

Cefmenoxime (CMX) の前立腺組織内移行に関する検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

片 岡 喜 代 徳
金 子 茂 男
栗 田 孝STUDY ON THE PROSTATIC TISSUE LEVELS
OF CEFMENOXIME (CMX)

Kiyonori KATAOKA, Shigeo KANEKO and Takashi KURITA

From the Department of Urology, School of Medicine, Kinki University

(Director: Prof. T. Kurita)

The concentrations of Cefmenoxime (CMX) were examined in the serum and prostatic tissue of 25 patients with benign prostatic hypertrophy and of 1 patient with prostatic carcinoma. The CMX levels were measured at scheduled intervals after 2 g CMX administration by one hour drip infusion prior to prostatectomy. Pharmacokinetic analysis was performed based on the two compartment open model theory.

1) Maximum serum level of CMX was 124 $\mu\text{g/ml}$ at the end of drip infusion and the biological half-life was 1.07 hrs.

2) CMX concentration in prostatic tissue reached a maximum level of 35.7 cg/g at 1.16 hrs after the start of CMX administration. Ratio of prostatic tissue to serum level in the area under curve (AUC) was 33% and biological half-life was 1.07 hrs.

These results suggested that the CMX concentration in the prostatic tissue was higher than the MIC80 against pathogenic bacteria, particularly *E.coli* and *Klebsiella* sp. for a relatively long time. For this reason CMX is one of the more preferred drugs for treatment of chronic prostatitis and post-operative infection of prostate.

Key words: Cefmenoxime (CMX), Prostatic tissue level, Pharmacokinetic analysis

緒 言

慢性細菌性前立腺炎は泌尿器科外来でしばしばみかけられる疾患で、尿路感染症のなかに占める比率は決して低いものではない。また、前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術や恥骨後式前立腺摘除術などの手術は、泌尿器科の手術としてはもっとも一般的なもののひとつである。前立腺の細菌感染や術後感染に対する抗生物質の有用性を論ずる場合、その組織内移行を検討することは重要である。われわれは、最近開発された第3世代のセフェム系抗生物質である cefmenoxime (CMX) の血清内濃度と前立腺内濃度を測定

し、組織内移行について検討したので報告する。

対象および方法

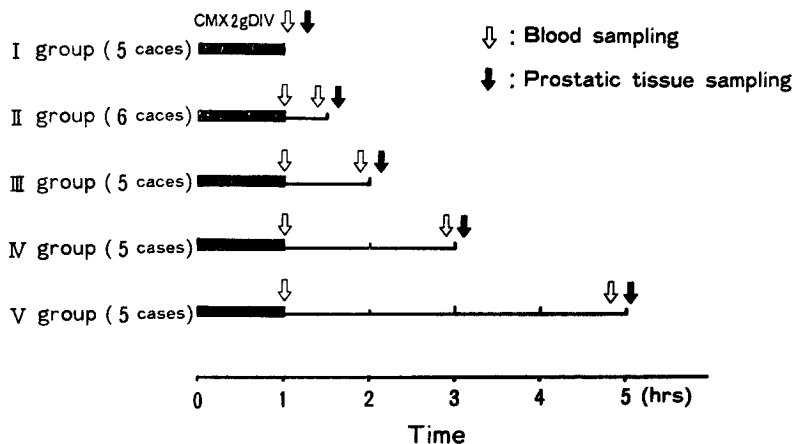
対 象

1983年3月から10月までに、当科に前立腺肥大症の診断で入院し前立腺の手術を受けた患者26名を対象とした。年齢は、54歳から87歳で平均68.8歳であった。全症例とも腎機能や肝機能に異常は認めなかった。手術方法は経尿道的前立腺切除術25例と恥骨後式前立腺摘除術1例であった。

