

Latamoxef の腎嚢胞内移行について

高橋 義人・堀江 正宣・磯貝 和俊
大垣市民病院泌尿器科

松田 聖士・加藤 直樹・栗山 学
兼松 稔・坂 義人・西浦 常雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

篠田 育男・説田 修
大雄会第一病院泌尿器科

(昭和60年10月21日受付)

われわれは、Latamoxef (LMOX) の単純性腎嚢胞内溶液中への移行について検討した。対象は単純性腎嚢胞と診断され、特に基礎疾患を有していない5症例(男性3例、女性2例、平均年齢66.0歳)である。排泄性腎盂造影による腎機能は、患側腎および対側腎とともに、左右差なく良好であった。嚢胞内溶液の採取は、エコー監視下に嚢胞を直接穿刺することによって行なった。穿刺の20分ないし40分前にLMOX 1gをone shot 静注し、嚢胞内溶液、血液、新鮮尿を同時に採取した。

嚢胞内溶液は、全例、無色から淡黄色透明であり、生化学的分析では、ほぼ血清に近いものであった。各検体のLMOX濃度はthin layer cup methodにより求めた。嚢胞内溶液中濃度は $0.46 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$ 、血清中濃度は $43 \pm 10.2 \mu\text{g/ml}$ 、尿中濃度は $4,100 \pm 2,160 \mu\text{g/ml}$ であった。LMOXの単純性腎嚢胞液中への移行は不良であり、腎嚢胞感染症に対する有効なLMOX濃度は得がたいものと思われた。

単純性腎嚢胞は、臨床上よく遭遇する疾患であり、また、近年、感染性腎嚢胞の報告も散見されるようになった^{1,2)}。感染性腎嚢胞に対する治療として、嚢胞壁切除術、腎摘出術といった外科治療がおもに行なわれており¹⁾、保存的治療の適否についての検討はあまり行なわれていない。今回われわれは、感染性腎嚢胞の原因菌として多い*E. coli*をはじめとしたグラム陰性桿菌に対し、極めて低いMICを示す、Oxacephem系抗生物質であるLatamoxef(以下LMOX)を用いて、one shot 静注後、単純性腎嚢胞内溶液(以下、嚢胞液)へのLMOXの移行について検討した。そして、感染性腎嚢胞の保存的治療の適否について検討してみた。

I. 対象および方法

対象は、1984年11月から1985年2月までに岐阜大学医学部泌尿器科、大雄会第一病院泌尿器科において、単純性腎嚢胞と診断された5症例である(Table 1)。男性3例、女性2例であり、年齢は59歳から78歳にわたり、平均66.0歳であった。被験者は、特に基礎疾患

を有してはなかった。また、全例排泄性腎盂造影において患側腎と対側腎との間に差はみられず、機能は良好であった。なお、両側に腎嚢胞を有していた症例1、症例2については大きい方の腎嚢胞を対象とした。症例1は右側を、症例2は左側を対象とした。

全例LMOX 1gをone shot 静注後、20分ないし40分後にエコー監視下に経皮的腎嚢胞穿刺術を施行し、嚢胞液を採取した。同時に採血、採尿し、これらの検体は測定に供するまでの期間 -60°C にて凍結保存した。嚢胞液を20ml採取したのち、同量の造影剤(コンレイ400[®])を注入し嚢胞造影を施行し、嚢胞壁の形状が平

Table 1 Clinical characteristics of the patients

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis
1	K.A.	60	F	blt. renal cysts
2	H.O.	78	M	blt. renal cysts
3	F.S.	55	M	rt. renal cyst
4	M.Y.	60	F	lt. renal cyst
5	S.M.	73	M	rt. renal cyst

Table 2 Chemical analysis of the fluid of the cyst

No.	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca(mg/dl)	P (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	T.P. (g/dl)
1	146	3.1	105	NE	NE	17.5	1.1	NE
2	183	2.2	124	NE	NE	13.0	0.3	NE
3	151	4.0	116	7.0	2.8	27.1	1.0	0.4
4	161	4.5	102	6.5	2.9	17.0	1.9	0.3
5	152	3.0	118	6.7	3.0	22.2	1.1	1.1

NE: not examined.

