

膀胱の吸収能に関する臨床的研究

第1報 DKB の膀胱内注入時の血中濃度に関する検討

納富 寿・足立望太郎・計屋 紘信

金武 洋・居原 健・由良 守司

日赤長崎原爆病院泌尿器科

(医長：納富 寿博士)

(昭和 52 年 4 月 9 日受付)

緒 言

感染症に対する化学療法が目覚ましい普及と治療効果を最大にするための治療指針のルーチン化が進められ、輝かしい成果を挙げているのは衆知の事実ではあるが、身近な感染症、例えば検査のための器具操作や留置カテーテルに伴う感染、下部尿路疾患に対する手術後の感染等に関しては今後解決されねばならない多くの問題が含まれている。下部尿路感染症の治療法として一般に抗生剤の全身投与が主で、感染防止の目的で closed drainage system の採用、殺菌剤による洗滌や灌流等が行なわれているのが現状であり、尿路感染に対して抗生剤の局所注入や持続灌流の試みが臨床的になされているものの、系統的に評価され得るような臨床成績は発表されていない。

膀胱からの薬剤の吸収能に関しては、1824 年 D'ET-CHEPARE の報告を端緒として、1890 年代から各種の物質による膀胱からの吸収能が論じられて来たが、抗生物質の膀胱からの吸収能に関する報告は極めて少なく、実験的に林、中平、CONKLIN、西村、足立、三田等の報告があるにすぎず、臨床的な成績では膀胱内に注入された 10% Sulfathiazole の血中への移行は確認されていない。

われわれは経尿道的手術後の下部尿路感染症に対して、3',4'-Dideoxykanamycin B (以下 DKB と略記する) を膀胱内に注入し、膀胱粘膜からの吸収動態に関して、経時的血中濃度の検索や回収率について、また膀胱内注入療法の臨床的意義について検討を行なったので、その成績について報告する。

対 象

当科において 1976 年 6 月から 8 月までの 3 カ月間に前立腺肥大症、膀胱頸部硬化症および膀胱腫瘍の診断で手術を行なった症例のなかで、14 症例を対象として DKB の膀胱内注入を計 20 回行なった。手術症例の内訳は前立腺肥大症に対する TUR-P 6 例、膀胱頸部硬化症に対する TUR-BN 5 例、膀胱腫瘍に対する TUR-B 3 例

で、いずれも経尿道的手術を施行した症例である。

これら 3 疾患を DKB の膀胱内注入の検索対象とした理由は、臨床において一般的疾患であり、手術侵襲もほぼ同じ程度で、術後数日間のカテーテル留置を伴い、術前後の感染発症の動態と推移および起炎菌をはじめとする細菌学的類似性が認められ、しかも治療面においては、術前後の抗生剤の投与と膀胱洗滌のルーチン化ならびに術後感染の難治性さ等々一連の類似性を有していると判断したためである。対象症例は全例男で、年齢は 38 才から 78 才まで平均年齢は 66.8 才であった。

使用 方法

DKB の膀胱内注入に際しては、2 日前からすべての抗生剤の投与を中止し、術後の一般の膀胱洗滌の症例と同様、10,000 倍ヒビテン液 500~600 ml による膀胱洗滌後、膀胱内へ DKB の注入を試みた。TUR-P の 6 症例については Foley カテーテルを留置し DKB の膀胱内注入を行なった。DKB の膀胱内注入量によって 200 mg 注入群と 400 mg 注入群の 2 群に分け検討した。DKB は筋注用 100 mg アンプル入りを使用した。DKB の膀胱内貯留時間は 60 分を目標としたが、症例によって膀胱内貯留時間に非常なばらつきが認められた。

臨 床 成 績

1. 対照群の成績

膀胱粘膜からの DKB の吸収の実態を調べる臨床試験に先立ち、3 症例を対照として、DKB 200 mg の膀胱内注入時の経時的な血中濃度と回収率に関する pilot study を行なった。対照の 3 症例はいずれも腎機能正常の男で、平均年齢は 64.4 才であった。

DKB の血中濃度の測定は、膀胱内へ DKB を注入する直前、注入後 30 分、60 分、90 分および 120 分に行ない、測定法は検定菌として、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を使用し、培地は pH 8.0 の Mycin assay agar を用いた薄層 Cup 法にて行なった。標準液は pH 8.0、0.1 M リン酸緩衝液にて作成した。

