

## Cefmenoxime の腎内濃度

三好 道・本多正人・梶川 博司・亀岡 博  
 岩尾典夫・水谷修太郎・柴 紘次\*

大阪労災病院泌尿器科・\*同 麻酔科  
 (院長 塩田憲三)

(昭和 59 年 9 月 27 日受付)

10 例の腎摘除術に際して、手術開始と同時に Cefmenoxime の 1.0 g を one-shot で静脈内に投与し、腎血流遮断時点の末梢静脈血を採取して以下の結果を得た。

1. 24 分から 145 分までの末梢静脈血清 CMX 濃度は、21.2 から 92.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。
2. 排泄性腎盂造影にて無機能状態を呈した 6 例の腎内 CMX 濃度は 5.56 から 59.9  $\mu\text{g/g}$  であった。血清濃度との比は 0.249 から 1.53 までであった。
3. 4 例の悪性腎腫瘍における正常腎部分の濃度は 79.6 から 197  $\mu\text{g/g}$  であった。血清濃度との比は 1.43 から 4.79 までであった。腎細胞癌内濃度は低値を示した。
4. 固有の腎機能に応じて、腎内 CMX 濃度に著しい差異を認めた。

腎摘除術に際して、Cefmenoxime (CMX) の腎組織内移行性を検討したので、報告するとともに若干の考察を加えたい。

## I. 方法および対象

手術開始時に 10 ml の生理食塩水に溶解した 1.0 g の CMX を、補液ルートから、15 秒ないし 20 秒をかけて、one-shot で静注した。腎阻血と同時に、補液側と反対側の肘静脈から採血し、約 30 分間室温に静置して血清を遠心分離し、凍結保存した。摘除腎は、剖面などの肉眼的所見を検討し、患者家族に供覧したあと、約 1  $\text{cm}^3$  の組織量を切除して凍結保存した。悪性腎腫瘍における正常部位の検体は、皮質と髓質の上半部とした。腎阻血から冷凍庫に保存するまでの時間は約 30 分であった。検体は凍結のまま三菱油化メディカルサイエンス社に輸送し、CMX 濃度の測定を依頼した。同社では、*E. coli* NIHJ JC-2 を試験菌とする薄層寒天平板培地 (大五栄養 No.4, アガーウェル法) を用いている<sup>1)</sup>。組織内濃度は、1/15 M・リン酸緩衝液 (pH 7.0) にて調整し、34°C で約 18 時間培養後、阻止円の直径から片対数グラフ上の標準曲線にて濃度 ( $\mu\text{g/g}$ ) を読みとり、それに (検体重量+加えた緩衝液量)/検体重量を乗じて算出した<sup>1)</sup>。

対象は 1984 年 1 月から同年 6 月までの半年間に、当科で気管内挿管麻酔下に腎摘除術を施行した 10 症例である (Table 1)。男子 5 名、女子 5 名、年齢は 51 歳か

ら 75 歳まで (平均年齢 62.1 歳) の分布である。入院時の検査成績で、CMX の皮内反応ならびに肝機能検査値に異常を呈した者はいなかった。10 例ともに血清尿素窒素ならびに血清クレアチニン値が正常であり、また排泄性腎盂造影において反対側の腎機能と形態に異常を認めなかった。

症例 1: 高熱発作を伴う腎盂腎炎の精査を目的として来院し、尿中に *Peptostreptococcus* を認めた。

症例 2: 主訴は側腹痛であり、先天性腎盂尿管移行部狭窄と診断した。レノグラム上患腎への uptake を認めず、平坦であった。腎盂内容物の CMX 濃度は 17.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

症例 3: 既往歴として 10 年前に子宮癌根治術がある。側腹痛と腎盂腎炎の精査にて骨盤部尿管の狭窄を認めた。レノグラムの所見は症例 2 と同様であった。尿に *E. coli* を認めた。

