

サンセファール® (cefpiramide) の前立腺 および膀胱壁移行に関する検討

静岡赤十字病院泌尿器科 (部長 : 置塩則彦)

置塩 則彦, 米津 昌宏, 花井 俊典

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 名出頼男教授)

石黒 幸一, 柳岡 正範, 名出 頼男

CLINICAL STUDIES ON SUNCEFAL® (CEFPIRAMIDE) CONCENTRATION IN PROSTATIC TISSUE AND BLADDER WALL

Norihiko OKISHIO, Masahiro YONEZU and Shunsuke HANAI

From the Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

(Chief: Dr. N. Okishio)

Koichi ISHIGURO, Masanori YANAOKA and Yorio NAIDE

From the Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen University

(Director: Prof. Y. Naide)

The cefpiramide (CPM) concentration in prostatic tissue of 19 patients with benign prostatic hypertrophy and bladder wall of 2 patients with bladder tumors was measured, after 2 g of CPM was administered intravenously by bolus technique prior to operation. Prostatic tissue level was 28.4 to 131 $\mu\text{g/g}$ and tissue to serum ratio 0.15 to 0.63 at 12 min. to 220 min. after administration. The $T_{1/2}$ of CPM in prostatic tissue was 3.29 hours. The bladder wall level was high at both determinations. CPM level in prostatic tissue and bladder wall covered the minimum inhibitory concentration of many bacteria detected from the infected sites. Therefore, CPM which has a strong antimicrobial activity can be considered as a highly useful antibiotic for the treatment of postoperative infections.

Key words: Cefpiramide, Prostatic tissue level, Bladder wall level

緒 言

セファロsporin系の抗生物質である cefpiramide (CPM, サンセファール®) は, グラム陽性菌のブドウ球菌属, レンサ球菌属 (腸球菌も含む), グラム陰性菌の大腸菌, クレブシエラ属, エンテロバクター属, シトロバクター属, アシネトバクター属, インフルエンザ菌, プロテウス属, 緑膿菌を含むシュードモナス属, 嫌気性菌のペプトコッカス属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属などの幅広い抗菌スペクトルを持つ。しかるに抗生物質が十分な抗菌力を発揮するためには, 生体内各組織への移行の程度を知った上で薬剤を選択し, 必要な投与計画を立てなければならない。今回, われわれは, CPM の前立腺および膀胱

壁組織への移行性について検討したので報告する。

対 象

1986年3月より1987年3月までに静岡赤十字病院泌尿器科において前立腺肥大症の術前診断のもとに経尿道的な前立腺切除術 (TUR-P) を施行した症例と, 膀胱癌により膀胱全摘術を施行した症例の内, 血液化学検査上, 腎, 肝機能に異常のみられなかった前者19例と, 後者2例を対象とした。

方 法

CPM 2 g を生理食塩水 20 ml に溶解し, one shot 静注を行った。検体採取方法は, 前立腺は全例 TUR-P にて採取を行い, 膀胱は全摘後直ちに一部組

Table 1. CPM concentration in serum and prostatic tissue after intravenous administration of CPM (2 g).

No. of cases	Age (yrs)	BW. (kg)	Serum		Prostatic tissue		Ratio of Tissue to Serum
			Time after IV	Conc. of CPM ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Time after IV	Conc. of CPM ($\mu\text{g}/\text{g}$)	
1	68	56	12'	261	12'	130	0.50
2	69	60	20'	290	20'	131	0.45
3	76	47	21'	277	16'	117	0.42
4	64	67	24'	345	24'	56.2	0.16
5	75	55	25'	180	30'	65.6	0.36
6	76	66	50'	223	50'	34.1	0.15
7	70	62	50'	245	50'	60.1	0.25
8	67	65	1°	205	1°	68.1	0.33
9	78	62	1°35'	168	1°35'	62.7	0.37
10	74	61	2°5'	196	2°5'	54.9	0.28
11	72	50	2°5'	140	2°5'	28.4	0.20
12	67	56	2°30'	154	2°30'	43.3	0.28
13	76	55	2°35'	164	2°35'	45.0	0.27
14	82	58	2°50'	154	2°50'	65.9	0.43
15	68	58.5	2°55'	94.1	2°55'	59.7	0.63
16	80	49	3°	163	3°	61.1	0.37
17	79	45	3°30'	149	3°30'	30.4	0.20
18	70	60	3°30'	136	3°30'	46.4	0.34
19	58	61	3°40'	97.1	3°40'	42.2	0.43

Table 2. CPM concentration in serum and bladder wall after intravenous administration of CPM (2 g).

