

Sulbactam (SBT) と Cefoperazon (CPZ) の 前立腺組織内への移行について

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 八竹 直教授)

岡村 廉晴, 橋本 博, 森川 満

西原 正幸, 佐賀 祐司, 八竹 直

富良野協会病院泌尿器科

小山内 裕 昭*

深川市立総合病院泌尿器科

山 内 薫**

DIFFUSION OF SULBACTAM AND CEFOPERAZONE INTO THE PROSTATIC TISSUE

Kiyoharu OKAMURA, Hiroshi HASHIMOTO, Mitsuru MORIKAWA,
Yuji Saga, Masayuki NISHIMOTO and Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Hiroaki OSANAI

From the Department of Urology, Furano Kyoukai Hospital

Kaoru YAMAUCHI

From the Department of Urology, Fukagawa City Hospital

Diffusion of sulperazone (SBT) and cefoperazone (CPZ) into the prostatic tissue was studied in 20 cases. Two g of SBT/CPZ was injected intravenously and 1 hour later, prostatic tissue was obtained surgically and venous blood was drawn simultaneously. The serum concentration of CPZ ($58.0 \mu\text{g/ml} \pm 9.2$) was higher than that of SBT ($25.9 \mu\text{g/ml} \pm 9.3$) and the prostatic tissue concentration of CPZ ($14.9 \mu\text{g/ml} \pm 6.1$) was higher than that of SBT ($10.9 \mu\text{g/ml} \pm 6.1$). However, the SBT concentration ratio of prostatic tissue to serum level (P/S ratio) was significantly higher (42.5%) than that of CPZ (25.9%). The SBT concentration in the prostatic tissue was high enough to enhance the antibacterial activity of CPZ. SBT/CPZ was appraised to be an effective chemotherapeutic agent for infections of prostate caused by susceptible organisms, especially by β -lactamase producing bacteria.

(Acta Urol. Jpn. 35: 727-734, 1989)

Key words: Sulbactam, Cefoperazon, Prostatic tissue concentration

はじめに

近年、数々の新しい化学療法製剤が開発され、抗菌力、毒性などの点で多くの改良がなされてきている。一方、これらのすぐれた化学療法製剤の出現にもかかわらず、多剤併用による化学療法が必要となる難治性感染症に遭遇することも稀ならずある。多剤併用に際

し、薬剤の選定、必要十分な投与量、投与期間の決定や引続き惹起される菌交代現象に起因するさまざまな病態など、難しい問題も多い。

Sulbactam/Cefoperazone (以下 SBT/CPZ と略す) は β -lactamase に対して阻害作用を有する sulbactam (SBT) と、第三世代の cephem 系抗生物質 cefoperazone (CPZ) を、力価比 1 : 1 の割合で含有している合剤であり、そのおのおのの化学構造式は Fig. 1 に示したごとくである。

*現 : 北見小林病院泌尿器科

**現 : 芦別市立病院泌尿器科

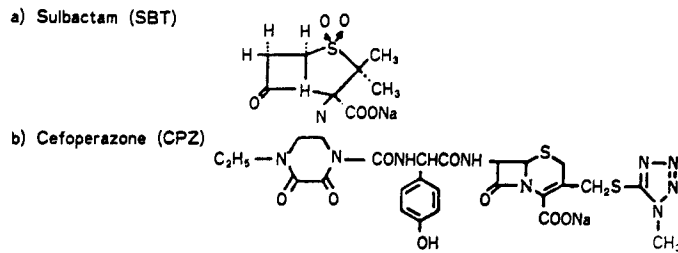


Fig. 1. Chemical structures of sulbactam (SBT) and cefoperazone (CPZ).