Table 3 Concentration of LMOX in cyst, serum and urine

No.	Interval ^{a)}	Volume ^{b)}	Concentration of LMOX ($\mu\text{g/ml}$)		
			Cyst	Serum	Urine
1	30	45	0.4095	48.172	5,721.2
2	40	120	0.1835	27.410	2,421.2
3	20	37	0.5776	45.488	1,216.9
4	30	85	0.5150	36.167	4,140.6
5	20	50	0.6116	57.212	7,195.7
Mean \pm S.D.			0.46 ± 0.154	43 ± 10.2	4,100 $\pm 2,160$

a) Interval: interval between injection and aspiration (min)

b) Volume: volume of cyst after a bolus intravenous injection of LMOX (1g)

滑で不整のないことを確認した。嚢胞液を可及的に全量採取したあと、嚢胞液再貯留防止の目的でイソジン®を嚢胞内に注入し、嚢胞壁固定術を施行した。

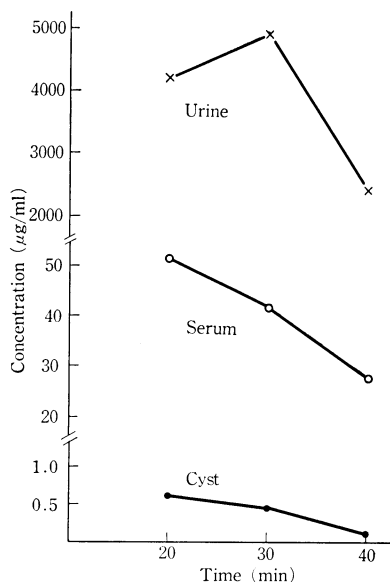
抗生剤濃度測定は、検定菌として *E. coli* 7437 を用いる thin layer cup method にて行なった。標準曲線の作製には、嚢胞液は希釈することなく原液を用い、血清はコンセラ®を用い、また尿では 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

II. 結 果

穿刺して採取した嚢胞液の性状は無色から淡黄色の透明で、漿液性であった。その生化学的分析結果を Table 2 に示した。蛋白濃度が低いことを除いて、血清に近い組成であり、単純性腎嚢胞の嚢胞液について詳しく論じた斉藤ら³⁾の報告と一致した。

5 症例の LMOX 静注後、検体採取までの時間、嚢胞液容量、そして LMOX の嚢胞液中濃度、血清中濃度、尿中濃度を Table 3 に示した。嚢胞液中の平均濃度は $0.46 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$ であり、血清中平均濃度 $43 \pm 10.2 \mu\text{g/ml}$ 、尿中平均濃度 $4,100 \pm 2,160 \mu\text{g/ml}$ と比べて非常に低く、嚢胞液中への LMOX の移行はほとんど認めなかった。

Fig. 1 には、LMOX 静注後、検体採取までの各時間

Fig. 1 Mean concentration of LMOX ($\mu\text{g/ml}$) in fluid of cyst, serum and urine after a bolus intravenous injection of LMOX (1g)

ごとの各検体の平均濃度を示した。わずかではあるが、嚢胞液中へ移行した LMOX は、血清中、尿中と同様、経時的に変化し、減少していく傾向が認められた。

III. 考 察

単純性腎嚢胞液中への抗生剤移行についていくつかの報告が散見される。Table 4^{4)~6)}はその報告例をまとめたものである。いずれの報告においても、抗生剤の種類を問わず嚢胞液中への抗生剤移行は不良である。今回、われわれの行なった LMOX における実験でも、嚢胞液への移行は嚢胞液の容量に関係なくほとんど認めなかった。

