

## 機能障害腎における抗生剤 (CET) の動態について. I

## 腎機能と排泄動態

大川光央・折戸松男・菅田敏明・沢木勝

岡所明・中下英之助・黒田恭一

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 黒田恭一教授)

舟田久

金沢大学医学部内科学第三講座 (主任: 服部絢一教授)

(昭和 50 年 8 月 21 日受付)

## 緒言

泌尿器科領域で扱う腎盂腎炎は、尿流障害を生じさせる基礎疾患を有する複雑性、難治性のものが多く、そのため腎機能障害も高度な症例が少なくない。このような腎機能障害を有する腎盂腎炎の治療にあたって、投与された抗生剤の副作用発現の注意と同時に、抗生剤の血中濃度はもちろん機能障害腎の組織内濃度ならびにそれから排泄される尿中濃度を考慮することが大切である。また偏側腎機能障害を有する症例に抗生剤を投与すると、感染が存在する機能障害腎に十分な薬剤量が到達せず、その多くが健側腎および他臓器を高いクリアランスで通過してしまうことが従来から考えられている。

今回われわれは、腎が主な排泄経路とされている Sodium Cephalothin (CET) を用いて、主として腎機能と尿中回収率との関係につき検討したので、その成績につき報告する。

## 対象および方法

## I. 対象

## 1. 正常例

正常例は 4 例が対象となり、いずれも男子例で、年齢は 18, 29, 43 および 52 歳であった。

## 2. 腎機能障害例

腎機能障害例はクレアチニンクリアランス (Ccr) が 30 ml/min. 以下の 3 例が対象となった。すなわち、症例 1 は 61 歳、女子で子宮頸癌手術後コバルト照射を受け、その後両側尿管狭窄による両側水腎症のため両側腎瘻術を施行され、術後両側慢性腎盂腎炎が持続している症例である。腎機能は Ccr 27.0 ml/min., PSP 15 分値 21.0%, 120 分値 36.0%, BUN 20 mg/dl, 血清クレアチニン 2.5 mg/dl と腎機能障害程度は 3 例中最も軽度であった。症例 2 は 51 歳、女子で子宮頸癌手術後コバルト照射を受け、その後両側尿管狭窄による両側水腎症を来した両側腎瘻術前の症例で、腎機能は Ccr 13.0 ml/min., BUN 54 mg/dl, 血清クレアチニン 2.8 mg/dl (PSP

は施行されていない) であった。なお本症例は両側腎瘻術施行後腎機能の著明な改善が認められ、術 12 日後 Ccr 21.8 ml/min., さらに 3 カ月後には BUN 28 mg/dl, 血清クレアチニン 1.7 mg/dl までの下降が認められた。症例 3 は腎硬化症による慢性腎不全の 65 歳、男子で、腎機能は Ccr 10.4 ml/min., PSP 15 分値 0%, 120 分値 3.5%, BUN 53 mg/dl, 血清クレアチニン 5.0 mg/dl と腎機能障害程度は最も高度であった。

## 3. 分腎尿採取例

両側永久的腎瘻術施行後症例 6 例 (男子 1 例, 女子 5 例), 偏側一時的腎瘻術施行後症例 2 例 (男子 1 例, 女子 1 例) および尿管手術後偏側腎盂内へスプリントカテーテル留置症例 2 例 (男子 1 例, 女子 1 例) の計 10 例が対象となった (ただし 1 例は腎機能障害例と重複)。平均年齢は 50.6 歳であり、いずれも分腎尿採取可能な症例であった。

なお対象症例全例に腎機能検査と同時に肝機能検査が施行された。腎機能検査としては Ccr, PSP 15 分値および 120 分値, BUN, 血清クレアチニン値, 肝機能検査としては黄疸指数, TTT, ZTT, GOT, GPT, LDH, アルカリフォスファターゼが測定された。肝機能検査成績については対象となった 16 症例すべて正常範囲内にあった。

## II. 方法

## 1. 投与方法

CET 2.0 g (100 ml に溶解) をシオノギ製 Piggyback 法による点滴静注法によって正確に 1 時間で投与した。なお尿量をできるだけ一定にたもつ目的で 5% ブドウ糖を CET 100 ml 投与後にひきつづいて 1 時間に 100 ml の速度で 500 ml 終了まで点滴静注を行なった。また対象症例は原則として検査前 48 時間すべての抗菌剤の投与を中止した。

## 2. 測定方法

## 1) 正常例

CET 点滴開始後 1, 2, 4, 6, 8 時間目に末梢静脈血を採血し、同時間までに採尿したそれぞれの尿とともにその濃度を測定した。

## 2) 腎機能障害例

CET 点滴開始後 1, 4, 8, 12, 24 時間後に血中および同時間までの尿中濃度を測定した。

## 3) 分腎尿採取例

正常例と同時間に採血、採尿したが、尿は分腎尿別に採取し、測定した。

なお CET の血中および尿中濃度の測定は重層カップ法で行ない、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用した。また標準曲線は 0.1 M 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を使用し、被検血清の希釈は CET 投与前血清で、被検尿の希釈は上記緩衝液で行なった。