試験方法

患者26名を5群にわけて、採血および前立腺組織の

Table 1. Schedule for examination of CMX



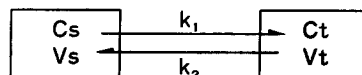
採取をおこなった (Table 1). CMX は 2 g をソリタ T 3, 200 ml に溶解し, 1 時間かけて点滴静注した. 点滴終了時に採血した後, I 群は点滴開始時から 1 時間後, II 群は 1.5 時間後, III 群は 2 時間後, IV 群は 3 時間後, V 群は 5 時間後に前立腺組織を採取し, 同時にふたたび採血をおこなった. 採血は肘静脈から施行した. 前立腺組織は, 経尿道的切除術, 恥骨後式摘除術ともに, 右または左側葉の中心部と思われる箇所を採取した.

濃度測定方法

採取した血液はすみやかに遠心分離し, その血清を -20°C で凍結保存した. また, 組織は採取後ただちに, 表面に付着した血液を生食で洗い流し, -20°C にて保存した. CMX 濃度の測定は, *E.coli*. NIHJ. JC-2 株を検定菌とする agar well 法でおこなった. 凍結した前立腺組織は融解後 0.4~1.5 g に秤量し, pH 7 の 0.1 M リン酸緩衝液 2 ml を加えてホモジナイズし, 遠心分離した後その上清を測定に供した.

薬動学的解析

今回の 26 例には経時的に採血された症例はなく, これらの症例を用いて薬動学的定数を求めることができない. そこで臨床第一相試験で測定された, CMX 2 g を 1 時間点滴静注時の血清内濃度データ¹⁾ を使用して薬動学的定数を求めた. すなわち, 臨床第一相試験時のデータを two compartment open model で解析し得られた α -および β -phase の速度定数を用い, 今回の 26 症例について測定された血清内濃度データによく一致するように simulation curve を描いた. また, 前立腺への CMX 移行度の解析は, Fig. 1 に示すモデルを用いておこなった. C_s に薬動学的解析から得られた血中濃度曲線を代入し, 微分方程



C_s : Serum level C_t : Tissue level

V_s : distribution volume of serum compartment

V_t : distribution volume of tissue compartment

k_1, k_2 : transfer rate constant

$$\frac{dC_t}{dt} = \frac{k_1 V_s}{V_t} C_s - k_2 C_t$$

$$= k_2 (F C_s - C_t)$$

$$\therefore F = k_1 V_s / k_2 V_t$$

F : apparent transfer ratio

Fig. 1. Model

式を解き, C_t 値が前立腺中の CMX 濃度によく一致するように k_2 および F を求めた.

結 果

CMX の血清内および前立腺組織内濃度

CMX の血清内および前立腺組織内濃度の測定結果を Table 2 に示した. 点滴開始 1 時間後, 1.5 時間後, 2 時間後, 3 時間後, 5 時間後の平均血清内濃度は, それぞれ, 124.0 $\mu\text{g/ml}$, 64.7 $\mu\text{g/ml}$, 51.7 $\mu\text{g/ml}$, 15.6 $\mu\text{g/ml}$, 4.8 $\mu\text{g/ml}$ で点滴終了後はすみやかに減少していった. また, 前立腺組織内濃度は点滴終

Table 2. CMX concentrations in serum and prostatic tissue after one hour intravenous drip infusion of 2 g

