

否かを 15 株由来の解離株について検討した。14 株については各株の解離株間にはほとんど差が認められなかつた。しかし 1 株由来の解離株間に MIC に 2<sup>6</sup> 倍の差があつた。

4) 緑膿菌を私共は血清学的に T<sub>1</sub>~T<sub>10</sub> の 10 種に分けているが、本菌の血清型と CB-PC 感受性との間には関連はみとめられていない。

5) 本菌は CP-PC によつて 1,000 mcg/ml で容易にプロトプラストを形成した。

〔追加〕 桑原章吾 (東邦大微生物)

本剤は AB-PC と類似の作用をもつ抗生物質であるが、AB-PC と異なるいくつかの特徴があるので、その特徴を生かした使用法、適応を臨床側で工夫することを望みたい。

## パネルディスカッション

### 障害腎患者の化学療法

司会者 大越正秋

慶応大学

#### 緒言

これから表題に示されたことに関してパネルディスカッションを行ないたい。

障害腎患者という中には、腎が両側び慢性に侵かされて腎不全となつたもの、1 側腎が健康で他側が侵かされその機能が低下したもの、及び腎実質の一部が限局性に侵かされ部分的に機能が障害されているものの 3 種を含ませることとし、各々につき化学療法を行なう際起こつて来る諸問題に関して御討議願うことになる。

その問題の主なもの、(1) 腎不全の際に当然起こつて来る薬剤の蓄積及びそれに伴う腎毒性への対策、(2) 人工透析を行なっている際の薬剤の透析状況、(3) 妊娠末期に起こる腎不全の際の特異性、(4) 偏側性腎機能低下の際、投与した薬剤の大部分が排泄されてしまつて、当該罹患腎よりの排泄が低下する問題、(5) 限局性病変の際、殊に腎の閉塞性空洞の場合には薬剤が病変部に到達しにくい点等である。

#### 結語

以上、各演者ならびに特別発言者から、やや基礎的なことから、日常の診療上すぐに役立つ事項まで述べられたわけで、特に何もつけ加えることはないが、臨床上重要な点を取りまとめて見ると、腎不全の際は、中村、山作両氏が述べられたように、その程度に従つて薬剤の投与間隔を延長し或いは投与量を減らすこと、妊娠末期に普通に見られる腎不全の程度ではだいたい正常腎者と同様に治療してよいこと(松田)、一側腎の障害の場合は

両側障害の場合と反対に薬剤の投与量を増さなければならず、その程度は薬剤により違うこと(川村)、また単腎家兎の場合、感染を起こすとカナマイシンによる腎毒性を招来し易いこと(熊沢)、閉塞性空洞に対しては薬剤による治療は殆んど期待し得ないこと(土田)等があげられる。

## 慢性腎疾患における抗生剤の 体内濃度の変動

中村 昇

東京慈恵会医科大学上田内科

抗生剤の腎排泄様式は製剤の種類により異なるので、腎障害患者に化学療法を行なう際は、種々の程度の慢性腎疾患における個々の抗生剤の体内動態を知ることが極めて大切である。そこで今回は以下の諸検討を行なつた。

### 〔I〕 腎障害患者の血中濃度

(1) 慢性腎疾患患者で GFR 51~70 ml/min の軽度障害例、GFR 31~50 ml/min の中等度障害例、GFR 30 ml/min 以下の高度障害例に分け、高度障害例中尿量 500 ml 以下を乏尿群とし、以下に述べる抗生剤の血中濃度、Half life を測定した。

第 1 群は大部分が変化されずに腎から排泄される抗生剤で、KM, GM, TC, Doxycycline (以下、DOTC) がこれに属し、腎障害患者に投与すると血中濃度、Half life は延長する。特に GFR 30 ml/min 以下に低下すると Half life は急速に延長し、乏尿の患者では 3~4 日に達する。

第 2 群は代謝過程や排泄の速度が迅速なため、腎からの排泄をほとんど無視できる抗生剤で、EM, CP がこれに属し、腎障害患者に投与しても、Half life は著明な延長をみない。

第 3 群は第 1 群と第 2 群の中間に属する抗生剤で、腎からもすみやかに排泄され、体内でも不活性化される PC-G, CER, CET 等で、腎障害患者に投与するとある程度の Half life の延長を認める。

