

Amikacin 点滴静注法による基礎的研究 ならびに尿路感染症に対する臨床的效果

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

桧垣 昌夫・内藤 善文・井口 宏

渡辺 政信・小野寺恭忠・田代 博紹

今 村 一 男

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF AMIKACIN BY INTRAVENOUS DRIP INFUSION IN THE UROLOGICAL PRACTICE

Yoshio HIGAKI, Yoshifumi NAITO, Hiroshi IGUCHI, Masanobu WATANABE,

Yasutada ONODERA, Hirotugu TASHIRO and Kazuo IMAMURA

From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University

(Director: Prof. K. Imamura)

Absorption, excretion and clinical studies of amikacin by intravenous drip infusion were investigated and following results were obtained.

1) Serum concentrations and urinary excretions of amikacin after a single intravenous drip infusion of 100 mg or 200 mg over an hour were determined in 6 healthy male volunteers.

Peak serum concentration was noted just after the end of infusion at the level of 7.50 to 8.61 $\mu\text{g/ml}$, averagely 8.07 $\mu\text{g/ml}$, in the 100 mg administered group and 13.9 to 18.8 $\mu\text{g/ml}$, averagely 16.07 $\mu\text{g/ml}$, in the 200 mg administered group, thereafter the concentration relatively rapidly decreased. Clear dose response was found between two groups.

Urinary excretion was 60.65 to 69.80%, averagely 64.36%, in the 100 mg administered group and 60.71 to 81.55%, averagely 68.78%, in the 200 mg administered group up to 6 hours after the end of infusion. No significant difference was observed between two groups.

2) Amikacin was clinically administered to 7 patients with pyelonephritis and 4 with epididymitis (5 with complicated urinary tract infection, 6 with simple urinary tract infection) by intravenous drip infusion. 81.8% of the patients showed favorable response to the amikacin therapy.

3) No side effect was observed in this series.

Key words: Amikacin, Intravenous drip infusion, Pharmacokinetics, Urinary tract infection

緒 言

尿路感染症は近年抗生物質療法の進歩，発達により多くは比較的容易に治療することができるようになった。しかし尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症では，尿路の通過障害，カテーテル留置など宿主側因子の増大および既存抗生物質に対する耐性菌の増加によりその治療に苦慮する場合も少なくない。とりわけ *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *Enterobacter* など従来弱毒

菌とされていた菌によるものはペニシリン系，セファロsporin系抗生物質に耐性を示すものが多く難治性であることが知られている。そこでこれら弱毒菌による難治性尿路感染症の治療には，抗菌スペクトラム，抗菌力の点からみて gentamicin をはじめとするアミノ配糖体系抗生物質が第一選択薬剤として使用される場合が多い。しかし近年 gentamicin についても耐性菌の出現，増加が問題となっており，これら耐性菌の多くは dibekacin, tobramycin にも耐性を示すこと

がよく知られている¹⁻⁵⁾。一方, amikacin は gentamicin 耐性菌にも交叉耐性を示すことが少なく臨床的にも有効であることが最近注目されている¹⁻⁵⁾。そこで今回われわれは現在すでに筋肉内投与により広く臨床使用されている amikacin の点滴静注法による吸収・排泄動態の検討および尿路感染症に対する臨床的効果と安全性を検討したので報告する。

吸 収・排 泄

臨床試験にききだち, 健康成人6例を対象として, Amikacin 点滴静注時における吸収・排泄試験を実施した。

1. 被験対象および試験方法

Table 1 に示す28歳~33歳までの健康成人男子6例に, amikacin 100 mg または 200 mg をソリターT 3号 200 ml に溶解し, 1時間かけて点滴静注を行なった。血中濃度測定は点滴前, 点滴開始30分後, 点滴終了直後, 終了15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間および6時間後に約5cc 採血し, ただちに血清を分離・凍結して検体とした。尿中濃度測定は点滴終了後1時間, 2時間, 4時間および6時間後に排泄させ, それぞれ尿量を測定したのち約5cc を凍結して検体とした。

血中および尿中の amikacin 濃度の測定は, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper-disc 法により行ない, 標準曲線は 0.1 M, pH 8.0 のリン酸緩

Table 1. Physical characteristics of subjects

Dose	Subject	Sex	Age	Weight (kg)	Height (cm)
100 mg	Y.N.	m.	28	52	167
	H.T.	m.	30	52	165
	M.H.	m.	33	59	164
200 mg	M.W.	m.	28	73	173
	H.I.	m.	28	63	170
	K.O.	m.	28	72	163

衝液で希釈し作成した。

2. 成績

Amikacin 100 mg あるいは 200 mg を1時間かけて点滴静注を行なった際の血中濃度の成績を Table 2 に示した。100 mg 投与群3例では, 点滴開始30分後に 4.30~5.50 $\mu\text{g/ml}$ 平均 4.88 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認め, 点滴終了直後には 7.50~8.61 $\mu\text{g/ml}$ 平均 8.07 $\mu\text{g/ml}$ とピーク濃度を示した。以後は時間の経過とともに漸減し, 点滴終了1時間後では 3.51~4.78 $\mu\text{g/ml}$ 平均 4.09 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値の約1/2に減少し, 6時間後では 0.48~0.70 $\mu\text{g/ml}$ 平均 0.57 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて低濃度であった。200 mg 投与群3例では, 点滴開始30分後にはすでに, 8.32~12.8 $\mu\text{g/ml}$ 平均 10.22 $\mu\text{g/ml}$ の

Table 2. Serum concentrations of amikacin 100 mg or 200 mg i.v.d. infusion over an hour

Dose	Subject	Serum concentration of amikacin ($\mu\text{g/ml}$)								
		Before	Time after the start of infusion (hr)							
			0.5	1	1.25	1.5	2	3	5	7
100 mg	Y.N.	0	4.30	7.50	6.07	4.57	3.51	2.07	1.21	0.48
	H.T.	0	4.85	8.61	6.97	5.81	4.78	3.34	1.43	0.70
	M.H.	0	5.50	8.10	7.40	5.23	3.97	2.66	1.03	0.54
	Mean $\pm$ S.E.	0	4.88 0.35	8.07 0.32	6.81 0.39	5.20 0.36	4.09 0.37	2.69 0.37	1.22 0.12	0.57 0.07
200 mg	M.W.	0	8.32	13.9	12.7	9.34	7.04	5.30	2.11	0.83
	H.I.	0	9.55	15.5	12.6	11.4	7.39	4.83	1.98	0.97
	K.O.	0	12.8	18.8	14.5	12.5	7.76	5.40	2.05	0.84
	Mean $\pm$ S.E.	0	10.22 1.34	16.07 1.44	13.27 0.62	11.08 0.93	7.40 0.21	5.18 0.18	2.05 0.04	0.88 0.05

濃度を認め、点滴終了直後では $13.9 \sim 18.8 \mu\text{g/ml}$ 平均 $16.07 \mu\text{g/ml}$ と 100 mg 投与同様ピーク濃度を示した。以後は 100 mg 投与と同様のパターンで漸次減少した。また、Fig. 1 に 100 mg 投与群、 200 mg 投与群それぞれ3例の平均血中濃度の推移を図示したが、 100 mg 投与群と 200 mg 投与群との間に明らかな dose response が認められた。