## 成績

### I. 正常例

正常例 4 例の成績を血中濃度についてみると、点滴開始後 1 時間値が最高で  $26.6 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$  で、2 時間値すなわち点滴終了後 1 時間後には  $1.8 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$  まで急速に減少し、6 時間後では全例検出不能であった (Fig. 1)。尿中濃度については、尿量によりかなり左右されるが血中濃度に比しはるかに高濃度であった。時間的推移をみると、点滴開始後 1 時間までの尿中濃度が最高値を示し  $11,055.0 \pm 8,951.8 \mu\text{g/ml}$  であり、以後次第に減少するが、4~6 時間までの尿中濃度は  $120.8 \pm 167.1 \mu\text{g/ml}$  と血中濃度に比し明らかに高値を示し、6~8 時間までの尿中濃度は  $27.1 \pm 43.4 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 2)。

尿中回収率については、1 時間で  $57.2 \pm 32.5\%$ 、2 時間まででは 4 例とも 50% 以上であり、そのうち 3 例は 70% 以上であった。また 8 時間までには 3 例に 85% 以上の回収率が認められたが、1 例は 59.5% であった。

### II. 腎機能障害例

腎機能障害例 3 例の成績を血中濃度についてみると、

Fig. 1 Mean serum level of CET in normal cases (2 g drip infusion for 1 hour)

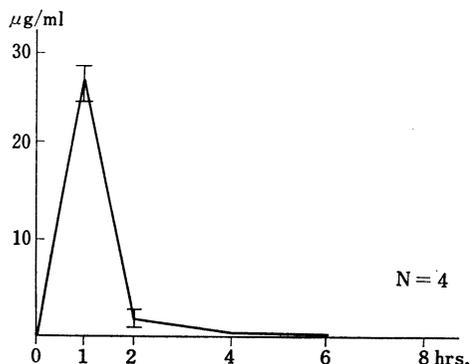


Fig. 2 Mean urinary level and recovery of CET in normal cases (2 g drip infusion for 1 hour)

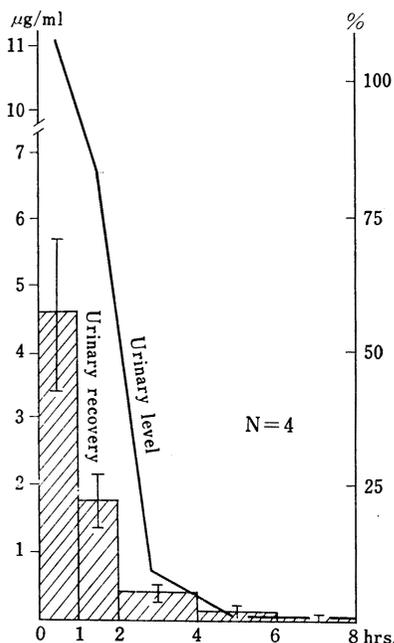
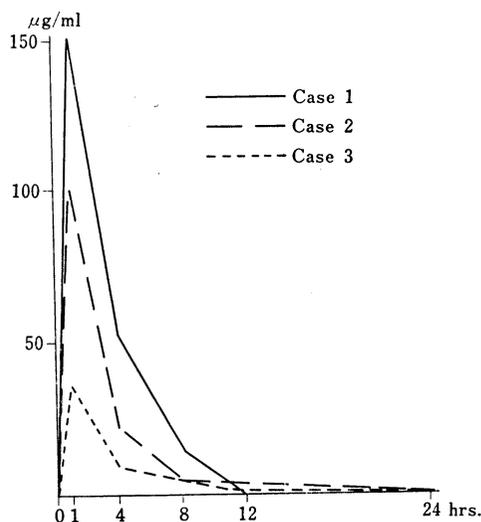


Fig. 3 Serum level of CET in renal insufficiency cases (2 g drip infusion for 1 hour)



いずれも正常例に比し明らかに高値を示し、1 時間値が最高で症例 1 では  $150.0 \mu\text{g/ml}$  を示し、平均で  $95.9 \pm 57.4 \mu\text{g/ml}$  であった。同時に血中濃度低下の遷延化傾向が認められ、4 時間値  $15.6 \pm 7.1 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間値  $3.7 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$  であったが、12 時間値は  $0.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$

