

尿管結石症患者における SCE-1365 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・岡部 達士郎・添田 朝樹
岡田 裕作・山内 民男・西淵 繁夫
谷口 隆信・大森 孝平・吉田 修SCE-1365 CONCENTRATION IN SPLIT URINE OF
PATIENTS WITH URETERAL STONETadao KIRIYAMA, Tatsushiro OKABE, Asaki SOEDA, Yusaku OKADA,
Tamio YAMAUCHI, Yasuki NISHIBUCHI, Takanobu TANIGUCHI,
Kohei OMORI 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 differs, concentrations of SCE-1365, a new synthesized cephalosporin, in split urine were measured 30 to 50 minutes following an intravenous bolus injection of 500 mg of SCE-1365 in five patients with unilateral ureteral stone. Urine of affected side was sampled from the ureter above the stone and urine of normal side through transurethral dwelt catheter during the operation. Urine and plasma samples were examined by agar-well plate method using *Proteus mirabilis* ATCC 21100 as test organism. The urinary concentrations on the affected side ranged from 202.7 to 4050 $\mu\text{g/ml}$, whereas the concentrations on the normal side from zero to 31.3 $\mu\text{g/ml}$. Ratios of urinary concentration of affected side to that of the normal side were 6.5 to infinity. Ratios of the urinary concentration to the plasma concentration was 12.3 to 700.9 on the affected side, whereas the ratios was zero to 1.9 on the normal side. In Case 5, two other samples of urine were collected from the affected side 10 and 20 minutes besides 50 minutes following the injection and showed level of zero and 0.4 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

緒 言

泌尿器科の上部尿路疾患では両腎の機能に差があり、したがって抗生物質の腎からの排泄動態にも両腎の間に差が存在すると想像される。このような仮定にたつて尿管結石症を対象に、前回²⁾は cefsulodin (CFS) を投与した後の分腎尿中の CFS 濃度を測定し、その成績を発表した。CFS 500 mg の静注後40～70分に採取した分腎尿の CFS 濃度比は0.29～0.71に分布し、明らかに結石が介在する側の尿中濃度の低いことが判明した²⁾。

今回は、同じセファロsporin系抗生物質に属する SCE-1365 500 mg を尿管結石症患者に投与し、術中に得た分腎尿の SCE-1365 濃度を測定した。その成績を述べる。

方 法

尿管切石術施行時に、麻酔導入後適当な時間に SCE-1365 500 mg を静注し、30～50分後に結石介在部より近位の尿管より結石側の分腎尿を採取した。同時に膀胱尿を経尿道的留置カテーテルより採取し、結石のない正常側の分腎尿とした。これらの採尿とほぼ

同時期に前腕皮静脈より採血した。

SCE-1365 の濃度の測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とした agar-well 法で行なった。標準曲線の作成には、血漿のためにコンセラを用い、尿のためにリン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を使用した。

対 象

1 側性の尿管結石症 5 例を対象とした。しかも体位の影響を除外する意味で、背臥位で尿管切石術の施行しうる位置に結石の存在するものを選んだ。以下に 5 症例を概略 (Table 1) する。

症例 1 : W.S. (97-803-075), 45歳, 主婦。

1979年 3 月頃より血尿を指摘されていたが放置していた。7 月頃より右側腹部痛をきたし、7 月 25 日当科を初診し、両腎結石、右尿管結石と診断された。12 月 17 日入院し、理学的検査および血液一般、血液凝固、生化学、血清、腎機能などの諸検査で異常を認めなかった。外来時検査でイオン化 Ca 2.32 mEq/l, PTH 0.78 ng/ml と軽度上昇が認められたため副甲状腺機能検査を施行した。無機リン 3.1 mg/dl, Ca 9.3 mg/dl, イオン化 Ca 2.01 mEq/l, PTH 0.25 ng/ml, カルチトニン 0.02 ng/ml, 尿中無機リン排泄量 629 mg/day, Ca 排泄量 629 mg/day, c-AMP 排泄量 3.03 μ mol/day, %TRP 78% といずれもほぼ正常範囲内にあり、副甲状腺機能亢進症は否定された。排泄性腎盂造影法 (IVP) では第 3 腰椎 (L₃) の横突起の高さで右側に結石陰影と C-grade の水腎症を認めた (Fig. 1)。1980年 1 月 22 日右尿管切石術を施行した。

