

THE CLINICAL STUDY OF NASAL NEBULIZING TREATMENT OF GENTAMICIN ON CHRONIC SINUSITIS : EFFECTS OF VARIOUS ADMINISTRATION ROUTES OF GENTAMICIN ON RENAL FUNCTION EVALUATED WITH r-GLUTAMYLTRANSEPTIDASE ACTIVITY IN THE URINE

Yoshio Nishizawa

The Department of Allergology, Shinseikai Hospital

The Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

Summary

This study was done to investigate the efficacy and renal safety of gentamicin nebulizing therapy in 20 patients with chronic sinusitis, treated intramuscularly with gentamicin (1mg/kg twice for 8 weeks). Renal function was evaluated with r-glutamyltranspeptidase (r-GTP) activity in the urine.

The data were following.

- 1) The serum and urine concentration of GM was below sensitivity of radioimmunoassay in patients received with GM nasal nebulizing therapy.
- 2) Subjective and objective symptoms were relieved in 50% and 40% of patients with chronic sinusitis, respectively. Bacteria were eradicated in 60%, and efficiency was 40%.

- 3) Laboratory data were not affected.

In some cases, elevated values of BUN, creatinine, uric acid and K ion in serum returned to normal level. These elevated values were caused with intramuscular injection of GM, because urinary r-GTP increased in these cases.

- 4) Urinary r-GTP activity returned to normal level 14 days after change of GM administration route from intramuscular injection to nasal nebulization.

These data suggest that GM nasal nebulizing therapy for chronic sinusitis is effective and adequate one without any damage of renal function.

慢性副鼻腔炎に対するGentamicin筋注法，静注法と 吸入法による尿中 γ -glutamyltranspeptidase活性よ りみた腎臓への影響の検討

真正会病院：アレルギー科[※]

滋賀医科大学：麻酔学教室^{※※}

(元所属：廣瀬外科病院)

西澤 芳 男

緒 言

外科領域に於ては各種感染症に対しAminoglycosides系抗生物質(以下AGsと略す)筋肉内点滴法による静脈内注射が広く用いられている¹⁾。耳鼻咽喉科領域においても多来患者に対し慢性感染症にAGsを長期筋肉注射として使用する場合が少なからず存在する。慢性副鼻腔炎患者でもAGsの長期使用例(14~30日)が行なわれている場合がある。一方、AGsの静脈内、筋肉注射による腎毒性に関しては広く知られており、AGsの静脈内、筋肉内長期注射に関しては問題が残存する。

今回、慢性副鼻腔炎に対してAGsの代表的薬剤であるgentamicin(以下GMと略する)の点滴法による静脈内、筋肉内投与とnasal nebulizer therapyを施行した場合におけるGMの腎毒性に関する比較検討をAGsの腎障害の指標の一つ一つである腎臓近位尿細管由来の尿中逸脱酵素である γ -glutamyltranspeptidase(E. C. : 2.3.2.2: 以下 γ -GTPと略す)を用いて行い若干の知見をえたのでこれを報告する。

対 照 と 方 法

①対象：1978年4月1日より1985年3月31日の7年間に筆者の従事するアレルギー外来を受診した慢性副鼻腔炎患者20名(男性：女性=14：6，17~65歳，平均年齢39.5歳)を対

象とした。なお、これらの患者は総て筆者外来受診迄他医にてAGs(AMK 6例，TOB 5例，DKB 3例，MCR 2例，SISO 2例，GM 2例)を14日間以上筋肉注射されており，菌培養同定によりMICでGMに対し高感受性を有する症例である。また，何らかのGM nasal nebulize therapyに支障のある程度の腎障害を有さないことを問診，検査により確認した。
②GM投与方法0.4mg/0.1mlのRinderonに体重1kgあたり1mgのGMを加え生理食塩水を用いて1回使用量が1mlになるよう調節し，ジェット式法により1週間2回投与1，8週間を試験投与期間とした。なお投与回数は症状により適宜増減した。本試験期間中nasal nebulizer法による以外のGMを初めとする他抗生物質剤の投与，およびGMのnasal nebulizer therapyの効果判定ならびに腎機能に対して影響を与えると考えられる消炎酵素剤，その他の薬剤の投与は一切行なわなかった症例のみを対象とした。

