

急性細菌性前立腺炎における Cefmenoxime の 前立腺液内移行に関する検討

静岡済生会総合病院泌尿器科 (医長: 加藤範夫)

加藤 範夫, 杉山 寿一

小牧市民病院泌尿器科 (部長: 小野佳成)

小野 佳成, 平林 聡

DIFFUSION OF CEFMENOXIME INTO PROSTATIC FLUID IN THE PATIENTS WITH ACUTE BACTERIAL PROSTATITIS

Norio Katoh and Toshikazu Sugiyama

From the Department of Urology, Shizuoka Saiseikai General Hospital

Yoshinari Ono and Satoshi Hirabayashi

From the Department of Urology, Komaki City Hospital

Expressed prostatic fluid (EPS) levels and serum levels of cefmenoxime (CMX) after intravenous administration were examined in 16 patients with acute bacterial prostatitis and 23 patients without prostatic diseases. Blood was drawn at 30, 60, 120 minutes and EPS was taken by prostatic massage at 60 minutes after the intravenous administration of 2 g CMX to evaluate the concentration of CMX. The concentration of CMX was determined by the bioassay using the *E. coli* NIHJ JC strain.

The relationships between the EPS/serum ratio and peripheral WBC counts, CRP value and ESR1h value were also analyzed. The serum levels of CMX at 60 minutes ranged between 20.3 $\mu\text{g/ml}$ and 73.5 $\mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ S.D.: $41.8 \pm 14.2 \mu\text{g/ml}$) in 16 patients with acute prostatitis, and between 21.5 $\mu\text{g/ml}$ and 89.5 $\mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ S.D.: $49.5 \pm 18.7 \mu\text{g/ml}$) in 23 patients without prostatic diseases.

The EPS levels ranged between 0.4 $\mu\text{g/ml}$ and 30.8 $\mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ S.D.: $12.6 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$) in 16 patients with acute prostatitis, and between 0 and 2.3 $\mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ S.D.: $0.7 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$) in 19 patients without prostatic diseases. In 4 patients without prostatic diseases, the EPS amount was not large enough to evaluate the concentration of CMX. The EPS/serum ratio ranged between 0.006 and 0.697 (mean $\pm$ S.D.: 0.31 ± 0.21) in patients with acute prostatitis and between 0 and 0.058 (mean $\pm$ S.D.: 0.015 ± 0.018) in patients without prostatic diseases. The diffusion of CMX into the prostatic fluid in patients with acute prostatitis was strikingly higher than that in patients without prostatic diseases ($p < 0.01$).

The CMX concentration of prostatic fluid was enough to control the growth of the CMX-sensitive bacteria in the acute prostatitis patients.

ESR 1h value was correlated well to the EPS/serum ratio in acute prostatitis patients ($p < 0.01$). However, the number of WBC in peripheral blood and CRP value was not correlated to the EPS/serum ratio in acute prostatitis patients ($p > 0.05$, $p > 0.05$).

CMX might be expected to penetrate into the prostatic fluid according to the grade of the inflammation of prostate.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1287-1293, 1990)

Key words: Acute bacterial prostatitis, Cefmenoxime, Expressed prostatic fluid level

緒 言

従来, セフェム系抗生剤は前立腺液内への移行があ

まり期待できないとされているが, 急性細菌性前立腺炎においては臨床的に広く用いられ, しかも一定の臨床効果を発揮することは経験的によく知られている。

今回われわれは、急性細菌性前立腺炎において、その急性期に抗生物質がどの程度前立腺液内に移行しているかを明らかにするため、セフェム系第3世代抗生剤の一つである cefmenoxime (以下 CMX) を使用し急性期の前立腺圧出液 (以下 EPS) 内濃度を測定したので報告する。

対 象

1985年12月より1987年2月までの期間に小牧市民病院泌尿器科および静岡済生会総合病院泌尿器科を受診した急性前立腺炎患者16例でこれを急性炎症群とした。急性前立腺炎の診断は、排尿障害、排尿時痛、会陰部痛、発熱等を訴え、前立腺触診にて圧痛著明な腫大した前立腺を触知し、後に採取した EPS が黄色混濁を示し多数の白血球を認めるものとした。年齢は16歳から71歳、平均 47.8 ± 13.5 歳であった。

