

Ceftizoxime (CZX) の前立腺組織内移行に関する検討

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：折笠精一教授）

星 宣次・木村 正一

桑原 正明・折笠 精一

東北労災病院泌尿器科（部長：中野修道博士）

中 野 修 道

福島労災病院泌尿器科（部長：千葉隆一博士）

千葉 隆一・石井 延久

仙台社会保険病院泌尿器科（部長：加藤正和博士）

加藤 正和・森田 昌良

山形県立中央病院泌尿器科（部長：加藤弘彰博士）

加 藤 弘 彰

磐城共立病院泌尿器科（部長：竹内睦男博士）

竹 内 睦 男

古川市立病院泌尿器科（部長：菅原奎二博士）

菅 原 奎 二

白河厚生総合病院泌尿器科（部長：新井元凱博士）

新 井 元 凱

仙台鉄道病院泌尿器科（部長：黒沢昌也博士）

黒 沢 昌 也

宮城野病院泌尿器科（部長：安達国昭博士）

安 達 国 昭

公立気仙沼総合病院泌尿器科（部長：猪狩大陸博士）

猪 狩 大 陸

石巻赤十字病院泌尿器科（部長：木崎 徳博士）

木 崎 徳

仙台市立病院泌尿器科（部長：今井克忠博士）

今 井 克 忠

仙台赤十字病院泌尿器科（部長：松田尚太郎博士）

松 田 尚 太 郎

小山市民病院泌尿器科（部長：原田一哉博士）

原 田 一 哉

八戸市立市民病院泌尿器科（部長：吉川和行博士）

吉 川 和 行

雄勝中央病院泌尿器科（部長：福崎 篤博士）

福 崎 篤

水沢市国保総合病院泌尿器科（部長 目時利林也博士）

目 時 利 林 也

東北公済病院泌尿器科

栃木達夫・佐藤和宏・神部広一

総合花巻病院泌尿器科

公立刈田病院泌尿器科

PROSTATIC TISSUE LEVELS OF CEFTIZOXIME

Senji HOSHI, Masaichi KIMURA, Masaaki KUWAHARA and Seiichi ORIKASA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Tohoku University**(Director: Prof. S. Orikasa)*

Shyudo NAKANO

*From the Department of Urology, Tohoku Rosai Hospital**(Director: S. Nakano)*

Ryuichi CHIBA and Nobuhisa ISHII

*From the Department of Urology, Hukushima Rosai Hospital**(Director: R. Chiba)*

Masakazu KATO and Masayoshi MORITA

*From the Department of Urology, Sendai Syakaihoken Hospital**(Director: M. Kato)*

Hiroaki KATO

From the Department of Urology, Yamagata Prefectural Hospital
(Director: H. Kato)

Mutsuo TAKEUCHI

From the Department of Urology, Iwaki Kyoritsu Hospital
(Director: M. Takeuchi)

Kēji SUGAWARA

From the Department of Urology, Hurukawa City Hospital
(Director: K. Sugawara)

Motoyoshi ARAI

From the Department of Urology, Shirakawa Kosei Hospital
(Director M. Arai)

Masaya KUROSAWA

From the Department of Urology, Sendai Railroad Hospital
(Director: M. Kurosawa)

Kuniaki ADACHI

From the Department of Urology, Miyagino Hospital
(Director : K. Adachi)

Dairoku IGARI

From the Department of Urology, Kesenuma Public Hospital
(Director: D. Igari)

Noboru KISAKI

From the Department of Urology, Ishinomaki Red Cross Hospital
(Director: N. Kisaki)

Yoshitada IMAI

From the Department of Urology, Sendai City Hospital
(Director: Y. Imai)

Shōtaro MATSUDA

From the Department of Urology, Sendai Red Cross Hospital
(Director: S. Matsuda)

Kazuya HARADA

From the Department of Urology, Oyama City Hospital
(Director : K. Harada)

Kazuyuki YOSHIKAWA

From the Department of Urology, Hachinohe City Hospital
(Director: K. Yoshikawa)

