

尿管結石症患者における Cefsulodin の分腎的尿中濃度

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)
 桐山 畜夫・林 正健二・岡田 裕作
 堀井 泰樹・西淵 繁夫・吉田 修

CEFSULODIN CONCENTRATIONS IN SPLIT URINE OF PATIENTS WITH URETERAL STONE

Tadao KIRIYAMA, Kenji RINSHO, Yusaku OKADA, Yasuki HORII,
 Shigeo NISHIBUCHI and Osamu YOSHIDA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

(Director: Prof. O. Yoshida M. D.)

In order to confirm that there is difference between urinary excretions of antibiotics by each kidney in urological diseases in which split functions of each kidney differs, cefsulodin concentrations in split urine were measured 40 to 70 minutes following an intravenous bolus injection of 500 mg of cefsulodin in five patients with unilateral ureteral stone. Stone-side urine was sampled from the ureter above the stone and normal-side urine through transurethrally dwelt catheter during the operation. Urine and plasma samples were examined by agar-well plate method using *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 as test organism. The urinary concentrations on the stone-side ranged from 166 to 754.3 $\mu\text{g/ml}$, whereas the concentrations on the normal-side from 406.3 to 1970 $\mu\text{g/ml}$. Ratios of the stone-side urinary concentration to the normal-side concentration were 0.29 to 0.71. Ratios of the urinary concentration to the plasma concentration of 10.2 to 58.0 on the stone-side, the ratios of 24.3 to 118.7 on the normal side were attained.

緒 言

セファロsporin系抗生物質の多くは、投与された大部分が腎から排泄され、したがって正常腎においてはきわめて高い尿中濃度が得られる。セファロsporin系の各抗生物質について、動物やヒトにおいて投与後の尿中濃度、尿中排泄量、尿中回収率が測定されている。これらの成績や尿中分離菌に対する抗菌力を勘案し、副作用の少ないこともあって、セファロsporin系抗生物質は尿路感染症の予防や治療にもっとも広く使用されている抗生物質である。

泌尿器科的上部尿路疾患においては、内科的腎疾患と異なって左右の腎機能の障害の程度に差があることが多い。このような状態における抗生物質の分腎的尿中濃度は、正常腎ないしは腎機能障害の程度に左右差のない内科的腎疾患における抗生物質の総腎的尿中濃

度とはおのずから異なるものと想像される。このことは抗生物質を取り扱う上で、泌尿器科医にとってきわめて重要なことと思われるが、現在までほとんど研究の対象となっていない。

われわれは、尿管結石症を対象とし、手術時に抗生物質を投与し、得られた左右の尿管尿の抗生物質濃度を測定し、興味ある成績を得たのでここに報告する。

方法と症例

尿管切石術施行時に cefsulodin (以下 CFS) 500 mg を静注し、40分ないし70分後に、結石より上位で露出した尿管より罹患側の分腎尿を得、対側の健常側の分腎尿は、経尿道的に留置してあるカテーテルより同時に採取した膀胱尿をもって代用した。これらの分腎尿の採取と同時期に末梢静脈血を採血した。これら3サンプルの採取は可能なかぎり同時に行なうよう努めた

Table 1. Profiles of the patients with ureteral stone in whom measurement of cefsulodin concentration of split urine was performed

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Sex	Woman	Woman	Woman	Man	Man
Age	19	25	56	26	29
BUN (mg/dl)	14	10	11	10	16
s-Cr [†] (mg/dl)	1.0	0.8	1.0	1.1	0.9
PSP 20' (%)	20	35	8	—	39
PSP \geq 120' (%)	60	70	68	--	82
Stone					
Side	Rt	Rt	Rt	Lt	Rt
Size (mm)	19×6	11×7	7×6	11×8	12×5
Level	Lower part	L 5	Ilio-sacral joint	Lower part	Lower part
IVP					
Rt	C*	C	C	Normal	C
Lt	Normal	Normal	Normal	B	Normal