症例 4: 発熱にて内科に入院した。副腎皮質ホルモンにて発熱を抑制しつつ、造影検査を行ない、腎細胞癌と診断した。

症例 5: 某医にて肺腫瘍の精査中に、腎腫瘍を疑われて当科に紹介された。

症例 6: 血尿の精査にて腎細胞癌と診断した。腫瘍の最大径は 5 cm であった。

症例 7: 血尿の精査にて腎盂腫瘍と診断した。DIP 上腎機能は良好であった。腫瘍径は 1.0 cm であり、腫瘍の CMX 濃度は測定しなかった。

Table 1 Clinical summary of the patients

No.	Case	Age	Sex	Weight (kg)	S-Cr. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Diseases Renal function(DIP)	Symptoms	Blood loss (L)	Trans. & infusion(L)	Urine culture
1	M.F.	57	M	66.5	1.3	13	Ectopic ureter	Fever	1.5	1.8	<i>Peptostreptococcus</i>
2	K.S.	54	M	60.0	1.3	14	Nonvisualizing PU-stenosis	Flank pain	0.07	0.9	Negative
3	F.I.	64	F	54.0	1.0	11	Nonvisualizing Ureteral stricture	Fever	0.2	1.0	<i>E. coli</i>
4	K.F.	51	M	60.0	1.0	16	Nonvisualizing Renal cell carcinoma	Fever	0.3	1.0	Negative
5	M.K.	64	F	50.0	0.7	13	Good Renal cell carcinoma	Pulmonary metastasis	0.23	1.0	Negative
6	I.T.	68	F	52.0	0.6	14	Good Renal cell carcinoma	Hematuria	0.25	1.0	Negative
7	S.I.	68	F	40.0	0.8	20	Good Renal pelvic tumor	Hematuria	0.04	0.3	Negative
8	S.T.	75	M	60.0	1.2	15	Good Ureteral carcinoma	Fever/Hematuria	0.07	0.5	Negative
9	Y.Y.	60	M	52.0	1.4	14	Nonvisualizing Tuberculosis(chalk)	Flank pain/Fever	1.4	2.0	<i>Providencia sp.</i>
10	Y.K.	60	F	57.0	1.2	19	Nonvisualizing Tuberculosis	Fever/Flank pain	0.2	1.0	Tbc. bac.
	Mean	62.1		55.2							

症例 8: 血尿と無機能腎にて当科を紹介された。腫瘍は尿管下端部に原発していた。腎盂内容液の CMX 濃度は 1.02  $\mu\text{g/ml}$  であった。

症例 9: 約 20 年来、漆喰腎・尿管狭窄・尿道瘻の状態であったが、側腹痛と発熱を生じたために腎摘除を希望して来院した。尿に *Providencia* を認めた。患腎は周囲と強固に癒着して、剝離は困難であった。

症例 10: 難治性の腎盂腎炎にて当科を紹介された。尿培養にて結核菌を認め、結核療養施設に転送して、保存治療(抗結核剤と微量の副腎皮質ホルモン)を施行したが、結核菌尿も発熱も抑制されず、また腎機能が急激に悪化して、摘除を希望して当科に再転医した。尿管狭窄に対して腎瘻造設を施行しようとしたが、患者は腎摘除術を強く希望した。

## II. 結 果

手術開始(同時に CMX 1.0 g の one-shot 静注)から腎阻血(同時に末梢静脈から採血)に至る時間(分)、腎内 CMX ならびに末梢静脈血清 CMX 濃度を Table 2 および Fig. 1 に示した。投与後 24 分から 145 分の間に採取した末梢静脈血清濃度は 21.2  $\mu\text{g/ml}$  から 92.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。症例 4 から 7 までの悪性腎腫瘍における正常部位の機能は良好であり、腎内濃度はそれぞれ 79.6, 80.3, 197 および 105 ( $\mu\text{g/g}$ ) と高値を呈し、血清濃度との比(T/S)も 2.12, 1.50, 4.79 および 1.43 と高値を呈した。即ち腎内濃度はいずれも血清濃度を越えた値を呈した。腎細胞癌(症例 4 から 6 まで)の腫瘍内濃度は 12.3, 14.3 および 11.5 ( $\mu\text{g/g}$ ) であり、T/S もそれぞれ 0.150, 0.178 および 0.058 と著しく低い値を呈した。