対照群における成績は、Table 1 に示すとおり、最高

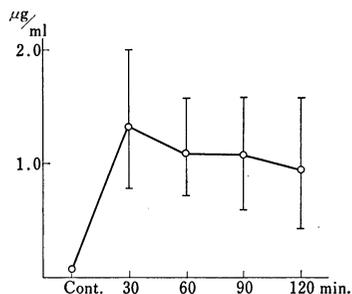
Table 1 Serum concentration and recovery rate of DKB following infusion of 200 mg into urinary bladder in 3 healthy adults

Case	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Time of storage into bladder (min.)	Recovery rate (%)
	pre	30	60	90	120		
1	0.05	0.26	0.22	0.18	0.18	30	74.5
2	0.06	0.21	0.18	0.12	0.11	55	82.1
3	0.05	0.35	0.25	0.30	0.25	30	80.3
Mean	0.053	0.273	0.216	0.200	0.193	38.3	79.0

Table 2 Serum concentration and recovery rate of DKB following infusion of 200 mg into urinary bladder in 10 cases with lower urinary tract infection

Case	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Time of storage into bladder (min.)	Recovery rate (%)
	pre	30	60	90	120		
1	0.05	0.78	1.00	1.52	1.19	180	34.3
2	0.05	0.79	0.87	1.15	1.46	120	33.3
3	0.04	0.97	0.71	0.59	0.42	20	46.3
4	0.05	1.15	0.90	0.73	0.60	120	39.8
5	0.07	1.80	1.42	1.04	0.84	120	48.1
6	0.04	2.00	1.42	1.57	1.15	120	42.3
7	0.08	1.37	1.19	1.00	0.90	120	72.1
8	0.05	1.87	1.57	1.57	1.57	90	58.4
9	0.05	1.21	0.84	0.78	0.64	30	69.5
10	0.04	1.41	0.96	0.76	0.76	45	46.7
Mean	0.052	1.308	1.088	1.071	0.953	96.5	49.0
S D	0.013	0.443	0.293	0.371	0.379	50.2	13.5

Fig. 1 Serum concentration of DKB following infusion of 200 mg into urinary bladder



血中濃度は30分に認められ、次に60分、90分の順で、注入後早い時点でDKBは膀胱から吸収され血中へ移行することが確認された。対照群においてはDKBの膀胱内貯留時間は平均38.3分、DKBの回収率は74.5%から82.1%を示し、平均79.0%の成績であった。

2. DKB 200 mg 注入群の成績

DKB 200 mg 膀胱内注入群10例の経時的血中濃度の

成績は、Table 2 と Fig. 1 に示すとおりである。Fig. 1 においては DKB の血中濃度は縦軸、時間を横軸として表わした。

DKB 200 mg 注入群の経時的血中濃度に関しては、注入前の control 値は $0.052 \pm 0.013 \mu\text{g/ml}$ (±は標準偏差を示す)、注入後30分値は $1.308 \pm 0.443 \mu\text{g/ml}$ 、60分値は $1.088 \pm 0.293 \mu\text{g/ml}$ 、90分値は $1.071 \pm 0.371 \mu\text{g/ml}$ 、120分値は $0.953 \pm 0.379 \mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、Pilot study の成績と同様、注入後30分で最高のピークが認められ、60分、90分においてもかなり高い血中濃度を示していた。

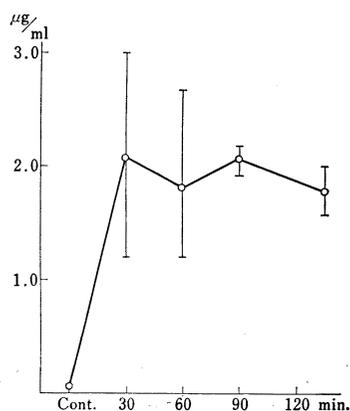
次に血中濃度と時間の経過に関して統計学的検討を t 検定で行なうと、30分値と120分値との間に $t=1.926$ ($P<0.10$) にて有意差を認めたが、その他の時間群において DKB の血中濃度に有意差を認めなかった。

