

Cefpiramide (CPM) の前立腺組織内移行に関する検討

岩手県立中央病院泌尿器科 (科長: 吉田郁彦)

高田 耕, 川村 繁美, 吉田 郁彦

PROSTATIC TISSUE LEVELS OF CEFPIRAMIDE (CPM)

Koh TAKATA, Shigemi KAWAMURA and Ikuhiko YOSHIDA

From the Department of Urology, Iwate Prefectural Central Hospital

(Chief: Dr. I. Yoshida)

The concentration of CPM in prostatic tissue and serum in 12 patients with benign prostatic hyper-trophy was measured. One gram of CPM was injected intravenously prior to prostatectomy. One, 2, 3 and 5 hours following the administration of CPM, the mean serum level of CPM was 142, 88.2, 87.4 and 61.2 $\mu\text{g/ml}$, respectively, while the mean level in the prostatic tissue was 48.3, 15.1, 15.6 and 8.3 $\mu\text{g/g}$, respectively. The prostatic tissue level of CPM was thought to be enough to eradicate gram-negative and gram-positive bacteria in the prostate. It is presumed from our study that clinical effectiveness of CPM might be expected in the case of acute or chronic bacterial prostatitis.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1105~1108, 1988)

Key words: Cefpiramide, Prostatitis, Prostatic tissue level, Prostatic tissue level/ serum level ratio (T/S ratio)

緒 言

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あり、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TUR-Pや恥骨後式前立腺摘除術は、泌尿器科における最も一般的な手術のひとつである。前立腺の細菌感染や、術後感染に対し抗生物質を用いる場合、その前立腺組織内への移行を検討することは重要であるとされており、現在までに各種抗生物質の前立腺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、従来のセファロスポリン系抗生物質のなかでは最も幅広い抗菌スペクトラムを有するとされている Cefpiramide (CPM) の血清内濃度と前立腺組織内濃度を経時的に測定し、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

1985年11月より1986年9月までに岩手県立中央病院泌尿器科に前立腺肥大症の診断で入院し、恥骨後式前立腺摘除術を受けた肝・腎機能正常な12例を対象とした。12例を4群にわけ、CPM 1.0 gを生理食塩液 20 mlに溶解し静注した。静注後1, 2, 3, 5時間後に採血および前立腺組織の採取を行った (Table 1)。

採血は肘静脈より行い、遠心分離しその血清を凍結保存した。前立腺組織は採取後生理食塩水で表面の血液を洗浄した後凍結保存した。CPMの濃度測定は、*E. coli*, NIHJを検定菌とし感受性ディスク用培地を用いた Paper disc法で行った。稀釈および標準溶液はpH 7.0の1/15 Mリン酸緩衝液を用い、実際の測定は萬有製薬中央研究所生物研究室で行った。

結 果

CPM 1.0 gの静脈内投与後1, 2, 3および5時間後の血清および前立腺組織内濃度はTable 2~5に示すごとくであった。静注後1時間, 2時間, 3時間, 5時間の平均血清内濃度は、それぞれ142 $\mu\text{g/ml}$, 88.2 $\mu\text{g/ml}$, 87.4 $\mu\text{g/ml}$, 61.2 $\mu\text{g/ml}$ であり漸減の傾向を示した。また、平均前立腺組織内濃度は、それぞれ48.3 $\mu\text{g/g}$, 15.1 $\mu\text{g/g}$, 15.6 $\mu\text{g/g}$, 8.3 $\mu\text{g/g}$ と血清内濃度とほぼ同様の傾向を示した (Fig. 1)。CPMの静脈内投与後各時間における前立腺組織内濃度と血清内濃度との比 (T/S ratio) は、Fig. 2に示すごとくGroup I 34%, Group II 17%, Group III 17%, Group IV 13%と経時的に漸減の傾向を示した。

考 察

Cefpiramide (CPM) は既存のセファロスポリン

Table 1. Schedule for examination of CPM

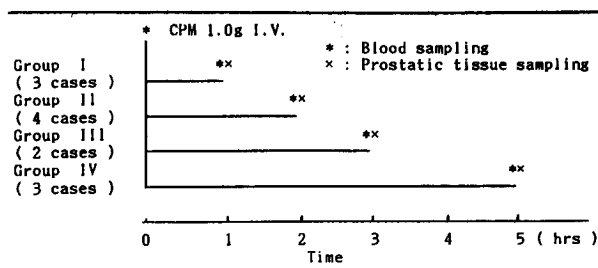


Table 2. CPM concentrations in serum and prostatic tissue 1 hour after the intravenous administration of 1.0 g of CPM (Group I)

Case No.	Body weight (Kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g/g}$)	T/S ratio (%)
1	71	143	41.2	29
2	38	154	67.9	44
3	60	129	35.7	28
Mean		142	48.3	34

Table 3. CPM concentrations in serum and prostatic tissue 2 hours after the intravenous administration of 1.0 g of CPM (Group II)

Case No.	Body weight (Kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g/g}$)	T/S ratio (%)
4	49	113	19.1	17
5	64	74.6	10.3	14
6	56	83.1	13.8	17
7	61	82.1	17.2	21
Mean		88.2	15.1	17

