

急性前立腺炎及び急性副睪丸炎に 対する Cefoperazone の効果

東海大学医学部泌尿器科学教室（主任：河村信夫教授）

日	原	徹
星	野	英章
川	嶋	敏文
長	田	恵弘
河	村	信夫

EFFECT OF CEFOPERAZONE ON ACUTE PROSTATITIS AND EPIDIDYMITIS

Toru HIIHARA, Hideaki HOSHINO, Toshifumi KAWASHIMA
Yoshihiro NAGATA and NOBUO Kawamura

From the Department of Urology Tokai University, School of Medicine

(Director: Prof. N. Kawamura)

Cefoperazone (CPZ) was intravenously administered to rabbits and the concentration of CPZ in the accessory male genitals was determined. The epididymis, prostate and testicles had a high enough concentration of CPZ to kill various kinds of bacteria. Therefore, CPZ was applied to 11 clinical cases of acute epididymitis and 4 cases of acute prostatitis, but clinical effects were not so satisfactory in the cases of acute epididymitis.

Key words: Cefoperazone (CPZ), Acute prostatitis, Acute epididymitis

はじめに

男子副性器の急性炎症は比較的重篤な感染で、敗血症に移行するものもあるし、高年者など、全身状態不良のものでは、生命に危険が及ぶこともある。一般に嘔気、嘔吐も強く、高熱もあり、食欲不振、脱水に陥りやすい。

これらのほとんどは細菌感染によるものであるが、原因菌は検出しにくく、また抗菌剤は副性器には到達しにくいので効果も現われにくい。

Cefoperazone (CPZ) は第三世代のセファロスポリンであるが、血清蛋白との結合力が強く、胆汁排泄型であるという特徴を持っている¹⁾。

尿中の排泄量は、他の抗菌薬に比して少ないが、抗菌スペクトラムは広く、*P.aeruginosa* などにも強い抗菌力を有しており、尿路感染よりむしろ実質臓器の感

染に有効であろうとも考えられる^{2,3)}。

われわれは CPZ を臨床で、急性副睪丸炎及び急性前立腺炎に対して使用するとともに、この薬剤の臓器内への移行を動物とヒトについて測定したので、その結果を報告する。

材料と方法

動物実験はウサギとラットについて行なった。ウサギは日本白色種の 2.5~3 kg のものを用い、耳静脈から CPZ 1g を one shot 静注して経時的に屠殺し、腎、膀胱、前立腺、睪丸、副睪丸を、経時的に剔出した。

ラットはウイスター系雄ラット体重 300 g 以上のものを用い、CPZ 250 mg を生食水 2 ml に溶解し、腹腔内に注射した。

ヒトの場合は、正常の睪丸の剔出を要する前立腺癌

Table 1. 急性男子性器感染症における薬効評価基準

1. 対象疾患
急性前立腺炎, 急性副睾丸炎
2. 選択基準
 - 1) 年齢・性: 16歳以上の男子
 - 2) 症 状: 37℃以上の発熱があり, 患部の疼痛および腫脹を認めるもの。
 - 3) 発 症 日: 発症よりの経過が2週間以内のもの。
3. 投薬期間および判定時期
投薬期間は5日間とし, 判定は3日および5日間投薬終了後に2度行う。
4. 総合臨床効果
発熱, 疼痛, 腫脹の3指標の推移に基づき, 下表のごとく著効(Excellent), 有効(Moderate), 無効(増悪を含む)(Poor)の3段階に判定する。

	発熱	消 失			軽 快			不 変		
		消失	軽快	不変	消失	軽快	不変	消失	軽快	不変
腫 脹	消失	著効						無効		
	軽快	効		有	効			無効	効	
	不変			無効						無効

Table 2. CPZ 1g 静注. ヒト組織内濃度 (μg/g)

組 織 時間 (min)	血 清 (μg/ml)			辜 丸 副 睾 丸	
	50分	60分	90分	120分	約75分 約75分
症例1	68.2		48.2	49.5	43.8 18.3
症例2		58.3	46.1		52.2 44.4
平均値	68.2	58.3	47.1	49.5	48.0 31.4

