

硫酸セフピロムのイヌにおける腎排泄機序

重柄幹夫

ヘキストジャパン株式会社医薬総合研究所*

硫酸セフピロムの腎排泄機序を体重7~10 kgの雌雄雑犬を用いて、定速注入によるStop-flow法により検討した。Stop-flow分析では、近位および遠位尿細管部に硫酸セフピロムのピークは認められなかった。また硫酸セフピロムのstop-flowパターンに対してプロベネシドの影響はほとんどみられなかった。

これらの成績から、硫酸セフピロムが犬では主として糸球体濾過によって尿中へ排泄されることが示唆された。

Key words : Stop-flow法, 硫酸セフピロム, CPR

硫酸セフピロム(以下CPRと記す)は、新しく開発された注射用セフェム系抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌にわたる幅広い抗菌スペクトラムを有し、 β -ラクタマーゼに対して安定であることが報告されている¹⁻⁵⁾。

¹⁴C標識したCPRを犬の静脈内に投与(20 mg/kg)した時、そのほとんどが尿中に排泄され、糞中への排泄は10%以下であった。また静脈内投与時の血中からの消失半減期は、 $t_{1/2\alpha}$ 1.2時間 $t_{1/2\beta}$ 94時間で、ほとんどが未変化体のまま排泄される。

そこで今回、血中半減期および腎毒性との関連において腎臓からの排泄機序を明らかにするために、犬を用いて定速注入によるStop-flow分析を実施したので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用動物

体重7~10 kgの雌雄の雑種成犬をベントバルビター(30 mg/kg i.v.)で麻酔し、気管カニューレを挿入後、左側腹切開により左尿管にカニューレを挿入して導尿採取した。また右大腿動脈にカニューレを挿入し、圧トランスデューサ(TP-200T, 日本光電)を介して血圧を測定した。採血は右腕頭動脈より行い、薬物の投与は左および右腕頭静脈よりそれぞれ行った。

2. 使用薬物および調製法

1) CPR(Lot No. N 040)は、ドイツ連邦共和国ヘキスト社で合成されたものを使用した。使用直前にCPRのモル数に2%増加分を加えた炭酸ナトリウムを含む生理食塩液で溶解し、2.5 w/v%濃度に調製した。

2) イヌリン(特級, 和光純薬)は、生理食塩液に溶解し、5 w/v%濃度に調製した。

3) マンニトール(特級, 和光純薬)は、生理食塩液

に溶解し、15 w/v%濃度に調製した。

4) クレアチニン(特級, 東京化成)は、生理食塩液に溶解し、10 w/v%濃度に調製した。

5) パラアミノ馬尿酸(PAH)は、sodium para-amino-hippurate 20 w/v%注射液(第一製薬)を用いた。

6) プロベネシド(GR, シグマ社)は、900 mgに1N NaOH水溶液3 ml及び生理食塩液を加え、加温により溶解し全量を15 mlとした(6 w/v%, pH7~8)。

3. 分析方法

1) CPRの定量

Nucleosil C18(5 μ)カラムを用いたHPLC法により測定した。

血漿は40%トリクロル酢酸で除たんぱく後、その上清を直接カラムに注入し、尿はそのままカラムに注入し254 nmの吸光度を測定した。移動相には0.2%酢酸アンモニウム:メタノール:アセトニトリル=75:10:5の溶媒を用い、1 ml/minの流速で行った。

2) イヌリンの定量(Anthrone法)⁶⁾

血漿0.5 mlに10%トリクロル酢酸を加え、遠心分離にて除たんぱくした。

この除たんぱく上清0.1 mlにアンスロン試薬5 mlを加えよく混和後、37℃で50分間インキュベーションした。636 nmで比色し、検量線より濃度を求めた。

尿サンプルは、蒸留水で20倍希釈したのち血漿と同様の処理で測定した。

3) PAHの定量

BRATTON-MARSHALL法⁷⁾に従って、尿は100倍希釈し、血漿はそのまま亜硝酸ナトリウムと反応させ、ジアゾ化したのちエチレンジアミンと作用させて生じた青色を540 nmで比色定量した。

