

Ceftazidime 静注後の前立腺組織内 および血清中濃度について

仙台社会保険病院 (院長 : 鈴木 駿一)
泌尿器科 TUR 部門 (部長 : 森田 昌良)

森田 昌良, 畠山 孝仁, 鈴木 駿一

CEFTAZIDIME CONCENTRATION IN HUMAN PROSTATIC TISSUE AND SERUM FOLLOWING INTRAVENOUS INJECTION

Masayoshi Morita, Takahito Hatakeyama and Kiichi Suzuki

*From the Sendai Social Insurance Hospital
From the Department of Urology, TUR Section*

The present study was undertaken to evaluate the penetration of Ceftazidime (CAZ) into prostatic tissue (P) and serum (S). Thirty-seven patients with benign prostatic hypertrophy took part in this study. CAZ was administered intravenously at a dose of 1g preoperatively. Blood samples were taken simultaneously at the time of tissue sampling by transurethral resection of the prostate (TUR-P). The patients were divided into 3 groups. In group 1 (twelve patients), intravenous injection of the drug was given 60 minutes before tissue sampling. The mean concentrations of CAZ were $23.4 \pm 7.4 \mu\text{g/g}$ in the prostatic tissue and $45.0 \pm 15.9 \mu\text{g/ml}$ in the serum.

In group 2 (thirteen patients), the injections were given 120 minutes before tissue sampling. The mean concentrations of CAZ were $18.0 \pm 8.2 \mu\text{g/g}$ in the prostatic tissue and $39.8 \pm 21.3 \mu\text{g/ml}$ in the serum. In group 3 (twelve patients), the injections were given 240 minutes before tissue sampling. The mean concentrations of CAZ were $11.3 \pm 3.2 \mu\text{g/g}$ in the prostatic tissue and $22.3 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ in the serum.

These findings indicate that CAZ is useful for the treatment of prostatitis and preventive medication before TUR-P.

(Acta Urol. Jpn. 37: 659-662, 1991)

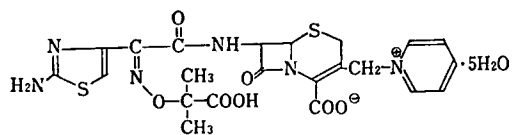
Key words: Ceftazidime, Prostatic concentration, TUR-P

緒 言

ceftazidime (モダシン[®], 以下 CAZ) は英国 Glaxo 社において開発された, 注射用 cephalosporin 剤で Fig. 1 に示す化学構造式を有する. 本剤は広域の抗菌スペクトルを有し, 特にグラム陰性菌に対する抗菌力が強く, 既存の cephalosporin 系注射剤と比べインドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa* に強い抗菌力を示す¹⁾. また各種 β -lactamase に対しても安定で, 既存の cephalosporin 耐性菌に, 強い抗菌力を示す事が知られている²⁾.

われわれは経尿道的前立腺切除術 (以下 TUR-P)

にて治療した前立腺肥大症患者 37 症例に対して本剤 1g を one shot 静注後 60分, 120分および 240分 で前立腺組織約 1g と血液を約 5ml 採取し, 前立腺組織内濃度と血清中濃度を測定し, いささかの知見を得たので報告する.



$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (636.65)

Fig. 1. CAZ の化学構造式

Table 1. CAZ 1 g one shot 静注60分後のデータ

症例	年齢	切除量	S ($\mu\text{g/ml}$)	P ($\mu\text{g/g}$)	P/S
1.	62	10.4	43.7	16.7	0.38
2.	75	18.4	44.3	13.6	0.31
3.	62	25.1	46.0	28.5	0.62
4.	79	44.2	54.3	25.1	0.46
5.	66	16.1	54.7	23.6	0.43
6.	76	18.0	57.9	20.5	0.35
7.	65	8.4	74.7	30.8	0.41
8.	71	5.8	60.9	30.9	0.51
9.	60	6.7	22.5	19.0	0.84
10.	66	12.4	22.9	18.8	0.82
11.	59	20.2	28.1	14.2	0.51
12.	63	10.3	29.3	39.0	1.33
平均	67.0	16.3	45.0 \pm 15.9	23.4 \pm 7.4	0.58 \pm 0.27