とほぼ0に近く、24時間後には3例ともほとんど測定不能のレベルまで下降していた (Fig. 3)。

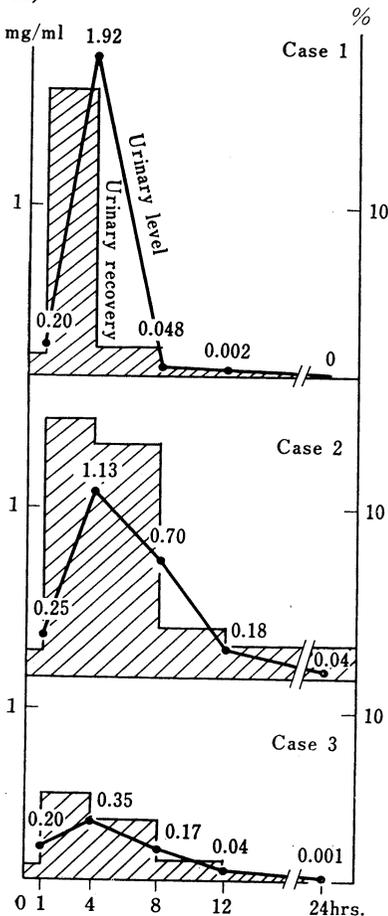
いっぽう、尿中濃度についてみると、正常例に比し低値を示すと同時に尿中ピーク値の時間的な遅れなど遷延化傾向が認められた (Fig. 4)。すなわち点滴開始後1時間までの尿中濃度は  $214.0 \pm 31.2 \mu\text{g/ml}$  で、1~4時間では  $1,164.0 \pm 836.2 \mu\text{g/ml}$  と上昇し、以後遷延化しながらも下降し、4~8時間  $308.4 \pm 344.7 \mu\text{g/ml}$ 、8~12時間  $73.5 \pm 90.4 \mu\text{g/ml}$  で12~24時間でも  $12.0 \pm 19.9 \mu\text{g/ml}$  と低値ながら測定可能であった。

尿中回収率についてみると、正常例に比し明らかな低値を示し、1時間で  $1.0 \pm 0.4\%$ 、8時間では  $19.3 \pm 11.1\%$  であり、24時間でも  $21.2 \pm 13.1\%$  であった。

III. 分腎尿採取例

分腎尿採取例10例についての20腎別の腎機能と尿中回収率との関係、さらに各症例における総腎機能に対する障害腎機能の比率と総尿中回収率に対する障害腎尿

Fig. 4 Urinary level and recovery of CET of renal insufficiency cases (2 g drip infusion for 1 hour)



中回収率の比率との関係について検討した。

1. 20腎別の腎機能と尿中回収率

腎機能の指標として Ccr, PSP 15分値および120分値を用い、これと1, 2, 4, 6, 9時間までのそれぞれの尿中回収率との相関を求めた。

1) Ccr と尿中回収率

Ccr とそれぞれの時間までの尿中回収率との間の相関係数 ( $r$ ) および回帰直線方程式を求めると、1時間では  $r=0.621 (Y=-0.26+0.28 X)$  ( $p<0.01$ )、2時間では  $r=0.540 (Y=9.83+0.35 X)$  ( $p<0.02$ )、4時間では  $r=0.543 (Y=13.47+0.36 X)$  ( $p<0.02$ )、6時間では  $r=0.534 (Y=14.00+0.35 X)$  ( $p<0.02$ )、8時間では  $r=0.529 (Y=14.23+0.35 X)$  ( $p<0.02$ ) (Fig. 5) といずれも有意の相関関係が認められた。

2) PSP 15分値と尿中回収率

1時間では  $r=0.624 (Y=3.25+0.73 X)$  ( $p<0.01$ )、2時間では  $r=0.551 (Y=13.32+0.94 X)$  ( $p<0.02$ ) (Fig. 6)、4時間では  $r=0.477 (Y=19.09+0.80 X)$  ( $p<0.05$ )、6時間では  $r=0.464 (Y=19.66+0.78 X)$  ( $p<0.05$ )、8時間では  $r=0.454 (Y=19.97+0.77 X)$  ( $p<$

Fig. 5 Renal function (Ccr) and urinary recovery (8 hours after drip infusion of CET)

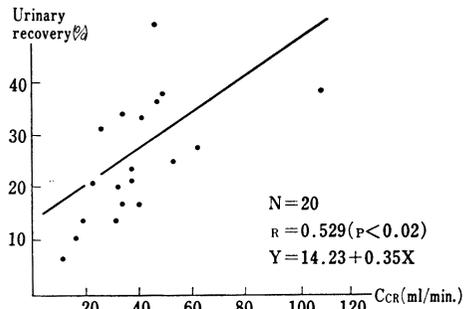


Fig. 6 Renal function (PSP, 15 min.) and urinary recovery (2 hours after drip infusion of CET)