③効果判定方法：GM nasal nebulizer therapyの効果判定は自覚症状，他覚所見，レントゲン所見，起炎菌の消長を4段階のScoreで評価し(Table 1-a)治療前後の各項目のScoreの変化からTable 1-bに示めた効果判定基準に基き治療効果を判定した。X線陰影は篩骨洞，上顎洞両者の総合判定と

観察項目別判定基準（副鼻腔炎）

スコア	自覚症状					他覚症状					X線所見	総評価						
	鼻閉	鼻漏	後鼻漏	頭重	顔面高度	粘膜腫脹	結核陰性	中鼻道狭窄	後鼻鏡所見	鼻鏡所見								
3	いつも鼻をかむ	常に下りる	よく下りる	強く持続	全面的	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	
2	よくつまみ	よくかむ	よく下りる	時に中絶	部分的に	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	中等度	
1	時々	時々かむ	時々	時々ある	部分的に	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	
0	なし	かまはず	なし	なし	なし	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常

効果判定基準（副鼻腔炎）

判定基準	著効		有効		やや有効		無効		悪化	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
主観的効果	4項目とも改善	3項目が改善	3項目が1段以上改善	2項目が1段以上改善	2項目が1段以上	1項目が1段以上	1項目が1段以上	0	1項目以上1段以上悪化	2項目以上2段以上悪化
自覚症状および他覚所見	うち2項目が2段以上	2項目が改善、うち1項目以上が2段以上	2項目が2段以上	1項目が2段以上	2項目が2段以上	1項目が2段以上	1項目が2段以上	0	1項目以上1段以上悪化	2項目以上2段以上悪化
総合判定	1 自覚、共に著効 2 他覚、一方著効 3 自覚、一方著効 4 他覚、一方著効 5 他方有効 6 他方有効 7 他項目改善 8 他項目改善	1 両者有効 2 一方有効、他方やや有効 3 一方有効、他方無効 4 一方有効、他方無効	1 両者やや有効 2 一方有効、他方無効 3 一方有効、他方無効	1 両者無効 2 一方有効、他方無効 3 一方有効、他方無効	1 両者悪化 2 一方悪化、他方悪化 3 一方悪化、他方悪化	1 両者または一方に悪化のあるもの				

* 細菌学的効果、臨床検査所見、X線所見

Table 1 The check point of subjective and objective symptoms in patients with chronic sinusitis and the judgement of clinical evaluation for improvement of these symptoms of chronic sinusitis (From Ref. 2)

- a) upper table: The check point of subjective and objective symptoms in patients with chronic sinusitis.
- b) under table: The judgement of clinical evaluation from improvement of symptoms of chronic sinusitis

2) した。

③ GM血中，尿中濃度測定法：GM投与をうけていた慢性副鼻腔炎患者，または何らかの感染症によりGM筋肉注射をうけた7名の患者（男性：女性＝3：4，17～58歳，平均年齢32.7歳の血中，尿中GM濃度をGammacot (¹²⁵I)GM radioimmunoassay kit ならびに自家製kitを作製し測定した。標準希釈液の作製は0.1M PBS(pH＝8.0)を用いた。

④ 尿中γ-GTP活性の測定：24時間蓄尿法による筆者らの方法を用い測定した。^{3,4)}なお，正常健康人尿中γ-GTP活性は27.27±8.76U/day (n＝100)^{3,4)}であった。

⑤：臨床検査値に与える影響：RBC，Hb，Hct，Pletlet，GOT，GDT，LDH，Alp，γ-GTP，TCH，BUN，Cr UA，Na，K，

Cl，Ca，Pに関しGM nasal nebulizer therapyの影響に関して治療前，治療終了後に検討を加えた。これら値は各症例により個人差があるため投与前値を100とし投与終了後値をこれに対する% of control としてもとめ全症例の平均値±標準偏差で表現した。④副作用の検討：GM nasal nebulizer therapy 中詳細な問診を行い副作用を検討した。

結 果

①臨床効果：自覚症状別改善率は鼻閉：改善以上20%，やや改善以上75%（以下同様），鼻漏：25%，60%，後鼻漏：25%，40%，頭重感：65%，70%であった。(Table 2 - b) 他覚的所見別改善率は粘膜腫脹：45%，65%，粘膜発赤：45%，65%，後鼻鏡所見：25%，45%であった。(Table 2 - a) 以上にに基づき自覚症状改善率は著明に改善：10%，改善：40%，やや改善：20%，不変：30%，悪化：0%であり改善以上50%，やや改善以上70%であった。(Table 2 - c) 他覚症状改善率は著明に改善：20%，改善：20%やや改善：25%不変：30%，悪化：5%で，改善以上：40%やや改善以上65%であった。(Table 2 - d) GM nasal nebulizer therapy後，総ての自覚症状，他覚的所見共に治療開始後4週後より改善傾向が著しく認められた。(結果省略)

