

トスフロキサシン含有尿路結石の一例

市立八幡浜総合病院¹⁾ 愛媛大学医学部附属病院泌尿器科²⁾

大西 智也^{*1)}・武田 肇¹⁾・福本 哲也²⁾

(受付日: 2020 年 4 月 27 日, 受理日: 2021 年 6 月 24 日)

抄録:

症例は 41 歳, 男性。2019 年 4 月に左下腹部痛を自覚し近医受診, 急性腹症として当院へ紹介された。腹部単純 CT で, 左下部尿管に 3 × 3 mm 大の尿管結石を認めたが, 結石は数日で自然排石した。SRL 社の結石分析において, 成分の 40% にトスフロキサシンを認め, トスフロキサシンが核になっている可能性が示唆された。症例は今回のイベント発生の 2 年前と 2 カ月前の 2 回にわたり, 化膿性腱鞘炎に対し, 近医整形外科よりトスフロキサシン (1 日 300 mg 分 2), クラリスロマイシン (1 日 400 mg 分 2) が処方されそれぞれ約 2 カ月間内服していた。トスフロキサシンと尿路結石との関連についての報告は過去にも散見されるが, 最近では泌尿器科領域で多く使用されているセフトリアキソンとの関連についても指摘されている。抗菌薬使用による薬剤関連の尿路結石について, 若干の文献的考察を加え報告する。

(西日泌尿. 83 : 171-174, 2021)

キーワード: 薬剤性尿路結石, トスフロキサシン, セフトリアキソン

緒 言

日常診療における抗菌薬投与は, 泌尿器科領域においても尿路感染や周術期などに広く行われているが, 尿路結石との関連についてはあまり知られていない。今回我々は, 結石分析において抗菌薬成分を認めた 1 例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 41 歳, 男性

主訴 左下腹部痛

既往歴 慢性化膿性腱鞘炎

家族歴 父, 尿路結石

現病歴 2019 年 4 月に左下腹部痛を自覚し近医受診, 急性腹症として当院内科を紹介受診した。腹部単純 CT で, 左下部尿管に 3 × 3 mm 大の尿管結石を認め, 翌日当科を受診した。

初診時現症 体温 35.7℃, 血圧 154/92 mmHg, 脈拍 85 回/分, 嘔吐・嘔気なし, 腹部 平坦軟・左下腹部に圧痛あり, 左肋骨脊柱角叩打痛ははっきりせず

初診時検査所見

血液生化学所見 WBC 9700/mm³, Hb 15.4 g/dl, Plt 17.5 万 /mm³, CRP 0.08 mg/ml, TP 7.1 g/dl, T-Bil 0.5 mg/dl, AST 25 U/l, ALT 18 U/l, γ -GTP 20 U/l, LDH 243 U/l, BUN 18 mg/dl, Cre 1.38 mg/dl, UA 6.5 mg/dl, Na 143 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 9.5 mg/dl

尿所見 pH 6.5, RBC 30-49/HPF, WBC < 1/HPF, 細菌 ±

軽度の白血球増加と腎機能低下, また顕微鏡的血尿を認めた。

画像所見

腹部単純 CT 左の膀胱壁内尿管に 3 × 3 mm 大の尿管結石, また左水腎症を認めた (Fig. 1a)。KUB では同部位に極淡い結石陰影を認めた (Fig. 1b)。

臨床経過 当科受診の翌日には自排石を認め, その後施行した KUB で結石陰影が消失していることを確認した。SRL 社の結石分析ではシュウ酸カルシウムが 50~60%, トスフロキサシンが 40%, リン酸カルシウムが数%という結果であり, トスフロキサシンを核とした薬剤起因性の尿路結石である可能性が示唆された (Fig. 2)。その後の患者への聴取により, 今回のイベント発生の 2 年前と 2 カ月前の 2 回にわたり, 化膿性腱鞘炎に対し, 近医整形外科よりトスフロキサシン (1 日 300 mg

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川
TEL 089-960-5356, FAX 089-960-5358
E-mail: tomoyaonishi21@gmail.com