4) クレアチニンの定量

* 〒350 埼玉県川越市南台1-3-2

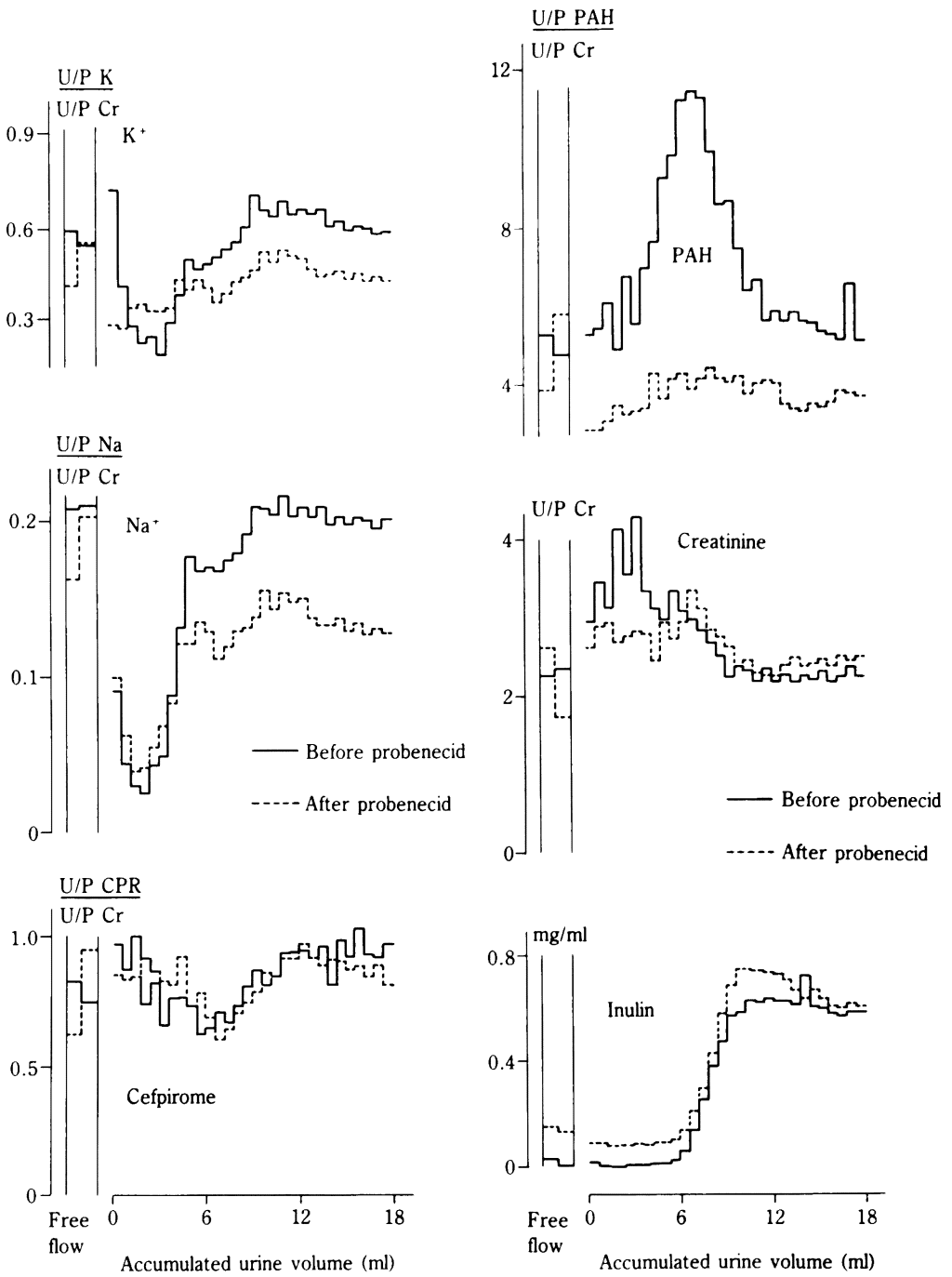


Fig. 1. Stop-flow pattern of cefpirome sulfate in dog.

ピクリン酸発色によるJAFPE反応を用い、FOLINの方法に準じ日立736型分光光度計にて比色定量した。

5) Na^+ , K^+ の定量

ベックマンシステムE3Aによりイオン電極法を用いて測定した。

4. Stop-flow試験

右腕頭静脈よりpriming doseとして、CPRの10 mg/kg (2.5 w/v% 溶液, 0.4 ml/kg), PAH 20 mg/kg (20% 溶液0.1 ml/kg)及びクレアチニン100 mg/kgを投与した。Sustaining溶液には、マンニトールを15 w/v%, PAHを0.1 w/v%, 及びクレアチニンを0.25 w/v%の濃度になるように0.9 w/v%生理食塩液を用いて調製した溶液を用い、8~10 ml/min/bodyの速度で注入した。CPRのsustaining doseは、16.4~20.4 mg/kg/hrで行った。注入開始後、尿量が7~8 ml/minになり、ほぼ安定した後3分間隔で2回採尿し、同時に血液も採取して、free-flowクリアランスを測定した。

次いで、輸尿管に挿入したカニューレを止血鉗子で挟み、尿流を停止させた。6分後止血鉗子を開放し、噴出する尿サンプルを0.6 mlずつ分取し連続的に40本採取した。開放の1分前にインスリン50 mg/kg (5 w/v% 溶液1 ml/kg)を静脈内に投与した。

更にその後30~40分放置し、安定させた後、再び3分間隔で2回採尿、採血を行いfree-flowクリアランスを測定した。その後プロベネシド30 mg/kg (6 w/v% 溶液0.5 ml/kg)を静脈内に投与し、10分後に上述と同様のStop-flow実験を繰り返した。