*: C-or B-grade hydronephrosis, †: creatinine

が若干の時間的ずれを生じた。

抗生物質の濃度の測定は agar well 法で行ない、検定菌として *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を用いた。標準曲線の作成は、血漿に対してはコンセラを、尿に対してはリン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を使用した。

対象としては、体位の影響を除外する意味で、仰臥位で行なわれた尿管切石術症例を選んだ。対象とした5症例の概略を表示 (Table 1) するとともに以下に簡単に述べる。

症例 1 : 19歳, 女子, 無職

1978年12月より1979年6月にかけて、数回の右側腹部痛をきたし、顕微鏡的血尿を指摘されたこともあったが放置してあった。同年7月に肉眼的血尿をきたし、9月7日当院泌尿器科を受診し、右尿管結石、両側腎結石と診断された。右尿管下部に小指頭大の結石陰影を認めるほかに右下腎杯、左中腎杯に米粒大までの結石陰影を数コ認めた (Fig. 1)。理学的所見では、右腎下極を触れる以外に異常を認めなかった。血液一般、血清、生化学、血液凝固などの検査所見では異常を認めなかった。とくに BUN 14 mg/dl, 血清クレアチニン (sCr) 1.0 mg/dl, PSP 15'—20%, 120'—60% と総腎機能に異常を認めない。9月28日右尿管切石術を施行した。

症例 2 : 25歳, 女子, 主婦

1979年8月9日、第1子出産10日後、右側腹部疼痛と 39°C の発熱で右急性腎盂腎炎と診断、加療された。8月31日当科へ紹介され、右尿管結石の診断を得た。末梢血赤血球数 $354 \times 10^6/\text{mm}^3$, Hct 32.8% と軽

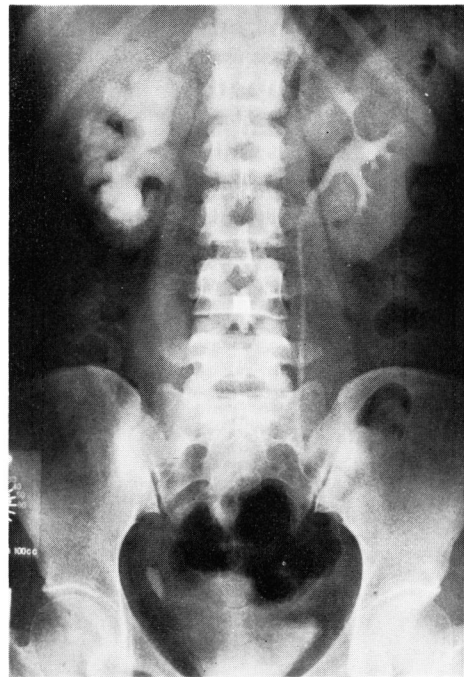


Fig. 1. Case 1. DIP, 30 min.

度の貧血を認める以外は、理学的所見、血液一般、血清、生化学、血液凝固などの一般検査所見では異常を認めなかった。

KUB, IVP で第5腰椎横突起の右側に 11×7 mm の結石陰影と右腎の造影剤の排泄遅延・腎盂腎杯の拡張を認めた (Fig. 2)。9月18日右尿管切石術を施行した。

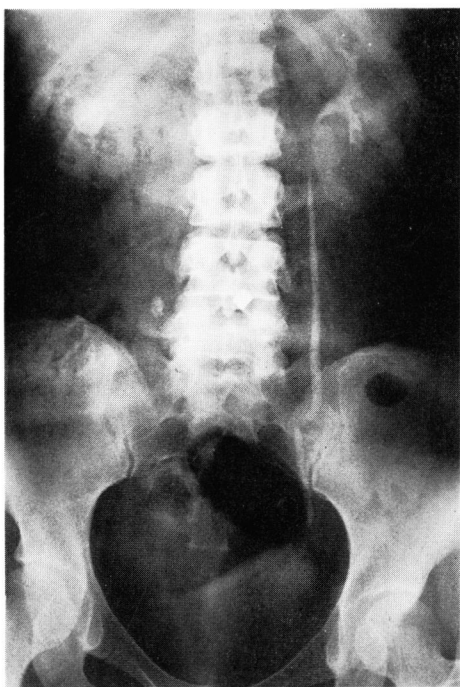


Fig. 2. Case 2. IVP, 15 min.