また前立腺に疾患を持たない泌尿器科入院患者23例を対照とし正常群とした。年齢22歳から61歳、平均 39.0 ± 12.0 歳であった。

方 法

すでに各種抗生剤を投与されていないことを確認後、CMX 2 g を生理食塩水 20 ml に溶解しゆっくり静注した。なお、急性炎症群では CMX 投与時から補液を行った。血清内濃度は投与直前、30分、60分、120分後に採血し血清分離後凍結保存し測定した。EPS は尿の混入を防ぐため CMX 投与後排尿を禁じ、60分後に経直腸的に前立腺を用指圧迫し採取した。血清および EPS はプラスチック容器に入れ、 -70°C にて凍結保存し測定に供した。保存期間は1～3週間であった。

血清および EPS の CMX 濃度測定は、微量の試料で測定が可能であり、測定感度が高い点から Agar well 法で行った。検定菌は *E. coli* NIHJ JC-2 株、測定培地は DAIGO No. 4 (pH 6.5) を使用した。標準液は 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) および標準ヒト血漿 (日赤) にて希釈、血清検体は標準ヒト血漿、EPS は 1/15 M リン酸緩衝液にて希釈し調整した。検定菌を接種した測定培地を直径 90 mm の滅菌シャーレに 10 ml 分注し固化させた後、穿孔機にて直径 8 mm の孔を4つ穿孔し各希釈液を 50 μl 注入し培養した。4つの阻止円径の平均値より濃度を算定した。

なお、急性前立腺炎患者にはその後12時間毎に CMX 1 g を静注、7～10日間投与した。

<検討項目>

- (1) 血清内濃度の経時的推移
 - (2) 急性炎症群と正常群との EPS 内濃度の比較
 - (3) 急性炎症群と正常群との EPS/血清内濃度比の比較
 - (4) 炎症の指標として初診時末梢白血球数、CRP 値、血沈1時間値をとりあげ EPS/血清内濃度比との相関の検討
 - (5) 急性前立腺炎の臨床経過
- 以上5点について検討した。

結 果

(1) 血清内濃度

正常群は投与後30分、 $93.4 \pm 30.9 \mu\text{g/ml}$ 、60分、 $49.6 \pm 18.7 \mu\text{g/ml}$ 、120分、 $25.3 \pm 15.8 \mu\text{g/ml}$ 、急性炎症群は30分、 $72.6 \pm 14.7 \mu\text{g/ml}$ 、60分、 $41.8 \pm 14.2 \mu\text{g/ml}$ 、120分、 $17.7 \pm 11.9 \mu\text{g/ml}$ で、正常群の方がやや高い値を示した (Fig. 1)。

(2) EPS 内濃度

正常群のうち、測定に充分量の EPS を採取できたものは19例でその EPS 内濃度は0から 2.3 $\mu\text{g/ml}$ で平均 $\pm$ S.D., $0.7 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ であった。急性炎症群の EPS 内濃度は 0.4 から 30.8 $\mu\text{g/ml}$ で平均 $\pm$ S.D., $12.6 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$ であり、急性炎症群の方が有意に高い値であった ($P < 0.01$) (Table 1, 2, Fig. 2)。

(3) EPS/血清内濃度比

正常群の EPS/血清内濃度比は、0 から 0.058、平均 $\pm$ S.D., 0.015 ± 0.018 、急性炎症群は 0.006 から 0.697 で平均 $\pm$ S.D., 0.31 ± 0.21 であった。EPS/血清内濃度比も急性炎症群のほうが正常群に比し有意に高いものであった ($P < 0.01$) (Table 1, 2, Fig. 3)。

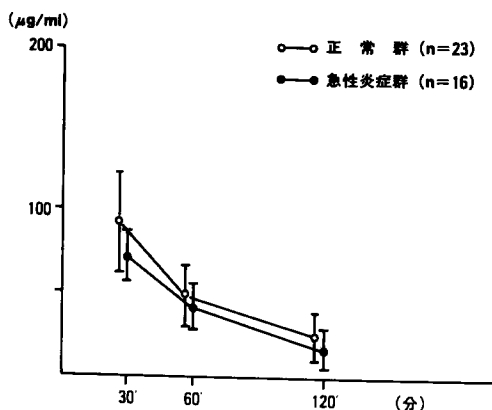


Fig. 1. Serum levels of CMX in patients and controls receiving 2 g of CMX intravenously

