持続静注の約10倍にもなったが内耳組織へ取り込まれる量は持続静注よりも少ないことから、血中濃度の最高値が高くとも1日1回投与は、1日頻回投与や持続静注よりも聴器毒性が軽度であることが期待されると述べており、いずれの報告も血中濃度の最高値は聴器障害に反映しないとしている。一方、1日投与量を1回投与と分割投与で比較した報告は多い。大谷ら³⁹⁾は家兎を用いた DKB および KM の1回筋注と2分割筋注による検討で腎障害に差を認めなかったが、聴器障害では2分割投与の方が弱い傾向を示したと報告している。Wood ら¹⁰⁾はラットに TOB の 60 mg/kg を1日1回、2回、3回および6回に分けて皮下投与した結果、いずれの動物にも有毛細胞に障害はみられなかったとしており、Davis ら⁴⁰⁾はモルモットによる KM の検討で、聴器障害は投与方法には関係せず総投与量に関係すると述べている。一方、

Pechere と Bernard⁴¹⁾ はラットによる実験で GM による聴器障害は 1 日量が同一の場合には投与回数が少ないほど軽くなることを報告し、西田⁴²⁾ もモルモットでアミカシン (AMK) およびイセパマイシン (ISP) の聴器障害は 2 分割投与よりも 1 回投与で軽減されると報告している。同様に Bamonte ら⁴³⁾ もモルモットで AMK を筋注した結果、聴器障害は 3 分割投与よりも 1 回投与の方が軽いとしており、血中濃度の高くなる 1 日 1 回投与が分割投与と比べて聴器障害が弱いとの報告が多い。1 日の投与量が同一の場合、投与法の違いは血中動態の違いになるが、血中動態と聴器毒性との関係を検討するには、血中濃度の最高値と最低値にできるだけ大きな差異が生ずる投与法で比較検討するのがよい。最高値が最も高くなり、最低値が最も低くなる投与法は急速静注であり、逆に最高値が低く、最低値が高くなる投与法は持続静注である。24 時間持続静注では最高値と最低値はほぼ同じレベルになる。しかし聴器障害を検討するには長期間連続投与をする必要があるため、24 時間持続静注は不可能であり、このため今回の研究では 12 時間持続静注を 30 日間連続で行い、急速静注と比較して聴器への影響を検討した。その結果、急速静注の最高血中濃度は持続静注の最高値の 51 倍になるにもかかわらず、聴器障害に有意な差はみられず、むしろ急速静注の障害の方が軽い傾向を示していた。したがってこの成績からも、血中濃度の最高値が高くなる急速静注や 1 日 1 回投与が持続静注や分割投与よりも聴器に対する危険性が大きいとのこれまでの考えは明確に否定されよう。

3. AGs の血中動態と腎毒性との関係について

AGs の血中動態と腎毒性との関係についても、聴器毒性と同様に血中濃度の最高値があるレベルを越えることが毒性発現につながると考えられていた。しかしこのような考えに対しては、否定的な報告が多い。Giuliano ら⁴⁴⁾ はラットに GM を 1 日 1 回投与したときの腎皮質

内濃度は 3 回分割投与や持続投与よりも明らかに低いと報告しており、また同じくラットを用いた成績では Bennett ら¹⁴⁾ が GM で、また Wood ら¹⁰⁾ は TOB でそれぞれ 1 回投与と分割投与とでは、1 回投与のほうが血中濃度は高いがその腎皮質内濃度は低く、また腎障害の指標であるパラメーターも変動がないか軽度であると報告している。イヌを用いた成績では Powell ら¹¹⁾ が GM, NTL, TOB について検討しているが、1 日 1 回 10 分以上で静注した動物は持続静注よりも腎毒性は少ないとしており、また Reiner ら³⁾ も GM と TOB について検討した結果、1 日 1 回の静注は一過性に 200 ないし 500 mg/l の高い血清中濃度を示すにもかかわらず、持続静注よりも有意に腎毒性が少ないとしている。これらの機序として、Giuliano ら⁴⁵⁾ は定常状態での血中濃度を順次高めていくと腎皮質内濃度には飽和現象がみられるとしており、したがって AGs の血中濃度が低いほうが腎皮質内に効率良く取り込まれ、そのため一過性の高い血中濃度は腎障害を発現しにくいと考えている。臨床的には、Verpooten ら⁹⁾ は腎摘出を行う腎癌患者に GM および NTL をそれぞれ同量、1 日 1 回 30 分の持続静注と 24 時間持続静注とを行い、腎摘出後に正常組織への AGs の取り込みを調べた結果、24 時間持続静注が両薬剤ともに 30 分の持続静注に対して有意に腎皮質内濃度が高かったと述べている。今回の実験で、急速静注により一過性の非常に高い血中濃度に 30 日間にわたって繰り返し曝されたにもかかわらず、12 時間持続静注と血清中 BUN に差はなく、また血清中クレアチニンや病理組織学的検索ではいずれの群にも異常を示さず、腎の重量は有意に 12 時間持続静注の方が重かったことは、血中濃度の最高値と腎毒性とは関係しないとの見解を支持するものである。さらに 1 回投与による腎中薬剤濃度の検討では、最高値は血清中濃度の高さに関係するが、投与開始後 24 時間の最低値は急速静注が最も低く、時間をかけて投与するほど有意に高くなった。