Fig. 3. Case 3. DIP, 30 min.

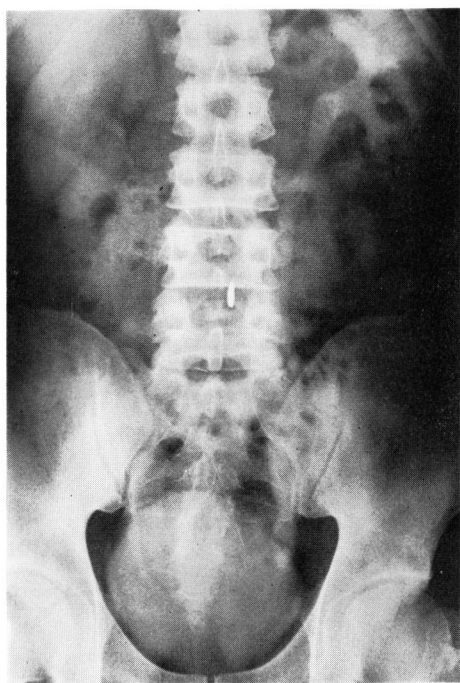


Fig. 4. Case 4. IVP, 15 min.

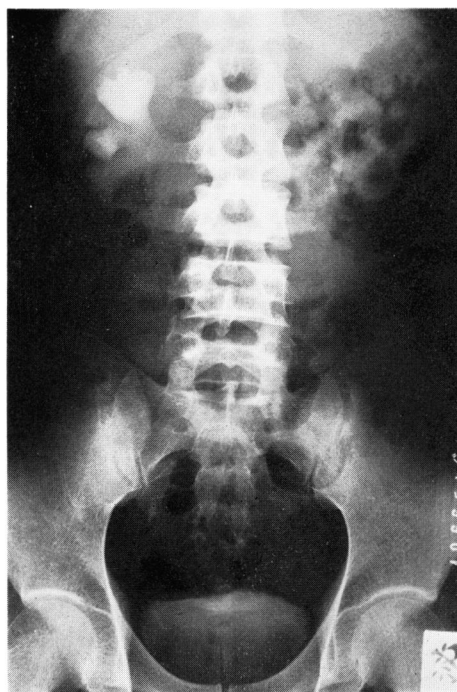


Fig. 5. Case 5. IVP, 15 min.

症例3：56歳，女子，炊事婦

1976年ごろより下腹部痛がときどき起り，尿路結石の疑いをもたれていたが放置してあった。1978年10月末某院にて両側尿路結石の診断を受け，その後左側の結石は自然排出した。1979年7月12日当科を初診し，右尿管結石の診断をうけた。理学的所見，血液一般，血清，生化学，血液凝固などの一般検査所見では異常を認めなかった。

KUB, IVP で右仙腸関節下端に 7×6 mm の結石陰影と右腎の造影剤の排泄遅延，腎盂腎杯の拡張をみた (Fig. 3)。1979年11月2日右尿管切石術を受けた。

症例4：26歳，男子，会社員

1979年4月ごろより左腰痛をきたし，9月始めに左側腹部痛と血尿を認め，10月22日当科を受診して左尿管結石と診断された。末梢血赤血球数 $580 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，Hct 52.6%，アルカリフォスファターゼ 105 mU/ml の異常値をみるほかは，理学的所見，血液一般，生化学，血清血液凝固などの一般検査所見に異常はみられなかった。KUB, IVP および RP で左尿管下部に 11×8 mm の結石陰影と左腎の腎盂腎杯の中程度の拡張ならびに左尿管下端の局所的な拡張が認められ (Fig. 4)，左尿管下端部の狭窄が疑われた。1979年10月29日左尿管膀胱移行部にとくに明らかな狭窄が認められなかったため左尿管切石術のみが施行された。