膀胱内貯留時間については、かなりのばらつきを認め、20分から最長180分にまでおよび、平均貯留時間は 96.5 ± 50.2 分であった。DKB の回収率に関しては、上

Table 3 Serum concentration and recovery rate of DKB following infusion of 400 mg into urinary bladder in 10 cases with lower urinary tract infection

Case	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Time of storage into bladder (min.)	Recovery rate (%)
	pre	30	60	90	120		
1	0.06	1.29	1.44			130	83.0
2	0.05	1.86	1.67			130	75.2
3	0.06	2.35	1.39			34	68.9
4	0.05	3.00	2.67			25	83.1
5	0.04	1.20	1.21			150	52.5
6	0.05	2.74	2.72	2.22	2.00	140	38.1
7	0.05	1.88	1.92	1.92	1.58	60	74.5
8	0.06	2.64	1.84			45	52.6
9	0.05	1.84	1.82			60	39.7
10	0.06	1.97	1.40			30	60.4
Mean	0.053	2.077	1.808	2.070	1.790	80.4	62.8
S D	0.007	0.599	0.521			48.1	16.9

Fig. 2 Serum concentration of DKB following infusion of 400 mg into urinary bladder



記膀胱内貯留時間と同様、かなりのばらつきを認め33.3%から最高72.1%までにおよび、平均回収率は49.0 \pm 13.5%の成績であった。

3. DKB 400 mg 注入群の成績

DKB 400 mg 膀胱内注入群 10 例の血中濃度の成績は、Table 3 と Fig. 2 に示すとおりである。

DKB 400 mg 注入群の血中濃度に関しては、注入前の control 値は $0.053 \pm 0.007 \mu\text{g/ml}$ 、30 分値は $2.077 \pm 0.599 \mu\text{g/ml}$ 、60 分値は $1.808 \pm 0.521 \mu\text{g/ml}$ 、90 分値は $2.070 \pm 0.141 \mu\text{g/ml}$ 、120 分値は $1.790 \pm 0.149 \mu\text{g/ml}$ の成績を示し、200 mg 注入群の成績と同様、注入後 30 分に最高のピークを認めた。90 分および 120 分まで検索できた症例は 2 例だけであったが、120 分においても平均 $1.790 \mu\text{g/ml}$ とかなり高い血中濃度を示して

いた。

次に 30 分と 60 分値の DKB の血中濃度に関して統計学的検討を t 検定にて行なうと、 $t=1.072$ で両者の間に何ら有意差を指摘し得なかった。また、その他の時間群の間においても血中濃度に有意差を認めなかった。

DKB 400 mg と 200 mg の膀胱内注入群において、最高の血中濃度はいずれも 30 分に認められていることは前述したとおりであるが、200 mg 注入後 30 分値と 400 mg 注入後 30 分および 60 分値について検討すると、400 mg 注入時の 30 分と 60 分の血中濃度は 200 mg 注入 30 分の成績より $p < 0.01$ をもって、いずれも有意に高い血中濃度を示していることが判明した。

膀胱内 DKB 400 mg 注入群における膀胱内貯留時間と回収率に関しては、両者ともかなりのばらつきが認められ、膀胱内貯留時間は 25 分から最長 150 分におよび、平均貯留時間は 80.4 ± 48.1 分、回収率は 38.1% から最高 83.0% におよび、平均回収率は $62.8 \pm 16.9\%$ の成績であった。

考 按

1. 膀胱の吸収能

膀胱の吸収能に関しては、歴史的な一部の否定論者を除けば、吸収能の存在は現在では広く知られているところである。経膀胱吸収の要因として、薬剤の面ではその分子量、可溶性、溶液の pH、濃度、滲透圧等が、膀胱側の面からは粘膜上皮の組織細胞学的構造と膜特異性が挙げられるが、経膀胱吸収の機序について一元的に説明し得る定説はない。膀胱からの吸収能を検討する目的で、各種の物質が実験的にまた臨床的に試みられて来たが、抗菌性物質や抗生物質に関する経膀胱吸収の報告は極め

て少なく、林¹⁾(1955)ら、中平²⁾(1956)、西村³⁾(1968)ら、CONKLIN⁴⁾(1967)ら、足立⁵⁾(1971)、西村・足立⁶⁾(1973)、三田⁷⁾(1973)等の報告があるにすぎない。