AGs の腎中動態と腎障害との関係について詳細に検討した報告はないが、腎障害と血中濃度の最低値との関係が指摘されている⁴⁶⁾⁴⁷⁾ことから、腎障害についても急速静注や1日1回投与は持続静注や分割投与よりも一層安全であると考えられる。

ま と め

アミノ配糖体薬剤 (KM) の血中動態および内耳液 (外リンパ) 中の動態と聴器毒性との関係を明らかにするために、家兎を用いて KM を急速静注と持続静注した場合とで比較検討した結果、以下のような事実を明らかにした。

1. 単回投与による検討で、血清中濃度の最高値は急速静注が12時間持続静注の51倍、24時間持続静注の110倍高かったが、外リンパ中濃度の最高値はそれぞれ1.7倍、2.5倍にしかならなかった。一方、連続投与を考えた場合重要となる投与開始後24時間値 (最低値) の血清中濃度および外リンパ中濃度は、24時間持続静注が他よりも有意に高かった。また、血清中濃度の AUC は急速静注と1時間持続静注との間には差がみられなかったが、12時間および24時間持続静注はそれらに比べて有意に小さく、外リンパ中濃度の AUC も投与速度の遅いほど小さかった。

2. 30日間投与による聴器障害の比較では、急速静注と連続投与可能な低速の12時間持続静注との間には外有毛細胞の消失率に有意な差がみられず、むしろ急速静注の障害の方が軽い傾向を示した。また、第3回転まで障害の波及していた動物数は急速静注の方が有意に少なかった。

3. 腎については単回投与による腎中薬剤濃度の最高値は血清中濃度の高さを反映していた。また30日間投与では、血清中 BUN、クレアチニンに若干の変動はみられたが差はなく、腎重量のみが12時間持続静注の方が有意に重かった。しかし、病理組織学的には全例に異常を認めなかった。

以上から長時間の血液から組織への薬物移行

が考えられる持続静注や分割投与による血中濃度の持続と、そのための最低値の上昇が毒性の発現に結びつくことは明らかであり、したがって最高血中濃度は一過性に高くなっても、24時間値 (最低値) が高くない急速静注や1日1回投与は、より安全な投与方法であると考えられる。AGs には聴器毒性と腎毒性の他、神経筋接合部遮断による呼吸抑制が知られており、急速静注ではこの点での注意が欠かせない。しかし、細菌に対する有効性と安全性から考え、腎機能が低下しておらず、そのための蓄積性に問題がなければ1回の投与量を増加して投与間隔を延長させる投与方法は、長時間の持続静注や分割投与に比べ有効かつ安全であり、さらに服薬遵守の点からも投与方法がより簡便となるために、医師および患者への負担が少なくなり、使用の対象が拡大され外来治療への適用も容易となる優れた方法であると結論された。

稿を終わるにあたり、内耳の病理組織学的検索に関して御協力頂きました福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室相川 通助教授、渡邊 睦先生に厚く御礼申し上げ、協力を惜しまれなかった明治製菓(株)薬品総合研究所友野法子氏、三坂正人氏に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第1回日本耳科学会基礎学会において発表した。

参考文献

- 1) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 他: アミノ配糖体薬剤の急速静注による聴器・腎障害に関する実験的研究. 日耳鼻 **83**: 1482~1490, 1980.
- 2) Fan ST, Lau WY, Teoh-Chan CH, et al: Once daily administration of netilmicin compared with thrice daily, both in combination with metronidazole, in gangrenous and perforated appendicitis. J Antimicrob Chemother **22**: 69~74, 1988.
- 3) Reiner NE, Bloxham DD and Thompson WL: Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin given once daily or continuously in dogs. J Antimicrob Chemother **4** Suppl A: 85~101, 1978.
- 4) Craig WA and Vogelmann B: The postan-