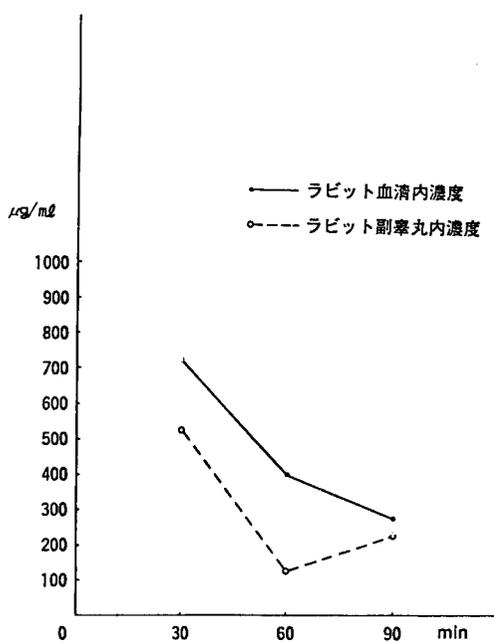


Fig. 1. CPZ 1g 静注. ラビット血清濃度と副睾丸内濃度

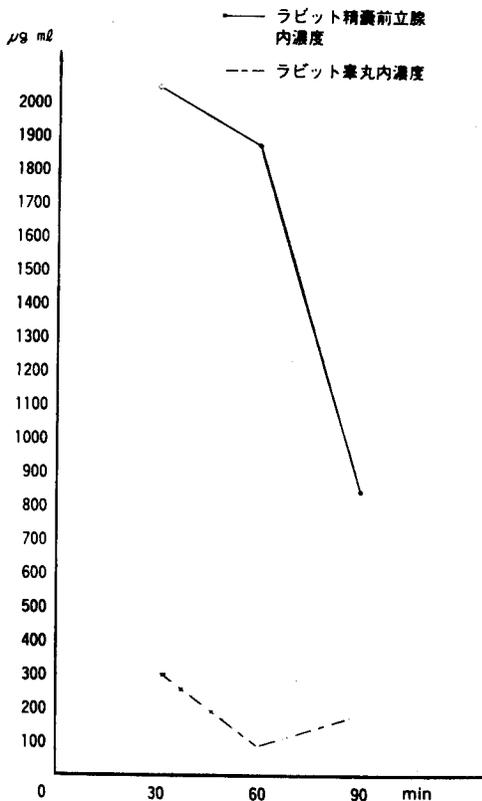


Fig. 2. CPZ 1g 静注. ラビット精嚢前立腺内濃度と辜丸内濃度

の症例を対象とし, 手術前に CPZ 1g を one shot 静注した。

組織内濃度の測定は, テフロンホモジナイザーで組織を懸濁液化し, *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌と

Table 3. 急性副睾丸炎

症例 No.	年齢 (歳)	投与	発熱	疼痛	腫脹	細菌 (コ/ml)	投与量 (g × 回 × 日数)	判定
1	38	前	+	+	+	<i>S.epidermidis</i> 10 ²	1 × 2 × 7	有効 有効
		3日	-	+	+	(-)		
		5日	-	+	+	N.D.		
2	41	前	+	+	+	<i>S.epidermidis</i> 10 ²	1 × 2 × 5	無効 無効
		3日	+	+	+	(-)		
		5日	+	+	+	<i>S.epidermidis</i> 10 ³		
3	24	前	+	+	+	N.D.	1 × 2 × 5	無効 有効
		3日	+	+	+	(-)		
		5日	-	+	+	N.D.		
4	22	前	+	+	+	<i>S.epidermidis</i> 10 ²	1 × 2 × 7	無効 無効
		3日	-	+	+	N.D.		
		5日	-	+	+	N.D.		
5	33	前	+	+	+	<i>Corynebacterium SP.</i> 10 ³	1 × 2 × 3	無効 有効
		3日	+	+	+	N.D.		
		5日	-	+	+	(-)		
6	62	前	-	+	+	<i>E.coli</i> 10 ⁷ <i>P.morganii</i> 10 ³	1 × 2 × 7	
		3日	-	+	+	N.D.		
		5日	-	+	+	N.D.		
7	56	前	-	+	+	<i>E.coli</i> 10 ⁴ <i>Enterococci</i> 10 ⁴ <i>C.freurdii</i> 10 ² <i>Paeruginosa</i> 10 ⁴ <i>E.cloacae</i> 10 ³	0.5 × 3 × 8	
		3日	-	+	+	<i>S.epidermidis</i> 10 ³		
		5日	-	+	+	N.D.		
8	20	前	-	+	+	<i>S.epidermidis</i> 10 ³	1 × 2 × 5	
		3日	-	-	+	(-)		
		5日	-	-	-	N.D.		
9	37	前	-	+	+	<i>Corynebacterium SP.</i> 10 ³	1 × 2 × 5	
		3日	-	+	+	N.D.		
		5日	-	+	+	N.D.		
10	73	前	-	+	+	N.D.	1 × 2 × 5	
		3日	-	+	+	N.D.		
		5日	-	+	+	(-)		
11	29	前	-	+	+	<i>E.coli</i> 10 ⁴ <i>Paeruginosa</i> 10 ⁴ <i>Enterococci</i> 10 ⁶	1 × 2 × 10	
		3日	+	+	+	N.D.		
		5日	-	+	+	N.D.		