(4) 初診時末梢白血球数, CRP 値, 血沈1時間値とEPS/血清内濃度比

①末梢白血球数

初診時末梢白血球数(N=13)は, 3400/mm³から17900/mm³, 平均±S.D., 10800±4900/mm³であった。EPS/血清内濃度比との相関は相関係数0.149 (P>0.05) で有意の相関は認められなかった (Fig. 4)。

②CRP 値

初診時 CRP 値 (N=10) は1+から5+で平均2±1.2であった。EPS/血清内濃度比との相関は相関係数0.473 (P>0.05) で有意の相関は認めなかった (Fig. 5)。

③血沈1時間値

初診時血沈1時間値 (N=11) は平均±S.D., 24.7±18.6 mm で, EPS/血清内濃度比との相関は相関係数0.685 (P<0.01) と有意な正の相関を示した (Fig. 6)。

(5) 臨床経過

起炎菌を同定できたものは11例 E.coli 9例, S. epidermidis 1例, P. aeruginosa 1例であった。なお, P. aeruginosa が検出された症例は51歳で, 基礎疾患に右腎結石があり, 上部尿路感染を合併していた。全例ともに治療開始後3~7日のEPS培養にて菌は消失した。

初診時のEPS内白血球数は, >100/hpf 14例, 40~50/hpf 2例で, 治療開始後7~10日後のEPS内

白血球数は, <10/hpf 4例, 10~20/hpf 3例, 20~30/hpf 3例, 30~50/hpf 3例, >50/hpf 2例であった。38°C以上の発熱は11例で全例とも5日以内に解熱した。膀胱刺激症状は10例に認め, 7日以内に消失した (Table 3)。

Table 1. Serum and EPS levels of CMX and EPS/serum ratio in controls

No.	血清60分 (μg/ml)	EPS (μg/ml)	濃度比
1	66.2	0	0
2	41.2	0	0
3	23.8	0	0
4	82.0	1.59	0.019
5	56.2	0.99	0.016
6	63.9	0	0
7	45.0	1.25	0.028
8	89.5	1.5	0.017
9	47.7	0	0
10	55.0	0	0
11	73.4	0.53	0.0072
12	40.8	2.07	0.051
13	38.2	0	0
14	27.5	0.84	0.03
15	60.9	2.27	0.037
16	29.5	1.72	0.058
17	47.2	0.55	0.012
18	49.3	0	0
19	65.9	0.76	0.011
mean ± S.D.	52.8 ± 18.0	0.7 ± 0.8	0.015 ± 0.018

Table 2. Serum and EPS levels of CMX, EPS/serum ratio, WBC count in peripheral blood, CRP value and ESR 1h value in patients with acute bacterial prostatitis

No.	血清60分 (μg/ml)	EPS (μg/ml)	濃度比	末梢白血球数 (/mm ³)	CRP 値	血沈1時間値 (mm)
1	45.0	3.59	0.08			
2	44.9	10.1	0.225	17,400		
3	73.5	0.42	0.006	8,100	2+	31
4	44.6	29.3	0.657	12,800	3+	59
5	27.7	2.72	0.098	7,800	1+	5
6	20.3	3.77	0.186	4,600	1+	14
7	60.3	23.9	0.396			
8	45.3	19.0	0.419	7,000	4+	10
9	23.5	7.13	0.303	12,600	1+	3
10	40.4	12.9	0.319	17,900		
11	44.2	30.8	0.697	16,400	4+	47
12	34.4	20.0	0.581	9,200	1+	38
13	38.3	13.5	0.352	3,400	1+	35
14	35.1	2.61	0.074	15,500		8
15	29.7	12.4	0.418	8,800	2+	22
16	61.5	8.81	0.143			
mean ± S.D.	41.8 ± 14.2	12.6 ± 9.6	0.31 ± 0.21	10,800 ± 4,900	2 ± 1.2	24.7 ± 18.6