Group	No. of case	Age	Body weight (kg)	Serum level A ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Serum level B ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g}/\text{g}$)	T/S ratio (%)	Prostate weight	Pathology
I	1	67	52.0	102	102	37.8	37.1	13	G*
	2	78	52.0	56	56	28.6	51.1	14	G
	3	77	63.8	77.8	77.8	36.2	46.5	24	Ca**
	4	61	52.4	123	123	54.5	57.8	12	G
	5	60	71.0	116	116	50.6	43.6	17	G
	Mean $\pm$ S.D.	68.6 $\pm$ 7.6	54.8 $\pm$ 7.8	95.0 $\pm$ 27.8	95.0 $\pm$ 27.8	41.5 $\pm$ 10.7	47.2 $\pm$ 7.8	16 $\pm$ 4.3	
II	6	64	60.4	133	67.6	11.0	16.3	35	F***
	7	59	52.5	94.3	60.6	7.79	12.9	25	G
	8	80	53.6	185	129	33.8	26.2	9	M
	9	72	48.5	77	70.5	23.8	33.8	3.5	F
	10	54	78.0	97.5	39.7	21.5	54.2	5	F
	11	79	54.0	113	80.6	21.1	26.2	25	G
	Mean $\pm$ S.D.	68.0 $\pm$ 9.8	57.8 $\pm$ 9.7	116 $\pm$ 38.4	74.7 $\pm$ 29.9	19.8 $\pm$ 9.4	28.3 $\pm$ 14.8	17.1 $\pm$ 11.8	
III	12	63	55.0	151	49.8	27.9	56.0	9	G
	13	60	51.0	166	44.8	13.1	29.2	20	G
	14	77	42.4	120	40.6	25.2	62.1	10	G
	15	72	44.0	200	126	44.6	35.4	20	G
	16	57	58.6	118	120	27.5	22.9	X	G
	Mean $\pm$ S.D.	65.8 $\pm$ 7.5	50.2 $\pm$ 6.2	151 $\pm$ 34.2	76.2 $\pm$ 42.9	27.7 $\pm$ 11.2	41.1 $\pm$ 17.1	14.8 $\pm$ 5.3	
IV	17	68	45.0	210	40.5	17.7	43.7	6	G
	18	85	40.0	141	12.1	6.36	52.6	6	G
	19	60	78.0	160	48.5	7.89	16.2	9	G
	20	60	60.0	106	13.1	1.97	15.0	37	G
	21	65	43.0	123	9.3	8.15	87.4	X	F
	Mean $\pm$ S.D.	71.2 $\pm$ 9.1	53.2 $\pm$ 14.2	148 $\pm$ 40.1	24.7 $\pm$ 18.3	8.41 $\pm$ 5.75	43.0 $\pm$ 29.9	14.5 $\pm$ 13.0	
V	22	60	55.6	80.7	2.84	2.65	93.3	3	M
	23	72	52.4	145	2.61	4.47	171.3	5	G
	24	75	44.4	109	4.76	2.30	48.3	19	F
	25	87	60.4	104	7.03	1.50	21.3	13.5	G
	26	78	47.0	121	9.49	2.23	23.5	15	G
	Mean $\pm$ S.D.	74.4 $\pm$ 8.8	52.0 $\pm$ 5.8	111.9 $\pm$ 23.6	5.35 $\pm$ 2.92	2.67 $\pm$ 1.11	71.5 $\pm$ 62.8	11.1 $\pm$ 6.1	

G: Glandular Ca: Carcinoma F: Fibromuscular M: Mixed

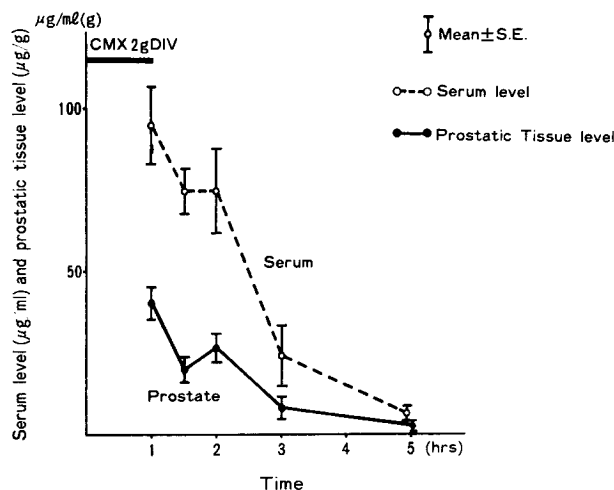


Fig. 2. Serum and prostatic tissue levels of CMX after one-hour intravenous drip infusion of 2 g

了時には平均 41.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ と非常に高い組織内濃度を示した後、血清内濃度とはほぼ平行な経過をたどり減少していった (Fig. 2).

