

Cefoperazone の泌尿器系臓器移行に関する検討

愛知医科大学泌尿器科学教室（主任：瀬川昭夫教授）

深津 英捷・和気 正史・羽田野幸夫

平岩 親輔・菊池 淑恵・村松 直

山田 芳彰・西川 英二・佐藤 孝充

本多 靖明・瀬川 昭夫

A STUDY ON LEVELS OF CEFOPERAZONE IN
UROLOGICAL ORGANSHidetoshi FUKATSU, Masafumi WAKI, Yukio HATANO, Shinsuke HIRAIWA,
Toshie KIKUCHI, Tadashi MURAMATSU, Yoshiaki YAMADA, Eiji NISHIKAWA,
Takayoshi SATOH, Nobuaki HONDA and Akio SEGAWA*From the Department of Urology, Aichi Medical University**(Director: Prof. A. Segawa)*

The concentration of Cefoperazone (CPZ) in urological organs and serum was measured after the intravenous administration of 2 g of CPZ. Serum levels on healthy adults attained a maximal value of $122.1 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$ at 30 minutes. Serum levels of patients operated under general anesthesia attained a maximal value of $159.0 \pm 13.9 \mu\text{g/ml}$ at 30 minutes. Serum concentration on operated cases continued to be 1.3~2.2 fold higher than that of the healthy adults.

Prostate tissue levels attained a maximal value of $80.9 \pm 3.6 \mu\text{g/g}$ at 30 minutes, vesical tissue levels were $52.1 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$ at 60 minutes and renal tissue were $94.0 \pm 14.5 \mu\text{g/g}$ at 90 minutes.

Judging from the minimal inhibitory concentration of CPZ, CPZ seemed to be clinically useful in the treatment of urological infections.

Key words: Cefoperazone, Prostatic tissue level

緒 言

感染症に対して抗生剤の投与は、もっとも重要な治療のひとつである。泌尿器科領域の疾患にも多種多様な感染症がみられ、抗生剤を使用する機会が非常に多い。近年、抗生剤の飛躍的発達進歩により、感染症の治療効果はいちじるしく向上している。一般に抗生剤の使用にあたり、まず第1にその薬剤の抗菌力を選択基準としている。しかし、炎症が組織の深部まで波及し、一度慢性化すると非常に難治性となる。最近では抗菌力とともに組織内濃度が問題とされ、多くの研究者により抗生剤の組織内移行についての検討がおこなわれている。今回、われわれも Cefoperazone (以下 CPZ) の泌尿器科系の臓器組織内移行について検

索したので、その成績を報告する。

対 象

対象としては、1984年1月より6月までに愛知医科大学附属病院泌尿器科に入院手術を施行した36~82歳（平均63.2歳）の29例である。前立腺組織内濃度は前立腺肥大症13例（TUR 3例、摘出10例）膀胱壁内濃度は10例（全例膀胱腫瘍で部分切除4例、全摘6例）。腎組織内濃度の検索はすべて腎摘出例で、腎盂腫瘍3例、黄色肉芽腫性腎盂腎炎1例、尿管腫瘍1例、腎結核1例の計6例である。

また、36~78歳（平均61歳）の健康成人7例について血清内移行濃度の時間的推移の検索もおこなった。全例とも総腎機能、肝機能などの検査値は正常範囲で

あった。

方 法

手術は全例全身麻酔下 (GOF) にておこない、CPZ 2g を生理的食塩水 20 ml に溶解し、麻酔開始と同時に One Shot 静脈内投与をした。血液は採

Table 1. Serum concentration of CPZ (2 gms) with and without general anesthesia

Time (min)	General anesthesia (μg/ml) (n=3)	Healthy adult (μg/ml) (n=7)
30	159.0±3.9	122.1±4.2
60	143.1±5.1	95.7±4.8
90	121.1±17.3	—
120	86.6±4.3	63.3±3.0
150	71.3±8.1	—
180	66.4±3.5	46.2±5.5
240	54.0±14.6	25.0±2.1

