

Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

池 田 滋
石 橋 晃
小 柴 健

A STUDY OF PROSTATIC TISSUE LEVELS OF CEFTIZOXIME, CEFOPERAZONE AND CEFOTAXIME

Shigeru IKEDA, Akira ISHIBASHI and Ken KOSHIBA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kitasato University

(Director: Prof. K. Koshiba)

Prostatic tissue levels and serum levels of Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ) and Cefotaxime (CTX), after intravenous administration were studied in 82 patients with prostatic hypertrophy, who underwent transurethral surgery.

CZX was found to be the most effective for treatment of prostatic infection, since its prostatic tissue level was considerably higher than the others, satisfactorily above the MIC level of most bacteria. The prostatic tissue levels were not correlated with prostate size. The levels in fibromuscular hyperplasia were significantly higher than in glandular hyperplasia.

Key words: Ceftizoxime, Cefoperazone, Cefotaxime, Prostatic tissue level

緒 言

抗生・抗菌剤の前立腺組織内への移行を検討する手段としては、通常前立腺肥大症手術時に摘出された標本を対象に測定されている。したがって統計的に十分な標本数を得るには、数施設の症例を対象にするか、対象期間を長くして検討をおこなう方法がとられていることが多い。いっぽう、数種類の薬剤について同時に比較検討をおこなう場合、できるだけ同一条件で、かつ同一方法で検討をおこなう方が望ましい。

今回、われわれは新しいセフェム系抗生剤のうち Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), および Cefotaxime (CTX) を用い、比較的短期間に、同一施設で、かつ投与方法、手術条件も同一のもとに前立腺組織内濃度を測定、各剤の比較検討をおこなったので報告する。

対象ならびに方法

1982年7月より1983年3月までに北里大学泌尿器科においてTUR-Pを施行した症例のうち、血液化学検査上、腎、肝機能に異常のみられなかった82例を対象とした (Table 1)。

CZX, CPZ, CTX 2g を生食 100 ml にて溶解し、30分間かけて点滴静注をおこなった。

検体摘出方法は全例TUR-Pにて採取をおこない、その時点を静注後の経過時間とした。また同時期に採血をおこない、血清分離後、ただちに凍血をおこなった。

測定方法は B. Subtilis ATCC 6633 を検定菌として、薄層カップ法を用いて測定した。標準曲線は血清検体についてはコンサーラ・モニトロール、組織検体については M/15 リン酸緩衝液を用いた。

Table 1. Profiles of the patients

	症例数	平均年齢(歳)	平均切除量(g.)
CZX	31	68.6	34.2(7~81)
CPZ	26	68.9	22.4(4~67)
CTX	25	67.4	32.3(8~102)

Table 2. Serum and prostatic tissue level of CZX
(P/S : Prostatic tissue level/Serum level)

Case of No.	Time (min.)	Serum level ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Prostatic tissue level ($\mu\text{g}/\text{g}$)	P/S
1	110	52.4	22.8	43.5
2	150	48.2	24.8	51.5
3	190	34	13.8	40.6
4	165	59	21.1	35.8
5	185	51	16.5	32.4
6	170	28.5	11.1	38.9
7	260	42	14.5	34.5
8	180	42	20.9	49.8
9	150	49.1	20	40.7
10	80	59.6	38.8	65.1
11	120	48	28	58.3
12	178	33	16.7	50.6
13	172	33	16.3	49.4
14	160	44	18.2	41.4
15	215	35.5	14.6	41.1
16	280	25.5	9.3	36.5
17	330	12	4.2	35.0
18	330	10.2	3.6	35.3
19	300	16	5.8	36.3
20	158	48.4	17.8	36.8
21	288	15	4.9	32.7
22	243	26.5	12.6	47.5
23	175	36	16.1	44.7
24	110	57	25.6	44.9
25	164	26	12.7	48.8
26	188	35	16.8	48.0
27	300	31	14	45.2
28	140	26	10.1	38.8
29	308	29.5	12.7	43.1
30	240	19.3	8.5	44.0
31	292	30.9	14	45.3

結 果

薬剤別の経過時間、血清濃度、組織内濃度を一括表示する (Table 2~4).