尿中排泄の成績は Table 3, Fig. 2 に示した。 100 mg 投与群、 200 mg 投与群ともに点滴終了1時間後に最大の排泄量を認め、それぞれ $35.70 \sim 41.30 \text{ mg}$ 平均 38.31 mg (38.31%)、 $65.52 \sim 104.88 \text{ mg}$ 平均 84.86 mg (42.43%) であった。以後は時間の経過とともに減少し、点滴終了6時間後までの尿中回収率はそ

れぞれ平均 64.36% 、 68.78% で 100 mg 投与群と 200 mg 投与群との間にはほとんど差のない結果であった。

3. 薬動学的解析

Table 2 に示した血中濃度のデータを Table 4 に示す two-compartment open model を使用し、computer 解析を行ない各種 parameter を算出した。Table 5 に各個人および各群平均値の parameter を、また Fig. 3 に各群平均値の parameter を用いて描いた simulation curve を示した。

$T_{1/2}$ は、 100 mg 投与群では $1.814 \sim 2.186$ 時間、 200 mg 投与群では $1.745 \sim 1.948$ 時間で、両群ともに2時間前後で投与量による差は認めなかった。同様

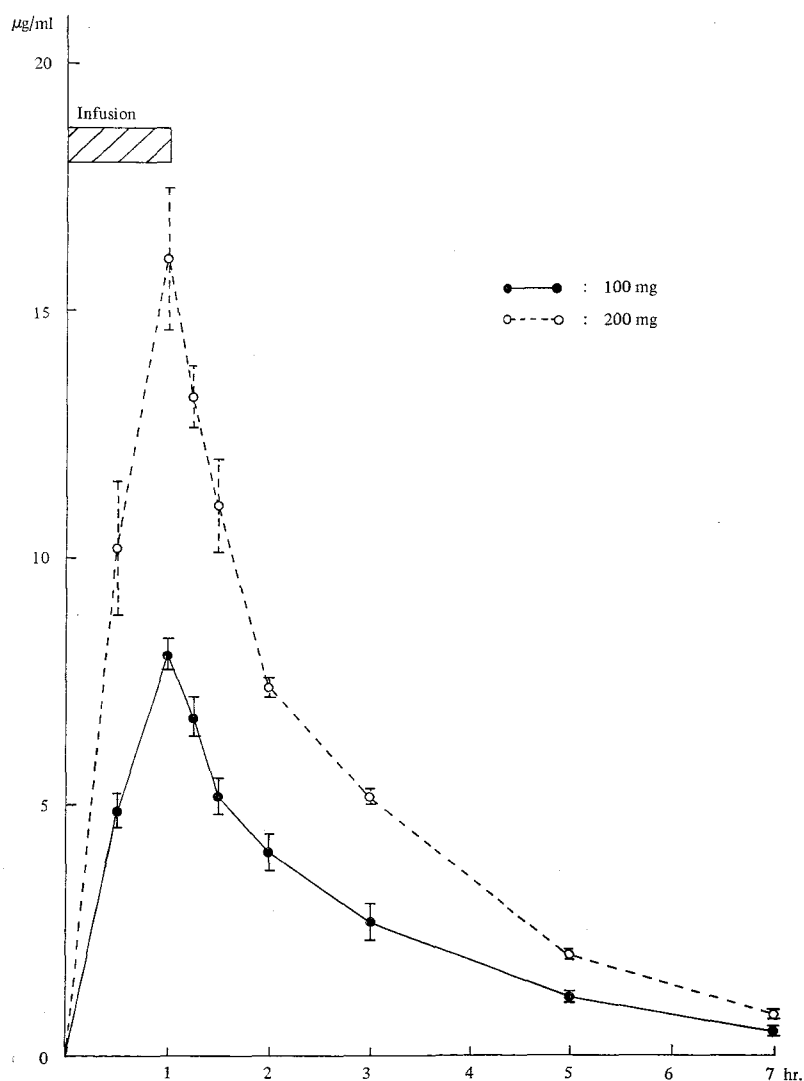


Fig. 1. Mean serum concentrations of amikacin after i.v.d. infusion (Mean $\pm$ S.E., $N=3$)

Table 3. Urinary excretion of amikacin

Dose	Subject	Item	Time after the end of infusion (hr.)				Total (mg) (%)
			0-1	1-2	2-4	4-6	
100 mg	Y.N.	ml*	240	300	150	90	62.64
		μg/ml**	158	46.5	49.2	37.3	
		mg***	37.92	13.95	7.38	3.39	
		%****	37.92	13.95	7.38	3.39	
	H.T.	ml	60	270	320	100	60.65
		μg/ml	595	51.2	25.9	28.4	
		mg	35.70	13.82	8.29	2.84	
		%	35.70	13.82	8.29	2.84	
	M.H.	ml	100	60	120	100	69.80
		μg/ml	413	236	87.2	38.8	
		mg	41.30	14.16	10.46	3.88	
		%	41.30	14.16	10.46	3.88	
	Mean	mg	38.31	13.98	8.71	3.37	64.36
		%	38.31	13.98	8.71	3.37	
200 mg	M.W.	ml	90	35	160	130	121.41
		μg/ml	728	622	132	100	
		mg	65.52	21.77	21.12	13.0	
		%	32.76	10.89	10.56	6.50	
	H.I.	ml	185	135	140	190	127.57
		μg/ml	455	137	115	46.3	
		mg	84.17	18.50	16.10	8.80	
		%	42.09	9.25	8.05	4.40	
	K.O.	ml	115	80	400	140	163.70
		μg/ml	912	348	44.1	95.3	
		mg	104.88	27.84	17.64	13.34	
		%	52.44	13.92	8.82	6.67	
	Mean	mg	84.86	22.70	18.29	11.71	137.56
		%	42.43	11.35	9.14	5.86	

* : Urine volume, ** : Concentration, *** : Recovery, **** : Recovery rate

に Kel, Vd も投与量による差は認められずほぼ一定の値を示していた。一方, Cmax, AUC では, 100 mg 投与群と 200 mg 投与群の間に明らかな dose response が認められた。

臨床成績

1. 対象

1980年4月より同年9月までの間に昭和大学病院泌尿器科に入院した尿路感染症11例で, 年齢構成は20歳~74歳平均47.7歳, 男7例, 女4例である。対象とした疾患は Table 6 に示すごとく腎盂腎炎7例, 副睾丸炎4例で, うち複雑性尿路感染症5例, 単純性尿路感染症6例である。複雑性尿路感染症の基礎疾患は, 同じく Table 6 に示した。

2. 投与方法および投与期間

投与量は1回 100 mg または 200 mg をソリター T 3 号 200 ml に溶解し, 約1時間かけて朝夕1日2

回点滴静注をおこなった。投与期間は3日~8日平均5.6日で長期にわたり使用した症例はなかった。なお, 全例本剤単独投与とし他の抗生剤の併用はおこなわなかった。

3. 効果判定

評価は自覚症状(発熱, 疼痛), 尿中白血球, 尿中細菌によりおこない, 判定は Table 7~9 に従っておこなった。また総合臨床効果は Table 10 によりおこなった。

