

Cefbuperazone (CBPZ) の前立腺組織内 移行に関する検討

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 八竹 直教授)

藤井 敬三, 新堀 大介, 岡村 廉晴

橋本 博, 徳中 荘平, 八竹 直

富良野協会病院泌尿器科 (科長 : 小山内裕昭)

小山内 裕 昭

STUDY OF THE PROSTATIC TISSUE CEFBUPERAZONE (CBPZ) LEVEL

Hiromitsu FUJII, Daisuke NIBORI, Kiyoharu OKAMURA,
Hiroshi HASHIMOTO, Sohei TOKUNAKA and Sunao YACHIKU

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

Hiroaki OSANAI

*From the Department of Urology, Furano Kyoukai Hospital
(Chief: H. Osanai)*

The concentration of Cefbuperazone (CBPZ) was determined in the prostatic tissue and serum of 23 patients with benign prostatic hypertrophy. One or 2 of CBPZ was injected intravenously prior to transurethral prostatectomy. The mean CBPZ level in prostatic tissue and tissue/serum ratio at 1 hour was $17.4 \pm 7.2 \mu\text{g/g}$ ($28.9 \pm 9.1\%$) in 10 patients administered 1 g of CBPZ, and $34.7 \pm 10.2 \mu\text{g/g}$ ($35.7 \pm 13.2\%$) in 13 patients administered 2 g of CBPZ. Serum and prostatic tissue CBPZ levels responded satisfactorily to the dose of CBPZ. Weights of resected prostatic tissue were not correlated to the tissue CBPZ level.

Judging from the inhibitory concentration of CBPZ (minimum inhibitory concentration 80), the prostatic tissue CBPZ level was sufficient against pathogenic bacteria, particularly *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* for a relatively long time. For this reason CBPZ is a very useful drug for treatment of bacterial prostatitis and postoperative infection of prostate.

Key words: Cefbuperazone, Prostatic tissue level

緒 言

臓器感染症の治療にあたっては、使用する薬剤の抗菌力とともに、標的組織への移行状態を評価しておくことが重要である。最近前立腺についても、種々の薬剤の組織内移行に関する報告がなされてきている¹⁻⁹⁾。

今回われわれは、セファマイシン系注射用抗生剤である cefbuperazone (以下 CBPZ と略) の細菌性前立腺炎、前立腺手術後の感染予防に対する有効性を調べる目的で、CBPZ 1 g, 2 g 投与時の前立腺組織内濃度について検討したのでその成績を報告する。

対象および方法

1985年10月より1986年7月までの期間に、旭川医科大学泌尿器科および富良野協会病院泌尿器科にて経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) をうけた前立腺肥大症患者23例を対象としたが、年齢は53歳から79歳で、平均69.3歳であり、体重は50 kg から 68 kg で、平均58.5 kg であった。また、切除前立腺重量は4 g から 87 g で平均 21.7 g であった。全例生化学検査上、肝腎機能に異常を認めなかった。

対象症例23例を無作為に、CBPZ 1 g 投与群10例、2 g 投与群13例の2群にわけ、CBPZ 1 g または 2 g を生理食塩水 20 ml に溶解して one shot 静注し、

投与1時間後に血清および前立腺組織を採取した。血液は点滴のつながっていない上肢静脈より約5 ml 採取し血清分離し、前立腺組織はTUR-Pにより約1 gを採取して、ガーゼで附着した血液などを拭いた後、いずれも濃度測定まで -20°C 以下に凍結保存した。検体のCBPZ濃度の測定は、*K. pneumoniae* ATCC 10031を検定菌とした、薄層ペーパーディスク法によるbioassay法によって行った。

成 績

CBPZ静注1時間後の血清中濃度は1 g投与群では、 $61.3 \pm 17.1 \mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ S.D.), 2 g投与群では、 $100.5 \pm 21.0 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1)。前立腺組織内濃度は1 g投与群で $17.4 \pm 7.2 \mu\text{g/g}$ 、2 g投与群で $34.7 \pm 10.2 \mu\text{g/g}$ であった (Fig. 2)。血清中濃度、

