

Cefoperazone (CPZ) 大量投与による 前立腺組織内移行について

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

吉田 英機・星野真希夫・原口 忠
小川 良雄・河合 誠朗・桜井 秀樹
石原八十士・桧垣 昌夫・今村 一男

A STUDY OF PROSTATIC TISSUE LEVELS OF CEFOPERAZONE

Hideki YOSHIDA, Makio HOSHINO, Chuh HARAGUCHI, Yoshio OGAWA,
Nobuaki KAWAI, Hideki SAKURAI, Yasushi ISHIIHARA, Yoshio HIGAKI and Kazuo IMAMURA

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

(Director: Prof. K. Imamura)

Prostatic tissue levels of Cefoperazone (CPZ) were studied after the administration of 3 g of CPZ, in 16 patients with prostatic hypertrophy who underwent retropubic prostatectomy.

The CPZ concentration in the surgical capsule at 60 min. after the administration of CPZ was about 2 times higher than that in the gland. As compared with the histological type of removed gland, the levels in the glandular hyperplasia were slightly higher than that in the fibromuscular and mixed type hyperplasia, but the difference was not statistically significant.

CPZ was found to be effective for the treatment of post-operative and bacterial prostatitis, since the CPZ levels of prostatic tissue were considerably high and above the minimal inhibitory concentration level for most bacteria.

Key words: Cefoperazone, Prostatic tissue levels

緒 言

近年、泌尿器科領域において前立腺疾患の頻度が増加する傾向にあり、それにともない、術後の感染を含めた前立腺炎に対する抗生剤の選択がいろいろ検討されるようになってきたが、一般的に各抗生剤の前立腺への移行は他の臓器と比較して低いといわれている¹⁾。そこで今回われわれは、恥骨後式前立腺被膜下摘除術の際に、新しい Cephalosporin 系の抗生剤である Cefoperazone の比較的大量投与を試み、この抗生剤の前立腺被膜および肥大腺腫内への移行について検討したので報告する。

症 例

対象とした症例は、1982年3月より1983年10月まで

の間に恥骨後式前立腺被膜下摘除術を施行した16例で、Table 1に示したように年齢は63歳から86歳、平均 73.8 ± 7.4 歳 (mean $\pm$ SD) であり、全例腎機能および肝機能は正常であった。また本試験の少なくとも72時間前よりほかの抗生剤の投与は中止した。

方 法

投与方法は Cefoperazone (以下 CPZ と略す) 3.0 g を生食 20 ml に溶解し、点滴側管より急速静注をおこなった。静注後、組織採取までの時間により、Table 1にも示したように、30分、60分、120分の3群に分け検討した。これらの各群の時間的ずれは30分群ではほとんどないが60分群で5分～7分、120分群で10分～15分である。採取した前立腺被膜と肥大腺腫はそれぞれ別々の滅菌容器に入れ、ただちに -20°C

Table 1. 症例および組織所見

	検体採取時間	年齢	組織型	炎症所見
1	T.M	84	G	—
2	A.T	68	MG	—
3	N.K	30分	G	—
4	O.K	70	G	—
5	F.H	63	G	—
6	K.T	74	MG	+
7	U.T	75	G	—
8	K.A	67	G	—
9	N.M	76	G	—
10	K.M	82	G	—
11	S.K	83	M	—
12	H.H	63	G	—
13	A.J	86	G	—
14	I.Y	78	M	—
15	F.T	74	G	—
16	A.T	72	MG	+

G: 腺性優位型 M: 筋性優位型 MG: 混合型

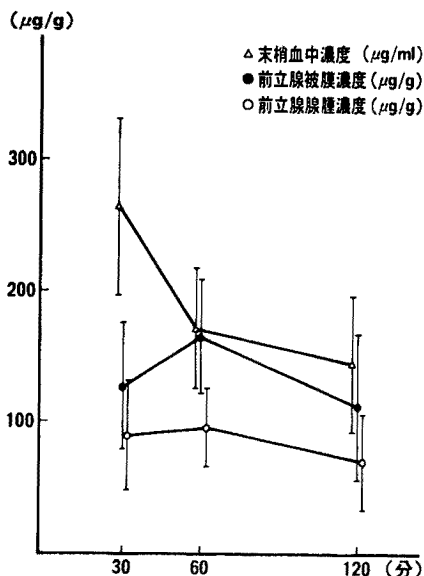


Fig. 1 CPZ投与による血中、前立腺被膜および腺腫の移行

Table 2. 組織型による濃度比較

組織型	例数	腺腫内濃度 (μg/g)
腺性優位型	11	90.0 ± 37.1
筋性優位型 ならびに混合型	5	77.0 ± 35.5

に凍結保存した。また組織採取時と同時に末梢血を採血し、血清分離後同じく -20°C に凍結保存した。これらの検体は凍結したまま、台糖ファイザー生化学研

究所に依頼し、*E. coli* NIHT を検定菌とする薄層ディスクによる bioassay により CPZ 濃度を測定した。各群間の推計学的処理は、Student's t-test によりおこなった。