No. of cases	Sex	Age (yrs)	BW. (kg)	Serum		Bladder wall		Ratio of Tissue to Serum
				Time after IV	Conc. of CPM ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Time after IV	Conc. of CPM ($\mu\text{g}/\text{g}$)	
1	M	58	54	3°15'	124	3°15'	34.6	0.28
2	F	62	35	1°30'	172	1°30'	102	0.59

組織を切除し、その時点を静注後の経過時間とした。

また同時間に採血を行い、血清分離後ただちに組織とともに凍結保存した。

濃度測定は、*E. coli* NIHJ を試験菌とし、感受性ディスク用培地（栄研）を用いた Paper disc 法で行った。希釈および標準溶液の作製には、1/15 M リン酸緩衝液（pH 7.0）を用いた。測定は萬有製薬中央研究所生物研究室で行った。

結 果

CPM (2 g) 静注投与後の血清および前立腺組織内濃度、膀胱壁内濃度をそれぞれ Table 1, 2 に示す。

前立腺症例平均年齢は72歳 $\pm$ 6歳（平均 $\pm$ S.D.）で前立腺組織平均濃度は $63.3 \pm 30.5 \mu\text{g}/\text{g}$ 、平均対血清比は、 0.34 ± 0.12 であった。膀胱壁については症例が2例と少いがいずれも高濃度を示した。

これらの値を one compartment model で解析を行った結果を Fig. 1 に示す。

Table 1, Fig. 1 のごとく、前立腺組織移行は、血中濃度の推移に類似しており、投与後12分～3時間40

分で $28.4 \sim 131 \mu\text{g}/\text{g}$ 、対血清比は $0.15 \sim 0.63$ であった。また前立腺組織内の CPM 半減期は 3.29 hr を示した。

考 察

泌尿器科領域においては、カテーテル留置例や免疫力の低下した患者にグラム陰性桿菌、ことに緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、腸球菌、プロテウス、大腸菌による尿路感染が多いことは周知である^{1,2)}。このような状況をふまえ、黄色ブ菌、腸球菌、緑膿菌に同時に抗菌力を示し、しかも適応菌として認められる CPM が開発された。今回、われわれは、CPM 2 g, one shot 静注による血清および前立腺組織、膀胱壁への移行濃度を検討した。

