

抗菌剤の膀胱壁内移行に関する研究

I 実験的膀胱炎作成家兎における Pivmecillinam 投与時の 膀胱壁内 Mecillinam 濃度ならびに Serratiopeptidase 併用時の影響について

長崎大学医学部泌尿器科学教室（主任：近藤 厚教授）

足立 望太郎

落 司 孝 一

桜 木 勉

斉 藤 泰

STUDY ON LEVELS OF THE ANTIMICROBIAL AGENTS IN THE URINARY BLADDER WALL

I. MECILLINAM (MPC) LEVELS IN THE BLADDER WALL AFTER ORAL ADMINISTRATION OF PIVMECILLINAM (PMPC) COMBINED WITH SERRATIOPEPTIDASE IN THE RABBITS WITH CYSTITIS

Botaro ADACHI, Koichi OTOSHI, Tsutomu

SAKURAGI and Yutaka SAITO

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

(Director: Prof. A. Kondo)

1. MPC levels of serum and the urinary bladder wall were determined after oral administration of PMPC in the normal rabbits.

MPC levels of serum and bladder wall reached to the peak respectively one hour and two hours after administration of PMPC.

2. MPC levels of the bladder wall were determined following instillation of MPC into the isolated bladder of the rabbit with or without cystitis.

MPC levels in the bladder wall were higher in the cystitis group than in the control group.

3. MPC levels in the bladder wall were determined after oral administration of PMPC with or without Serratiopeptidase in the rabbits with or without cystitis.

MPC levels in the bladder wall were higher in the cystitis group than in the non-cystitis group. The raise of levels of MPC was the highest in the cystitis group treated by PMPC and Serratiopeptidase.

緒 言

尿路感染症のうちでは膀胱炎が最もその頻度が高いものであり、その化学療法を行なうに際し、細菌感染の場が膀胱粘膜表面のみならず粘膜下組織にもあることより、尿中濃度のみならず膀胱組織内濃度が充分に上昇する薬剤の選択が望ましい。尿中薬剤の膀胱壁内移行ないし膀胱の吸収能に関する実験的あるいは臨床的研究をみると、正常膀胱では薬剤の移行は少量であ

るが、炎症膀胱でのそれは飛躍的に高い¹⁻⁵⁾。

本研究では、実験 I として pivmecillinam (PMPC) 経口投与時の mecillinam (MPC) の血中、膀胱壁、尿中濃度の経時的推移を、実験 II では正常膀胱ならびに炎症膀胱における MPC の吸収ないし膀胱壁内移行について検討し、実験 III では PMPC 経口投与後、一定時間における正常膀胱と炎症膀胱の MPC 濃度について、さらに serratiopeptidase (TSP) 併用時の影

響についても検討し、若干の知見を得たので報告する。

I PMPC 投与時の血中、膀胱壁内、尿中の MPC 濃度について

1) 実験方法

体重 2.4~5.0 kg の正常雄性家兎に導尿により膀胱を空にし、生食水にて膀胱洗、排液後、外尿道口を結紮し PMPC 50 mg/kg をカテーテル挿入により胃内投与を行ない、それぞれ30分、1、2、3時間後に心腔内

穿刺により採血した後屠殺し、膀胱を摘出し、内容の尿を採取したのち膀胱を開き生食水にて3回洗浄した。それぞれ血清、膀胱壁、尿中 MPC 濃度を測定した。

2) 薬剤濃度測定法

採取した資料はすべて *E. coli* NIHJ を試験菌とする薄層カップ法⁶⁾により測定した。なお、以下の実験でもすべて MPC 濃度測定は本法に従った。

3) 実験成績 (Table 1, Fig. 1)

Table 1. Concentration of MPC in serum, bladder wall and urine after single oral dose of 50 mg/kg of PMPC