これに対し MOTHER⁹⁾らは、嚢胞腎において嚢胞液中へ Gentamicin, Ticarcillin などの抗生剤が軽度移行することを報告している。この差異は、単純性腎嚢胞と嚢胞腎との、嚢胞の構造の差によるものと思われる。BRI-

Table 4 Reported concentration of antibiotics in the cyst, serum and urine

Author	Antibiotics (dose)	Cyst	Serum	Urine
STEG ⁴⁾	Amoxicillin (500mg)	0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{a)}	4.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$	849 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	Amoxicillin (500mg)	0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{b)}	2.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	586 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	Rifampicin (600mg)	0.14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{c)}	7.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$	157 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	Minocycline (400mg)	0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{d)}	1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	8.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$
MUTHER ⁵⁾	Gentamicin (e)	1.1 ng/ml	4.7 ng/ml	188 ng/ml
	Gentamicin (e)	0 ng/ml	3.6 ng/ml	110 ng/ml
	Gentamicin (e)	0 ng/ml	2.8 ng/ml	107 ng/ml
	Sulfamethoxazole (e)	0 ng/ml	2.8 ng/ml	—
	Trimethoprim (e)	0 ng/ml	2.4 ng/ml	—
MIYAGAWA ⁵⁾	Cefazolin (2.0 g)	3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$	125 $\mu\text{g}/\text{ml}$	8,400 $\mu\text{g}/\text{ml}$
	Cefazolin (2.0 g)	3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	62 $\mu\text{g}/\text{ml}$	2,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$
OHKAWA ⁷⁾	Amikacin (200mg)	0.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{f)}	—	—
KIRIYAMA ⁸⁾	Cefsulodin (500mg)	0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
	Cefsulodin (500mg)	0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	27.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—
	Cefmenoxim (500mg)	0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	7.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—
	Cefmenoxim (1.0 g)	0.46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ^{g)}	42.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4,078 $\mu\text{g}/\text{ml}$

- a) Mean level of 10 cases : after 3 hours
 b) Mean level of 16 cases : after 6 hours
 c) Mean level of 5 cases
 d) Mean level of 7 cases
 e) Routine therapeutic dose
 f) Mean level of 11 cases
 g) Mean level of 5 cases

CKER¹⁰⁾らの報告では、ネフロンとの交通の有無が特徴的な構造上の差である。しかし、斉藤³⁾は、経静脈的に投与されたパラアミノ馬尿酸が、単純性腎嚢胞液中に移行することを報告し、ネフロンと嚢胞の関係は、完全に遮断されているのではなく、機能上遮断された状態にあり、嚢胞内壁を覆う上皮細胞が、尿細管機能を痕跡的に残存させているのではないかと推定している。嚢胞液の生化学的性状が血清に近いのもこのことによると説明している。

今回のわれわれの検討では、LMOXはわずかではあるが嚢胞液に移行し、嚢胞液中濃度に経時の変化がみられ、斉藤らの推論の傍証となるものと思われた。

川村¹¹⁾は、95% ethanolを用いた嚢胞壁固定術を施行し、固定術後の血中、尿中 ethanol 動態を検討している。その報告によれば、術後血中 ethanol 濃度は、他覚的に酔いが判明する 0.3 mg/dl まで上昇し、尿中 ethanol 濃度も経口摂取したときよりも高値になる。この事実より、川村¹¹⁾は、嚢胞液中より、血中および尿中への ethanol 移行経路の存在を推定している。

95% ethanol は、分子量 46 であり、LMOX の分子量 520.48、Table 4 の各種抗生剤の分子量と比較するとかなり小さなものである。また嚢胞液に移行するとされている³⁾パラアミノ馬尿酸は分子量 194.19 で、やはり抗生剤と比較するとやや小さい。分子量が嚢胞液への移

