

第 14 回日本化学療法学会総会シンポジウム・カスガマイシンの基礎と臨床

Kasugamycin の 吸 収 及 び 排 泄

西 浦 常 雄

東京大学泌尿器科

協同研究者 横山 繁・山本隆司・寺脇良郎・田原達雄
足立卓三・島野栄一郎・細井康男・宮村隆三

私共の分担は Kasugamycin の吸収及び排泄についてであるが、各種投与方法における血中及び尿中濃度を、臨床的に検討した結果を中心にして述べたい。その他の体液中の濃度に関しては、各科領域の御研究を伺いたいと思う。

吸収排泄に関してはすでに優秀な研究があるので、これらも私どもの結果とともに供覧したい。貴重なデータを提供して御協力を賜った各機関、各位に深く感謝する(表 1)。

Kasugamycin の活性は、検定培地によつて著しく相違するので、なるべく均一な正確な結果をえるために、今回の私どもの検討においても、また慈大上田内科以外の各機関でも、Kasugamycin の定量はすべて微化研の竹内博士にお願いして行なわれたものである。試験菌は *Pseudomonas fluorescens* 標準株で、ブドウ糖加ペプト

ン寒天を培地として、disk 法で行なわれ、100 mcg/ml 以下の濃度では *Piricularia oryzae* で、青稲煮出し汁寒天を用い、cup 法で行なわれておる。

I 筋 注

(1) 塩酸塩 1g (表 2, 図 1)

当初の製剤は塩酸塩であつたが、塩酸塩 1g を 3 名に筋注した平均は、1 時間で血中濃度は 31.2 mcg/ml と peak に達し、6 時間では 15.6 以下となり、12 時間ではほとんど認められなくなる。この値は早期の微量定量法の不十分な頃のものであるが、*Pseudomonas aerugi-*

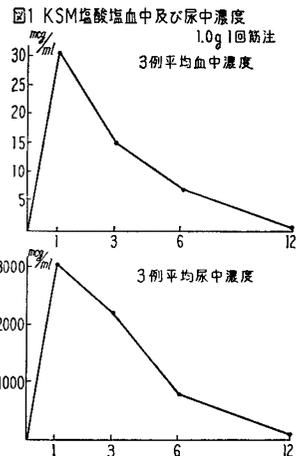


表 1 研究協力機関

- 微生物化学研究所
- 国立東京第一病院泌尿器科
- 慈恵医大上田内科
- 東大伝研内科
- 関東通信病院耳鼻科
- 都立駒込病院泌尿器科
- 東京共済病院泌尿器科
- 都立交通局病院泌尿器科

表 2 KSM 塩酸塩血中及び尿中排泄濃度 1.0g 1回筋注

	症 例	年 齢	性 別	KSM 濃 度 mcg/ml					回 収 率 (%)
				前	1 時 間	3	6	12	
血 中 濃 度	S. N.	29	♂	0	31.2	15.6	<15.6	<15.6	
	I. K.	27	♂	0	31.2	15.6	<15.6	<15.6	
	O. S.	23	♂	0	31.2	15.6	15.6		
	平 均	26		0	31.2	15.6	<15.6	—	
尿 中 濃 度	S. N.	29	♂	0	4,160	4,000	1,440	39	77.3
	I. K.	27	♂	0	3,040	2,000	660	82	71.0
	O. S.	23	♂	0	1,968	1,028	460	177	62.4
	平 均	26		0	3,056	2,343	853	99	70.2

mesa に対する Kasugamycin の MIC が 25~50 mcg/ml であることが多いことから考えると、十分な血中濃度とは言えないようである。

これに対し尿中濃度は1時間までの平均濃度が 4,000 mcg/ml 以上に達するものがあり、6時間まででも最低 460 がえられ、6~12 時間の平均濃度でも平均 99 mcg/ml という値がえられておる。12 時間の尿中回収率は 70% と、Kasugamycin がほとんど腎から割合速やかに排泄されることが示されておる。なお尿中濃度は、各採尿時間間に排泄された尿中の平均濃度であるので、採尿間隔の長い場合には、その期間の初期と末期では、その瞬間の尿中濃度が相当相違することになる。いろいろのデータで採尿間隔がまちまちであるので、この点を考慮して検討されたい。

(2) 硫酸塩 1g (表 3, 図 2)

最近の製剤はすべて硫酸塩となつておるが、硫酸塩 1g の筋注では、3名の平均で、1時間で血中濃度は

53.3 mcg/ml と peak に達し、塩酸塩よりは多少高い値がえられたが、3時間ですでに 40 以下に下降し、12 時間ではまったく認められなくなつておる。東一泌尿器科

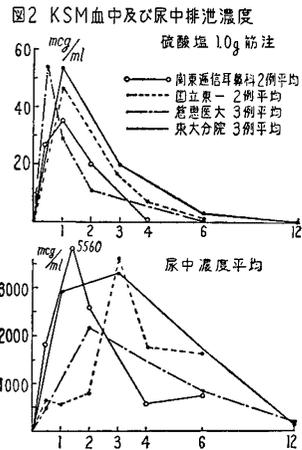


表 3 KSM 血中及び尿中排泄濃度 硫酸塩 1.0g 筋注

症例	年齢	性別	KSM 血中濃度 mcg/ml								
			前	30分	1時間	2	3	4	6	12	
1	—	—	0	—	20	24	21	11	6	—	国立東京 第一病院
2	—	—	0	92.5	67.5	37.5	12.5	6	0	—	
平均	—	—	0	—	46.8	30.6	16.6	8.5	3	—	
TW	50	♀	0	67.5	27.8	11.3	—	<10	0	—	慈恵医大 上田内科
FM	33	♂	0	51.8	32.6	12.5	—	<10	0	—	
KI	28	♂	0	40.2	25.3	10.7	—	<10	0	—	
平均	—	—	0	53.2	28.6	11.5	—	<10	0	—	
TU	28	♂	0	—	40	—	<40	—	<40	0	東大分院
MT	38	♂	0	—	64	—	<40	—	<40	0	
HS	29	♂	0	—	56	—	<40	—	<40	0	
平均	—	—	0	—	53.3	—	<40	—	<40	0	