1. CZX (Table 2)

投与後の経過時間は最短80分、最長330分であった。

i) 血清濃度 (Fig. 1)

最大値は投与後80分の $59.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ で最小値は330分の $10.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、ほぼ時間とともに濃度の低下がみられた。全体で相関をみると相関係数 0.771071 の相関が認められ、一次回帰直線を算出すると $y = -$

$0.150405x + 66.3166$ となった。これより求められた半減期は220分であった。

ii) 組織内濃度 (Fig. 2)

同様に相関係数 0.792595 と相関がみられ、 $y = -0.0839754x + 32.8532$ の一次回帰直線が得られた。これより推定組織内濃度は、2時間値で $22.7 \mu\text{g}/\text{g}$ 、3時間値で $17.7 \mu\text{g}/\text{g}$ 、5時間値で $7.7 \mu\text{g}/\text{g}$ と算出され、比較的良好な移行がみられた。なお、半減期は196分であった。

iii) 対血清比 (P/S) (Fig. 3)

最大値は80分における 65.1 、最小値は185分における 32.4 で平均 43.1% の対血清比が得られた。

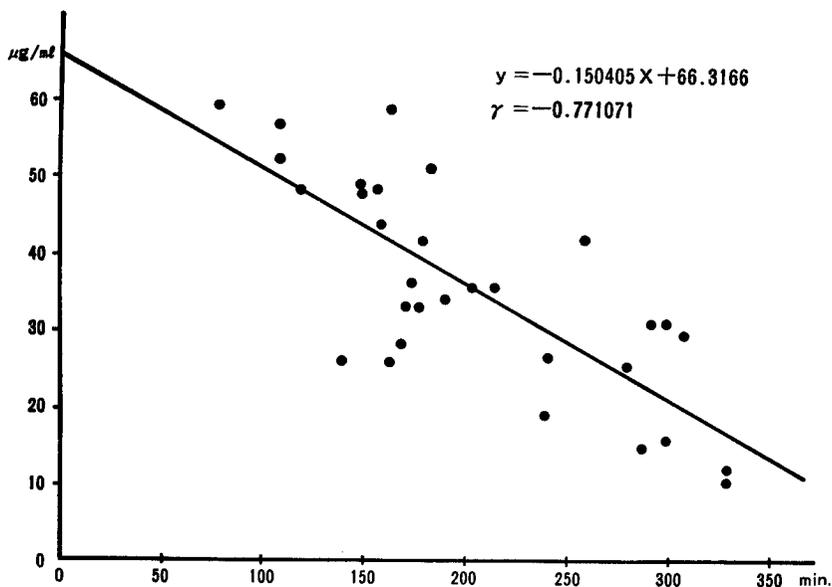


Fig. 1. Serum level of CZX after intravenous administration of 2 g. of CZX

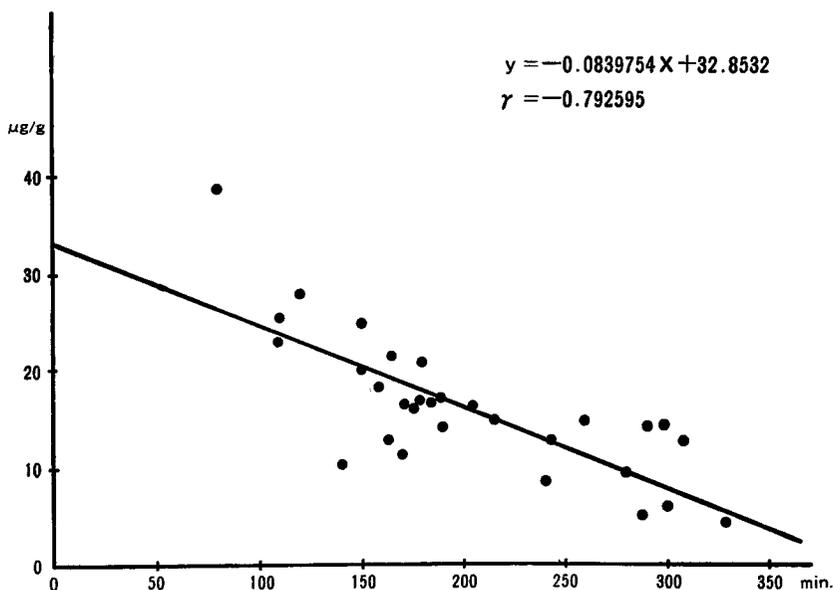


Fig. 2. Prostatic tissue level of CZX after intravenous administration of 2 g. of CZX

2. CPZ (Table 3)

投与後の経過時間は最短 90 分，最長 350 分であった。

i) 血清濃度 (Fig. 4)

