

偏側閉塞腎尿中への Latamoxef 移行濃度に 関する臨床的検討

仙台社会保険病院泌尿器科（部長：加藤正和）

鈴木 康義, 伊藤 晋, 加藤 正和, 森田 昌良

東北大学泌尿器科（主任：折笠精一教授）

福士 泰夫, 豊田 精一, 加藤慎之介

及川 克彦, 折笠 精一

八戸市民病院泌尿器科（科長：真嶋 光）

真 嶋 光

CLINICAL STUDY CONCERNING OF LATAMOXEF CONCENTRATION IN THE OBSTRUCTED URINARY TRACT

Yasuyoshi Suzuki, Shin Itoh, Masakazu Katoh
and Masayoshi Morita

From the Department of Urology, Sendai Social Insurance Hospital

Yasuo Fukushi, Seiichi Toyota, Shinnosuke Katoh,
Katuhiko Oikawa and Seiichi Orikasa

From the Department of Urology, Tohoku University School of Medicine

Ko Majima

From the Department of Urology, Hachinohe City Hospital

Urinary LMOX concentration was studied in 18 patients with unilateral ureteral obstruction.

The concentration of LMOX in the urine from the mild obstructed kidney was 124 to 2,140 $\mu\text{g/ml}$ and 10 $\mu\text{g/ml}$ in the severely obstructed ones. The difference was probably due to the intensity and the duration of the obstruction. The patient with $^{99\text{m}}\text{Tc-DMSA}$ renal uptake of less than 3% also had a urinary LMOX concentration of less than 7 $\mu\text{g/ml}$.

The above results seem to show that 7 $\mu\text{g/ml}$ in urinary LMOX concentration is a significant figure for treatment of UTI. $^{99\text{m}}\text{Tc-DMSA}$ renal uptake and renal echogram were used to estimate the excretion rate of antibiotics into the urine.

(Acta Urol. Jpn. 36: 897-902, 1990)

Key words: Unilateral ureteral obstruction, Latamoxef, Urinary excretion, Urinary tract infection

緒 言

近年、種々の抗生物質の登場により尿路感染症の治療は一般に容易になってきた感があるが、尿路になんらかの通過障害があるいわゆる複雑性尿路感染症の治療は、非常に困難となることが多い。一般にその閉塞性腎盂腎炎の治療にはその閉塞の原因を除去するのが最善であるが、ただちにそれを行えないときは、急性増悪期の状態を脱却するために強力な化学療法を行わ

ざるをえない。しかしながら閉塞腎への薬剤の移行やその尿中排出濃度の報告は少なく、経験的投与法にたよっているのが現状である。そこでわれわれはセフェム系抗生物質である latamoxef (LMOX) を投与した際、閉塞腎からどの程度薬剤が排泄しうるかを閉塞腎のレントゲン造影能、腎シンチグラム、腎エコー像などとの関係につき検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象：対象となった症例は、閉塞原因が明らかで、偏側の閉塞腎は静脈性腎盂造影にて中等度以上の水腎症を呈し、対側腎は正常で総腎機能も異常がなく、また急性炎症の併発もないものとした。Table 1 は18例の内訳で男子12例、女子6例、年齢は18歳から77歳、疾患別では尿管結石症が12例と最も多い。次いで先天性水腎症と腫瘍による閉塞例がそれぞれ3例ずつである。

2. 方法：LMOX 2g を生食 100 ml にといて、30分かけて点滴静注した。一定時間経過後に22Gの造影針で経皮的に患側腎を穿刺して尿を採取、また同時に採血と正常腎尿も留置しておいた Foley catheter

Table 1. 18症例の内訳

No	年齢	性別	閉塞の原因
1.	52	男	左先天性水腎症
2.	54	男	右先天性水腎症
3.	71	女	右先天性水腎症
4.	17	男	右尿管結石
5.	52	男	右尿管結石
6.	34	男	左尿管結石
7.	53	女	左尿管結石
8.	66	男	右尿管結石
9.	70	女	右尿管結石
10.	22	女	右尿管結石
11.	64	女	右尿管結石
12.	21	男	右尿管結石
13.	56	男	右尿管結石
14.	52	男	右尿管結石
15.	64	男	左尿管結石
16.	38	女	直腸癌による水腎症
17.	46	男	直腸癌による水腎症
18.	77	男	右尿管腫瘍

