

Latamoxef の前立腺および膀胱粘膜組織移行に関する検討

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

中 田 康 信 ・ 水 永 光 博

森 川 満 ・ 小山内 裕 昭

藤 沢 真 ・ 稲 田 文 衛

八 竹 直

STUDY OF LEVELS OF LATAMOXEF IN PROSTATIC TISSUE AND BLADDER MUCOSAL TISSUE

Yasunobu NAKATA, Mitsuhiro MIZUNAGA,

Mitsuru MORIKAWA, Hiroaki OSANAI,

Makoto FUJISAWA, Fumie INADA

and Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

(Director: Prof. S. Yachiku)

The concentration of Latamoxef (LMOX) in the serum, prostatic tissue and bladder mucosal tissue of 20 patients with benign prostatic hypertrophy and bladder cancer was measured after intravenous infusion of 1 g or 2 g of LMOX. Serum, prostatic tissue and bladder mucosal tissue levels of LMOX responded satisfactorily to the dose of LMOX. The bladder mucosal tissue level was higher than the prostatic tissue levels.

Judging from the inhibitory concentration of LMOX (MIC 80), the concentration was sufficiently effective against infections caused by gram-negative, gram-positive and anaerobic bacilli.

Key words: Latamoxef, Prostatic tissue level, Bladder mucosal tissue level

緒 言

各種感染症の治療に際し、使用する薬剤の目的とする組織内の薬剤濃度を知るとは非常に有意義で、その抗菌力とともに治療に不可欠の要素と考えられる。近年、各種化学療法剤の前立腺組織内移行に関する報告¹⁻¹⁰⁾は数多くみられるが、膀胱組織内移行についての報告¹¹⁻¹⁴⁾は少ない。今回われわれは、oxacephem系抗生物質 latamoxef（以下 LMOX と略す）の前立腺および膀胱感染症に対する有効性を調べるため、LMOX 投与後の血清、前立腺および膀胱粘膜組織内濃度について検討したので、その成績について報告する。

対象および方法

1985年1月から7月までに、旭川医科大学泌尿器科において手術施行した前立腺肥大症および膀胱腫瘍のうち、血液生化学検査上、肝、腎機能に異常を認めなかった20例を対象とした。前立腺肥大症は17例で、経尿道的前立腺切除術（TUR-P）12例、前立腺被膜下摘除術5例であり、膀胱腫瘍は3例で膀胱全摘除術を施行した。

LMOX 1g 投与群10例、2g 投与群10例の2群に分け、LMOX 1g または 2g を生理食塩水 20 ml に溶解して one shot 静注し、投与後1時間目の血清、前立腺および膀胱粘膜組織を採取した。膀胱粘膜組織の採取は、TUR-P 時は cold punch で行ない、

Table 1. LMOX 投与量別血清, 前立腺および膀胱粘膜組織内濃度

	血清内濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 1時間	前立腺組織内濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$) 1時間	対血清比 %	膀胱粘膜内濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$) 1時間	対血清比 %
1 g (n=10)	53.5 $\pm$ 2.9	19.8 $\pm$ 2.6	37.8 $\pm$ 4.7	33.4 $\pm$ 4.4	64.0 $\pm$ 8.4
2 g (n=10)	109.5 $\pm$ 6.7	46.5 $\pm$ 4.6	43.8 $\pm$ 5.1	66.3 $\pm$ 5.7	63.0 $\pm$ 7.0

(mean $\pm$ SE)

他は直視下に切除した。

LMOX 濃度の測定は *E.coli* 7437 を検定菌とした寒天孔平板法 (agar well 法) によって行なった。

成 績

LMOX の各投与量における血清, 前立腺および膀胱粘膜組織内濃度は Table 1 のごとくで, 1 時間後の血清中濃度は 1 g 投与群, 2 g 投与群で, 53.5 $\pm$ 2.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 109.5 $\pm$ 6.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (mean $\pm$ S.E.) であり, 前立腺組織内濃度は 19.8 $\pm$ 2.6 $\mu\text{g}/\text{g}$, 46.5 $\pm$ 4.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。これを組織内濃度と血清濃度の比 (対血清比) でみると, 1 g 群で 37.8 $\pm$ 4.7%, 2 g 群で 43.8 $\pm$ 5.1% であった。

膀胱粘膜組織内濃度は, 1 g 群 33.4 $\pm$ 4.4 $\mu\text{g}/\text{g}$, 2 g 群 66.3 $\pm$ 5.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ である。その対血清比は, 1 g 群 64.0 $\pm$ 8.4%, 2 g 群 63.0 $\pm$ 7.0% であり, 前立腺組織と比べ高い移行率を示した。