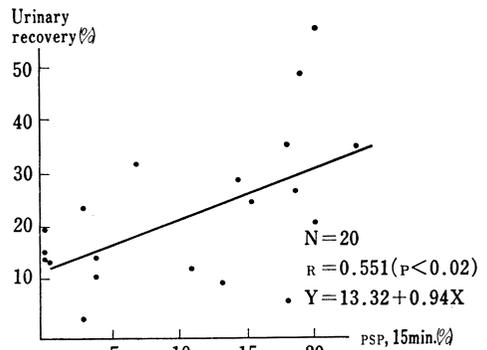


Fig. 7 Renal function (PSP, 120 min.) and urinary recovery (8 hours after drip infusion of CET)

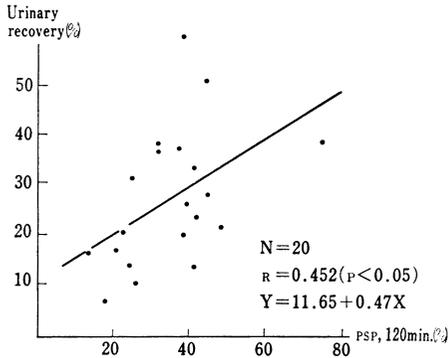
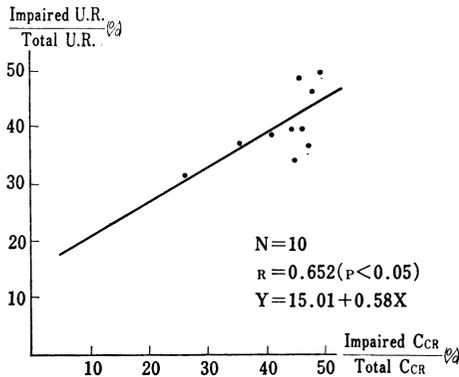


Fig. 8 Renal function ratio (Ccr) and urinary recovery ratio (8 hours after drip infusion of CET)



0.05) といずれも有意の相関関係が認められた。

3) PSP 120 分値と尿中回収率

1 時間では  $r=0.533$  ( $Y=-2.44+0.38 X$ ) ( $p<0.02$ ), 2 時間では  $r=0.527$  ( $Y=4.86+0.54 X$ ) ( $p<0.02$ ), 4 時間では  $r=0.469$  ( $Y=10.65+0.48 X$ ) ( $p<0.05$ ), 6 時間では  $r=0.461$  ( $Y=11.25+0.47 X$ ) ( $p<0.05$ ), 8 時間では  $r=0.452$  ( $Y=11.65+0.47 X$ ) ( $p<0.05$ ) (Fig. 7) といずれも有意の相関関係が認められた。

2. 各症例における腎機能の比率と尿中回収率の比率

各症例について、健側腎の障害腎に対する代償関係を検討する目的で障害腎腎機能 (ただし両腎とも機能障害を有する症例については、障害程度の高度のほうを障害腎として取扱った) の総腎機能に対する比率と障害腎尿中回収率の総尿中回収率に対する比率との間の相関を各採尿時間別について検討した。

- 1)  $\frac{\text{障害腎腎機能 (Ccr)}}{\text{総腎機能 (Ccr)}} \times 100(\%)$  と  $\frac{\text{障害腎尿中回収率}}{\text{総尿中回収率}} \times 100(\%)$

Fig. 9 Renal function ratio (PSP, 15 min.) and urinary recovery ratio (4 hours after drip infusion of CET)

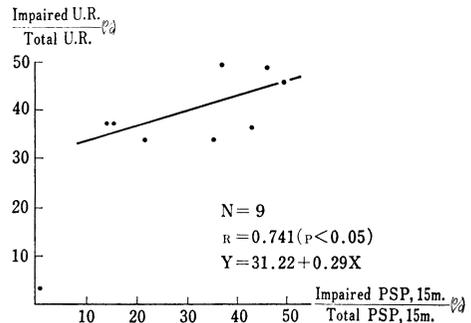
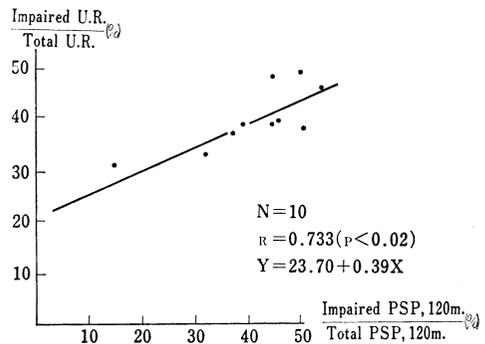


Fig. 10 Renal function ratio (PSP, 120 min.) and urinary recovery ratio (8 hours after drip infusion of CET)



4 時間では  $r=0.689$  ( $Y=12.64+0.64 X$ ) ( $p<0.05$ ), 6 時間では  $r=0.676$  ( $Y=13.58+0.61 X$ ) ( $p<0.05$ ), 8 時間では  $r=0.652$  ( $Y=15.01+0.58 X$ ) ( $p<0.05$ ) (Fig. 8) といずれも有意の相関関係が認められたが、1 時間および 2 時間では有意の相関は認められなかった。