② GM血中，尿中濃度の変化：GM点滴静注法と筋注法を比較した場合筋注法では one compartment model，点滴静注法ではtwo compartment model⁵⁾によく合致するがいずれの場合においても血中濃度の上昇，尿中回収率が殆ど100%になること，腎臓に対する影響も殆ど同程度であることより，ここでは筋注法に関してのみ述べる。濃度はGM筋注後15分後より上昇し30分後にpeakとなり6時間後に消失する。一方，GM nasal nebulizer therapyに於ては血中GMは全く上昇をしめさなかった。(Fig 1 - a) また，尿中排泄に関して検討すると筋注後8時間でGMは

総て排泄され、8時間後回収率は $97.24 \pm 2.47\%$ でありほぼ 100%に近かったが、GMをnasal nebulizer で投与した場合尿中GMは全く検出されなかった。(Fig 1 - b)

③GM筋注法とnasal nebulizer therapyによる尿中 γ -GTP 活性に及ぼす影響：各種疾患により14日間以上GMを点滴静注法，筋注法をうけた患者では正常健康人尿中 γ -GTP 活性 $27.27 \pm 8.76\text{U/day}$ に対して点滴静注法では $45.39 \pm 7.16\text{U/day}$ ($P < 0.001$)，筋注法では $43.17 \pm 8.63\text{U/day}$ ($P < 0.001$) (点滴静注法と筋注法間は有意差なし)であった。また鼻吸入法では $28.16 \pm 9.15\text{U/day}$ であった。(Table 3 - a)この結果，ならびに各種AGsの尿中 γ -GTP活性に及ぼす影響を検討した筆者の成績からAGs投与による尿中 γ -GTP 活性の上昇率は殆ど同程度であったことより慢性副鼻腔炎患者に対して各種AGs筋注後の尿中 γ -GTP活性を検討するとGMに関しては， $45.89 \pm 8.13\text{U/day}$ ($P < 0.001$)であったが，nasol nebulizer therapyに変更開始14日後には $27.62 \pm 6.50\text{U/day}$ と正常範囲へ回復していた。(Table 3 - b)一方，各種AGs使用患者全例に於ては筋注直後 $46.01 \pm 10.31\text{U/day}$ であったのがGM nasal nebulizer therapyに変更開始後14日目には $26.50 \pm 6.95\text{U/day}$ と正常範囲へ回復した。(Table 3 - b)また，GM nasal nebulizer therapy後の尿中 γ -GTP 活性の推移を検討するとnasal nebulizer therapy前 $45.89 \pm 8.13\text{U/day}$ であった活性が7日後 $30.45 \pm 9.18\text{U/day}$ ($P < 0.05$)と改善傾向をしめし14日後には $27.62 \pm 6.95\text{U/day}$ と正常範囲に回復し，その後nasal nebulizer therapy期間中，終了後1ヶ月目に到るまで尿中 γ -GTP活性は正常値をしめた。(Table 3 - c) ③GM nasal nebulizer therapyによる臨床検査値の変化：GM nasal nebulizer therapy前3例(15%)においてBUN, creatinineの軽度上昇，1例(5%)に尿酸値

他覚症状別改善率

項目	粘膜炎腫脹	粘膜炎赤	中鼻道分泌物	後鼻鏡所見	
改善率	改善以上	45%	40%	40%	25%
	やや改善以上	65%	70%	65%	45%

自覚症状別改善率

項目	鼻閉	鼻漏	後鼻漏	頭重	
改善率	改善以上	20%	25%	25%	65%
	やや改善以上	75%	60%	40%	70%

自覚症状別改善率

著明に改善	改善	やや改善	不変	悪化
10%	40%	20%	30%	0%

著明に改善	改善	やや改善	不変	悪化
20%	20%	25%	30%	5%

著効	有効	やや有効	無効	悪化
20%	30%	20%	25%	5%

Table 2 The clinical effectiveness of GM nasal nebulizing therapy on subjective and objective symptoms

- a) The effective ratio of each objective symptoms
- b) The effective ratio of each subjective symptoms
- c) The effective ratio of subjective symptoms
- d) The effective ratio of objective symptoms
- e) The total clinical usefulness (from Table 1)