CMX の前立腺内濃度を血清内濃度で割り、前立腺への組織内移行度をみた (Fig. 3). 各時間の平均組織内移行度は、約 0.3~0.7 で全症例の平均は 0.45 であ

った. 5 時間後にやや高値を示したが、有意差はなく、CMX は血清内濃度に影響を受けず、ほぼ一定の比率で前立腺組織に移行するものと思われた.

CMX の組織内移行度と前立腺の組織型との関係を見たが、腺性、線維筋性、両者の混合型、前立腺腫瘍の間には差異は認められなかった (Fig. 4).

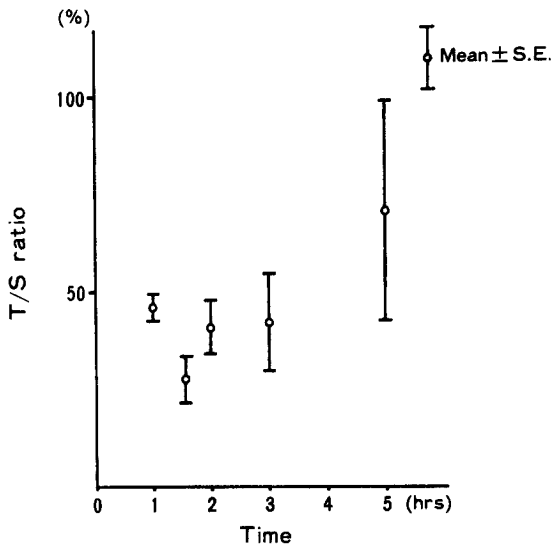


Fig. 3. Prostatic tissue level/serum level ratio of CMX

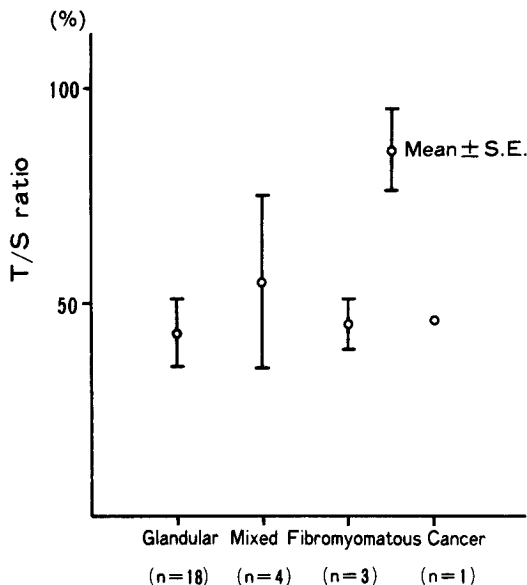


Fig. 4. Correlation between T/S ratios and pathological types

しかし、前立腺重量と組織内移行度の関係を見ると、前立腺重量が大きくなるほど組織内移行度が低下する傾向がみられた (Fig. 5)。

薬動学的解析

今回、測定した26症例の血清内および前立腺組織内の CMX 濃度の薬動学的解析をおこなった (Fig. 6)。その結果、血清内濃度は、点滴終了時に最高濃度 124.0 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後 1.07 時間の半減期で、急