症例5：29歳，男子，公務員

1957年右側部痛のため某院を訪れ，右尿管結石と診断されたが，以後症状がないため放置してあった。1979年11月初め再び痛発作と血尿をきたし，11月2

日当科を訪れ，右尿管結石と診断された。理学的所見，血液一般，血液凝固，血清，生化学など一般検査所見に異常がみられなかった。KUB, IVP では右尿管下部に 12×5 mm の結石陰影と右腎の造影剤の排泄遅延・腎盂腎杯の拡張が認められた (Fig. 5)。12月4日右尿管切石術を施行した。

以上5症例はいずれも PSP 検査，BUN, sCr 値などでみるかぎりでは給腎機能に異常は認められない。

成 績

CFS 500 mg の静注から3サンプルまでの時間は40分から70分とかなり大巾に変動しているが，これは CFS の投与を麻酔導入時に行なったためで，以後の麻酔，創部の消毒などに費した時間によるところが大きい。したがって血漿濃度も 13.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 23.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に変動している (Table 2)。結石側の尿中濃度は 166 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 754.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり，健常側の尿中濃度は 406.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 1970 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であって，両者の間には明らかな差が認められる (Table 2)。

結石側の尿中濃度と健常側のそれとを比較した分腎尿中濃度比でみる (Table 2, Fig. 6) と 0.29から0.71 である。レノグラム，DMSA 撮取率などの分腎機能検査を行っていないので，これらとの詳細な関連は不明であるが，水腎症の程度が B と比較的軽い症例4で，この分腎尿中濃度比が0.71ともっとも大きく，左右差が少ないのが注目される。結石側の尿中濃度と健常側のそれを血漿濃度に対する比でみる (Table 2, Fig. 6) と当然のことながら前者 (10.2~58.0) の方が後者 (24.3~118.7) より低い。

Table 2. Cefsulodin concentrations of split urine and plasma in the 5 patients with ureteral stone following a 500 mg i. v. bolus injection

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Dose of cefsulodin (mg)	500	500	500	500	500
Interval between the injection and collection of samples (min.)	40	45	60	45	70
Cefsulodin concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)					
Plasma	23.8	16.6	13.0	16.1	16.3
Stone-side urine	359	613	754.3	287	166
Normal-side urine	578	1970	1303	406.3	572
Stone*/Normal*	0.62	0.31	0.58	0.71	0.29
Normal*/Plasma	24.3	118.7	100.2	25.2	35.1
Stone*/Plasma	15.1	36.9	58.0	17.8	10.2

* Normal- or stone-side urine

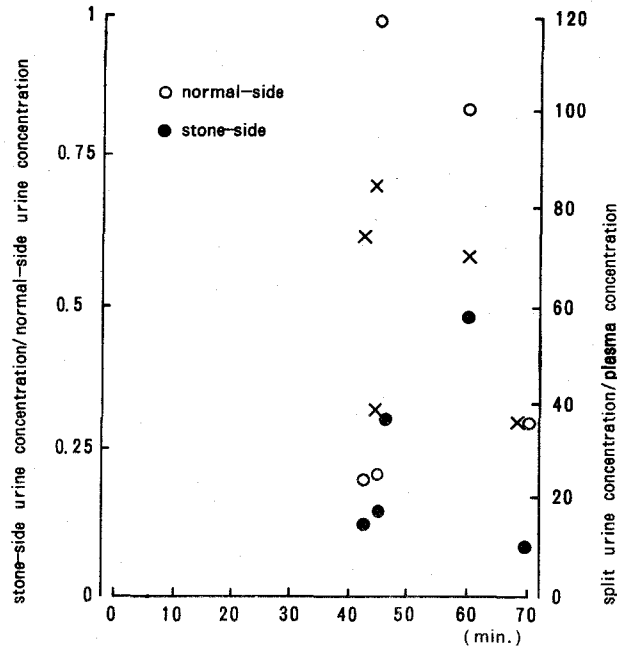


Fig. 6. Ratios of stone-side urine concentration to normal-side urine concentration (x) and urine concentration to plasma concentration (o, •) of cefsulodin following a 500 mg i. v. bolus injection