Atsushi HUKUZAKI

From the Department of Urology, Ogachi Chūō Hospital
(Director: A. Hukuzaki)

Rikiya METOKI

From the Department of Urology, Mizusawa Kokuho Hospital
(Director: R. Metoki)

Tatsuo TOCHIGI, Kazuhiro SATO and Kōichi KAMBE

From the Department of Urology, Tohoku Kosai Hospital

From the Department of Urology, Hanamaki Sogo Hospital

From the Department of Urology, Public Katta Hospital

The concentration of Ceftizoxime (CZX) was determined in the prostatic tissue and serum of 130 patients with benign prostatic hypertrophy. Two grams of CZX was given by intravenous injection prior to TUR. The mean value of CZX levels in prostatic tissue and prostatic level/serum levels ratio (p/s ratio) after administration were $47.2 \pm 2.8 \mu\text{g/g}$, 49.1% at 30 minutes, $33.3 \pm 2.2 \mu\text{g/g}$, 51.4% at one hour, $22.2 \pm 2.7 \mu\text{g/g}$, 60.8% at 2 hours, $13.6 \pm 3.9 \mu\text{g/g}$, 64.2% at 4 hours, $3.04 \pm 0.54 \mu\text{g/g}$, 74.5% at 8 hours, respectively. In conclusion, the concentration of CZX in the prostatic tissues attained the minimal inhibitory concentration of 80% for the gram-negative bacteria, the excluding *P. aeruginosa*. Thus clinical effectiveness of CZX could be expected on bacterial prostatitis and bacterial infection after prostatic operations.

Key words: Ceftizoxime, Prostatic tissue level

緒 言

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所で開発された、第3世代の注射用 Cephalosporin 系抗生物質である。CZX はグラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などに対してはもちろん、従来の Cephalosporin 系抗生物質では抗菌力が弱かった *H. influenzae*、インドール陽性 *Proteus*、および *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* などの弱毒菌にも強い抗菌力を示し、また *B. fragilis* をはじめとする嫌気性菌に対しても、強い抗菌力を示すとされている¹⁻³⁾。今回われわれは CZX の細菌性前立腺炎や前立腺術後の二次感染予防に対する治療指針を得る目的で、東北大学泌尿器科関連21施設において、CZX の抗菌力および前立腺組織内への移行性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

1983年4月より1984年3月までの期間に、東北大学泌尿器科関連21施設において前立腺切除術 (TUR-P) を施行した前立腺肥大症患者、130例 (TUR 回数152回)、年齢は52歳～86歳、平均年齢72.3歳、を対象に、術前 CZX 2g を one shot 静注し、前立腺組織内濃度、組織切除時の血中濃度を測定した。各組織は2倍量の M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を加えホモジネートし、2300 G 10 分間遠心してその上清の薬剤濃度を測定した。CZX の濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disk 法でおこなった。同時に TUR-P 前後の尿所見 および 尿中細菌の分離 同定、

MIC の測定をおこなった。また尿中検出菌に対する CZX の MIC の測定を LMOX, CPZ, CMX, CTX, CEZ, CTM を対照薬剤とし測定し検討した。

結 果

Table 1. は尿中より分離された 187 株の内訳である。グラム陽性球菌が 74 株 40%，グラム陰性桿菌が

Table 1. 尿中よりの検出菌

・グラム陽性菌	74株	40%
<i>S. aureus</i>	3	
<i>S. xylosus</i>	1	
<i>S. epidermidis</i>	33	
<i>S. faecalis</i>	31	
<i>S. faecium</i>	6	
・グラム陰性菌	113株	60%
<i>E. coli</i>	31	
<i>K. pneumoniae</i>	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	
<i>P. rettgeri</i>	2	
<i>P. vulgaris</i>	4	
<i>M. morganii</i>	3	
<i>C. freundii</i>	3	
<i>E. cloacae</i>	4	
<i>E. gergoviae</i>	4	
<i>S. marcescens</i>	20	
<i>P. aeruginosa</i>	16	
<i>P. cepacia</i>	1	
<i>P. maltophilia</i>	3	
<i>P. fluorescens</i>	8	
他	12	