- 2)  $\frac{\text{障害腎腎機能 (PSP 15 分値)}}{\text{総腎機能 (PSP 15 分値)}} \times 100(\%)$  と  $\frac{\text{障害腎尿中回収率}}{\text{総尿中回収率}} \times 100(\%)$

4 時間では  $r=0.741$  ( $Y=31.22+0.29 X$ ) ( $p<0.05$ ) (Fig. 9), 6 時間では  $r=0.731$  ( $Y=31.55+0.29 X$ ) ( $p<0.05$ ), 8 時間では  $r=0.724$  ( $Y=31.88+0.28 X$ ) ( $p<0.05$ ) といずれも有意の相関関係が認められたが、1 時間および 2 時間では認められなかった。なお本検討では、1 症例は PSP 15 分値が両腎合わせても 0% となり、その比率は 0/0 となり推計処理上不適当な症例と判断して除外し、残り 9 症例についての検討成績である。

- 3)  $\frac{\text{障害腎腎機能 (PSP 120 分値)}}{\text{総腎機能 (PSP 120 分値)}} \times 100(\%)$  と

$$\frac{\text{障害腎尿中回収率}}{\text{総尿中回収率}} \times 100(\%)$$

4 時間では  $r=0.770(Y=22.45+0.42 X)$  ( $p<0.01$ ), 6 時間では  $r=0.754(Y=22.92+0.41 X)$  ( $p<0.02$ ), 8 時間では  $r=0.733(Y=23.70+0.39 X)$  ( $p<0.02$ ) (Fig. 10) といずれも有意の相関関係が認められたが, 1 時間および 2 時間では認められなかった。

Fig. 11 Total renal function (Ccr) and urinary recovery (8 hours after drip infusion of CET)

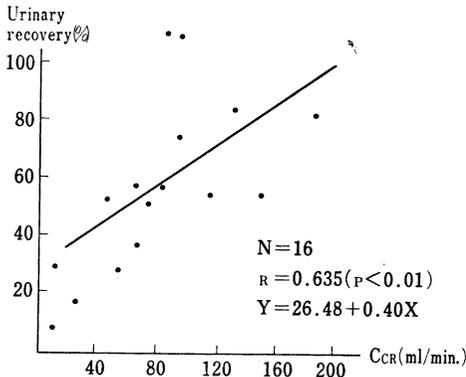


Fig. 12 Total renal function (PSP, 15 min.) and urinary recovery (2 hours after drip infusion of CET)

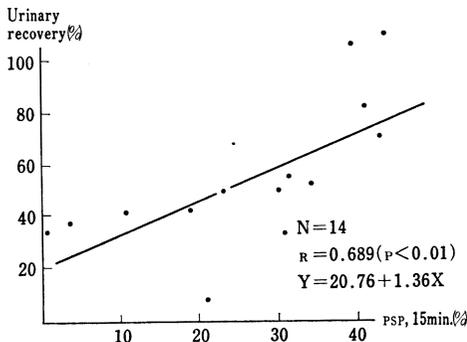
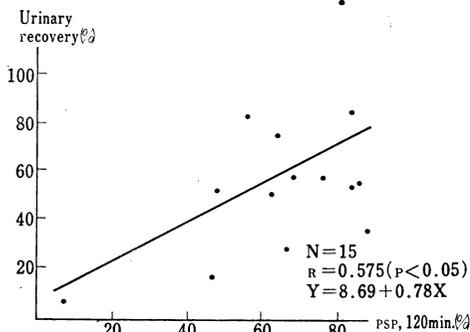


Fig. 13 Total renal function (PSP, 120 min.) and urinary recovery (8 hours after drip infusion of CET)



#### IV. 総腎機能と尿中回収率

分腎尿採取症例に正常例および腎機能障害例を加えた計 16 症例の総腎機能と尿中回収率との関係について検討した。なお腎機能障害の 1 例は PSP が施行されていなかったため, PSP 値との関係についての検討症例数は計 15 例であった。また腎機能障害例は 2 および 6 時間目の採尿を行っていないため 1, 4, 8 時間までの尿中回収率との間の相関について検討した。

##### 1. Ccr と尿中回収率

1 時間では  $r=0.618(Y=-0.70+0.35 X)$  ( $p<0.02$ ), 4 時間では  $r=0.661(Y=21.83+0.43 X)$  ( $p<0.01$ ), 8 時間では  $r=0.635(Y=26.48+0.40 X)$  ( $p<0.01$ ) (Fig. 11) と有意の相関関係が認められた。また採尿を施行されていない腎機能障害例 2 例を除く 14 症例についての検討では, 2 時間で  $r=0.519(0.05<p<0.1)$ , また 6 時間では  $r=0.490(0.05<p<0.1)$  と相関の傾向が認められたにとどまった。

