

## Latamoxef Sodium (LMOX) の前立腺組織内濃度

防衛医科大学校泌尿器科学教室 (主任: 中村 宏教授)  
高尾 雅也・松崎 章二・青 輝昭・長倉 和彦  
藤岡 俊夫・畠 亮・中村 宏  
琉球大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大澤 炯教授)  
早 川 正 道

### CONCENTRATION LEVEL OF LATAMOXEF SODIUM (LMOX) IN PROSTATIC TISSUE

Masaya TAKAO, Shoji MATSUZAKI, Teruaki AO, Kazuhiko NAGAKURA,  
Toshio FUJOKA, Makoto HATA and Hiroshi NAKAMURA  
From the Department of Urology, National Defense Medical College, Tokorozawa, Japan  
(Director: Prof. H. Nakamura)

Masamichi HAYAKAWA  
From the Department of Urology, School of Medicine, University of Ryukyu, Naha, Japan  
(Director: Prof. A. Ohsawa)

The concentration of latamoxef sodium (LMOX) in serum and prostatic tissue was evaluated. Thirty seven patients with benign prostatic hypertrophy were given 1g LMOX intravenously prior to prostatectomy. Prostatic tissue and blood were sampled at 1, 2 or 3 hrs after administration of LMOX.

The concentration of LMOX in prostatic tissue was  $17.4 \pm 3.4 \mu\text{g/g}$  tissue,  $11.1 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$  tissue and  $8.9 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$  tissue 1, 2 and 3 hrs after injection, respectively (mean  $\pm$  S.E.). The penetration ratio of LMOX (concentration in tissue/in serum) to prostate was 30~45%.

Therefore, the 80% MIC of LMOX is lower than  $8 \mu\text{g/ml}$  for most gram negative bacteria, the results suggest that LMOX is very effective against prostatitis caused by these organisms.

**Key words :** Latamoxef Sodium, Concentration in prostatic tissue, Penetration ratio, Prostatitis

最近開発された oxacephem 系抗生剤である latamoxef sodium (LMOX) は、グラム陰性菌に対する抗菌力が強いことが知られている<sup>1,2)</sup>。また、その排泄経路は腎臓であり、ほぼ全量が活性型のままで尿中へ排泄され尿路感染症に対してすぐれた効果を示すといわれている<sup>4,5)</sup>。しかしながら、すぐれた抗菌効果は、血中あるいは尿中濃度のみでなく、組織内への移行度が非常に重要である。LMOX は、これまででもすぐれた組織移行を示すといわれているが<sup>3)</sup>、今回前立腺組織への移行性について検討を加えたので報告

する。

#### 対象ならびに方法

症例は、1982年4月から1983年8月までの間に当科にて前立腺切除術をおこなった前立腺肥大症37例(2例に術後組織所見上 focal cancer を認めている)である。

LMOX 1g を、前立腺組織採取前1時間、2時間および3時間前に one shot にて静注投与し、前立腺組織採取と同時に採血をおこなった。前立腺組織の

採取法は、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 28例と、恥骨上前立腺摘出術 (SPP) 9例であった。LMOX濃度の測定は、agar well 法 (E. coli 7437 を用いた Bioassay 法) によりおこなった<sup>3)</sup>。TUR-P によるものを、検体採取時間により3群にわけ、LMOX投与後1時間後に検体を採取したものを Group 1 とし、以下同様に、2時間後を Group 2、3時間後を Group 3 とした。症例数は、Group 1、7例、Group 2、14例、Group 3、7例であった。SPP によるもの9例は、すべて LMOX 投与後2時間後に検体を採取した。すべて数値は平均値±標準誤差とし、有意差検定は Student の t 検定によりおこない、 $p < 0.05$  をもって有意とした。

結 果

対象症例の年齢は、Group 1 は  $71 \pm 2$  歳、Group 2 は  $66 \pm 2$  歳、Group 3 は  $68 \pm 3$  歳、体重は、

Table 1. Profile of patients who underwent TUR-P

	No. of cases	Age (y/o)	Body Weight (kg)	S-Cr.* (mg/dl)
Group 1	7	$71 \pm 2$	$55.3 \pm 3.4$	$1.1 \pm 0.05$
Group 2	14	$66 \pm 2$	$59.1 \pm 2.3$	$1.2 \pm 0.06$
Group 3	7	$68 \pm 3$	$59.5 \pm 3.6$	$1.2 \pm 0.11$

(Mean±S.E.)