最大値は112分の 178 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，最小値は 348 分の 34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ときわめて高い移行を示した。相関係数は 0.884187 と良好な相関がみられ， $y = -0.401057x + 167.367$ の一次回帰直線が得られた。これにより半減

期は 209 分と算出された。

ii) 組織学濃度 (Fig. 5)

相関係数 0.888049 と良好な相関がみられ， $y = -0.0770702x + 28.9704$ の一次回帰直線が得られた。これにより 2 時間値 19.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，3 時間値 15.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ ，5 時間値 5.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ と算出された。半減期は 188 分であった。

iii) 対血清比 (P/S) (Fig. 3)

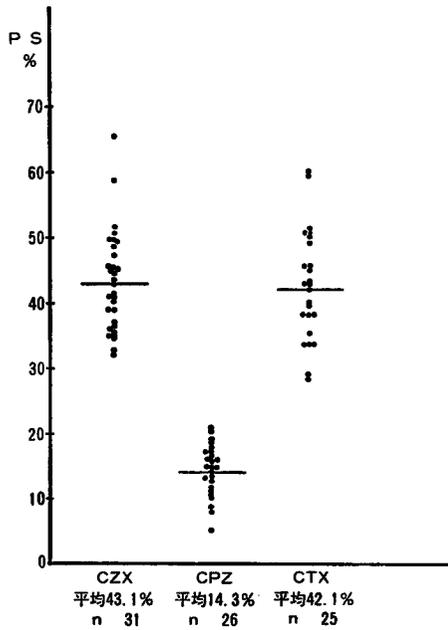


Fig. 3. Prostatic tissue/serum ratio

Table 3. Serum and prostatic tissue levels of CPZ

Case of No.	Time (min.)	Serum level (μE/ml)	Prostatic tissue level (μE/g)	P/S
1	194	75	12.3	16.4
2	180	80	13	16.3
3	210	77	14.7	19.1
4	286	58	4.5	7.8
5	135	100	15	15.0
6	348	34	7.1	20.9
7	270	67	8.4	12.5
8	198	84	11.4	13.6
9	230	61	6.2	10.2
10	94	138	25.8	18.7
11	135	102	14.4	14.1
12	240	68	10.2	15
13	345	44	2.6	5.9
14	250	44.5	7.8	17.5
15	300	46	6.7	14.6
16	136	84	15.2	18.1
17	350	38	3.4	8.9
18	90	122	21.6	17.7
19	252	61	7.1	11.6
20	290	38.3	4.7	12.3
21	112	178	28.8	16.2
22	160	130	20.5	15.8
23	220	84	17.1	20.4
24	310	41	4.5	11.0
25	314	46	6	13.0
26	150	125	17.3	13.8