症例	年齢	性別	KSM 尿中濃度 mcg/ml								回収率 (%)	
			前	30分	1時間	2	3	4	6	12		
1	—	—	0	—	280	976	3,440	620	1,680	—	71.5	国立東京 第一病院
2	—	—	0	1,004	816	576	4,000	2,800	1,420	—	81.3	
平均	—	—	0	642	548	776	3,720	1,710	1,550	—	76.4	
TW	50	♀	0	—	—	1,051	—	1,215	856	291	64.6	慈恵医大 上田内科
FM	33	♂	0	—	—	2,529	—	1,536	720	145	64.1	
KI	28	♂	0	—	—	3,012	—	1,730	680	180	71.3	
平均	—	—	0	—	—	2,197	—	1,494	752	205	66.7	
TU	28	♂	0	—	2,000	—	2,800	—	1,600	400	64.6	東大分院
MT	38	♂	0	—	4,200	—	5,400	—	1,260	0	103.4	
HS	29	♂	0	—	1,600	—	1,900	—	2,400	160	54.3	
平均	—	—	0	—	2,933	—	3,367	—	1,753	187	74.1	

表4 KSM 血中及び尿中排泄濃度 0.5g 1回筋注 (国立東京第1病院)

	症例	年齢	性別	KSM 濃 度 mcg/ml							回収率 (%)
				前	30分	1時間	2	3	4	6	
血中濃度	1	49	♂	0	23.0	25.0	15.0	7.0	4.0	0	
	2	22	♀	0	30.0	28.0	16.0	5.5	4.0	0	
	3	23	♀	0	30.0	43.0	24.5	0	0	0	
	4	20	♀	0	30.0	20.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
	平均	46		0	28.3	29.0	16.4	5.6	4.5	2.5	
尿中濃度	1	49	♂	0	280	405	880	720	456	320	74.0
	2	22	♀	0	1,920	4,320	4,896	3,072	1,152	556	61.7
	3	23	♀	0	5,600	7,200	2,784	2,104	768	672	72.4
	4	20	♀	0	1,104	1,600	928	528	912	712	68.8
	平均	36		0	2,226	3,382	2,372	1,606	822	565	69.2

や関通耳鼻科の成績ではこれより多少低いと同様な傾向が認められておる。慈大内科や東一の検討では peak が 30 分附近にあるように示されておる。

これに対し、尿中濃度は 1 時間までに約 3,000 mcg/ml, 1~3 時間 3,367, 4~6 時間 1,753 と高濃度で、6 時間以後は急激に低下するといえ 6~12 時間の平均で 187 mcg/ml という値がえられておる。各機関の尿中濃度の成績が著しく乱れているようにみられるが、これは採尿時間、間隔の相違によるものであつて、全体的には大差のないものと考えておる。尿中回収率はいずれも大体 12 時間で 70% 前後がえられておる。

以上の成績と *Pseudomonas* に対する抗菌力とを考慮合せてみると、少くとも 1g の筋注では血中濃度による効果は期待しにくいということになる。これに反して尿中の活性 Kasugamycin の濃度は極めて高く、略々 12 時間は MIC 以上の濃度が保たれていることで明かである。従つて尿路感染症に対して尿中に排泄される活性 Kasugamycin の尿路病巣に対する効果を期待するという方向で、臨床治験が行なわれているわけである。

このように尿中濃度に主点を置いて考えてみると、1g 筋注では尿中濃度が多すぎるのではないかとと思われる。

(3) 硫酸塩 0.5g (表 4, 図 3)

0.5g 1 回筋注では、血中濃度は 4 例の平均で、30 分 28, 1 時間 29, 2 時間では 16.4 mcg/ml と低下するが、尿中濃度は 30 分から 1 時間までの尿が最高で 3,382, 4 時間から 6 時間までが 565 mcg/ml と十分な濃度がえられておる。6 時間までの尿中回収率は 69.2% である。

(4) 硫酸塩 0.5g 連続 (表 5, 図 4)

0.5g を 12 時間間隔で 2 回筋注した場合では、第 1 回注射後 11 時間目から 12 時間目までの 1 時間の尿中に活性 Kasugamycin の認められたものは 5 例中わずか

図3 KSM血中及び尿中濃度 0.5g 1回筋注

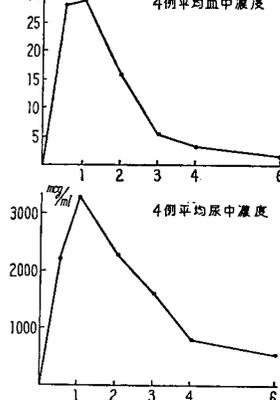
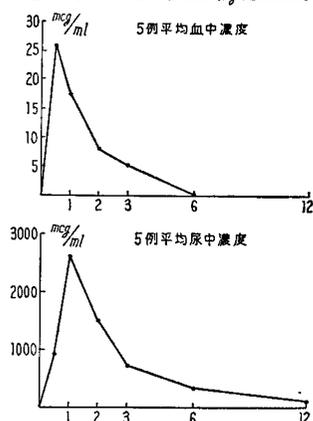


図4 KSM血中及び尿中濃度 0.5g 2回筋注後



1名で、60 mcg/ml がえられたにすぎない。第 2 回目の 0.5g 筋注後の血中および尿中濃度は、0.5g 1 回筋注法の前の図 3 と同様な傾向を示しておるが、一般に低めの値となつておる。