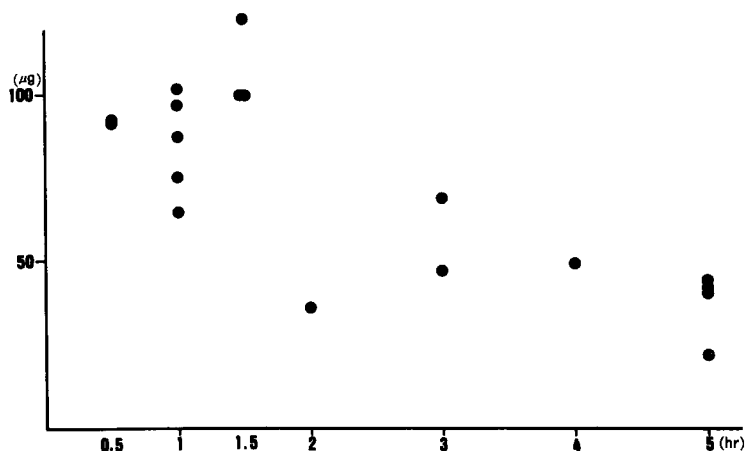


Fig. 1. LMOX の血中濃度の変化

より採取し、シオノギ製造部第5試製部門で、LMOX 濃度測定をおこなった。またこの経皮的腎穿刺はすべて診断ないし治療目的のために行った。なお、患側腎尿が膀胱へわずかとはいえ流入していると考えられるが、これは無視した。腎シンチは ^{99m}Tc -DMSA で測定し、腎エコーは TOSHIBA-SONOLAYER-V SSA-90A で観察した。

結 果

1) 18例のそれぞれの原因疾患、投与後血清、尿採取までの時間、LMOX の血清濃度、正常腎尿と患側腎尿の濃度、そして正常腎尿濃度で患側腎尿濃度を除した比率（以下、対正常腎尿濃度比）を示した（Table 2）。血中濃度変化は Fig. 1 のごとくに時間的推移を示した。正常腎尿濃度と時間との関係はばらつきが大きい。3時間で878、5時間で307、396 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した3例を除き、すべて1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の高濃度を示した。患側腎尿濃度は結石による水腎症例は12例全例が124 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から2,140 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的高濃度であったのに比べ、先天性水腎症の3例中2例、腫瘍による水腎症の3例中2例が10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった（Table 2, Fig. 2）。

つぎに患側腎の対正常腎尿濃度比をみると結石症例は12例中1例が3.8%と低値であったが、先天性水腎症は3例中2例、腫瘍による水腎症も3例中2例が1.4%以下であった（Table 2, Fig. 3）。

2) 腎シンチとの比較：9例において腎シンチとLMOX 濃度測定をし、Table 3 はその値を示す。患側腎の DMSA 摂取率が3%以下の症例7, 8, 9の3例は、すべてLMOX の患側腎尿濃度も7 $\mu\text{g}/$

Table 2. LMOX の血清, 正常腎尿, 患側腎尿の濃度

	原因疾患	時間	血 清 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	正常腎尿 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	患側腎尿 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	対正常比 (%)
1.	先天性	0.5	91.9	2400	7.7	0.3
2.	先天性	2	37.1	1880	357	19
3.	先天性	5	43.8	1700	7.9	0.5
4.	結 石	1	65.7	2480	1810	73
5.	結 石	1	102	2020	918	45
6.	結 石	1	97	2080	732	35
7.	結 石	1	75.8	3270	124	3.8
8.	結 石	1.5	100	3250	1080	33
9.	結 石	1.5	100	5660	2140	38
10.	結 石	1.5	127	1450	414	29
11.	結 石	3	69.7	4550	1330	30
12.	結 石	3	46.8	878	434	49
13.	結 石	4	48.3	2340	419	18
14.	結 石	5	21	396	213	54
15.	結 石	5	41.3	1990	1850	99
16.	腫 瘍	0.5	92.6	1446	298	20
17.	腫 瘍	1	86.9	3660	7.3	0.2
18.	腫 瘍	5	41.9	307	4.3	1.4