4. 臨床成績

(1) 臨床効果

臨床効果の一覧表を一括して Table 6 に示した。腎盂腎炎7例中6例は amikacin 200~400 mg/日, 5日~8日間の投与にて尿中細菌の陰性化, 尿中白血球の正常化, 発熱, 腰痛などの自覚症状の消失を認め著効と判定した。残り1例(症例6)は尿中細菌の陰性化, 自覚症状の消失は認めたが, 尿中白血球の正常化

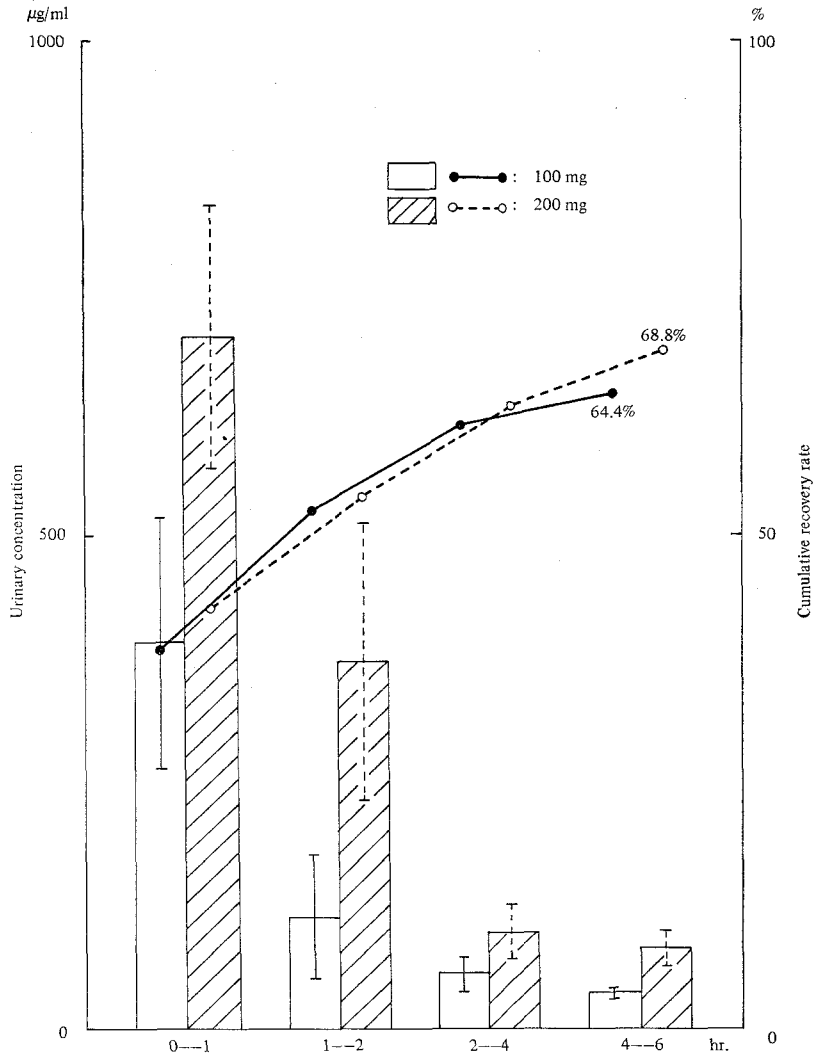


Fig. 2. Urinary concentrations and recoveries.

がみられなかったため有効と判定した。副睾丸炎4例では有効2例、無効2例の成績であった。

細菌学的効果については amikacin 投与前尿中より *E. coli* 5株, *P. aeruginosa* 2株, *K. pneumoniae* 1株, グラム陰性桿菌1株が分離されたが amikacin 投与により全株消失を認め、交代菌の出現も認めなかった。

(2) 副作用

Amikacin 点滴静注前後において Table 11 に示す臨床検査を施行し、臨床検査成績に及ぼす影響を調査した。血液一般検査では、RBC, Hb, Ht, WBC および血液像について検討したが、投与前後において本剤によると考えられる変動は認めなかった。肝機能検査については症例2で、TTT, Al-P, GOT, GPT の軽

度上昇を認めているが、本症例は投与前から肝機能障害のあった患者でその時点までの経過から判断すると、投与後の肝機能検査の上昇は本症例の変動の範囲内であり、本剤投与による影響とは考えがたかった。また症例11では投与前より Al-P, GOT, GPT, LDH の高値を示していたが、本剤投与により増悪傾向は認めなかった。腎機能検査については血中尿素窒素 (BUN), クレアチニン (s-Cr), 電解質について調査した。症例11で投与前 BUN 50.8 mg/dl, s-Cr 3.2 mg/dl と高値を示していたが、投与後 BUN 51.0 mg/dl, s-Cr 2.6 mg/dl と増悪した所見は認めなかった。なお、Fig. 4 に RBC, WBC, GOT, GPT, BUN, S-Cr について本剤投与前後の変動を図示した。聴力に

ついでに連日問診による調査および症例1, 2, 3, 7では投与前後に, また症例5, 10では投与後にオージオメトリーを施行したが, 本剤によると思われる異常は認めなかった (Fig. 5). その他本剤の点滴静注投与によると思われる自・他覚的副作用は全例に認めなかった。

考 察

本邦におけるアミノ配糖体系抗生物質の投与法は, 主として筋注により投与されている。これはアミノ配糖体系抗生物質には聴器障害, 腎障害など臨床上的問題

となる副作用があり, これらの発現は必要以上に血中濃度を高くすることによって生じると考えられているためである^{6,7)}。一方, 近年筋注による注射部位の障害が問題となっており注射剤は筋注より経静脈内投与が望まれる状況にある。しかしアミノ配糖体系抗生物質は前述した理由により血中濃度が急激に上昇するone shot 静注が危険であることは論を待たない。しかし投与方法の工夫により安全に投与することが可能であり, すでに欧米では点滴静注により広く臨床的に使用されている。近年本邦においてもアミノ配糖体系抗生物質の点滴静注に関する報告が血液疾患を中心とし

Table 4. Two-compartment open model

$$t \geq H$$

$$C_B (\text{inf}) = \frac{A}{\alpha H} (1 - e^{-\alpha t}) + \frac{B}{\beta H} (1 - e^{-\beta t})$$

$$t \leq H$$

$$C_B (\text{post}) = \frac{A}{\alpha H} (1 - e^{-\alpha H}) e^{-\alpha(t-H)} + \frac{B}{\beta H} (1 - e^{-\beta H}) e^{-\beta(t-H)}$$

$$\left. \begin{array}{l} A \\ B \\ \alpha \\ \beta \end{array} \right\} : \text{Hybrid constant} \quad \begin{array}{l} (\mu\text{g/ml}) \\ (\mu\text{g/ml}) \\ (\text{hr}^{-1}) \\ (\text{hr}^{-1}) \end{array}$$

t : Time of starting infusion at zero (hr)

H : Infusion time (hr)

Kel : Elimination rate constant for the central compartment (hr^{-1})

$\left. \begin{array}{l} K_{21} \\ K_{12} \end{array} \right\} :$ Rate constants governing distribution between the central and peripheral constants (hr^{-1})

V₁ : Central compartment volume of distribution (l)

