

前立腺肥大症症例に対する Astromicin 投与後の前立腺組織内および血清中濃度について

仙台社会保険病院泌尿器科TUR部門（部長：森田昌良）

森田昌良, 蓮田精之

ASTROMICIN SULFATE CONCENTRATION IN HUMAN PROSTATIC TISSUE AFTER AN INTRAMUSCULAR INJECTION

Masayoshi MORITA, and Akiyuki HASUDA

*From the Department of TUR; One of the Parts of Urology, Sendai Social Insurance Hospital
(Chief: Dr. M. Morita)*

The present study was undertaken to evaluate the penetration of astromicin sulfate into prostatic tissue. Twenty eight patients with benign prostatic hypertrophy entered the study. Astromicin sulfate was administered as an intramuscular injection in a dose of 200 mg one hour preoperatively. Blood samples were taken simultaneously with the tissue sampling at the transurethral resection of the prostate. The mean concentration of astromicin sulfate in prostatic tissue was $3.79 \pm 1.01 \mu\text{g/g}$ and that in serum was $10.25 \pm 2.70 \mu\text{g/ml}$.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1865-1868, 1988)

Key words: Astromicin sulfate, Prostatic tissue level

緒 言

最近各種抗菌剤および抗生物質投与後、前立腺および血清内の濃度がどの程度上昇するかということが問題になってきている¹⁻¹⁵⁾。

われわれは astromicin sulfate（以下 ASTM と略す）200 mg 筋注後1時間における前立腺および血清内濃度を、前立腺肥大症患者に対する TUR-P の際に測定し、いささかの知見を得たので報告する。

対象および方法

1987年6月と7月の2ヵ月間に、当院において経尿道的手術を受けた症例は47例であるが、これら症例のうち血液化学検査上、肝および腎機能に臨床床上特に障害が認められなかった前立腺肥大症症例28例を対象として測定した（Table 1）。

ASTM 200 mg を筋注後1時間にて、TUR-P にて前立腺組織約1gと血液約5mlを採取し血清分離後これらをただちに凍結保存した。

なお、前立腺組織採取にあたっては、条件をなるべく同一のものとするため、組織採取までは一人の術者が行った。

測 定 方 法

常法に従い、*S. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として、薄層カップ法を用いて測定した。

結 果

今回測定した28例の年齢、体重、血清および前立腺組織内での ASTM 濃度を一括して表示した（Table 1）。

1) 血清濃度は $6.33 \sim 18.7 \mu\text{g/ml}$ で、平均 $10.25 \pm 2.70 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) 前立腺組織内濃度は $5.24 \sim 6.28 \mu\text{g/g}$ で、平均 $3.79 \pm 1.01 \mu\text{g/g}$ であった。

3) 血清濃度 (x) と前立腺組織内濃度 (y) との比較では、Fig. 1 に示すとき関連が認められ、この直線は $y = 0.101x + 2.76$ と表わされる。

考 察

ASTM は Fig. 2 に示すユニークな化学構造を持つ新しい aminoglycoside 系抗生物質である。本剤は gentamicin を含む多剤耐性菌の *S. aureus* およびグラム陰性菌に対して抗菌力を示すことと、他の

Table 1. 血清および前立腺組織内の ASTM 濃度

症 例	年 令	体 重 (kg)	血 清 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	前立腺組織内濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1. E. K.	60	66.2	8.45	2.57
2. K. S.	74	47	13.6	3.41
3. Y. S.	78	60.5	7.13	6.28
4. S. A.	70	53	10.6	4.20
5. T. T.	66	50.2	8.24	2.91
6. K. U.	71	60.5	11.6	4.27
7. K. S.	75	75	9.9	3.85
8. T. I.	77	52	10.9	4.15
9. M. K.	55	65.5	7.87	2.66
10. S. A.	63	56	8.1	3.80
11. T. W.	70	55.4	10.9	4.71
12. Y. O.	55	62	10.8	3.56
13. K. T.	69	82.5	6.33	5.08
14. C. S.	65	60	18.7	5.82
15. S. S.	64	59	9.59	4.57
16. A. H.	77	61	7.40	2.83
17. S. S.	76	66.5	7.23	3.03
18. T. A.	76	56	9.15	2.83
19. N. M.	76	68.5	9.99	3.56
20. T. T.	66	79.2	6.95	3.88
21. K. H.	70	58.6	12.3	3.00
22. T. F.	77	56	11.9	3.56
23. T. S.	70	62	12.0	3.15
24. B. W.	80	71	12.0	5.10
25. K. I.	72	50	14.4	4.77
26. T. I.	78	59	9.67	3.62
27. T. S.	67	42	12.5	2.74
28. T. K.	75	57	8.79	2.24
平 均	70.4	60.4	10.25 $\pm$ 2.70	3.79 $\pm$ 1.01