Mean±standard error

取後、3,000 rpm で15分間遠沈血清を分離し、抽出した組織は生理的食塩液で軽く洗浄後、それぞれ-20°C に凍結して測定日まで保存した。CPZ 濃度は *Micrococcus luteus* ATCC 9,341 株を検定菌として、*Micrococcus* 用培地を使い薄層ペーパーディスク法を用いて測定した。血清内濃度はヒト血清で希釈して得られた標準曲線により求めた。組織は pH 7.0, M/15 リン酸緩衝液を加えて homogenize し、3,000 rpm で15分間遠沈し、その上清を分離して濃度測定に供した。なお、その標準曲線は上記緩衝液にて希釈したものを用いた。血清内および組織内濃度について One compartment model にて薬動学的解析をおこなった。

結 果

1) 血清内移行について

健康成人における投与後の経過時間は最短30分、最長240分で検索した。全例の30分後の値は 122.1±4.2 μg/ml であり、以後漸減し240分後では 25.0±2.1 μg/ml であった。相関係数は0.9553で、 $C = 150.52e^{-0.0072t}$ の1次回帰直線が得られ、半減期は96.17分であった。また、全身麻酔下の手術例においても30分後で最高値

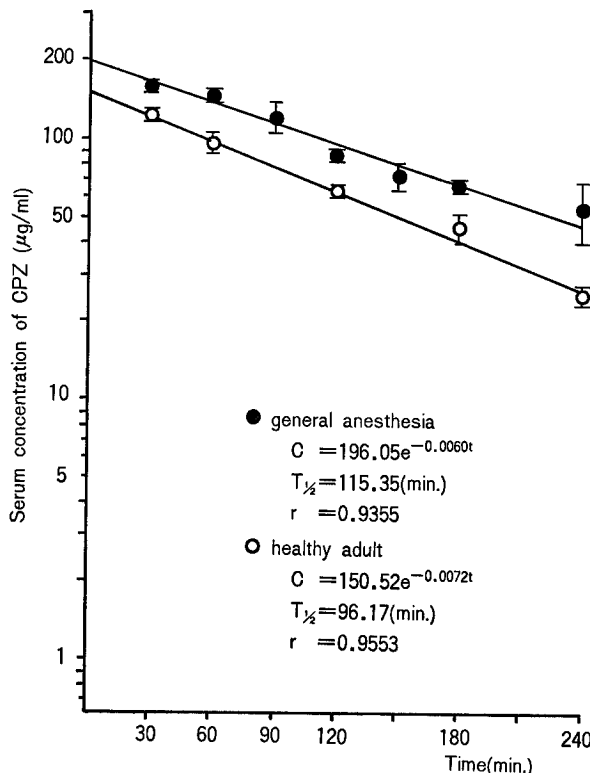


Fig. 1. Serum concentration of CPZ (2 gms) with and without general anesthesia

159.0±3.9 µg/ml をとり、以後濃度は低下し、240分後では 54.0±14.6 µg/ml であった。相関係数は 0.9355 で、 $C=196.05e^{-0.0060t}$ の1次回帰直線が得られ、半減期は115.35分であった。また、全身麻酔下の手術例では、健康成人例に比べて常に高値を示し、30

分後は1.3倍、60分後1.5倍、120分後1.4倍、180分後1.4倍、240分後では2.2倍であった (Table 1, Fig. 1).

2) 前立腺組織内移行について

組織採取に要した時間は30分から180分で、30分後に最高値がみられ、その値は 80.9±3.6 µg/g、180分後では 21.2 µg/g であった。相関係数は 0.9619で、 $C=104.57e^{-0.0098t}$ の1次回帰直線が得られ、半減期は70.89分であった (Table 2, Fig. 2).

3) 膀胱壁組織内移行について

組織採取に要した時間は60分から240分で、最高値は60分後の 52.1±1.3 µg/g である。相関係数は 0.9547で、 $C=66.53e^{-0.0043t}$ の1次回帰直線が得られ、半減期は162.56分であった (Table 3, Fig. 3).

4) 腎組織内移行について

組織採取に要した時間は90分から300分で、90分後に最高値がみられ、その値は 94.0±14.5 µg/g であった。相関係数は 0.8695で、 $C=149.27e^{-0.0060t}$ の1次回帰直線が得られ、半減期は114.63分であった。また、腎機能良好例は不良例に比べて組織・血清濃度比は高かった (Table 4, Fig. 4).