Table I. Summary of 20 cases

患者名	年齢 (歳)	体重 (kg)	S-SBT ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	P-SBT ($\mu\text{g}/\text{g}$)	S-CPZ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	P-CPZ ($\mu\text{g}/\text{g}$)	P/S-SBT	P/S-CPZ
1 S. S	71	47.4	28,1	3,6	49,3	5,24	0,13	0,11
2 M. S	65	42.3	40,4	24,9	52,4	15,1	0,61	0,29
3 I. H	74	55.5	12,4	3,5	44,4	21,4	0,28	0,48
4 A. K	75	68.8	46,3	14,3	70,7	21,0	0,31	0,29
5 K. S	58	53.4	24,1	15,8	50,6	15,5	0,65	0,31
6 S. G	74	43.0	30,7	16,7	66,5	15,0	0,54	0,23
7 S. S	76	46.0	33,5	18,1	63,5	23,2	0,54	0,37
8 K. S	67	56.0	19,8	5,4	59,2	10,8	0,27	0,18
9 T. T	76	52.2	17,7	7,8	56,0	9,4	0,44	0,17
10 K. Y	56	54.6	20,8	11,0	58,6	15,2	0,52	0,26
11 Y. T	61	69.5	26,5	8,92	52,0	11,0	0,33	0,21
12 T. M	69	75.6	24,1	6,53	47,8	4,48	0,27	0,09
13 K. K	74	49.0	10,9	6,21	53,3	29,9	0,56	0,56
14 G. S	74	51.0	42,3	7,06	70,8	14,2	0,17	0,20
15 K. S	65	51.0	29,3	14,8	71,9	17,3	0,50	0,24
16 A. M	80	56.0	24,8	20,2	74,0	18,4	0,81	0,25
17 K. M	67	60.8	21,0	9,62	53,8	16,0	0,45	0,29
18 M. M	63	78.6	17,6	7,24	44,8	11,0	0,41	0,25
19 A. H	77	61.2	24,6	13,6	58,8	18,7	0,55	0,31
20 N. S	78	58.5	23,0	3,68	61,8	5,50	0,16	0,09

今回、本薬剤の血中濃度と前立腺組織内濃度についての検討を行ない、興味ある知見を得たので報告する。

対象および方法

1 対象と検体の採取

旭川医科大学付属病院泌尿器科および関連施設2病院で、手術的治療を受けた男性20症例について検討した。SBT/CPZ投与前の皮内テストにより、本薬剤に対する過敏反応の有無について検査したが、全症例とも陰性と判定された。SBT/CPZ 2gを注射用蒸留水

20mlに溶解してone shot静注し、1時間後に静脈血の採血と前立腺組織の採取を行なった。検討対象となった症例の内訳をTable 1に示した。症例の年齢は56~80(平均70)歳であり、体重は42.3~78.6(平均56.5)kgであった。全例とも血液学的、生化学的検査上異常を認めず、投与後も明らかな副作用を認めなかった。TUR-Pでは、灌流液や血液の混入による影響を除くため、組織片採取後速やかに生理食塩水を用いて洗浄し、 -20°C に凍結保存した。血液は採血後速やかに血清を分離し、同じく -20°C に凍結保存した。

2. 薬剤濃度の測定法

SBT/CPZの濃度測定は、それぞれ bioassay 法¹⁾、もしくは高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法²⁾により、SBT および CPZ に分けて行なった。なお、bioassay 法および HPLC 法による両剤の測定値はよく一致した。

結 果

1. 血中濃度

one shot 静注1時間後の血中濃度を、Fig. 2 に示した。SBT は 10.9~46.3 $\mu\text{g/ml}$ (平均 25.89 $\mu\text{g/ml}$, SD=9.302), CPZ は 44.4~74 $\mu\text{g/ml}$ (平均 58.501 $\mu\text{g/ml}$, SD=9.172) であった。

この2薬剤の静注1時間後の血中濃度は、CPZの方が有意に ($p < 0.01$) 高濃度に維持されていることがわかった。2剤の血中濃度の比 (S-SBT/S-CPZ) では20.5~77.1% (平均44.4%, SD=13.6) であった。2薬剤の血中濃度についての回帰直線を求めると Fig. 3 のごとくであり、相関係数 0.5469 ($p < 0.05$) であった。

2. 前立腺組織内濃度と対血清比 (P/S ratio)

One shot 静注1時間後に採取した前立腺組織内濃度を Fig. 4 に、対血清比を Fig. 5 にそれぞれ示した。SBT の前立腺組織内濃度は、3.5~24.9 $\mu\text{g/g}$ (平均 10.948 $\mu\text{g/g}$, SD=6.073), CPZ は 4.48~29.9 $\mu\text{g/g}$ (平均 14.916 $\mu\text{g/g}$, SD=6.390) であった。この2薬剤の静注1時間後の前立腺組織内濃度は、CPZの方が有意に ($p < 0.05$) 高濃度であった。