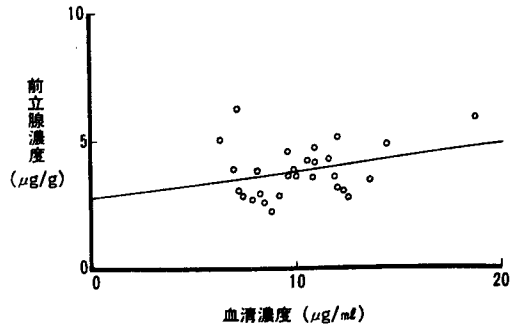
直線は $y=0.101x+2.76$

Fig. 1. 血清濃度と前立腺組織内濃度との相関

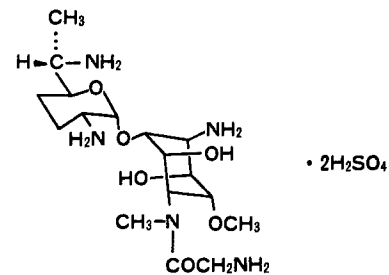
 $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_8 \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$ (M.W. 601.64)

Fig. 2. ASTM の化学構造式

Table 2. 各種薬剤の前立腺組織内濃度と血清濃度

薬 剤	血 清 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	前立腺組織内濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	文 献
Astomicin	10.25 $\pm$ 2.70	3.79 $\pm$ 1.01	本文中
Enoxacin	1.78 $\pm$ 0.586	2.51 $\pm$ 0.725	森田ら ¹⁾
Enoxacin	4.87 $\pm$ 1.39	5.81 $\pm$ 2.95	安本ら ²⁾
Enoxacin	2.4 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 1.2	RANNIKKOら ³⁾
Cefotetan		26.6 $\sim$ 48.8 (38.0 $\pm$ 9.1) *	藤村ら ⁴⁾
Ceftizoxime	10.2 $\sim$ 59.6 (35.6 $\pm$ 13.8) *	3.6 $\sim$ 38.8 (15.7 $\pm$ 7.5) *	池田ら ⁵⁾
Cefoperazone	34 $\sim$ 178 (77.9 $\pm$ 36.7) *	2.6 $\sim$ 28.8 (11.8 $\pm$ 7.0) *	池田ら ⁵⁾
Cefotaxime	3.6 $\sim$ 30 (14.7 $\pm$ 7.8) *	1.4 $\sim$ 12.5 (6.3 $\pm$ 3.7) *	池田ら ⁵⁾

(*) は報告論文中的数据を本院で統計処理した

aminoglycoside 系抗生物質に比し聴力、前庭迷路機能への毒性が低い⁶⁾ という特性を持っている。

ASTM の女性骨盤内性器組織内濃度に関しては張ら⁷⁾ が報告している。また腎・膀胱および前立腺組織内濃度に関しては、藤本ら⁸⁾ が報告している。しかしこれらの報告では症例数が比較的に少ないため、われわれは TUR-P にて採取した前立腺肥大症患者28例の

本剤の前立腺組織内濃度と血清濃度とを測定し、森田ら¹⁾、安本ら²⁾、Rannikko ら³⁾、藤村ら⁴⁾ および池田ら⁵⁾ の測定した各種薬剤の前立腺組織内濃度と比較し検討してみた (Table 2)。勿論これら薬剤の投与方法、投与量および前立腺組織採取時間などには、それぞれ大きな相異があるため、単純に前立腺組織内への ASTM の移行性の優劣はつけがたいと考えられたが、