薬剤の膀胱組織内移行に関して、林¹⁾(1955)らは膀胱の透過能あるいは吸収能について詳細な文献的考察を行なうとともに、家兎による実験および臨床症例について、薬剤の膀胱吸収能に関する検討を試みており、抗生剤については Sulfathiazole, Sulfadiazin, PAS, Penicillin, Streptomycin 等について検討し、膀胱内注入 15 分から 30 分後に休液中への移行を、CONKLIN⁴⁾(1976)らは犬の膀胱内へ Nitrofurantoin を注入し、膀胱組織への移行と、造設した尿管瘻の尿中に薬剤を認めたことから、膀胱の吸収能と血中への移行を実証し、西村³⁾(1968)らは尿中排泄濃度の高い Sulfamethizole を用い、成犬の正常膀胱とエーテルによる炎症性膀胱群について実験を行ない、正常膀胱群では 9 例中 4 例に薬剤の膀胱組織内移行を認め、炎症性膀胱群では 8 例中全例に経口投与量で得られる最高血中濃度よりはるかに高い組織内濃度を証明し、炎症性膀胱群 2 例では膀胱内に注入した Sulfamethizole の血中への移行が 2 例ともに実証されたと発表している。足立⁵⁾(1971)は西村らの実験モデルを継承し、抗生物質として Tetracycline, Colimycin, Streptomycin の 3 者の薬剤を用い、注入する各薬剤の濃度、pH、量、浸透圧等を変化させ、膀胱組織内濃度の測定を粘膜および粘膜下層と全層に分けて検討しており、注入薬剤濃度が高いほど膀胱への移行も増大するが、pH や浸透圧による影響は明確ではなく、膀胱内圧の影響は炎症性膀胱で著明であったが、これら 3 種の抗生物質の間では膀胱組織内および尿中濃度とも有意の差はなく、いずれの薬剤も膀胱組織内へ移行し、さらに血中から尿中へ移行したと述べ、また抗生物質の経静脈的投与の場合の膀胱組織内の濃度は血中からの移行によるものが多いが、炎症性膀胱では尿中からの移行も著明であったと報告している。引き続き西村と足立⁶⁾(1973)は Chloramphenicol の関連物質である Thiophenicol glycinate について同様の実験を試み、正常膀胱では尿管瘻の有無によって、粘膜および粘膜下層と全層では、いくぶん尿管瘻非設置群で高い成績を、炎症性膀胱では尿中からの移行も著明で、1971 年の実験成績と同様の成績を得ており、これらの実験成績を踏まえて、臨床的な化学療法の基本理念として膀胱炎に対しては尿中排泄の濃度が高い薬剤を使用すべきであると指摘している。三田⁷⁾(1973)は実験的に Cephaloridine の全身投与時の尿中濃度、正常膀胱および炎症性膀胱組織内濃度、膀胱内細菌の消長について詳細な検討を加え、膀胱組織内への薬剤の移行に関しては、西村や足立らと同様、血中から膀胱組織への経路と、

尿中薬剤が膀胱粘膜を介して組織内へ移行する経路のあることを指摘している。

これらの実験成績に見られるとおり、膀胱からの薬剤の吸収によって、血行への薬剤移行の経路が存在することは実験的に明らかであり、われわれの臨床検索によっても、こういう経膀胱吸収による血行移行への経路が実証されたと見えよう。

2. 全身投与時の血中濃度

DKB の全身投与時の血中濃度に関して、諸家の報告^{8)~13)}を総括し偏値のなはだしい成績を除外して検討を行なうと、DKB 1 回 50 mg 筋注の場合も 100 mg 筋注の場合もピークは 30 分と 60 分に認められ、血中濃度は投与量によって左右され、時間の経過とともに急速な血中濃度の減少が見られるが、3 時間から 8 時間までの血中濃度を詳細に検討すると、3 時間目の血中濃度に比して 4 時間目の血中濃度が高いとする報告が多く、このことは、いったん尿中に高濃度に排泄された DKB が再び膀胱から吸収され血行へ移行した結果ではないかと推測される。