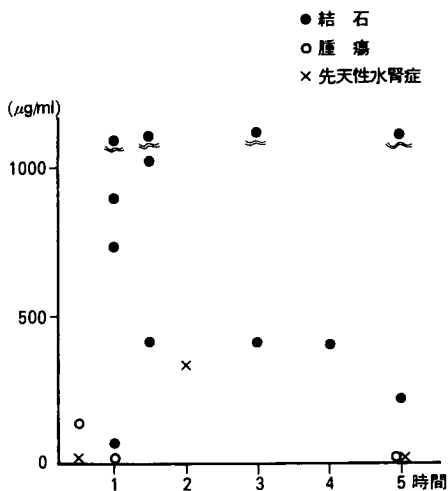


Fig. 2. 疾患別の患側腎尿の LMOX 濃度

ml 台と低値であり, かつ尿濃度比も 1% 以下であった. 一方, DMSA 摂取率が 5% 以上ある症例は尿濃度も全例 213 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上みられ, かつ尿濃度比では 29% 以上であった. また, DMSA の患側の対正常腎摂取率比と尿濃度比との関係をみると摂取率が 3% 以上の症例では相関する傾向がみられるが, 摂取率が 3% 以下になると相関はみられない.

3) 静脈性腎造影能 (IVP) との比較: 18 例中患側腎尿濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の 4 症例は当然のことながらすべて無映腎であったが, 無映腎や水腎症が著明な

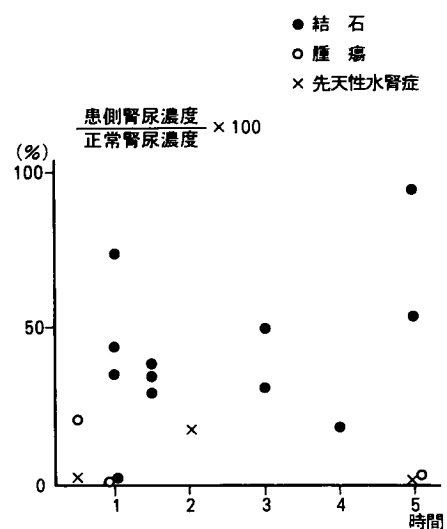


Fig. 3. 疾患別の対正常腎尿 LMOX 濃度比

ものでも LMOX の排泄は良好なものも多くみられた (Table 4).

4) 腎エコーとの比較: 患側腎尿濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の 4 症例はエコーでの最大厚部はすべて 10 mm 以下であった. エコーにて正常の厚さがみられたものは IVP で無映腎でも LMOX の排泄は良好であった. ただ症例 7 が唯一尿濃度比が 3.8% と低値であった (Table 4).

5) 同一症例の経時的尿中濃度の変化: 先天性水腎

Table 3. DMSA 摂取率と患側腎尿 LMOX 濃度の比較

原因疾患	DMSA 腎摂取率			時間 (hr)	LMOX 尿濃度 患側/正常 (%)
	正常腎 (%)	患側腎 (%)	患側/正常 (%)		
1. 結石	26.1	6.1	23.4	1	35
2. 結石	21.2	12.6	59.4	1	45
3. 結石	16.4	10.7	65	1.5	29
4. 結石	21.9	20.1	91.7	1.5	38
5. 結石	25.8	10.2	39.5	5	54
6. 結石	14.1	3.6	25.5	4	18
7. 腫瘍	27.1	1.1	4	1	0.2
8. 先天性	24.4	0	0	0.5	0.3
9. 先天性	17.4	2.2	12.6	5	0.5

Table 4. IVP, エコーと患側腎尿 LMOX 濃度の比較

	IVP	エコー	患側腎尿 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	対正常比 (%)
1.	NVK	5 mm	7.7	0.3
2.	著明	5 mm	357	19
3.	NVK	10mm	7.9	0.5
4.	NVK	正常厚	1810	73
5.	NVK	正常厚	918	45
6.	NVK	正常厚	732	35
7.	NVK	正常厚	124	3.8
8.	中等	正常厚	1080	33
9.	中等	正常厚	2140	38
10.	NVK	15mm	414	29
11.	NVK	正常厚	1330	30
12.	中等	正常厚	434	49
13.	著明	15mm	419	18
14.	中等	正常厚	213	54
15.	NVK	正常厚	1850	99
16.	NVK	正常厚	298	92.6
17.	NVK	10mm	7.3	6.2
18.	NVK	5 mm	4.3	1.4