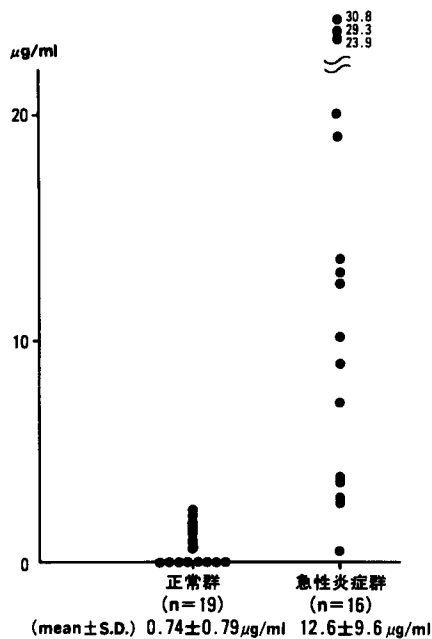


Fig. 2. EPS levels of CMX in patients and controls

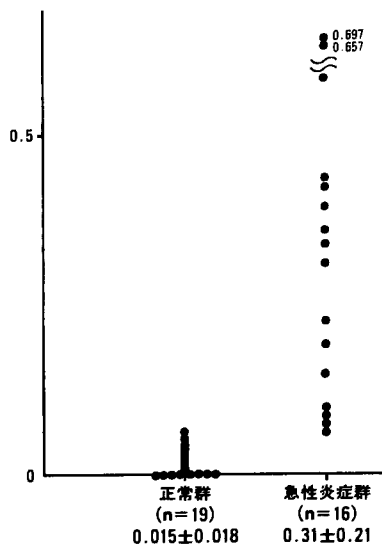


Fig. 3. EPS/serum ratio in patients and controls

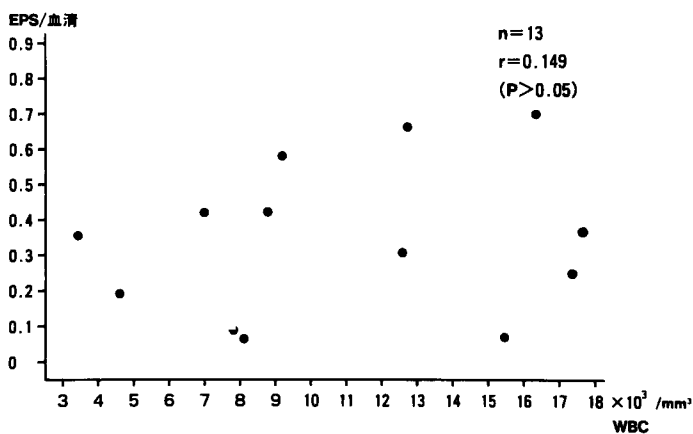


Fig. 4. Correlation between EPS/serum ratio and WBC count in peripheral blood in patients

考 察

抗生物質の前立腺液内への移行については Stamey ら²⁾により詳細に検討され、彼らはその条件として

- (1) 脂溶性であること
- (2) 解離恒数が高いこと
- (3) 塩基性であること
- (4) 蛋白結合率が低いこと

を報告している。今回の検討に使用した CMX を含

めセフェム系抗生剤はこれらの条件をほとんど満たしていない。ちなみに CMX は水溶性, $pK_{a1}=2.97$, $pK_{a2}=3.54$, pH 2.5~3.0, 蛋白結合率約 80% で Stamey らにしたがえば前立腺液内への移行はきわめて悪い薬剤の範疇に入る。

しかしながら、前述のごとく臨床の場では、CMX をはじめとしたセフェム系薬剤はグラム陰性桿菌に有効であり、かつ、経静脈的に大量投与が可能なおことから急性前立腺炎患者に多く用いられ、一定の効果を発

揮することはよく知られている。近年セフェム系抗生剤の前立腺組織および前立腺液内への移行を検討した報告が多くなされるようになり薬剤移行と臨床効果の違いについての疑問の解明が試みられている。前立腺組織内への移行は、あらかじめ抗生物質を前立腺肥大症患者に投与しておき、その手術時に組織を採取する方法^{3,4)}により、また、前立腺液内への移行は慢性前立腺炎もしくは前立腺に疾患を持たない患者を対象に EPS 内濃度を検討したものがほとんどであり^{5,6)}、急性前立腺炎における EPS 内濃度を検討したものはない。このことは、本来、急性前立腺炎では前立腺マッサージが炎症の増悪をきたし、ときには敗血症となる恐れがあるため禁忌であるとされていることもその大きな要因と考えられる。しかし、われわれが対象とした症例では EPS 採取後に病状の悪化したものは認めなかった。これはマッサージの1時間前に十分な量の起炎菌に有効と思われる抗生物質を投与したことにもよると思われる。

