

Cefbuperazone (CBPZ) 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)
泉 博一・池田 滋・石橋 晃・小柴 健

A STUDY OF PROSTATIC TISSUE LEVELS
OF CEFBUPERAZONE

Hirokazu IZUMI, Shigeru IKEDA, Akira ISHIBASHI and Ken KOSHIBA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kitasato University
(Director: Prof. K. Koshiba)

The concentration of Cefbuperazone (CBPZ) were determined by bioassay in the serum and prostatic tissue of 36 patients with benign prostatic hypertrophy, who underwent transurethral resection. One gram of CBPZ was injected intravenously prior to surgery. Pharmacokinetic analysis was performed using the two or three compartment model theory. The maximum serum level of CBPZ was 82.2 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min after the start of CBPZ administration and biological half-life was 97.3 min. CBPZ concentration in prostatic tissue reached a maximum level of 26.3 $\mu\text{g/g}$ at 50 min following CBPZ administration. The prostatic tissue level was 28~40% of the serum level.

These results suggested that intravenous administration of CBPZ would be extremely effective against pathogenic bacteria, particularly *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* and *Bacteroides*, judging from its prostatic concentration.

Key words: Prostatic tissue, Cefbuperazone (CBPZ), Pharmacokinetics

細菌性前立腺炎および TUR-P 術後感染に対し、前立腺組織への組織内移行の程度は化学療法剤を選択する場合よく参考とされている。また現在までに、各種抗生抗菌剤を使用した前立腺への組織内移行の検討が多数報告されている。今回われわれは前立腺肥大症患者に対し、従来の Cephem 系薬剤に比べ、*Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* および *Bacteroides* などに対して強い抗菌力を示すとされている Cefbuperazone (CBPZ) を静注し、TUR-P により摘出した前立腺組織への移行性につき若干の検討を加えたので報告する。

対象ならびに方法

1985年7月より1986年3月までに北里大学泌尿器科において前立腺肥大症と診断され 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36例を対象とした。投与方法は CBPZ 1g を生食 20 ml にて溶解し、手術前の所定の時間に bolus 静注を行なった。検体摘出方法は全例 TUR-P

にて採取を行ないただちに凍結保存し、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行ない、血清分離後ただちに凍結保存した。測定方法は、*K. pneumoniae* ATCC10031 を検定菌として、bioassay 法を用いて測定した。血清中および前立腺組織について、各々 2-compartment model および 3-compartment model にあてはめ、実測値と計算値の残差二乗和が最小となる各パラメーターの値を simplex 法にて算出し、simulation curve を描出した。

結 果

CBPZ 投与36例の血清内および前立腺組織内濃度の測定結果を Table 1 に示した。投与後の経過時間は最短20分から最長 265 分に分布している。各症例の実測血清濃度は最大値 82.2 $\mu\text{g/ml}$ (30分)、最小値 6.24 $\mu\text{g/ml}$ (265分) であり、ほぼ時間とともに漸減傾向をみせた (Fig. 1)。

同時期に採取した前立腺の組織内濃度は最大値 26.3 $\mu\text{g/g}$ (50分)、最小値 3.60 $\mu\text{g/g}$ (160分) を示した

Table 1. The serum and prostatic tissue levels of CBPZ

No.	time(min.)	serum($\mu\text{g}/\text{ml}$)	prostatic tissue(mg/g)	P/S(%)
1	20	80.5	13.4	16.6
2	30	66.2	20.7	31.3
3	30	47.6	7.77	16.3
4	30	54.4	22.2	40.8
5	30	82.2	23.5	28.6
6	30	56.5	4.35	7.7
7	50	31.3	26.3	84.0
8	50	53.7	17.9	33.3
9	60	36.7	12.3	33.5
10	60	31.0	16.4	52.9
11	60	60.1	11.1	18.5
12	90	29.8	7.8	26.2
13	100	20.5		
14	100	22.4	12.7	56.7
15	120	27.3	7.74	28.4
16	120	33.2	6.39	19.2
17	120	17.2	13.5	78.5
18	125	36.4	4.92	13.5
19	125	34.6	5.37	15.5
20	130	25.4	7.94	31.3
21	135	13.1	6.86	52.4
22	140		8.12	
23	150		12.8	
24	155	11.8	9.36	79.3
25	160	16.9	3.60	21.3
26	165	18.2		
27	165	16.8	5.39	52.1
28	165	15.1		
29	165	24.3	4.38	18.0
30	170	21.8	7.26	33.3
31	170	18.7		
32	170		10.4	
33	175	14.8		
34	180		3.89	
35	185	20.2		
36	265	6.24		

