実験的腎盂腎炎における抗生物質の動態に関する検討

秋田大学医学部泌尿器科学教室 宮 川 征 男*
(主任: 土田正義教授)

STUDIES OF DISTRIBUTION OF ADMINISTERED ANTIBIOTICS IN EXPERIMENTAL PYELONEPHRITIS

Ikuo Miyagawa

Department of Urology, Akita University School of Medicine, Akita

(Director: Prof. Seigi Tsutida)

In spite of numerous studies on chemotherapy for pyelonephritis, the renal distribution of the administered antibiotics is not yet completely understood. In order to examine this, using experimentally induced unilateral pyelonephritic dogs, the antibiotics concentration in the renal tissue was measured with relation to that in both urine and serum after single intravenous injection of Cefazolin (50 mg/kg). This experiment was performed in both acute and chronic stages of pyelonephritic dogs.

The results were as follows.

1. A half life of the serum concentration was more prolonged in both acute and chronic unilateral pyelonephritic dogs than in the normal group.

2. In unilateral acute pyelonephritic dogs which showed a mild type of inflammation, the tissue concentration was higher and both urinary concentration and excretion rate were lower in the affected kidney than in the control kidney of the other side. Furthermore, the decreasing rate of tissue concentration curve was found to be slightly low. On the other hand, when the inflammation was so severe as the abscess formation was dominant, the affected kidney showed low levels of the tissue concentration, the urinary concentration and the excretion rate.

3. In unilateral chronic cases, the renal tissue concentration, the urinary concentration and the excretion rate were lower in the affected kidney than in the normal kidney of the other side.

These results suggested that the high distribution and the long retention of the antibiotics were obtained in the inflammatory area of the renal tissue only when the infection was acute and mild. However, in the cases of severe acute pyelonephritis and chronic pyelonephritis, the renal tissue distribution seemed to be low, and in both acute and chronic pyelonephritic kidneys, the urinary excretion seemed to be decreased.

緒 言

腎盂腎炎に対する化学療法の効果に関してはこれまで種々の面から検討されてきた。しかし、薬剤の腎組織内における動態についてはなお一定の見解が得られておらず、投与量、投与方法についての明確な基準もない。これは適当な実験的腎盂腎炎モデルの作製が困難なために基礎的検討が不十分であつたことが一因と思われる。最近、土田¹⁾は犬を用いて比較的臨床例に近い組織学的変化を示す腎盂腎炎の作製方法について報告した。そこ

で、私はこの方法で作製した偏側性急性および慢性腎盂腎炎犬に抗生物質を静注し、その際の血中濃度、左右側ごとの腎組織内濃度、尿中濃度および尿中回収率を測定し若干の知見を得たので報告する。

実験対象ならびに方法

体重8~15kgの雑種成犬31頭を対象として、対照群と急性および慢性腎盂腎炎群に分け次の実験を行つた。

対照群: 正常犬6頭を用いて抗生物質注入実験を行つた。すなわち、麻酔下で腹部正中切開により両側下部尿管を露出して切開を加え、ここからFr. 6~7号尿管カテーテルをそれぞれ腎盂まで挿入固定した。そしてカ

* 助 手

テータルの他端を創外へ出し、これを通じて左右別に腎盂尿を採取出来るようにした。以上の準備ののち抗生物質として Cefazolin（以下、CEZ と略）50mg/kg を上膊部へ静注し、一定時間後に大腿部より静脈血 3 ml を採取するとともに、左右分腎から排泄される全尿量の採取を行つてから屠殺した。屠殺後ただちに両腎を摘出し、おのおの重量を測定し、その一部は組織学的検索に残りを組織内濃度の測定に用いた。なお、これらの採血や採尿は CEZ 投与後 2 時間までは 0.5 時間間隔に、それ以後は 1 時間間隔に行つた。また、屠殺時間は CEZ 注入 1, 2, 4, 5 時間後にそれぞれ 1 頭、3 時間後に 2 頭とした。