前立腺組織内濃度の対血清比 (P/S ratio) について見ると、SBT は 13~8 % (平均 42.5 %, SD=18.1), CPZ は 9~56% (平均 25.9 %, SD=11.7) とな

り、SBTの方が有意に ($p < 0.05$) 高い結果であった。2薬剤の対血清比についての回帰直線を求めると

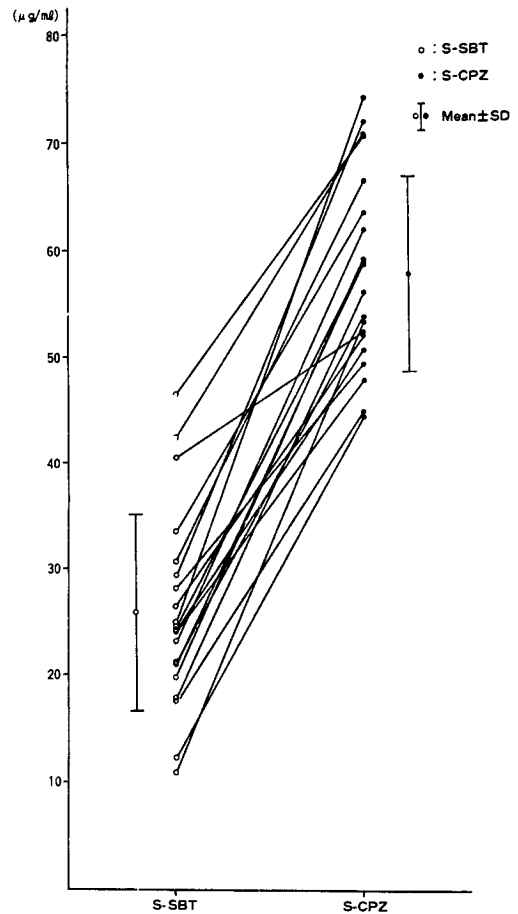


Fig. 2. Correlation between serum SBT and CPZ concentrations

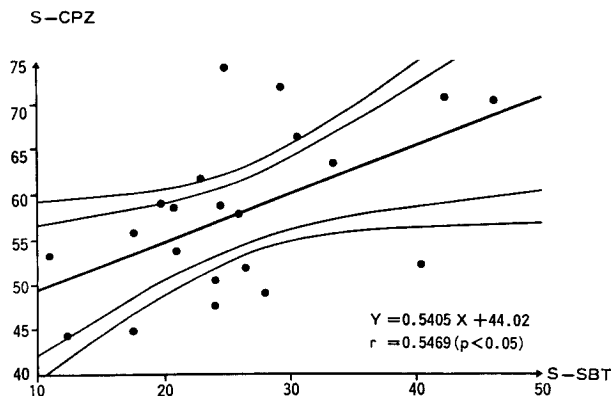


Fig. 3. The regression line of serum SBT to CPZ concentrations, and confidence interval of 95 and 99%