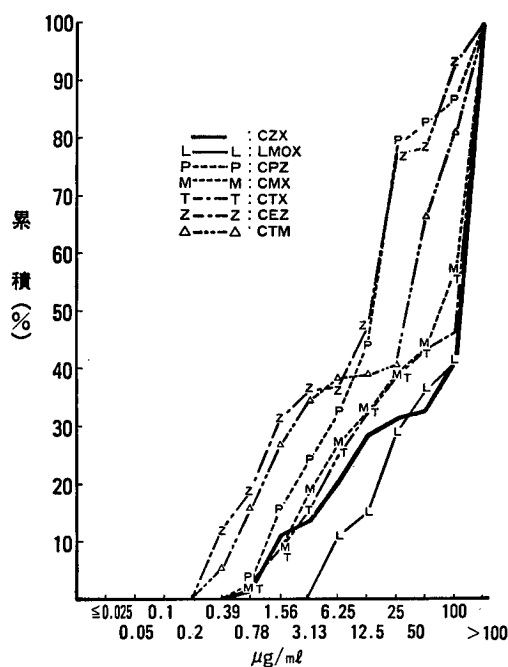


Fig. 1. グラム陽性球菌74株感受性分布

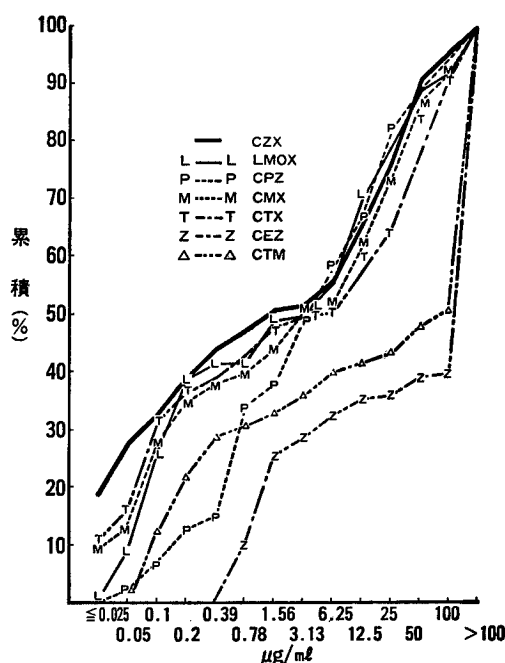


Fig. 2. グラム陰性桿菌113株感受性分布

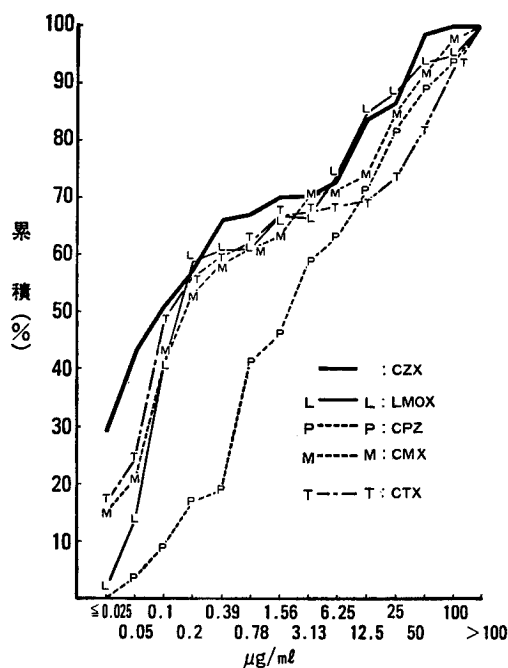


Fig. 3. 感受性分布 (適応菌種)

113株60%を占めている。グラム陽性球菌では *S. epidermidis* 33株, *S. faecalis* 31株と多く占め, グラム陰性桿菌では *E. coli* 31株, *S. marcescens* 20株, *P.*

aeruginosa 16株などが多数を占めている。グラム陽性球菌74株の感受性分布を Fig. 1 に示したが, 第三世代の cephem 系抗生剤の抗菌力は全般に弱く第一世代 cephem 系の CEZ がもっともすぐれた抗菌力を示した。