##### 2. PSP 15 分値と尿中回収率

1 時間では  $r=0.764(Y=-3.82+1.35 X)$  ( $p<0.01$ ), 4 時間では  $r=0.677(Y=26.44+1.35 X)$  ( $p<0.01$ ), 8 時間では  $r=0.666(Y=28.48+1.32 X)$  ( $p<0.01$ ) と有意の相関関係が認められ, また前述の 14 症例についての検討でも, 2 時間では  $r=0.689(Y=20.76+1.36 X)$  ( $p<0.01$ ) (Fig. 12), 6 時間では  $r=0.583(Y=34.60+1.13 X)$  ( $p<0.05$ ) と, やはり有意の相関関係が認められた。

##### 3. PSP 120 分値と尿中回収率

4 時間では  $r=0.592(Y=5.49+0.81 X)$  ( $p<0.02$ ), 8 時間では  $r=0.575(Y=8.69+0.78 X)$  ( $p<0.05$ ) (Fig. 13) と有意の相関関係が認められたが, 1 時間および 14 症例による 2 時間, 6 時間の検討ではいずれも有意の相関は認められなかった。

#### 考 按

抗生剤はその排泄経路から, 1) 腎から不活化されずにそのまま排泄されるもの, 2) 体内で代謝を受け, 不活化され, 腎以外の経路から大部分が排泄されるもの, 3) 1) および 2) の中間に位し, その多くは腎から排泄されるものの, 一部は他臓器を介して排泄されるもの, の 3 群に分け得るとされている<sup>1-2)</sup>。尿路感染症を治療する際には, 1) 群に属する抗生剤を使用するのが薬効の上からは最も理論的である。しかし副作用の問題がある。ことに腎機能障害を有する患者に抗生剤を投与する際, 腎毒性が問題となりいろいろな対策についての報告もみられる<sup>3-5)</sup>。

われわれが研究対象として用いた抗生剤 CET は 3) 群に属し, LD<sub>50</sub> の極めて大きい<sup>6)</sup>低毒性抗生剤とされ,

そのため腎機能障害を有する患者はもちろん感染症全般に広く使用されている。しかしながら腎機能障害時における本剤の動態についての報告<sup>7)</sup>はあまり多くはみられない。

いわゆる感染症の中でも尿路感染症に抗生剤を投与する際、投与薬剤の血中濃度はもちろんのこと、炎症組織内濃度さらには尿中濃度が大切な意味を有する。三田<sup>8)</sup>は、尿路感染症における尿中薬剤濃度の重要性を動物実験成績について報告しているが、われわれは CET を用いて臨床症例について、主として腎機能と薬剤排泄動態との関連性について検討した。

まず腎機能正常例 4 例の血中濃度の成績については、点滴静注後 1 時間値が最高で、その平均値は  $26.6 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$  と 4 例の結果はよく一致していた。CET 2.0 g の 1 時間投与における動態についての報告はあまりみられないが、真下ら<sup>9)</sup>の報告に比較すると若干低値を示している。ただ点滴開始後 30 分付近で血中濃度はピークを示すようであるが、今回は 30 分値の測定を行っていないのでピークを示す時間については推測の域を出ない。2 時間以降では急激に低下し、4 時間では一般病原菌に対して臨床的に効果が期待できないレベルにまで低下していた。

いっぽう、正常例 4 例の尿中排泄についてみると、尿中濃度は血中濃度ほど一致せず、かなりのばらつきが認められた。また血中濃度に比しはるかに高濃度に認められ、症例により若干の相違はみられるものの 6~8 時間までの平均尿中濃度でも  $27.1 \pm 43.4 \mu\text{g/ml}$  を示した。なお排泄速度は速やかで、尿中回収率が 8 時間で 4 例中 3 例まで 85% 以上を示し、投与時間に相違はあるものの、深谷ら<sup>10)</sup>の報告にほぼ一致する成績であった。

腎機能障害例 3 例の血中濃度については、腎機能障害程度が異なるため当然ばらつきが大きいが、正常例に比し高値を示すと同時に遷延化傾向が認められた。いっぽう、尿中排泄量は低下し、血中濃度と同様に遷延化の傾向が認められたが、血中および尿中濃度とも 24 時間後には測定不能のレベルまで低下していた。このことは本剤の生体内での desacetyl 化などによる不活化などとともに腎以外の臓器を介した排泄経路の関与も考慮されよう。

ところで感染の存在する腎が機能障害を有する場合の抗生剤投与における尿中動態は、総腎機能と膀胱レベルでの尿中濃度との関係以上に問題は複雑となる。すなわち総腎機能の高度の障害により薬剤が腎以外の臓器を高いクリアランスで通過してしまう可能性と同時に、偏側腎機能障害のある場合にはさらに健側腎を介して薬剤が通過してしまい、感染腎に十分な薬剤量が到達しないこ