\* S-Cr.: Serum creatinine level

Group 1 : sampled 1hr after intravenous injection of 1g LMOX

Group 2 : " 2hrs after "

Group 3 : " 3hrs after "

Group 1,  $55.3 \pm 3.4$  kg, Group 2,  $59.1 \pm 2.3$  kg, Group 3,  $59.5 \pm 3.6$  kg と有意差はみられなかった。また、血清クレアチニン値 (S-Cr.) も、Group 1 は  $1.1 \pm 0.05$  mg/dl, Group 2 は  $1.2 \pm 0.06$  mg/dl, Group 3 は  $1.2 \pm 0.11$  mg/dl と各グループ間に有意差は認められなかった (Table 1)。

LMOX 濃度の Group 1 から Group 3 までの経時的な推移をみると、Group 1 においては、血清中の濃度 (Cs) は  $39.4 \pm 4.5$   $\mu$ g/ml, 前立腺組織内の濃度 (Ct) は  $17.4 \pm 3.4$   $\mu$ g/g tissue, 前立腺組織内濃度と血中濃度の比すなわち移行度 (Pen. R.) は  $44.8 \pm 6.9\%$  であった。Group 2 においては、それぞれ  $33.0 \pm 2.0$   $\mu$ g/ml,  $9.6 \pm 1.0$   $\mu$ g/g tissue,  $29.6 \pm 3.1\%$  であった。さらに、Group 3 においては、 $30.4 \pm 2.3$   $\mu$ g/ml,  $8.9 \pm 1.3$   $\mu$ g/g tissue,  $30.5 \pm 5.4\%$  であった (Fig. 1)。

このうち、Group 2 の TUR-P 14例と SPP 9例について比較検討すると、年齢・体重・S-Cr. は両者間に有意差は認められなかった (Table 2)。LMOX の濃度および移行度では、TUR-P は  $33.0 \pm 2.0$   $\mu$ g/ml,  $9.6 \pm 1.0$   $\mu$ g/g tissue,  $29.6 \pm 3.1\%$  であり、SPP では  $36.1 \pm 3.3$   $\mu$ g/ml,  $13.9 \pm 2.9$   $\mu$ g/g tissue,  $44.8 \pm 14.4\%$  と SPP 症例では組織中濃度が高い傾向を示したものの有意差は認められなかった (Fig. 2)。

考 察

セファロスポリン系薬剤の前立腺炎に対する有効性

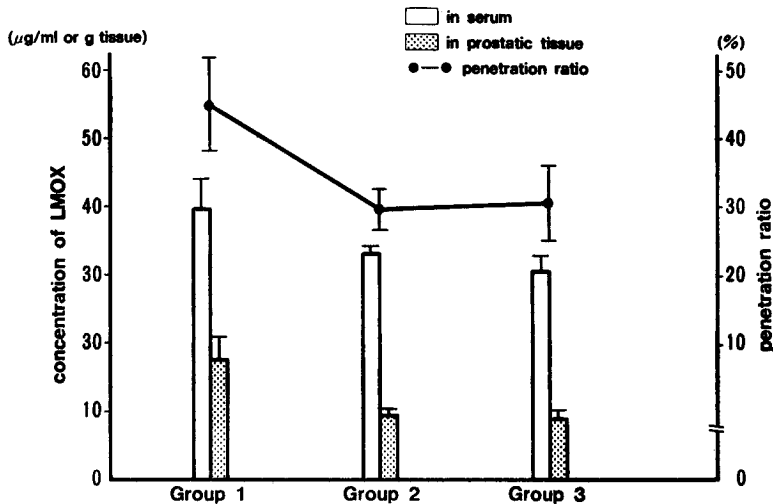


Fig. 1. Concentration of LMOX in serum and prostatic tissue after intravenous administration

について、Stamey らが cephalothin の前立腺液への移行度は期待できず、また、biologic membrane

Table 2. Profile of patients who underwent SPP and TUR-P in group 2

	No. of cases	Age (y/o)	Body Weight (kg)	S-Cr. (mg/dl)
TUR-P*	14	66±2	59.1±2.3	1.2±0.06
SPP**	9	68±2	59.4±2.5	1.1±0.07

(Mean±S.E.)