(2) 腎疾患の既往のない 60 才以上の高年者の腎機能は、個人差はあつても年齢に比例して低下を認める。事実、KM, GM, CET を 80 才前後の高年者に投与すると、健常成人に比較して、血中濃度の軽度延長を認め、高年者に化学療法を行なう際は投与量を注意すべきことが示唆される。

### 〔II〕 腹膜灌流時の化学療法

腹膜灌流施行中の患者に抗生剤を投与すると、非灌流時に比較して CER, GM, KM, TC の順に血中濃度の低下

を認めるが、DOTC, CP はほとんど血中濃度の低下をみない。また灌流液中への回収率も CER, GM, KM, TC, DOTC の順で、CP はほとんど回収されない。すなわち抗生剤の種類によつては、灌流施行中の患者に投与する際は、非灌流時に比較して投与量を増加することが必要であり、いつばう体内に抗生剤の蓄積傾向のみられる場合は、本法による抗生剤の除去がある程度可能である。

### 〔Ⅲ〕腎障害時の抗生剤投与法

化学療法にはいくつかの原則があるが、特に腎障害時は、腎障害の程度、使用抗生剤の Half life, 腎毒性の有無を参考に投与方法を決定する。第1群の抗生剤は腎障害高度の症例では Half life は著明に延長し、しかもある程度の腎毒性を認めるので、投与量を減少し投与間隔を延長する必要がある。第2群は腎毒性がほとんどなく、腎障害患者に投与しても Half life は著明な延長をみないので、投与量はあまり制限されない。第3群は、腎障害患者に投与すると、Half life は軽度延長し腎毒性を軽度に認める抗生剤もあるので、投与間隔をやや延長する必要がある。

### 妊娠後半期の化学療法

松田 静治

順天堂大産婦人科

産婦人科領域においては性器と泌尿系との関係が密接であり、加うるに腎の障害は妊娠中毒症における腎病変、子宮癌の尿路系への影響或いは合併症としての腎疾患などかなり重要な位置を占めている。これらの患者に化学療法を行なう場合に腎障害の実態を適確に把握することは最も必要な事項であるが、ほかに吾領域では他科にみられない特殊性がある。すなわち胎児に対する薬剤の影響という問題であり、この点従来の問題の少ないと考えられている抗生物質投与時も胎児はもちろん妊婦自身に対する影響について慎重な配慮を要する。軽度ないし中等度の腎障害を有する妊娠中毒症患者を対象に CER, KM, AB-PC 等を投与し呼吸、排泄の推移を検討したところ、PSP 15分値 5~10% の症例では血中濃度の peak も対照に較べて高く、卒滅期の延長もみられ、排泄も長時間にわたる傾向が認められた。しかし腎集中性の少ない Macrolide 系薬剤ではかかる吸収時の濃度推移は上記薬剤にくらべて影響がより少ない結果を得た。これらを基にして妊娠腎盂腎炎、細菌尿に対する使用薬剤の選択法など一面の考察を加えたほか妊娠自体の抗生物質に対する感受性の有無を動物実験により検討した。すなわち妊娠ラット、非妊ラットを用い各抗生物質筋性後の腎への影響を比較すると、妊娠群では GM, TC, Polymyxin B などで流産も加わり死亡する例があり、

蛋白量の増加、尿滲透圧の低下傾向など総じて妊娠ラットに対する毒性の影響が大きいことを尿細管を中心とした組織学的変化によつても窺うことができた。

### 偏腎障害者の薬剤尿中排泄動態

川村 猛

慶応義塾大学泌尿器科

偏側腎機能障害のある場合、健側腎がその機能代償をすることは衆知の事実である。

このような症例に化学療法を施行する場合、薬剤が健康腎を高いクリアランスによつて通過することにより、感染を伴なう、または伴ない易い状態にある機能障害腎に到達する薬剤量が低下し、その結果化学療法効果を十分に挙げ得ぬという危惧が生じてくる。この問題を追求するために次の検索を行なつた。