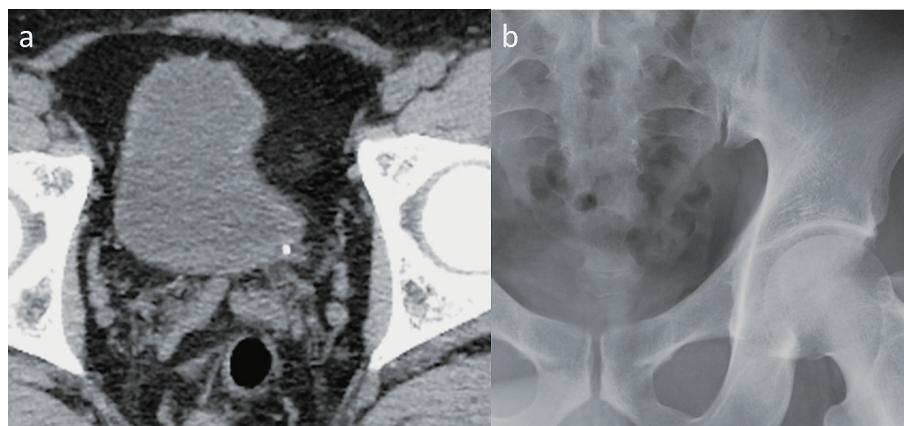


Fig. 1 Abdominal plain CT shows a ureteral stone at the lower part of the ureter (3 × 3 mm)(a). KUB shows light density at the same location (b).

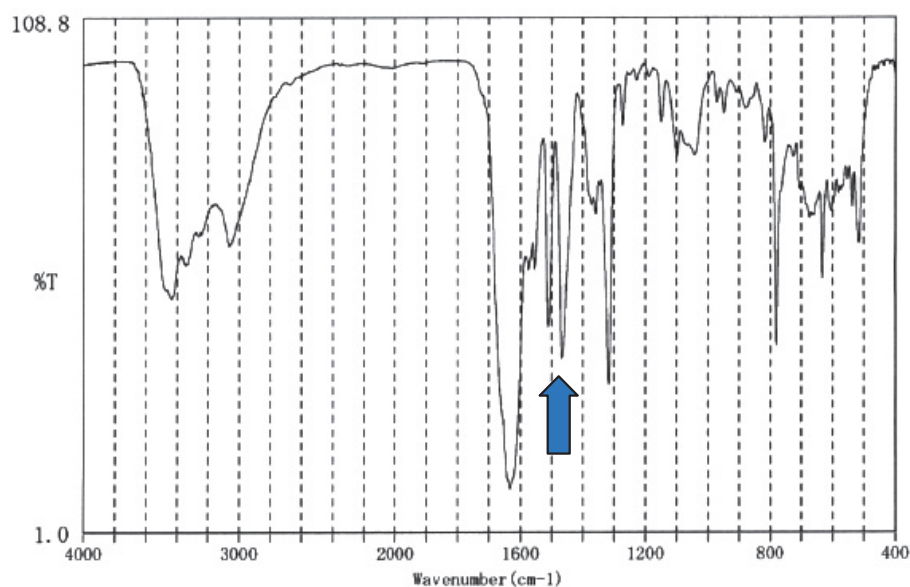


Fig. 2 Stone analysis by SRL Diagnostics shows two spikes of tosofloxacin.

分2), クラリスロマイシン (1日400mg 分2) が同時に処方され, それぞれ約2カ月間内服していたことが判明した。現在は同薬剤の内服はしておらず, 現在まで再発なく経過している。

考 察

薬剤起因性の尿路結石は, その主な発生機序として次の2つが報告されている¹⁾。1つ目は, 薬剤成分そのものが, あるいはその代謝産物が, 結石成分の全てもしくは一部を形成するもので, この場合は結石分析により診断可能である。2つ目は, 原因となる薬剤によりカルシウム, シュウ酸, リン酸塩, 尿酸, またプリン体代謝な

どが妨げられることにより, 結石成分の尿中排泄が促進され結石が形成されるものである。この場合診断は容易ではなく, 臨床症状や使用中また使用していた薬剤について注意深く聴取することが必要である。症例は, SRL社の結石分析において, シュウ酸カルシウム, トスフロキサシン, リン酸カルシウムの混合結石で, その成分の40%をトスフロキサシンが占めており, 薬剤成分そのものが結石形成に関与したものと推察される。

一般的に尿路結石の原因となる薬剤は種々報告されているが, 抗菌薬に限って述べるなら, サルファ剤, アミノペニシリン系(アモキシシリン, アンピシリン), セファロsporin系(セフトリアキソン), キノロン系(シプロ

Table 1 Antibacterial drugs that can cause urinary stones.