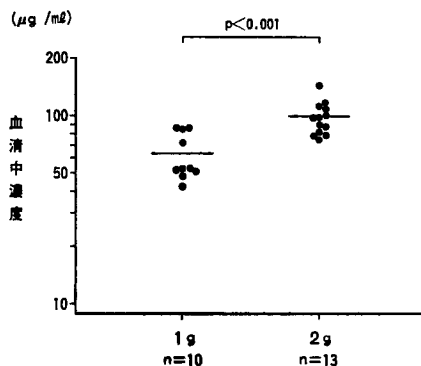


Fig. 1. CBPZ 投与量別の血清中濃度

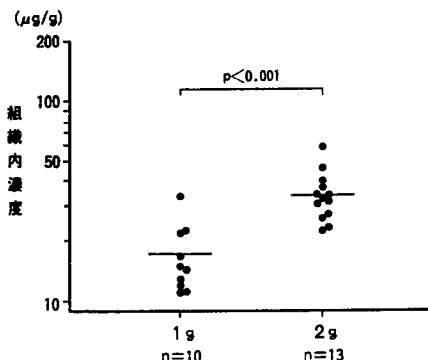


Fig. 2. CBPZ 投与量別の前立腺組織内濃度

前立腺組織内濃度いずれも、2 g投与群が1 g投与群の約2倍の値を示し、有意差を認めた ($p < 0.001$)。各群の前立腺組織内濃度と血清中濃度の比 (T/S ratio) をもとめると1 g投与群で、 $28.9 \pm 9.1\%$ (mean $\pm$ S.D.), 2 g投与群で、 $35.7 \pm 13.2\%$ で、2 g投与群でやや高い傾向を認めたが、両者間に有意差を認めな

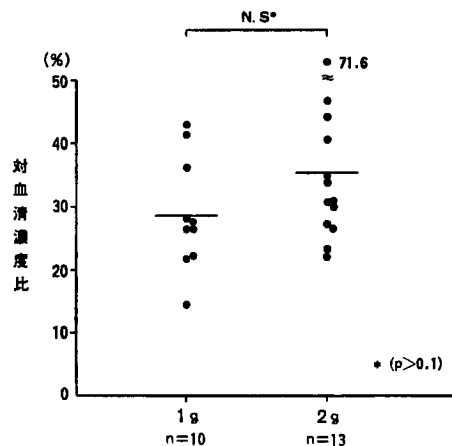


Fig. 3. CBPZ 投与量別の対血清濃度比 (T/S ratio)

った ($p > 0.1$) (Fig. 3)。

各群の前立腺切除重量と前立腺組織内濃度の関係について検討したが、いずれも相関を認めなかった ($P > 0.1$) (Fig. 4)。

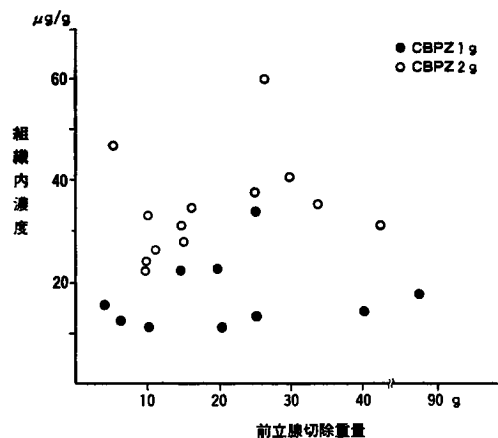


Fig. 4. 前立腺切除重量と前立腺組織内濃度

考 察

細菌性前立腺炎、TUR-P術後の前立腺床炎など前立腺の感染性疾患に対する化学療法においては、他の臓器感染症と同様に起炎菌に対して強い抗菌力を持ち、かつ前立腺組織への移行が十分な薬剤の選択が必要となる。Stamey ら¹⁰⁾は、化学療法剤の前立腺液への移行性について、イヌを用いた実験的研究により1) 脂溶性であること、2) 塩基性であること、3) 高い解離定数を有すること、4) 蛋白結合率が低いことなどの条件を満たす薬剤が、前立腺液への移行が良好であるとしている。セファロsporin系の薬剤はこれ

らの条件を満たさないため、前立腺液への移行は不良と思われる。しかし臨床面では、細菌性前立腺炎に対しセファロスポリン系薬剤が使用され著効を示すことをしばしば経験する¹¹⁾のも事実である。細菌性前立腺炎の炎症の場合は前立腺小胞の上皮細胞、あるいは前立腺液中にのみ局在しているわけではなく、その多くは間質にも存在すると推測されており¹²⁾、最近では化学療法剤の前立腺への移行については、前立腺液だけでなく前立腺組織への移行性についても考慮したうえで、適切な化学療法剤の選択がなされるべきとの考え方が中心となってきている。今回の検討対象となった注射用セフマイシン系薬剤である CBPZ も、その性質からすると、Stamey の条件を十分満たさないため、前立腺液への移行は期待できないが¹²⁾、前立腺組織内への取り込みについてはいまだ検討が不十分であるため、われわれは CBPZ の 1g, 2g 投与時の前立腺組織内への移行と dose response について検討を加えてみた。