急性および慢性腎盂腎炎犬群：腎盂腎炎は土田¹⁾の方法に従い、25頭のすべて左側に作製した。すなわち、pentobarbital 20~30mg/kg 静注し下腹部正中切開により膀胱を切開し、左側尿管内腔に 2%ホルマリン液 4 ml を注入したのち尿管口へ約 3 cm の長さの Fr. 6 号のポリエチレンチューブを膀胱内へ露出した状態に挿入固定した。さらに膀胱内へ病原菌の付着したガーゼを留置して膀胱および創を閉じた。急性腎盂腎炎犬における抗生物質注入実験は16頭の犬を用い、急性腎盂腎炎が生じる術後 7~10日の時期¹⁾に对照群と同様の方法により行つた(以下、急性群とする)。屠殺時間は CEZ 投与0.5, 1時間後にそれぞれ 2 頭、2時間後に 4 頭、3, 4, 5, 6 時間後にそれぞれ 1 頭、7時間後に 4 頭とした。また、慢性腎盂腎炎犬における抗生物質注入実験も土田らの報告に従い術後 1~3 カ月の時期に 9 頭を用い对照群と同様に行つた（以下、慢性群とする）。これら 9 頭の CEZ 投与後屠殺までの経過時間は 1 頭は 0.5 時間後、2 頭は 1 時間後、それぞれ 3 頭は 4, 7 時間後とした。なお CEZ 投与開始より屠殺に至るまでの間、生理的食塩水の点滴注入を体重 1 kg 当り 10ml/hr の速度で継続した。

抗生物質の濃度測定法：採取した血液、尿、腎には以下の操作を加えて CEZ 濃度測定用の検液とした。すなわち、血液は 4,000rpm, 5 分間遠心分離した血清を検液とし、尿は M/15 磷酸緩衝液 pH 7.2（以下、PBS と略）により 10 倍、100 倍に稀釈して検液とした。腎は皮質と髄質に分け、Nishida 等²⁾の報告に準じてそれぞれに 2 倍量の 99.5%エタノールを加えポリトロンホモジナイザーで乳化し、これを 12,000rpm, 15 分間遠心してその上清を検液とした。なお、標準液には PBS で稀釈した CEZ 液 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 mcg/ml を用いた。

CEZ 濃度測定は薄層濾紙法 (Disc 法) により行つた。すなわち、Bacillus subtilis ATCC 6633 の胞子を約 10^5 /ml 含む nutrient agar をシャーレに 10ml ずつ分注し、培地が固まつてから CEZ の標準液あるいは検液を浸した抗生物質検定用ディスク（薄型、直径 8 mm）をこの培地上においた。このシャーレを約 30 分間室温に放置して CEZ の拡散を起したのち、37℃, 約 20 時間培養しその阻止帯を測定した。縦軸に阻止帯をとり、横軸には濃度を対数にとつた片対数グラフ上であらかじめ CEZ の標準曲線を描き、この線上で各検液の濃度を決定した。

実験成績

1) 尿中細菌、左/右腎重量比、腎組織像

表 1 には急性群、表 2 には慢性群における尿中細菌培養成績、左/右腎重量比および腎の組織学的所見を示す。

对照群では尿中に細菌が認められた例はなかつた。急性群および慢性群ではすべての例で左腎盂尿に種々のグラム陰性桿菌が認められたが、右腎盂尿は無菌であつた。左/右腎重量比は对照群では平均 1.00 ± 0.09 であり

表 1 急性腎盂腎炎犬群における尿中細菌培養、左/右腎重量比、組織学的所見

No.*	尿中細菌培養		腎重量比	組織学的所見**	
	右	左		右	左
7	—	Citrobacter	1.29	—	+
8	—	Klebsiella	1.08	—	+
9	—	Klebsiella	1.10	—	+
10	—	Pseudomonas	1.03	—	+
11	—	E. coli	2.43	—	+
12	—	Morganella	1.35	—	+
13	—	Enterobacter	1.22	—	+
14	—	E. coli	1.02	—	+
15	—	Pseudomonas	1.31	—	+
16	—	Enterobacter	1.01	—	+
17	—	Enterobacter	1.62	—	+
18	—	E. coli	2.42	—	+
19	—	Pseudomonas	1.90	—	+
20	—	Enterobacter	1.21	—	+
21	—	E. coli	1.24	—	+
22	—	Enterobacter	1.27	—	+

* : 実験動物の通し番号
** : — : 炎症像が認められないもの
+ : 急性炎症細胞浸潤は軽度であり組織構造も正常に保たれているもの
++ : 膿瘍形成が著明な高度の炎症を伴っているもの

図1 軽度の急性腎盂腎炎例の組織像

尿細管，集合管周囲の間質へ好中球の浸潤が著明であるが，尿細管，集合管の構造は正常に保たれている．（H.E 染色，A $\times 40$ B $\times 200$ ）．

図2 高度の急性腎盂腎炎例の組織像

急性炎症細胞の浸潤が高度で、尿細管や集合管の構造は破壊され、いわゆる膿瘍を形成している。
(H.E 染色, A $\times 40$ B $\times 200$)

図3 慢性腎盂腎炎例の組織像

尿細管の萎縮あるいはコロイド様物質の沈澱，さらに糸球体や尿管周囲の間質にリンパ球や形質細胞の浸潤が認められる (H.E 染色, A $\times 40$ B $\times 200$).