Table 2. CAZ 1 g one shot 静注120分後のデータ

症例	年齢	切除量	S ($\mu\text{g/ml}$)	P ($\mu\text{g/g}$)	P/S
1.	78	6.8	33.9	20.6	0.61
2.	71	5.0	34.4	11.7	0.34
3.	58	52.2	36.8	12.7	0.35
4.	77	11.3	43.2	8.3	0.19
5.	60	34.5	44.5	10.8	0.24
6.	73	11.9	23.0	30.0	1.30
7.	67	6.4	27.4	20.0	0.73
8.	72	19.4	29.4	15.0	0.51
9.	66	11.0	35.7	35.0	0.98
10.	61	33.8	39.3	11.0	0.28
11.	72	16.8	44.7	19.2	0.43
12.	70	32.8	108.2	28.5	0.26
13.	60	35.7	17.3	11.0	0.64
平均	68.1	21.4	39.8 \pm 21.3	18.0 \pm 8.2	0.53 \pm 0.31

Table 3. CAZ 1 g one shot 静注240分後のデータ

症例	年齢	切除量	S ($\mu\text{g/ml}$)	P ($\mu\text{g/g}$)	P/S
1.	78	33.4	36.7	14.9	0.41
2.	83	44.7	23.6	16.6	0.70
3.	70	28.0	7.2	7.2	1.00
4.	71	9.1	11.0	15.6	1.42
5.	72	13.5	18.4	7.3	0.40
6.	56	3.7	33.3	9.8	0.29
7.	89	22.0	19.1	10.8	0.57
8.	74	5.7	26.7	11.8	0.44
9.	80	7.8	39.3	14.0	0.36
10.	79	10.4	15.3	10.4	0.68
11.	81	14.2	18.6	10.0	0.54
12.	74	34.3	18.4	7.2	0.39
平均	75.6	18.9	22.3 \pm 9.6	11.3 \pm 3.2	0.60 \pm 0.31

対象および方法

1990年4月下旬からの2ヵ月半の間に、当科においてTURを受けた症例は54症例であるが、これら症例のうち血液生化学検査上肝および腎機能に特に障害が認められなかった前立腺肥大症37例(56~89歳, 平均70歳)を対象として測定した(Table 1~3). 前立腺組織採取にあたっては、なるべくその条件を同一のものとするため、組織採取までは術者は一人で行った。

投与および採取方法

CAZ 1g を生食 20ml に溶解し、3分間かけて静脈内投与し、投与後60分、120分および240分にてTUR-Pで前立腺組織約1gを採取し、同時に血液を約5ml採血して、血清分離後それらをただちに凍結保存した。前立腺組織を採取するに当たっては、15切片位を一気に切除し、素早く膀胱外に摘出し、乾燥ガーゼで血液と灌流液を拭き取り、組織内のCAZ

の濃度が低下しないように注意した。

測定法

日本グラクソ(株)東京研究所に検体を送付して, *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法により行った。検量線は, 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH7.0) を用いて作成した。前立腺組織は組織重量の3倍量の上記緩衝液を加え, 冷却下にてポリトロンホモジナイザーを用いてホモジナイズした後, 遠心分離して得た上澄を測定に供した。また血清はあらかじめ同緩衝液で5~10倍希釈して測定に供した。

結果

Table 1~3 に投与後60分, 120分および240分の3群を示した。

投与後60分の12例では, 前立腺組織内濃度(以下Pと略す)は $13.6\sim 39.0 \mu\text{g/g}$ で平均 $23.4\pm 7.4 \mu\text{g/g}$ であった。また血清中濃度(以下Sと略す)は $22.5\sim 74.7 \mu\text{g/ml}$ で平均 $45.0\pm 15.9 \mu\text{g/ml}$ であり, 組織対血清比(P/S)は $0.31\sim 1.33$ で平均 0.58 ± 0.27 であった。