	Drug
Sulphonamides	Sulphadiazine, Sulphaguanidine, Sulphaperine, Sulphamethoxazole, Sulphasalazine, Sulphafurazole
Aminopenicillins	Amoxicillin, Ampicillin
Cephalosporins	Ceftriaxone
Quinolones	Ciprofloxacin, Flumequine, Norfloxacin, Oxolinic acid, Pipemideic acid, Tosufloxacin
Furans	Nitrofurantoin
Pyridines	Phenazopyridine

キサシン、トスフロキサシン)などが挙げられる (Table 1)¹⁾。症例は、今回のイベント発生の2年前と2カ月前の2回にわたり、慢性化膿性腱鞘炎に対し、近医整形外科でトスフロキサシン (1日300 mg 分2)、クラリスロマイシン (1日400 mg 分2) が処方され、いずれも約2カ月間内服していた。両薬剤とも、添付文書上の使用量の上限は越えてはいないが、投与期間については他の感染症で使用する場合と比べ長い印象である。

トスフロキサシンなどキノロン系抗菌薬は、尿路への移行性の良さから泌尿器科領域で広く使用されている薬剤である。結石の形成機序については前述の通りであるが、リスク因子としては、残尿過多、尿路通過障害、尿路感染症、また尿道留置カテーテルなど異物の存在などが指摘されている²⁾。一方で、トスフロキサシンの開発当初の製造元の文献では、ラット、健康成人およびカテーテル留置患者での尿中結晶化の検討がなされているが、その析出に関して尿中濃度、尿 pH、温度等については明らかな関連は無いと報告されている³⁾。原因薬剤の過剰な投与量や長い投与期間については結石形成に関与していると報告はされているが、カットオフ値など詳細は不明である⁴⁾。また、直接的に結石を形成するのではなく、尿細管内に薬剤成分が結晶化することで急性腎障害を呈する Crystalline Nephropathy が報告されている⁵⁾。Matsubara ら⁵⁾の報告では、急性気管支炎と診断された14歳女児が、トスフロキサシン (1日450 mg, 分2) を3日間内服後に急性腎障害を呈したものの、補液とトスフロキサシンの中止で速やかに改善している。トスフロキサシンの用法・容量は、成人で1日300~450 mg を2~3回に分割して内服することとなっており、この症例では小児としては容量が過剰であった可能性が示唆される。一方で菅原ら⁶⁾は、マイコプラズマ肺炎に対してトスフロキサシンを内服した7名の小児のうち、4名が4~7回の内服後に急性腎障害を呈したと報告しているが、これらは全て小児における用法・容量の範囲内であった。いずれの症例も、急性腎障害の原因として Crystal-

line Nephropathy の可能性が示唆されており、適正使用の範囲内であっても発症し得ること、また治療においては原因薬剤の中止が必要であることから、使用中もしくは過去に使用していた抗菌薬について十分注意することが重要であると考えられる。

また、第3世代セフェム系抗菌薬であるセフトリアキソンは、33~67%が尿路排泄、残りは胆汁排泄であり、特に小児において偽胆石を形成することは過去に報告されているが、最近では尿路結石の原因薬剤としても多くの報告がなされており、無症候性もしくは一過性の尿路結石は1.4~8.3%に合併するとの報告がある^{7)~10)}。セフトリアキサソンのナトリウム塩はカルシウムイオンと親和性が高く、カルシウム複合体により結晶、もしくは結石が形成されるといわれている¹¹⁾。使用量や投与期間によっても異なるが、通常量の使用においても、投与開始7日以内に1.4~7.8%で腎像の超音波検査で結石を認めたとする報告もある⁸⁾⁹⁾。