II. 実験結果

CPRの10 mg/kgを静脈内投与後16.4~20.4 mg/kg/hrの用量を定速注入した時の典型的なstop-flowパターンをFig. 1に示した。

尿管各部位の指標としては、近位尿管分泌にはPAHを、遠位尿管再吸収には Na^+ , K^+ をそれぞれ測定した。また糸球体部位の指標としてインスリンを測定した。

図の縦軸は各指標の尿中/血中濃度比(U/P)を尿濃縮の指標(クレアチニンの尿中/血中濃度比, U/P Cr)で除した値で表示した。

Stop-flowパターン(Fig. 1)から、CPRには特定の極大ピーク又は極小ピークは認められなかった。すなわち近位尿管部位を示すPAHの正のピーク出現部位にも、遠位尿管部位を示す Na^+ , K^+ 濃度の負のピーク出現部位にもCPRのピークは認められなかった。

また、プロベネシドを前投与し、近位尿管分泌を抑制すると、PAHのピークは消失したが、CPRのパターンには特定の変化はなかった。したがって、CPRは犬では主として糸球体濾過によって排泄され、尿管からの分

泌及び再吸収はほとんどないものと考えられる。

III. 考 察

CPRを犬に投与した時、尿中への排泄は70~80%であり、糞中へはわずかに10%が排泄されるだけである。またヒト(健常人)においても同様に尿中排泄が70%以上である⁹⁾。このようにCPRの排泄は、その大半が腎からなされていることから、本剤の腎排泄における尿管の関与について、麻酔犬を用いたStop-flow分析により検討した。その結果、CPRは遠位から近位までの尿管各部位において特定のピークを示さず、またこのパターンはプロベネシド前処置でも特定の変化は受けなかった。

CPRと類似の抗生物質であるlatamoxef¹⁰⁾, ceftriaxone¹⁰⁾及びcefuzonam¹¹⁾についても、Stop-flow分析による腎排泄機序の検討が報告されているが、いずれも尿管からの排泄はみとめられず、主として糸球体濾過によることが示されている。今回実施したCPRの犬のStop-flow試験の結果から、本剤が他のセフェム系抗生物質と同様、腎からの排泄は主に糸球体における濾過であり、尿管の関与は少ないものと考えられる。

文 献

- 1) BAUERNFEIND A : Susceptibility of Gram-positive aerobic cocci to the new cephalosporin HR810. Eur J Clin Microbiol 2 : 354~355, 1983
- 2) BERTRAM M A, BRUCKNER D A, YOUNG L S : In vitro activity of HR810, a new cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 26 : 277~279, 1984
- 3) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K : β -Lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Antimicrob Agents Chemother 30 (5) : 713~718, 1986
- 4) SEIBERT G, et al : HR810, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Arzneimittel-Forsch 33 : 1284~1286, 1983
- 5) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K : In vitro antimicrobial activity of Cefpirome, a new Cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Jap J Antibiotics 40 : 969~982, 1987
- 6) 三戸康義 : 現代臨床機能検査。日本臨床 37 夏季増刊号 : 2651~2652, 1979
- 7) FISTER H J : Manual of standardized procedures for spectro photometric chemistry. P. A-25a. a. Standard Scientific Supply Corporation, New York, 1950
- 8) MAA β L, MALERCZYK V, VERHO M : Pharmacokinetics of Cefpirome (HR810), a new cephalosporin

- derivative administered intramuscularly and intravenously to healthy volunteers. *Infection* 15 (3): 207~210, 1987
- 9) 中村益久, 川畑友二, 安部陽一: 6059-Sのイヌにおける腎排泄機序。Chemotherapy 28 (S-7): 236~243, 1980
- 10) 市原成泰, 露木由美子, 中山幸子, 清水宏俊: Ceftriaxone (Ro 13-9904)のイヌおよびウサギにおける腎排泄機序。Chemotherapy 32 (S-7): 165~169, 1984
- 11) 松本文夫, 井之川芳之, 赤井伸子, 武井啓司, 比留間秀雄: L-105のイヌにおける腎排泄機序。Chemotherapy 34 (S-3): 100~104, 1986

MECHANISM OF RENAL EXCRETION OF CEFPIROME SULFATE IN DOGS

MIKIO OMOSE

Pharma Research Laboratories, Hoechst Japan, Ltd.,
1-3-2 Minamidai, Kawagoe, Saitama 350, Japan

Using stop-flow analysis, we examined the mechanism of renal excretion of cefpirome sulfate (CPR) in mongrel dogs of both sexes weighing 10 kg. CPR was administered by means of a constant infusion pump.

There was no CPR peak corresponding to the peak of p-amino-hippurate (PAH) secretion or to the peak of Na^+/K^+ reabsorption in the stop-flow pattern. After probenecid administration, the PAH peak disappeared, while the stop-flow pattern of CPR remained unchanged.

These results suggest that in dogs, CPR may be eliminated in the urine mainly by glomerular filtration.