とが従来から考えられている<sup>11)</sup>。この問題を追求する目的で、腎瘻術後などの症例で分腎尿採取可能な 10 症例、20 腎の主として排泄動態について検討した。

まず 20 腎の分腎機能と CET 投与後 1, 2, 4, 6, 8 時間までのそれぞれの尿中回収率との間の相関関係について検索した。その結果、腎機能の指標として用いた Ccr および PSP のいずれとの間にも有意の相関関係が認められた。すなわちこの成績は分腎機能のレベルでも、腎機能障害の程度が高度になるほど尿中回収率が低下するということを意味する。

ついで、健側腎の障害腎に対する代償機能をもみるため、個々の症例毎に  $\frac{\text{障害腎腎機能}}{\text{総腎機能}} \times 100(\%)$  および採尿時間毎の  $\frac{\text{障害腎尿中回収率}}{\text{総尿中回収率}} \times 100(\%)$  を算出し、両者間の相関関係について検討した。その結果、いずれの腎機能検査法を用いても、両者間に投与後 2 時間までは有意の相関関係は認められなかったが、4 時間以降では有意の相関が認められた。川上<sup>11)</sup>は、腎機能障害度が著明になればなるほど、その薬剤クリアランスは Ccr の低下以上に下降することを報告しているが、われわれの成績でも、ことに早期の回収率において若干その傾向がうかがえたが、症例数が少なく明確な結論はでなかった。

ここで分腎尿採取例に正常例および腎機能障害例を加えた 16 症例の総腎機能と尿中回収率との関係については、Ccr, PSP いずれを用いても両者間に有意の相関関係が認められた。ただし PSP 120 分値と投与後早期の回収率との間には相関は認められなかった。一般にセファロsporin 系抗生剤の主要な排泄経路は糸球体であるといわれ、また尿細管での態度にはその種類により差異があると考えられている。たとえば Cephaloridine (CER) は主に糸球体から排泄され<sup>12-14)</sup>、また CET は糸球体と尿細管から排泄される<sup>6, 15)</sup>といわれている。ところで Ccr は特別な薬剤の負荷を必要とせず、測定法も比較的簡単で、イヌリンクリアランスにほぼ等しく GFR を知る手がかりになるため従来から繁用されている検査法である。しかしクレアチニンの尿細管における態度はイヌリンと異なり、尿細管からも一部分泌されるといわれている<sup>16)</sup>。いっぽう、PSP 色素の腎からの排泄は、その 94% が近位尿細管からの分泌により、残り 6% が糸球体からの濾過による排泄であるとの報告<sup>17)</sup>もあり、その排泄は主として尿細管で行なわれているといわれている。今回のわれわれの成績では Ccr, PSP とともに CET 尿中回収率との間に有意の相関関係が認められた。この結果は CET の排泄過程をある程度示唆しているとも言えようが、症例数の問題や、各症例毎の glomerulo-tubular

imbalance の問題もあり推論の域を出ない。また PSP 120 分値と CET 早期回収率との間に相関が認められなかったことについては、PSP は腎機能が中等度に低下している場合には、15 分値が低値を示すにもかかわらず、静注後 1~2 時間を経過した時点では、この間に PSP 色素が腎を反復して再循環するためにはほぼ正常値に追いつく<sup>10)</sup>ためのずれによることも一因として考えられよう。

以上、腎機能と CET 尿中回収率との相関を中心に考察をすすめてきたが、総腎機能だけでなく、分腎機能のレベルにおいても両者間に有意の相関があるというある意味では予期された成績が得られた。この成績を臨床面にそのまま応用することは、検討症例数も少ないことなどから問題はあろう。しかし感染腎が機能障害を有する場合の CET 投与は、腎機能すなわち今日ほとんどの施設でルーチン化されている Ccr と PSP、また PSP については 15 分値を参考にした投与量、投与方法の決定が、ぜひ必要であると考え。なお他の抗生剤、ことにその排泄経路が CET とは異なる薬剤の腎機能障害時、ことに偏腎機能障害時の排泄動態については、今後の検討が望まれる。

#### 結 語

正常例 4 例、腎機能障害例 3 例および両側腎瘻術施行後などで分腎尿採取可能な症例 10 例について、腎機能 (Ccr および PSP) と CET 2.0 g 投与時の主として排泄動態との関係につき検討し、次の結果を得た。

