

Dihydroxymethylfratrizine のクリアランスと腎毒性について

折田 義正・白井 大祿・安東 明夫
 高光 義博・浦壁 重治・阿部 裕
 大阪大学医学部第一内科

(昭和 45 年 3 月 25 日受付)

Dihydroxymethylfratrizine(以下, DMF と略す。ペンフラン S®) は furacin の発見にはじまる一連のフラン系抗菌物質の 1 種で, Gram 陽性・陰性球菌に対して, 試験管内で強力な抗菌ないし殺菌力をもち^{1,2)}, 尿路感染症に対しても有効なことが知られている³⁾。とくに尿路感染症に化学療法剤を使用する場合, その前提として該薬剤の尿中濃度, 有効濃度持続時間, クリアランス値などの腎排泄態度と, 腎毒性の有無を基礎的に検討する必要がある。われわれは以上の立場から DMF について, これらを 2, 3 検討したので報告する。

対象と方法

尿たん白, 尿糖ともに陰性で, 内因性クレアチニンクリアランス 60 ml/分以上の成壮年男女 16 名について, 一部は朝絶食, 一部は朝食摂取後, 午前 9 時に DMF 3 g を経口投与し, 以後 8~9 時間にわたり, 1 時間ごとに完全採尿, 2 時間ごとに採血, 尿量, 血清および尿の DMF 濃度を測定した。

腎毒性については阪大病院第一内科腎疾患特別外来の患者 13 名に DMF 1 g 分 4 連続 7 日間投与し, その前後の尿沈渣, PSP 15 分値, BUN を検討した。

DMF の血中, 尿中濃度測定

a 使用菌株および使用菌液の作製法

Bacillus subtilis PC 1217 を nutrient agar 斜面上に 37°C 24 時間培養後, 4°C で 48~72 時間保存。この標品について芽胞染色を実施し, その 80% 以上に芽胞の認められるものを使用して滅菌生食水で 0.2 mg/ml の菌液を作成, DMF 濃度測定に供した。

b 基準曲線の作製

DMF 純末 300 mg を秤量, propylene glycol 60 ml で加温溶解し, DMF 0.5 mg/ml (=500 μ g/ml) の原液を作製, 滅菌蒸留水で順次希釈し, 20, 10, 5, 2.5……0.025 mcg/ml の濃度系列を作製した。この各濃度の基準液をあらかじめ乾熱滅菌した径 6 mm の disc に dropper で 1 滴づつ滴下し, 37°C で 48 時間乾燥した。つぎに上記 a で作製した *Bacillus subtilis* PC 1217 の 0.2 mg/ml 菌液 1 ml をペトリ皿にとり, これに 55°C に保温した nutrient agar (0.8% agar) 8 ml を加えて, よく混和, 平板とした。この平板上に前記の disc をお

き, 4°C の氷室中に 1 夜放置後, 37°C で 5 時間培養, disc の囲りにあらわれる発育阻止帯の幅を測定し, 基準曲線を作製した。

c 被検尿および被検血漿の DMF 濃度測定法

b と同じ方法で, 検体を dropper で径 6 mm の disc に滴下し, 37°C 4 時間乾燥後, 既述の方法で, その阻止帯の幅を測定, 基準曲線を用いて, 濃度を算定した。なお, 血中濃度測定には Anticlot® によつて得た血漿を用いた。また検体濃度が高い場合は滅菌生食水で適宜希釈した。

成 績

健康人 DMF 投与後の血漿中, 尿中 DMF 濃度の経時変と DMF クリアランス値を表 1 に, 最高および最低クリアランス値と分時尿量を表 2 に示した。表 1 に示すように, 血漿中濃度は服用後 2~8 時間にわたり 0.030~0.050 mcg/ml の間を維持した。いつぼう, 尿中濃度上昇は血中濃度上昇よりおくれ, その最高値は服用後 3~6 時間にみられ 13.0 mcg/ml にも達した。DMF クリアランスは表 3 に示したように最高 708 ml/分, 最低 98 ml/分, 平均 287 \pm 52 ml/分で, 同一対象に 2 回以上 DMF クリアランスを測定し得た例では, 最高値はいずれも 100 ml/分以上であった。