表5 KSM 血中及び尿中排泄濃度 0.5g 第2回筋注後

症例	年齢	性別	KSM 濃 度 mcg/ml								回収率 (%)
			前	30分	1時間	2	3	6	12		
血中濃度	43	♂	0	23.00	17.50	7.75	6.26	0	0		
	32	♀	0	27.75	14.00	6.25	—	0	0		
	31	♂	0	—	19.50	10.75	4.50	0	0		
	30	♂	0	33.80	20.80	11.75	5.75	0	0		
	41	♂	0	22.50	15.50	7.25	3.75	0	0		
	平均	35		0	26.30	17.50	8.75	5.10	0		0
尿中濃度	43	♂	0	982	3,912	2,820	1,730	464	70	63.7	
	32	♀	60	1,088	2,384	1,256	636	336	120	67.3	
	31	♂	0	—	1,520	520	624	232	100	79.7	
	30	♂	0	1,120	3,456	970	280	284	92	76.7	
	41	♂	0	600	1,824	1,784	580	370	46	64.7	
	平均	35		12	948	2,619	1,467	770	337	86	70.4

表6 KSM 血中及び尿中排泄濃度 0.25g 1回筋注

症例	年齢	性別	KSM 濃 度 mcg/ml								回収率 (%)
			前	30分	1時間	2	3	6	12		
血中濃度	22	♂	0	17.50	16.00	—	6.25	0	0		
	20	♂	0	17.25	11.00	6.75	2.80	0	0		
	23	♂	0	9.50	13.75	6.75	4.00	0	0		
	23	♂	0	14.50	13.50	9.50	5.25	0	0		
	21	♂	0	16.00	12.50	6.50	4.75	0	0		
	平均	22		0	15.00	13.40	7.30	4.60	0		0
尿中濃度	22	♂	0	1,520	1,780	1,060	920	210	0	97.2	
	20	♂	0	960	1,612	2,064	1,248	488	80	95.3	
	23	♂	0	1,152	2,880	1,150	1,040	440	0	88.9	
	23	♂	0	1,395	3,440	2,160	1,040	142	0	90.3	
	21	♂	0	423	928	360	127	65	0	92.0	
	平均	22		0	1,090	2,128	1,358	875	269	16	92.8

図5 KSM血中及び尿中濃度0.25g1回筋注

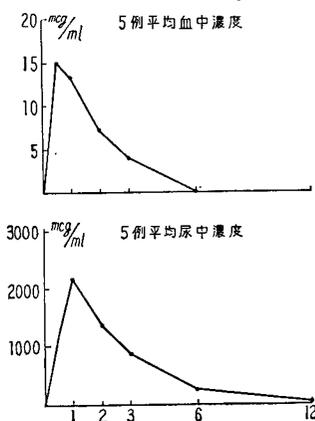
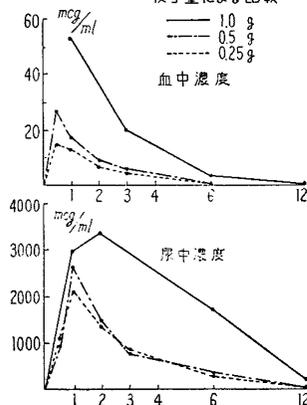


図6 KSM硫酸塩血中及び尿中排泄濃度投与量による比較



(5) 硫酸塩 0.25 g (表 6, 図 5)

さらに量を少なくして, 0.25 g 1回筋注について検討してみると, 血中濃度はさらに低下し, 5名の平均では注射後 30 分の peak で 15 mcg/ml を示したにすぎず, 6 時間では完全に消失している。しかし尿中濃度は, 0.5 g 筋注時とあまり変わらず, 注射後 6 時間でなお MIC 以上の尿中濃度がみられる。尿中回収率は極めてよく, 平均 92.8% が記録されておる。

(6) 筋注のまとめ (図 6)

以上の成績をまとめてみる。Kasugamycin 硫酸塩を筋注すると, 血中濃度は 30 分から 1 時間の間に最高値に達し, 以後急激に下降する。Kasugamycin の *Pseudomonas* に対する抗菌力から, 一応 50 mcg/ml 以上を有効血中濃度とすると, 筋注によって有効血中濃度に達するのは, 1回 1g 以上を筋注した場合で, しかも 1g 筋注では有効血中濃度はほぼ 1 時間前後しか保たれないということになる。

これに対し, Kasugamycin の尿中回収率は極めてよく, 6 時間で 60~100% がえられる。尿中活性 Kasugamycin は 1~2 時間で最高値に達し, 3,000 mcg/ml を示すものも少なくなく, 1g 筋注では 12 時間近く有効尿中濃度を保つ。0.5 g 筋注と 0.25 g 筋注では尿中濃度は大差がなく, 0.25 g でもほぼ 6 時間は有効尿中濃度を保つておる。

従つて尿中有効濃度という観点からは, 0.25 g を 6 時間ごとに筋注, あるいは 1g を 12 時間ごとに筋注すべきだということになる。

II 静注

静注は東一泌尿器科の成績だけである (表 7, 図 7)。1g 静注後 15 分で血中濃度は 94 と急速に peak に達し, 30 分で 56, 1 時間 36.5, 3 時間では 5 mcg/ml と

下降する。

尿中濃度も 15 分から 30 分で急激に上昇し, 4,000 mcg/ml 以上を示すが, 以後徐々に下降し, 6 時間でなお有効尿中濃度が保たれておる。6 時間の回収率は 90% 前後となつておる。

III 経口投与

(1) 経口 1 回 (表 8, 図 8)

伝研内科で塩酸塩を最高 1 回 8 g まで経口投与された

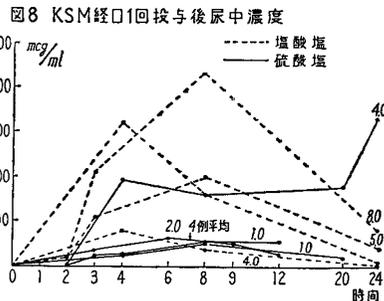
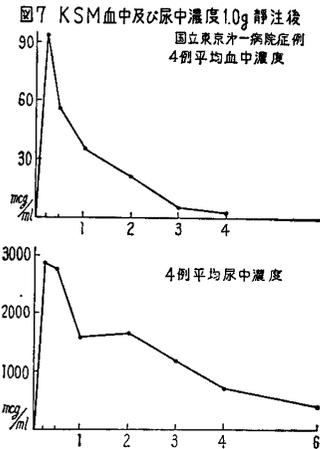