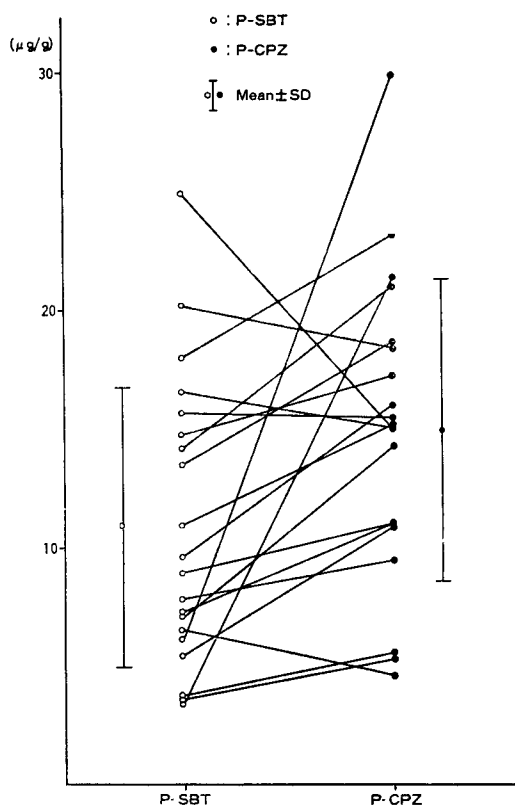


Fig. 4. Correlation between prostatic tissue concentrations of SBT and CPZ

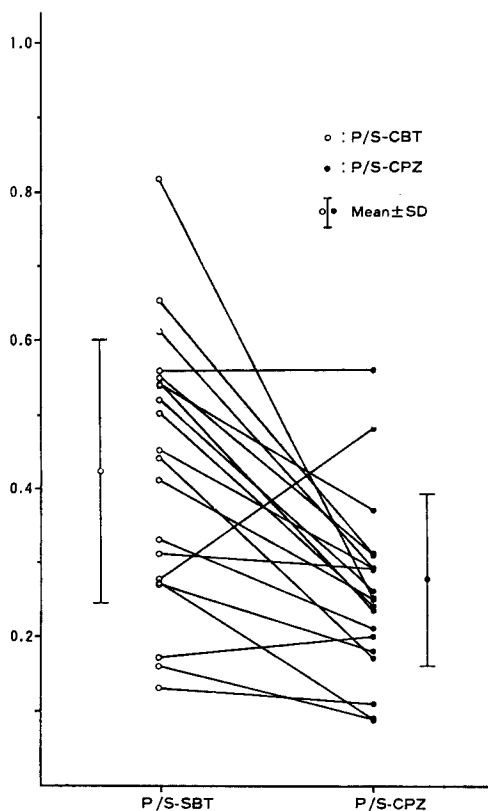


Fig. 5. P/S ratio of SBT and CPZ

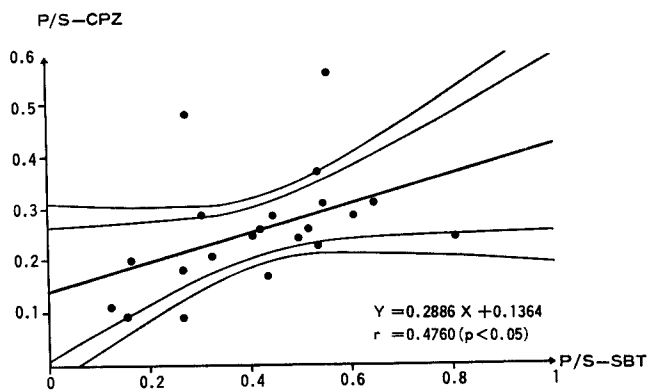


Fig. 6. The regression line of P/S ratio of SBT to CPZ, and confidence interval of 95 and 99%

Fig. 6のごとくであり、相関係数0.4760 ($p < 0.05$)であった。

考 案

近年の抗菌化学療法製剤の進歩には目覚ましいものがあり、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力をもつ薬剤

が次々に開発され、臨床的に用いられてきている。しかし、そのような進歩に伴って、感染症の治療が容易になって来たわけではなく、依然新たな耐性菌株の出現が大きな問題として存在している。最近、薬剤耐性のメカニズムの複雑化と耐性獲得に至るまでの期間の短縮化が注目されるようになって来ている³⁾。実際の

臨床では、必ずしも起炎菌や感染病巣の同定が容易ではなく、それらが明らかではない時点で抗菌力の強い、広域スペクトラムの化学療法製剤によって治療を開始せざるをえないことが多い。また、手術的治療の経過や免疫機能など、宿主側の有している悪条件下で重症化した難治性感染症では、複数菌感染症や通常病原性を持たない弱毒菌までが起炎菌となるなど、多剤併用療法を余儀なくされることも少なくない。

多剤併用による抗菌化学療法をおこなう際、各々の薬剤が有している抗菌スペクトラムが相補的であり、抗菌力自体についても相乗効果が期待できる薬剤を選定すべきである。しかし、適正な薬効を得るための薬剤の選定とその投与量、投与期間など、難しい問題が今なお存在している。