結 果

CPZ の末梢血、前立腺被膜および腺腫内濃度の経時的推移について、Fig. 1 に示した。末梢血中濃度は30分後、 $266.0 \pm 68.5 \mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ SD) とピークとなり、60分では急速に低下しその後120分まで漸減する傾向がみられた。前立腺被膜濃度は30分で、 $128.2 \pm 49.7 \mu\text{g/g}$ で、60分 $166.2 \pm 44.0 \mu\text{g/g}$ とピークとなる。以後漸減したが、120分でも $113.0 \pm 56.7 \mu\text{g/g}$ の濃度を示した。いっぽう腺腫内濃度は30分で $89.8 \pm 42.6 \mu\text{g/g}$ 、60分で $96.0 \pm 30.6 \mu\text{g/g}$ 、120分でも $70.0 \pm 37.1 \mu\text{g/g}$ となり、経時的に一定濃度を維持する傾向がみられた。

CPZ 濃度の前立腺被膜対腺腫の比について検討したところ、30分、60分、および120分値でそれぞれ1.4 1.7および1.6となり被膜内濃度の方が腺腫内濃度よりつねに高値であった。

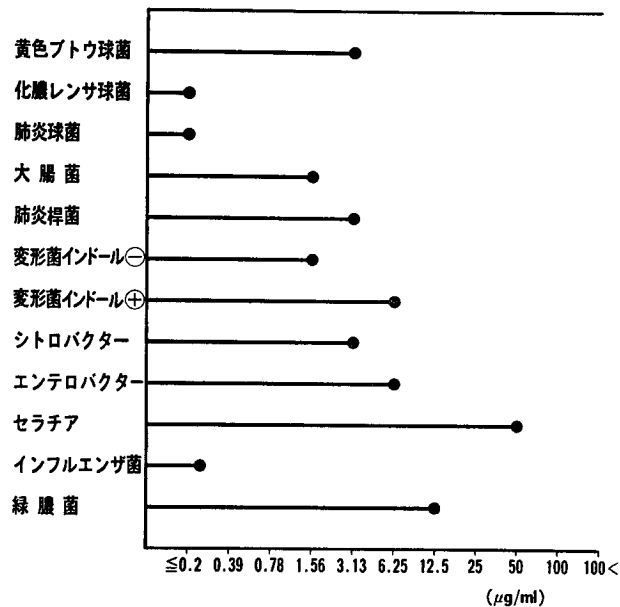
さらに腺腫内濃度は各時間において推計学的には有意の差を認めなかったため、3群を一括しあらためて摘出標本の組織学的所見から、腺性優位型(G)11例と筋性優位型(M)および両者の混合型(MG)5例とに分類しそれぞれの CPZ 濃度について比較検討したところ、Table 2 に示したように、その腺腫内濃度はG群の方がMおよびMG群よりやや高い値を示したが、その差は推計学的には有意の差ではなかった。

考 察

一般に抗生剤の前立腺への移行は他の臓器と比較して低いとされている。しかしヒト前立腺への移行が比較的良好的であることが確認されている抗生剤も少なくない。石神ら¹⁾は Ampicillin (AB-PC), Cephaloridine (CER), Erythromycin が、また足立²⁾や桜木ら³⁾は ST 合剤がヒト前立腺への移行は良好であると述べ、われわれも Disodium sulbenicillin (SB-PC) が足立²⁾の検討した Cephalexin (CEX) と同等ないし、より良好な前立腺移行を示すことを確認している²⁾。

Stamey ら⁵⁾は犬を用いた実験から前立腺液中へ高度に移行しうる抗生剤の条件として、①脂溶性であること、②解離定数が高いこと、③塩基性であること、④蛋白結合率が低いことなどをあげている。

いっぽう、CPZ は Stamey らの条件とはまった

Table 3. 臨床分離株に対する CPZ の80%発育阻止濃度
MIC₈₀ (10⁶ Cells/ml)