\* TUR-P : Transurethral resection of prostate

\*\* SPP : Suprapubic prostatectomy

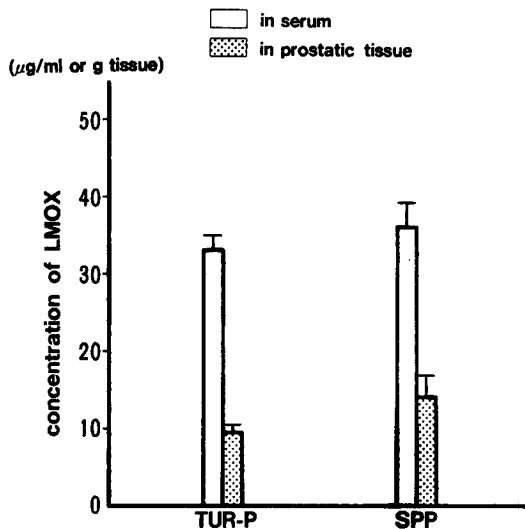


Fig. 2. Comparison of LMOX concentration in patients who underwent TUR-P or SPP

を通過するには、1) 脂溶性、2) 解離恒数、3) タンパク結合性、4) 分子量および形態の4項目の条件を充さなければならないと述べて以来、セファロスポリン系薬剤は細菌性前立腺炎の治療薬としては期待できないと考えられた<sup>6)</sup>。しかし、臨床セファロスポリン系薬剤を使用し効果がみられることも事実であり<sup>7)</sup>、その後、直接前立腺組織を採取してきて抗生剤の前立腺組織への移行度を調べる試みがなされてきた<sup>8-10,13)</sup>。LMOX の組織移行性についてこれまでの報告をみると、嶋田は、喀痰、髄液、骨盤腔、腹腔などの炎症巣への移行はその病期、病態により差があるもののおおむね良好であると述べている<sup>11)</sup>。

今回の結果では、前立腺組織への LMOX の移行度は LMOX 1g 静注の場合、1 時間後約 45%、2 時間後・3 時間後約 30% と時間とともに低下する傾向がみられたが、これは前立腺組織内の LMOX 濃度がそれぞれ、約 17 µg/g tissue、約 10 µg/g tissue、約 9 µg/g tissue となっており、血清中より前立腺組織中の LMOX の方が早く減量することを示している。しかし、SPP により検体を採取したものは、2 時間後でも、約 45% の移行度を示しており、前立腺組織内の LMOX 濃度は TUR-P による結果よりも高値を保っている可能性がある。この結果は、引地らの報告による LMOX の前立腺組織内移行度 50.9~31.2% と良く一致しており<sup>12)</sup>、時間とともに低下するものの前立腺組織への良好な移行を示していると思われる。

そこで、一番濃度の低い 3 時間後の 9 µg/g tissue と各種菌種の MIC とを比較してみると、五島らの報告では、菌数 10<sup>6</sup> コ/ ml では、*P. cepacia* や *P.*

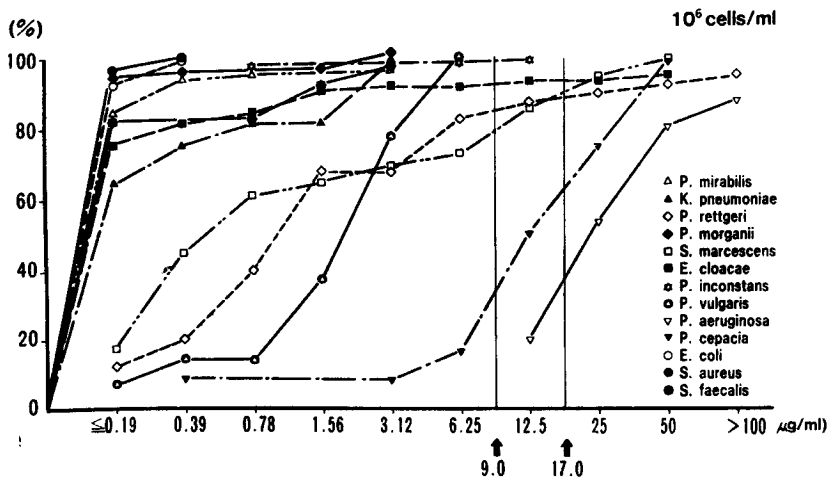


Fig. 3. Distribution of sensitivity to LMOX

Table 3. Sensitivity distribution of 49 strains of *Pseudomonas aeruginosa*

Drug	(10 <sup>6</sup> cells/ml)						
	concentration (μg/ml)						
	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
LMOX			11	15	13	4	6
CEZ							49
CZX				7	13	22	7
CPZ	3	18	14	11	2	1	

(GOTO et al.,1980)<sup>1)</sup>

Table 4. Sensitivity distribution of 12 strains of *Pseudomonas cepacia*

Drug	(10 <sup>6</sup> cells/ml)							
	concentration (μg/ml)							
	0.39	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
LMOX	1			1	4	3	3	
CEZ								12
CZX		8	4					
CPZ				2	5	3	1	1