行もしくは嚢胞液からの移行に関する一つの因子かも知れない。今後さらに詳しい検討が必要である。

石塚²⁾は、感染性嚢胞の自験例より、保存的治療と外科的治療の適応基準として嚢胞の大きさをあげ、直径 5.5 cm 以下では保存的治療で治癒可能であると述べている。しかし、われわれの実験では、大きさに関係なく嚢胞液中の LMOX 濃度は極めて低く、原因菌として考えられる *E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌に対し、有効な濃度は得がたいものと考えられる。このことは、感染性嚢胞に対する化学療法を中心とした保存的治療を考慮するとき、重要な意味をもつものと思われる。

(本論文の一部は、第 35 回泌尿器科中部連合総会において発表した。)

文 献

- 1) 小池 宏, 中田瑛浩, 石川成明, 片山 喬, 三輪 淳夫, 谷野 誠, 三木 誠: 化膿性腎嚢胞の I 例。西日泌尿 46: 599~604, 1984
- 2) 石塚栄一, 北島直登, 藤井 浩, 岩崎 皓: 腎嚢胞内感染治療の検討。泌尿紀要 30: 609~614, 1984
- 3) 斎藤 博, 岡田耕市, 加藤幹雄: 単純性腎嚢胞内容液の生化学的検索, 特にその発生病理についての考察。臨泌 30: 651~654, 1976
- 4) STEG, A: Renal cysts II. Chemical and dynamic study of cystic fluid. Eur. Urol. 2:

- 164~167, 1976
- 5) MUTHER, R. S. & W. M. BENNET: Concentration of antibiotics in simple renal cysts. *J. Urol.* 124: 596, 1980
- 6) 宮川征男, 西沢 理, 熊谷郁太郎, 土田正義: 単純性腎嚢胞液中への抗生物質の移行について。臨泌 32: 153~155, 1978
- 7) 大川光央, 元井 勇, 岡所 明, 平野章治, 久住治男: 単純性腎嚢胞液中への amikacin の移行について。日腎誌 25: 629, 1983
- 8) 桐山奮夫, 岡部達士郎, 添田朝樹, 岩崎卓夫, 吉田 修: 腎のう胞液中 Cefsulodin および SCE-1365 濃度。泌尿紀要 27: 367~380, 1981
- 9) MUTHER, R. S. & W. M. BENNET: Cyst fluid antibiotic concentration in polycystic kidney disease: Differences between proximal and distal cysts. *Kidney International* 20: 519~522, 1981
- 10) BRICKER, L. N. S. & C. J. F. PATTON: Cystic disease of the kidneys. A study of dynamics and chemical composition of cyst fluid. *Am. J. Med.* 18: 207~219, 1955
- 11) 川村寿一, 日裏 勝, 上田 貞, 東 義人, 吉田 修, 桑原智恵美, 上田政雄: 経皮的腎嚢胞穿刺による 95% エタノール注入療法, 第 1 編: 血中ならびに尿中エタノール動態。泌尿紀要 30: 287~294, 1984

CONCENTRATION OF LATAMOXEF OF THE FLUID OF SIMPLE RENAL CYST

YOSHITO TAKAHASHI, MASANOBU HORIE and KAZUTOSHI ISOGAI

Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital

SEIJI MATSUDA, NAOKI KATOH, MANABU KURIYAMA, MINORU KANEMATSU

YOSHIHITO BAN and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

IKUO SHINODA and OSAMU SETSUDA

Department of Urology, Daiyukai First Hospital

The concentration of latamoxef (LMOX) into the fluid of simple renal cyst after one gram of intravenous administration was investigated in five patients. The bilateral renal function in all patients was normal on intravenous pyelography. The fluid of the cyst was aspirated percutaneously at 20 to 40 minutes after a bolus injection of the drug, serum and urine specimen were got at the same time. The chemical analysis showed that the components of the cyst was nearly equal to that of the serum. The concentration of LMOX bioassayed using *E. coli* 7437 strain as a test organism revealed $0.46 \pm 0.154 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm S. D.) in the fluid, 43 ± 10.2 in serum, and $4,100 \pm 2,160$ in urine. These results suggest, because of very low level of LMOX detected in the simple cyst, intravenous administration of antibiotics may not be effective to treatment for the patients with the disease.