図4 慢性腎盂腎炎例の組織像

腎盂上皮下に多数のリンパ球、組織球および好中球の浸潤が認められる (H.E 染色, $\times 100$).

表2 慢性腎盂腎炎犬群における尿中細菌培養, 左/右腎重量比, 組織学的所見

No.*	尿中細菌培養		腎重量比 左/右	組織学的所見**	
	右	左		右	左
23	—	E. coli	0.89	—	+
24	—	E. coli	0.95	—	+
25	—	Pseudomonas	0.85	—	+
26	—	E. coli	0.99	—	+
27	—	Enterobacter	0.95	—	+
28	—	E. coli	0.68	—	+
29	—	E. coli	0.93	—	+
30	—	E. coli	0.57	—	+
31	—	E. coli	1.11	—	+

* : 実験動物の通し番号
 ** : — : 慢性炎症像のみられないもの
 + : 慢性炎症像が明らかなもの

両腎間に差はなかつたが, 急性群では平均 1.38 ± 0.44 で左腎が右腎よりも有意に増大しており, 慢性群では平均 0.88 ± 0.16 で左腎が右腎よりも有意に縮少していた (t検定, $p < 0.05$).

組織学的には対照群の各腎に異常は認められなかつたが, 急性群および慢性群では左腎に種々の炎症像が認め

られた. これらのうち急性群の炎症像は大きく2型に分類出来た. 1つは図1に示すように糸球体, 尿細管, 集合管周囲の間質, ときには管腔内に好中球を主とする急性炎症細胞の浸潤が認められるが, 糸球体, 尿細管, 集合管の構造はほぼ正常に保たれているものであり, 他の1つは図2に示すように, 急性炎症細胞浸潤が高度かつ広範であり, 糸球体, 尿細管, 集合管の構造もほとんど破壊され, いわゆる膿瘍を形成しているものであつた. 表における所見の記載に当つては, 前者の所見が主であるものを軽度急性腎盂腎炎腎として (+) で示し, 後者の所見すなわち膿瘍形成が主であるものを高度腎盂腎炎腎として (++) で示したが No. 11, 12, 18, 19の4例が後者に相当した.

一方, 慢性群では図3, 4に示すように糸球体には強い変化はなかつたが, 尿細管には萎縮, 細胞浸潤あるいはコロイド様物質の沈着等の所見が認められ, さらに糸球体や尿細管周囲の間質には慢性炎症細胞とされているリンパ球や形質細胞の浸潤あるいは線維化が認められた. また腎盂上皮下にも多数のリンパ球, 組織球あるいは好中球の浸潤が認められた. 表における所見の記載に当つてはこれらの所見が認められたものを慢性腎盂腎炎腎として (+) で示した.

図5 各群における血中濃度半減期の比較
急性群と慢性群は対照群に比べて血中濃度半減期が有意に延長している。

以上、尿中細菌培養成績、左/右腎重量比および組織学的所見より、急性群および慢性群の各例の左腎にはそれぞれ急性腎盂腎炎および慢性腎盂腎炎が発症していたことが確められた。

2) 血中濃度

全例とも CEZ 50mg/kg 静注後 0.5時間に最高血中濃度に達した。CEZ 静注後0.5, 1, 1.5, 2時間に測定した対照群5例, 急性群9例, 慢性群6例について、これら4回の血中濃度から Kunin³⁾の方法により血中濃度半減期 (T/2) を求めた。結果は図5に示すように、対照群では平均 0.59 ± 0.10 hrであつたが、急性群では平均 1.05 ± 0.45 hr, 慢性群では 0.85 ± 0.28 hrに延長し、対照群と急性群および慢性群との間には有意の差がみられた (t 検定, $p < 0.05$)。

3) 腎組織内濃度

腎組織内濃度は急性群を組織学的所見より軽度腎盂腎炎とした12例(軽度型とする)と高度腎盂腎炎とした4例(高度型とする)の2つに分け、これらを対照群および慢性群と比較検討した。各群の腎皮質濃度および髄質濃度と薬剤投与後屠殺までの経過時間の関係を図6, 7に示す。対照群では左腎と右腎の濃度に差はなく、ともに投与後3時間位まで高値を持続し以後低下した。急性

図6 各群における CEZ 投与後の経過時間と左右各腎の皮質濃度の関係
急性群の軽度型では左腎の方が右腎よりも濃度が高く、急性群の高度型と慢性群では右腎の方が濃度の高い傾向がみられる。また、急性群の軽度型では時間の経過に伴う濃度の低下が明らかでない。