SBT/CPZ は、 β -lactamase 阻害作用を持つ SBT と、第3世代 cephem 系抗生物質 CPZ の力価比 1:1 の合剤である。CPZ は広い抗菌スペクトラムと強力な抗菌活性を持った化学療法製剤であるが、緑膿菌にまで抗菌力が及ぶ特徴は、他の第3世代 cephem 系抗生物質と比べ大きな長所であると言える。一方、SBT はこの薬剤自体が持つ抗菌力は弱いが、各種細菌が産生する penicillinase (PCase) 型 β -lactamase を強く、cephalosporinase (CEPase) 型 β -lactamase を中等度に、不可逆的阻害作用を有する特徴がある⁹⁾。この二つの薬剤を合剤として用いることによって、最近増加傾向にあり、臨床問題となってきた β -lactamase 産生の耐性菌に対しても強い抗菌力を示すことが、多くの基礎実験や臨床試験によって明らかにされてきている^{5,6)}。

薬理効果の異なる化学療法製剤を合剤として同時投与した場合、それぞれの薬剤の体内動態について検討することは、相互の薬理効果発現機序を明らかにする上において、きわめて興味深い問題である。化学療法製剤の組織移行について、最近、前立腺組織を用いた検討がされてきている。それらの報告によると、TUR-P では、電気凝固、組織の細片化や滲出液による影響があり、開放性手術に比較し組織内濃度が低下するとする説⁷⁾、前立腺肥大症の組織型⁸⁾や摘出重量⁹⁾による差異や対象となった症例側の要因、特に腎機能、肝機能や体重による影響¹⁰⁾などが言われており、個々の症例によって異なるさまざまな因子が、前立腺組織内濃度に影響を与えていると言える。

今回の検討では、個々の症例に関する限り血清および前立腺組織とも、同時に採取しており、かつ同一の検体より得た sample からそれぞれ SBT, CPZ の濃度を測定している。従って、同一の条件下で SBT,

CPZ 両薬剤相互の体内動態が検討可能となる、きわめて貴重なデータと言える。

投与1時間後の SBT, CPZ それぞれの血中濃度では、Fig. 2のごとく CPZの方が有意に高い ($p < 0.01$) 値になっていることがわかったが、2剤の血中濃度比 (s SBT/CPZ) をとって見ると、平均44.4%で SD は13.6であり、回帰直線を求めると (Fig. 5)、相関係数0.5469 ($p < 0.05$) であった。このように、症例により2薬剤の血中濃度にはバラつきが見られるが、個々の症例について見た場合、この2薬剤の投与1時間後の血中濃度を見る限り、一定の比率で維持される傾向にあることがわかった。

投与1時間後の SBT, CPZ それぞれの前立腺組織濃度は Fig. 3 に示したごとくであり、CPZの方が SBT よりも高値となっていた ($p < 0.05$) が、その傾向は血清濃度におけるほど ($p < 0.01$) 顕著ではなかった。両薬剤の対血清比は、Fig. 4 に示したごとくであり、有意に ($p < 0.01$) SBTの方が高い対血清比を有していた。2薬剤の対血清比の回帰直線では (Fig. 6)、相関係数0.4760 ($p < 0.05$) と血中濃度に比べると相関性は低いとの結果であった。この理由として、先に述べた前立腺組織内移行に影響する、個々の症例により異なるさまざまな要因⁷⁻¹⁰⁾が関与しているためと考えられる。

従来より、前立腺組織へは doxycycline, minocycline, ST 合剤など脂溶性の高い抗生物質が移行しやすいと言われている¹¹⁾。また、前立腺液への移行の良い薬剤の条件として、脂溶性であること、蛋白結合率が低いことなどがあげられている¹²⁾。SBTの物性は、水溶性、pKa 2.6, pH 5.2~7.2, ヒト血清蛋白結合率21.1%であり、一方CPZの物性は、水溶性、pKa 2.3, pH 4.5~6.5, ヒト血清蛋白結合率90.4%である。今回、前立腺組織内における両薬剤の対血清比は有意に SBTが高かったが、この原因として上記両薬剤の物性、特に蛋白結合率の差が影響したものと推測される。この SBT が有する高い前立腺組織内移行性が、SBT/CPZの合剤としての薬理効果を評価する上で、重要であると考えられる。