つぎにグラム陰性桿菌113株についてみると Fig. 2 のごとく第三世代 cephem 系は第一, 第二世代 cephem 系と比較してすぐれた抗菌力を示し, なかでも CZX がもっともすぐれた抗菌力を示した。

さらに第三世代 cephem 系について適応菌種における感受性分布をみると (Fig. 3) CZX はグラム陰性桿菌の場合同様もっともすぐれた抗菌力を示したが, CPZ の抗菌力は第三世代 cephem 系のなかではやや劣る傾向がみられた。

つぎに前立腺組織内移行の成績を Table 2 に示す。CZX 2g one shot 静注30分後の前立腺組織内濃度は $47.2 \mu\text{g/g}$ ($n=38$) であり1時間で $33.3 \mu\text{g/g}$ ($n=46$) 1.5時間で $24.0 \mu\text{g/g}$ ($n=16$), 2時間で $22.0 \mu\text{g/g}$ ($n=24$) 4時間で $13.6 \mu\text{g/g}$ ($n=7$), 6時間で $4.4 \mu\text{g/g}$ ($n=6$), 8時間で $3.0 \mu\text{g/g}$ ($n=4$) であった。いっぽう血清中濃度は30分で $96.1 \mu\text{g/ml}$, 1時間で $64.7 \mu\text{g/ml}$, 1.5時間で $44.2 \mu\text{g/ml}$, 2時間で $36.2 \mu\text{g/ml}$, 4時間で $21.2 \mu\text{g/ml}$, 6時間で $11.5 \mu\text{g/ml}$, 8時間で $4.1 \mu\text{g/ml}$ であり, 血清中から組織に対

Table 2. CZX2g 静注時の血清、前立腺組織内濃度（実測値）

時 間 (H)	血 清 中 濃 度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	前立腺組織内濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	152検体
			対血清比 (%)
0.5	96.1 $\pm$ 4.5	47.2 $\pm$ 2.8	49.1
1.0	64.7 $\pm$ 2.7	33.3 $\pm$ 2.2	51.4
1.5	44.2 $\pm$ 3.0	24.0 $\pm$ 4.0	54.3
2.0	36.2 $\pm$ 2.4	22.0 $\pm$ 2.7	60.8
4.0	21.2 $\pm$ 2.4	13.6 $\pm$ 3.9	64.2
6.0	11.5 $\pm$ 2.0	4.39 $\pm$ 1.1	38.2
8.0	4.08 $\pm$ 0.30	3.04 $\pm$ 0.54	74.5
9.0	3.97 $\pm$ 1.4	3.23 $\pm$ 1.1	81.4

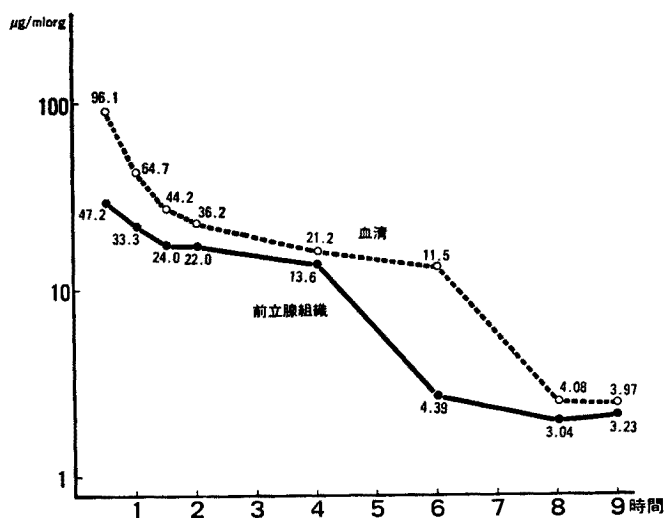
(平均 $\pm$ 標準誤差)