表 7 KSM 血中及び尿中排泄濃度 1.0g 静注後 (国立東京第一病院症例)

	症例	年齢	性別	KSM 濃度 mcg/ml								回収率 (%)	
				前	15分	30分	1時間	2	3	4	6	4時間	6時間
血中濃度	1	21	♂	0	94	83	40	30	<25	<25			
	2	28	♀	0	—	41.5	26.8	18.5	7.5	6.25			
	3	19	♀	0	—	45	33	11.5	4.5	2.5			
	4	21	♀	0	—	55	46	23	8.0	3.5			
	平均	22		0	94	56.1	36.5	20.8	5.0	3.08			
尿中回度	1	21	♂	0	1,670	1,120	880	730	605	502	—	79.1	
	2	28	♀	0	—	1,184	1,256	1,600	672	272	—	56.5	
	3	19	♀	0	—	4,360	2,200	2,712	2,400	1,240	430		91.8
	4	21	♀	0	—	4,288	2,064	1,984	1,468	1,078	416		88.6
	平均	22		0	2,876	2,738	1,600	1,757	1,286	773	423	67.8	90.2

表8 KSM 経口 1 回投与後血中及び尿中濃度

症例	投与量	KSM 血 中 濃 度 mcg/ml										
		1時間	2	3	4	8	12	20	24			
1	塩酸塩	2g	—	—	—	<15.6	<15.6	—	—	<15.6	東大伝研 内科	
2		3g	<40	<40	<40	—	<40	—	—	<40		
3		4g	—	—	—	<15.6	<15.6	—	—	<15.6		
4		5g	<40	<40	<40	—	0	—	—	0		
5		8g	<40	<40	<40	—	0	—	—	0		
6	硫酸塩	1g	—	—	—	0	0	—	0	0		
7		4g	—	0	—	0	0	0	0	0		
52♂	塩酸塩	1g	全 て 15.6 以 下									慈恵医大 上田内科
38♂		"										
34♂		"										

症例	投与量	KSM 尿 中 濃 度 mcg/ml											回収率 (%)	
		1	2	3	4	6	8	9	12	20	24			
1	塩酸塩	2	—	—	—	320	—	160	—	—	—	<10	2.6	東大伝 研内科
2		3	<40	<40	<40	—	—	<40	—	—	—	<40	—	
3		4	—	—	—	80	—	40	—	—	—	0	0.6	
4		5	<40	<40	104	—	—	200	—	—	—	40	2.4	
5		8	<40	<40	230	—	—	430	—	—	—	76	3.1	
6	硫酸塩	1	—	—	—	23.5	—	47.5	—	—	19	—	1.3	
7		4	—	2.5	—	194	—	160	—	—	195	330	4.3	
52♂	硫酸塩	1	—	0	—	20.6	20.6	48.2	—	52	—	—	3.8	慈 恵
41♂	塩酸塩	2	—	—	12.1	—	45	—	37	29	—	—	2.2	東大分院
30♂		2	—	—	70	—	66	—	45	23	—	—	2.2	
31♂		2	—	—	46	—	65	—	32	18	—	—	1.3	
28♀		2	—	—	0	—	0	—	40	32	—	—	0.7	
平均		—	—	—	32.0	—	44	—	38.5	25.5	—	—	1.6	

結果では、血中濃度はほとんどみるべきものがえられていない。しかし尿中には、回収率は低いとはいえ、5g以上の経口投与では4時間から8時間にわたって100mcg/ml以上の活性濃度がえられておる。塩酸塩と硫酸塩の両者の検討が行なわれている4gについて比較すると、硫酸塩は塩酸塩より有効濃度を保持する時間が長いように思われる。

硫酸塩1g内服時の尿中濃度は、伝研、慈大とも各1例ではあるが、大抵同様な数値を示し、4時間で20~25、8時間で47~48、12時間でも多分50mcg/ml近い濃度が保たれているものと推定される。一方4g以上の内服では軟便、下痢が副作用として認められておる。

このようなことから、私どもは1回服用量は2g程度が適当ではないかと考え、硫酸塩2gを4例に内服させた。多少のバラツキはあるが、平均値では服用後3時間

までの尿には32、6時間までは44、9時間で38.5、12時間目には25.5mcg/mlと、1g内服時を多少上廻る成績がえられた。

(2) 経口連続 (表9, 図9)

そこで硫酸塩1回2gを12時間ごとに内服した場合を5名について追跡してみた。所が、第2回目内服以後尿中濃度は上昇し、第3回内服後には100mcg/ml以上に達し、第4回内服後は多少低下するとはいえ、50mcg/ml以上の濃度を保つような結果がえられた。このような遅延した曲線がえられることは、Kasugamycinの吸収が相当下部の腸管で行なわれるのではないかとということにもなる。

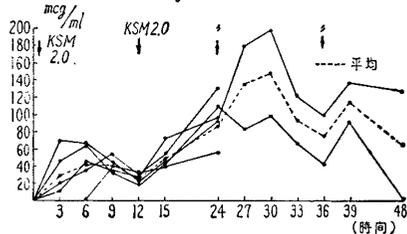
しかし、とにかく、Kasugamycinの尿中活性濃度による臨床効果を期待する場合には、硫酸塩1回2gを12時間ごとに内服するという投与方法も適当であろう

表9 KSM 硫酸塩 2.0g 毎 12 時間経口投与後の尿中濃度 mcg/ml

	KSM 尿 中 濃 度												回 収 率
	3 時間	6	9	12	15	24	27	30	33	36	39	48	
41 ♂	12.1	45.0	37.0	29.0	74.0	96.0	—	—	—	—	—	—	2.2%
30 ♂	70	66	45	23	35	92	179	197	120	99	136	126	3.4
31 ♂	46	65	32	18	43	109	82	98	66	42	90	0	1.6
28 ♀	0	0	40	32	40	56	—	—	—	—	—	—	0.7
25 ♀	20	37	54	30	54	130	—	—	—	—	—	—	1.9
平均	29.6	42.6	41.6	26.2	49.2	86.6	135.0	147.5	93.0	75.0	113.0	63.0	2.0