症例は、過去の抗菌薬投与歴と結石分析の結果から、トスフロキサシンを原因とする薬剤起因性の尿路結石であると診断した。症例のように結石分析を行うことで薬剤起因性であると診断することは比較的容易であるが、Crystalline Nephropathy といった尿細管内に薬剤成分が結晶化することで引き起こされる腎障害については、その原因として抗菌薬の存在を見逃されることがあるので注意が必要である。抗菌薬は泌尿器科領域においても日常診療で多く使用されている薬剤であり、尿路結石の再発を繰り返す患者や急性腎障害を呈する患者に対して、現在の内服状況、また過去の内服歴を十分確認し、薬剤起因性である可能性も念頭におき診療を行うことが重要であると考えられた。

結 語

今回我々は、抗菌薬使用に起因した尿路結石の1例を経験した。

謝 辞

本症例報告に助成を賜った、愛媛県泌尿器科医会に深謝致します。

文 献

- 1) Daudon M. et al.: Drug-induced kidney stones and crystalline nephropathy: pathophysiology, prevention and treatment. *Drugs*. **78**: 163-201, 2018.
- 2) Nakano, M. et al.: Fluoroquinolone associated bladder stone. *J. Urol.* **157**: 946, 1997.
- 3) 渡辺泰雄・他: T-3262 投与時の尿中結晶の検討. *CHEMOTHERAPY*. 216-220, 1988.
- 4) 玉木正義・他: トスフロキサシン含有尿路結石の 1 例. *トヨタ医報*. **10**: 48-52, 2000.
- 5) Matsubara, R. et al.: Crystalline nephropathy caused by tosufloxacin. *Pediatr. Int.* **58**: 1219-1221, 2016.
- 6) 菅原典子・他: トスフロキサシン投与中に血清クレアチニン上昇を認めた 7 例の臨床検討. *日児腎誌*. **31**: 30-36, 2018.
- 7) Patel, I. H. et al.: Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man. *Am. J. Med.* **77**: 17-25, 1984.
- 8) Avci Z. et al.: Nephrolithiasis associated with ceftriaxone therapy: a prospective study in 51 children. *Arch. Dis. Child.* **89**: 1069-1072, 2004.
- 9) Mohkam M. et al.: Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr. Nephrol.* **22**: 690-694, 2007.
- 10) Youssef, D. M. et al.: Prospective study of nephrolithiasis occurrence in children receiving ceftriaxone. *Nephrology*. **21**: 432-437, 2016.
- 11) Chutipongtanate S. et al.: Ceftriaxone crystallization and its potential role in kidney stone formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **77**: 396-402, 2011.

URINARY CALCULI CONTAINING TOSUFLOXACIN: A CASE REPORT

TOMOYA ONISHI AND HAJIME TAKEDA

Department of Urology, Yawatahama City General Hospital, Ehime, Japan

TETSUYA FUKUMOTO

Department of Urology, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

Abstract:

In April 2019, a 41-year-old male patient presented with acute left lower quadrant pain at a local clinic, which resulted in his referral to our hospital. Simple computed tomography of the abdomen showed a 3 × 3 mm calculus in the distal left ureter. The stone was passed spontaneously within several days. Analysis of the calculus revealed that it was composed of tosufloxacin (approximately 40%), suggesting that tosufloxacin formed the nucleus of the calculus. The patient had been prescribed both tosufloxacin (300 mg/day) and clarithromycin (400 mg/day) at a local orthopedic clinic as treatment for suppurative tenosynovitis two times, and he had been taking these drugs orally twice-a-day for approximately 2 months. There have been several reports on the relationships between urinary calculi and tosufloxacin, as well as ceftriaxone, which are used frequently as treatments for urological infections. It is hoped that this report will contribute to our further understanding of the development of urinary calculi that are associated with antibacterial agents.

(Nishinohon J. Urol. **83**: 171-174, 2021)

key words: Drug-induced urinary calculi, Tosufloxacin, Ceftriaxone