Fig. 4. CZX2g 静注時の血清・前立腺組織内移行（実測値）

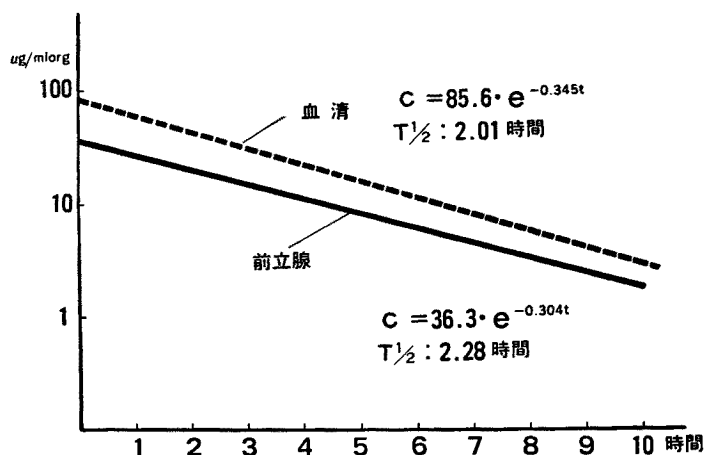


Fig. 5. CZX2g 静注時の血清・前立腺組織内濃度（シミュレーション）

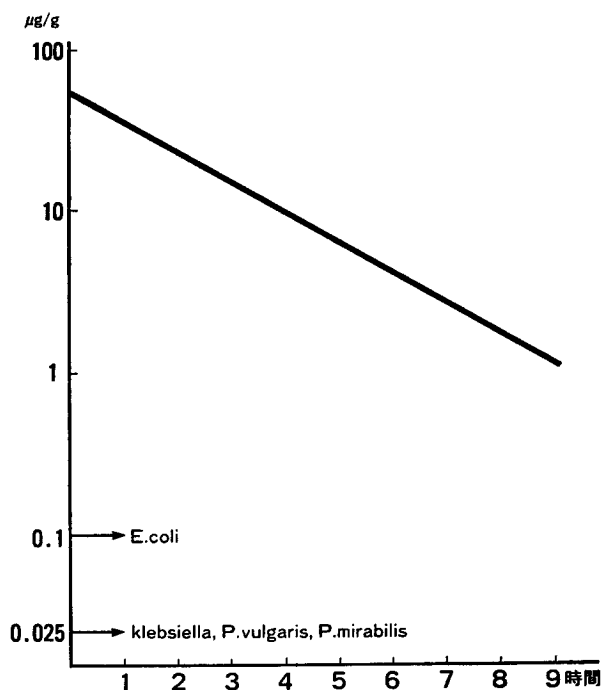


Fig. 6. CZX2g 静注時の前立腺組織内濃度と MIC₈₀ (シミュレーション)

Table 3. 前立腺炎主要起炎菌 MIC₈₀ 以上の血清・前立腺組織内持続時間 (CZX2g 静注時)

細菌	MIC ₈₀ (μg/ml or g)	持続時間	
		血清	前立腺
<i>E. coli</i>	0.1	19時間36分	19時間24分
<i>Klebsiella</i>	0.025	23 36	24
<i>P. vulgaris</i>	0.025	23 36	24
<i>P. mirabilis</i>	0.025	23 36	24

し約40～80%の移行が認められた (Table 2). CZX 2g 静注時の血清前立腺組織内移行の実測値を片対数表に示すと Fig. 4 のようになる. CZX 2g 静注時の血清, 前立腺組織内濃度をシミュレーションで表わすと Fig. 5 のようになり, 濃度式より得られた血清中濃度の半減期は2.01時間, 前立腺組織内での半減期は2.28時間となる. さらに長時間の組織内濃度と血中濃度と比較すると両者の濃度はしだいに近似していくことが予想される.