腎毒性の有無については表 3 に示すように, われわれの対象とした患者では尿沈渣, BUN, PSP に有意と思われる変化をみとめなかつた。

考 察

化学療法剤が尿路感染症の治療剤として, 一般的に適応かどうかを判定するには, まず該薬剤の血中, 尿中濃度, クリアランス値, 腎組織内濃度, 腎毒性についての検討がおこなわれなければならない。またこれらの検討は腎機能低下患者ないし腎不全患者の一般感染症併発時の治療に際しても重要な問題である。DMF については, すでに血中, 尿中濃度の検討は多いが, クリアランス値および腎毒性の有無の検討はない。われわれはまず DMF クリアランスの測定を試みた。この際少量では血中濃度上昇が充分でないと報告されているので, 試みに 3 g 1 回投与を行なつた。

これによつて, 血中濃度は 6 例では服用後 2 時間, 2

表 1 DMF 投与後の尿中, 血中 DMF 濃度と DMF クリアランス

* = 朝食摂例取

対象	投与 後時間	尿中 濃度	血中 濃度	クリア ランス	対象	尿中 濃度	血中 濃度	クリア ランス	対象	尿中 濃度	血中 濃度	クリア ランス	対象	尿中 濃度	血中 濃度	クリア ランス
H	1	0	—		C*	0	—		M	0	—		T	0	—	
	2	0	0.039			0	0.025			0	0			0	0	
	3	0.068	—			0	—			4.850	—			0.090	—	
	4	0.530	0.040	14.1		4.500	0.030	212.5		3.900	0.058	147.9		0.020	—	
	5	3.250	—			15.000	—			13.000	—			1.650	—	
	6	2.625	0.040	121.9		6.250	0.027	231.5		13.000	0.078	>97.2		7.350	0.045	604.3
	7	1.875	—			0.875	—			13.000	0.039	>205.6		1.150	—	
	8	0.327	0.052	40.0		0.625	0.026	60.1		13.000				>13.0	0.028	
J	1	0	—		Q	0	—		I	0	—		K	0	—	
	2	0	0.034			0	0.650			0	0			0	0	
	3	0	—			0	—			1.400	—			0	—	
	4	0	0.033			0	0.054			5.700	—			0.800	—	
	5	0.813	—			0.065	—			12.800	—			12.000	—	
	6	1.875	0.040	107.9		2.000	0.058	97.7		2.750	0.05	137.5		13.000	0.081	208.6
	7	2.750	—			13.000	—			1.150	—			13.000	0.052	708.3
	8	3.000 0.530	0.041	79.3		13.000	0.083			0.65	—					
P	1	0	—		E*	0	—		F	0	—		R	0	—	
	2	0	0			0	0.025			0	0			0	0	
	3	0	—			1.810	—			1.750	—			0.120	—	
	4	0	0.033			2.625	0.034	162.1		4.850	0.042	423.4		5.700	—	
	5	0	—			6.250	—			4.650	—			13.000	—	
	6	0.064	0.035	169.6		2.312	0.032	60.2		7.750	0.041	245.7		12.800	0.038	314.4
	7	7.375	—			3.375	—							4.650	—	
	8	1.186	0.034	24.1		1.950	0.024	85.3		4.050	0.050			0.900	0.036	
A*	1	0	—		S	0	—		Y	0	—		L	0	—	
	2	0	0			0	0			0	0			0	0	
	3	0	—			0.500	—			0	—			0	—	
	4	0.484	0.029	150.6		1.150	0.063	15.2		0	0			0	0	
	5	1.125	—			13.000	—			0	—			0.054	—	
	6	0.374	0.026	18.1		13.000	0.063	67.1		4.650	0.066	117.4		1.600	—	
	7	0.206	—			2.250	0.051			13.000	—			13.000	—	
	8	0.088	0.026	4.8						13.000	—			8.600	0.066	374.2

尿中, 血中濃度の単位は γ/ml クリアランスは $ml/分$

例では服用後4時間, その他の例では服用後6~8時間で0.030~0.050 mcg/mlに達した。任意の朝食を摂取させた例では, いずれも血中濃度上昇が早く, 朝絶食群の中には血中濃度上昇が大変おそいものがみられ, 臨床注意を要すべきものと思われた。すでに和久らの報告が示すように DMF 0.2g 投与では DMF 血中濃度は比較的低い, われわれの方法のように3gの大量投与でも, 血中濃度の持続には効果がみられるが, 血漿中濃度上昇には余り効果がみられなかつた。いつぼう, 3g