1. 患側腎機能障害と健側腎機能代償の関係。2. 腎の薬剤クリアランスと腎機能、特にクレアチニンクリアランスとの関係。3. 患側腎機能障害度と健側腎薬剤尿中回収の関係。4. 薬剤回収と尿量の面から見た平均尿中濃度。5. 原理的見地から見た薬剤排泄の解析、の5点である。

偏腎障害者 19 例を対象に、尿管カテーテル法による分腎機能検査を行ない、同時に 10 例には Oxytetracycline と Cephaloridine, 9 例には Sulfathiazole と Kanamycin を Cross over で投与し、その血中、尿中の推移を追求した。

1. この問題については障害腎の機能低下度に応じて健側腎による機能代償が行なわれることがほぼ確認された。

2. 偏腎障害者では薬剤クリアランスの低下が障害腎のクレアチニンクリアランスよりの低下より著しく、特にカナマイシンではその傾向が大であつた。

3. 患側腎機能の障害度が大きければ大きいほど、健側腎からの薬剤尿中回収は大となり、両者は逆相関を示した。

4. 患側、健側腎尿の尿中薬剤平均濃度は患側腎尿で低下することが多いが、クリアランスの良好な Oxytetracycline や Cephaloridine では大差がなく、障害腎の濃縮力低下がない場合には臨床的に大きな意味のないことを示唆した。

5. 偏腎障害者の薬剤排泄を原理的見地より数式的に解析した。その結果、腎の薬剤回収は次式によつて表わされる。

$$\text{薬剤回収} = \frac{0 \text{ 時間に於ける血中濃度}}{\text{薬剤循環血中減衰恒数}} \times \frac{\text{腎血漿流量}}{1 + \frac{\text{腎血漿流量}}{\text{薬剤クリアランス}}} \quad (1)$$

また平均尿中濃度は次の式により示される。

$$\text{平均尿中濃度} = \frac{\text{血中濃度}}{\text{平均尿量}} \times \frac{\text{腎血漿流量}}{1 + \frac{\text{腎血漿流量}}{\text{薬剤クリアランス}}} \quad (2)$$

(1), (2)式より腎に薬剤を有効に到達せしめるにはクリアランスの大きい薬剤を投与し、また血中濃度を大にするために大量投与すれば良いことが判る。また偏腎障害者の障害腎に健康腎と同等の薬剤を到達させるための投与量は次式で表わされる。

偏腎障害者投与量 = 正常者投与量

$$\times \frac{\text{健側腎血漿流量}}{\text{患側腎血漿流量}} \times \frac{\text{健側腎薬剤クリアランス}}{\text{患側腎薬剤クリアランス}} \\ \times \frac{\text{患側腎薬剤クリアランス} + \text{患側腎血漿流量}}{\text{健側腎薬剤クリアランス} + \text{健側腎血漿流量}}$$

以上の検討から、この問題は単に偏腎障害者の問題に留まらず、高度腎機能障害者の人工透析時の問題にも関連して来るので、今後なお基礎的検討を加える予定である。

### 空洞内抗生物質濃度よりみた 限局性腎病巣に対する化学療法

土田正義

東北大学医学部泌尿器科

腎に限局性病巣を作る疾患として腎結核を取り上げ、本疾患に対する化学療法の効果を検討し、その結果から限局性病巣に対する化学療法剤の与え方を規定しようとした。

まず、腎結核患者 87 例を対象に化学療法剤の尿中結核菌検出率におよぼす効果をみると、化学療法実施前の菌陽性率は 71% であつたが、3 ヶ月で 15%、6 ヶ月で 5% となり、1 年ないし 2 年ではほとんど検出されなくなつた。

同様の目的で化学療法を行なわずに摘出した腎 33 個と一定期間化学療法施行後摘出した 69 腎を対象に、蛍光染色法による組織内結核菌の検出を試みた。すると化学療法を施行しなかつたものでは 85% において、結核結節、結節内乾酪物質あるいは乳頭部空洞壁、および乾酪物質内に結核菌を認めたが、化学療法 3 ヶ月では 78%、6 ヶ月で 52%、12 ヶ月で 33%、1 年以上 2 年未満で 20% に発見された。