CMX の血清内濃度は急性炎症群より正常群の方がやや高い値であったが、これは急性炎症群において CMX 投与時より補液を行っていたためと思われる。

CMX の前立腺組織内移行は片岡らによって報告され⁷⁾、2 g 点滴静注にて、1 時間後 124.0 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、1.5 時間後 64.7 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、2 時間後 51.7 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、3 時間後 15.6 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、5 時間後 4.8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、組織/血清内濃度比は 0.3 から 0.7 で平均 0.45 であったとしている。

また、前立腺液内移行は、鈴木らにより慢性前立腺炎において検索され、CMX 1 g 静注で 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、EPS/血清内濃度比 0.02 であったと報告している⁸⁾。今回の検討では、前立腺組織内濃度は検索していないため、組織内移行については不明であるが、前立腺液

内移行については、前立腺疾患をもたない正常群で CMX 2 g 投与 1 時間後で EPS 内濃度平均 0.75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、EPS/血清内濃度比平均 0.015 で、鈴木らの報告よりわずかに低く、Stamey らの報告をうらづけるものであった。一方、急性前立腺炎患者では EPS 内濃度平均 12.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、EPS/血清濃度比平均 0.31 で正常群や鈴木らの慢性前立腺炎患者とはまったく異なり著しく高い移行を示す結果であった。

このようなことは、血液髄液関門が関与する抗生剤の髄液内移行でも観察されている。小林らはセフェム系抗生剤である cephalotine (CET) の髄液内移行を検索し、正常時にはほとんど髄液中に移行しない CET が髄膜炎症例では高率に髄液へ移行すると報告している⁹⁾。

他に急性前立腺炎での EPS 内濃度を検討した報告はないためセフェム系薬剤全般について早急に結論を

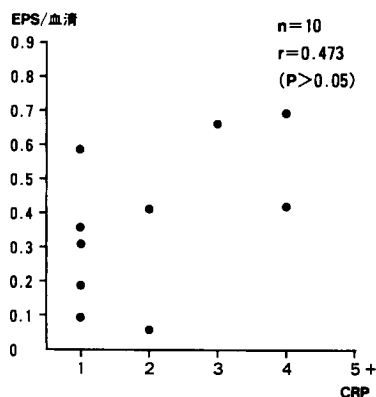


Fig. 5. Correlation between EPS/serum ratio and CRP value in patients

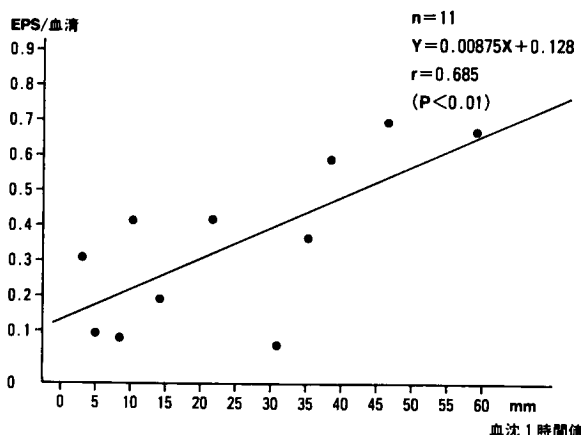


Fig. 6. Correlation between EPS/serum ratio and ESR 1h value in patients

Table 3. Causative bacteria and WBC count in EPS

No.	Pathogen	ESP 中白血球数	
		初診時	治療 1 週間後
1	<i>S. epidermidis</i>	40~50	20~30
2	<i>E. coli</i>	100 ↑	50~60
3		40~50	
4	<i>P. aeruginosa</i>	100 ↑	30~50
5		100 ↑	<10
6	<i>E. coli</i>	100 ↑	30~50
7		100 ↑	<10
8	<i>E. coli</i>	100 ↑	10~20
9	<i>E. coli</i>	100 ↑	50~60
10	<i>E. coli</i>	100 ↑	20~30
11	<i>E. coli</i>	100 ↑	<10
12		100 ↑	10~20
13		100 ↑	<10
14	<i>E. coli</i>	100 ↑	20~30
15	<i>E. coli</i>	100 ↑	30~50
16	<i>E. coli</i>	100 ↑	10~20

出すことは戒めねばならないが, Stamey の理論が正常人すなわち炎症のない場に該当する理論であることやセフェム系薬剤が急性前立腺炎に劇的な効果をもたらすという臨床での経験的事実は, 急性前立腺炎のときにセフェム系薬剤は前立腺液内への移行が増大する可能性がきわめて高いことが示唆される。