投与下では尿中濃度は著明に上昇し, 0.2g 投与時の60倍に達するものもあつた。血中濃度と尿中濃度とを比較すると, 少なくとも尿中濃度は血中濃度の10倍以上で, クリアランス値はかなり高いことが予想されるが, じじつクリアランス値の最高は各対象の内因性クレアチンクリアランス(≡糸球体濾過値)を越えており, 本剤が尿細管から排泄されることを示唆するものである。一部の対象では RPF(renal plasma flow=腎血漿流量)にほぼひとしいと思われるものがあつた。これらクリアラ

表 2 DMF クリアランス値

	クリアランス値 (最高)					クリアランス値 (最低)				
	服用後時間	尿量 ml/分	尿中濃度 mcg/ml	血中濃度 mcg/ml	クリアランス ml/分	服用後時間	尿量 ml/分	尿中濃度 mcg/ml	血中濃度 mcg/ml	クリアランス ml/分
S	6	3.3	13.0	0.063	671	4	0.9	1.15	0.063	15
M	7	0.6	13.0	0.039	206	6	0.6	13.0	0.078	103
I	6	2.5	2.75	0.050	138					
F	4	3.7	4.85	0.042	423	6	0.9	7.75	0.041	246
Y	6	1.7	4.65	0.066	117					
T	6	3.7	7.35	0.045	604					
K	7	2.8	13.0	0.052	708	6	1.3	13.0	0.08	209
R	6	0.9	12.8	0.038	314					
Q	6	2.8	2.0	0.058	98					
L	7	1.9	13.0	0.066	374					
H	6	2.6	2.6	0.040	122	8	6.4	0.327	0.052	40
J	6	2.3	1.88	0.040	108	8	2.1	0.530	0.041	27
P	5	2.5	2.38	0.035	170	8	0.7	1.186	0.034	24
A	4	9.1	0.48	0.029	151	5	0.4	1.125	0.026	18
C	6	1.0	6.25	0.027	232	8	2.5	6.625	0.026	60
E	4	2.1	2.63	0.034	162	6	0.8	2.31	0.032	60
M± S. E.					287±52					80±26

表 3 Dihydroxymethylfuratrizine 投与前後の腎機能

	投 与 前			投 与 後		
	PSP % 15分値	BUN mg/dl	尿 沈 渣	PSP % 15分値	BUN mg/dl	尿 沈 渣
S. T.	37	17	R(-) W20~20 円柱(-)	40	16	R1~0 W5~4 円柱(-)
M. I.	24	22	R1~0 W4~5 円柱(-)	24	21	R1~0 W3~5 円柱(-)
S. M.	—	20	R3~4 W 1~2 円柱(-)	37	20	R3~3 W2~2 円柱1/4視野
M. H.	35	18	R1~0 W 2~3 円柱(-)	33	15	R20~25 W5~4 円柱(-)
S. I.	18	16	R1~1 W 1~0 円柱(-)	19	14	R1~2 W2~3 円柱(-)
S. Y.	19	22	R1~0 W 1~1 円柱(-)	20	17	R1~0 W1~0 円柱(-)
H. K.	43	12	R(-) W(-) 円柱(-)	44	13	R(-) W(-) 円柱(-)
T. K.	45	15	R4~5 W(-) 円柱(-)	43	17	R1~0 W(-) 円柱(-)
H. O.	16	17	R2~3 W30~40 円柱(-)	16	18	R3~3 W10~12 円柱(-)
M. I.	32	19	R(-) W 1~0 円柱(-)	35	—	R1~0 W2~0 円柱(-)
T. A.	34	18	R1~1 W 7~6 円柱(-)	34	—	R(-) W1~1 円柱(-)
Y. I.	22	19	R1~2 W 4~5 円柱(-)	20	16	R1~2 W(-) 円柱(-)
E. S.	35	14	R1~0 W10~12 円柱(-)	33	15	R1~0 W4~4 円柱(-)

FT 1g 連続1週間投与 (分 4)