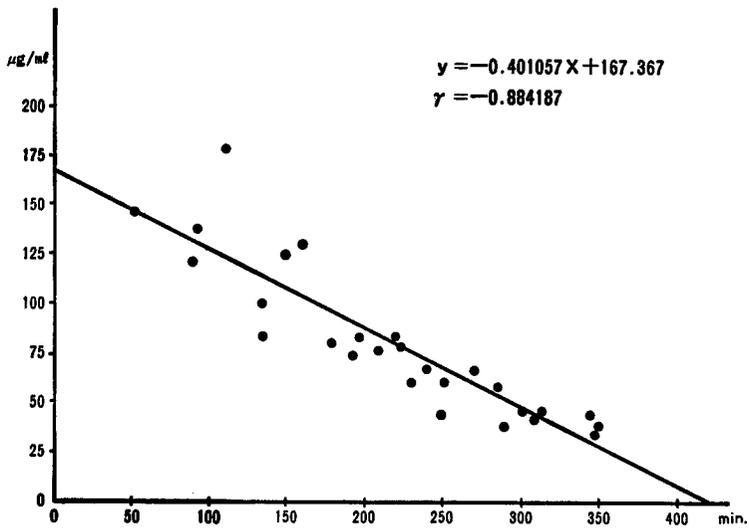


Fig. 4. Serum level of CPZ after intravenous administration of 2 g. of CPZ

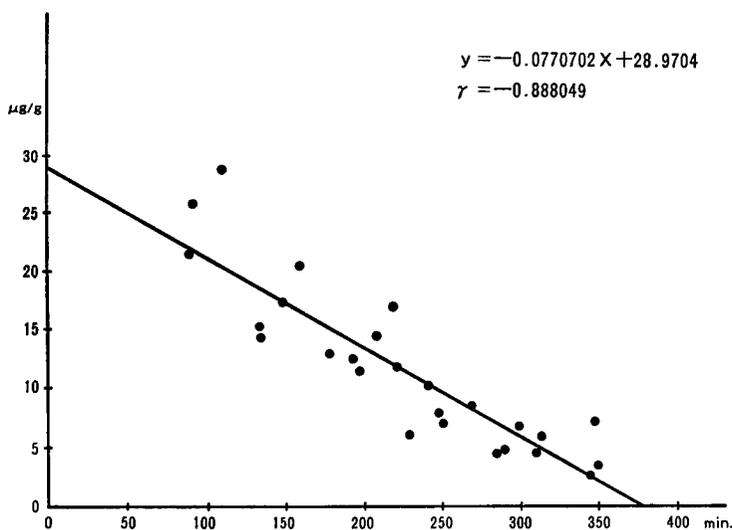


Fig. 5. Prostatic tissue level of CPZ after intravenous administration of 2 g. of CPZ

Table 4. Serum and prostatic tissue levels of CTX

Case of No.	Time (min.)	Serum level (μg/ml)	Prostatic tissue level (μg/g)	P/S
1	160	22.8	11.2	49.1
2	135	26.5	12.3	46.4
3	162	18.4	11	59.8
4	185	30	11.4	38
5	210	15.4	7.8	50.6
6	310	4.4	2.2	50
7	140	24.8	12.5	50.4
8	150	26.5	11.3	42.6
9	282	7.6	3.3	43.4
10	260	9.9	5.1	51.5
11	215	15.6	7.1	45.5
12	204	13.6	5.4	39.7
13	295	5.8	2.2	37.9
14	193	16.8	5.7	33.9
15	280	10.2	4.3	42.2
16	300	8	2.7	33.8
17	238	14.3	4.9	34.3
18	223	13.7	3.9	28.5
19	168	24.5	8.6	35.1
20	276	8	2.3	28.9
21	210	16	7.2	45
22	320	3.6	1.4	38.9
23	270	20	8.7	43.5
24	300	5.6	2.1	37.5
25	280	6.2	3.7	59.7

最大値は348分における20.9, 最小値は, 345分における5.9で平均14.3%と比較的低い値を示した。

3. CTX (Table 4)

投与後経過時間は最短135分, 最長320分であった。

i) 血清濃度 (Fig. 6)

最大値は185分の30 μg/ml, 最小値は320分の3.6

μg/mlであった。相関係数は0.900112と, きわめて良好な相関が得られ, $y = -0.120031x + 42.4119$ の一次回帰直線が算出された。これより求められた半減期は177分であった。

ii) 組織内濃度 (Fig. 7)

相関係数0.904407と, きわめて良好な相関が得られ, 一次回帰直線は $y = -0.0562304x + 19.301$ と算出された。これにより2時間値12.6 μg/g, 3時間値8.2 μg/g, 5時間値2.4 μg/gと算出された。半減期は172分であった。

iii) 対血清比 (P/S) (Fig. 3)

最大値は162分における59.8, 最小値は223分における28.5で平均42.1%の対血清比が得られた。

4. 切除重量と P/S の比較 (Fig. 8)

切除重量により10g以下, 11~30g, 31~50g, 51g以上の4群に分け, P/Sと比較をおこなった。CZX, CPZ, CTXともに切除量が多くなるにつれP/Sが低下する傾向がみられたが, 統計学上には有意差は認められなかった。

5. 組織型と P/S (Table 5)

glandular hyperplasia (腺性型), fibromuscular hyperplasia (筋性型) および両者の mixed type の3型に分けてそれぞれのP/Sを検討した。

CZX, CPZにおいては筋性型は腺性型に比べ, 統計学上有意に高いP/Sを示し, mixed typeがその間の値を示した。CTXにおいてはむしろmixed typeがもっとも高いP/Sを示したが3者間に有意差は認められなかった。