つぎに急性前立腺炎での CMX の前立腺液内移行の機序について検討する。今回の検討では, ①正常群では EPS/血清内濃度比=0.015 でありほとんど CMX の前立腺液への移行はみられない ②急性炎症群では EPS/血清内濃度比=0.31 と高率に移行が認められることが明らかになった。また, 前述の鈴木らは慢性前立腺炎で CMX が EPS/血清内濃度比=0.03 とわずかに前立腺液内へ移行することを報告している。炎症の程度は急性前立腺炎が慢性前立腺炎に比較して激しい変化であり, 従って, CMX の前立腺液内移行の差は前立腺の炎症の程度に左右されている可能性が推察される。また, 今回の検討で急性前立腺炎患者の EPS/血清内濃度比は症例により 0.006 から 0.697 までかなりのばらつきが認められ, 同時に炎症の程度を示すと考えられる血沈値と EPS/血清内濃度比とが正の相関をもつことも前述の可能性を支持する結果と考えられる。すなわち, 炎症により前立腺液への抗生物質の移行を調整している腺上皮が破壊され, 本来前立腺液内へ分泌されにくいはずの CMX が前立腺液内へ出現するという機序が推察される。この問題をさらに詳しく解明するには個々の症例で急性前立腺炎が

治療していく過程のいくつかのポイントで前立腺液内濃度, EPS/血清内濃度比の推移を調べるなどいくつかのポイントで前立腺液内濃度, EPS/血清内濃度比の推移を調べるなどいくつかの検索が必要である。これを解明することはセフェム系抗生剤の投与を急性細菌性前立腺炎に対していつまで続けるべきかという臨床上でのきわめて重要な問題に解答を与えることになるであろう。

結 語

急性細菌性前立腺炎(急性炎症群) 16例, 非前立腺疾患患者(正常群) 19例に CMX 2g を静注し60分後の EPS への移行を検討した。

(1) 急性炎症群の EPS 内濃度は $12.6 \pm 9.6 \mu\text{g/ml}$, EPS/血清内濃度比は 0.31 ± 0.21 , 正常群の EPS 内濃度は $0.7 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$, EPS/血清内濃度比は 0.015 ± 0.018 で, 急性炎症群の方が有意に高かった。

(2) 急性炎症群の EPS/血清内濃度比と初診時末梢白血球数および CRP 値とは有意の相関を認めなかったが, EPS/血清内濃度比と初診時血沈1時間値とは有意の相関を示した。

(3) 急性細菌性前立腺炎では CMX はある一定の割合で前立腺液内へ移行し, 炎症の程度により移行度に差があることが示唆された。

稿を終えるにあたり御校閲を賜りました名古屋大学泌尿器科学教室三宅弘治教授に深謝の意を表します。

本論文の要旨は, 第75回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Winningham DG, Nemoy NJ and Stamey TA: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* **219**: 139-143, 1968
- 2) Stamey TA, Meares EM and Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* **103**: 187-194, 1970
- 3) 大島伸一, 小野佳成, 絹川常郎, 松浦 治: Cefmetazole の前立腺組織内移行について. *西日泌尿* **45**: 915-919, 1983
- 4) 竹内宣久, 絹川常郎, 松浦 治, 服部良平, 長谷川総一郎, 大島伸一, 小野佳成: Latamoxef (LMOX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺移行についての検討. *泌尿紀要* **32**: 1831-1841, 1986
- 5) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 藤田民夫, 小川忠, 柳岡正範: 新経口合成抗菌剤 AT-2266 のヒ

- ト前立腺液移行と尿路感染症に対する臨床的検討. *Chemotherapy* **32**: 724-739, 1984
- 6) 鈴木恵三: 前立腺感染症における抗生物質の体内動態と臨床. *Today's Therapy*, 98-102, 1983
- 7) 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
- 8) Suzuki K., Naide Y, Ohkoshi M and Iki Y: Diffusion into human prostatic fluid of new cephem antibiotic drugs. *Curr Chemother Immunother*: 432, 1981
- 9) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 児玉昶子, 田村時緒, 寺村文男: Cefazolin に関する臨床的研究. 特に小児化膿性髄膜炎の治療成績ならびに各種化学療法剤の髄液中濃度を中心としての化膿性髄膜炎化学療法に関する文献的考察. *小児紀要* **18**: 93-141, 1972
- (Received on December 25, 1989)
(Accepted on March 16, 1990)