図7 各群における CEZ 投与後の経過時間と左右各腎の髄質濃度の関係
図6の皮質濃度の場合と同様の傾向がみられる。

図8 各群における CEZ 投与後の経過時間と皮質濃度および髄質濃度の左/右の比（左/右濃度比）の関係
急性群の軽度型では 1.0を越えるものが大部分であり、時間の経過とともに値が大きくなった。
これは左腎が右腎よりも濃度が高く、時間とともに両腎の差が大きくなることを示している。一方、
急性群の高度型と慢性群では 1.0以下が多く、右腎の方が濃度が高いことを示している。

群の軽度型では左腎の方が右腎より高く、低下傾向も少く、長時間にわたって高値を持続した。これに対して急性群の高度型および慢性群では左腎は右腎に比べて最初から低値を示し、低下傾向も速やかであった。次に皮質濃度と髄質濃度を比べると、全般に髄質濃度の方が高い傾向を示した。

こうした関係を明らかにするため、各例の皮質濃度と髄質濃度のそれぞれについて左腎と右腎の比（左/右濃度比）を求めた。結果は図8に示すように、対照群では左/右濃度比はほぼ1.0前後で両腎に差はなかつたが、急性群の軽度型では1.0を越えるものが大部分であり、左腎の方が右腎よりも濃度が高く、急性群の高度型では左右濃度比は1.0以下が多く、右腎の方が左腎よりも高いことが判明した。慢性群では0.5～4時間までは1.0以下であったが、7時間では髄質がすべて1.0以上になった。このような急性群や慢性群における右腎と左腎の濃度差は慢性群の髄質における場合を除き推定学的にも有意であり（t検定、 $p<0.05$ ）、とくに急性群の軽度型では時間が延長するほど差は著明であった。

次に、同一腎の髄質と皮質の濃度比（髄質/皮質濃度比）を図9に示す。大部分の腎で1.0以上の値であり、CEZ濃度は皮質よりも髄質で高いことを示していた。

4) 尿中濃度・尿中回収率

尿中濃度の測定は、対照群では CEZ 投与後2時間以上経ってから屠殺した5例、急性群では4時間以上の軽度型5例と高度型2例、慢性群では4時間以上の6例について行つた。採取時間ごとの成績を一括して図10、11、12に示す。

図10 対照群における尿採取時間と左右各尿中濃度の関係

左右の尿中濃度に差はみられない。

図9 各群における CEZ 投与後の経過時間と左右各腎の髄質/皮質濃度比の関係
各群とも 1.0を越えるものが大部分であり、髄質が皮質よりも濃度が高いことを示している。

図11 急性群における尿採取時間と左右各尿中濃度の関係
軽度型、高度型のいずれにおいても右側の尿中濃度の方が左側よりも高い。

図12 慢性群における尿採取時間と左右各尿中濃度の関係
左側は右側より尿中濃度が低い

図13 左/右尿中濃度比よりみた左側と右側の尿中濃度の比較
急性群と慢性群では全例とも 1.0以下であり、左側の尿中濃度が右側よりも低いことを示している。

図14 各群における右側、左側、左右合計2時間尿中回収率の比較
急性群と慢性群では左側の尿中回収率が右側より低く、左右合計値も正常群に比べて低下している。

対照群では右側と左側の尿中濃度に差はなかったが、急性群の軽度型と高度型および慢性群の濃度は全般に左側が右側より低い傾向を示した。個々の例について採取時間ごとにみた左側と右側の濃度比（左/右尿中濃度比）の平均を図13に示す。対照群の5例では0.82～1.60であり、*t* 検定でも両側の間に有意の差はなかった ($p > 0.05$)。一方、急性群の軽度型の5例では0.31～0.52、高度型の2例は0.31～0.44であり、ともに右側に比べて左側の尿中濃度の低下は明らかであった。しかし軽度型と高度型の間に差はなかった。また慢性群の6例では0.07～0.88であり、急性群と同様、左側は右側に比べて濃度が低下していた。

次に、各例の2時間までの尿中回収率、すなわち最初の CEZ 投与量に対して投与後2時間までに尿中に排泄された量の占める割合を求め百分率で示した。結果は図14に示すように、右側の尿中回収率は各群間で差はなかったが、左側および左右合計の尿中回収率は急性群の軽度型と高度型および慢性群では明らかに低下していた (*t* 検定, $p < 0.05$)。