腎盂造形上無機能腎を呈した他の 6 例中、症例 1, 3, 8 および 9 の 4 症例では、CMX の腎内濃度が 5.56 (症例 1) から 29.5  $\mu\text{g/g}$  (症例 3) の値を示し、T/S も 0.249 (症例 9) から 0.320 (症例 3) の間であり、低い値を示した。残りの 2 例(症例 2 および 10)の腎内濃度は各々 49.2 および 59.9  $\mu\text{g/g}$  の値を呈し、造形上無機能であったにもかかわらず正常腎に匹敵する値であった。ことに第 10 例では血清濃度よりも高値であった。

## III. 考 察

### 1. 腎摘除術における CMX の末梢静脈血清濃度

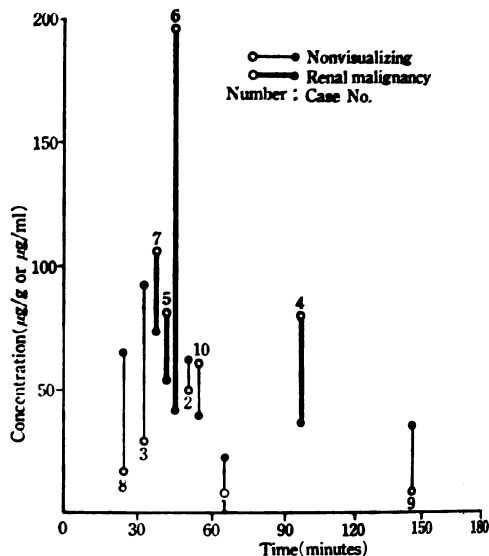
本法とはほぼ同様の実験を施行した松本ら<sup>2)</sup>の結果では、65.2  $\mu\text{g/ml}$  (53 分) から 3.9  $\mu\text{g/ml}$  (180 分) の値を報告しており、我々の結果とはほぼ同様の結果であると考えられる。GROBECKER et al.<sup>3)</sup> は腎機能障害に応じて CMX の血中半減期が延長すると述べており、健康人

Table 2 Concentrations of CMX in kidney and serum

No.	Time (min.)	Kidney ( $\mu\text{g/g}$ )	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	T/S (g/ml)	Tumor ( $\mu\text{g/g}$ )
1	65	5.56	21.2	0.262	
2	50	49.2	61.9	0.795	
3	32	29.5	92.1	0.320	
4	96	79.6	36.7	2.12	12.3
5	41	80.3	53.5	1.50	14.3
6	44	197	41.1	4.79	11.5
7	37	105	73.5	1.43	
8	24	17.2	64.3	0.267	
9	145	8.74	35.1	0.249	
10	54	59.9	39.1	1.53	

T/S: Concentration ratio(kidney vs. serum)

Fig. 1 Concentration of CMX in the serum (●) and kidney (○)



の第 1 相試験における結果<sup>4)</sup>、即ち 61.2 (20 分), 44.3 (30 分), 18.1 (60 分)  $\mu\text{g/ml}$  と比較して松本ら<sup>2)</sup>および本実験で明らかに高値であったことは、患側腎機能障害に更に手術(麻酔)侵襲が加味された結果であろう。