症例 2 : K.Y. (89-443-019), 37歳, 主婦。

1980年 3 月ごろより左背部に鈍痛をきたし持続する。4 月 4 日同部に仙痛をきたし、当科を受診し、左尿管結石と診断された。5 月 8 日入院し、理学的検査および血液一般、血液凝固、血液ガス分析、血清、臨床化学、蛋白分画、副甲状腺機能、腎機能などの諸検査で異常を認めなかった。腹部単純撮影 (KUB) と (IVP) (Fig. 2) で L₃ の高さに 13×6 mm 大の結石陰影と A-grade の水腎症を認めた。5 月 27 日左尿管切石術を施行した。

症例 3 : K.K. (67-873-105), 27歳, 男子, 会社員。

1978年に 1 回、肉眼的血尿をみたことがある。1980年 1 月, 8 月に左腹部疼痛をきたし、9 月 9 日当科を初診して左尿管結石の診断を得た。10 月 16 日入院し、理学的検査および血液一般、血液凝固、生化学、血清、腎機能などの臨床検査では異常を指摘されなかった。%TRP は 68% であった。KUB で左仙腸関節上縁に 15×8 mm の結石陰影を認め、IVP (Fig. 3) で

左腎は D-grade の水腎症であった。10 月 28 日左尿管切石術を施行した。

症例 4 : T.S. (20-233-102) 40歳, 男子, 会社員。

1980年 3 月定期検診で血尿を指摘された。6 月に左側部仙痛をきたし、8 月 26 日当科を初診した。左尿管結石の診断を得て、12 月 1 日入院した。理学的検査および血液一般、血液凝固、臨床化学、蛋白分画、腎機能などの諸検査で異常所見はなかった。KUB および IVP (Fig. 4) で L₄ の高さの 7×6 mm の結石陰影と C-grade の水腎症が指摘された。12 月 12 日左尿管切石術を受けた。

症例 5 : K.N. (07-963-063), 30歳, 主婦。

1980年 5 月, 突然右側腹部仙痛をきたし、悪心・嘔吐を伴った。肉眼的血尿には気付いていない。5 月 9 日当科外来を受診し、膀胱近接部の右尿管結石の診断を得、自然排出を期待して、約 7 カ月間外来で薬物療法を受けてきた。結石の下降をみないため、1981年 2 月 9 日入院し、2 月 20 日右尿管切石術を受けた。

入院時理学的検査、血液一般、血液凝固、臨床化学、腎機能などの諸検査で著変をみなかった。尿中クレアチニン排泄量 1.0 g/day, 尿中尿酸排泄量 0.4 g/day, 尿中 Ca 排泄量 0.2 g/day といずれも正常値で、ただ尿中無機リン排泄量が 0.4 g/day (正常 0.5~2.0 g/day) とわずかに低値であった。

KUB で右尿管下部に 6×6 mm と 3×4 mm の 2 本の結石を認め、それより上部の中等度の拡張を認めた (Fig. 5)。

なお、本症例では下位の結石は尿管・膀胱移行部に介在し、上位の結石はこれよりも 5 cm ほど近位にあったため切石術に時間がかかり、尿、血液のサンプルの採取が 50 分後となった。