N.D. : Not determined

して日本化学療法学会標準法で行なった⁴⁾。

臨床症例と効果の判定

急性副睾丸炎及び急性前立腺炎の患者は、入院患者のみを対象とした。1982年、1983年内に東海大病学院に入院した患者である。投与は体重に応じて0.5~1gを、1日2回静注又は点滴内に混入して投与した。使

用前には皮内反応を行ない、陰性の症例のみに投与を行なった。

投与期間は5日間を原則とし、3日目及び5日目にその薬効を判定した。薬効の判定には、発熱、疼痛、腫脹を指標とする大川らの判定基準を用いた⁵⁾ (Table 1)。

Table 4. 急性前立腺炎

症例 No.	年	年齢	投与	発熱	疼痛	腫脹	細菌 菌 (コ md)	投与量 (g×回×日数)	判定
1	29	前	卅	十	卅	E. coli 10 ⁵	1 × 2 × 5	著効	
			3日	—	—	—			N.D.
			5日	—	—	—			N.D.
2	72	前	卅	卅	十	Enterococci 10 ⁵	1 × 2 × 5	著効	
			3日	—	—	—			(-)
			5日	—	—	—			N.D.
3	51	前	—	十	十	(-)	1 × 2 × 5		
			3日	—	—	—			N.D.
			5日	—	—	—			N.D.
4	51	前	—	—	—	N.D.	1 × 2 × 5		
			3日	—	—	—			(-)
			5日	—	—	—			N.D.

N.D.: Not determined

結 果

Fig. 1,2 にウサギについて得られた組織内濃度を示した。9羽のウサギの経時的屠殺及び採血で得た値の平均値のデータである。Table 2 にヒトの睪丸、副睪丸内濃度を示した。Table 3 には急性副睪丸炎への投与例、Table 4 には急性前立腺炎への投与例を一覧表にしてある。判定項の空欄になっている所は、今回使った判定方法では判定不能であった症例である。急性副睪丸炎では3日目には有効1例、無効4例と判定され、5日目では有効3例、無効2例になっている。急性前立腺炎では2例について判定され、ともに3日目も5日目も著効であった。合計15例に投与しているが、判定不能例を含めて、副作用を認めた症例はなかった。

考 察

Fig. 1,2 に示したごとく、ウサギについては1g one shot 静注投与で、副睪丸内にはかなりのCPZが移行している。これは約2.5kgのウサギのデータであるから、ヒトに単純換算すると25γ/g~5γ/gになり、十分な抗菌力を示すに足りる量と考えられる。また前立腺内の濃度も高く、常に血清内濃度を上回っているが、これは前立腺液そのものの本来有する抗菌力も含めてはかっている可能性があり、濃度推移の傾向だけを見るものと理解してほしい。精嚢には、早期に抗菌薬の濃度が上り、以後急速に下るのが一般のパターンである。

ウサギでは睪丸と副睪丸を比較すると副睪丸のほうに濃度が高かったが、Table 2 のごとくヒトでは2例とも、睪丸内濃度が血清とほぼ同じ程度に高くなっており、副睪丸よりも高い。これだけの濃度では造精能などへの影響も考えられ、今後の問題を残したといえ