### 2. 腎内 CMX 濃度

本報と同様の実験を報告した松本ら<sup>2)</sup>の、23.9 ないし 389  $\mu\text{g/g}$  (平均 125.5  $\mu\text{g/g}$ , 113 分,  $n=9$ ) に比べて、本実験は更に高低の振幅が大きい結果となった。前立腺内 CMX 濃度がほぼ血清濃度と正の相関を示す<sup>2)</sup>のとは逆に、腎内濃度は固有の腎機能に著しく依存して差異を示す<sup>2)</sup>ものと考えられる。GROBECKER et al.<sup>3)</sup> は、2 g 静注法にもかかわらず、45 ないし 75 分で 6.4 ないし 64.4  $\mu\text{g/g}$  という低い腎内濃度を得ているが、実験方法が不明であるため、本実験結果と同等比較することは

危険である。なお、本実験結果のうち最低濃度である 5.56  $\mu\text{g/g}$  をもってしても、*P. aeruginosa* を除く大部分の細菌における  $\text{MIC}_{90}$  ( $\mu\text{g/ml}$ )<sup>1)</sup> を凌駕した値である。

腎細胞癌内の CMX 濃度は、正常部位のそれに比べて著しく低く、他方では投与後の時間や血清濃度の差があるにもかかわらず 11.5 から 14.3  $\mu\text{g/g}$  と腫瘍間に大差を示さなかったことが特筆される。しかし症例数が少ないために、更に症例を重ねて検討を要する。

症例 10 における腎内 CMX 濃度が、DIP 上無機能状態であったにもかかわらず、血清濃度より高い値を呈し、正常腎に匹敵する値を呈したのは、尿管閉塞の病歴が短期間であり、腎囊造設術などによって機能改善が期待できたと考えられる。腎盂造影上無機能腎を呈した 6 例中、腎内 CMX 濃度の低い症例 1, 3, 8 および 9 は組織学的にも腎盂腎炎の荒廃が著しく、皮質が菲薄化して著明な水腎（嚢状腎）を呈していたのに対して、腎内 CMX 濃度が正常腎に匹敵する高濃度を示した症例 2 お

よび 10 の腎実質はかなり保存されていた。即ち、無機能腎の経過と腎内 CMX 濃度とは逆相関の傾向をうかがうことができる。

大阪労災病院院長 塩田憲三先生の御校閲を感謝いたします。CMX の濃度を測定していただいた三菱油化メディカルサイエンス社 湯木士朗氏に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 春野 剛, 前田憲一: Cefmenoxime (SCE-1365) の体液内濃度測定法。Chemotherapy 29 (S-1): 194~199, 1981
- 2) 松本充司, 森田 勝, 清家 泰, 吉岡 進, 竹内 正文: Cefmenoxime の泌尿器臓器移行に関する検討。Chemotherapy 32: 151~155, 1984
- 3) GROBECKER, H. et al.: Cefmenoxime in 13th International Congress of Chemotherapy. Medical Tribune, pp. 5~8, Nov. 17, 1983
- 4) 山本俊夫, 桑原一郎, 足立幸彦, 大岡照二: Cefmenoxime (SCE-1365) 臨床第一相試験。Chemotherapy 29 (S-1): 258~268, 1981

## RENAL TISSUE CONCENTRATIONS OF CEFMENOXIME

SUSUMU MIYOSHI, MASAHIITO HONDA, HIROSHI KAJIKAWA, HIROSHI KAMEOKA,  
NORIO IWAO, SHUTARO MIZUTANI, and KOHJI SHIBA\*

Department of Urology and Anesthesiology\*, Osaka Rosai Hospital

Ten nephrectomy patients were intravenously given a bolus shot of 1.0 g cefmenoxime simultaneously with beginning of operation. The peripheral blood was sampled at the ligation of the renal vessels. Tissue cefmenoxime levels ( $\mu\text{g/g}$ ) in the excised kidneys varied from 5.56 to 197 at 24 to 145 minutes after administration. The ratio of the tissue/serum cefmenoxime levels also varied from 0.262 to 4.79 with mean value of 1.33. The variations were presumed to be due to the difference in degree of the impairment of the renal functions.