つぎに CZX 2g 静注時の前立腺組織内濃度と前立腺主要起炎菌に対する CZX の MIC₈₀ の関係で

みると, *E. coli* 0.1 μg/ml, *Klebsiella*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* がそれぞれ 0.025 μg/ml であり (Fig. 6), それらの細菌の MIC₈₀ 以上の血清, 前立腺組織内持続時間は, *E. coli* では血清で19時間16分, 前立腺が19時間24分, *Klebsiella*, *P. vulgens*, *P. mirabilis* では血清が23時間36分, 前立腺が24時間であった (Table 3).

考 察

細菌性前立腺炎や前立腺肥大症は, 泌尿器科領域において, 非常に頻度の高い疾患であり, とくに前立腺

肥大症については平均寿命の延長にともない、今後ますます増加する疾患と思われる。前立腺肥大症に対する手術療法は本邦においても TUR-P が主になってきているが、尿路感染症が存在する場合、手術時の化学療法剤の選択が重要な意味をもってくる。薬剤の前立腺への移行に関する検討については、Stamey ら (1970) がイヌを用いて薬剤の前立腺液への移行について検討している⁴⁾。その結果によると cephalothin, oxytetracyclin, ampicillin, kanamycin, penicillin G, polymyxin B, および nalidixic acid はほとんど前立腺液に移行しない。また鈴木は CZX は静注後 1 時間の前立腺液内濃度が血清濃度の 5.4% と述べており⁵⁾、また木村は LMOX について精漿中濃度について測定し、1 時間の移行が 0% と述べている⁶⁾。以上のようにこれら薬剤は前立腺液や精漿へはほとんど移行していないことがわかる⁷⁾。しかし実際の臨床例において、グラム陰性桿菌がおもな起炎菌となる細菌性前立腺炎例に対して、tetracycline, penicillin, cephalosporin, aminoglycosides などの抗生物質が著効を示すことをしばしば経験する。また池田はラットに ¹⁴C-CMZ を皮下注し、その前立腺組織への移行をマイクロオートラジオグラフィにて検討し、¹⁴C-CMZ の組織内分布は結合組織および間質部に特異的に高い集積がみられ、上皮および濾胞への移行は比較的少なかったと述べている⁸⁾。以上の事実は抗生物質が血中から前立腺組織の間質部位に移行し抗菌作用を示すが、上皮部位から前立腺液へは移行しにくいことを示唆するものと思われ非常に興味深い。前立腺組織内への移行の検討は測定方法の確立にともない臨床例における報告が近年多くなっており、FOM⁹⁾、CTM¹⁰⁾ LMOX¹¹⁾ CPZ¹²⁻¹⁴⁾、CTX¹³⁾、CZX^{12,13)} などの抗生物質の前立腺組織内濃度の検討がなされている。これらの抗生物質の血清に対する前立腺組織内濃度の割合は FOM が 100% を越える以外はほぼ 22% ~ 78% 程度である。また経時的な変化をみると長時間の観察の文献はみあたらないが前立腺組織内濃度はしだいに血清中濃度に近づく傾向にあり、われわれの結果と一致した。また CPZ と CZX の血清中濃度と前立腺組織内濃度の比較においては、血清中濃度では CPZ が CZX をうわまわりますが、前立腺組織内濃度では逆に CZX が、CPZ をうわまわり、CZX の血清中からのすぐれた移行性が報告されている^{12,13)}。前立腺摘出腺腫の病理組織学的所見と組織内濃度差について、宮田¹⁴⁾ は CPZ について、松浦¹⁵⁾ は Cephacetrile について筋性優位型のほうが腺性優位型より有意に高濃度であったと報告しているが、両者に差を

認めないとの報告⁶⁾もあり一定した結果は得られていない。また荒木ら¹⁷⁾ は CZX の検討において円形細胞浸潤が増加するにしたがって抗生物質の前立腺移行も増加すると述べているが、福島¹⁶⁾はそのような傾向は認めないと述べておりまだ統一的な見解にいたっていない。また前立腺の被膜に近い部分と尿道に近い部分で抗生物質の濃度に差があるのではないかと考えられているが、われわれの TUR-P の標本では切除部位が random でありまた数多くの術者が手術を施行しているにもかかわらず、経時的に組織内濃度が一定の速度で減っていく事実 (Fig. 4) より、前立腺組織内の CZX の濃度は部位による差はほとんどないものと考えられる。

