

Ceftizoxime (CZX) の血清および 前立腺組織への移行について

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

藤沢 真・水永 光博・有馬 滋

徳中 莊平・稲田 文衛

高村 孝夫・八竹 直

TRANSFER OF CEFTIZOXIME INTO SERUM AND PROSTATIC TISSUE

Makoto FUJISAWA, Mitsuhiro MIZUNAGA, Shigeru ARIMA,
Sohei TOKUNAKA, Fumie INADA, Takao TAKAMURA
and Sunao YACHIKU

*From the Department of Urology, Asahikawa Medical College
(Director: Prof. S. Yachiku)*

Serum and prostatic tissue levels of Ceftizoxime (CZX) were measured in 37 patients with benign prostatic hypertrophy after intravenous infusion of 0.5 g or 1 g or 2 g of CZX.

The prostatic tissue level of CZX was sufficient for the treatment of prostatic infection. Serum and prostatic tissue levels of CZX were maintained satisfactorily by the dose of CZX. Neither the weight of extracted prostatic tissue nor the renal function of the patient was correlated to the tissue level of CZX.

Key words: Ceftizoxime, Prostatic tissue level

緒 言

抗生剤の選択においては、その抗菌力とともに標的とする組織内の薬剤濃度が問題とされる。最近、前立腺に関しても種々の薬剤の組織内濃度が測定されその治療効果について論じられている。今回われわれは、注射用セファロsporin系抗生物質 Ceftizoxime (以下 CZX と略す) の血清内濃度および前立腺組織内濃度について検討したので、その成績について報告する。

対象および方法

1984年2月より8月までに、旭川医科大学泌尿器科ならびにその関連施設において前立腺肥大症として手術をおこなった37例を対象とした。CZX 0.5 g 投与群11例、1 g 投与群13例、2 g 投与群13例の3群に分け、おのおの CZX を静脈内注射し、投与後5分お

よび1時間の血清と、投与後1時間の前立腺組織を採取した。前立腺組織の採取は、37例中経尿道的電気切除術 (TUR-P) 30例、前立腺被膜下摘除術7例で、TUR-P を主体としておこなった。各群別では、0.5 g 群は11例中 TUR-P 8例、1 g 群は13例中 TUR-P 11例、2 g 群は13例中 TUR-P 11例である。

血清および前立腺組織の CZX 濃度測定は、Bacillus Subtilis ATCC 6633 を検定菌とする薄層ペーパーディスク法によりおこなった。

成 績

CZX の各投与量における血清および前立腺組織内濃度の平均値は Table 1 のごとくで、1時間後血清中濃度は 0.5 g 群、1 g 群、2 g 群で 14.83 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、30.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、50.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、1時間後組織内濃度は 10.35 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、13.80 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、30.10 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。これを組織内濃度と血清濃度の比でみると、0.5 g 群

Table 1. CZX 投与量別血清および前立腺組織内濃度

CZX 投与量	血清中濃度 (μg/ml)		組織内濃度 1 時間 (μg/g)	対血清比 (%)
	5 分	1 時間		
0.5g	31.83 ± 2.87	14.83 ± 1.35	10.35 ± 1.89	72.3
1 g	76.68 ± 10.64	30.22 ± 2.53	13.80 ± 2.28	47.8
2 g	127.93 ± 9.55	50.78 ± 4.67	30.10 ± 2.74	62.9

(Mean ± S.E.)

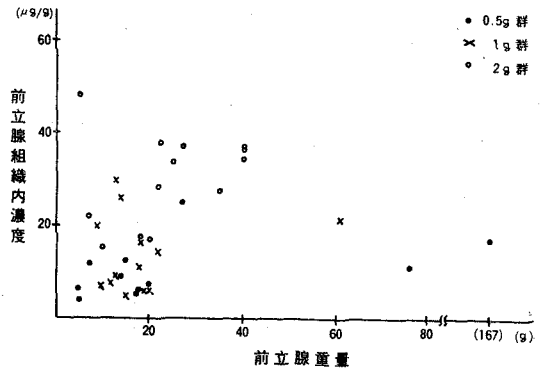


Fig. 4. 前立腺組織内濃度と前立腺重量

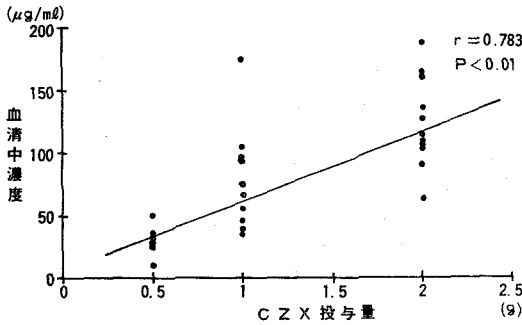


Fig. 1. CZX 投与量と血清中濃度 (投与5分後)