考 案

実験方法でまず問題になるのはどのような腎盂腎炎モデルを使用するかという点である。臨床上の腎盂腎炎は感染経路からは主として血行性と上行性に分類され、発生要因の面からは primary pyelonephritis と secondary pyelonephritis に分類されるが⁴⁾⁵⁾、この分類は今回の実験にも重要な意義を持つている。すなわち、血行性感染と上行性感染では炎症の発生型式にも違いがあり⁶⁾⁷⁾、ひいては腎における抗生物質の動態も相違するからである。臨床例の腎盂腎炎は大部分が上行性感染であることから⁸⁾、動物実験でも上行性感染モデルで検討した方がより臨床例に近い結果を与えてくれるであろう。また、尿路の通過障害に続発するいわゆる secondary pyelonephritis を対象とすれば、その基礎疾患自体が抗生物質の動態に大きな影響を及ぼすから、炎症腎における抗生物質の動態を知ろうとする今回の実験の目的からかけ離れたものになる恐れがある。その点、私が取り上げた実験モデルは上行性に発症した primary pyelonephritis であつて、その目的によく適合したものといえる。また、大動物である犬を用いたから、同一個体で正常腎と炎症腎を分けて詳細な検討が出来るようになったことも利点の1つである。

腎盂腎炎モデルについてはさらにその感染菌種も問題となる。すなわち感染菌種により、あるいは同一菌種で

も菌型により腎病変は異なり⁷⁾⁹⁾、薬剤の分布も異なると予想されるからである。今回の実験は感染菌が一定でなく、そのために腎組織内濃度の左/右比や髄質/皮質濃度比にバラツキを生じることが懸念された。ところが感染菌が多種であつた急性群ではこれらの比がほぼ一定であり、むしろ比較的菌種が一定であつた慢性群でバラツキがみられたことから、感染菌種が一定でなかったことが今回の実験の結果に大きな影響は及ぼさなかつたと考えられる。

次に、実験に使用する抗生物質として本実験は Cefazolin (CEZ) のみを取上げたが、本剤は高い腎集中性を有しており¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、これはペニシリン系、セファロスポリン系、アミノ配糖体系等の抗生物質でも似た性質といえる。腎盂腎炎に対する詳細な作用効果をみるにはもちろん他の薬剤の検討も必要とするが、今回の実験結果は以上の抗生物質にもある程度共通するものと推定することが可能であろう。

薬剤濃度を判定するに当つて、もつとも問題になるのは腎組織内濃度の測定法である。抗生物質の腎組織内への移行を検討するには主に2つの方法が用いられている。1つは薬剤の腎組織内濃度の測定であり、他の1つは autoradiography や fluorography により薬剤の局在性をみる方法である。しかし、両者には実験技術的な制約および測定値の信頼性についての問題がある。

私が用いた生物学的方法で腎組織内濃度を測定すると、腎に含まれている薬剤のうち活性型のものの定量的検討が可能になる。しかし、一般的な方法で採取した腎の乳化液を検液として用いる場合には、糸球体濾液や血液が含まれることになるから、得られる結果を直ちに薬剤の腎組織内濃度を反映するとみなして良いかという問題が起つてくる。この点については山作¹³⁾が詳しく検討し、腎内血液量は全腎重量の4～6%を占めるに過ぎず、また、血液中の濃度も組織内濃度に影響するほど高くないが、腎組織内の尿は10～15%を占めて、その濃度も無視出来ないほど高いから腎組織内濃度の測定値にある程度影響すると述べている。しかし、尿中の薬剤濃度が高いとしても、これは腎盂尿が高いのであり、糸球体から腎盂の間で尿は約100倍に濃縮される事実を考えると、皮質では糸球体濾液中の濃度はそれ程高くないと考えて良からう。上田¹⁴⁾は CB-PC の autoradiography と on line scannig microscope を用いて皮質の糸球体濾液中の濃度と組織内濃度を比較し、前者は後者の約2倍であつたと報告している。山作と上田の検討から、皮質に

おける糸球体濾液の量を約15%, 薬剤濃度を組織内の2倍であると仮定すると, 本実験で得られた皮質の組織内濃度の結果は実際の組織内濃度を15%程度上廻るだけである。したがって, 本実験で得られた皮質濃度は皮質における実際の組織内濃度を反映していると思われる。しかし, 髓質では尿に影響される割合がかなり大きくなるから, これについては皮質濃度と尿中濃度の結果を照し合せて検討する必要がある。このように私が行つた方法は薬剤の腎組織内での動態を検討するのに一応信頼出来る方法といえるが, 炎症組織そのものにおける抗生物質の微細な分布状態をみるには不十分であり, autoradiography 等で観察すればさらに有意義な結果が与えられるであろう。