今回のわれわれの所見では CZX 2 g 静注にて血清より前立腺組織への移行率は 30 分で 49.1%, 1 時間で 51.4%, 1.5 時間で 54.3%, 2 時間で 60.8%, 4 時間で 64.2%, 6 時間で 38.2%, 8 時間で 74.5%, 9 時間で 81.4% であり 6 時間値で下降したものの全体の傾向としては、前立腺組織内 CZX の濃度は血清濃度に近づいていくことがわかった。このことは今回検出した *E. coli*, *Klebsiella P. vulgaris*, *P. mirabilis* などのグラム陰性桿菌群に対し CZX が長時間の前立腺組織内濃度の維持を示すことから、前立腺手術前後の感染症や感染防止に使用して十分な治療効果および予防効果が期待できる。

本論文の要旨は第 32 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) Nishida M, Kamimura T, Okada N, Matsumoto Y, Mine Y and Murakawa T: Comparison of antibacterial activity of a new cephalosporin. Ceftizoxime (FK 749) with other cephalosporin antibiotics. *J Antibiotics* 32: 1319~1327, 1979
- 2) 西野武志・横田好子・谷野輝雄: 新合成セファロsporin 系抗生物質 Ceftizoxime に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 28 (S-5): 58~82, 1980
- 3) 小酒井望・小栗豊子: 各種臨床分離菌に対する Ceftizoxime の抗菌力の他のセファロsporin 剤との比較. *Chemotherapy* 28 (S-5): 24~37, 1980
- 4) Stamey TA, Edwin MM and Winnigham DG: Chronic bacterial prostatitis and the

- diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* **103**: 187~194, 1970
- 5) 鈴木恵三: 泌尿器科領域の感染症に対する Cefprozime の基礎と臨床的検討. *Chemotherapy (S-5)*: 715~724, 1980
- 6) 木村 正一・高橋 勝治・石川 博夫・折笠 精一: LMOX の精漿内への移行と精漿蛋白との結合. 第30回日本化療学会東日本支部総会抄録 p 42, 1983
- 7) Schwarz H: Prostatitis, in *Prostatic disease*, edited by Marberger, H. et al, *Progress in clinical and biological research*, Volume 6, P 365~381, Alan R. Liss. Inc. New York, 1976
- 8) 池田 滋・西村清志・沢村正之・石橋 晃: 化学療法剤の前立腺組織内分布の検討・第一報—正常ラット前立腺における分布・第32回日本化療学会総会抄録 P 267, 1984
- 9) 水戸部 勝幸・西尾 彰・柿崎 弘・恩村 芳樹: FOM の研究, 第一報: 泌尿生殖臓器内濃度・第30回日本化療学会東日本支部総会抄録 P 41, 1983
- 10) 水戸部 勝幸・西尾 彰・小林 剛・本間 明: 泌尿器科領域における臓器内抗菌剤濃度に関する研究. 第2報: CEFOTIAM について. 第32回日本化療学会総会抄録, P 267, 1984
- 11) 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
- 12) 伊藤康久・兼松 稔・坂 義人・西浦常雄・松田 聖士・酒井俊助・岡野 学・藤広 茂: 同時投与による CZX と CPZ の前立腺組織移行の比較検討・第32回日本化療学会総会抄録 P 270, 1984
- 13) 池田 滋・沢村 正之・内田 豊昭・石橋 晃: CZX, CPZ, CTX の前立腺組織内移行に関する検討・第30回日本化療学会東日本支部総会抄録 P 40, 1983
- 14) 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
- 15) 松浦 治・小野佳成・竹内宣久・大島伸一: セフトリルの前立腺臓器内濃度の検討. 日泌尿会誌 **72**: 1511, 1981
- 16) 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
- 17) 荒木博孝・前川幹雄・三品輝男・内田 睦・渡辺 決・海法裕男: Cefprozime (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

(1984年9月21日受付)