Table 3. ASTM の各種病原菌に対する MIC

グラム陽性菌	MIC($\mu\text{g/ml}$)	グラム陰性菌	MIC($\mu\text{g/ml}$)
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	0.78	<i>Escherichia coli</i> NIH-JC-2	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.78	<i>Escherichia coli</i> NIH	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	<i>Escherichia coli</i> GN 2411-5	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Newman	0.78	<i>Escherichia coli</i> Juhl	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	1.56	<i>Salmonella thyphimurium</i> E-9	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78	<i>Salmonella paratyphi</i> A	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S23	12.5	<i>Salmonella enteritidis</i> G14	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	6.25	<i>Shigella dysenteriae</i> EW3	0.78
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 10541	25	<i>Shigella flexneri</i> 2a	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	6.25	<i>Shigella boydii</i> EW-30	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	3.13	<i>Shigella sonnei</i> ATCC 9290	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	12.5	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 8045	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.78	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	3.13
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3.13	<i>Serratia marcescens</i> UCLA 1484	1.56
		<i>Serratia marcescens</i> 1584	0.2
		<i>Serratia marcescens</i> T-26	1.56
		<i>Serratia marcescens</i> T-55	1.56
		<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6897	1.56
		<i>Proteus vulgaris</i> JJ	1.56
		<i>Proteus mirabilis</i> 1287	6.25
		<i>Proteus morganii</i> KY4298	3.13
		<i>Proteus rettgeri</i> KY4288	0.39
		<i>Proteus inconstans</i> F442	3.13
		<i>Proteus inconstans</i> F438	12.5
		<i>Proteus inconstans</i> F444	3.13
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> #1	6.25
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	25
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	25

(10⁶ cells/ml)

前立腺組織内濃度についてみると, ASTM とほぼ近いデータを示したものが経口投与剤の enoxacin¹⁻³⁾であったが, 静脈内投与の cefotetan⁴⁾, ceftizoxime⁵⁾などは大きなバラツキはあるものの前立腺組織内濃度は筋注した ASTM よりも高い傾向にあると考えられた。

ASTM の血清濃度 (x) と前立腺組織内濃度 (y) との比較では, Fig. 1 に示すとき $y=0.101x+2.76$ の直線に示すとき関係が認められ, これは血清濃度が高い症例ほど前立腺組織内濃度も多少上昇することを示していると考えられた。

ついで, 山下⁹⁾ (Table 3) により報告されている ASTM の各種病原菌に対する MIC と, 前立腺組織内濃度とを比較すると, グラム陽性菌では, *Streptococcus pneumoniae* I, III や *Streptococcus pyogenes* S23 などを除いて, その他の菌の MIC をほとんど上まわっていた。またグラム陰性菌に対しては, 2~3 の例外的な菌を除いて, 大多数の菌の MIC を上まわっていた。したがって ASTM 200 mg 筋注後 1 時間で, 前立腺組織内濃度は, グラム陽性菌および陰性菌の大部分に対して効果的であることを示唆していると考えられた。

結 語

ASTM 200 mg 筋注後の前立腺組織内濃度を前立腺肥大症患者にて測定した結果, $3.79 \pm 1.01 \mu\text{g/g}$ の

組織内濃度が得られた。

この濃度は経口投与剤である enoxacin の前立腺組織内濃度とほぼ匹敵するものと考えられた。

またグラム陽性菌および陰性菌の大部分の MIC を上まわる前立腺組織内濃度が得られたことより, これらの菌による急性前立腺炎に対する有効性を示唆していると考えられた。

文 献

- 1) 森田昌良, 加藤正和, 久慈了, 蓮田精之: エノキサシン 3 日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. 泌尿紀要 34: 1393-1296, 1988
- 2) 安本亮二, 小早川等, 浅川正純: エノキサシンの前立腺組織移行について. 泌尿紀要 32: 1471-1473, 1986
- 3) Rannikko S and Malborg AS: Enoxacin concentration in human prostatic tissue after oral administration. Recent advance in chemotherapy. Antimicrobial section 2, Univ Tokyo Press: 1737-1738, 1985
- 4) 藤村宣夫, 湯浅誠, 湯浅健司, 田中敏博, 黒川一男: 泌尿器科領域における Cefotetan (YM 09330) の基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy Vol. 30, S-1: 733-740, 1982
- 5) 池田滋, 石橋晃, 小柴健: Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討. 泌尿紀要 30: 1136-1142, 1984
- 6) Saito A, Ueda Y and Akiyoshi M: Experimental studies on the ototoxicity and nephro-

- toxicity of fortimicin A. Current chemotherapy and infectious disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC, 401-403, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1980
- 7) 張 南蕺, 福永完吾, 国井勝昭: 産婦人科領域における KW-1070 (Fortimicin) に関する研究. *Chemotherapy* **29** (S-2): 668-676, 1981
- 8) 藤本佳則, 前田真一, 坂 義人, 河田幸道, 西浦常雄: KW-1070 の体内動態および臨床効果. *Chemotherapy* **29** (S-2): 544-551, 1981
- 9) 山下錦也, 岡地 諒, 佐藤 清: Astromicin の静脈内投与によるマウス実験感染症に対する治療効果. *Progress in Medicine* **7**: 2646-2650, 1987
- (1988年3月18日迅速掲載受付)