考 察

Pseudomonas aeruginosa に抗菌力のある抗生物質としては、一部の合成ペニシリン系抗生物質、アミノ配糖体系抗生物質やポリペプチド系抗生物質が知られている。これに対しセロファロsporin系抗生物質は *Pseudomonas aeruginosa* に対しては抗菌力がないとされてきた。この意味では cefsulodin (SCE-129, CFS) は画期的な抗生物質で、*Pseudomonas aeruginosa* に抗菌力を有する唯一のセファロsporin系抗生物質である¹⁻³⁾。しかもこの抗菌力は CBPC, SBPC よりはるかに強く、GM や DKB と同程度で、GM 耐性菌に対しても GM 感性菌と同様な抗菌力を示す^{4,5,7)}。生体に投与された CFS は体内で代謝を受けることなく尿中に排泄される⁸⁾。マウス (皮下注)、ラット (筋注)、イヌ (筋注) において CFS 20 mg/kg 1 回投与後の血漿中および臓器内濃度は 15~30 分後にピークに達し、その濃度は腎でもっとも高い⁹⁾。イヌにおける血漿中濃度の生物学的半減期 (biological half-time, $T_{1/2}$) は静脈内注射で 0.73~0.89 時間、筋肉内注射で 0.85~0.99 時間とやや長い⁹⁾。6 時間までの胆汁内回収率は 1.03±0.38% (ラット)、0.09±0.03% (イヌ) ときわめて少なく、大部分は尿路に排泄される⁹⁾。

8 時間までの尿中回収率と CFS 濃度は、マウスでは 64.8±19.7%、約 654 $\mu\text{g/ml}$ 、ラットでは 79.8±7.2%、約 774 $\mu\text{g/ml}$ である⁹⁾。ヒトでの成績でもほぼ同様と考えられる。すなわち臨床第 1 相試験¹⁰⁾によると 2 名の成人男子における 1500 mg 単回静脈内注射後 6 時間までの尿中排泄率は平均 68.3% で、その分画尿中濃度は 2416.0 $\mu\text{g/ml}$ (0~2 時間)、1003 $\mu\text{g/ml}$ (2~4 時間)、349.4 $\mu\text{g/ml}$ (4~6 時間) である。Mashimo et al. の薬動学的研究⁶⁾によると、静注後の CFS の elimination rate constant は 0.41/h、 β -phase の $T_{1/2}$ は 1.7 時間、apparent distribution volume は 16.7 liters、とされている。この $T_{1/2}$ は CFT よりはるかに大きく、CFZ よりはわずかに小さい。

われわれの成績を考察するため臨床第 2 相試験の成績から、われわれと同じく 500 mg 単回静脈内注射後尿中濃度をみる¹¹⁾と、内因性クレアチニンクリアランス (Ccr) の正常な健康成人 2 例での 0~1 時間後の尿中濃度と 6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 1500 $\mu\text{g/ml}$ 、1250 $\mu\text{g/ml}$ と 65.4%、69.8% となっている。Ccr での腎機能障害者 2 例での値はそれぞれ 1725 $\mu\text{g/ml}$ 、1050 $\mu\text{g/ml}$ と 49.3%、45.4% となっている。腎機能障害者 2 例の Ccr 値が記載されていないため、

その程度は不明であるが、0～1時間の尿中濃度は腎機能正常者2例との間に大差がない。われわれの成績では結石側と正常側の尿中濃度比は0.29～0.71の間にある。このことは両側の腎機能にそれだけの差があるのかまたは一方が他方を代償して尿中濃度比が拡大されるのか不明である。また麻酔や輸液の影響がどれだけあるかも不明である。また濃度の測定が1点であり、しかも両側の尿の採取が必しも同時に行ないえないことや結石側の腎盂・尿管が拡張しているため、結石側の尿中濃度はある時間内の抗生物質の排泄の総和であることなど技術上の問題がある。しかし、当初に予測したとおり抗生物質の排泄には正常側と疾患側には明らかな相違があり、このことをより詳細に解析することは、泌尿器科疾患に抗生物質を投与するうえで必要な情報を提供することになる。このためには、さらに臨床例を重ねるとともに、煩雑であっても動物実験を行なって抗生物質の尿中への排泄の分腎的関連性を知る必要のあることを強調したい。