Table 2. Concentration of CPZ (2 gms) in prostate and serum

Case No.	Age (yrs)	Time (min)	Serum (µg/ml)	Prostate (µg/g)	P/S *
1	69	30	163.0	88.0	0.54
2	60	30	156.0	76.2	0.49
3	76	40	158.0	78.4	0.50
4	59	60	155.0	51.0	0.33
5	61	60	155.0	53.4	0.34
6	68	60	143.0	61.2	0.43
7	77	120	94.0	30.9	0.33
8	72	120	76.2	32.4	0.43
9	64	120	88.0	43.5	0.49
10	63	150	58.0	21.0	0.36
11	64	150	78.0	26.0	0.33
12	77	150	77.8	18.1	0.23
13	61	180	65.1	21.2	0.33

* Prostate tissue level/Serum level

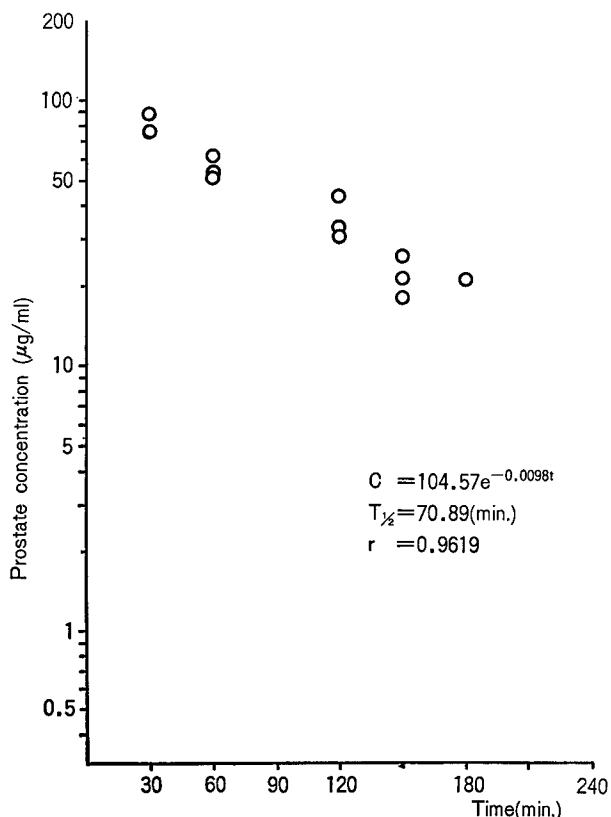


Fig. 2. Concentration of CPZ (2 gms) in prostatic tissue

考 察

CPZ の血清内移行濃度について、上田¹⁾ は健康成人に 0.5 g, 1 g および 2 g の One shot 静脈内投与をおこない、15分後の血清内濃度値はそれぞれ $75.8 \pm 87 \mu\text{g/ml}$, $152.2 \pm 12.4 \mu\text{g/ml}$, $243.7 \pm 53.0 \mu\text{g/ml}$ で、

Table 3. Concentration of CPZ (2 gms) in bladder wall and serum

Case No.	Age (yrs)	Time (min)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Bladder wall ($\mu\text{g/g}$)	B/S *
1	43	60	125.0	52.8	0.42
2	59	60	153.0	53.0	0.34
3	48	60	143.0	53.6	0.37
4	63	60	128.0	48.8	0.39
5	48	90	97.4	48.6	0.50
6	78	120	88.1	38.3	0.43
7	47	180	62.0	32.0	0.52
8	63	180	59.7	24.2	0.40
9	69	240	64.3	27.1	0.42
10	64	240	43.6	24.3	0.56