(GOTO et al.,1980)<sup>1)</sup>

*aeruginosa* に対しては40%以下の発育阻止率しか示していないが、*P.rettgeri* および *S.marcescens* に対しては80%以上の発育阻止率を示しており、*E.coli*, *S.aureus*, *P.mirabilis*, *K.pneumoniae*, *P.morganii*, *P.inconstans*, *P.vulgaris*, *E.cloacae*, *S.faecalis* に対しては90%以上の発育阻止率を示している (Fig. 3)<sup>1)</sup>。さらに、*P.cepacia* と *P.aeruginosa* についてみても1時間後の前立腺組織内の LMOX 濃度 17 μg/g tissue でも、60%以下の発育阻止率しか得られずほかの菌種と比較するとその効力が十分とはいえない。しかし、ほかのセファロスポリン系薬剤である cefazoline (CEZ), ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ) と比較すると、CEZ 2g 点滴静注後2時間後の前立腺組織内濃度は 25~30 μg/g tissue であり、この濃度では *P.cepacia* および *P.aeruginosa* には有効性は期待できない<sup>9)</sup>。つぎに、CPZ 1g 静注後1時間後の前立腺組織内濃度は約 20 μg/g tissue であり、この濃度では *P.aeruginosa* に対しては LMOX より有効範囲が広いものの、*P.cepacia* に対しては同程度である<sup>10)</sup>。また、CZX 0.5g 静注後1時間後の前立腺組織内濃度は 12 μg/g tissue であり、この濃度では *P.cepacia* に対しては LMOX に比しより有効であるが、*P.aeruginosa* に対しては LMOX よりやや有効範囲が狭く、LMOX の方がすぐれていた (Table 3, 4)<sup>9)</sup>。これら以外のセファロスポリン系薬剤においては前立腺移行度に関する報告がなく、比較は困難であるが、今回の検討では、LMOX はグラム陰性菌に

よる前立腺の細菌感染症に対して、今までのセファロスポリン系の抗生剤よりもかなりその有効性が期待できるものと思われた。

結 語

LMOX (1g 静注後) の前立腺組織内濃度は約 9~17 μg/g tissue, 前立腺組織への移行度は血清中の約30~45%と良好であり、グラム陰性菌による前立腺の細菌感染症に対し非常に有効であると思われた。

文 献

- 1) 五島瑳智子・吉田 勇・小川正俊・辻 明良・金子康子・宮崎修一・桑原章吾: Cephalosporin 系の母核の S 原子を O 原子で置換した新誘導体 6059-S の in vitro, in vivo 細菌学的評価. *Chemotherapy* **28** 1~27, 1980
- 2) 三橋 進・井上松久: 6059-S の抗菌力について. *Chemotherapy* **28** : 35~41, 1980
- 3) 木村靖雄・吉田 正: 6059-S の微生物学的定量法による 体内濃度 測定法に関する検討. *Chemotherapy* **28** : 178~187, 1980
- 4) 山田秀雄・吉田 正・尾熊隆嘉・木村靖雄・棚野義博・栗原二郎・松本慶蔵・宇塚良夫・穴戸春美・永武 毅: 6059-S の健康人における吸収, 排泄. *Chemotherapy* **28** : 251~262, 1980
- 5) 小野寺昭一・町田豊平・吉良正士: 泌尿器科領域における 6059-S の臨床的検討. *Chemotherapy* **28** : 728~733, 1980
- 6) Stamey TA, Meares EM, Winningam JR and D: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* **103**: 87~94, 1970
- 7) Schwarz H : Prostatitis, Prostatic Disease, p.365 38, Alan R. Liss, Inc., New York, 1976
- 8) 門脇照雄・秋山隆弘・八竹 直・栗田 孝: CEFAZOLIN (CEZ) の前立腺組織への移行について. *西日泌尿* **39** : 744~747, 1977
- 9) 荒木博孝・前川幹雄・三品輝男・内田 陸・渡辺 決・海法裕男: Ceftizoxime (CZX) の血清および前立腺組織内への移行について. *泌尿紀要* **27**: 149~155, 1981
- 10) 福島修司・三浦 猛・近藤猪一郎・藤井 浩・広川 信・岩崎 皓・石塚栄一・北島直澄: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内への移行一特に組織採取部位の差について. *泌尿紀要* **29** :

87～93, 1983

- 11) 嶋田甚五郎：吸収，排泄，分布，代謝. *Chemotherapy* **28** : 764～765, 1980
- 12) 引地 功侃・小川 由英・北川 龍一：Latamoxef Sodium の前立腺組織内移行性の検討. 第29回日

本化学療法学会東日本支部総会, 1982

- 13) 中野 修道・伊勢 和久・清水 文人：Latamoxef (LMOX) の前立腺組織内移行の検討. *西日泌尿* **46** : 23～26, 1984

(1984年 7月19日受付)