	1/2 hr (n=3)	1 hr (n=3)	2 hrs (n=3)	3 hrs (n=3)
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	1.2 \pm 1.1	1.3 \pm 0.2	1.2 \pm 0.2	0.6 \pm 0.3
Bladder wall ($\mu\text{g/g}$)	0.7 \pm 0.5	1.7 \pm 1.4	3.3 \pm 0.9	3.0 \pm 3.0
Urine ($\mu\text{g/ml}$)	16.3 \pm 6.8	16.5 \pm 8.9	182.0 \pm 115.3	418.9 \pm 320.5
Total excretion in urine (μg)	82.2 \pm 83.3	246.2 \pm 63.7	1622.2 \pm 892.9	2190.2 \pm 1198.6

mean \pm SD.

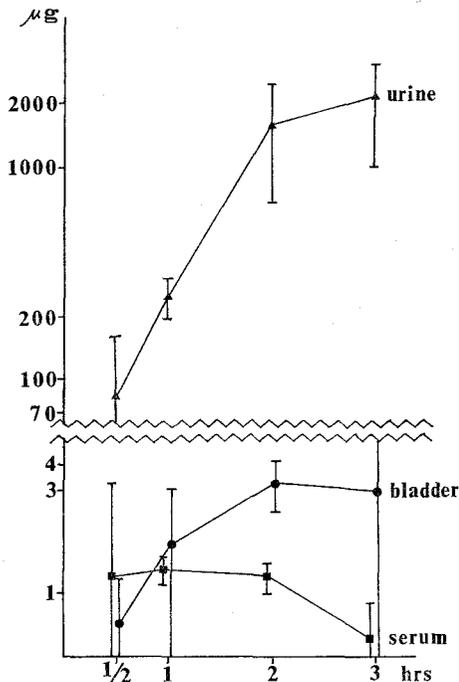


Fig. 1. Concentration of MPC in serum, bladder wall and urine after single oral dose of 50 mg/kg of PMPC.

血中濃度のピークは1時間目にみられ 1.33 $\mu\text{g/ml}$ であり、膀胱壁内濃度のピークは2時間目にみられ 3.3 $\mu\text{g/g}$ であった。また、尿中濃度は経時的に増加し3時間目は 418.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、総排泄量は 2190 $\mu\text{g/3 hrs}$ であった。

II 正常膀胱ならびに炎症膀胱の吸収能について

1) 実験方法

A) 正常膀胱群

体重 2.4~2.8 kg の雄性家兎を使用した。ペントバルビタール静麻下で下腹部正中切開を加え腹腔内に達し、膀胱、尿管を確認し、両側尿管を膀胱近接部で結紮切断し、尿管にスプリントカテーテルを挿入固定し尿管瘻とした。ついで外尿道口よりネラトンカテーテルを挿入し導尿後、生食水にて膀胱洗、排液後、MPC 1000 $\mu\text{g/ml}$ 溶液を 20 ml 注入し外尿道口を結紮した。その後1時間後に採血し、1時間尿を採取し、屠殺後膀胱を摘出し、その内容液を排出後膀胱を開き生食水で3回洗浄し、おのおのその薬剤濃度を測定した。

B) 炎症膀胱群

体重 2.4~2.8 kg の雌性家兎を使用した。A) と同様に尿管瘻を設置した後、導尿、膀胱洗後、膀胱内にエーテル 10 ml を注入し30分間放置後、排液し生食水

にて洗浄，排液後 MPC 1000 $\mu\text{g/ml}$ 溶液 20 ml を注入し外尿道口を結紮した。1 時間後に採血，採尿後に屠殺し膀胱を摘出し，内容を排出後膀胱を開き生食水にて 3 回洗浄し，おのおのその薬剤濃度を測定した。

2) 実験成績 (Table 2, Fig. 2)

Table 2. Concentration of MPC in serum, bladder wall and urine one hour after infusion of 1000 $\mu\text{g/ml}$, 20 ml of MPC in isolated urin ary bladder with or without cystitis.