両薬剤の血中および前立腺組織内濃度と、それぞれの薬剤単独および併用で投与した場合の抗菌力について考察を加えた。Fig. 7 は、血清および前立腺組織内の SBT 濃度と SBT 単剤投与時の MIC 80 を示したものである。前述したごとく、SBT 自体の抗菌力は弱く単剤として製品化されていないが、*Neisseria gonorrhoeae*, *Acinetobacter calcoaceticus* や *Bacteroides fragilis* など数少ない菌種には SBT 単剤で十分な発

育阻止濃度に達している。

Fig. 8A は、SBT/CPZ 2g 投与後1時間での CPZ 濃度と β -lactamase 高度産生臨床分離株に対する CPZ 単剤投与時の MIC 80 を見たものである。E. coli, Proteus mirabilis や Cephoximase (CXase) 型 β -lactamase を産生する Proteus vulgaris では、血清および前立腺組織内濃度ともに、十分な抗菌力が期待できるレベルに至っている。しかし、CEPase 型の β -lactamase を産生する Citrobacter freundii, Pseudomonas aeruginosa や Serratia marcescens では、血清および前立腺組織内濃度とも十分な発育阻止濃度に達していない。一方、SBT/CPZ 合剤における MIC 80¹³⁾ を見ると (Fig. 8B), β -lactamase 産生菌に対する抗菌活性は著明に増強しており、その傾向は高度産生菌株ほど著しく、さらに CEPase 型 β -lactamase 産生菌株に対しても有効阻止濃度に達しているのがわかる。

β -lactamase 産生の腸内細菌群や Pseudomonas 属など多くの菌種に対して、CPZ の抗菌力は低濃度の SBT で増強されることが知られて、おり 2 μ g/ml の SBT 添加で確認された報告¹⁴⁾がある。Fig. 7 で明らかかなように、SBT/CPZ 2g 投与後1時間の前立腺組織内の SBT 濃度から、必要十分な組織移行性が確認されたと言える。横田ら¹⁵⁾によれば、CPZ に比較し SBT の方が速く血清や組織から消失するが、SBT

が有する β -lactamase 不活化作用は、消失後も約60分持続するとし、臨床的に十分な感受性増強作用が得られるものとしている。また、混合細菌培養からの結果より、SBT には CPZ の抗菌力を増強するだけで

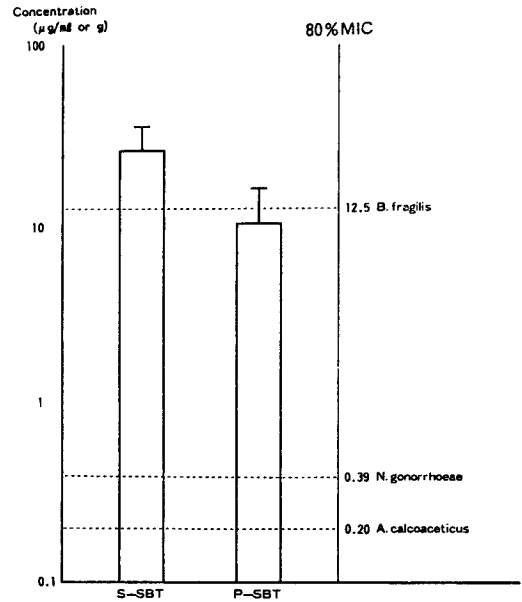


Fig. 7. Serum and prostatic tissue concentrations of SBT and 80% MIC levels of SBT to clinical isolates