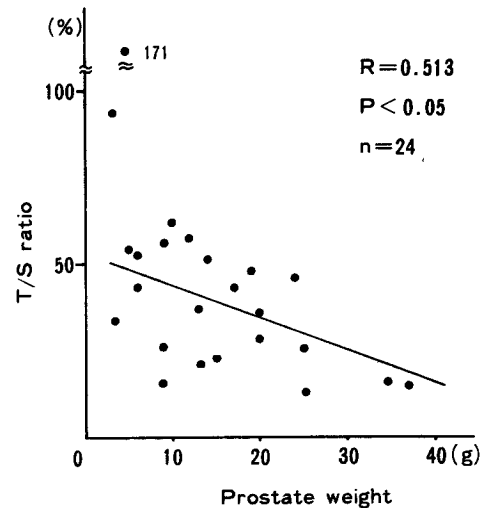


Fig. 5. Correlation between T/S ratios and prostate weights

速に血中から消失してゆくことがあきらかとなった。前立腺組織内濃度は、点滴開始 1 時間 9.4 分後に、35.7 $\mu\text{g/g}$ と血清内濃度にやや遅れて最高濃度に達し、その後血清と同様 1.07 時間の半減期をもって、減少過程をたどることがあきらかとなった。また、血中薬物濃度下面積 (AUC) からみた移行率は 33% であった。

考 察

CMX の抗菌力は既存のセフェム系抗生物質に比較してより広範囲で、*Serratia*, *Bacteroides* 属などのいわゆる弱毒菌を含むグラム陰性菌にとくに強い抗菌力を示す²³⁾点に特徴がある。また、*E.coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* 属などに対する抗菌活性も優れ、 β -lactamase にも安定である⁴⁾といわれている。

CMX 2 g を 1 時間で点滴静注した場合、薬動学的解析によると、前立腺組織内濃度は、点滴開始 1 時間 9.4 分後、すなわち、血清内濃度に 9.4 分おくらせて最高濃度 35.7 $\mu\text{g/g}$ に達しており、CMX は速やかに、しかも高濃度に前立腺に移行することがわかった。また、半減期は 1.07 時間と血清内濃度と同じで、組織からの減少もはやい。以上より、CMX は血清内濃度に敏感に反応して前立腺に分布消失する薬剤であると考えられる。

近年、抗生物質の組織や体液内移行については、薬動学的解析による検討が頻繁に施行されるようになったが、前立腺についておこなわれた報告は本邦では見当たらない。前立腺についても薬動学的解析が望ま