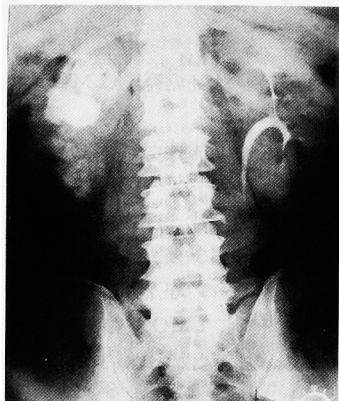


Fig. 4. 症例2の IVP

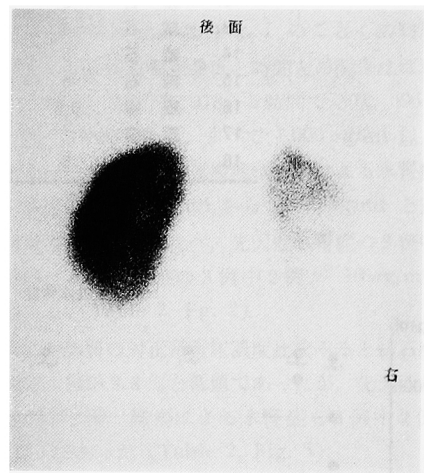


Fig. 5. 症例2の DMSA 腎シンチグラム

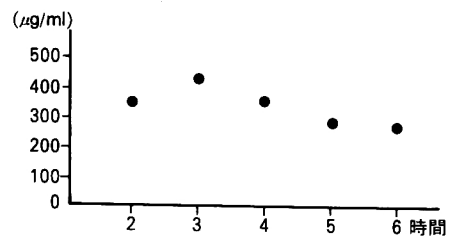


Fig. 6. 症例2の患側腎尿 LMOX の経時的変化

症の症例に経皮的に 6Fr の tube を挿入して tube を開放せず、経時的に尿中濃度を測定した。Fig. 4 は腎盂造影を、Fig. 5 はその DMSA 腎シンチを示し、Fig. 6 はその患側尿中濃度を毎時測定したもので Fig. 7 はそれを正常腎尿で除したものである。表 8 のごとく尿中濃度は閉塞していても濃度はどんどん高く蓄積してゆくものではなく、そのため濃度比は

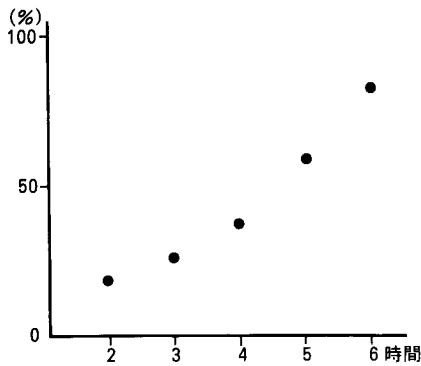


Fig. 7. 症例2の対正常腎尿 LMOX 濃度比の経時的变化

Fig. 7 のように正常腎尿濃度が減少してゆくために比率は上がってゆくのが観察された。

考 察

偏側水腎症における薬剤の排泄に関しては動物実験^{1,2)}や手術的^{3,4)}に尿を採取した報告もわずかにみられるが、経皮的腎穿刺により採尿し、その尿中排泄濃度と腎シンチ, IVP, エコー所見との関係を論じたものはない。

薬剤の血中濃度と尿中濃度は一般に時間とともに減少してゆくが、閉塞のある水腎での薬剤の動態は興味ある点である。同一症例で経時的に患腎尿を検討した結果は1例だけであるが Fig. 6 のごとく6時間ほぼ一定の薬剤濃度を示した。水腎においては、膀胱への流出の他に腎盂壁や尿管からの再吸収 (back flow)⁵⁾の程度が個々の症例により異なるので、1例のみの検討では、上記成績が何を意味するか不明である。