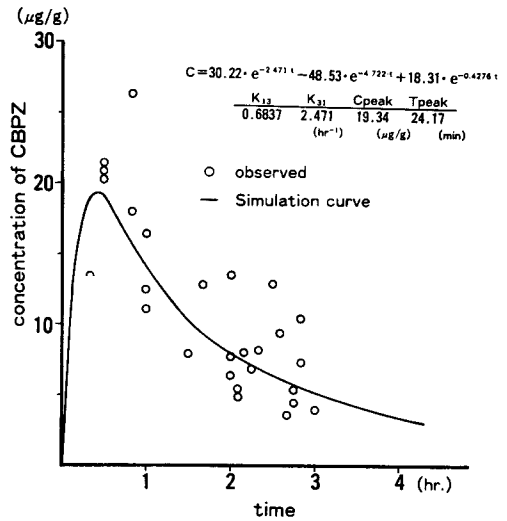


Fig. 2. Prostatic tissue levels of CBPZ

(Vd) は 4.662 l であった。また血清中濃度は投与 20 分後に 80.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 値を示し、以後経時的に漸減し投与 4 時間後に 9.89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示した。最大前立腺組織内濃度は 24.2 分で 19.34 $\mu\text{g}/\text{g}$ の最高値を示した後、漸減し 4 時間後に 3.31 $\mu\text{g}/\text{g}$ となるカーブを示した。

前立腺組織内濃度対血清比は前立腺組織内濃度のピーク時で 27.7%，その後の時間帯で約 34~38% を示した (Table 2)。

Table 2. Prostatic tissue/serum

Time (min)	24	60	120	180
P/S (%)	27.7	37.9	34.4	33.6

考 察

CBPZ は β -lactamase に安定であり、その抗菌力はグラム陽性およびグラム陰性菌に広くスペクトラムを有する。特に Cefmetazole (CMZ), Cefoxitin (CFX) などに比べて *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia*, *Citrobacter freundii* などのグラム陰性菌により優れた抗菌力を示すと伝えられている¹⁾。また血中半減期は CMZ よりやや長めで、尿中回収率は 70~75% と高値を示し、すでに尿路感染症に高い有効性が確認されている^{2,3)}。

今回われわれは CBPZ の前立腺組織内濃度を測定し検討を加えた。われわれの検討では、前立腺組織内濃度は 1 g 静注後 24 分で最高値を示し 19.34 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。P/S 比は実測値で 0.16~0.84, simulation

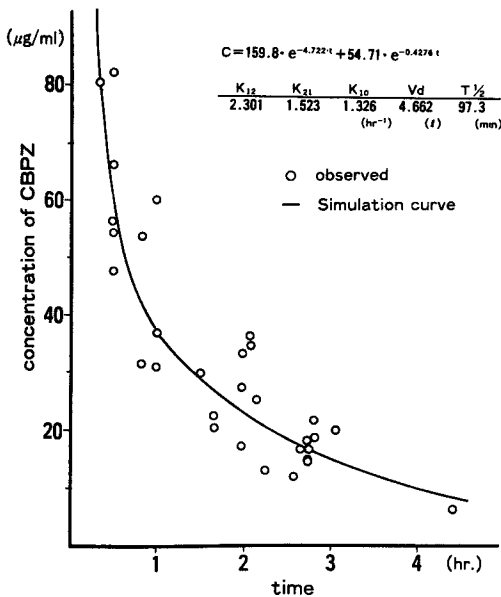


Fig. 1. Serum levels of CBPZ

(Fig. 2).