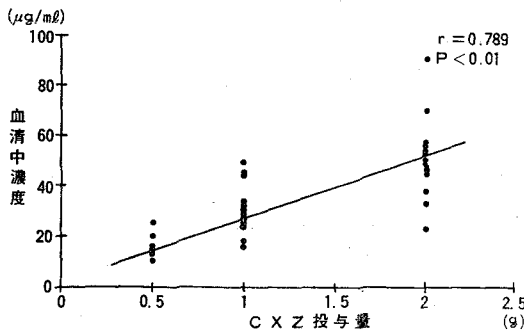


Fig. 2. CZX 投与量と血清中濃度 (投与1時間後)

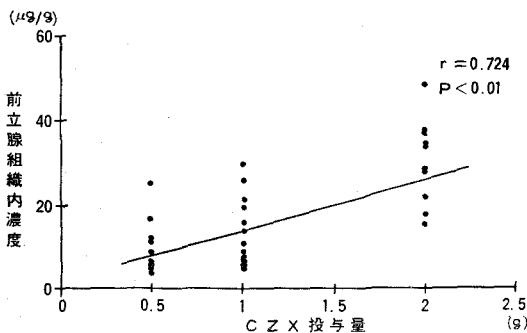


Fig. 3. CZX 投与量と前立腺組織内濃度 (投与1時間後)

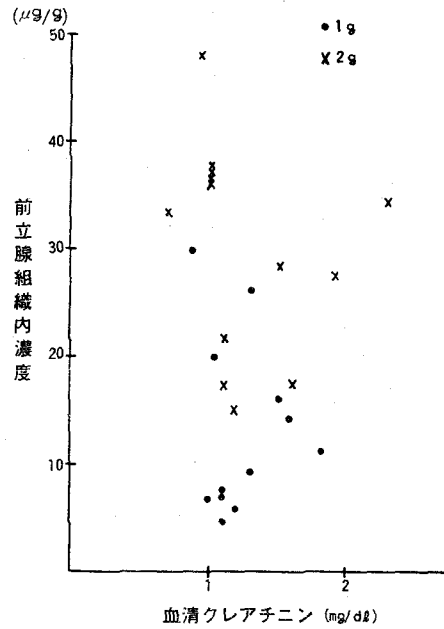


Fig. 5. 前立腺組織内濃度と血清クレアチニン

て72.3%, 1g 群で47.8%, 2g 群で62.9%であった。CZX 投与量と血清中濃度および前立腺組織内濃度との関係を種々検討した。Fig. 1 は、投与5分後の血清中 CZX 濃度と投与量の関係であるが、1次直線回帰 $Y=61.7X+7.2$, 相関係数0.783で有意の相関を認めた ($P<0.01$)。Fig. 2 では、投与1時間後血清中濃度と投与量の関係を示したが、5分後の場合と同様に、1次直線回帰 $Y=23.3X+4.8$, 相関係数0.789で有意の相関を認めた ($P<0.01$)。Fig. 3 は、投与1時間後前立腺組織内濃度と投与量を示しているが、1次直線回帰 $Y=13.7X+2.0$, 相関係数0.724で有意の相関を認めた ($P<0.01$)。これらの結果より、血清および前立腺組織内濃度は、CZX の投与量に応じて、

有意の相関をもって dose response するものと考えられた。

摘出前立腺重量と前立腺組織内濃度の間には、とくに相関関係は認められなかった ($P>0.1$) (Fig. 4)。

対象とした 37 例中腎機能の軽度低下例を 4 例認めた。腎機能の指標となる BUN、クレアチニン、クレアチンクリアランスの値と、前立腺組織内濃度の関係をみたが、組織内濃度はこれらのおおの値ととくに相関はなかった ($P>0.1$)。Fig. 5 は、1g 群、2g 群の血清クレアチニン値と前立腺組織内濃度を示すがとくに相関はない。