V₂ : Peripheral compartment volume of distribution (l)

V_d : Apparent volume of distribution (l)

AUC : Area under the curve ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)

T_{1/2} : Biological half-life (hr)

Table 5. Pharmacokinetic parameters

Dose	Subject	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	T _{1/2} (β) (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Kel (hr^{-1})	K ₂₁ (hr^{-1})	K ₁₂ (hr^{-1})	V ₁ (l)	V ₂ (l)	V _d (l)	AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$)
100 mg	Y.N.	1.746	0.317	2.186	7.45	0.653	0.848	0.563	8.263	5.483	13.746	18.531
	H.T.	4.313	0.382	1.814	8.60	0.659	2.499	1.537	6.434	3.956	10.390	23.574
	M.H.	1.671	0.357	1.939	8.58	0.667	0.896	0.466	7.363	3.829	11.192	20.370
	Mean	2.125	0.366	1.896	8.19	0.639	1.216	0.636	7.554	3.951	11.505	20.710
200 mg	M.W.	1.893	0.378	1.833	14.26	0.589	1.216	0.466	9.271	3.556	12.826	36.653
	H.I.	1.313	0.356	1.948	15.71	0.613	0.763	0.294	8.630	3.321	11.951	37.825
	K.O.	2.095	0.397	1.745	19.48	0.804	1.035	0.653	5.867	3.700	9.567	42.401
	Mean	1.828	0.386	1.796	16.48	0.674	1.047	0.493	7.631	3.596	11.227	38.877

Table 6. Clinical results

Case	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Amikacin therapy		Bacteriuria	Pyuria	Symptoms	Clinical effect	Side effect
			Daily dose (mg)	Duration (days)					
1. Y.S.	60 ♂	Pyelonephritis (Ureter Stone)	100x2	5	E.coli >10 ⁵ → (-)	(++) → (-)	Fever (+) → (-)	Excellent	(-)
2. N.A.	42 ♀	Pyelonephritis (Rupture of the bladder)	100x2	7	E.coli >10 ⁵ → (-)	(++) → (-)	Fever Lumbar pain Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
3. S.E.	70 ♂	Pyelonephritis (Bladder neck sclerosis)	100x2	5	P.aeruginosa >10 ⁵ → (-)	(+++)	Fever Lumbar pain (+) → (-)	Excellent	(-)
4. K.T.	37 ♀	Pyelonephritis	100x2	7	E.coli >10 ⁵ → (-)	(+++)	Fever Lumbar pain Miction pain (+) → (-)	Excellent	(-)
5. N.T.	20 ♀	Pyelonephritis (VUR)	200x2	8	E.coli >10 ⁵ → (-)	(+) → (-)	Fever Lumbar pain (+) → (-)	Excellent	(-)
6. T.I	66 ♀	Pyelonephritis	100x2	5	E.coli >10 ⁵ → (-)	(+++)	Fever Lumbar pain Miction pain (+) → (-)	Good	(-)
7. I.O.	48 ♂	Pyelonephritis	200x2	6	GNR 2x10 ² → (-)	(+++)	Fever Pollakiuria (+) → (-)	Excellent	(-)
8. N.K.	38 ♂	Epididymitis	100x2	5	(-) → (-)	(+) → (+)	Scrotal pain, swelling (++) → (+)	Poor	(-)
9. H.K.	48 ♂	Epididymitis	100x2	5	K.pneumoniae >10 ⁵ → (-)	(+) → (±)	Fever Scrotal pain, swelling (+) → (-)	Good	(-)
10. R.S.	22 ♂	Epididymitis	100x2	5	(-) → (-)	(+) → (++)	Fever Scrotal pain, swelling (+) → (-)	Good	(-)
11: K.H.	74 ♂	Epididymitis (BPH)	100x2	3	P.aeruginosa >10 ⁵ → (-)	(+++)	Scrotal pain, swelling (+) → (+)	Poor	(-)