投与後120分の13例ではPは $8.3\sim 35.0 \mu\text{g/g}$ で, 平均 $18.0\pm 8.2 \mu\text{g/g}$ であり, Sは $17.3\sim 108.2 \mu\text{g/ml}$ で平均 $39.8\pm 21.3 \mu\text{g/ml}$ であり, P/Sは $0.19\sim 1.30$ で平均 0.53 ± 0.31 であった。

投与後240分の12例ではPは $7.2\sim 16.6 \mu\text{g/g}$ で平均 $11.3\pm 3.2 \mu\text{g/g}$, Sは $7.2\sim 39.3 \mu\text{g/ml}$ で平均 $22.3\pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ であり, P/Sは $0.29\sim 1.42$ で平均 0.60 ± 0.31 であった。

考察

各種抗生物質の前立腺組織内濃度に関する検討は, 最近かなり注目を集めるようになり, われわれも3種類の抗生物質に関して誌上に発表している(森田ら³⁻⁵⁾。

CAZの人組織内濃度に関しては, 中村ら⁶⁾の報告がある。この論文によれば, 術前にCAZを投与し, 手術で摘出した胆嚢壁内濃度や虫垂壁内濃度および痔瘻壁内濃度を測定し, CAZは炎症病巣への移行性はきわめて良好で, 短時間に高濃度に達し, 炎症の強いものでは, 比較的長時間高濃度を維持すると報告している。

CAZの前立腺組織内移行濃度に関する片山⁷⁾の報告によれば, CAZ 1gをone shot 静注後, 硬膜外麻酔下で恥骨上式前立腺被膜下摘除術により前立腺組織を採取した結果, Pは投与後30分で $50.5\pm 2.42 \mu\text{g/}$

g (N=9)であり, 60分で $40.3\pm 2.32 \mu\text{g/g}$ (N=11), 120分で $31.9\pm 2.51 \mu\text{g/g}$ (N=10)であり, P/Sでは60分で0.87, 120分で0.79とされている。われわれのデータでは, Pは若干低い値となり, 60分で $23.4\pm 7.4 \mu\text{g/g}$, 120分で $18.0\pm 8.2 \mu\text{g/g}$, 240分で $11.3\pm 3.2 \mu\text{g/g}$ を示し, P/Sは60分で 0.58 ± 0.27 , 120分で 0.53 ± 0.31 であった。両者の血中濃度がほぼ同一であるにもかかわらず, われわれが得たPの方が低い理由としては, 術式に違いがあるため, 前立腺組織の採取部位が異なることなどが考えられた。

CAZのPをTUR-Pにより測定した報告はないため, 塩野義製薬(株)が開発した, FMOXを用い星ら⁸⁾がTUR-PでPの値を測定し発表したデータと, 今回のわれわれのデータとを比較してみよう。Pの値はFMOX 1gをone shot 静注後30分では, $18.6\pm 10.4 \mu\text{g/g}$ で, 60分では $13.4\pm 4.7 \mu\text{g/g}$, 90分では $13.4\pm 4.7 \mu\text{g/g}$ で, 120分では $7.8\pm 1.1 \mu\text{g/g}$, 180分では $4.6\pm 2.1 \mu\text{g/g}$, 240分では $3.2\pm 1.6 \mu\text{g/g}$ であり, 血清中から前立腺組織内への移行はほぼ40%前後であったと報告されている。このデータと, 60, 120, 240分のCAZのデータとを比較すると, 各時間ともにCAZの方が前立腺組織内へ高濃度に移行すると考えられた。CAZのP/Sは50~60%でほぼ近似の値であることより, CAZの方が血清中の濃度が高いことがこの原因と考えられる。

つぎに, 永田ら⁹⁾が報告している, 複雑性尿路感染症での臨床分離菌に対するCAZのMIC₈₀と, 今回測定したPとを比較してみよう。一般に, 前立腺炎を含め, 尿路感染症の起炎菌として, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Proteus*等のグラム陰性菌が問題となるが, CAZ投与240分後のPは, これらいずれの菌株のMIC₈₀ (10^6 cells/ml 接種時)よりも上回っていた。また, 慢性例で問題となる *P. aeruginosa* のMIC₈₀ (10^6 cells/ml 接種時)に対しては, 240分後のPとほぼ近似の値であった。