尿管結石による症例は全例 124 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるのに対して、患側腎尿濃度が 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下の症例は先天性水腎症と腫瘍による閉塞のそれぞれ3例中2例ずつであった。これは閉塞の期間の長さや閉塞の強さ、すなわち腎機能障害の程度に起因すると思われる。結石以外の疾患による水腎症への感染合併には注意を要すると思われる。

つぎに患腎尿が 10 $\mu\text{g/ml}$ という濃度に関して考えると LMOX の MIC では GNR はおおよそおさえられる。一方、角田¹⁾は家兎一側尿管不完全狭窄による実験的腎盂腎炎の実験より、治療効果を得るための尿中濃度は MIC の 6~10 倍が必要と報告していることより、LMOX の水腎尿中濃度は 7 $\mu\text{g/ml}$ ~10 $\mu\text{g/ml}$ 以上が要求されるのではないかと考えられる。

腎機能を DMSA 腎摂取率でみると、腎摂取率が

3%以下の3症例は、患側尿濃度も 7 $\mu\text{g/ml}$ 台ときわめて低い。一方、5%以上の摂取率があると患腎尿への排泄は充分であることより、DMSA 腎摂取率3%以上ある腎では LMOX 等セフェム系抗生剤の効果が十分期待できると思われた。

IVP 所見は腎機能の他に閉塞が急性に起こったものか慢性のものか、あるいは巨大な水腎など外的因子に影響されやすいので IVP だけでは薬剤の排泄の予想は無理と思われる。事実、今回検討した症例の大部分は非描出腎であったが、薬剤の排泄は症例により大きく異なった。

一方、エコーによる腎実質の測定では、最大厚が 10 mm 以下の症例5例中4例が 7 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったことより、エコーは患側腎尿への薬剤の排泄をある程度予想できるものと思われた。

以上より腎機能が高度障害されている水腎では抗菌薬の治療に抵抗するのが予想されるが、腎機能がある程度保持されている水腎では予想以上に薬剤の排泄が充分なことが判明した。このことは熊沢⁶⁾、角田¹⁾からも、基礎疾患を有する尿路感染症に対する化学療法の意義につき検討し、基礎疾患の有無は化学療法の真の効果にあまり影響を与えないと報告し、今回のわれわれの腎機能そのものに治療効果が左右されるという成績と同様な結果を得た。臨床的には感染水腎症の治療方針の決定に IVP 所見はあてにならず、腎シンチグラムあるいはエコーにて腎機能を予測するのがよいと思われた。

結 語

1) 18症例の閉塞腎尿、対側正常腎尿、血清中の LMOX 濃度を測定した。(尿管結石症12, 先天性水腎症3, 腫瘍による閉塞3)

2) LMOX 尿中排出濃度の予想は、DMSA 腎摂取率、腎エコーが有効であり、DMSA 腎摂取率が3%以下、腎エコーで最大腎実質厚 10 mm 以下の水腎尿中 LMOX 濃度は 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。IVP 所見による LMOX 尿中濃度の予測は不可能であった。

文 献

- 1) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究. 泌尿紀要 19: 931-962, 1973
- 2) 金田州弘・片腎障害時における Gentamicin の腎毒性に関する実験的研究. 泌尿紀要 28: 1467-1480, 1982
- 3) Bagley DH, Siegel NJ and McGuire E: Gentamicin concentration in the obstructed

urinary tract. J Urol **128**: 657-659, 1982

- 4) 山崎義久, 有馬公伸, 小川兵衛, 堀 夏樹, 木下修隆, 加藤雅史, 栃木宏水, 多田 茂: 偏側閉塞腎尿アミカシン移行濃度. 泌尿紀要 **30**: 1127-1134, 1984
- 5) 日時利林也: 実験的水腎の走査電子顕微鏡による

観察. 日泌尿会誌 **71**: 1489, 1980

- 6) 熊沢浄一: 基礎疾患を伴う実験的腎盂腎炎に対する化学療法. 西日泌尿 **33**: 183-189, 1971

(Received on September 11, 1989)
(Accepted on April 24, 1990)