以上 5 症例は、BUN 値、血清クレアチニン値、Ccr 値でみるかぎりではいずれも総腎機能に異常は認められない。

成 績

SCE-1365 500 mg の静注から 3 サンプル採取までの時間は 30 分から 50 分であった。SCE-1365 の血漿濃度は 5.5 μ g/ml から 35.4 μ g/ml に及んでいる (Table 2)。結石側の尿中濃度は 202.7 μ g/ml から 4050 μ g/ml に分布している。一方健常側の尿中濃度は 0 μ g/ml から 31.3 μ g/ml と予想に反する結果であった (Table 2)。

結石側の尿中濃度と健常側のそれとを比較した SCE-1365 の分腎尿中濃度比でみる (Table 2, Fig. 6) と、6.5 から無限大となる。結石側の尿中濃度と健常

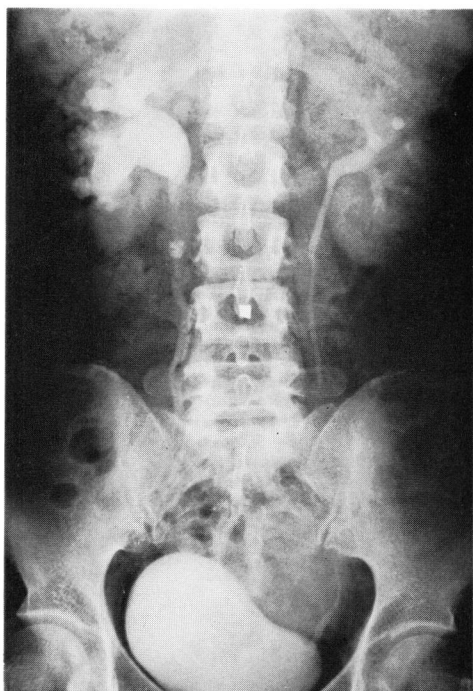


Fig. 1. Case 1. Excretory urogram showing right ureteral stone at the level of L₃ associated with moderate hydronephrosis.

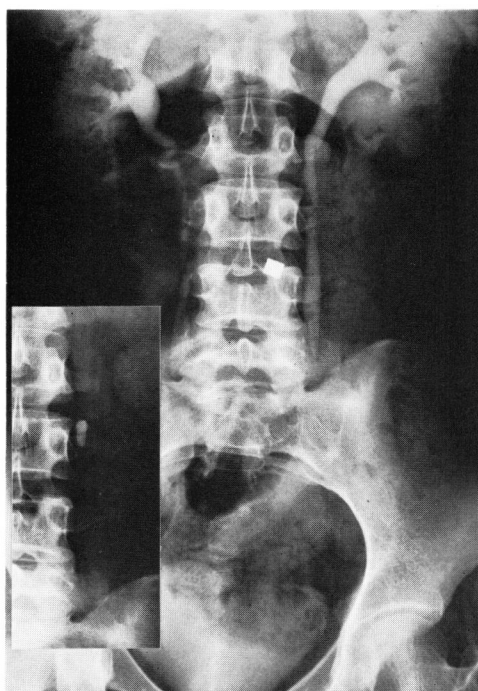


Fig. 2. Case 2. Calciferous shadow is noted at the level of L₃ on left side on KUB. IVP shows slight dilatation of the pelvis and ureter above the stone.

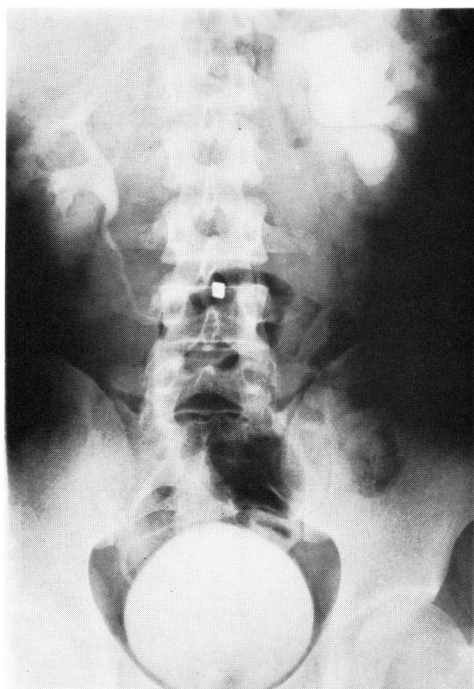


Fig. 3. Case 3. IVP showing stone on upper margin of the left ilio-sacral joint and advanced hydronephrosis.