ンス高値例を検討すると、まず分時尿量が3.7~2.8ml/分と多く、もちろん尿中濃度も13.0~4.85 mcg/mlと高い。このような例では血中濃度も他の例より高く、腸管からの良好な吸収と利尿状態が高いクリアランスをもたらしたものと解釈される。

同一対象において2回以上クリアランスを測定し得た例について、これらの値を比較すると、かなりの差がみ

られる。化学療法剤のクリアランスは、われわれもすでに nalidixic acid で報告したように投与後の時間によりかなり変動をみるものがあり、本剤もこの場合に該当すると思われる。もちろんわれわれの方法によるクリアランスは DMF による一連の抗菌ないし殺菌力をもつ代謝産物のクリアランスを一括していることには注意しなければならない。

つぎに DMF の腎毒性については、厳格には、腎の病理組織学的、組織化学的あるいは酵素化学的レベルにおいて捉えられなければならないが、少なくとも表3に示す範囲の検査では、変化はみとめられなかつた。したがって DMF は中等度腎機能低下の患者までは腎毒性はないものと考えられる。これは DMF の腎排泄の良い事実とも一致する。

ま と め

A 健康成人 16 名に DMF 3g 1 回投与後の血中および尿中 DMF 濃度、DMF クリアランスを測定し、下記の結果を得た。

1. 3g 投与により血中濃度は長時間 0.030~0.050 mcg/ml の値を持続する。
2. 尿中濃度は投与後血漿濃度上昇よりおくれて上昇し、最高 13.0 mcg/ml にまで達する。
3. DMF クリアランス値は最高 708 ml/分、最低 98 ml/分(平均 287 ± 52 ml/分)で、糸球体濾過値を越えている。この事実から DMF が尿細管排泄をうけることが示唆される。

B 腎機能中等度低下患者に DMF 1g 分4, 7日間

投与したが、臨床的に尿沈渣 PSP 15 分値、BUN に変化をみとめなかつた。

以上の事実から DMF は尿路感染症の治療、中等度腎機能低下患者の一般感染症の治療に有効であると考えられる。

DMF の濃度測定にご協力頂いた国立大阪病院研究検査科細菌血清室長 神木照雄博士および吉崎逸郎技官に謝意を表します。

文 献

- 1) 木村義民, 甲斐原守夫, 吉田耕作, 新井義夫, 高橋昌己, 宮永嘉隆: 1, 2, 4 Triazine 核を有する新規ニトロフラン誘導体に関する基礎的研究 (第1報)。Chemotherapy 10(1): 68~74, 1962
- 2) 同上著者(第2報)。Chemotherapy 11(4): 238~246, 1963
- 3) 和久正良, 寺脇良郎, 星野嘉伸: パンフラン100-2 による尿路感染症の治療。Chemotherapy 12(2): 1~4, 1964
- 4) 阿部 裕, 折田義正, 白井大祿, 安東明夫, 高光義博, 時実和子, 他: 尿路感染症起炎菌におけるグラム陰性桿菌の現況と nalidixic acid の意義。臨床と研究 44(11): 2415~2421, 1967

THE RENAL CLEARANCE OF DIHYDROXYMETHYLFRATRIZINE (FT) AND THE DEGREE OF CLINICAL NEPHROTOXICITY OF FT

YOSHIMASA ORITA, DAIROKU SHIRAI, AKIO ANDO,

YOSHIHIRO TAKAMITSU, SHIGEHARU URAKABE and YUTAKA ABE

First Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School

This study was attempted to estimate the renal clearance of dihydroxymethylfratrizine (FT) and the degree of clinical nephrotoxicity of FT.

1. Serum concentration of FT was sustained between 0.3 mcg/ml and 0.05 mcg/ml after oral administration of FT 3g to 16 healthy persons.
2. Urinary concentration of FT exceeded 13.0 mcg/ml mostly in the subjects.
3. The renal clearance of FT was estimated at 287 ± 52 ml/min. (average \pm S.D.) in healthy persons.

This result suggested that FT was excreted from renal tubule.

4. Oral administration of FT 1g to the patients with renal diseases for 1 week (PSP excretion value was at least over 15% by 15 min.) caused no remarkable change in their PSP excretion value, urinary sediment and BUN.

This fact suggested that FT had no remarkable nephrotoxicity in clinical practice.