- tibiotic effect. *Ann Intern Med* **106** : 900~902, 1987.
- 5) 清水喜八郎, 戸塚恭一 : PAE. アミノ配糖体薬の新しい使い方(清水喜八郎監修). 55~84頁, 中外医学社, 東京, 1989.
- 6) Daikos GL, Jackson GG, Lolians VT, et al : Adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics from first-exposure down-regulation. *J Infect Dis* **162** : 414~420, 1990.
- 7) Moore RD, Smith CR and Lietman PS : The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis* **149** : 443~448, 1984.
- 8) Moore RD, Lietman PS and Smith CR : Clinical response to aminoglycoside therapy ; importance of the ratio of peak concentration. *J Infect Dis* **155** : 93~99, 1987.
- 9) Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, et al : Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther* **45** : 22~27, 1989.
- 10) Wood CA, Norton DR, Kohlhepp SJ, et al : The influence of tobramycin dosage regimens on nephrotoxicity, ototoxicity, and antibacterial efficacy in a rat model of subcutaneous abscess. *J Infect Dis* **158** : 13~22, 1988.
- 11) Powell SH, Thompson WL, Luthe MA, et al : Once daily vs. continuous aminoglycoside dosing ; efficacy and toxicity in animal and clinical studies of gentamicin, netilmicin, and tobramycin. *J Infect Dis* **147** : 918~932, 1983.
- 12) Frame PT, Phair JP, Watanakunakorn C, et al : Pharmacologic factors associated with gentamicin nephrotoxicity in rabbits. *J Infect Dis* **135** : 952~956, 1977.
- 13) Reiner NE, Bloxham DD and Thompson WL : Nephrotoxicity of gentamicin and tobramycin given once daily or continuously in dogs. *J Antimicrob Chemother* **4** Suppl A : 85~101, 1978.
- 14) Bennett WM, Plamp CE, Gilbert DN, et al : The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity ; dissociation of peak serum levels from renal failure. *J Infect Dis* **140** : 576~580, 1979.
- 15) Herscovici L, Grise G, Thauvin C, et al : Efficacy and safety of once daily versus intermittent dosing of tobramycin in rabbits with acute pyelonephritis. *Scand J Infect Dis* **20** : 205~212, 1988.
- 16) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 他 : アミノ配糖体薬剤の聴器毒性評価の考察. *日耳鼻* **84** : 647~655, 1981.
- 17) Bendush CL : Ototoxicity ; clinical considerations and comparative information. *The Aminoglycosides ; Microbiology, Clinical use and Toxicology* (ed by Whelton A and Neu HC). pp 453~486, Marcel Dekker Inc, New York, 1982.
- 18) 大槻好正 : アミノ配糖体抗生剤による家兎およびモルモットの内耳障害に関する比較研究. *日耳鼻* **84** : 1424~1438, 1981.
- 19) Ohtani I, Mizuno S, Mafune N, et al : Experimental study on kanamycin concentration in blood, cerebrospinal fluid and perilymph in rabbits. *Fukushima J Med Sci* **22** : 11~18, 1976.
- 20) Engström H, Ades HW and Andersson A : Structural pattern of the organ of Corti ; a systematic mapping of sensory cells and neural elements (ed by Engström H, Ades HW and Andersson A). pp 13~161, Almqvist and Wiksell, Stockholm, 1966.
- 21) Federspil P, Schätzle W and Tiesler E : Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin, and amikacin. *J Infect Dis* **134** Suppl : S200~S205, 1976.
- 22) Brummett RE, Fox KE, Bendrick TW, et al : Ototoxicity of tobramycin, gentamicin, amikacin and sisomicin in the guinea pig. *J Antimicrob Chemother* **4** Suppl A : 73~83, 1978.
- 23) Tran Ba Huy P, Manuel C, Meulemans A, et al : Pharmacokinetics of gentamicin in perilymph and endolymph of the rat as determined by radioimmunoassay. *J Infect Dis* **143** : 476~486, 1981.
- 24) Israel KS, Welles JS and Black HR : Aspects of the pharmacology and toxicity of tobramycin in animals and humans. *J Infect Dis* **134**