Fig. 4. Case 4. IVP showing stone at the level of L₄ and moderate dilatation of duplicated collecting system on left side.

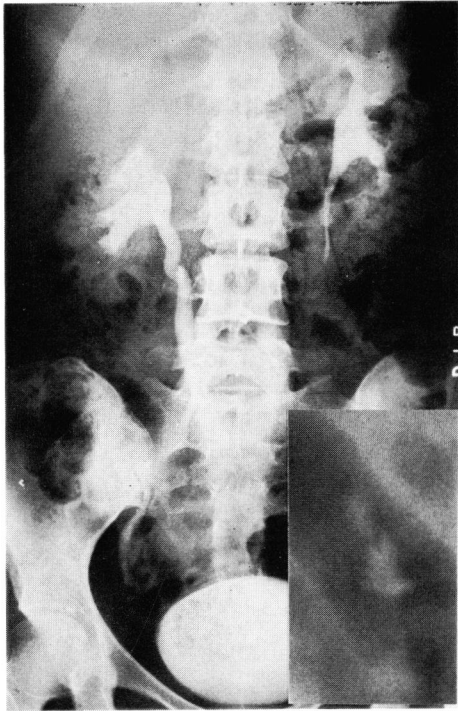


Fig. 5. Case 5. KUB and IVP showing two stones in the pelvic portion of right ureter associated with A-grade hydronephrosis.

側のそれを血漿濃度に対する比でみると前者(12.3~700.9)が後者(0~1.9)より大きく、前回の結果と全く反対の成績で、予想を裏切った。これに対する唯一の説明は、健常側の腎からはほとんどすべてが排泄され、しかも血中に残っている抗生剤も点滴による利尿で稀釈されたと想像することである。これを証明するために、症例5ではSCE-1365 500 mgの静注後10分および20分にも膀胱尿の採取を行なった。この成績をTable 3に表示する。SCE-1365 500 mg静注後10分、20分、50分の尿中濃度は0 $\mu\text{g/ml}$ 、0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、5.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

考 察

SCE-1365 は、7 β -[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(2)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]ceph-3-em-4-carboxylic acid hemihydrochloride なる化学名を持つ cefem 系の合成セファロsporinである¹⁾。

SCE-1365 は、投与15~30分後に最高血漿中濃度を示し、静脈内投与によるイヌでの β -phase の生物学的血漿中濃度の半減期は35~40分である¹⁾。

SCE-1365 20 mg/kg の筋注後の組織内濃度は、腎でもっとも高く、動物の種によって異なるが15~30分

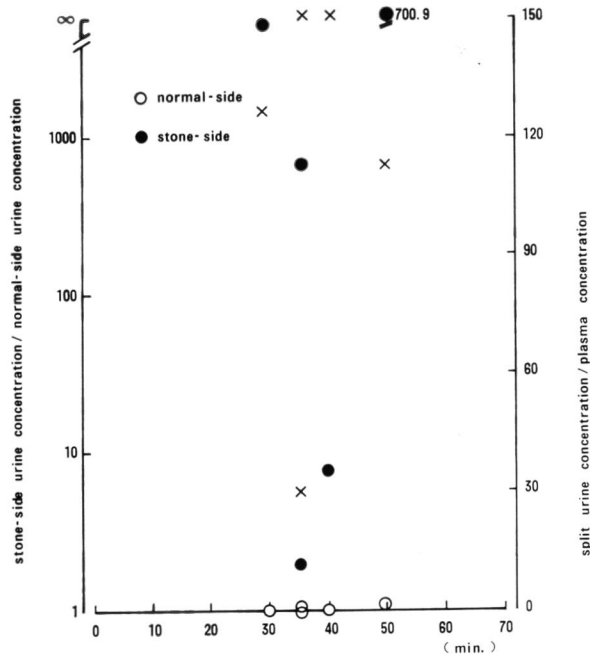


Fig. 6. Ratios of stone-side urine concentration to normal-side urine concentration (x) and to plasma concentration (●, ○) of SCE-1365 following a 500 mg i.v. bolus injection.