いっぽう、腎機能障害を有する症例の血中 DKB の動態に関しては、山作¹⁴⁾(1974)らの慢性腎不全で血液透析の対象になっている症例についての DKB の血中濃度の時間的推移に関する報告があり、DKB 100 mg 1 回筋注の場合、24 時間後でも血中濃度は 1.44 $\mu\text{g/ml}$ の値で、健康者の 3 時間目の血中濃度 1.13 $\mu\text{g/ml}$ より高く、48 時間後の血中濃度 0.43 $\mu\text{g/ml}$ は健康者の 6 時間値 0.38 $\mu\text{g/ml}$ より高値を示しており、腎機能障害者に常用量を連用した場合、蓄積による腎毒性と聴器障害について警告している。

次に DKB の *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力に関しては、小酒井¹⁵⁾(1974)らは 77 株についてムコイド型と非ムコイド型に分けて MIC を検討し、ムコイド型の 16 株では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にて発育は全例阻止され、非ムコイド型 61 株では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で発育は阻止されたと発表しており、福重¹⁶⁾(1973)らは尿路感染症の患者から分離した保存株では MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、耐性分離菌の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 株中 4 株は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌であったと報告し、耐性菌についての問題を提起している。

3. 膀胱注入時の血中濃度

われわれは 1971 年から 1975 年までの 5 年間に、前立腺肥大症の 105 例に前立腺摘出術と TUR-P、および膀胱頸部疾患群に TUR-BN を行ない、術前後の下部尿路感染症に関して臨床統計を実施した結果、術前のカテーテル留置群で感染は多発し、術後数週ないし数カ月を経

過した時点においても下部尿路感染症の合併が高率であることを知った^{17)~19)}。一般に、膀胱や前立腺疾患に対する術後の下部尿路感染においては、感染は多発し難治性で、しかも合併症を有している症例が多く、とくに腎機能障害を合併している症例においては、強力な化学療法はおろか、副作用の出現が指摘され常用を割る投与量の場合には時として MIC さえ得られない結果となり、感染に対する化学療法の限界が示唆されている。

局所療法の長所を最大限に活用する目的で、われわれは膀胱内 DKB の注入療法についての pilot study を行なった。DKB 200 mg と 400 mg の膀胱内注入時の経時的血中濃度の成績は前述したが、200 mg 注入群の最高血中濃度は 30 分に認められ、0.78 $\mu\text{g/ml}$ から 2.00 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 1.31 \pm 0.44 $\mu\text{g/ml}$ の成績で、対照群の 4.8 倍、400 mg 注入群の最高血中濃度は 200 mg 注入群と同様、30 分に認められ、1.20 $\mu\text{g/ml}$ から 3.00 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 2.08 \pm 0.60 $\mu\text{g/ml}$ の成績で、対照群の 7.7 倍、200 mg 注入群の 30 分値と比較して 1.6 倍の成績であった。これらの成績は、正常膀胱の経膀胱吸収と血行への移行は軽微であるが、術後膀胱炎を合併している症例では、経膀胱吸収能は飛躍的に増大し、薬剤の血行への移行も増大していることを実証している。また、血中濃度の推移に関しては、全身投与の場合は対数的に減少するのに対し、膀胱内注入時の血中濃度は 200 mg および 400 mg 注入群の場合も減少曲線は極めてなだらかである点が指摘される。

膀胱内注入で得られた血中濃度と、術後にみられる下部尿路感染の主役の起炎菌である *Pseudomonas aeruginosa* の DKB に対する MIC について検討を行なうと、MIC は非耐性菌の場合 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と判断され、ムコイド型の MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を完全に cover している成績が得られた。また感染の場が膀胱組織内であることを考慮すると、膀胱内注入療法は極めて有効で効果的な療法であり、化学療法の投与方法に 1 つの道を開くものであると確信する。

結 語

臨床的にしばしば用いられる抗生剤の膀胱内注入療法が、はたして有効で効果的な投与方法であるか否かを検討するため、膀胱内注入薬剤として DKB を用い、経尿道的手術を施行した 14 症例を対象として、200 mg 注入群と 400 mg 注入群に分け、経時的血中濃度、膀胱内貯留時間、回収率、および膀胱の薬剤吸収能等について検討し、DKB の全身投与時の血中濃度の推移との比較、*Pseudomonas aeruginosa* の MIC に対する注入療法の意義等に関して検討を行ない、次のような成績を得た。