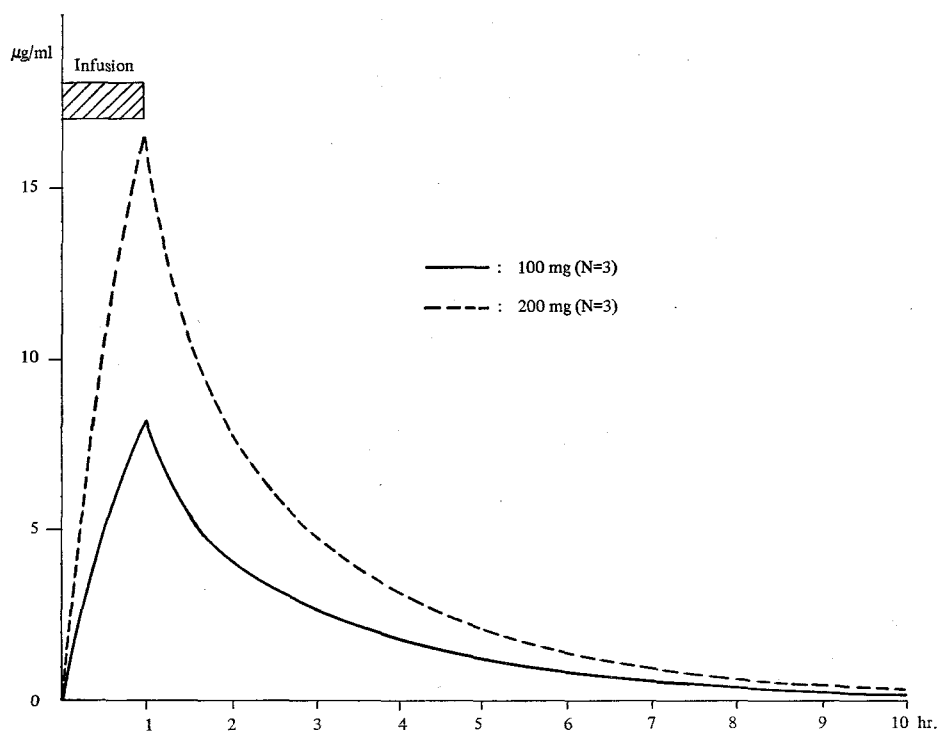


Fig. 3. Simulation curve of serum concentrations

Table 7. Effect on symptoms

Before \ After	+++	++	+	-
+++			Improved	
++	Resolved			Persisted
+				

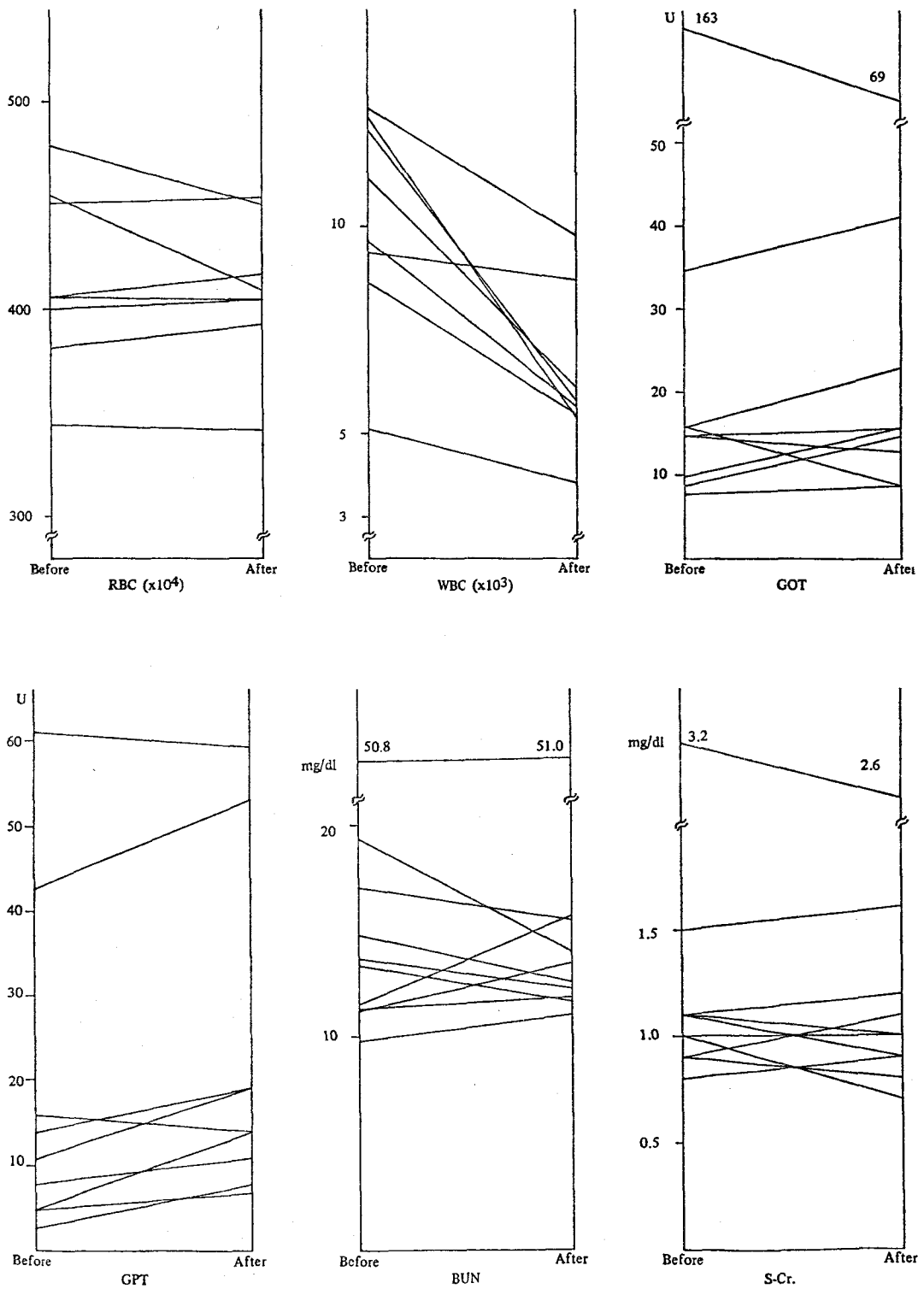


Fig. 4. Laboratory findings before and after administration of amikacin

Table 8. Effect on pyuria

Before \ After	+++	++	10~29 cells/hpf (+)	5~9 cells/hpf (±)	(-)	
					2~4 cells/hpf	0~1 cells/hpf
+++				Decreased		
++					Cleared	
10~29 cells/hpf (+)			Unchanged			
5~9 cells/hpf (±)						

Table 9. Effects on bacteriuria

Replaced organism Infecting organism	$0 \sim <10^3 \text{CFU/ml}$	$>10^3 \text{CFU/ml}$
0	Eliminated	Replaced
$<10^3 \text{CFU/ml}$	Decreased	
$\geq 10^3 \text{CFU/ml}$	Unchanged	

Table 10. Overall clinical efficacy

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted		
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged
Bacteriuria	Eliminated									
	Decreased, Replaced									
	Unchanged									