く逆の ①水溶性で、②解離定数が低く、③酸性でありかつ④蛋白結合率は高いとされており、Stamey らの主張からは前立腺への移行はほとんど期待できないようである。しかしヒトにおける臨床的検討では、宮田ら⁶⁾や福島ら⁷⁾は CPZ 1 g の投与により、また池田ら⁸⁾は 2 g 投与により検討した結果、腺腫内への移行は血中濃度の約20~30%であり、また被膜内へは10~70%と比較的良好であると報告している。今回われわれはその差がより大きく出るか否かを検討する目的で、CPZ 3 g という比較的大量をかつ急速に静注した後の前立腺組織移行について検討をおこなった。その結果、前立腺被膜内濃度は投与後60分で血中濃度とほぼ等しい166.2 μg/g と高い濃度を示し、肥大腺腫内濃度も同様60分で 96.0 μg/g の値を示し、CPZ のヒト前立腺組織への移行はきわめて良好であることを確認した。さらに被膜内濃度と腺腫内濃度とを比較したところわれわれの SB-PC についての検討結果と同様、腺腫内濃度よりも被膜内濃度の方が約2倍高値であった。この傾向は福島ら⁷⁾の報告とほぼ同様であったが恥骨後式前立腺摘除術の際、前立腺被膜の恥骨下面の末梢と中枢側で止血結紮をおこなうため、腺腫採取までに10~15分の時間的ずれがあるためかもしれない。しかし Schneider⁹⁾は Streptomycin と Penicillin について検討し、被膜内では腺腫内より3~6倍高くなると報告していることから、腺腫内よりも被膜内での

の血流が良好である結果とも思われる。

また摘出腺腫の組織学的所見と CPZ の濃度との比較について宮田ら⁶⁾および池田ら⁸⁾は G 型よりも M 型ないしは MG 型の方で有意に高濃度であったと述べているが、われわれの今回の検討では2群の症例数に差があることも起因していると思われるが福島らと同様著明な差を認めなかった。

このように CPZ は比較的高濃度に前立腺へ移行することがあきらかであり、その濃度は投与後120分でも、Table 3 に示した各種分離菌に対する CPZ の MIC₈₀ 値をはるかに超える濃度を維持していることから、臨床的にその治療上困難となっている前立腺炎や、前立腺肥大症術後感染に対し有用な薬剤であると思われる。

結 語

16例の前立腺肥大症患者に対する恥骨後式前立腺被膜下摘除術時、CPZ 3 g の急速静注をおこない、前立腺被膜および肥大腺腫への経時的移行について検討し、以下の結果を得た。

- 1) CPZ 投与後60分で両者とも移行濃度がピークとなるが、前立腺被膜濃度は肥大腺腫濃度の約2倍に達した。
- 2) 摘出標本の組織型による比較では、腺性優位型のほうが筋性優位型ならびに混合型よりもやや

高い組織濃度を示したが、推計学的には有意差ではなかった。

- 3) 前立腺組織中の CPZ 濃度が高かったことから、本剤は前立腺炎に対し有効であることが推定された。

文 献

- 1) 石神襄次・三田俊彦・片岡頌雄：各種抗生剤の雄性性器内濃度の検討。Sexual Medicine 4: 22～29, 1977
- 2) 吉田英機・松垣昌夫・小川 肇・井口 宏・渡辺政信：前立腺 肥大症 術後の尿路 感染症に 対する Disodium Sulbenicillin (SBPC) の効果について。付：SBPC のヒト前立腺組織内濃度。Jap J Antibio 33: 522～525, 1980
- 3) 足立望太郎：化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究。第1報。Cephalexin, Doxycyline および Sulfamethoxazole-trimethoprim について。日泌尿会誌 69: 596～603, 1978
- 4) 桜木 勉：化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究。第2報。Erythromycin, Aminobenzyl-penicillin+Methylchlorophenyl-isoxazolpenisillin および Sulfamethoxazole-trimethoprim について。日泌尿会誌 70: 403～409, 1979
- 5) Stamey TA, Meares EM Jr. and Winningham D.G: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 103: 187～194, 1970
- 6) 宮田和豊・荒木 徹・松村陽右・石戸則孝・棚橋豊子・高木 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
- 7) 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・北島真澄：Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内への移行—特に組織採取部位の差について—。泌尿紀要 29: 87～93, 1983
- 8) 池田 滋・石橋 晃・小柴 健：Cefizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討。泌尿紀要 30: 1135～1142, 1984
- 9) Schneider HU: Konzentrationen antibiotischer Stoffe. Zentrabl Bakt 164: 471～480, 1955

(1984年10月9日受付)