Table 1. Profiles of the patients with ureteral stone in whom measurement of SCE-1365 concentration of split urine was performed

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Sex	Woman	Woman	Man	Man	Woman
Age	45	37	27	40	30
BUN (mg/dl)	14	13	18	15	12
s-Cr† (mg/dl)	0.7	0.8	1.3	1.0	0.7
Cr (ml/min)	75.9	101.2	111.1	74.9	100.4
Stone					
Side	Rt	Rt	Lt	Lt	Rt
Size (mm)	9×8	13×6	15×8	7×6	6×7, 3×5
Level	L ₃	L ₃	Ilio-sacral joint	L ₄	Juxtavesical
IVP					
Rt	C*	A	Normal	Normal	A
Lt	Normal	Normal	D	C	Normal

* : A to D-grade hydronephrosis, †: creatinine

Table 2. SCE-1365 concentration 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 SCE-1365 (mg)	500	500	500	500	500
Interval between the injection and collection of samples (min.)	30	35	35	40	50
SCE-1365 concentration (μg/ml)					
Plasma	12	35.4	16.5	16.2	5.5
Stone-side urine	1788	4050	202.7	583	3855
Normal-side urine	1.4	trace	31.3	0	5.0
Stone* / Normal*	1277	∞	6.5	∞	771
Normal* / Plasma	0.1	0	1.9	0	0.9
Stone* / Plasma	149	114.4	12.3	36.0	700.9

* Normal- or stone-side urine

Table 3. Urinary concentrations on the normal side in Case 5

Following the injection	Concentration (μg/ml)
10 min.	0
20 min.	0.4
50 min.	5.0

で peak となり、その値は 60~280 μg/g である。体内で代謝を受けることなく、そのままの形で排泄され、その50~80%が24時間以内に、しかもその大部分が8時間以内に排泄される¹⁾。

臨床や1相試験で 1g または 2g 1時間点滴静注

における点滴終了時の血漿中濃度は、それぞれ 40.9 ± 1.9, 100.1 ± 5.2 μg/ml であり、6時間後には 1 μg/ml 以下となる。半減期は0.9~1.2時間である。ヒトにおいても SCE-1365 は代謝を受けることなく尿中に排泄され、24時間排泄率は80~90%であり、その大部分は6時間以内に排泄される¹⁾。

ヒトにおける SCE-1365 500mg 静注後の血中濃度や尿中濃度の変動に関する研究はなく、したがってその詳細は不明であるが、上述のイヌや臨床第1相試験の成績を勘案してみると Case 3, Case 4, と Case 5 にみられる 16.5 μg/ml, 16.2 μg/ml や 5.5 μg/ml は半減期を過ぎた値であると想像される。したがって半減期は35分以内と考えられかなり排泄が促進されてい