 : Excellent

 : Moderate

 : Poor

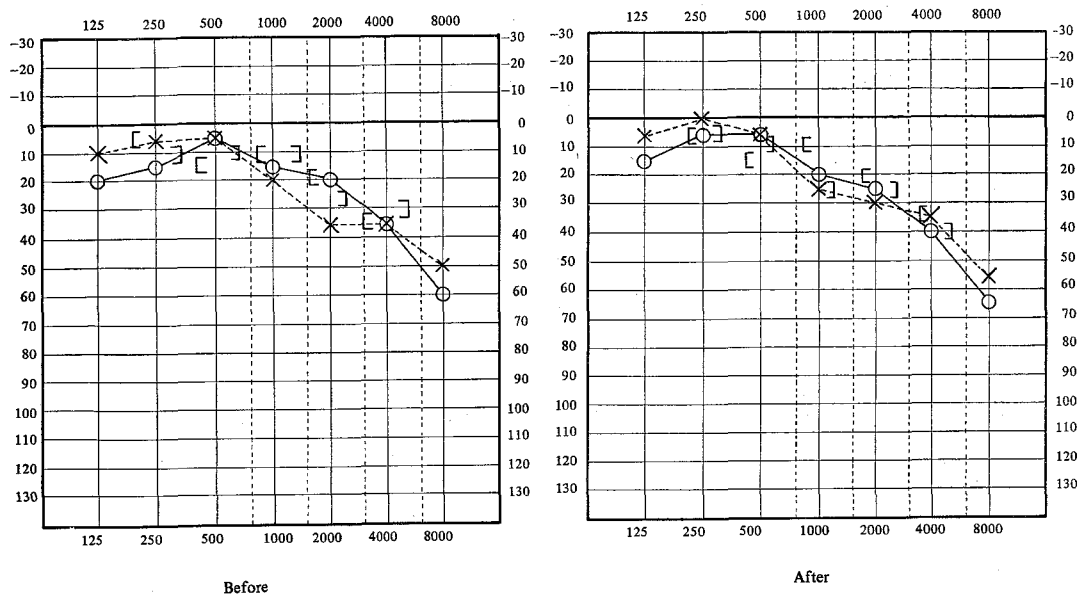
Table 11. Laboratory findings

Case No.		RBC (x10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (x10 ³)	Leukogram (%)						T.biliru (U)	TTT (U)	ZTT (U)	Al-P (U)	GOT (U)	GPT (U)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
						St	Seg	Eos	Bas	Mon	Ly												
1. Y.S.	B*																						
	A	446	14.3	41.3	5.4	4	68	2	0	3	23	0.4	0.5	3.1	1.6	20	23	302	19.2	1.2	142.7	4.3	105.7
2. N.A.	B	406	13.5	41.4	8.6	5	82	1	0	7	5	0.4	4.2	5.6	2.9	34	43	273	11.5	1.1	137.3	4.4	104.1
	A	404	14.5	41.0	5.4	4	51	1	0	7	37	0.5	8.6	5.8	3.9	41	53	323	15.7	1.0	138.8	4.3	103.5
3. S.E.	B	345	9.2	27.2	5.1	17	62	0	0	13	8	0.4	1.0	5.3	2.4	15	5	284	14.8	1.5	140.9	4.7	108.5
	A	342	8.9	26.8	3.8	1	40	1	0	14	44	0.2	1.5	6.1	2.8	16	7	348	12.6	1.6	140.5	4.1	108.5
4. K.T.	B	394	11.9	35.5	13.0	11	70	0	0	15	4	0.2	1.1	4.9	1.7	8	3	256	13.3	1.1	137.7	3.6	99.3
	A	465	14.2	40.9	6.2	6	48	4	4	5	32	0.2	1.7	7.8	1.6	9	8	223	11.7	0.9	135.2	5.5	97.3
5. N.T.	B	382	12.2	34.9	9.6	13	60	0	2	8	16	0.5	0.7	3.7	1.8	15	11	247	13.7	0.9	135.9	4.0	103.2
	A	392	11.7	35.5	5.6	8	44	3	0	3	42	0.3	1.1	3.5	1.6	13	19	223	12.3	1.1	136.6	4.6	99.5
6. T.I.	B	455	13.0	39.6	9.3	6	80	0	0	7	7	0.7	1.7	5.8	1.6	16	8	328	17.0	1.0	133.3	3.7	95.8
	A	409	12.4	34.9	8.6	9	46	0	0	9	35	0.2	1.2	4.0	1.8	23	11	368	15.5	0.7	138.4	4.2	100.6
7. I.O.	B	478	16.2	50.0	12.7	12	60	0	0	12	16	0.6	0.4	1.8	2.4	16	16	280	19.3	1.1	141.6	4.4	103.4
	A	449	15.2	46.7	9.6	10	67	1	0	10	11	0.4	0.7	2.4	2.3	9	14	246	14.0	1.2	138.6	4.8	103.0
8. N.K.	B	406	14.2	42.3	12.2	4	73	1	0	3	19	0.5	0.5	4.0	1.7	10	5	271	11.2	1.0	142.6	4.3	109.9
	A	416	16.4	42.7	5.7	4	59	2	0	5	30	0.3	0.9	2.6	2.2	16	14	376	13.5	1.0	144.5	4.5	108.2
9. H.K.	B	400	13.0	38.7	11.1	3	74	1	0	5	17	0.4	2.1	8.4	3.2	9	14	259	9.8	0.9	141.6	4.3	105.2
	A	404	13.5	38.6	6.0	2	65	2	1	6	24	0.2	1.6	7.9	2.8	15	19	240	11.1	0.8	144.8	4.5	104.7
10. R.S.	B	451	13.8	40.5	12.5	5	73	4	0	4	14								11.3	0.8	146.5	3.5	111.1
	A	453	13.5	39.0	5.3	0	59	6	1	2	32	0.3	3.9	9.3	1.1	17	6	248	11.9	0.9	140.0	4.2	105.6
11. K.H.	B	414	13.2	37.3	16.0	12	85	0	0	2	1	0.9	1.8	5.1	3.9	163	61	878	50.8	3.2	139.8	3.3	103.2
	A	399	12.4	34.8	14.9	10	76	0	0	4	8	0.7	1.3	4.9	4.4	69	59	649	51.0	2.6	140.5	3.3	105.5