	Control group (n = 3)	Cystitis group (n = 3)
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	< 0.02	0.63 \pm 0.1
Bladder wall ($\mu\text{g/g}$)	2.4 \pm 0.9	40.7 \pm 14.0
Urine ($\mu\text{g/ml}$)	1.1 \pm 0.6	46.9 \pm 35.7
Total excretion in urine ($\mu\text{g/hr}$)	7.0 \pm 6.1	191.1 \pm 177.9

mean \pm SD.

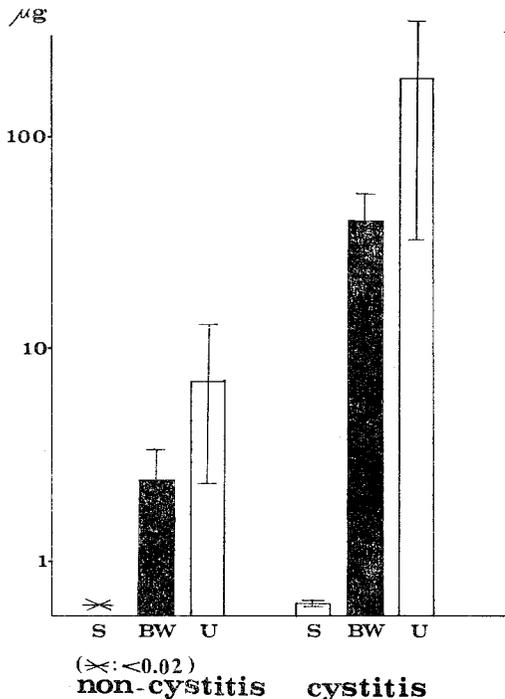


Fig. 2. Concentration of MPC in serum, bladder wall and urine one hour after infusion of 1000 $\mu\text{g/ml}$, 20ml of MPC in isolated urin ary bladder with or without cystitis.

正常膀胱群では膀胱壁内濃度は 2.4 $\mu\text{g/g}$ ，尿中濃度は 1.1 $\mu\text{g/ml}$ ，尿中総排泄量は 7.0 $\mu\text{g/hr}$ であり，血中濃度は検出されなかった。

炎症膀胱群では膀胱壁内濃度は 40.7 $\mu\text{g/g}$ と高く，尿中濃度は 46.9 $\mu\text{g/ml}$ ，尿中総排泄量は 191 $\mu\text{g/hr}$ であり，血中濃度も 0.63 $\mu\text{g/ml}$ と上昇した。

III PMPC 単独投与と TSP 併用時の正常膀胱群ならびに炎症膀胱群との比較

1) 実験方法

A) 正常膀胱, PMPC 単独投与群

I と同様に正常雄性家兎に導尿，膀胱洗，排液後に外尿道口を結紮し PMPC 50 mg/kg を経口投与し，2 時間目に採血後屠殺し膀胱を摘出し，その内容の尿を採取したのち膀胱を開き，生食水にて 3 回洗浄し，それぞれ血清，膀胱壁，尿中 MPC 濃度を測定した。

B) 正常膀胱, PMPC+TSP 投与群

同様に正常雄性家兎に導尿，膀胱洗，排液後に外尿道口を結紮し，PMPC 50 mg/kg, TSP (腸溶性細粒) 20 mg/kg を経口投与し，2 時間目に同様にして血清，膀胱，尿を採取し，おのおのの MPC 濃度を測定した。

C) 炎症膀胱, PMPC 単独投与群

雄性家兎を仰臥位に固定し，導尿，膀胱洗後生食水 10 ml を膀胱内に注入し (膀胱三角部を保護するために生食水を注入した)，エーテル 10 ml を膀胱内に注入し，5 分後に排液し生食水にて膀胱洗，排液後外尿道口を結紮し，PMPC 50 mg/kg を経口投与し，2 時間後に同様にして血清，膀胱，尿を採取し，おのおのの MPC 濃度を測定した。