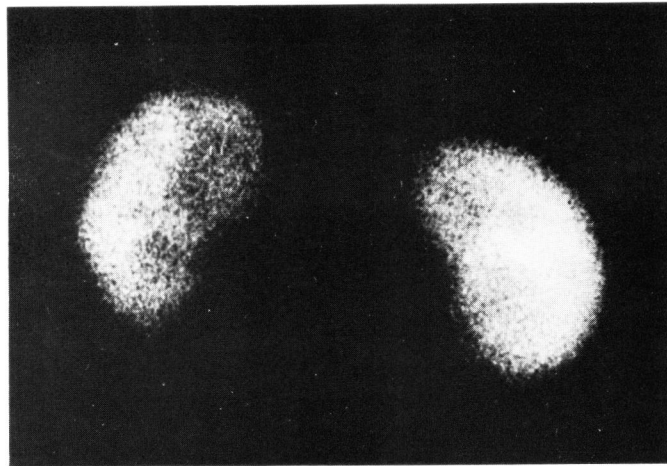


Fig. 7. Case 3. ^{99m}Tc -DMSA scintigram suggesting left advanced hydronephrosis. DMSA uptake rate is 32% on right side and 21% on left side.

る。しかし血漿濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以上であるにもかかわらず、健常側の分腎尿中濃度がきわめて低値であるのは理解に苦しむ。唯一の可能な解釈は麻酔と利尿により、抗生剤の排泄が促進され、しかも多尿のため希釈されているとすることである。Case 5 でこれを実証することを試みた。しかし結果は予想に反するものであった。左右の腎の尿中排泄量に差がないと仮説するためには尿量比が $800 \sim 10,000$ ときわめて多くなければならない。したがってこの仮説は成立しそうもなく、現在のところこの現象の説明は困難である。より明瞭にするためには分面的な尿中排泄量を測定すべきであった。偏腎性疾患の場合には、とくに1側性腎動脈狭窄症では疾患腎のネフロン当りの水分と Na の再吸収が亢進し、尿量の減少、チオ硫酸ソーダ・パラアミノ馬尿酸・尿素濃度が上昇し、Na 濃度が減少する³⁾。尿管結石のような1側性閉塞性腎疾患の病態生理が不明な現在、正常側の SCE-1365 濃度が低いという現象を一概に否定しえない。しかしその差があまりにもはげしいので当否をも含めて今後も検討していきたい。

Case 3 の ^{99m}Tc -DMSA 摂取率 (Fig. 7) は右32% 左21%と右腎の摂取率が亢進している。この時の分腎尿中濃度は右 $31.3 \mu\text{g/ml}$ 、左 $202.7 \mu\text{g/ml}$ である。Case 1 や Case 2 ではこの分腎尿中濃度差がさらに大きい。腎シンチグラフィーを施行していないので分腎機能差が不明であるが、水腎症の程度から考えると Case 3 以上の左右差があるとは考えにくい。いずれにせよ SCE-1365 と cefsulodin²⁾ は比較的類似の構

造式をもつ同じ cefem 系の抗生剤でありながら、尿管結石症患者に投与すると全く対照的な分腎尿中濃度比を示す。このことは、両者の抗菌スペクトルが全く異なることと相まってきわめて興味のあることである。

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、SCE-1365 500 mg 静注30~50分後に両側尿管尿、静脈血を採取し、濃度を測定し、比較した。結石側分腎尿中濃度は $202.7 \mu\text{g/ml}$ から $4050 \mu\text{g/ml}$ に、健常側のそれは $0 \mu\text{g/ml}$ から $31.3 \mu\text{g/ml}$ に分布した。対血漿濃度比は結石側で 12.3から700.9、健常側で0から1.9であった。症例5では静注後10分および20分にも健常側尿管尿を採取し、濃度を測定した結果はそれぞれ $0 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.4 \mu\text{g/ml}$ であった。

文 献

- 1) 武田薬品工業株式会社編：SCE-1365 参考資料。武田薬品工業、1979。
- 2) 桐山畜夫・林正健二・岡田裕作・堀井泰樹・西淵繁夫・吉田 修：尿管結石症患者における cefsulodin の分腎尿中濃度。泌尿紀要 27: 263~268, 1981。
- 3) 桐山畜夫：偏側性腎萎縮症に関する臨床的研究。第1編分腎機能検査法とこれによる疾患腎の水分代謝について。泌尿紀要 12: 1201~1230, 1966

(1981年2月13日受付)