の上昇，2例(10%)に血清K⁺値の上昇が認められていたがnasal nebulizer therapy終了後これらの値は総て正常値化した。また，RBC, Hb, Hct, Pletlet, GOT, GPT, LDH, Alp, γ -GTP, TCH, BUN, Cr, UA, Na, K, Cl, Ca, Pに関してはnasal therapy後においてBUN, Cr, Kが $P < 0.5$ の危

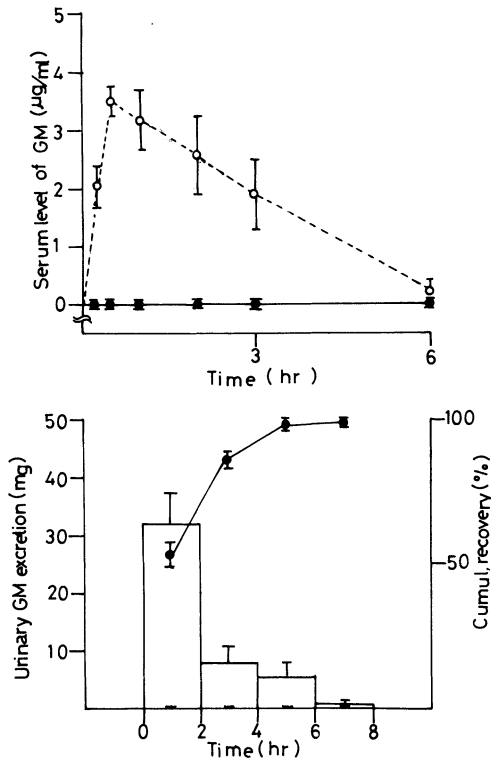


Fig 1 The time course of serum concentration of GM, urinary GM excretion and cumul. recovery of GM in urine by various administration of GM
 a) upper figure : Serum concentration of GM
 open circle : intra muscular injection of GM
 closed circle : nasal nebulizing administration of GM
 b) lower figure : Urinary GM excretion and cumul. recovery of GM in urine
 Bar : Urinary GM excretion for 2 hrs.
 closed circle : Cumul. recovery of GM in urine
 Concentration of GM were determined by radioimmunoassay

険率で低下し改善傾向が認められ正常値化した他、他の臨床検査値には付ら有意の変化を認めなかった。

④GM nasal nebulizer therapy後の細菌学的効果：GM nasal nebulizer therapy前菌の消失は20例中12例(60%)であり、不変例は8例(40%)であり、菌交代現象は3例(15%)に認められた。(結果省略)

⑤GM nasal nebulizer therapyによる副作用の出現：嘔気、鼻腔内刺激感、鼻腔内異和感、食欲低下がそれぞれ1例(15%)、2例(10%)、2例(10%)、1例(5%)、に認められたが重複副作用出現例が存在するために全例としては3例(15%)に副作用が出現した。しかし、いずれの症例においても副作用は軽度でGM nasal nebulizer therapyを中止するには到らなかった。

⑥総合臨床効果：総合臨床判定として著効20%、有効30%、やや有効20%、無効25%、悪化5%であった。即ち、有効以上50%、やや有効以上70%であった。(Table 2-e)

考 察

GMをはじめとするAGsは腎毒性を有することはよく知られた事実である⁷⁾しかし、外科系においては長期にわたるAGsの点滴静注、筋注法が広く使用されている¹⁾。開業医段階において慢性副鼻腔炎に対してもAGsの筋肉注射が長期にわたって使用される場合が少なからず存在する。筆者らは先にBUN, creatinine上昇以前にAGsにより障害をうける腎近位尿細管に存在するγ-GTPが尿中に逸脱し、その結果尿中γ-GTP活性が血液中腎障害の指標となるBUN, creatinine, K, 尿酸値よりも先行して上昇⁷⁾することを動物実験、臨床例より報告してきた⁷⁾今回えられた結果からもGMは筋注された場合その殆が尿中に排泄され(Fig 1), GMをはじめとするAGsの腎臓障害部である近位尿細管別子膜縁上に存在する腎由来γ-GTP⁷⁾が尿中に逸脱するため尿中