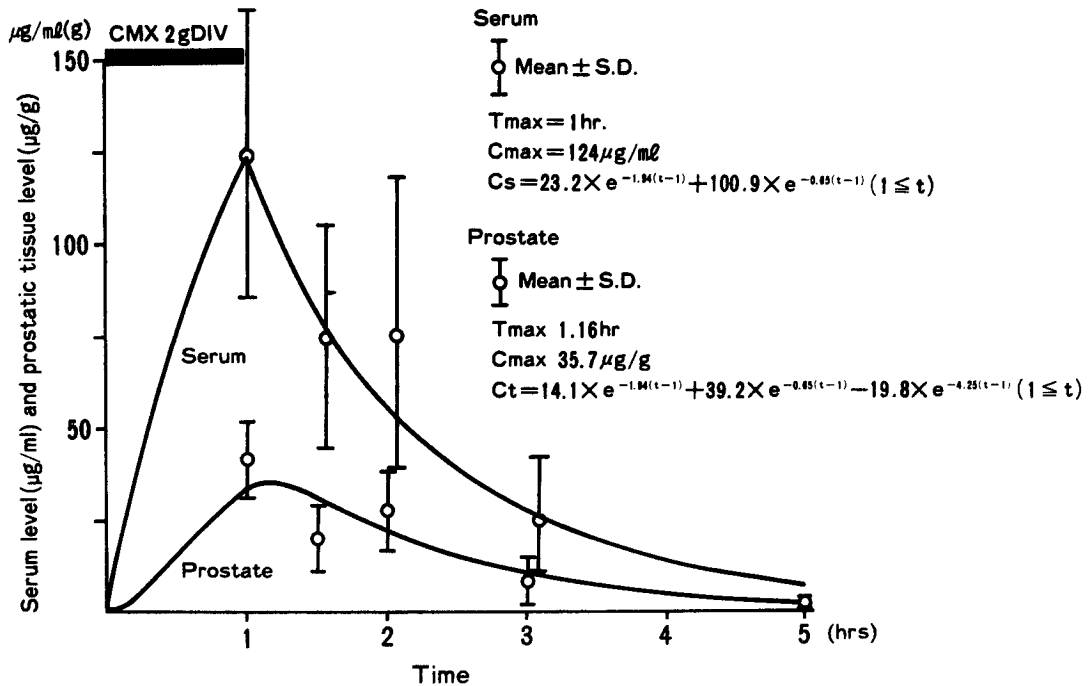


Fig. 6. Simulation curves of serum and prostatic tissue concentration of CMX by two compartment open model

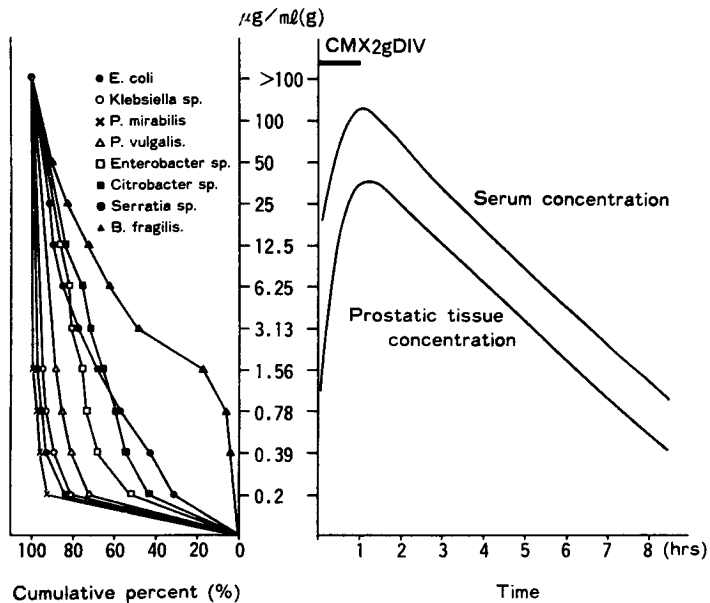


Fig. 7. MIC of CMX and prostatic tissue levels

れ、今後ほかの抗生物質との比較検討がまたれる。

前立腺炎の起炎菌については、*E. coli* がもっとも多く、*Klebsiella* や *Proteus* がついで多い⁵⁾ といわれている。術後の感染症の原因菌も *E. coli* を中心と

するグラム陰性菌がほとんどである⁶⁾ とされている。

今回、われわれが測定した CMX の前立腺組織内濃度と各種細菌に対する MIC 分布を比較し CMX の有効性について検討した (Fig. 6). *E. coli*, *Proteus*

mirabilis, *Klebsiella* の80%におけるMIC濃度は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, Fig. 6より, CMX 2gを1回点滴静注すると, 前立腺組織内濃度は8時間以上抗菌作用を有する濃度に保たれていることがわかる。したがって, これらの細菌については, CMX 1~2gを1日2回点滴静注することで充分と考えられる。しかし, *Bacteroides*, *Enterobacter* や *Citrobacter* については, 抗菌作用を有する前立腺組織内濃度は点滴開始後2~3時間保たれているにすぎず, これらの細菌については, CMX 2gを1日2~3回点滴静注する必要がある。今回の成績をそのまま前立腺炎や前立腺摘除術後の前立腺床に対する感染にあてはめることはできないが, CMXは前立腺へすみやかに非常に良好に移行すること, また, 前立腺炎や前立腺摘除術後の感染の起炎菌のほとんどが大腸菌などのグラム陰性菌であることを考慮すると, CMXはこれらの感染やその予防に非常に有効な薬剤と思われた。