↑ KSM
2.0 per os

図9 KSM硫酸塩2.0g毎12時間経口投与後の尿中濃度



ということになる。

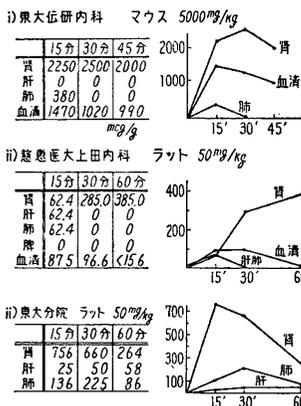
IV 硫酸塩筋注後の臓器内分布

3匹宛3群の rat で行なつた成績(図 10)では、腎に

表 10 KSM 筋注後腎組織内濃度 (臨床症例)

症 例	投与量	測定部位	濃度 mcg/g	時間	
47 歳 ♂ 右腎結核	1.0	腎	56 mcg/g	60分	国立東京第一病院
50 歳 ♀ 左腎結核	1.0	腎 血 清 腎 盂 尿	100.8 mcg/g 26.5 mcg/ml 740 "	60分	
21 歳 ♂ 右腎結核	1.0	腎 1)	17.3 mcg/g	40分	東大分院
		腎 2)	16.6 "	40分	
		血 清	25 mcg/ml	30分	
		腎 盂 尿	27 "	40分	
腎 盂 尿	800 "	"	"		
32 歳 ♂ 右腎盂腎炎	1.0	腎(皮 質 髓 質)	48 mcg/g 88 "	60分	東大分院
31 歳 ♂ 右腎結石	1.0	腎(皮 質 髓 質)	0 mcg/g 0 "	60分	
35 歳 ♂ 左腎結核	1.0	腎(病 巣 空 洞 正 常 正 常)	<6.25 mcg/g " " "	60分	
		血 清	32 mcg/ml		
		腎 盂 尿	80 "		

図10 KSM筋注後臓器内濃度分布
1) 動物実験



著明に分布し、これよりずつと低い値でも肺、肝にも分布していることがわかる。各臓器の成績とは多少の相違があるが、いずれにしても腎の濃度は著明である。

臨床例の摘除病腎で検討した成績(表 10)であるが、何分病腎で腎実質が相当に破壊されたものであつたので十分な結果がえられていない。東一泌尿器科の成績から考え合せると、健腎では腎盂尿、腎髓質、腎皮質、血清という順に Kasugamycin の濃度が低くなるものと思われる、1g 筋注1時間後には 50~100 mcg/ml 程度の腎実質濃度がえられるものと思われる。

V 腎機能障害例についての検討

(1) 塩酸塩1回筋注(表 11, 図 11)

まず5例に対し塩酸塩1g 1回筋注時を健康者と比較してみると、血中濃度の peak は高くなり、そのまま遷延する。これに反し、尿中濃度の peak は遅れ、割合長く尿中に排泄される傾向が認められる。

(2) 硫酸塩1回筋注(表 12, 図 12)

6例に対して硫酸塩1g 1回筋注時の成績もまったく同様な傾向を示しておる。

表 11 腎機能低下患者の KSM 血中及び尿中濃度 塩酸塩 1.0g 1 回筋注
i) 腎機能低下患者

	症 例	年齢	性別	KSM 濃 度 mcg/ml					回収率 (%)
				前	1 時間	3	6	12	
血 中 濃 度	S. T.	67	♂	0	124.8	124.8	15.6	<15.6	
	K. M.	69	♂	0	31.2	31.2	<15.6	<15.6	
	S. I.	75	♂	0	124.8	62.4	31.2	<15.6	
	A. Y.	26	♂	0	62.5	<15.6	<15.6	<15.6	
	A. C.	29	♂	0	62.5	62.5	<15.6	<15.6	
	平均	53		0	60.1	59.3	<18.7	—	
尿 中 濃 度	S. T.	67	♂	0	0	620	860	260	73.7
	K. M.	69	♂	0	46	460	460	300	35.4
	S. I.	75	♂	0	0	1,560	2,560	980	53.5
	A. Y.	26	♂	0	27	1,640	960	190	94.6
	A. C.	29	♂	0	3,860	2,560	3,200	110	70.3
	平均	53		0	787	1,370	1,590	370	65.5

ii) 健康人

	症 例	年齢	性別	KSM 濃 度 mcg/ml					回収率 (%)
				前	1 時間	3	6	12	
血 中 濃 度	S. N.	29	♂	0	31.2	15.6	<15.6	15.6	
	I. K.	27	♂	0	31.2	15.6	<15.6	15.6	
	O. S.	23	♂	0	31.2	15.6	15.6	0	
	平均	26		0	31.2	15.6	<15.6	—	
尿 中 濃 度	S. N.	29	♂	0	4,160	4,000	1,440	39	77.3
	I. K.	27	♂	0	3,040	2,000	660	82	71.0
	O. S.	23	♂	0	1,968	1,028	460	177	62.4
	平均	26		0	3,056	2,343	853	99	70.2

図11 腎機能低下患者のKSM血中及び尿中濃度
塩酸塩10g 1回筋注
血中濃度平均

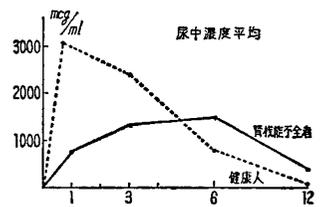
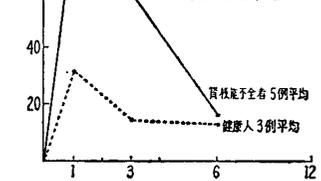