考 察

Stamey ら¹¹や Winningham ら²⁾が実験的にあきらかにした前立腺液への薬剤移行の条件からすると、セファロsporin 系薬剤は前立腺への移行が期待できず、前立腺感染症に対してその治療効果も低いものと考えられてきた。しかし臨床的には、これらの薬剤はすでに前立腺感染症に対し広く用いられ、経験的にその効果は認められつつある³⁻⁷⁾。いっぽう、近年セファロsporin 系薬剤の前立腺組織への移行について、手術のさいの組織採取により実際に測定、検討がおこなわれるようになり、十分な治療効果を認める成績が報告されている^{3-5, 8-13)}。今回のわれわれの成績では、既述したごとく、CZX 投与 1 時間後の前立腺組織内濃度は、0.5g 群、1g 群、2g 群でおおの平均 10.35 $\mu\text{g/g}$ 、13.80 $\mu\text{g/g}$ 、30.10 $\mu\text{g/g}$ であり、対血清比は 72.3%、47.8%、62.9% であった。これを CZX の新薬シンポジウム¹⁴⁾で報告された臨床分離株に対する 80% 発育阻止濃度と比較すると、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* などのグラム陰性桿菌に対し、十分な有効濃度といえる。Meares ら¹⁵⁾によれば、細菌性前立腺炎の主体はグラム陰性桿菌とされていることから考え、CZX は十分な治療効果を期待できるものと思われる。

Dose response については、薬動学的解析はおこなっておらず単純に各種投与量における薬剤濃度を同一時間で検討したにすぎないが、その成績では、CZX は良好な dose response を示したと考えられた。

Table 2 に他施設における CZX についての成績を示す^{3, 4, 16-18)}。勝見⁴⁾、富永¹⁶⁾、星¹⁷⁾、朝日¹⁸⁾の成績はわれわれの成績と大差なく、対血清比についても 50% 程度と述べられている。いっぽう、荒木³⁾によれば、CZX 投与 1 時間後の対血清比 96.5%、投与 2 時間後のそれが 91.3% とかなり良好な成績を示

Table 2. CZX の血清および前立腺組織内濃度 (投与 1 時間後)

投与法	血清中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$)	対血清比 (%)	報告者
1g 静注	38.0 \pm 10.0 n=2	17.9 \pm 4.9	46.0	勝見
1g 静注	45.4 \pm 6.1 n=8	21.8 \pm 6.1	48.0	富永
2g 静注	64.7 \pm 2.7 n=50	33.3 \pm 2.2	51.4	星
2g 静注	55.8 \pm 4.8 n=5	28.6 \pm 5.2	51.3	朝日
0.5g 静注	14.6 \pm 3.9 n=4	12.0 \pm 2.9	96.5	荒木

(Mean \pm SE)

している。また他のセファロsporin 系薬剤についての報告では、Cefmetazole 29.1%⁵⁾、Cefoperazone 34.6%⁹⁾、Latamoxef Sodium 34%¹⁹⁾などで、おおよそ 30% 程度としているものが多い。これに対して、土田¹¹⁾は、Cefazolin および Cephalothin についての報告のなかで、投与 2 時間後の対血清比をおおの 156%、104% と述べ、片山²⁰⁾は、SN 401 で投与 2 時間後の対血清比を 83% としているなど、同じセファロsporin 系薬剤でありながら、各報告間にばらつきの多いことも事実である。これはまず第 1 に、セファロsporin 系薬剤の種類によって組織内への移行形態が異なることを充分推察させる。しかしこれには、光畑⁸⁾のように否定的な意見が多いようである。第 2 には、前立腺組織の採取の過程の問題があり、薬剤の組織内濃度測定に誤差を生じている可能性も否定できない。とくに、われわれのように TUR-P により前立腺組織を採取した場合には、採取組織が細片化されていること、TUR のさいの熱による抗生物質の変性の可能性のあることなどの問題がある。川嶋²¹⁾はラットを用いた実験で、前立腺組織を 10% ウリガール液中に浸した場合と組織を細切した場合に有意に薬剤濃度が低下することを示している。われわれは、検討に必要な組織切片を最初に採取し、ウリガール液などの影響は除くように努力したが、これら組織採取の条件に関しては今後さらに検討が必要であると思われる。さらにわれわれの報告も含め、従来前立腺組織内濃度の測定は、前立腺肥大症患者の腺腫によりなされており、これらの成績をもって正常前立腺組織の場合を同一に考えることはできない。しかし、福島¹³⁾は、本来の前立腺である被膜の薬剤濃度と腺腫内濃度を比較して、被膜内濃度が腺腫内濃度よりやや高値であったにすぎないと述べている。このことより、正常前立腺組織の場合も腺腫内濃度と同程度かそれ以上の薬剤濃度となることが予想され、前立腺腺腫の薬剤濃度が