* Bladder wall level/Serum level

8時間後では $2.4 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$, $6.5 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$, $11.8 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ の値を示し、各投与量間には Dose-response が認められたと述べている。われわれは 2 g の One shot 静脈内投与にて30分から240分で検索し30分後で最高値が得られ、その値は $122.1 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$ であったが、そのピークは30分以内にあるように思われた。時間と濃度との相関は相関係数0.9553と良好な相関がみられた。宮田²⁾ は麻酔下手術例における 1 g の One shot 静脈内投与にて、30分後にピークがみられ、その値は $126.45 \pm 9.46 \mu\text{g/ml}$ で以後低下するとし、福島³⁾ は40分代に最高値がみられたと述べている。また、相戸⁴⁾ は 2 g One shot 静脈内投与にて30分後にピークを認めている。われわれの30分から300分の値では、30分後に最高値がみられ、その値は $159.0 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ であり、相関係数は0.9355と非常に良好な相関が認められた。また全身麻酔下の手術例では、健康成人に比べて常に高値を示し、30分後は1.3倍、240分後では2.2倍であった。これは全身麻酔の影響による薬剤の排泄遅延の結果と考えられる。

前立腺組織内への移行について、宮田²⁾ の報告で

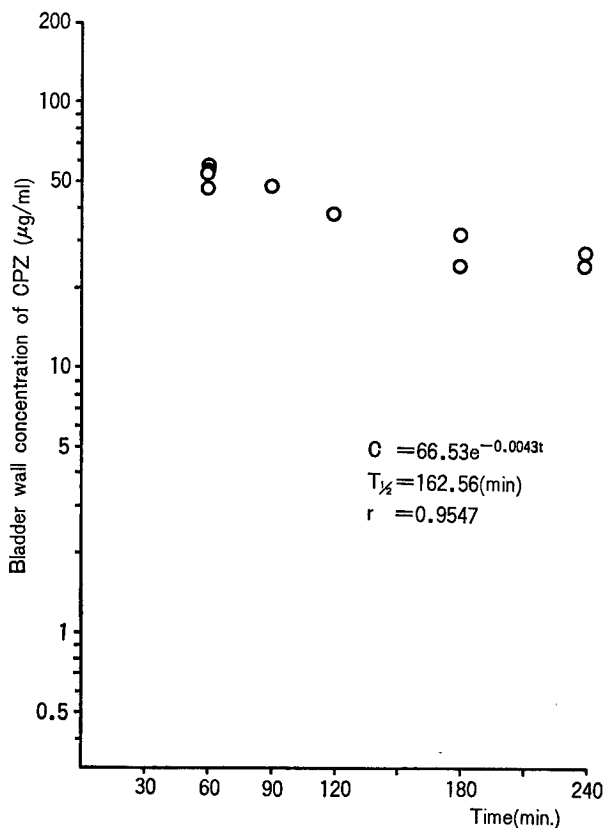


Fig. 3. Concentration of CPZ (2 gms) in bladder wall tissue

Table 4. Concentration of CPZ (2 gms) in renal tissue and serum

Case No.	Age (yrs)	Disease	Time (min.)	Serum (μg/ml)	Renal-function (IVP)	Renal-tissue (μg/g)	R/S *
1	82	Renal pelvis tumor	90	109.0	good	107.0	0.98
2	72	Renal pelvis tumor	90	113.0	good	110.0	0.97
3	65	Ureter tumor	90	165.0	no-function	65.0	0.39
4	78	Renal pelvis tumor	180	78.0	no-function	58.5	0.75
5	48	Xanthogranulomatous-pyelonephritis	180	67.1	no-function	32.5	0.48
6	36	Renal Tbc	300	23.7	no-function	27.5	1.16