D) 炎症膀胱, PMPC+TSP 投与群

C と同様に膀胱炎を作成し，外尿道口を結紮し，PMPC 50 mg/kg, TSP 20 mg/kg を経口投与し，2 時間後に同様にして血清，膀胱，尿を採取し，おのおのの MPC 濃度を測定した。

2) 実験成績 (Table 3, Fig. 3)

A 群では膀胱壁内濃度は 4.7 $\mu\text{g/g}$ であり膀胱/尿濃度比は 0.0247, B 群では膀胱壁内濃度は 2.6 $\mu\text{g/g}$ ，膀胱/尿濃度比は 0.008, C 群では膀胱壁内濃度は 7.5 $\mu\text{g/g}$ ，膀胱/尿濃度比は 0.12, D 群では膀胱壁内濃度は 18.8 $\mu\text{g/g}$ ，膀胱/尿濃度比は 0.51 であった。

なお，C, D 群において作成された膀胱炎は三角部では粘膜の浮腫をみるのみであるが，その他の部位は粘膜の剝離と著明な充血，浮腫をみとめた (Fig. 4)。

Table 3. Influence of serratiopeptidase on concentration of MPC in serum, bladder wall and urine after single oral dose of 50mg/kg of PMPC in rabbit with or without cystitis

	non-cystitis group		cystitis group	
	A) PMPC only (n=5)	B) PMPC+TSP (n=4)	C) PMPC only (n=4)	D) PMPC+TSP (n=5)
Serum ($\mu\text{g/ml}$)	1.2 \pm 0.3	1.4 \pm 0.2	2.9 \pm 0.4	1.6 \pm 0.9
Bladder wall ($\mu\text{g/g}$)	4.7 \pm 1.9	2.6 \pm 0.7	7.5 \pm 3.4	18.8 \pm 2.8
Urine ($\mu\text{g/ml}$)	397.0 \pm 324.5	330.9 \pm 157.2	1255 \pm 123.5	77.8 \pm 64.2
Total excretion in urine (μg)	2665.7 \pm 1500.3	3929.5 \pm 1665.9	2136.9 \pm 1556.9	2643.7 \pm 2219.5

mean \pm SD.

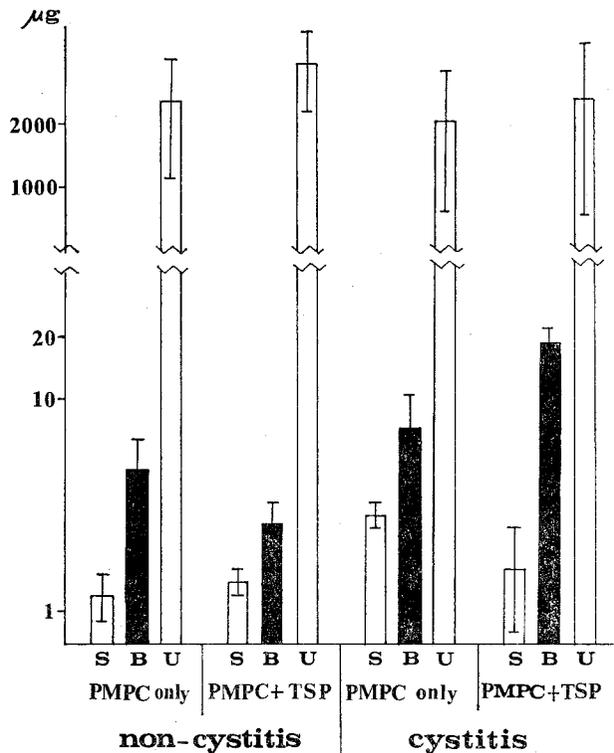


Fig. 3. Influence of serratiopeptidase on concentration of MPC in serum, bladder wall and urine after single oral dose of 50 mg/kg of PMPC in rabbit with or without cystitis.