1) 腎機能障害例では、正常例に比し血中濃度の上昇がみられ、いっぽう尿中回収率は減少した。

2) 分腎尿採取例では、分腎機能と尿中回収率はよく相関し、個々の症例についての健側腎の障害腎に対する代償関係についても有意の関係が認められた。

3) 総腎機能と尿中回収率との間にも有意の相関関係が認められたが、PSP 120 分値と早期の回収率との間には相関は認められなかった。

稿を終るにあたり、本研究に御協力いただいた厚生連高岡病院 美川郁夫博士、富山赤十字病院 酒井晃博士、石川県立中央病院 宮城徹三郎博士ならびに教室員諸兄に感謝致します。

なお、本論文の要旨は第 23 回日本化学療法学会総会において発表した。

#### 文 献

- 1) KUNIN, C. M. : A guide to use of antibiotics in patients with renal disease. *Ann. Intern. Med.* 67 : 151~158, 1967
- 2) KUNIN, C. M. : More on antimicrobials in renal failure. *Ann. Intern. Med.* 69 : 397~398, 1968
- 3) REIDENBERG, M. M. : Renal Function and Drug

- Action, S. W. Saunders, Co., Philadelphia, 1971
- 4) 木下康民, 山作房之輔 : 腎不全時の化学療法。臨牀と研究 44 : 59~68, 1967
- 5) 阿部 裕, 浦壁重治, 高光義博 : 腎不全。診断と治療 63 : 45~50, 1975
- 6) LEE, C. C.; E. B. HERR & R. C. ANDERSON : Pharmacological and toxicological studies on cephalothin. *Clin. Med.* 70 : 1123~1138, 1963
- 7) 山作房之輔 : 腎機能不全時の抗生剤の動態, 第 2 報。Chemotherapy 18 : 302~310, 1970
- 8) 三田俊彦 : 尿路感染症に対する抗生物質の尿中濃度の意義に関する実験的研究。泌尿紀要 19 : 595~605, 1973
- 9) 真下啓明, 深谷一太, 国井乙彦, 清水喜八郎, 斎藤 玲 : Cephalothin の吸収, 排泄, 臓器内濃度 (2) 多施設患者での血中濃度 (集計成績)。最新醫學 29 : 845~849, 1974
- 10) 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木 誠, 真下啓明 : Cephalothin の吸収, 排泄, 臓器内濃度 (1) Volunteer および動物における成績。最新醫學 29 : 838~844, 1974
- 11) 川上 隆 : 片腎障害時における薬剤の排泄動態について。日泌尿会誌 61 : 772~777, 1970
- 12) GONNELLA, J. S.; V. M. OLEXY & G. G. JACKSON : Cephaloridine treatment of bacterial infection. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1965 : 901~907, 1966
- 13) CHILD, K. J. & M. G. DODDS : Nephron transport and renal tubular effects of cephaloridine in animals. *Brit. J. Pharm. Chemoth.* 30 : 354~370, 1967
- 14) PRYOR, J. S.; A. M. JOEKES & R. D. FOORD : Cephaloridine excretion in patients with normal and impaired renal function. *Postgrad. Med. J.* 43 : 82~85, 1967
- 15) TUANO, S. B.; J. L. BRODIE & W. M. M. KIRBY : Cephaloridine versus cephalothin : Relation of the kidney to blood level differences after parental administration. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1966 : 101~106, 1967
- 16) 阿部 裕, 古川俊之 : 腎機能検査の解析, Recent Advances Series 腎臓 '73, p.102, 中山書店, 東京, 1973
- 17) 富山 治, 椎見達夫, 越川昭三, 武内重五郎 : 腎機能検査の精度, 評価, 判定 狭義の腎機能検査。総合臨牀 24 : 579~584, 1975

## PHARMACOKINETICS OF CEPHALOTHIN IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION. I

Correlation between Renal Function and Urinary Excretion

MITSUO OHKAWA, MATSUO ORITO, TOSHIAKI SUGATA, MASARU SAWAKI,

AKIRA OKASHO, EINOSUKE NAKASHITA and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. K. KURODA)

HISASHI FUNADA

Department of Internal Medicine (III), School of Medicine, Kanazawa University

(Director : Prof. K. HATTORI)

The pharmacokinetics of cephalothin (CET) was studied to investigate the correlation mainly between renal function (creatinine clearance and PSP) and urinary excretion in 4 normal men, 3 patients of renal insufficiency and 10 patients collectable split urine samples. Serum level and urinary excretion were assayed serially after drip infusion of 2.0 g of CET for 1 hour. Assays of the antibiotic concentration in serum and urine were carried out by the cup plate method with *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the test organism.

The results obtained were as follows :

1. A significant increase of serum level was noted in the case of renal insufficiency in comparison with the subjects with normal renal function, while the considerable decrease of urinary excretion was observed in the cases of renal insufficiency.
2. The split renal function of the 10 patients significantly correlated with their urinary excretion of CET. And the normal kidney could compensate the impaired kidney in urinary excretion of CET.
3. The total renal function in 16 cases also significantly correlated with the total urinary excretion of CET.