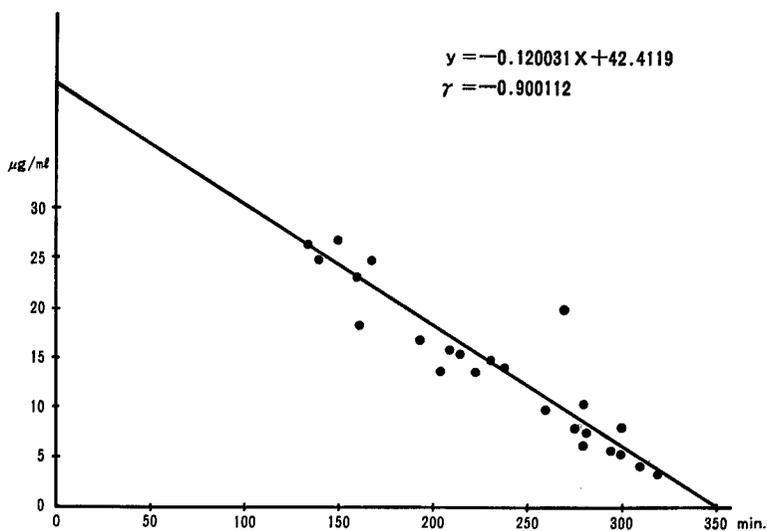


Fig. 6. Serum level of CTX after intravenous administration of 2 g. of CTX

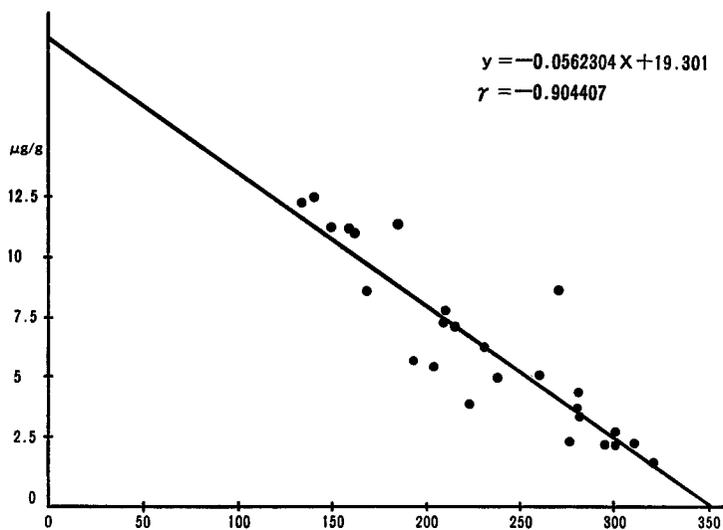


Fig. 7. Prostatic tissue level of CTX after intravenous administration of 2 g. of CTX

考 察

CZX, CPZ, CTX は抗菌性にすぐれ、かつ β -lactamase に対して安定性が高い¹⁻³⁾ ため、臨床的に広く使用されている薬剤である。

これら薬剤の前立腺組織への移行性に関する検討はすでに CPZ では宮田ら⁴⁾、福島ら⁵⁾、の報告があり、両者とも 1g 投与をおこない前者では前立腺組織内濃度は 60 分でピークとなり、その値は $39.37 \pm 5.97 \mu\text{g/g}$ である。後者では手術法別に検討をおこな

い、TUR-P による検体では $y = -0.058x + 21.8809$ の一次回帰直線値を算出している。われわれの検体においてもさまざまな時間帯での濃度測定をおこなったため、ピークは算出できなかったが、一次回帰直線として $y = -0.0770702x + 28.9704$ と 2g 投与として考えると両者よりやや低い値を示している。

いっぽう、CZX に関しては荒木ら⁶⁾ が 0.5g 投与による報告をおこない、1 時間の平均で $12 \mu\text{g/g}$ 、2 時間の平均で $11.1 \mu\text{g/g}$ と今回のわれわれの得られた一次回帰直線 (2g 投与) から単純に算出した値と

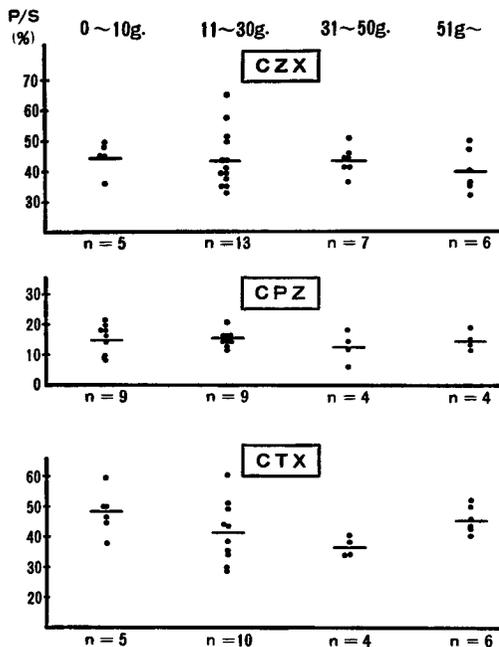


Fig. 8. Correlation between P/S ratio and total amount of resected tissue

Table 5. Correlation between P/S ratio and pathological types

	fibromuscular	mixed	glandular
CZX	48.4% n = 4	46.8% n = 11	37.1% n = 10
CPZ	16.9 n = 3	12.3 n = 8	11.6 n = 11
CTX	42.6 n = 3	43.6 n = 8	39.8 n = 11