γ-GTP 活性が上昇することが示唆された。(Table 3) 一方, GM nasal nebulizer therapy では GM が殆ど血中に吸収されないため GM の尿中排泄も認められず (Fig 1), その結果 GM nasal nebulizer therapy を行なった場合には尿中 γ-GTP 活性は次第に正常値化し, 治療開始後 14 日後には正常値化しその後治療終了後 1 ヶ月目に至るまで何ら有意の変化をしめさないことが明らかとなった。(Table 3) 一方, 臨床効果の点からも有効以上 50% と高須ら⁸⁾の GM nasal nebulizer therapy の有効以上 55.6% とほぼ同様の結果が

えられた。これは GM の nasal nebulizer therapy が点滴静注又は筋肉内注射療法より局所での作用が強力となるため治療効果上の点で高くなるものと考えられる。また, 臨床検査値上, AGs 筋注使用による血液中 BUN, Creatinine, Uric acid, K⁺ 値の改善傾向はしめすものの他諸検査に他して何ら影響を与えないことより, また, 副作用も軽微なことより慢性副鼻腔炎以外の疾患に対しても GM をはじめとする AGs は局所投与が望ましいことが強く示唆された。

	Urinary γ-GTP activity (U/day)	P.value vs normal subjects
a) Normal subjects *	27.27 ± 8.63	
Patients with intravenous dropping method of GM (1mg/kg)	45.39 ± 7.16	P < 0.001
Patients with intramuscular method of GM (1mg/kg)	43.17 ± 8.63	P < 0.001
Normal subjects with nasal nebulizing method of GM (1mg/kg)	28.16 ± 9.15	(-)
b) 14 days after intramuscular injection of GM	46.01 ± 10.31	P < 0.001
14 days after nasal nebulizing therapy of GM	26.50 ± 6.95	(-)
c) Pre treatment of nasal nebulizing of GM **	45.89 ± 8.13	P < 0.001
1 weeks after nasal nebulizing therapy of GM	30.45 ± 9.18	P < 0.05
2 weeks after nasal nebulizing therapy of GM	27.62 ± 6.50	(-)
4 weeks after nasal nebulizing therapy of GM	27.34 ± 7.12	(-)
8 weeks after nasal nebulizing therapy of GM	26.98 ± 9.74	(-)
1 weeks after stop of nasal nebulizing therapy of GM	28.40 ± 10.15	(-)

Table 3. Urinary γ-GTP activity after GM nasal nebulizing therapy in patients with allergic rhinitis

- a) The comparison of urinary γ-GTP activity in subjects with various administration of GM
- b) The comparison of urinary γ-GTP activity in patients with various sinusitis with intramuscular administration of GM or nasal nebulizing administration of GM
- c) The time course of urinary γ-GTP activity in patients with chronic sinusitis who had been received intramuscular injection of AGs were administrated with nasal nebulizing of GM.

※ n = 10 ※※ These patients were intramuscular administrated with various AGs.

文 献

- 1) 西澤芳男, 松下嘉明, 沢井敏安, 則岡美保子, 天方義邦: アミノグリコシド系抗生物質投与患者Enflurane 麻酔による多臓器不全の検討: 臨床例と動物実験よりの発症機序の解明: 消外誌(印刷中)
- 2) 二木 隆: 慢性副鼻腔炎に対するSisomicin(ジセフチン) ネブライザーの使用経験: 診療と新薬20: 203~207, 1983
- 3) 西澤芳男, 松村 光, 藤岡正男: 尿中 γ -glutamyltranspeptidase (γ -GTP) 測定法の検討: 医学のあゆみ: 108: 227~229, 1979
- 4) Nishizawa, Y., Matsushita, Y., Noriooka, M. and Amakata, Y. : The clinical investigation of measurement of urinary γ -GTP activity. J. Urology(in press)
- 5) 平野 学, 石戸則孝, 朝日俊彦, 松村陽右, 大森弘之: Gentamicinの点滴静注時における薬動学的研究西日泌科: 43: 851~858: 1981
- 6) Nishizawa, Y. The effect of aminoglycoside antibodies on urinary γ -GTP activity. Clin. Invest. 57: 2975~2983, 1980
- 7) Nishizawa, Y. : The physiological and clinical significance of urinary and renal γ -glutamyltranspeptidase. Med J. Ueni Hosp. 1: 111~123, 1980
- 8) 高須照男, 馬場俊吉, 横井 真, 間宮敦, 近藤 登: 耳鼻咽喉科領域におけるGentamicinの臨床的並びに基礎的検討: Chemotherapy: 15: 430~436, 1976