いつぼう、手術により摘出した腎の空洞内結核菌陽性率をみると、化学療法 3 ヶ月後に摘出した腎の空洞では、63%、6 ヶ月後 35%、1 年で 11% と減少したが、2 年では逆に 43% となつて、化学療法の期間と空洞内結核菌の検出率は、必ずしも相関しないことが判明した。

そこで腎結核における空洞の問題を検討するために、つぎのような実験を行なつた。すなわち、一定期間化学療法を実施した腎結核空洞を対象に、手術の 3 時間前にまず SM 0.5 g を  $^{131}\text{I}$ -Hippuran 100  $\mu\text{c}$  を含む水溶液 3 ml に溶解して筋注し、さらに手術の直前に、再び Hippuran 100  $\mu\text{c}$  を静注してから、膀胱尿と手術で摘出した腎の空洞内の SM と Hippuran 濃度を測定した。その結果、膀胱尿の SM および Hippuran 濃度をそれぞれ 100 とした場合、空洞内結核菌陰性の 35 空洞における Hippuran 濃度の平均値は 18.5%、SM 濃度の平均値は 55.5% であつたのに対し、結核菌陽性 42 空洞内の Hippuran 濃度は 0.5%、SM 濃度は 5.4% であることが判明した。この成績では、空洞内 SM 濃度のほうが、Hippuran 濃度より、やや高い成績になっているが、とにかく Hippuran 濃度と SM 濃度はほぼ比例関係にあるといふことができる。この場合、Hippuran は腎機能すなわち腎組織の血液量を表わすとみなすことができる。いつぼう、抗生物質は血流に運ばれて病巣に到達するものであるから、とうぜん腎機能に比例して、SM は空洞内に到達するものと考えられる。この場合の腎機能は厳密に言えば空洞周辺の腎機能あるいは血流量と考えてよいが、局所性に腎機能の低下した腎の限局性病巣に対する抗生物質の効果は、意外に少ないと結論されよう。

したがつて腎の限局性病巣に対しては、抗生物質を通常量より多量かつ頻回に投与しなければならないことが解る。また症例の中にはいかに長期間治療しても、菌の絶滅はなかなか困難なものもあり、この点に化学療法の限界が感じられる。

発 言

— 障害腎患者の化学療法 —

熊 沢 浄 一

九州大学泌尿器科

腎障害時の化学療法解明の 1 手段として KM を用いた動物実験を行なつた。3 kg 以上の雄家兎を用い、(1) 健康群、(2) 左腎摘・右尿管狭窄作製群、(3) 左腎摘・右尿管狭窄作製・腎盂内大腸菌注入群、の 3 群を設け、それぞれを投与量によつて 50 mg/kg の少量群と 300 mg/kg の大量群の 2 群に分けた。1 日 1 回、連続 20 日間の筋注を行ない、体重、PSP、BUN、KM 血中濃度、尿所見、尿中細菌培養、腎組織内細菌培養、腎病理組織検査を施行した。

健康・KM 少量群は全例に軽度の蛋白尿を見たのみであり、組織像は変化を認めない。

健康・KM 大量群は5羽検討した。体重は減少し、PSP 値は低下して発色がなくなり、BUN は早期に上昇し、筋注 10 回目くらいから KM の蓄積が見られる。最短生存期間は7日で、1羽のみが20日間生存した。尿蛋白は30~100 mg/dl で末期に血尿、尿糖を見た例がある。組織像は尿細管主部の変性が強く、赤血球円柱がみられる。

実験・KM 少量群は5羽検討した。体重はほとんど減少せず、PSP の低下、BUN の上昇、KM の蓄積のいずれも認めない。尿蛋白は痕跡~30 mg/dl を認める。組織所見は尿管狭窄の影響で、遠位尿細管に拡張がみられる。

実験 KM 大量群は5羽検討した。体重の減少が早く、PSP は発色しなくなり、BUN の上昇、KM の強い蓄積が早期より見られ、生存も短期間である。尿蛋白は30~100 mg/dl で組織像は尿細管主部の変性が強い。

実験・腎感染・KM 少量群は4羽検討した。体重減少の著しい1羽がBUN の急上昇、KM 蓄積を来し17日目に死亡した。他はほとんど変化なく20日生存した。尿蛋白はすべて増加し20日後には30 mg/dl である。尿中細菌は7日、11日で2例が消失し、他の2例は20日後の腎培養で大腸菌を検出した。組織所見では、近位尿細管の変性及び炎症所見を認めた。