Table 4. CPM concentrations in serum and prostatic tissue 3 hours after the intravenous administration of 1.0 g of CPM (Group III)

Case No.	Body weight (Kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g/g}$)	T/S ratio (%)
8	49	52.8	6.92	13
9	63	122	24.2	20
Mean		87.4	15.6	17

Table 5. CPM concentrations in serum and prostatic tissue 5 hours after the intravenous administration of 1.0 g of CPM (Group IV)

Case No.	Body weight (Kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g/g}$)	T/S ratio (%)
10	57	73.3	12.1	17
11	54	68.4	7.79	11
12	48	41.9	4.86	12
Mean		61.2	8.3	13

系抗生物質に比較して, *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性菌, ブドウ球菌属やレンサ球菌属等のグラム陽性

菌, さらには嫌気性菌にまでより広範囲に強い抗菌力を示す点に特徴がある^{1,2)}. 前立腺炎の起炎菌につい

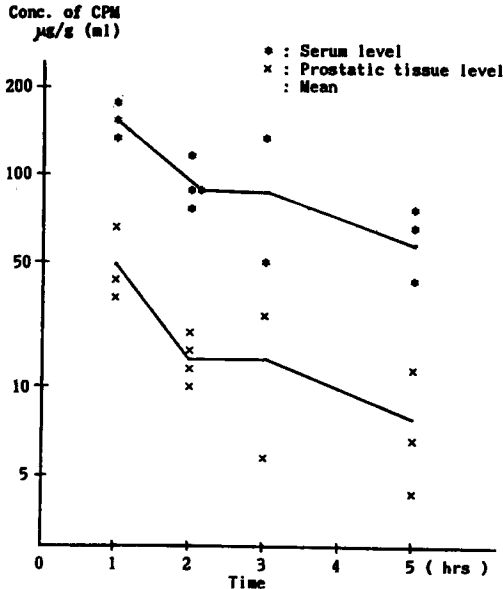


Fig. 1. Serum and prostatic tissue level after the intravenous administration of 1.0 g of CPM

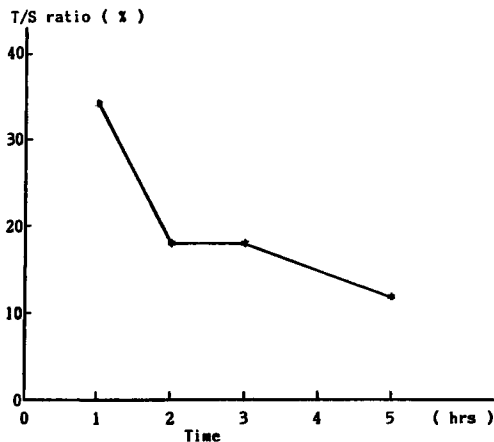


Fig. 2. Prostatic tissue level / serum level ratio of CPM

では, *E. coli* が最も多く, その他 *Proteus* や *Klebsiella*, *Pseudomonas* などのグラム陰性菌がほとんどであるとされている³⁾.

化学療法剤が細菌性前立腺炎に対し効果を示すためには, 前立腺液への移行が良好であることが必要で, その条件として, Winningham ら³⁾ や Stamey ら⁴⁾ はイヌを用いた結果から, 1) 脂溶性, 2) 塩基性, 3) 高い解離定数, 4) 低い蛋白結合度などを満たすことが必要であると述べている. しかし, これらの条件を満たさなくても細菌性前立腺炎に対し, trimetho-

prim^{5,6)}, tetracycline, penicillin, cephalosporin, aminoglycoside などの各種抗生物質が著効を示す⁷⁾ことは臨床上しばしば経験するところである. これは, 実験的に前立腺液への移行が低いとされる各種抗生物質が, 炎症時の前立腺組織の変化により組織内に移行し細菌学的効果を発揮したため, 臨床上著効を示したものである. また, 現在までに種々の抗生物質の前立腺組織内移行が報告されているが⁸⁻¹⁴⁾, セファロスポリン系抗生物質の移行は比較的良好であるとされ, その臨床的效果もかなり期待できることが明らかになっている. 池田ら¹⁵⁾は急性前立腺炎・急性副睾丸炎に CPM を使用して 90.9%の有効率であったと報告している.

今回われわれの得た結果では, 前立腺組織内濃度は, 静脈内投与 1, 2, 3, および 5 時間後で, それぞれ平均 48.3 µg/g, 15.1 µg/g, 15.6 µg/g, 8.3 µg/g と他の薬剤と比較して同時間での組織内濃度は相対的に高値を示した. これは CPM の血中半減期が約 4.5 時間と持続性があることを反映したものと思われた. このことから逆に T/S ratio は低い値を示した. これらの組織内濃度の結果を臨床分離の各種細菌に対する CPM の MIC 分布¹⁾と比較すると, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* などほとんどの細菌に対し, MIC₈₀ を上まわっており, CPM は前立腺組織内で十分にその抗菌作用が期待できるものと思われた.