図12 腎機能低下患者のKSM血中及び尿中濃度
硫酸塩1.0g筋注
血中濃度平均

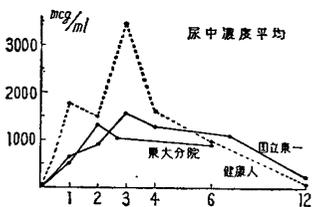
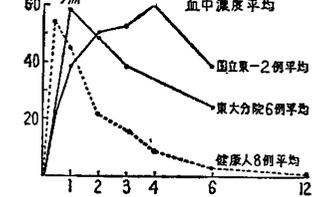
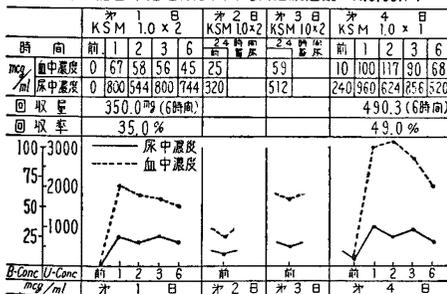


図13 腎機能低下患者に対するKSM継続注射 H.O.53才♀

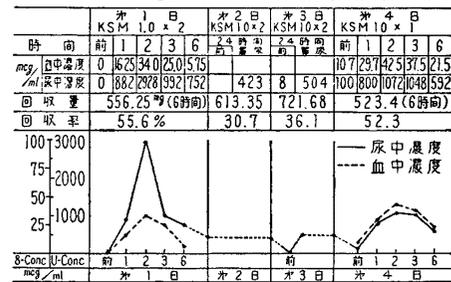


これらは1回筋注時の比較であるが、腎機能低下者で硫酸塩 1g を 12 時間ごとに筋注している際の、血中および尿中濃度を、4 日間にわたって追跡検討した症例を供覧する。

(3) 連続筋注

(a) H.O. 53 歳, ♀ (表 13, 図 13)

図14 腎機能低下患者に対するKSM継続注射 H.T.34才♀



この例は PSP 15 分値 4%, 尿素窒素 34 mg/ml の症例であるが、健康者では 1g 筋注後 12 時間では血中濃度は全く認められず、6 時間から 12 時間の間の 6 時間尿の平均濃度が 150~300 mcg/cc であったのに対し、この例では第 3, 5, 7 回注射前に、血中にそれぞれ 25, 59, 10 mcg/ml の Kasugamycin が残留し、さらに第

表 12 腎機能低下患者の KSM 血中及び尿中濃度 (硫酸塩 1.0g 筋注)

症 例	年 齢	性 別	KSM 血 中 濃 度 mcg/ml									
			30分	1時間	2	3	4	6	14	24		
1	66	♂	17.5	47.5	70	55	57.5	19	—	—	国 立 東 京 第 一 病 院	
2	63	♂	24	27	30	48	54 5時間	54 8時間	58.5	17		
平 均	—	—	21	37	50	52	59	37	—	—		
H. T.	34	♀	—	16	34	25	—	6	—	—	東 大 分 院	
T. N.	17	♂	—	35	22	20	—	0	—	—		
H. O.	53	♀	—	67	58	56	—	45	—	—		
K. K.	28	♂	—	47	35	26	—	20	—	—		
T. S.	75	♂	—	87	56	37	—	29	—	—		
H. K.	31	♂	—	94	78	60	—	30	—	—		
平 均	—	—	—	57	47	37	—	23	—	—		
症 例	年 齢	性 別	KSM 尿 中 濃 度 mcg/ml								回 収 率 (%)	
			30分	1時間	2	3	4	6	14	24		
1	66	♂	352	320	956	2,560	2,000	2,000	—	—	26.8	国 立 東 京 第 一 病 院
2	63	♂	118	944	800	636	448 5時間	344 8時間	228	188	48.8 24時間	
平 均	—	—	235	632	878	1,598	1,224	1,172	—	—	—	
H. T.	34	♀	—	882	2,928	992	—	752	—	—	55.6	東 大 分 院
T. N.	17	♂	—	2,112	2,400	800	—	1,136	—	—	44.8	
H. O.	53	♀	—	800	544	800	—	744	—	—	45.0	
K. K.	28	♂	—	216	976	1,776	—	1,056	—	—	34.0	
T. S.	75	♂	—	0	320	608	—	544	—	—	42.5	
H. K.	31	♂	—	504	960	1,370	—	640	—	—	63.8	
平 均	—	—	—	586	1,355	1,058	—	812	—	—	46.0	

表 14

H. T. 34 歳 ♀
両側珊瑚状結石

PSP 試 験

15分 10% 2時間合計 40%

濃 縮 試 験

1.010 1.006 1.006

血液生化学所見

	投与前	投与後
総 蛋 白 質	7.2 g/dl	7.3
A/G	0.8	0.8
尿 素 窒 素	38 mg/dl	35
Na	134 mEq/l	136
K	4.2 "	4.2
Cl	102 "	103
P	2.9 mg/dl	5.0
Ca	8.7 "	9.1
TTT	5.8 単位	5.3
ZTT	13 "	15
総コレステロール	182 mg/dl	190
アルカリフォスファターゼ	6 単位	7
GOT	11 "	15
GPT	5 "	7

副作用 食思不振

表 13

H. O. 53 歳 ♀

子宮全切除術後 (子宮癌)

両側尿管皮膚瘻術施行せるも左側は吻合部閉鎖、右側は尿管-腸瘻を形成一時無尿状態となつた。

PSP 試験 15分 4% 2時間 20%

血液生化学所見

	投与前	投与後
総 蛋 白 質	6.3 g/dl	7.1
A/G	0.8	1.2
尿 素 窒 素	34 mg/dl	39
Na	140 mEq/dl	132
K	4.9 "	4.9
Cl	108 "	107
CO ₂	/ mM/l	16
総コレステロール	130 mg/dl	153
ZTT	6 単位	73

副作用 なし

表 15

T. N. 17 歳 ♂
 左腎切除
 右副睪丸結核, 前立腺結核
 萎縮膀胱

PSP 試験
 15 分 30% 2 時間合計 67.5%

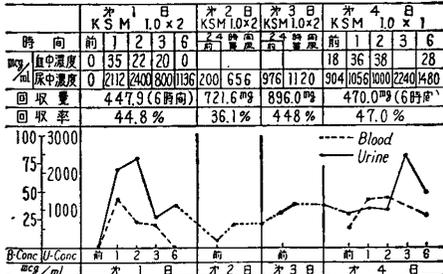
濃縮試験
 1.032 1.028 1.027

血液生化学所見

	投与前	投与後
総蛋白質	7.8 g/dl	7.7
A/G		1.3
尿素窒素	26.5 mg/dl	26.8
Na	142 mEq/l	142
K	4.0 "	4.1
Cl	110 "	106
P		
Ca		
TTT	1 単位	2
ZTT	6 "	6
総コレステロール	130 mg/dl	132
アルカリフォスファターゼ	11 単位	12
GOT		
GPT	2	4