一方, 五島ら¹⁰⁾が報告しているCAZの各種標準菌に対するMICと, 今回測定したPとを比較しても, 一部のグラム陽性菌を除いて広範囲の細菌に対し, MICを大幅に上回る前立腺移行濃度を示していた。

以上の結果より, CAZは良好な前立腺組織移行性を示すことから, 主にグラム陰性菌を起炎菌とする前立腺炎に対し, 治療効果が期待できると考えられた。さらにTUR-Pの術前の感染予防に対する有用性が示唆されている薬剤であると考えられた。

結 語

前立腺肥大症患者37例を三群に分け、それぞれ CAZ 1g を術前60分、120分および240分に one shot 静注し、前立腺組織内および血清中濃度を TUR-P の際に測定し以下の結果を得たので、平均値で示した。

1) 投与後60分にて採取した群

前立腺組織内濃度は、 $23.4 \pm 7.4 \mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は $45.0 \pm 15.9 \mu\text{g/ml}$ 、P/S は 0.58 ± 0.27 であった。

2) 投与後120分にて採取した群

前立腺組織内濃度は $18.0 \pm 8.2 \mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は $39.8 \pm 21.3 \mu\text{g/ml}$ 、P/S は 0.53 ± 0.31 であった。

3) 投与後240分にて採取した群

前立腺組織内濃度は $11.3 \pm 3.2 \mu\text{g/g}$ 、血清中濃度は $22.3 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ 、P/S は 0.60 ± 0.31 であった。

投与後240分の前立腺組織内濃度を、すでに報告されている、本剤の複雑性尿路感染症に対する臨床検討で検出された起炎菌の MIC₈₀ と比較した場合、*E. coli* をはじめとする各種グラム陰性菌の MIC₈₀ を上回っていた。一方、各種標準菌に対しても、グラム陰性菌をはじめとし、グラム陽性菌まで、広範囲の細菌の MIC を上回っていた。

したがって CAZ は、急性前立腺炎や TUR-P の術前の感染予防に対する有用性が示唆されている薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) O'Callaghan CH, Acred P, Harper PB, et al.: GR20263, A new broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity.

Antimicrob Agents Chemother 17: 876-883, 1980

- 2) Mouton RP, Bongaerts GPA and Gestel MH VAN: Susceptibility of ceftazidime and other cephalosporins to a range of β -lactamases and their potential as inducing agents. J Antimicrob Chemother 8: 147-152, 1981
- 3) 森田昌良, 蓮田精之: 前立腺肥大症症例に対する Astromicin 投与後の前立腺組織内および血清中濃度について. 泌尿紀要 34: 1865-1868, 1988
- 4) 森田昌良, 蓮田精之: Aztreonam 静注後の血中および前立腺組織内濃度について. 西日泌尿 50: 1811-1813, 1988
- 5) 森田昌良, 蓮田精之: Carumonam 静注後の前立腺組織内および血清中濃度について. 西日泌尿 52: 107-110, 1990
- 6) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, ほか: Ceftazidime (SN-401) の人組織内濃度について. Chemotherapy 31 S-3: 156-164, 1983
- 7) 片山泰弘: Ceftazidime (CAZ) の前立腺組織内および膀胱壁内移行に関する検討. 西日泌尿 45: 743-749, 1983
- 8) 星 宣次, 桑原正明, 折笠精一, ほか: 6315-S (Flomoxef) のヒト前立腺組織移行と尿路感染症に対する治療成績と安全性の検討. Chemotherapy 35 S-1: 968-978, 1987
- 9) 永田 均, 荒川創一, 片岡陳正, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime (SN-401) の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 31 S-3: 559-569, 1983
- 10) 五島瑳智子, 達 彦二, 辻 明良, ほか: 7位に Carboxypropyl oxyimino 基を有する Cephalosporin 系誘導体 Ceftazidime の細菌学的評価. Chemotherapy 31 S-3: 46-68, 1983

(Received on December 7, 1990)

(Accepted on January 31, 1991)

(迅速掲載)