今回の成績をそのまま細菌性前立腺炎や前立腺摘除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, 今回の症例全てに CPM を術後 1~3 g/day で 7~12 日間投与して感染の徴候がみられなかったことから, CPM は前立腺へすみやかに非常に良好に移行すること, 前立腺炎や前立腺摘除術後の感染のほとんどが *E. coli* などのグラム陰性菌であること, また本剤が胆汁排泄型であり^{16,17)}, 比較的腎機能障害を伴うことの多い前立腺肥大症の症例に対し投与調節が不要であること¹⁸⁾を考慮すると, CPM はこれらの感染の治療や予防に非常に有効な薬剤と思われた^{19,20,21)}.

結 語

12 例の前立腺肥大症患者を対象とし, CPM 1.0 g の静脈内投与を行い, 血清内濃度および恥骨後式前立腺摘除術にて採取した前立腺組織内への移行を検討した.

CPM の組織内濃度は, グラム陰性菌のみならずグラム陽性菌に対しても, その抗菌作用が期待できる値

を示し、CPM は細菌性前立腺炎および前立腺摘除術後の感染の治療および予防に対して非常に有効であると考えられた。

文 献

- 1) 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 Cefpiramide (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
- 2) 奥田隆夫, 深沢万左友, 野口 浩, 小松敏昭, 矢野邦一郎: Cefpiramide (SM-1652) の *in vitro* および *in vivo* 評価. *Chemotherapy* 31 (S-1): 81-99, 1983
- 3) Winningham DG, Nemoy NJ and Stamey TA: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* 219: 139-143, 1968
- 4) Stamey TA, Mccres EM Jr and Winnigham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 103: 187-194, 1970
- 5) Drach GW: Trimethoprim sulfamethoxazole therapy of chronic bacterial prostatitis. *J Urol* 111: 637-639, 1974
- 6) Meares EM Jr: Observations on activity for trimethoprim-sulfamethoxazole in the prostate. *J Inf Dis* 128: 679-684, 1973
- 7) Schwarz H: Prostatitis. In: Prostatic Disease: pp. 365-381, Alan R. Liss, Inc., New York, 1976
- 8) 門脇照雄, 秋山隆弘, 八竹 直, 栗田 孝: CEFZOLIN (CEZ) の前立腺組織への移行について. *西日泌尿* 39: 744-747, 1977
- 9) 片岡喜代徳, 金子茂男, 栗田 孝: Cefmenoxime (CMX) の前立腺組織内移行に関する検討. *泌尿紀要* 31: 273-279, 1985
- 10) 荒木博孝, 前川幹雄, 三品輝男, 内田 陸, 渡辺 決, 海法裕男: Cefizoxime (CZX) の血清および前立腺組織内への移行について. *泌尿紀要* 27: 149-155, 1981
- 11) 中川修一, 藤戸 章, 大江 宏, 三品輝男, 渡辺 決: Latamoxef の前立腺組織内移行に関する検討. *西日泌尿* 46: 1455-1459, 1985
- 12) 酒井善之, 井川靖彦, 山口建二, 山下俊郎, 井上 善博, 岡根谷利一, 仲間三雄, 平林直樹, 中本富夫, 小川秋実: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内移行について. *診療と新薬* 20: 599-601, 1983
- 13) 藤田公生, 藤田弘子, 藤井一彦, 増田宏昭, 牛山 知巳, 田島 惇, 阿曾圭郎: Cefotaxime の前立腺組織内濃度についての検討. *Jpn J Antibiot* 36: 1465-1467, 1983
- 14) 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, 1985
- 15) 池田彰良, 西東康夫, 庄田良中, 美川郁夫: 急性男子性器感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) の臨床評価. *基礎と臨床* 17: 767-772, 1983
- 16) 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) の健康成人における体内動態. *Chemotherapy* 31 (S-1): 144-157, 1983
- 17) 品川長夫, 柴田純孝, 城 義政, 石川 周, 由良 二郎: Cefpiramide (SM-1652) の胆汁および肝胆道系組織への移行について. *Chemotherapy* 34: 16-21, 1986
- 18) 大川光央, 徳永周二, 元井 勇, 庄田良中, 菅田敏明, 沢木 勝, 島村正喜, 岡所 明, 平野章治, 美川郁夫, 南後千秋, 松井秀文: 腎不全時における Cefpiramide の血清中濃度および尿中排泄動態について. *Chemotherapy* 31: 1055-1062, 1983
- 19) 熊本悦明, 酒井 茂, 広瀬崇興: 感染症の変貌と化学療法. *化学療法の領域* 1: 67-74, 1985
- 20) 栗山 学, 加藤直樹, 西浦常雄: 抗生物質療法の実際尿路・性器感染症. *治療学* 8: 66-74, 1982
- 21) 大川光央, 徳永周二, 中嶋孝夫, 元井 勇, 平野章治, 黒田恭一, 神田静人, 折戸松男, 美川郁夫, 庄田良中, 池田彰良, 南後千秋, 岡所 明: 複雑性尿路感染症および急性男子性器感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) の臨床評価. *Chemotherapy* 31 (S-1): 528-541, 1983

(1988年1月28日迅速掲載受付)