- Suppl : S97~S103, 1976.
- 25) Jao RL and Jackson GG : Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli. *JAMA* **189** : 817~822, 1964.
- 26) Pines A, Raafat H and Plucinski K : Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections. *Brit Med J* **2** : 543~545, 1967.
- 27) Arcieri GM, Falco FG, Smith HM, et al : Clinical research experience with gentamicin incidence of adverse reactions. *Med J Austr* **1** Suppl : 30~34, 1970.
- 28) Pines A, Raafat H, Siddiqui GM, et al : Treatment of severe pseudomonas infections of the bronchi. *Brit Med J* **1** : 663~665, 1970.
- 29) Jackson GG and Ancieri G : Ototoxicity of gentamicin in man ; a survey and controlled analysis of clinical experience in the United States. *J infect Dis* **124** Suppl : S130~S137, 1971.
- 30) Line DH, Poole GW and Waterworth PM : Serum streptomycin levels and dizziness. *Tubercle Lond* **51** : 76~81, 1970.
- 31) Nordström L, Banck G, Belfrage S, et al : Prospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* **81** Suppl 241 : 58~61, 1973.
- 32) Banck G, Belfrage S, Juhlin I, et al : Retrospective study of the ototoxicity of gentamicin. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]* **81** Suppl 241 : 54~57, 1973.
- 33) Lancet E : Serum gentamicin. *Lancet* **16** : 1185, 1974.
- 34) Fee WE Jr, Vierra V and Lathrop GR : Clinical evaluation of aminoglycoside toxicity ; tobramycin versus gentamicin ; a preliminary report. *J Antimicrob Chemother* **4** Suppl A : 31~36, 1978.
- 35) Nordström L, Ringberg H, Cronberg S, et al : Does administration of an aminoglycoside in a single daily dose affect its efficacy and toxicity? *J Antimicrob Chemother* **25** : 159~173, 1990.
- 36) Tulkens PM, Clerckx-Braun F, Donnez J, et al : Safety and efficacy of aminoglycosides once-a-day ; experimental data and randomized, controlled evaluation in patients suffering from pelvic inflammatory disease. *J Drug Dev* **1** Suppl 3 : 71~82, 1988.
- 37) Ter Braak EW, De Vries PJ, Bouter KP, et al : Once-daily dosing regimen for aminoglycoside plus β -lactam combination therapy of serious bacterial infections ; comparative trial with netilmicin plus ceftriaxone. *Am J Med* **89** : 58~66, 1990.
- 38) Tran Ba, Huy P and Deffrennes D : Aminoglycoside ototoxicity ; influence of dosage regimen on drug uptake and correlation between membrane binding and some clinical features. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **105** : 511~515, 1988.
- 39) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 他 : アミノ配糖体薬剤の分割投与による聴器障害および腎障害の検討. *Chemotherapy* **29** : 754~758, 1981.
- 40) Davis RR, Brummett RE, Bendrick TW, et al : Dissociation of maximum concentration of kanamycin in plasma and perilymph from ototoxic effect. *J Antimicrob Chemother* **14** : 291~302, 1984.
- 41) Pechere JC and Bernard PA : Gentamicin ototoxicity can be avoided if a new therapeutic regimen is used. An experimental animal model. Program and Abstracts of the Twenty-Fourth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. pp 178, American Society for Microbiology, Washington DC, 1984.
- 42) 西田 功 : 硫酸イセパマイシンの耳毒性について. *耳鼻臨床* **83** : 629~638, 1990.
- 43) Bamonte F, Dionisotti S, Gamba M, et al : Relation of dosing regimen to aminoglycoside ototoxicity ; evaluation of auditory damage in the guinea pig. *Chemotherapy* **36** : 41~50, 1990.
- 44) Giuliano RA, Verpooten GA and De Broe ME : The effect of dosing strategy on kidney cortical accumulation of aminoglycosides in rats. *Am J kidney Dis* **8** : 297~303, 1986.
- 45) Giuliano RA, Verpooten GA, Verbist L, et al :

In vivo uptake kinetics of aminoglycosides in the kidney cortex of rats. J Pharmacol Exp Ther **236** : 470~475, 1986.

- 46) Dahlgren JG, Anderson ET and Hewitt WL :
Gentamicin blood levels ; a guide to nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother **8** : 58~62, 1975.
- 47) Matzke GR, Lucarotti RL and Shapiro HS :

Controlled comparison of gentamicin and tobramycin nephrotoxicity. Am J Nephrol **3** : 11~17, 1983.

（原稿受付：平成5年2月4日
原稿採択：平成5年3月22日
別刷請求先：仲由武實
〒222 横浜市港北区師岡町760
明治製菓薬品総合研究所）