1. Pilot study は健康男子成人 3 名を対照として DKB 200 mg の膀胱内注入を行なった。注入後 30 分で最高の血中濃度 0.273 $\mu\text{g/ml}$ が得られ、経時的に血中濃度は減少し、120 分値は 0.193 $\mu\text{g/ml}$ 、回収率は 79.0 % であった。
2. 経尿道的手術後の下部尿路感染の症例に対して、DKB 200 mg の膀胱内注入を行ない、血中濃度は 30 分値 1.31 \pm 0.44 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分値 1.09 \pm 0.23 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分値 1.07 \pm 0.37 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分値 0.95 \pm 0.38 $\mu\text{g/ml}$ 、回収率は 49.0 \pm 13.5 % であった。
3. 400 mg 注入群の血中濃度は 30 分値 2.08 \pm 0.60 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分値 1.81 \pm 0.52 $\mu\text{g/ml}$ 、90 分値 2.07 \pm 0.14 $\mu\text{g/ml}$ 、120 分値 1.79 \pm 0.15 $\mu\text{g/ml}$ 、回収率は 62.8 \pm 16.9 % であった。
4. DKB の経膀胱的吸収能は下部尿路感染の症例で増大し、200 mg と 400 mg 注入群では対照群に比し最高血中濃度は 4.8 倍と 7.7 倍で、400 mg 注入群は 200 mg 注入群に比し 1.6 倍の血中濃度を示す成績であった。
5. 膀胱内注入の場合の血中濃度の推移に関しては、減少率は軽微で、膀胱組織内への移行は回収率の成績から検討して飛躍的に増大していることが示唆され、下部尿路感染症に対する膀胱内注入療法の道を開くものであると確信する。

(本論文の要旨の一部は第 184 回日本泌尿器科学会長崎地方会において発表した。稿を終るにあたり、DKB の測定に助力をいただいた明治製菓株式会社淀川工場品質管理課 亀ヶ谷惣七係長に謝意を表します。)

文 献

- 1) 林 直敬, 池内正人, 平林隆夫, 他: 膀胱の吸収性に関する研究。日内会誌 44: 182~190, 1955
- 2) 中平正美: 尿路における抗生物質の吸収(第 1 報)。日泌尿会誌 47: 742, 1956
西村洋司, 河村 毅: 尿路感染症の化学療法・尿中に排泄された抗菌物質による臨床効果の意義について。日泌尿会誌 59: 520~525, 1968
- 4) CONKLIN, J. D. & R. D. HOLLIFIELD: Studies on the movement of nitrofurantoin across the dog urinary bladder. Invest. Urol. 5: 244~249, 1967
- 5) 足立卓三: 膀胱内注入抗菌性物質の膀胱壁内移行・尿路感染に対する尿中抗菌性物質の意義について。日泌尿会誌 62: 220~240, 1971
- 6) 西村洋司, 足立卓三: 膀胱内注入抗菌性物質の膀胱壁内移行。泌尿紀要 19: 437~443, 1973
- 7) 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
- 8) 大井好忠, 坂本日朗, 川島尚志: 尿路感染症における Dideoxykanamycin B の効果ならびに基礎