* Renal tissue level/Serum level

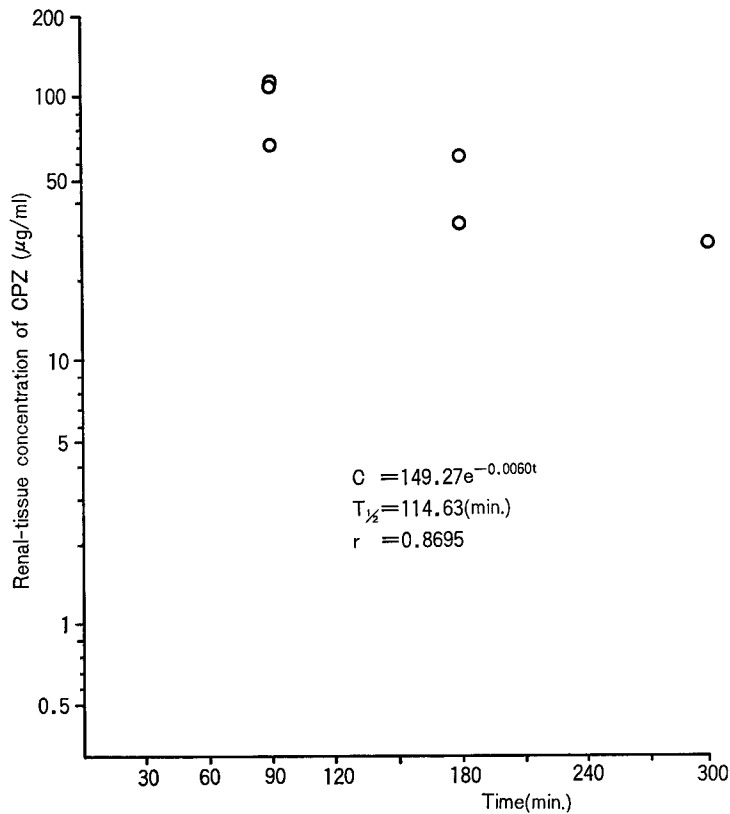


Fig. 4. Concentration of CPZ (2 gms) in renal tissue

はピーク値は血清濃度のそれより遅れ60分後にみられ、その値は $39.57 \pm 5.97 \mu\text{g/g}$ で以後緩かに低下したとし、酒井ら⁶⁾も(1g One shot 静脈内投与)60分後にピークがみられ、その値は $30 \mu\text{g/g}$ であったと述べている。

福島ら⁷⁾は手術法別に検討をおこない、TURでの検体で45分に $43.3 \mu\text{g/g}$ の最高値をみており、時間と濃度の相関では相関係数0.6432で一応相関が認められたと報告している。また、相戸ら⁸⁾は30~60分後の間で $70 \mu\text{g/g}$ 以上の高い値がみられたと述べている。

われわれは30~180分で検索し、30分後で $80.9 \pm 3.6 \mu\text{g/g}$ の最高値が得られ、60分後で $55.2 \pm 3.1 \mu\text{g/g}$ の値を示し、180分後でも $21.2 \mu\text{g/g}$ の濃度を保っていた。時間と濃度の相関は相関係数の0.9619と良好な相関が認められた。

膀胱壁組織内移行については60分から240分にておこない、最高値は60分後の $52.1 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$ 、240分後の最小値は $24.3 \mu\text{g/g}$ で、前立腺組織と比べて最高値は低かった。時間と濃度との相関は相関係数0.9547と良好な相関が認められた。

腎組織内への移行については90分から300分にて検索し、最高値は90分後の $94.0 \pm 14.5 \mu\text{g/g}$ 最小値は300分後の $27.5 \mu\text{g/g}$ であり、前立腺組織や膀胱壁と比べるともっとも高い濃度値を示した。また、腎機能良好例は不良例に比べて組織・血清濃度比が高く、腎組織内中への移行は腎機能により影響を受けるのではと考えられた。

尿路感染症の起炎菌としては最近ではグラム陽性球菌の増加がみられるようであるが、いぜんとしてその主体はグラム陰性桿菌である^{6,7)} 尿路感染症の起炎菌として石神⁸⁾ は約70%がグラム陰性桿菌で、*E. coli* がもっとも多く、ついで *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* の順であったとしている。また前立腺炎の起炎菌について、Meares⁹⁾ は約80%が *E. coli* で残りは *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* であったと報告している。

いっぽう、CPZの各種細菌に対するMICは、*E. coli* の84%および *Proteus mirabilis* の87.3%が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、*Klebsiella pneumoniae* および *Enterobacter* の約80%が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止されている¹⁰⁾ また、南ら¹¹⁾ は *Pseudomonas aeruginosa* についての80%発育阻止濃度が $6.25 \mu\text{g/ml}$ であってほかの薬剤に比すぐれていと述べている。前述したごとく、CPZの血清および前立腺、膀胱壁および腎組織内濃度は、かなり長時間にわたり発育阻止濃度を越えている。また、一般に抗生剤の組織への移行濃度は、炎症のある組織のほうが高くなる傾向にあるといわれており、臨床的にも藤村ら¹²⁾ は前立腺摘出後の前立腺床炎5例に使用し有効率80%を認め、青木ら¹³⁾ の複雑性尿路感染10例の使用では著効1例、有効4例、無効2例、判定不能3例であったとし、上田¹⁾ は男性性器感染症38例中100%の有効率が得られたと報告している。CPZは β -lactamaseに対して安定性が高くグラム陰性桿菌に広く抗菌力があり、血清および組織内移行も非常にすぐれており、泌尿器科領域における感染症においても充分有用性の高い薬剤であると考えられる。