る。ただし検体はいずれも老年者の睪丸であるから、ヒト睪丸一般について同じとはいいかねる。

ヒトの副睪丸内濃度は、一応原因菌のMICを上回ると考えられたので、臨床的に急性副睪丸炎と診断された11例に使用してみた(Table 3)。入院時に既に症状が幾分軽快している症例が多いため、判定可能なのは、そのうちの5例であった。空床待ちの間の下熱と、他院である程度治療されてからの来院が多かったためと考えられる。

3日目判定では有効1例、無効4例、5日目では有効3例、無効2例という成績はCMZと比較してよいものとは思われない⁷⁾。また判定不能例の中でも、症例10は全く変化なく、症例11は投与中に悪化しており、無効と判断してもよいような例と思われる。3日目に良化しているのは症例7、8のみであり、これらから考えて3日分の投与では十分ではなく、投与するなら5日以上であるが、5日分投与しても効果はCMZに及ばぬと考えられる⁷⁾

また急性前立腺炎については、4例中2例で判定できたが、いずれも3日目、5日目ともに著効であり、むしろ急性前立腺炎のほうに適応のある薬剤とも考えられる。

副睪丸と前立腺には、薬剤によって移行するものではないものがある⁶⁻⁸⁾。脂溶性のものが移行しやすいのだといわれている⁹⁾、セファロスポリン系薬剤も、ものによっては移行するらしく¹⁰⁾、臨床効果の良いものもある。現状では各薬剤について調べてみなければわからぬといえる。

CPZについては宮田¹¹⁾、福島¹²⁾らが、前立腺内への移行をヒトの手術材料について報告し、やはり移行量は十分と結論しており、臨床的には大川¹³⁾らが100%有効と報告しているが、われわれの成績は大川のものより低かった。

以上より、本剤は前立腺炎には有用だが、副睾丸炎についてはいささか不満な結果と結論された。

文 献

- 1) 上田 泰：Cefoperazone. Jap J Antibiotics **35** : 1104~1126, 1982
- 2) 岡田敬司・村上泰秀・青木清一・河村信夫・大越正秋：泌尿器科領域における Cefoperazone (T-1515) の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy **28** (S-6) : 681~690, 1982
- 3) 才川 勇・保田 隆・渡辺泰雄・滝 秀雄・松原信之・林 敏雄・松永清美・高田理恵子 Cefoperazone (T-1551) の吸収・分布および排泄について. Chemotherapy **28** (S-6) : 163~172, 1980
- 4) 中山一誠・秋枝洋三・水足裕子・坂尾啓子・西本章子・川口 広・石山俊次：新半合成セファロsporin系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) の抗菌力・吸収・排泄・代謝・臓器移行性および外科臨床応用について. Chemotherapy **28** (S-6) : 595~608, 1980
- 5) 大川光央・徳永周二・中嶋孝夫・元井 勇・平野章治・黒田恭一・神田静人・折戸松男・美川郁夫・庄田良中・池田彰良・南後千秋・岡所 明：複雑性尿路感染症および急性男性器感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) の臨床評価. Chemotherapy **31** (S-1) : 628~541, 1983
- 6) Winningham DG and Stamey TA: Diffusion of Sulfonamides from plasma into prostatic Fluid. J Urol **104** : 559~563, 1970
- 7) 河村信夫・長田恵弘・川嶋敏文・宮北英司・秦野直・原 三信：急性前立腺炎及び急性副睾丸炎に対する Cefmetazole の効果. Jap J Antibiotics **36** : 227~232, 1983
- 8) Stamey TA, Meares Jr EM and Winningham DG : Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol **103** : 187~194, 1970
- 9) 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
- 10) 長田恵弘・河村信夫：セフトチアムの体内分布について. Jap J Antibiotics **35** : 1045~1047, 1982
- 11) 宮田和豊・荒木 徹・松村陽右・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
- 12) 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 **28** : 87~93, 1983
- 13) 大川光央・池田彰良・折戸松男・菅田敏明・黒田恭一・美川郁夫・平野章治・中島慎一・江尻 進・奥村良二・小島 明・川口正一：尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy **28** (S-6) : 691~700, 1980

(1985年8月30日受付)