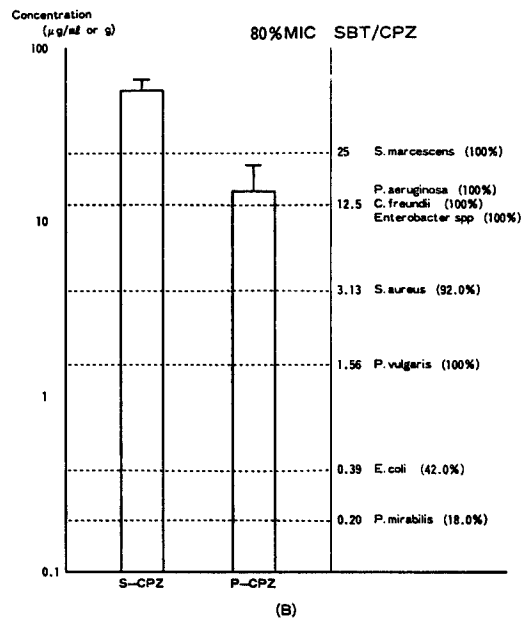
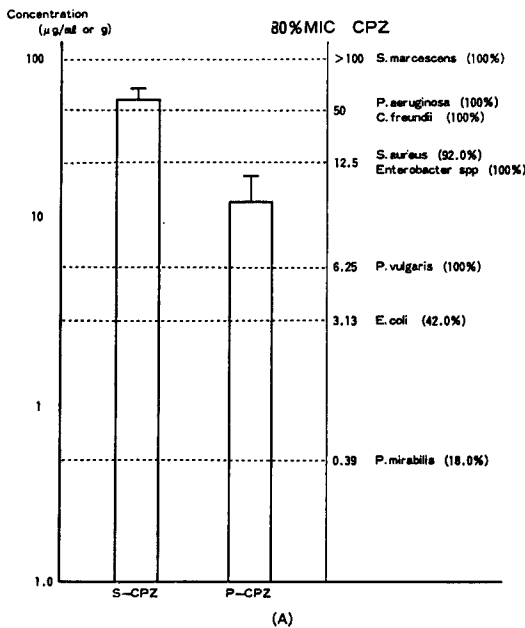


Fig. 8. Serum and prostatic tissue concentrations of CPZ and 80% MIC levels of CPZ alone (8A) and of SBT/CPZ combination (8B) to clinical isolates. (%): Rate of β -lactamase production

はなく、 β -lactamase に対する CPZ 安定化作用があるとし、本来病原性が弱い菌種が産生している β -lactamase が病巣で薬剤を破壊し、重篤化していくような複雑性感染症に対して高い存在価値があるものと推論している。マウスを用いた感染治療実験によると、SBT と CPZ の配合比率が 1:8 から 2:1 の範囲で最も併用効果が顕著に現れるとの報告がある¹⁶⁾。これらの基礎実験で得られている事実と今回の結果から、SBT/CPZ の有効菌種を起炎菌とする細菌性前立腺炎に対し十分な治療効果が期待できるものと思われる。また、 β -lactamase 産生耐性菌株に対する協力作用を得るための SBT の配合比については、前立腺組織への移行性から考えると、1:1 よりも少ない力価比で必要濃度が得られるものと推察される。

現在行なわれている抗菌化学療法は、 β -ラクタム剤である penicilline 系と cephem 系抗生物質とが主流となっている。近年、多剤併用療法を余儀なくされるような難治性感染症に遭遇することが増加してきた。この主たる原因として、 β -lactamase 産生による β -ラクタム剤耐性菌株が急増してきた¹⁷⁾ ことが上げられる。合剤として同時に体内投与することによって、本来の抗菌活性を安定化し増強する方法は、今後とも耐性獲得に対する有力な手段として期待される。

結 語

前立腺摘除術を受けた 20 症例に SBT/CPZ を 2g 投与し、1 時間後に血清および前立腺組織内について同一の条件下で採取し、SBT、CPZ 濃度を測定したところ以下の知見を得た。

1. 血清濃度は CPZ の方が SBT より有意に ($p < 0.01$) 高値に維持されていた。

2. 前立腺組織内濃度は CPZ の方が SBT より有意に ($p < 0.05$) 高かった。しかし、

3. 前立腺組織内移行性は 2 剤間で異なり、対血清比は SBT の方が CPZ より有意に ($p < 0.05$) 高かった。そのため、

4. 前立腺組織内の SBT 濃度について見ると、基礎実験で得られている β -lactamase 産生耐性菌株に対する CPZ 感受性増強作用が得られる SBT 濃度のレベル以上に達していた。以上より、