結 語

CPZ 2g を One shot にて静脈内に投与し血清および泌尿器系臓器組織内の濃度を測定した。

1) 健康成人における血清濃度は30分後に最高値が得られ、その値 $122.1 \pm 4.2 \mu\text{g/ml}$ で、以後漸減し、240分後では $25.0 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$ であった。全身麻酔下の手術例においても30分後に最高値が得られ、その値は $159.0 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ で以後漸減し、240分後では

$54.0 \pm 14.6 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) 前立腺組織内濃度は30分後に最高値が得られ、その値は $80.9 \pm 3.6 \mu\text{g/g}$ で以後漸減し、180分後では $21.2 \mu\text{g/g}$ であった。

3) 膀胱壁内濃度は60分後に最高値が得られその値は $52.1 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$ で以後漸減し、240分後では $24.3 \mu\text{g/g}$ であった。

4) 腎組織内濃度は90分後に最高値が得られその値は $94.0 \pm 14.5 \mu\text{g/g}$ で以後漸減し、300分後では $27.5 \mu\text{g/g}$ であった。

5) CPZは、その菌発育阻止濃度より考え、おもに起炎菌がグラム陰性桿菌である泌尿器科領域感染症に対して充分な有用性が期待できる。

なお本論文の要旨は第32回日本化学療法学会において当教室の山田芳彰が発表した。

文 献

- 1) 上田 泰: Cefoperazone. Jap J Antibiotics 35: 1104~1126, 1982
- 2) 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
- 3) 福島修司・三浦 猪・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、特に組織採取部位の差について. 泌尿紀要 29: 87~93, 1983
- 4) 相戸賢二・神崎仁徳・木元康介・徳田倫章・江本侃一: Cefoperazone の前立腺組織内濃度について. 基礎と臨床 17: 3847~3850, 1983
- 5) 酒井善之・井川靖彦・山口建二・山下俊郎・井上善博・岡根谷利一・仲間三雄・平林直樹・中本富夫・小川秋實: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内移行について. 新薬と新薬 20: 221~223, 1983
- 6) 大藤哲郎・棚田敏文・齊藤 康・新川 徹・永友和之・長田幸夫・石澤清之・大滝幸哉・鳥田雅巳: 尿路感染分離菌の年次的変遷(第3報). 西日泌尿 46: 33~40, 1984
- 7) 福島修司・三浦 猛・菅原敏道・福岡 洋・宮井美津男・花岡豊子・清水美雪: 尿中検出菌とその薬剤感受性について. 特に泌尿器科患者尿と他科患者尿との比較. 西日泌尿 46: 345~354, 1984

- 8) 石神襄次：細菌性膀胱炎の臨床。細菌性膀胱炎の起炎菌と薬剤耐性について。臨泌（増刊）26：85～90, 1972
- 9) Meares E M: Prostatitis. Uro Clinic North America 2: 3～27, 1975
- 10) 新薬シンポジウム I, T-1551. 第27回日本化学療法学会総会, 1979
- 11) 南新三郎・松原信之・村岡拓己・倉茂達徳・三橋進：Cefoperazone (T-1551) の in vitro および in vivo 抗菌作用について。Chemotherapy 28 (S-6): 1～13, 1980
- 12) 藤村宣夫・小倉 博・黒川一男：複雑性尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 748～754, 1980
- 13) 青木 光・鈴木 安・菅 一徳・浅井 真・榊原敏文・湊 修嗣・安達雅史：複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone の使用経験。新薬と臨床 30：104～108, 1981

(1984年11月14日受付)