実験・腎感染・KM 大量群は5羽検討した。1羽のみ20日間生存し、他の体重減少、PSP 低下、BUN の上昇、KM の蓄積を来し死亡している。20日生存例の組織変化は軽度で、尿蛋白も軽度である。他は尿細管主部の崩壊が高度である。注射開始前に証明した尿中細菌は短期間で消失し、死亡時の腎培養でも菌数は0である。1例に腎結石の形成をみている。

以上の実験より、KM の腎毒性は、組織学的には尿細管主部を中心として発現し、上皮の変性、崩壊の形であられることを認めた。量的にみると、大量の連続投与は、腎機能の如何にかかわらず、さけるべきと考えられ、正常腎機能の場合には影響がない量でも腎機能障害があれば、さらに障害を強くするので、長期間の連続投与はさくべきと考える。

つぎに、九大泌尿器科入院患者(1962年~1966年5年間)のうち、BUN 40 mg/dl 以上、PSP 15分値10%以下、120分値50%以下の腎機能障害を認めたものどのような化学療法剤が使用されたかを検討してみたところ、CP 43例、KM 37例、TC系36例、EM系23例、Col 20例、CER 19例、SM 14例以下 Sulfa 剤、PC系、Ft, Nd の順であつた。これらの症例を follow-up してみると化学療法剤投与により腎機能障害がきわめて高度になつたとか、死亡したという症例はみていな

い。この臨床経験から、いたずらに化学療法剤の投与を中止するとか、ひかえることは避けるべきと考えられ、感染症が存在すれば、寄生体の撲滅と宿主の改善を目的として化学療法剤は如何なる場合にも使用すべきと考えられる。ただし先述の動物実験より推察して、高度の腎障害がある折は、投与方法や投与量を考慮すべきであると結論したい。

## 発 言

### 人工血液透析時の抗生剤の体内濃度の変動

山 作 房 之 輔

新潟大学木下内科

腎不全患者に人工腎、腹膜灌流などの人工血液透析がしばしば行なわれる。私は腎機能正常者、GFR 10 ml/min 以下で高窒素血症を有する高度腎障害者を対照として、Kolff 型及び Kiil 型人工腎、腹膜灌流を行なっている患者に Aminobenzylpenicillin, Hetacillin, Carbenicillin, Cephaloridin, Cephalothin を 50 mg ずつ静注した際の血中濃度、尿あるいは透析液中への排泄を測定し、腹膜灌流例では灌流液に上記抗生剤を添加注入時の腹膜からの吸収についても検討した。

腎機能正常例の血中濃度は500 mg 静注後4~8時間で有効濃度以下となり、半減期は1時間前後である。高度障害例ではCET, CB-PC では24時間後、その他は48時間後に5 mcg/ml 以下となり、半減期は10時間前後に延長する。人工腎実施中の血中濃度半減期はKolff 型も Kiil 型も3時間前後に短縮し、透析終了時の血中濃度は5 mcg/ml 前後となり、透析終了時の血中濃度に高度障害例の血中濃度勾配を接ぎ足して推定した24時間後の血中濃度は1~3 mcg/ml となる。腹膜灌流実施中の血中濃度半減期は5~7時間程度で高度障害例より若干短縮し、灌流終了時には10 mcg/ml 前後となり、24時間後には5 mcg/ml 前後となる。

各抗生剤のKolff 型人工腎クリアランスはAB-PC, Hetacillin, CER では27~39 ml/min で高度障害腎クリアランスの5~13 ml/min より3~9倍良好であつたが、腹膜クリアランスは高度障害腎クリアランスとはほぼ同様であつた。

尿、透析液中への抗生剤回収量もクリアランス値の比較とはほぼ同じ傾向を示し、Kolff 型人工腎が最も多く、高度障害腎、腹膜灌流液中への回収量はほぼ同量であつた。

抗生剤の使用法は起炎菌の種類、感受性、感染の重症度によつて必ずしも一定ではないが、以上述べた成績によつて、いちおう整理すると1回注射量はCB-PC, CET では1 g、その他は0.5 g とし、腎機能正常例の