正常前立腺組織の場合の一応の目安となるものと考えたい。

摘出前立腺重量により、前立腺組織内濃度に差がないかどうかを検討したが、とくに一定の傾向はなく、他の報告^{9,13)}と一致している。

荒木ら³⁾は、腎機能正常群と腎機能軽度障害群を比較し、腎機能軽度障害群でわずかに血中からの薬剤排泄の遅延がみられると述べている。われわれの症例のなかにも腎機能軽度障害例が4例あったが、その血清および前立腺組織内濃度は腎機能正常例ととくに差はなく、また各症例のBUN, クレアチニン, クレアチニンクリアランスの値と、前立腺組織内濃度のあいだに相関は認めなかった。

以上の諸点から考えて、CZXの前立腺組織内移行は、前立腺感染症に対し、臨床的に充分有効性を発揮できるものと考えられた。

結 語

前立腺肥大症患者37例を3群に分け、CZXをおのおの0.5g, 1g, 2g 静脈内投与し、血清および前立腺組織内濃度について検討した。

- 1) CZXの前立腺組織内濃度は、前立腺感染症の治療に充分な有効濃度を示した。
- 2) CZX投与後の血清および前立腺組織内濃度はその投与量により、良好なdose responseを示した。
- 3) 摘出前立腺重量および腎機能と前立腺組織内濃度には、有意の相関関係はなかった。

本論文の要旨は、第31回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) Winningham DG and Stamey TA: Diffusion of Sulfonamides from plasma into prostatic fluid. *J Urol* **104**: 559~563, 1970
- 3) 荒木博孝・前川幹雄・三品輝男・内田 睦・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
- 4) 勝見哲郎・村山和夫: CZXの前立腺および膀胱壁内移行に関する検討. *泌尿紀要* **30**: 259~264, 1984
- 5) 大島伸一・小野佳成・絹川常郎・松浦 治: Cef-

metazoleの前立腺組織内移行について. *西日泌尿* **45**: 915~919, 1983

- 6) 鎌田日出男・石戸則孝・宮田和豊・高木 均・平野 学・近藤捷嘉・荒木 徹・大森弘之・小野田廉雄・近藤 淳・難波克一・片山泰弘: 泌尿器科領域におけるCeftizoximeの基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* **28(s) 5**: 743~755, 1980
- 7) 大川光央・池田彰良・竹前克朗・岡所 明・黒田恭一・宮城 徹三郎: 尿路性器感染症に対するCeftizoxime (FK 749) の臨床的検討. *Chemotherapy* **28(s) 5**: 715~724, 1980
- 8) 光畑直喜・石 正臣: エポセリン (Ceftizoxime) の前立腺組織内移行に関する検討. *西日泌尿* **46**: 1193~1197, 1984
- 9) 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
- 10) 門脇照雄・秋山隆弘・八竹 直・栗田 孝: Cefazolin (CEZ) の前立腺組織への移行について. *西日泌尿* **39**: 744~747, 1977
- 11) 土田正義・宮川征男・西沢 理・石田晃二・渋谷昌良: Cefazolin (CEZ) とCephalothin (CET) の前立腺組織内移行について. *診療と新薬* **16**: 1761~1763, 1979
- 12) 赤沢信幸・石戸則孝・沖宗正明・宮田和豊・公文裕巳・松村陽右・大森弘之・難波克一: T-1982の前立腺組織内移行に関する検討. *西日泌尿* **45**: 329~336, 1983
- 13) 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—特に組織採取部位の差について—. *泌尿紀要* **29**: 87~93, 1983
- 14) 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 (FK 749) **20**, 1979
- 15) Meares EM Jr and Stamey TA: The diagnosis and management of bacterial prostatitis. *Brit J Urol* **44**: 175~179, 1972
- 12) 富永登志・金子裕憲・岸 洋一・新島端夫・西村洋司・岩動孝一郎・星野嘉伸・斉藤 功: CZXの前立腺組織内移行に関する検討. 第31回日本化学療法学会総会抄録集, 1983
- 17) 星 宣次・今林健一・木村正一・桑原正明・折笠精一: Ceftizoxime (CZX) の前立腺組織内移

- 行に関する検討. 第32回日本化学療法学会総会抄録集, 1984
- 18) 朝日俊彦・大北健逸：CZX の前立腺および膀胱壁内移行. 第32回日本化学療法学会総会, 抄録集, 1984
- 19) 引地 功侃・小川由英・北川 龍一：Latamoxef Sodium の前立腺組織内移行性の検討. Chemotherapy **31**: 496, 1981
- 20) 片山泰弘：SN 401 の前立腺組織内および膀胱壁内移行に関する検討. 第30回日本化学療法学会西日本支部総会 抄録集, 1982
- 21) 川嶋敏文・岡田敬司・河村信夫・大越正秋：第31回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集, 1984 (1985年2月6日受付)