本邦では抗生物質の前立腺組織内移行については, 従来, 前立腺組織内濃度の対血清内濃度比で検討されていることが多い。その方法で得られたCMXの組織内移行度は平均0.45で, はかの抗生物質と比較すると, Cefoperazone (0.25~0.35)⁷⁾, Latamoxef (0.26~0.29)⁸⁾よりは高く, Cefazoline (0.40~0.50)⁹⁾, Cefotiam (0.39~0.68)¹⁰⁾とほぼ同程度で, Ceftizoxime (0.35~0.97)¹¹⁾よりは低い移行度であった。

切除前立腺腫瘍の病理学的組織型と組織内移行度をみると, 線維筋性型, 腺性型, 両者の混合型の間で差異は認められなかった。1例前立腺腫瘍があったが, これも, 前立腺肥大症の組織とほぼ同じ移行度であった。前立腺組織内移行度については, 筋性型が高いとする報告⁷⁾と組織型間には差異がないとする報告¹²⁾があり一定しないようであるが, われわれの結果では組織間で差異は認めなかった。

前立腺重量と組織内移行度についても, 両者には関係がないとする報告¹²⁾と前立腺が大きくなると移行度が低下するとする報告¹³⁾があるが, われわれの結果では, 前立腺重量と組織内移行度は負の相関があり, 前立腺重量が増すほど組織内移行度は低下する傾向がみられた。

このように, 前立腺の組織型や重量と組織内移行度との関係に一定の傾向がみられないのは, 各薬剤により前立腺への移行の形態に差があるためなのか, 各施設の組織採取の方法や濃度測定方法の違いによるのか, 今後の検討を要する。

結 語

1. CMX 2gを1時間かけて点滴静注すると血清内濃度は点滴終了時に最高濃度124 $\mu\text{g/ml}$ に達し, また, 前立腺内濃度は, 血清内濃度より9.4分遅れて最高濃度35.7 $\mu\text{g/g}$ に達して以後血清同様半減期1.07時間でもってすみやかに減少していった。

2. CMXはその抗菌力と前立腺組織内移行度からみて前立腺炎および前立腺摘除後の感染に対して非常に有効であると考えられた。

3. CMXの組織内移行度は, 前立腺の組織型では差異は認められなかったが, 前立腺重量が大きいほど低下する傾向がみられた。

文 献

- 1) 山本俊夫・桑原一郎・足立幸彦・大岡照二: Cefmenoxime (SCE-1365) 臨床第1相試験. *Chemotherapy* 29 (S) 1: 258~268, 1981
- 2) 五島瑳智子・辻 明良・小川正俊・宮崎修一・金子康子・桑原章吾: 7位に methoxymino 基, 3位に methyl-tetrazol-thiomethyl 基を有する Cephalosporin 系新誘導体 Cefmenoxime (SCE-1365) の細菌学的評価. *Chemotherapy* 29 (S) 1: 8~31, 1981
- 3) 西野武志・大槻雅子・宮川行正・大藪有子・田頭洋子・西本佳夫・谷野 輝雄: Cefmenoxime (SCE-1365) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 29 (S) 1: 57~88, 1981
- 4) 三橋 進: Cefmenoxime (SCE-1365) の抗菌力および β -lactamase に対する安定性について. *Chemotherapy* 29 (S) 1: 1~7, 1981
- 5) Meares EM Prostatitis. *Urologic Clinics of North America* 2: 3~27, 1975
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

- 9) 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
- 10) 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 : 投稿中
- 11) 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
- 12) 福島修司・三捕 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) の前立腺組織への移行—特に組織採取の部位の差について—. 泌尿紀要 29 : 87~93, 1983
- 13) 三品輝男・渡辺 決・大江 宏・都田慶一・荒木博孝・藤原光文・小林徳郎・田中重喜・近藤和秀・前川幹雄：Carbenicillin (Gripenin) 5 g 急速点滴時の血中および前立腺組織内濃度. Chemotherapy 27 : 180, 1979

(1984年7月5日受付)