本邦では化学療法剤の前立腺組織内移行を検討する場合には、容易に充分量の組織が得られるという理由もあり、手術によって得られた前立腺肥大症患者の腺腫の組織内濃度が測定されることが多い。福島ら²⁾、吉田ら³⁾は CPZ 投与時の、被膜内濃度と腺腫内濃度を測定し、腺腫より被膜への移行度がやや高かったと報告している。したがって前立腺腺腫内への薬剤移行を調べることは、正常前立腺組織への薬剤移行を知る一応の目安になるものと思われる。そこでわれわれも、前立腺肥大症患者の TUR-P によって得られた腺腫によって、CBPZ の前立腺組織内移行を調べることとした。われわれの検討では、本剤の前立腺組織内濃度は 1g 投与後 1 時間で、平均 17.4 µg/g、2g 投与で 34.7 µg/g であった。

CBPZ の体内動態の dose response に関しては血清中濃度、尿¹³⁾、胆汁中濃度¹⁴⁾などでは検討されているが、前立腺組織についての報告はほとんどない。われわれの dose response に関する検討では、薬動力学的解析は行っておらず、単純に 1g, 2g 投与 1 時間後の前立腺組織内濃度を比較したにすぎないがその成績では 1g 投与群と 2g 投与群の間に有意差を認め、CBPZ は前立腺組織についても良好な dose response を示したと考えられた。

続いて CBPZ 1g 投与 1 時間後の成績について同様に検討している赤沢ら⁴⁾のデータとの比較を行った (Table 1)。われわれの TUR-P による 10 例の血清中濃度、前立腺組織内濃度の平均値は、いずれも赤沢らの恥骨上式前立腺摘出術による、4 例の平均値より

Table 1. CBPZ 1g 投与時の血清および前立腺組織内濃度 (投与 1 時間後)

報告者	症例数	術式	血清中濃度 (µg/ml)	組織内濃度 (µg/g)	対血清比 (%)
赤沢ら ⁴⁾	4	恥骨上式	52.4±4.9	15.7±3.9	30.0±6.0
自験例	10	TUR-P	61.3±17.1	17.4±7.2	28.9±9.1

(mean±S.D.)

やや高値であったが、対血清中濃度比については、ほぼ同等の値を示した。TUR-P による前立腺組織採取の場合、1) 電気凝固による薬剤への影響、2) 灌流液または震盪操作による薬剤の拡散、3) 細片化による組織液の漏出などの問題があり、開放性手術による組織採取に比べ、組織内濃度や対血清濃度比の値が不正確になりやすいとの説¹⁵⁾がある一方、手術法の違いによりこれらの値に有意差を認めなかったとの報告^{3,6)}もあり意見の分かれるところである。組織採取方法の違いによる、組織内濃度に対する影響について、CBPZ による検討は、現在のところ症例数が少ないため、明確な結論を出すのは困難であり、今後多症例にわたる検討が必要と思われる。

三品ら⁷⁾は、経直腸の超音波断層法による推定前立腺重量が大きいもののほど、組織内移行度が低下したと報告しているが、最近の摘出前立腺重量と組織内濃度についての他の報告^{2,8,9)}をみると、特に一定の傾向は認めないとの意見が多く、われわれの結果も同様であった。

細菌性前立腺炎の起炎菌については、グラム陰性桿菌が大半で *E. coli* がもっとも多く *K. pneumoniae* や *P. mirabilis* が次いで多いと言われている¹⁶⁾。また前立腺術後の感染症の原因菌も、グラム陰性桿菌がほとんどとされている¹⁷⁾。今回われわれが測定した、CBPZ の前立腺組織内濃度を CBPZ の新薬シンポジウムで報告された¹⁸⁾臨床分離株に対する MIC 80 と比較してみた (Fig. 5)。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* と *S. faecalis* を除く *Streptococcus* sp. における MIC 80 は、1.56 µg/ml 以下にあり、CBPZ 1g 投与でも十分に阻止し得る有効濃度が得られる。一方、*Serratia*、*Citrobacter*、*Enterobacter* などの MIC 80 は 12.5 µg/ml にあり、1g 投与では、これをわずかに上回る濃度であり、2g 投与が必要であると思われる。われわれは CBPZ 静注 1 時間後の前立腺組織内濃度についてしか検討しなかったが、赤沢ら⁴⁾の検討では、CBPZ 1g 投与でも前立腺組織内濃度 8.8 µg/g が、4 時間以上維持されたとしている。したがって CBPZ は前立腺組織内に、かなり長時間にわた