5. 最近増加傾向にある β -lactamase 産生耐性菌株に対する抗菌化学療法製剤として評価する場合、CPZ に対する SBT の配合比は、等力価で十分な β -lactamase 阻害作用が期待でき、前立腺組織に関する限りでは、より小さい力価比でも十分な阻止効果が期待できるものと推察された。

文 献

- 1) 加納 弘, 下岡新雄, 沖 俊一: Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の吸収, 分布, 代謝および排泄. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): 121-130, 1984
- 2) 下岡新雄, 伊藤正実, 松本京子, 新美博仕, 松永敏幸, 川崎賢二: 高速液体クロマトグラフ-電気化学検出法及び bioassay 法による血中 Sulbactam 濃度の高感度測定法. *Chemotherapy* 36 (Suppl. 8) 81~89, 1988
- 3) 橋本 一: 耐性出現との角逐はどうなるか. *総合臨床* 37: 2157-2164, 1988
- 4) 横田 健, 関口玲子, 東 映子, 鈴木映子: Sulbactam の各種 β -lactamase 不活化作用とペニシリン結合蛋白に対する親和性. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): 11-19, 1984
- 5) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 宮崎修一, 桑原章吾: β -lactamase inhibitor である Sulbactam と Cefoperazone 併用による in vivo, in vitro 抗菌作用. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): 38-50, 1984
- 6) 小野寺昭一, 町田豊平, 鈴木博雄, 岸本幸一, 清田 浩: 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の臨床効果に関する検討. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): 477-482, 1984
- 7) 川嶋敏文, 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: 前立腺内薬剤濃度測定に及ぼす手術操作の影響についての検討. *Chemotherapy* 35: 407-408, 1985
- 8) 宮田和豊, 荒木 徹, 村松陽右, 石戸則考, 棚橋豊子, 高木 均, 平野 学, 大森裕之, 近藤淳, 難波克一, 片山泰弘: Cefoperazone の前立腺組織内移行に関する検討. *西日泌尿* 43: 413-418, 1981
- 9) 三品輝男, 渡辺 決, 大江 宏, 都田慶一, 荒木博孝, 藤原光文, 小林徳朗, 田中重喜, 近藤和秀, 前川幹雄: Carbenicillin (Gripenin) 5g 急速点滴時の血中および前立腺内濃度. *Chemotherapy* 27: 180-181, 1979
- 10) 荒木博孝, 前川幹雄, 三品輝男, 内田 睦, 渡辺決, 海法裕男: Cefprozime (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* 30: 149-155, 1981
- 11) Winningham DG, Nemoy NT and Stamey TA: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* 219: 139-143, 1968
- 12) Stamey TA, Meares EM Jr and Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 103: 187-194, 1970
- 13) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 深山成美, 西村由紀子, 中根 豊, 小田清次, 田中節子, 加藤三枝子, 佐藤久美子, 福本寅雄: 新鮮臨床分離株に対する Sulbactam/Cefoperazone の抗菌力. *Jpn J Antibiotics* 40: 1752-1761, 1987

- 14) Ronald NJ, Harold WW, Clyde T and Arthur LB : In vitro antimicrobial activity of cefoperazone-sulbactam combinations against 554 clinical isolates including a review and β -lactamase studies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 3: 489-499, 1985
- 15) 横田 健, 東 映子, 鈴木映子 : Sulbactam と Cefoperazone 合剤の各種細菌臨床分離株に対する抗菌力. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): 1-10, 1984
- 16) 川崎賢二, 新美博仕, 沖 俊一, 小酒井望, 小栗 豊子 : Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の抗菌活性. *Chemotherapy* 32 (Suppl. 4): 78-96, 1984
- 17) 川村寿一, 林 宣男, 岡部正次, 川原重次, 千草一郎, 荒木富雄, 斉藤 薫, 武野 潔, 鈴木紀元, 鈴木 泉, 森 脩, 前田勝彦, 松本純一, 塚本勝巳, 永野道夫, 土屋ゆり子 : 尿路感染症における β -ラクタマーゼ産生菌の動向とスルペラゾンの臨床的効果. *泌尿紀要* 43 : 1503-1514, 1988

(1988年10月27日迅速掲載受付)