第9回 日本臨床薬理学会 1988年11月11~12日 日本都市センター

RIA および EIA によるアミノ配糖体系抗生物質
のモニター—とくに Netilmicin の体内動態につ
いて—中山 一 誠*¹ 秋 枝 洋 三*¹ 山 地 恵美子*²

アミノ配糖体系抗生物質は効果発現濃度と毒性発現濃度の幅が狭いため、血清中濃度をモニターして使用する必要がある^{1,2)}。また最近、谷間の濃度 (trough level) と腎毒性との関係が注目されている。今回臨床応用の目的で netilmicin の血清中濃度および、尿中濃度を RIA および EIA にて検討した。

方法: RIA は Monitor Science 社製 Netilmicin Kit を、EIA は AMES, TDA kit を用いた。RIA は Well 型 γ -scintillation counter により、EIA は蛍光分光光度計により測定した³⁾。試験方法は、男子健康成人6名に3名1群として netilmicin をそれぞれ 75, 100 mg を筋注し、投与後経時的に採血、採尿しその濃度を測定した。採血、採尿回数に関しては血清は、投与後 1/4, 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間に採血した。採尿に関しては投与後 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間に採尿した。薬動学的検討は one compartment method により算出した。

結果: 血清中濃度に関しては、75 mg 筋注群ではその血清中濃度のピークは RIA, EIA とともに投与後 30 分で達し平均 6.9 $\mu\text{g/ml}$ 、および 7.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。その後しだいに漸減し 6 時間後でも両方法ともに 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

100 mg 筋注群では血清中濃度のピークは 75 mg と同様であり、RIA, EIA 測定ともに投与後 30 分に平均 8.67 $\mu\text{g/ml}$ および 9.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度

Tab. 1 Serum Levels of Netilmicin

		(Mean)					
		1/4	1/2	1	2	4	6 h
EIA	75 mg $\pm$ SD	5.37 0.9	7.10 0.7	4.46 0.2	2.46 0.3	1.26 0.3	0.55 0.1
	100 mg $\pm$ SD	6.79 0.7	9.27 0.2	6.98 0.4	4.57 0.9	2.57 0.9	1.42 0.4
RIA	75 mg $\pm$ SD	5.43 1.3	6.93 0.6	4.37 0.2	2.40 1.1	0.93 0.6	0.50 0.4
	100 mg $\pm$ SD	6.60 0.4	8.67 1.1	6.77 0.3	3.60 0.7	2.10 0.3	1.03 0.2

($\mu\text{g/ml}$)

を示した。その後血清中濃度はしだいに漸減し、6 時間後でも RIA 1.03 $\mu\text{g/ml}$ 、EIA 1.4 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Tab. 1)。

薬動力学定数に関し、とくに $T_{1/2}$ は 75 mg 投与群では、RIA 1.3 時間、EIA 1.4 時間、100 mg 投与群では RIA 1.7 時間 EIA 2.0 時間であった。AUC に関しては 75 mg 群、および 100 mg 群間で用量依存性の成績を示した (Tab. 2)。

尿中濃度に関しては 75 mg 投与群では RIA (EIA) による測定では投与後 1/2 時間で平均 196.7 $\mu\text{g/ml}$ (203.3 $\mu\text{g/ml}$)、1 時間でピークとなり 377.3 $\mu\text{g/ml}$ (363.3 $\mu\text{g/ml}$) の濃度を示し、そ

Tab. 2 Pharmacokinetic Parameters of Netilmicin

		(Mean)						
Parameters Dose & Method		K_a (h)	K_{el} (h)	$T_{1/2}$ (h)	V_d/f (l)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
EIA	75 mg	7.4	0.485	1.4	10.33	7.1	0.5	14.14
	100 mg	6.0	0.349	2.0	10.37	9.3	0.5	23.80
RIA	75 mg	2.1	0.542	1.3	10.05	6.9	0.5	13.20
	100 mg	6.2	0.410	1.7	10.73	8.7	0.5	20.61

*¹ 日本大学医学部第三外科学

〒101 東京都千代田区神田駿河台 1-8-13

*² 日本大学医学部健診センター細菌研究室

の後漸減し、6時間では RIA 48.0 $\mu\text{g/ml}$, EIA 55.7 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度を示した。6時間までの尿中回収率は RIA 73.0%, EIA 75.6% であった。

一方、100 mg 投与群では投与後 1/2 時間で RIA (EIA) は平均 154 $\mu\text{g/ml}$ (164 $\mu\text{g/ml}$) 1時間で 75 mg 群同様ピークに達し 406 $\mu\text{g/ml}$ (386 $\mu\text{g/ml}$) の濃度となり、その後漸減し6時間では RIA 77 $\mu\text{g/ml}$, EIA 46.7 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度を示した。6時間までの尿中回収率は RIA 78.2%, EIA 80.6% であった。

RIA, EIA 測定における相関係数は、血清 36 検体では ($r=0.985$), 尿 30 検体では ($r=0.947$) と高い相関関係を示した。

考案: RIA および EIA は netilmicin の体液内濃度を迅速かつ正確に微量定量が可能であり、RIA と EIA による測定の相関性もきわめて良好である。したがって、血清中濃度をモニターすることは有効性と副作用の軽減に臨床上有力な方法である^{4,5)}。

また臨床経験より各種アミノ配糖体系抗生物質

の毒性発現濃度に関してはその域値に関する基準がある。たとえば netilmicin のピークレベルは 12~16 $\mu\text{g/ml}$, 谷間のレベルは 4 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、血清中濃度がこの濃度内あるいは以下であれば副作用の発現を阻止できると考えられている。

したがって、netilmicin の投与量に関しては腎機能が正常であれば 3 mg/kg の投与まで可能であると考えられた^{4,5)}。

文 献

- 1) 中山一誠: 特殊状態と抗生物質の選び方. 臨床外科, **34**: 1409-1410 (1979).
- 2) 中山一誠: 薬剤の血中濃度と臨床—抗生物質. 臨床成人病, **11**: 53-59 (1981).
- 3) 西園寺克, 林 康之: 抗生物質—アミノグリコシド剤. 臨床検査 MOOK, No.17: 111-132(1984).
- 4) 中山一誠ほか: アミノ配糖体治療と TDM. 感染症, **17**(2): 22-28 (1987).
- 5) Nakayama, I. et al: ELA and RIA serum monitoring of aminoglycoside antibiotics; Dibekacin and Amikacin. 14th I. C. C. (June 23-28, 1985, Kyoto), Recent Advances in Chemotherapy, Antimicrobial section 1, p. 437-439, 東京大学出版会, 東京 (1985).