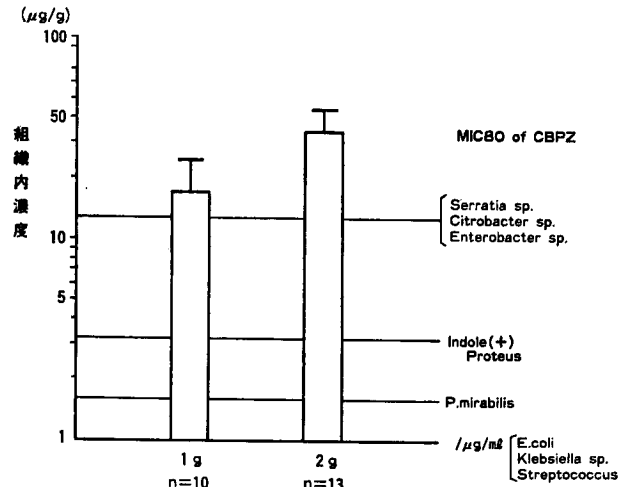


Fig. 5. 臨床分離株に対する CBPZ の MIC 80 と前立腺組織内濃度

って有効濃度が維持されると思われ、本剤は適切な投与量の選択を行うことにより、グラム陰性桿菌が起炎菌である大半の細菌性前立腺炎や、TUR-P 前後の感染症や感染予防に十分な治療効果および予防効果が期待できるものと思われた。

結 語

TUR-P によって治療を行った前立腺肥大症患者23例に対して、CBPZ 1g または 2g を静注し、1 時間後の血清、前立腺組織内濃度について検討した。

1) CBPZ 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。

2) 切除前立腺重量と前立腺組織内濃度には、有意な相関関係はなかった。

3) 前立腺組織内濃度と臨床分離株に対する CBPZ の MIC 80 との比較により、グラム陰性桿菌が起炎菌である大半の細菌性前立腺炎や、前立腺肥大症術後などに治療効果が十分期待できるものと思われた。

本論文の要旨は、第35回日本化学療法学会総会で発表した。

文 献

- 1) 光畑直喜, 宮田和豊, 尾崎雄治郎, 松村陽右, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一, 片山泰弘: Cephapirin の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 45: 481-485, 1983
- 2) 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
- 3) 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: Cefoperazone (CPZ) 大量投与による前立腺組織内移行について. 泌尿紀要 31: 871-874, 1985
- 4) 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
- 5) 高尾雅也, 松崎章二, 青 輝昭, 長倉和彦, 藤岡俊夫, 畠 亮, 中村 宏, 早川正道: Latamoxef sodium (LMOX) の前立腺組織内濃度. 泌尿紀要 31: 539-543, 1985
- 6) 勝見哲郎, 村山和夫: Latamoxef の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討. 西日泌尿 47: 963-967, 1985
- 7) 三品輝男, 渡辺 決, 大江 宏, 都田慶一, 荒木博孝, 藤原文光, 小林徳郎, 田中重喜, 近藤和秀, 前川幹雄: Carbenicillin (Gripenin) 5g 急速点滴時の血中および前立腺組織内濃度. Chemotherapy 27: 180, 1979
- 8) 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: Cefizoxime (CZX) の血清および前立腺組織への移行について. 泌尿紀要 31: 1855-1859, 1985
- 9) 中田康信, 水永光博, 森川 満, 小山内裕昭, 藤沢 真, 稲田文衛, 八竹 直: Latamoxef の前立腺および膀胱粘膜組織移行に関する検討. 泌尿紀要 33: 289-293, 1987
- 10) 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
- 11) Schwarz H: Prostatitis. In Prostatic disease, edited by Marberger H et al. Progress in clinical and biological research, Volume 6, 365-381, Alan R. Liss, Inc. New York, 1976
- 12) 鈴木恵三, 名出頼男, 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
- 13) 中川圭一, 渡辺健太郎, 中沢浩亮, 小山 優, 伊藤勝仁, 山本敬, 飯島福生, 横沢光博: T-1982 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* **30**(S)3: 467-483, 1982
- 14) 谷村 弘, 小林展章, 三木毅一郎, 吉田圭介, 斎藤 徹, 黄 文芳, 関谷 司, 日笠頼則, 大谷淑郎, 鈴木和義: 胆道感染症の化学療法 (XVI) "T-1982 の胆汁中移行と胆汁中における安定性" *Chemotherapy* **30**(S)3: 175-189, 1982
- 15) 川嶋敏文, 宮北英司, 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: 前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす手術操作の影響について. *泌尿紀要* **31**: 1657-1660, 1985
- 16) Meares EM Jr and Stamey TA: The diagnosis and management of bacterial prostatitis. *Brit J Urol* **44**: 175-179, 1972
- 17) Genster HG and Madsen PO: Urinary tract infections following transurethral prostatectomy: with special reference to the use of antimicrobials. *J Urol* **104**: 163-168, 1970
- 18) 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 1982
- (1987年4月17日受付)