考 察

尿路感染症の治療には尿中濃度の高い抗菌剤が選択される。その理由には、直接尿中あるいは粘膜表面にある細菌に対して有効であること、尿中に排泄された薬剤が膀胱壁に吸収され、粘膜下組織内の細菌に対しても有効であるからである。

膀胱の各種物質の吸収性についての報告は多いが、

そのうち抗菌剤の膀胱吸収についての報告は少ない。抗菌剤の吸収については林ら (1955)²⁷⁾ の sulfathiazole, sulfadiazin, PAS, penicillin, streptomycin について、Conklin ら (1976)²⁸⁾ の nitrofurantoin について、西村ら (1968)¹¹⁾ の sulfamethizole, 足立 (1971)²⁹⁾ の tetracycline, colimycin, streptomycin, 西村ら (1973)³⁰⁾ の thiophenicol について、三田 (1973)⁴⁾ の

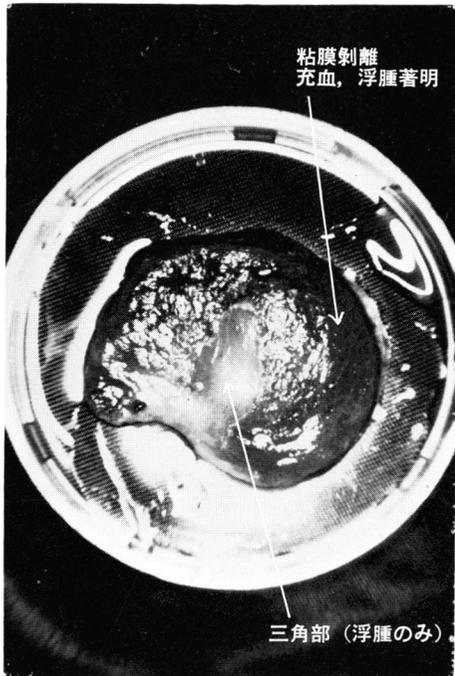


Fig. 4. Inflammatory urinary bladder.

cephaloridin について、納富ら (1977)⁹⁾ の dibekacin についての報告があり、膀胱の薬剤吸収は、正常膀胱ではわずかであるが炎症膀胱では著明に高い。著者はグラム陰性桿菌、とくに *E. coli* に強い抗菌力を示す pivmecillinam について検討した。

正常家兎に本剤を経口投与し、経時的に MPC 濃度を測定した結果、膀胱壁内濃度のピークは2時間目にみられたため以下の実験は2時間目に基準をおいて行なった。また、膀胱の吸収能を検討する目的で、尿管瘻を設置した正常膀胱家兎群と炎症膀胱家兎群にそれぞれ MPC の膀胱内注入を行ない、正常膀胱群ではある程度の膀胱壁内濃度が得られたが、血中には検出されず、炎症膀胱群では膀胱壁内濃度は著明に高く、また、血中にも検出されるほど吸収され、尿中にも高濃度に排泄され、炎症膀胱の吸収能の良好なことを追試した。ついで正常膀胱家兎群、炎症膀胱家兎群に PMPC を経口投与し、2時間後に検討したが、膀胱壁内 MPC 濃度は正常群 < 炎症群であることを再確認したが、蛋白分解酵素 TSP を併用した際、炎症群ではさらに高い膀胱壁内濃度を示した。

TSP が抗生剤の組織内濃度を高めると言う報告をみると、急性炎症では差はないが、慢性炎症では病巣内への移行を高めると言われている⁹⁻¹¹⁾。著者の実験では急性炎症であるが、膀胱への薬剤移行は他は組織

と異なり、血行を介しての病巣内移行のみならず薬剤濃度の高い尿を介して病巣に移行する点、血中濃度よりはるかに高い尿中濃度の環境が何らかの因子となるのであろうか、今後検討の余地があると思われる。