すでに諸家により種々の抗生剤の前立腺組織や、膀胱壁への移行が検討されている³⁻⁵⁾が、セフェム系抗生物質の移行は比較的良好である。

今回の検討について、組織の検体は、その性質から経時的に採取不可能であるため、得られた結果を同一症例のものとして解析した。

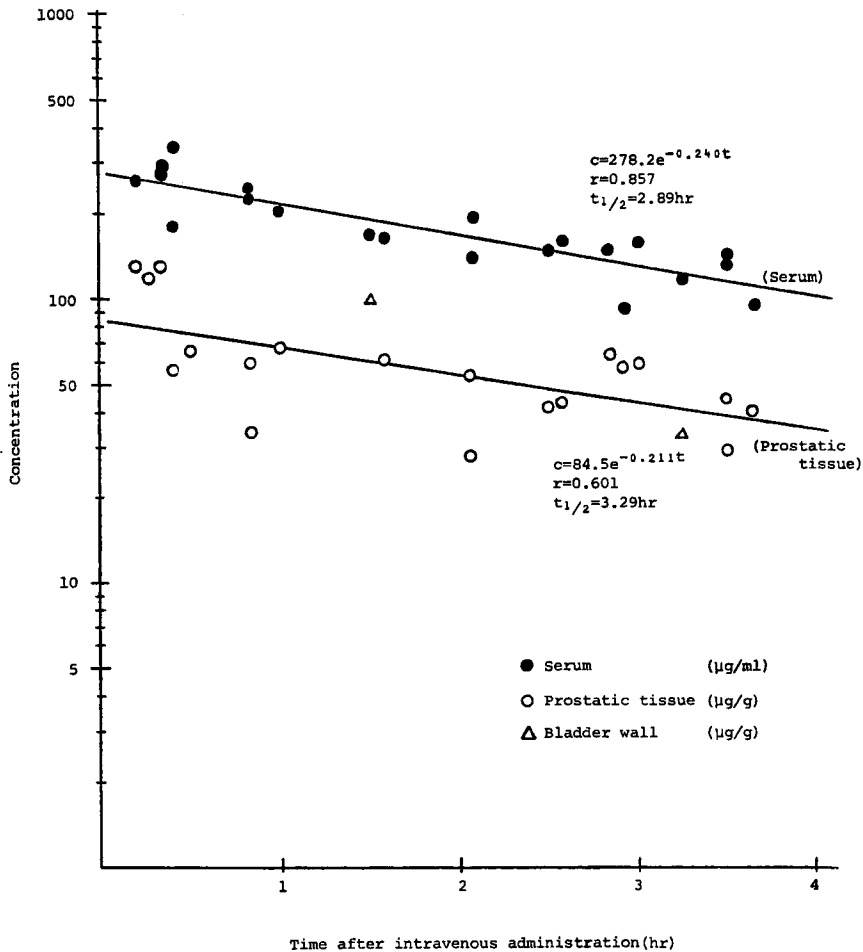


Fig. 1. CPM concentration in serum, prostatic tissue and bladder wall after intravenous administration of CPM (2 g).

CPM は、血中半減期が約 4.5 hr と既存の薬剤の中では、持続性にすぐれ⁶⁾、また尿中にも高濃度の排泄が認められている⁷⁾。

ところで、ceftizoxime, cefoperazone, cefotaxime 各々 2 g を 30 分で点滴静注した時の前立腺組織移行について池田ら⁸⁾は、3 hr 後で各々、17.7 μg/g, 15.1 μg/g, 8.2 μg/g を示したとしており、一方自験例の CPM では回帰式 $C = 84.5e^{-0.211t}$ より求めた 3 hr 値は 44.9 μg/g と高値を示した。これは本剤が他剤と比べ血中半減期が長く、持続性を反映した結果といえよう。

また、この結果は、複雑性尿路感染症の起炎菌として検出例の多い、大腸菌、腸球菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌に対する CPM の MIC₈₀ がそれぞれ 1.56 μg/ml, 12.5 μg/ml, 6.25 μg/ml, 1.56 μg/ml といわれており⁹⁾、十分この濃度を越えていることから、各

種尿路感染症に対する本剤の有効性を裏付ける一つの材料を提供できるものと考えられる。

ま と め

1. 前立腺および膀胱の切除術を行った21例を対象として、cefpiramide (CPM) 2 g を静注し、一定時間後の前立腺および膀胱壁組織への移行性を検討し、薬動学的解析を行った。

2. 前立腺組織移行は投与後12分～3時間40分で28.4～131 μg/g, 対血清比は0.15～0.63であった。また前立腺組織内の CPM 半減期は 3.29 hr を示した。

膀胱壁については症例が2例と少ないが、いずれも高濃度を示した。

3. CPM の前立腺および膀胱壁組織への移行は良好であり、その強い抗菌力と相まって、術後感染症の治療に有用性の高い薬剤であると考えた。

文 献

- 1) 熊本悦明, 酒井 茂, 広瀬崇典: 感染症の変貌と化学療法一尿路一. 化学療法の領域 1: 67-74, 1985
- 2) 河田幸道: 第三世代セフェム系抗生物質・その有用性について一泌尿器科一. 診断と治療 71: 1405-1410, 1983
- 3) 宮川征男, 後藤 甫, 中下英之助, 福田和夫, 濱本隆一, 井上明道, 三宅茂樹, 西田秀樹, 馬野育次, 中村勇夫, 上田正伸, 阿部文悟, 渡部信之, 石田晤玲, 中原健朗, 嶋本 司, 濟 昭道, 角文宣, 岩佐三郎, 佐々木信之: Cefmenoxime の前立腺及び膀胱壁移行に関する検討 Jpn J Antibiot 37, 787-790, 1984
- 4) 石戸則孝, 津島知靖, 荒巻謙二, 浅野總平, 城仙泰一郎 シオマリン® (Latamoxef) の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 46: 483-487, 1984
- 5) 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 の前立腺組織移行に関する検討. 西日泌尿 45: 329-336, 1983
- 6) 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 SM-1652, 抄録集 54 pp, 1981, 於広島
- 7) 中川圭一, 小山 優, 松井秀文, 池田智恵子, 矢野邦一郎, 中津留直樹, 吉長孝二, 野口隆志: Cefpiramide (SM-1652) の健常成人における体内動態, Chemotherapy, 31 (S-1), 144-157, 1983
- 8) 池田 滋, 石橋 晃, 小柴 健: Ceftrizoxime (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: 1135-1142, 1984
- 9) 五島瑳智子, 小川正俊, 宮崎修一, 辻 明良, 桑原章吾: 抗 Pseudomonas aeruginosa 作用のある Cephalosporin 系新誘導体 Cefp iramide (SM-1652) の in vitro, in vivo 抗菌力に関する細菌学的検討. Chemotherapy 31 (S-1): 30-47, 1983

(1987年11月2日迅速掲載受付)