比べると、若干高い濃度を示している。

また抗菌力については、今回の検討での各剤の5時間値における推定濃度は、CZX 7.7 $\mu\text{g/g}$ 、CPZ 5.9 $\mu\text{g/g}$ 、CTX 2.4 $\mu\text{g/g}$ であり、各剤の MIC 分布¹⁻³⁾から単純に比較をおこなうと *P. aeruginosa*、*C. freundi* などを除くとほとんどの起因菌の発育阻止濃度以上の値が維持できることになり、細菌性前立腺炎の治療に対しても有用であることがうかがえる。

対血清比 (P/S) の3剤における比較は CZX、CTX がほぼ同等でそれぞれ43.1、42.1と高い比率が得られたが、CPZ では14.3と3剤の中ではきわめて低い値を示した。これらは荒木ら²⁾による CZX の検討、福島ら³⁾、宮田ら⁴⁾による CPZ の検討と比較す

るといずれもやや低い値を示しているが、われわれの症例はいずれも TUR-P による採取によるものであり、採取方法による差でもでてくるものと思われる。

三品ら⁷⁾は前立腺の重量と薬剤の移行に関連があり、重量の大きいものほど P/S が高くなると報告しているが、今回 10 g 以下、11~30 g、31~50 g、51 g 以上の4群に分けて、P/S を検討したが、3剤ともに統計学上各群での有意差はみられなかった。

腺腫の組織型別にみる薬剤移行については、宮田ら⁴⁾による CPZ の検討、松浦ら⁸⁾による Cephac-trile による検討で、腺性優位型よりも筋性優位型に高い移行を示したとの報告があり、われわれの検討でも CZX、CPZ においては統計学的に1%の危険率で筋性型の方が腺性型よりも高い移行を示すという結果が得られた。

宮田ら⁴⁾は腺性型では摘出に際し前立腺に圧迫が加わり、前立腺液の排泄がみられる可能性があるためと考えているが、われわれの検討では TUR-P による採取法であるため前立腺液はそのほとんどが漏出することになり、むしろ薬剤そのものの組織への移行度の差によるものと思われる。すなわち、筋性型は間質の増殖を主体とするものであり、したがって血管構成成分が増加しており、その結果として腺性型より血流が増強することになり、移行比 (P/S) が上昇するのではないかと考えている。

以上、前立腺肥大症患者より摘出した腺腫組織より CZX、CPZ、CTX の前立腺組織移行についてのべてきたが、3剤を比較すると、CZX、CPZ、CTX の順に高い濃度が得られ、ことに CZX は CPZ と比較して対血清比が高く、しかももっとも高い平均濃度が得られるため、前立腺疾患において臨床的に有用な薬剤であると思われる。

総 括

- 82例の TUR-P を施行した患者を対象に、CZX、CPZ、CTX 各 2 g 投与による前立腺組織内移行につき検討をおこなった。
- 組織内濃度は CZX、CPZ、CTX の順に高い値が得られたが、各剤とも前立腺組織内で有効濃度が維持され、細菌性前立腺炎に対し有用であると思われた。
- 腺腫の大きさと各薬剤の前立腺組織内移行度との間には相関が認められなかったが、組織検査上、筋性肥大を示した例において高い移行が認められた。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム「Ceftizoxime」, 1979
- 2) 第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムⅠ「T-1551」, 1979
- 3) 第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムⅢ「Cefotaxime」, 1979
- 4) 宮田和豊・荒木 徹・村松陽右・石戸則孝・棚橋豊子・高本 均・平野 学・大森弘之・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
- 5) 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・北島直登：Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内への移行. 泌尿紀要 **29**：87～93, 1983
- 6) 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
- 7) 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) 5 g 急速点滴時の血中および前立腺内濃度. Chemotherapy **27**：180, 1979
- 8) 松浦 治・小野佳成：セファセトリルの前立腺臓器内濃度の検討. 日泌尿会誌 **72**：1511, 1981

(1984年3月7日受付)