本剤の血清中濃度および前立腺組織内濃度の推移に関し、2-compartment model および 3-compartment model を使用して薬動学的解析を試みた。血清中濃度の半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 97.3 分、分布容量

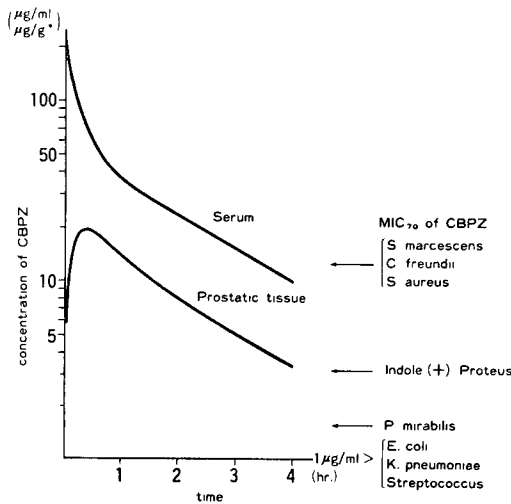


Fig. 3. Antibiotic activities and serum and prostatic levels of CBPZ

curve では前立腺組織内濃度のピーク時で0.277, その後の時間帯では約0.34~0.38を示した. 他のセフェム系抗生剤では cefoperazone (CPZ) 0.25~0.35⁴⁾, latamoxef (LMOX) 0.26~0.9⁵⁾, cefazolin (CEZ) 0.40~0.50⁶⁾, cefotiam (CTM) 0.39~0.68⁷⁾, ceftizoxime (CZX) 0.35~0.97⁸⁾ と報告されている. 採取方法の違いもあり一概に比較はできないが, CBPZ はこれらの薬剤のなかで中位の移行を示すといえよう. 前立腺炎の起炎菌について, Meares ら⁹⁾ は約80%が *E. coli* で, 残りは *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* であったと報告している. 一方 Drach¹⁰⁾ は, *S. epidermidis* が37%, α -*Streptococcus* が21%とグラム陽性菌が過半数を占め, *E. coli* は8%にすぎないと述べている. これら様々な報告はグラム陰性菌からグラム陰性菌も含めて多岐にわたっている¹¹⁾.

そこで CBPZ の抗菌力をみると, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus*, *Indole(+)* *Proteus*, *S. marcescens*, *S. aureus* などの臨床分離菌株に対する70%増殖阻止濃度 (MIC₇₀) と前立腺組織内濃度を比較すると (Fig. 3), *P. aeruginosa* などを除けば, ほとんどの菌種において有効濃度を上回り, 細菌性前立腺炎に対しては十分な治療効果が期待できるものと思われた.

結 語

1) TUR-P 術前患者の36名に対し, CBPZ 1g を one shot 静注後, 摘出した前立腺組織内濃度, 血清

中濃度を測定した.

2) CBPZ 1g 静注後の血清中濃度は投与20分後に 80.56 µg/ml の値を示し, 以後経時的に漸減し投与4時間後に 9.89 µg/ml の値を示した.

3) 前立腺組織内濃度は T_{max} 24.2分, C_{max} 19.34 µg/g の最高濃度を示した後, 漸減して投与後4時間に 3.13 µg/g となるカーブを示した.

4) 血清中濃度・前立腺組織内濃度を CBPZ の MIC と比較すると, *P. aeruginosa* を除けば, ほとんどの菌種において有効濃度を上回り, TUR-P 術前投与に, また前立腺炎症性疾患において CBPZ は有効であると思われる.

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1982 抄録集, 1981
- 2) 岡田敬司・河村信夫・大越正秋・村上泰秀・木下英親・川嶋敬文・白水 幹: 泌尿器科領域における T-1982 の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 30 (S-3): 797~746, 1982
- 3) 鈴木恵三・多出頼男・藤田民夫・浅野晴好・小川忠: T-1982 の泌尿器科領域感染症に対する臨床的評価. *Chemotherapy* 30 (S-3): 747~757, 1982
- 4) 宮田和豊・荒木 徹・松村陽右・石戸則孝・棚橋豊子・高木 均・平き 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) 中野修道・伊勢和久・清水文人: Latamoxef (LMOX) の前立腺組織内移行の検討. *西日泌尿* 46: 23~26, 1984
- 6) 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
- 7) 金子茂男・秋山隆弘・栗田 孝 Cefotiam (CTM) の前立腺組織への移行について. *西日泌尿* 46: 711~714, 1984
- 8) 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への移行について. *泌尿紀要* 27: 149~155, 1981
- 9) Meares EM and Stamey TA: The diagnosis and management of bacterial prostatitis. *Br J Urol* 44: 175~179, 1972
- 10) Drach GW: Problems in diagnosis and management of bacterial prostatitis: Gram-negative, gram-positive and mixed infections. *J Urol* 111: 630~636, 1974

(1987年2月6日迅速掲載受付)