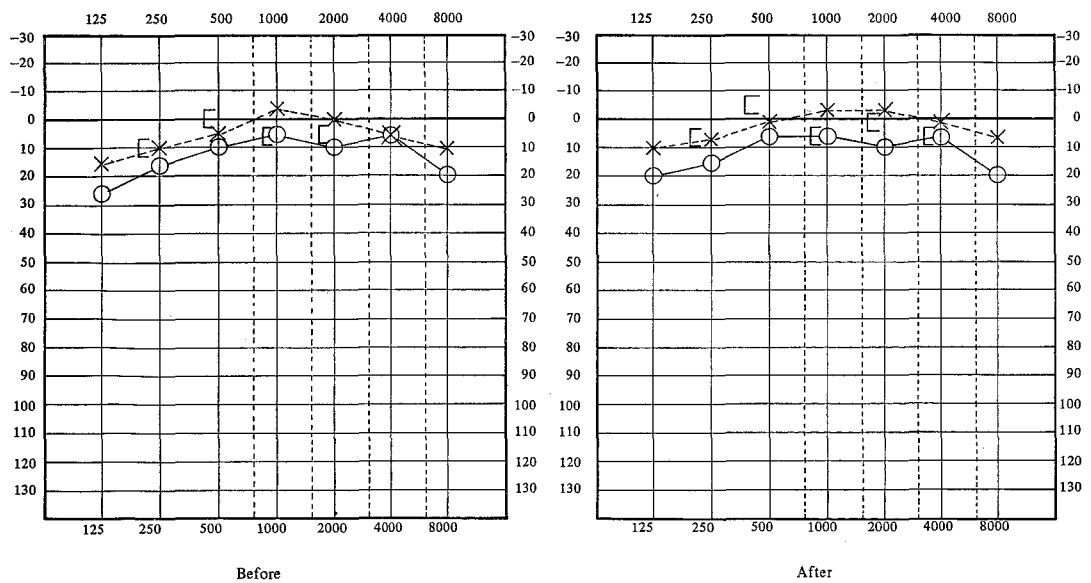
*B = Before, A = After

Fig. 5. Audiogram

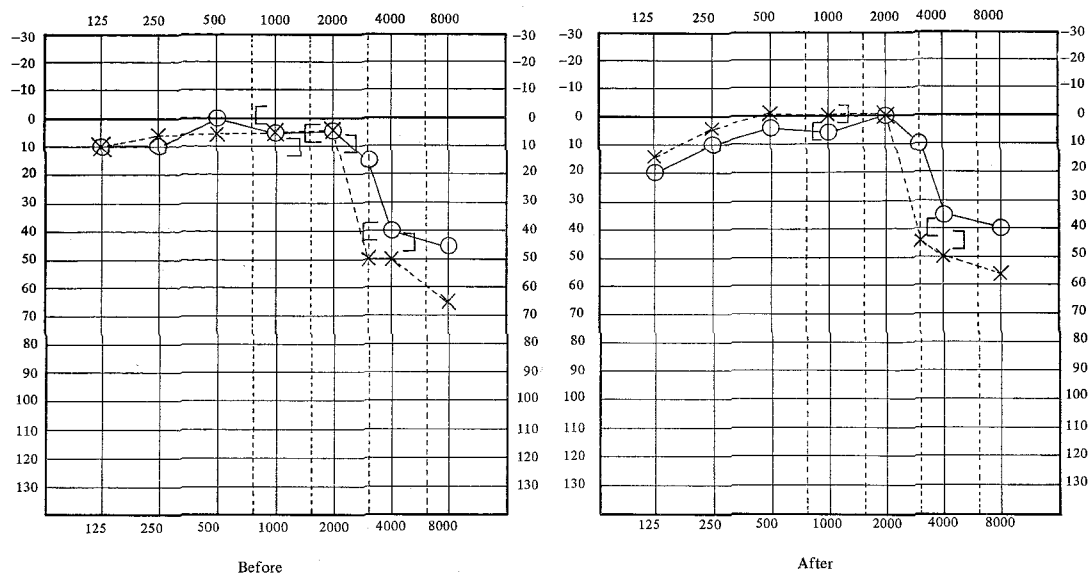
Case 1



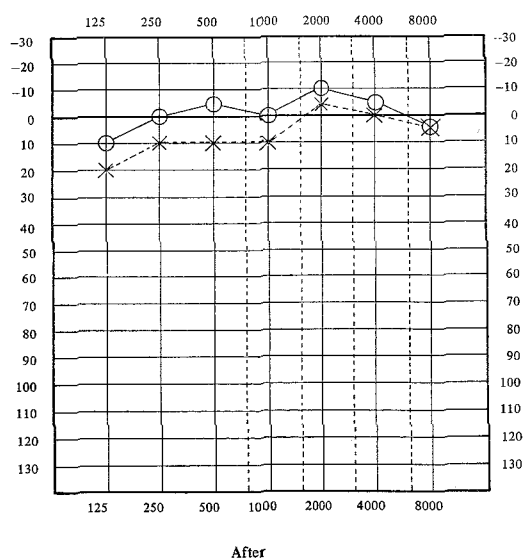
Case 2



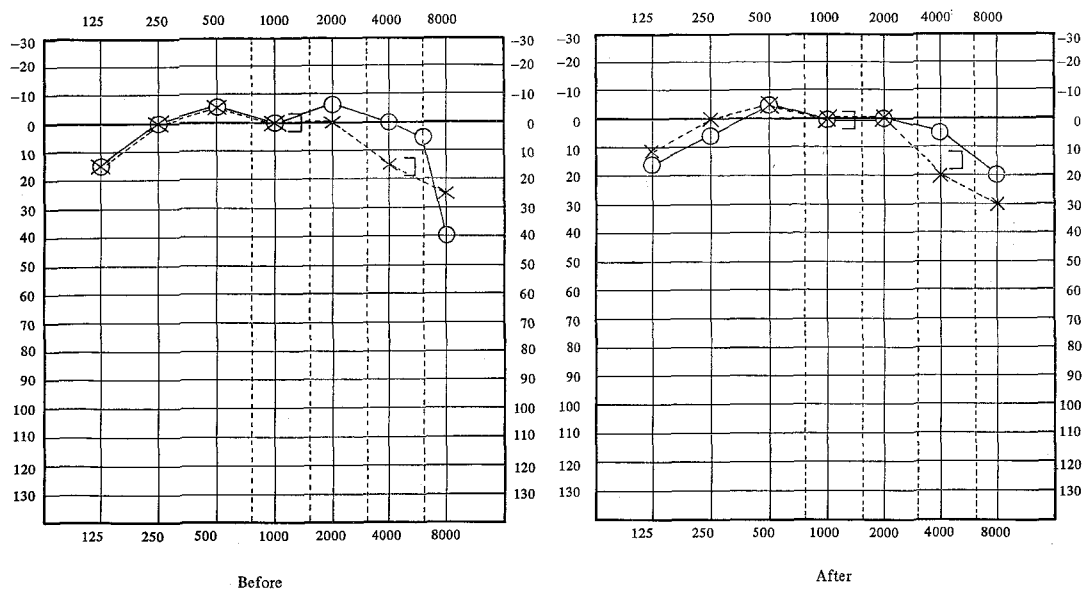
Case 3



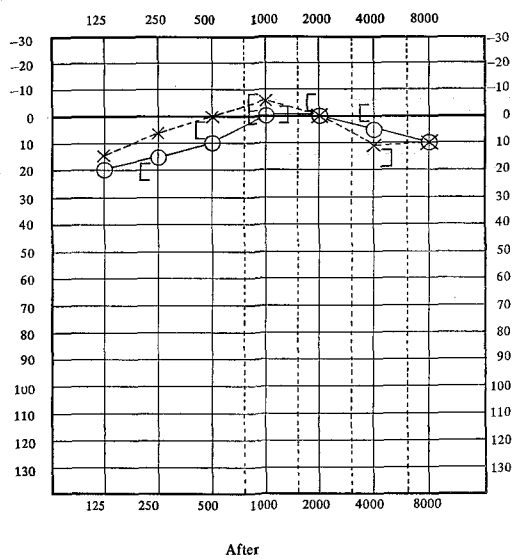
Case 5



Case 7



Case 10



各領域でみられるようになった。そこで今回われわれは amikacin の点滴静注投与による吸収・排泄試験および尿路感染11症例に対し臨床的検討をおこなった。

1. 吸収・排泄について

健康成人男子 volunteer 6例に amikacin 100 mg または 200 mg を1時間かけて点滴静注をおこなった際の血中濃度のピークは、100 mg 投与群、200 mg 投与群ともに点滴終了直後にみられ、100 mg 投与群では 7.50~8.61 $\mu\text{g/ml}$ 平均 8.07 $\mu\text{g/ml}$ 、200 mg 投与群では 13.9~18.8 $\mu\text{g/ml}$ 平均 16.07 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。以後は時間の経過とともに減少し、点滴終了6時間後では両群ともに 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。Fig. 1 にみられるように 100 mg 投与群と 200 mg 投与群の間に明瞭な dose response を認めている。今回筋注による検討はおこなわなかったが、従来の報告によると amikacin 100 mg 筋注時のピーク濃度は筋注後 30~60 分に認められ、広川ら⁹⁾は 9.1 $\mu\text{g/ml}$ 、三田ら⁹⁾は 6.5 $\mu\text{g/ml}$ 、中川ら¹⁰⁾は 7.0 $\mu\text{g/ml}$ 、大久保ら¹¹⁾は 8.2 $\mu\text{g/ml}$ であったと報告している。同様に 200 mg 筋注時も 30 分後にピーク濃度を示し、近藤ら¹²⁾は 25.5 $\mu\text{g/ml}$ 、中川ら¹⁰⁾は 23 $\mu\text{g/ml}$ 、大久保ら¹¹⁾は 14.8~15.0 $\mu\text{g/ml}$ と報告している。われわれのおこなった1時間点滴静注時の血中濃度ピークは点滴終了直後(1時間後)にみられ、100 mg 投与群では平均 8.07 $\mu\text{g/ml}$ 、200 mg 投与群では平均 16.07 $\mu\text{g/ml}$ で従来の筋注の場合とはほぼ同様の成績であった。また沢江らは¹³⁾ amikacin 200 mg を cross over にて筋注と1時間点滴静注により投与し血中濃度の検討をおこない、両者はきわめて類似した血中動態を示すことを報告しており、点滴時間を 1/2 に短縮した場合にはピーク濃度が 1.6 倍となり、1時間かけて点滴静注するという条件を厳守すれば、筋注と同様な安全性と臨床効果が期待できるとのべている。以上われわれの成績および諸家の報告より amikacin 200 mg を1時間かけて点滴静注を行えば急激な血中濃度の上昇をみることなく、筋注とはほぼ同様の安全性と臨床効果が確保されるものと思われる。

尿中への排泄は点滴終了1時間後までに最も多く排泄され尿中排泄率は 100 mg 投与群では 35.7~41.3 % 平均 38.3%、200 mg 投与群では 32.8~52.4% 平均 42.4% であった。6時間後までには 100 mg 投与群で 60.7~69.8% 平均 64.4%、200 mg 投与群で 60.7~81.9% 平均 68.8% が回収され両者の間に差を認めず他の報告とはほぼ同様で良好であった。尿中濃度は尿量により影響を受けるため一概に論じえないが、今回の