副作用 なし

図15 腎機能低下患者に対するKSM継続注射 T.N.17才 ♂



4 日目の血中濃度の検討でも明かに蓄積効果が認められておる。これに対し、尿中濃度は健康者より低く、比較的平均して排泄されているという像が認められる。

(b) H. T. 34 歳, ♀ (表 14, 図 14)

PSP 15 分 10%, Fishberg 最高比重 1,010, Urea N 38, という症例であるが、やはり 4 日目の投与前に 10.7 mcg/ml の血中濃度が認められておるが、尿中濃度は peak が低くなつたとはいへ全体的に大差がない。

(c) T. N. 17 歳, ♂ (表 15, 図 15)

単腎者で、PSP, Fishberg は正常であるが、Urea N は 26.5 で、やはり 4 日目投与前に 18 mcg/ml の血中濃度が認められておる。各回投与前の尿中濃度も高値を示しておる。

(d) T. S. 75 歳, ♂ (表 16, 図 16)

PSP 15 分 5%, Urea N 23 で、4 日目投与前の血中

表 16

T. S. 75 歳 ♂
 尿道狭窄, 両側水腎症
 尿路感染症 (Pseudomonas)

PSP 試験
 15 分 5% 2 時間合計 30%

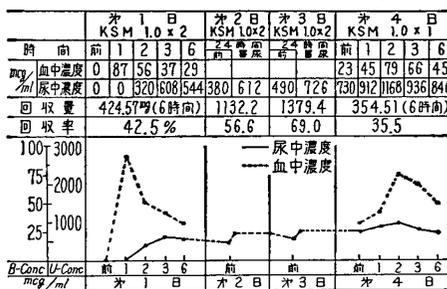
濃縮試験 施行せず

血液生化学所見

	投与前	投与後
総蛋白質	6.6 g/dl	5.5
A/G	0.6	0.5
尿素窒素	23 mg/dl	28
Na	130 mEq/l	134
K	4.9 "	4.8
Cl	92 "	104
CO ₂	29 mM/l	25
GOT	7 単位	30
GPT	11 "	10
FI	7 "	

副作用 なし

図16 腎機能低下患者に対するKSM継続注射 T.S.75才 ♂



濃度は 23 mcg/ml, 投与前の尿中濃度もだんだんと高くなつてきておる。

(e) H. K. 31 歳, ♂ (表 17, 図 17)

PSP 15 分 5%以下, Fishberg 最高比重 1,020, Urea N 23.9 で、4 日目投与前に 45 mcg/ml という高い血中の残留を認め、7 回目注射後の血中濃度も全体的に高値を示しておる。投与前の尿中濃度も徐々に高くなつてきて、投与後の peak が低くなつて来ておる。

図17 腎機能低下患者に対するKSM継続注射 H.K.31才 ♂

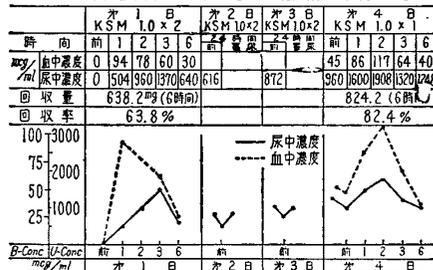


表 17

H. K. 30 歳 ♂
 両腎結核, 左腎別
 右尿管皮膚瘻造設

PSP 試験
 15 分 5% 以下 2 時間合計 37.5% 以下

濃縮試験
 1.018 1.019 1.020

血液生化学所見

	投与前	投与後
総蛋白質	7.0 g/dl	7.2
A/G	1.0	1.1
尿素窒素	23.9 mg/dl	32.6
Na	14.2 mEq/l	145
K	4.8 "	4.7
Cl	107.5 "	106.5
TTT	2 単位	3
ZTT	4 "	13
総コレステロール	162 mg/dl	123
GOT	16 単位	20
GPT	5 "	8
クレアチニン	1.94 mg/dl	2.26

副作用 食思不振 嘔気 嘔吐

表 18

Y. N. 68 歳 ♂
 左腎切除
 右腎盂腎炎

PSP 試験, 濃縮試験 施行せず

血液生化学所見

	投与前	投与後
総蛋白質	6.6 g/dl	6.5
A/G	0.8	0.8
尿素窒素	28 mg/dl	28
Na	141 mEq/l	140
K	4.2 "	4.3
Cl	100 "	102
Ca	4.6 mg/dl	
P	2.8 "	
CO ₂	23 mM/l	
TTT	4.8 単位	4.7
ZTT	16.6 "	14.3
FI ₂	3 "	3

副作用 食思不振

(f) Y. N. 68 歳, ♂ (表 18, 図 18)

Urea N 28 で, 各回投与前に血中濃度の残存がみられる。各回投与前の尿中濃度はいずれも健康人 12 時間値の 3~4 倍となつておる。

(g) K. K. 28 歳, ♂ (表 19, 図 19)

PSP 15 分 5%, Fishberg 最高比量 1.021, Urea N 20.1 であるが, 第 1 日目と第 4 日目の血中及び尿中濃度曲線を見ると, 明かに蓄積効果が認められる。