以上の点をふまえて今回の実験結果を文献上の報告と比較しながら検討すると, まず実験的急性腎盂腎炎における炎症組織への抗生物質移行の問題については, 腎組織内濃度と尿中濃度を測定した川村¹⁵⁾の報告, autoradiography や fluorography で組織内分布をみた Málek¹⁶⁾と上田¹⁴⁾の報告, 腎組織内濃度の測定とautoradiographyの両方で検討した Romans & Clark¹⁷⁾の報告があるが, 川村, Romans & Clark は急性腎盂腎炎では炎症組織への抗生物質の移行は低下していると結論し, Málek らや上田は膿瘍内には抗生物質の移行はほとんどないが, 急性炎症細胞浸潤部では正常組織よりも移行が高く貯留時間も長いと述べている。私の成績では炎症が急性炎症細胞浸潤を主体とした軽度のものであれば, 皮質濃度も髓質濃度も正常腎より高く, しかも時間の経過による濃度の低下は少なかった。この成績は Málek らや上田の成績に合致するが, 川村, Romans & Clark の成績とは一見相反する成績であつた。しかしながら, 川村, Romans & Clark の対象は血行性に作製した腎盂腎炎であり, したがって膿瘍形成を主とするモデルであることを勘案すれば, 本質的には私が膿瘍形成の著明な炎症例で得たのと同様の結果といえる。以上の結果は他臓器である急性肺炎でも抗生物質の移行は正常部分よりも炎症部分で強い¹⁸⁾という結果に一致し, 急性炎症組織への薬剤の移行の本質を示すものとして興味深い。炎症組織への薬剤移行の機序については, 上田¹⁹⁾は実験的腎盂腎炎炎症巣では血管透過性が亢進し, 薬剤の蛋白結合率が関係することを示唆する成績を述べている。また, 急性腎盂腎炎腎では腎盂粘膜や尿細管上皮からの抗生物質の再吸収が正常腎よりも高くなり, これが腎組織内濃度の成績に幾分かの影響を及ぼしていることも推測される。

すなわち, 足立²⁰⁾や蔭山²¹⁾は炎症膀胱粘膜は正常粘膜よりも抗生物質の再吸収が高かつたと述べており, 近藤²²⁾は炎症腎盂粘膜の再吸収能が高くなることを示唆する成績を報告している。しかし, 薬剤の動態が正常腎と炎症腎で異なる機序については未だ未解決の問題が多々あつて, その解決は今後に残された問題であろう。

次に慢性腎盂腎炎に関しては, Romans & Clark¹⁷⁾は腎組織内濃度の測定により, 上田¹⁴⁾は autoradiography により検討し, とともに慢性炎症組織への薬剤移行は低下していると述べている。私の成績でも皮質濃度は各測定時間とも左腎が低下しており, 髓質濃度も4時間までは左腎が低く, 7時間で左/右比が逆転していた。この逆転は右腎の CEZ は殆んで消失していたのに左腎では一部に含まれる急性部分での貯留時間が長かつたためと考えられ, このことから投与薬剤は大部分が健腎より排泄されて, 患腎とくに慢性病巣には到達し難いことを示している。なお, 髓質濃度が皮質濃度より高かつたことは, 前述のように髓質では皮質よりも組織に含まれる濾液中の濃度が高いこと¹³⁾, あるいは嶋田²³⁾が述べているように CEZ が髓質集中性を有するためであつて炎症の性質とは直接関係ないと思われる。

次に抗生物質の尿中排泄動態について, 私の成績では急性, 慢性群ともに患腎の尿中濃度と尿中回収率は低下していたが, これは川村¹⁵⁾, 川上²⁴⁾, Sullivan²⁵⁾の報告に一致している。このように尿中排泄が低下する理由について, 川上と Sullivan は慢性腎盂腎炎ではそれがクレアチニンクリアランスの低下と良く相関していたことから, Bricker²⁶⁾や Stamey ら²⁷⁾が唱えた intact nephron hypothesis すなわち, 機能的にみた正常ネフロンの減少によるものであろうとしているし, 川村は急性腎盂腎炎でも同様の機序を推測している。私も尿中回収率の低下については同様に考えるが, 尿中濃度の低下は腎の long looped nephron やリンパに病変が及んで尿の濃縮力が低下すること²⁸⁾も一因と考えている。