結 語

泌尿器科疾患では左右の腎機能に差があることが多い。このことを知るために尿管結石症患者5名で、cefsulodin 500 mg 静注40～70分後に両側尿管尿、静脈血を採取し、濃度を測定、比較した。結石側分腎濃度は166～754.3 $\mu\text{g/ml}$ 、健常側のそれは406.3～1970 $\mu\text{g/ml}$ であった。両者の分腎尿中濃度比は0.29～0.71であった。対血漿濃度比は結石側で10.2～58.0、健常側で24.3～118.7であった。当初予想されたごとく尿管結石症では左右の抗生物質の分腎尿中濃度には明らかな相違が認められた。

cefsulodin の濃度測定に御協力いただいた武田薬品工業KK、日本チバガイギーKKに感謝します。

文 献

- 1) Nomura, H., Fugono, T., Hitaka, T., Minami, I., Azuma, T., Morimoto, S. and Masuda, T.: Semisynthetic β -lactam antibiotics. VI. Sulfocephalosporins and their antipseudomonal activities. *J. Med. Chem.*, **17**: 1312～1315, 1974.
- 2) Nomura, H., Fugono, T., Hitaka, T., Minami, I., Azuma, T., Morimoto, S. and Masuda, T.: Semisynthetic β -lactam antibiotic. VII. New semisynthetic cephalosporins derived from α -sulfophenylacetic acid. *Heterocycles*, **2**: 67～72, 1974.
- 3) Nomura, H., Minami, I., Hitaka, T. and Fugono T.: Semisynthetic β -lactam antibiotics. VIII. Structure-activity relationships of α -sulfocephalosporins. *J. Antibiotics*, **29**: 928～936, 1976.
- 4) Tsuchiya, K., Kondo, M. and Nagatomo, H.: SCE-129, Antipseudomonal cephalosporins: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*, **13**: 137～145, 1978.
- 5) Tsuchiya, K. and Kondo, M.: Comparative *in vitro* activities of SCE-129, Sulbenicillin, Gentamicin and Dibekacin against *Pseudomonas*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.*, **13**: 536～539, 1978.
- 6) Mashimo, K., Taguchi, T., Nakano, Y., Yamamoto, T. and Yamaguchi, N.: Pharmacology of SCE-129, a new cephalosporin antibiotic, in human volunteers. *Current Chemoth.*, **11**: 841～842, 1978.
- 7) 土屋皖司・近藤正熙・永友寛司: Cefsulodin (SCE-129) の抗菌作用について. *Chemotherapy*, **27**: Suppl. 2, 12～41, 1979.
- 8) 畚野 剛・前田憲一: Cefsulodin (SEC-129) の体液内濃度測定法および Bioautograph 法について, **27**: Suppl. 2, 120～125, 1979.
- 9) 土屋皖司・近藤正熙・喜多八州男・永友寛司・野路友子・畚野 剛・水田栄治: Cefsulodin (SCE-129) のマウス, ラットおよびイヌにおける吸収, 排泄および体内分布について, **27**: Suppl. 2, 126～135, 1979.
- 10) 田口鉄男・中野陽典・軸屋絃蔵・真下啓明・国井乙彦・深谷一太・山口 登: Cefsulodin (SCE-129) 筋肉内投与臨床第一相試験. *Chemotherapy*, **27**: Suppl. 2, 136～145, 1979.
- 11) 藤井元広・中野 博・仁平寛巳・白石恒雄・畑地康助・中原 満: Cefsuodin (SCE-129) の基礎的および臨床的検討. *Chemotherapy*, **27**: Suppl. 2, 369～379, 1979.

(1980年11月1日受付)

—おことわり—

Table 1 の PSP 20' は PSP 15' に訂正いたします。