実験結果より、尿中に排泄された薬剤は炎症膀胱では著明に吸収され、さらに TSP を併用することによりさらに高まるものと思われる。その臨床的意義については今後検討の必要があると思われる。また、炎症膀胱における薬剤吸収が著明なことより、副作用の強い薬剤を局所療法として使用する際には慎重でなければならないと思われる。

結 語

1. 正常家兎に PMPC を経口投与し、経時的に血中、膀胱壁内 MPC 濃度を測定した結果血中濃度のピークは1時間目に膀胱壁内濃度のピークは2時間目にみられた。

2. 尿管瘻を設置した正常膀胱家兎、炎症膀胱家兎の膀胱内に MPC を注入し、その吸収能について検討した結果、正常膀胱群ではある程度の膀胱壁内濃度を示したが血中には検出されなかった。炎症膀胱群では膀胱壁内濃度は高く、血中にも検出され、尿中にも高濃度に排泄された。

3. 正常膀胱ならびに炎症膀胱家兎に PMPC を経口投与し、2時間後に膀胱壁内濃度について検討した結果、MPC 濃度は正常群に比して炎症群が高かった。また、TSP を併用した場合には、炎症群ではさらに高濃度の膀胱壁内濃度が得られた。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲いただいた近藤 厚教授に深謝致します。

なお、本研究に使用した pivmecillinam, mecillinam ならびに serratiopeptidase 細粒は武田薬品より提供を受けた。

文 献

- 1) 西村洋司・河村 毅：尿路感染症の化学療法 尿中に排泄された抗菌物質による臨床効果の意義について。日泌尿会誌, 59: 520~525, 1968.
- 2) 足立卓三：膀胱内注入抗菌性物質の膀胱壁内移行 尿路感染症に対する尿中抗菌性物質の意義について。日泌尿会誌, 62: 220~240, 1971.
- 3) 西村洋司・足立卓三：膀胱内注入抗菌性物質の膀胱壁内移行。泌尿紀要, 19: 437~443, 1973.
- 4) 三田俊彦：尿路感染症に対する抗生物質の尿中濃度の意義に関する 実験的研究。泌尿紀要, 19: 595~605, 1973.

- 5) 納富 寿・足立望太郎・計屋絃信・金武 洋・居原 健・由良守司：膀胱の吸収能に関する臨床的研究 第1報 DKB の膀胱内注入時の血中濃度に関する検討. *Chemotherapy*, **25**: 2961~2967, 1977.
- 6) 畚野 剛・前田憲一：Mecillinam の体液濃度測定法. *Chemotherapy*, **25**: 105~108, 1977.
- 7) 林 直敬・池内正人・平林隆夫・内藤卓爾・森田忠治・大橋 栄：膀胱の吸収性に関する研究. 日内会誌, **44**: 182~190, 1955.
- 8) Conklin, J. D. and Hollifield, R. D.: Studies on the movement of nitrofurantoin across the dog urinary bladder. *Invest. Urol.*, **5**: 244~249, 1967.
- 9) 小林 稔・高見寿夫・寺口和女：蛋白分解酵素剤の抗生剤との併用効果. 臨床と研究, **49**: 3433~3437, 1972.
- 10) 藤谷哲造・志水雄輔・井之口順・岡 勝邦・窪田洋一郎・雲井健雄・辻 一江・山口昭二：慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜内への抗生物質浸透性におよぼす蛋白分解酵素の影響. 耳鼻臨床, **66**: 557~565, 1973.
- 11) 三吉康郎・大山 勝・荘司邦夫・山際幹和・森川謙三：Sulfobenzyl-penicillin の慢性副鼻腔粘膜ならびに慢性扁桃炎組織内移行に関する研究. 耳鼻臨床, **67**: 889~894, 1974.

(1979年4月9日受付)