最後に本実験の臨床的意義について述べる。慢性腎盂腎炎活動期の治療が化学療法を主体とすることは諸家の一致した見解である^{29) 30) 31) 32) 33) 34)}。しかし, 急性腎盂腎炎に関しては Freedman³⁵⁾や石神³⁶⁾のように本症はもともと自然治癒傾向の強い疾患であるとする見解もあるが, Prat ら³⁶⁾, 熊沢³⁷⁾, 斉藤と大森³⁸⁾, 角田³⁹⁾らは化学療法の有無や開始時期あるいは抗生物質の投与量で治療成績に差があることを認めており, 本症でも治療の主体は化学療法であろう。そこで, 抗生物質の濃度と殺菌

効果の関係をみると、薬剤の最少発育阻止濃度 (MIC) の1~2倍の低濃度で最も強い殺菌効果を発揮し^{40) 41)}、この濃度が1~1.5時間持続すると99%以上の細菌が死滅し、しかも、残りの細菌細胞が体内で再び増殖するには6時間を要するという^{42) 43)}。このことから腎盂腎炎におけるもつとも適正な化学療法は抗生物質が腎の炎症組織で1~2MICの濃度を1~1.5時間持続し、これが6時間の間隔をおいて繰り返されるような方法であるといえよう。

私の成績ではCEZ投与後の腎組織内濃度が示すように、薬剤投与により正常腎ではある一定の濃度が一定時間持続する場合、慢性腎盂腎炎腎でもそれ以上の濃度でそれ以上の時間持続していた。これに対し、膿瘍の形成を主体とする高度の腎盂腎炎腎や慢性腎盂腎炎腎では健腎と同じ一定濃度に達しなかつたし低下傾向も速かつた。すなわち、腎盂腎炎の化学療法において、軽度の急性腎盂腎炎の場合は正常腎で1MICの濃度が1~2時間継続する量だけ投与すれば十分な治療効果が期待できそうである。ところが膿瘍形成を主体とする高度の急性腎盂腎炎や慢性腎盂腎炎では、同じ量を投与しても正常腎から大部分排泄されて、炎症巣には必ずしも有効な効果を与えないことを示している。これは急性腎盂腎炎では一般的に治療率が高い^{34) 44) 45)}のに、慢性腎盂腎炎では報告者^{46) 47)}により治療率に大きな差があることから理解できる。また、落合ら⁴⁸⁾、松本と山路³³⁾が慢性腎盂腎炎は大量使用で有効例が多いと報告したことや、坂ら⁴⁹⁾が膿瘍が多い濃厚感染の場合には抗生物質大量療法の適用であると述べたことから裏付けられる。

結 語

腎盂腎炎の化学療法の際の抗生物質の腎における動態を検討する目的で、正常犬、実験的に左側にのみ炎症を作製した偏側性急性腎盂腎炎犬および偏側性慢性腎盂腎炎犬にCEZ 50mg/kgを静注した際の血中濃度、左右側ごとの腎組織内濃度、尿中濃度および尿中回収率を生物的方法で測定した。結果は次の通りである。

1. 偏側性急性腎盂腎炎犬および偏側性慢性腎盂腎炎犬では正常犬に比べて血中濃度半減期が延長していた。

2. 偏側性急性腎盂腎炎犬で、炎症が急性炎症細胞浸潤を主体とする軽度例の場合、炎症のある左腎では右腎よりも組織内濃度が高く、時間の経過に伴う組織内濃度の低下も明瞭ではなかつた。しかし、尿中濃度と尿中回収率は右腎に比べて低下していた。一方、炎症が膿瘍形成を主体とする高度例では左腎の腎組織内濃度、尿中濃

度、尿中回収率ともに右腎に比べて低下していた。

3. 偏側性慢性腎盂腎炎犬では左腎組織内濃度、尿中濃度、尿中回収率ともに右腎より低下していた。

これらの結果は、腎盂腎炎の化学療法の際に抗生物質は腎の軽度の急性炎症組織には正常組織よりも高濃度に移行し貯留時間も長い、膿瘍や慢性炎症組織への移行は低下すること、そして、腎盂腎炎腎では急性、慢性を問わず抗生物質の尿中排泄が低下することを示す。