図 18 腎機能低下患者に対する KSM 継続注射 Y. N. 68 歳 ♂

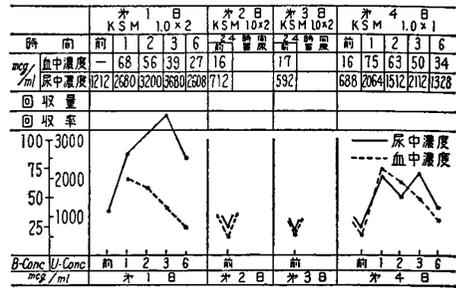


表 19

K. K. 28 歳 ♂
 右水腎症, 右尿管狭窄
 両腎結核, 萎縮膀胱

PSP 試験
 15 分 5% 2 時間合計 50%

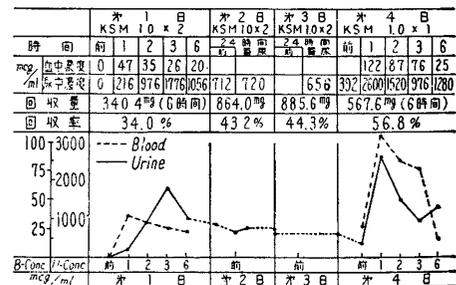
濃縮試験
 1.021 1.017 1.018

血液生化学所見

	投与前	投与後
総蛋白質	8.4 g/dl	8.2
A/G	0.9	1.0
尿素窒素	20.1 mg/dl	27.2
Na	148 mEq/l	136.5
K	4.0 "	4.3
Cl	107 "	108.5
TTT	5 単位	6
ZTT	18 "	19
総コレステロール	164 mg/dl	164
GOT	20 単位	29
GPT	17	10
クレアチニン	1.64 mg/dl	1.87

副作用 嘔気 食思全く消失

図 19 腎機能低下患者に対する KSM 継続注射 K. K. 28 歳 ♂



(h) 蓄積の傾向

以上いずれも Urea N では 20~40 mg/dl の比較的低度の腎機能障害例であるが, いずれも第 4 日目の注射前, すなわち 1g 6 回注射後 12 時間に 10~45 mcg/ml の Kasugamycin が血中に認められておる。注射後

図20 KSM血中濃度に対する連続注射の影響

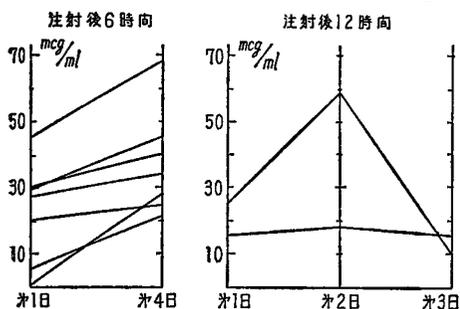


図21 KSM尿中濃度に対する連続注射の影響

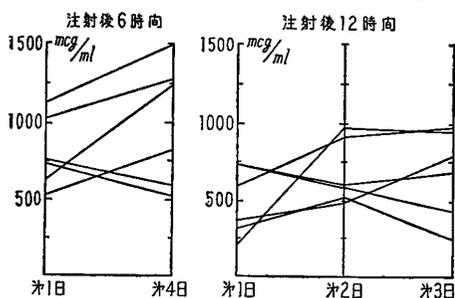


図23 P.S.P.2時間値とKSM血中蓄積量

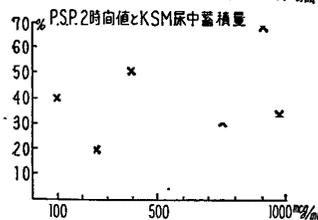
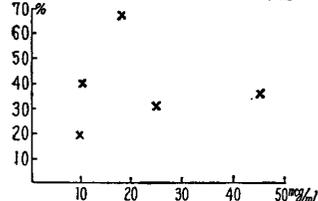


図24 凝縮テスト最高比重とKSM血中蓄積量

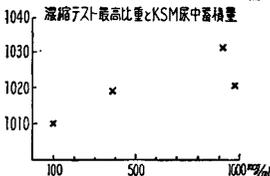
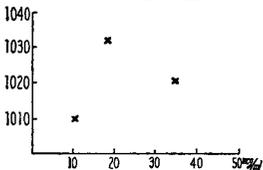


図22 P.S.P.15分値とKSM血中蓄積量

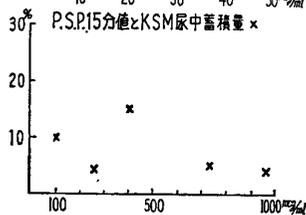
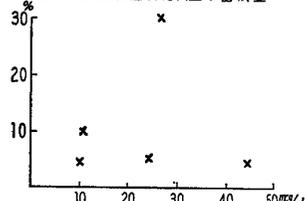
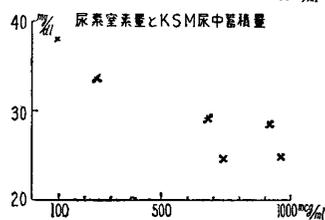
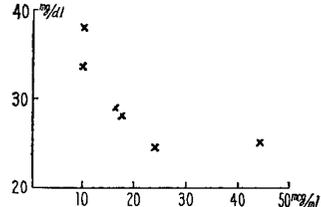


図25 尿素窒素量とKSM血中蓄積量



6時間目の血中濃度を第1日と第4日で比較してみても上昇していることが明らかである(図20)。症例によっては蓄積の結果十分な有効血中濃度を持続する曲線がえられておるが、この2例では食欲不振は訴えていない。

尿中濃度(図21)も全体的に多少上昇の傾向があるが、これは血中濃度ほど顕著ではなく、かえってpeakが低くなり、12時間後の値が高くなり、従って曲線が平坦化する傾向が認められ、1g 12時間毎筋注では、いずれの時点においても十分な尿中濃度を保つようになっておる。

以上の腎機能低下症例において、各腎機能検査値と第

6回筋注後12時間の残留値とを比較してみた。PSPと血中および尿中残留値との関係は、奇麗な相関関係は見だされない(図22, 23)。

Fishberg最高比重、さらに尿素窒素値との間にも同様にはつきりした相関関係はみられなかつた(図24, 25)。

これらの腎機能低下症例は、いずれもUrea Nで30前後の比較的軽度なものであるもので、その差がそれほど著明に出ないということもいえるが、Kasugamycinの腎ClearanceがGFRに近いということから、むしろ糸球体機能値に比例しているのではないと思われる。