- 的検討。西日泌尿 35 : 720~724, 1973
- 9) 名出頼男, 鈴木恵三, 大越正秋: 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 22 : 910~914, 1974
- 10) 石神襄次, 三田俊彦, 片岡頌雄, 他: 尿路感染症に対する DKB の応用。Chemotherapy 22 : 933~942, 1974
- 11) 新島端夫, 近藤捷嘉, 天野正道: 泌尿器科領域における 3', 4'-Dideoxykanamycin B の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 22 : 943~951, 1974
- 12) 井川欣市, 宮本二男, 三好昌徳, 他: 3', 4'-dideoxykanamycin B の基礎的臨床的検討。西日泌尿 35 : 725~732, 1973
- 13) 清水喜八郎, 国井乙彦: 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 22 : 810~813, 1974
- 14) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 他: Dideoxykanamycin B の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22 : 804~809, 1974
- 15) 小酒井望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する 3', 4'-Dideoxykanamycin B の抗菌力について——とくに Gentamicin との比較——。Chemotherapy 22 : 771~778, 1974
- 16) 福重 満, 田戸 治, 中野 博, 他: 尿路逆行性感染に対する DKB の使用経験。泌尿紀要 19 : 625~631, 1973
- 17) 納富 寿, 足立望太郎, 計屋紘信, 他: 日赤長崎原爆病院泌尿器科における手術前後の下部尿路感染症に関する 5 年間 (1971~1975) の検討。第 1 報。前立腺被膜下摘出術と術前後における尿路感染症。長崎医学会誌 51 : 96~105, 1976
- 18) 納富 寿, 足立望太郎, 計屋紘信, 他: 日赤長崎原爆病院泌尿器科における手術前後の下部尿路感染症に関する 5 年間 (1971~1975) の検討。第 II 報。前立腺肥大症に対する TUR-P と術前後における尿路感染症。長崎医学会誌 51 : 289~298, 1976
- 19) 納富 寿, 計屋紘信, 金武 洋, 他: 手術前後の下部尿路感染症に関する 5 年間 (1971~1975) の検討。第 III 報。TUR-BN と術前後の感染症。西日泌尿 39 : 594~598, 1977

CLINICAL STUDIES ON ABSORPTION FROM THE URINARY BLADDER

First Report : Clinical Investigation on Absorption of DKB
Infused into the Urinary Bladder

HISASHI NOUTOMI, BOTARO ADACHI, HIROMOBU HAKARIYA,
HIROSHI KANETAKE, KEN IHARA and MORISHI YURA

Department of Urology (Director : Dr. HISASHI NOUTOMI),
Red Cross Society Nagasaki Atomic Bomb Hospital, Nagasaki, Japan

In order to determine whether infusion of antibiotics into the urinary bladder, which is frequently used in clinical practices, is really effective, DKB was given by this route in 14 cases undergone transurethral operations. The patients were divided into two groups: one group received the drug at a dosage of 200 mg, and the other 400 mg. Observations were made on changes with time in blood drug levels, retaining time in the urinary bladder, recovery rate and absorbability from the urinary bladder. Moreover, a comparison was made with transitional changes in the blood levels following systemic administration of DKB, and significance of infusion therapy against MIC of *Pseudomonas aeruginosa* was investigated. The results are given below.

1. In the pilot study, 3 healthy male adults were given an infusion of 200 mg of DKB in the urinary bladder. The maximum blood level of 0.273 $\mu\text{g/ml}$ was reached within 1/2 hour, which fell gradually in function with time. At 120 minutes after administration, 0.193 $\mu\text{g/ml}$ of DKB was found, with recovery rate of 79.0%.

2. Patients with lower urinary tract infections secondary to transurethral operations were treated with 200 mg of DKB, which was given as an infusion into the urinary bladder, and determined for blood levels of DKB. At 0.5, 1, 1.5 and 2 hours after administration, mean blood levels of 1.31 ± 0.44 , 1.09 ± 0.23 , 1.07 ± 0.37 and 0.95 ± 0.38 $\mu\text{g/ml}$, were found respectively, with a recovery rate of $49.0 \pm 13.5\%$.

3. Following an administration of 400 mg of DKB, the mean blood levels at 0.5, 1, 1.5 and 2 hours after administration were 2.08 ± 0.60 , 1.81 ± 0.52 , 2.07 ± 0.14 and 1.79 ± 0.15 $\mu\text{g/ml}$ respectively, recovery rate being $62.8 \pm 16.9\%$.

4. The absorption of DKB from the urinary bladder was increased in patients with lower urinary tract infections, since it was shown that the highest blood levels attained in treated groups (200 and 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$) were 4.8 and 7.7 times, respectively, as high as those recorded for the control group and that in 400 mg group blood levels were 1.6 times higher than those of 200 mg group.

5. From the fact that, when given as an infusion into the urinary bladder, blood levels once reached showed only a slight decrease with time and that remarkable increase in penetration into the tissue of urinary bladder was indicated from the recovery rate obtained in this study, we believe that this administration route is quite promising in the treatment of lower urinary tract infections.