文 献

- 1) 土田正義, 菅原博厚, 荒井 茂: 日泌尿会誌, 64, 910, 1973.
- 2) Nishida, M., Matsubara, T., Murakawa, T., Mine, Y., Gotoh, S. and Kuwahara, S.: J. antibiotics, **23**, 184, 1970.
- 3) Kunin, C.M., Dornbush, A.G. and Finland, M.: J. Clin. Invest., **38**, 1950, 1959.
- 4) Cabot, H. and Crabtree, E.C.: Boston med, Surg. J., **174**, 780, 1916.
- 5) 新島端夫: 日腎誌, 16, 586, 1974.
- 6) 藤本輝夫: 日臨, 25, 418, 1967.
- 7) 上田 泰, 松本文夫, 酒井 紀, 斉藤 篤, 田所博之, 野田一雄, 小林千鶴子, 山本寛八郎, 山崎賢二: 日臨, 30, 301, 1972.
- 8) 山作房之輔: 腎盂腎炎の臨床, p.5, 医学図書出版, 東京, 1975.
- 9) Brumfitt, W. and Heptinstall, R.H.: Brit. J. Exptl. Pathol., **41**, 552, 1960.
- 10) 西田 実, 松原忠雄, 村川武雄, 峯 靖弘, 横田好子, 五島瑳智子: Chemotherapy, 18, 481, 1970.
- 11) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斉藤 篤, 野田一雄, 小林千鶴子, 大森雅久: Chemotherapy, 18, 564, 1970.
- 12) 真下啓明, 加藤康道, 斉藤 玲, 桜庭喬匠, 田中一志, 松井克彦, 出内秀人, 矢島 戡, 中村一朗, 富沢麻須美, 松本義孝: Chemotherapy, 18, 544, 1970.
- 13) 山作房之輔: 最新医学, 28, 414, 1973.
- 14) 上田 泰: Chemotherapy, 22, 1474, 1974.
- 15) 川村 猛: 日泌尿会誌, 60, 555, 1969.
- 16) Málek, P., Zástava, V., Zák, F., Kocvava, S. V. and Kolc, J.: J. Urol., **89**, 784, 1963.
- 17) Romans, N.A. and Clark, I.: J. Urol., **102**, 541, 1969.
- 18) 深谷一太: 最新医学, 28, 390, 1973.
- 19) 上田 泰, 嶋田甚五郎, 松本文夫, 斉藤 篤, 大森雅久, 紫 孝也, 山路武久, 三枝幹文, 井原裕宣: 第24回日本化学療法学会総会抄録集, p.56, 1976.
- 20) 足立貞三: 日泌尿会誌, 62, 220, 1971.
- 21) 蔭山 正: 泌尿紀要, 17, 225, 1971.

- 22) 近藤捷喜：日泌尿会誌，64，879，1973.
- 23) 嶋田甚五郎：最新医学，28，420，1970.
- 24) 川上 隆：日泌尿会誌，61，772，1970.
- 25) Sullivan, J.W., Bueschen, A.J. and Schlegel, J.U.: J. Urol., **114**, 343, 1975.
- 26) Bricker, N.S., Morrin, P.A.F. and Kime, S.W. Jr.: Amer. J. Med., **28**, 77, 1960.
- 27) Stamey, T.A. and Pfau, A.: Invest. Urol., **1**, 134, 1963.
- 28) 阿部 裕，古川俊之，折田義正，白井大祿：日臨，25，445，1967.
- 29) Birchall, R.: Amer. J. Med., **28**, 501, 1960.
- 30) 石神襄次：日臨，29，2905，1971.
- 31) 新島端夫：臨泌，26，特54，1972.
- 32) 川村 猛：臨泌，26，特77，1972.
- 33) 松本文夫，山路武久：臨床と研究，52，1314，1974.
- 34) 清水喜八郎：腎炎のすべて，吉利和編，初版，p. 281，南江堂，東京，1974.
- 35) Freedman, R.L.: in Nephrology, Beker, E.L., Heineman, H.O. others, 1st ed., p. 105, Williams & Wilkins, Baltimore, 1971.
- 36) Prát, V., Hataka, M. and Benesova, D.: Virchows Arch. Path. Anat., **339**, 37, 1965.
- 37) 熊沢浄一：西日泌尿，33，183，1971.
- 38) 斉藤 篤，大森雅久：日腎誌，14，389，1972.
- 39) 角田和之：泌尿紀要，19，931，1973.
- 40) 小酒井望：最新医学，29，818，1974.
- 41) 中沢照三：最新医学，29，824，1974.
- 42) Shah, P.M.: (presonal communication).
- 43) Eagle, H., Fleischman, R. and Musselman, A.D.: Ann. Intern. Med., **33**, 544, 1950.
- 44) 上田 泰，斉藤 篤：治療，54，309，1972.
- 45) 熊沢浄一：臨泌，26，特47，1972.
- 46) Kass, E.H.: Amer. J. Med., **18**, 764, 1955.
- 47) 上田 泰：日臨，25，544，1967.
- 48) 落合京一郎，駒瀬元治，福田 覚：日臨，14，1202，1956.
- 49) 坂 義人，清水保夫，磯貝和俊，河田幸道，西浦常雄：Chemotherapy, **21**, 1900, 1973.

(1976年12月6日受付)