われわれの成績では点滴終了1時間後には 100 mg 投与群で平均 388.7 $\mu\text{g/ml}$ 、200 mg 投与群で平均 698.3 $\mu\text{g/ml}$ と尿中濃度は高く、点滴終了6時間後においてもそれぞれ 34.8 $\mu\text{g/ml}$ 、80.53 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度を示している。尿路感染症の起炎菌として分離頻度の高い各種グラム陰性桿菌に対する amikacin の抗菌力(MIC)は小酒井ら¹⁴⁾によれば *E. coli* 29株では 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* 784株では、 ≤ 0.39 ~50 $\mu\text{g/ml}$ 、*Serratia* 19株では 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* 54株では 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter* 25株では 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布している。Amikacin 100 mg または 200 mg の投与においてこれら細菌の MIC を充分 cover できる尿中濃度が得られており、尿路感染症に対し十分な臨床効果が期待できるものと思われる。

2. 臨床成績について

今回われわれは腎盂腎炎7例、副腎丸炎4例の計11例に対し amikacin の点滴静注投与をおこなった。有効率は81.8%であるが、これを単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症とに分けてみてもそれぞれ83.3%、80.0%と優れた有効率を示した。特に難治性である複雑性尿路感染症の有効率を他の施設によるものと比較してみると、筋注投与例では熊沢ら¹⁵⁾は67.7%、西浦ら¹⁶⁾は、58.6%、逢坂ら¹⁷⁾は、68%、また点滴静注例では村橋ら¹⁸⁾は100%、児玉ら¹⁹⁾は79%と報告している。児玉らは効果判定基準などが施設により多少異なるため多少の危険はあるが amikacin 筋注投与例より点滴静注例の方が比較的良好な成績が得られたとのべているが、われわれも同様の印象を得ている。また細菌尿に対する効果についても、amikacin 投与前尿中より *E. coli* 5株、*P. aeruginosa* 2株、*K. pneumoniae* 1株がそれぞれ分離されたが、いずれも消失を認め、前述したこれらの尿中細菌に対する amikacin の抗菌力、および尿中への排泄動態が良く反映された成績であった。

副作用に関しては、amikacin 投与中全例に自覚的および他覚的副作用は認めず、Table 11 および Fig. 4 に示す臨床検査成績にも本剤によると考えられる異常は認めなかった。また6例について聴力検査を施行したが、Fig. 5 に示すごとくオーディオグラム上異常を認めず、安全性に関しても満足される成績であった。しかし、症例が11例と少数であり、近年アミノ配糖体系抗生物質によるショックの報告²⁰⁾もあり安全性に関してはさらに症例を集積し検討をおこなう必要があると考える。

ま と め

Amikacin の点滴 静注投与による吸収・排泄試験および臨床的検討をおこない以下の結果を得た。

1. 健康成人男子 volunteer 6 例に amikacin 100 mg または 200 mg を 1 時間で点滴静注をおこなうと点滴終了直後(1 時間)にピーク濃度を認め 100 mg 投与群では 7.50~8.61 $\mu\text{g/ml}$ 平均 8.07 $\mu\text{g/ml}$, 200 mg 投与群では 13.9~18.8 $\mu\text{g/ml}$ 平均 16.07 $\mu\text{g/ml}$ であった。以後は時間の経過とともに比較的小さな減少し、両群間に明らかな dose response が認められた。
 2. 尿中への排泄は点滴終了 6 時間後までに 100 mg 投与群 60.65~69.80% 平均 64.36%, 200 mg 投与群 60.71~81.55% 平均 68.78% と良好で投与量による差は認めなかった。
 3. 臨床的には腎盂腎炎 7 例、副睾丸炎 4 例(複雑性尿路感染症 5 例、単純性尿路感染症 6 例)に投与し、有効率は 81.8% (複雑性尿路感染症 80.0%, 単純性尿路感染症 83.3%) と良好な成績であった。
 4. 副作用は全例に認めなかった。
- 以上、amikacin の点滴静注投与は、有効性および安全性に関して満足される成績であった。

文 献

- 1) 五島瑳智子：ゲンタマイシン耐性菌とその現状。最新医学 32: 1460-1467, 1977
- 2) 島田 馨・ほか：ゲンタマイシン耐性菌の研究。Chemotherapy 23: 2599-2604, 1975
- 3) 吉川治哉・ほか：ゲンタマイシン耐性菌におけるアミカシン感受性についての検討。Chemotherapy 27: 59-63, 1979
- 4) Meyer RD et al: Amikacin therapy for serious gram negative bacillary infection. Ann Int Med 83: 790-800, 1975
- 5) Yu VL et al: Amikacin therapy. Use against infectious caused by gentamicin- and tobramycin-resistant organisms. JAMA 238: 943-947, 1977
- 6) 秋吉正豊・ほか：Amikacin (BB-K8) の聴器毒性について。Jap J Antibiotics 28: 288-304, 1975
- 7) Physicians' Desk Reference: Amikacin (amikacin sulfate). 34 ed. 701-703, 1980
- 8) 広川 勲・ほか：Amikacin (BB-K8) による尿路感染症の治療。Jap J Antibiotics 27: 193-201, 1974
- 9) 三田俊彦・ほか：難治性尿路感染症に対する Amikacin (BB-K8) の基礎的、臨床的研究。Jap J Antibiotics 30: 215-222, 1977
- 10) 中川圭一・ほか：Amikacin (BB-K8) の使用経験。Jap J Antibiotics 27: 337-342, 1974
- 11) 大久保 滉・ほか：BB-K8 (Amikacin) 粉末剤(用時溶解)と液剤の吸収排泄についての比較。Jap J Antibiotics 28: 283-287, 1975
- 12) 近藤捷嘉・ほか：泌尿器科領域における Amikacin (BB-K8) の使用経験。Jap J Antibiotics 27: 226-233, 1974
- 13) 沢江義郎・ほか：Amikacin 点滴静注による血中濃度の検討。Jap J Antibiotics 33: 539-548, 1980
- 14) 小酒井 望・ほか：最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Amikacin (BB-K8) と他のアミノグリコシッド剤の抗菌力の比較。Jap J Antibiotics 28: 530-537, 1975
- 15) 熊沢浄一・ほか：尿路感染症に対する Amikacin (BB-K8) の臨床効果 一 二重盲検比較試験一。西日泌尿 37: 452-505, 1975
- 16) 西浦常雄・ほか：複雑性尿路感染症に対する Amikacin と Gentamicin の二重盲検法による効果の比較。日泌尿会誌 69: 381-397, 1978
- 17) 逢坂宇一・ほか：慢性複雑性尿路感染症に対する Amikacin の使用経験。Chemotherapy 28: 406-411, 1980
- 18) 村橋 勲・ほか：泌尿器科領域における Amikacin 点滴静注の経験。Jap J Antibiotics 34: 133-139, 1981
- 19) 児玉光人・ほか：複雑性尿路感染症に対する Amikacin 静脈内点滴投与に関する基礎的・臨床的検討。泌尿紀要 27: 603-620, 1981
- 20) アミノグリコシッド系抗生物質によるショック。日本医事新報 2985: 108, 1981

(1981年11月30日迅速掲載受付)