以上の結果より, 血清, 前立腺および膀胱粘膜組織内濃度は, LMOX の投与量に応じた良好な dose response がえられた。

前立腺組織内濃度と摘出前立腺重量について検討したが, 重量による組織内濃度の変化はなかった (Fig. 1)。

組織採取方法の違いによる組織内濃度に対する影響について検討した。LMOX 2 g 投与群の内視鏡手術 4 例, 開放性手術 6 例について比較すると, 前立腺組織内濃度 (Fig. 2) は, 内視鏡手術 39.4 $\pm$ 5.0 $\mu\text{g}/\text{g}$, 開放性手術 51.2 $\pm$ 6.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ で内視鏡手術の方がやや低い傾向を示したが, 統計学的には有意の差はなかった ($P>0.1$)。

膀胱粘膜組織内濃度 (Fig. 3) についてみると, 内視鏡手術 54.8 $\pm$ 7.3 $\mu\text{g}/\text{g}$, 開放性手術 73.9 $\pm$ 6.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ と前立腺組織内濃度同様, 内視鏡手術の方がやや低値であったが, 有意の差はなかった ($P>0.1$)。

前立腺組織内濃度と膀胱粘膜組織内濃度を比較して

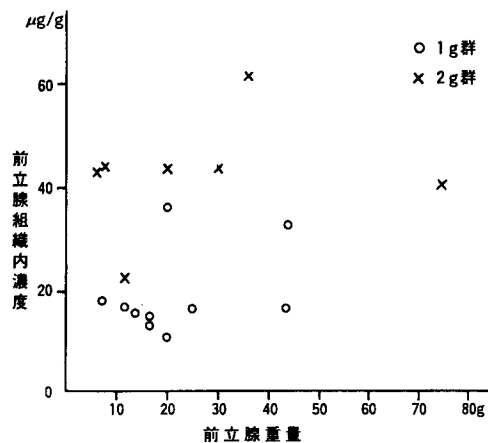


Fig. 1. 前立腺組織内濃度と前立腺重量

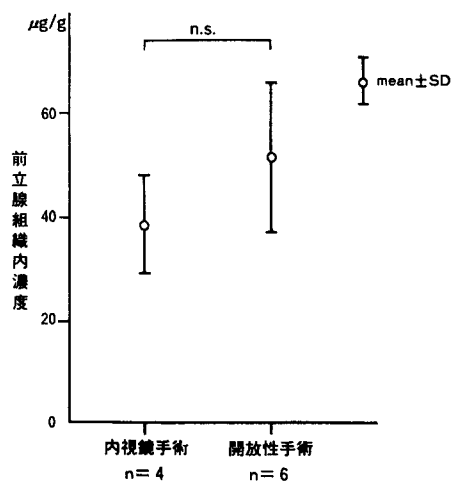


Fig. 2. 内視鏡手術と開放性手術の前立腺組織内濃度 (LMOX 2 g 静注 1 時間後)

みる (Fig. 4) と, 膀胱粘膜組織内濃度の方が有意に高値を示している ($P<0.05$). またその対血清比 (Fig. 5) についても同様に膀胱粘膜の方が有意に高

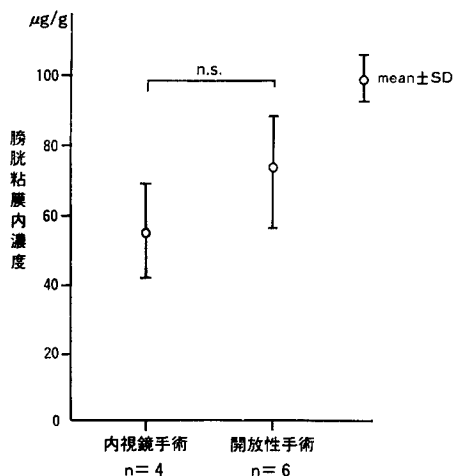


Fig. 3. 内視鏡手術と開放性手術の膀胱粘膜組織内濃度 (LMOX 2 g 静注 1 時間後)

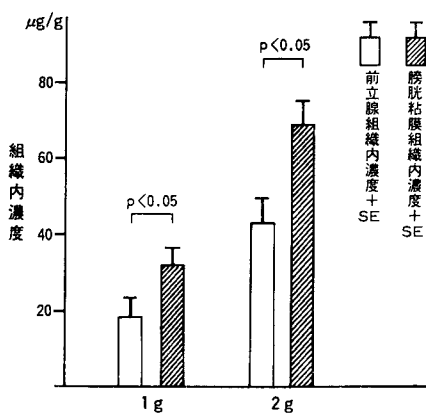


Fig. 4. 前立腺および膀胱粘膜組織内濃度

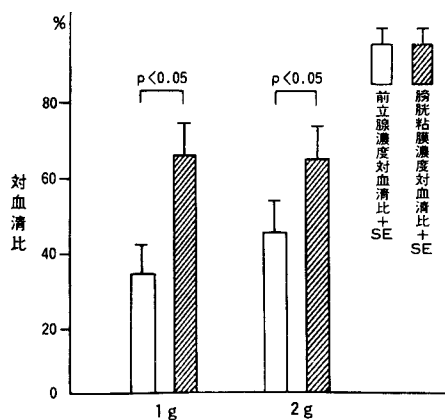


Fig. 5. 前立腺および膀胱粘膜組織内濃度の対血清比

かった ($P < 0.05$).

考 察

近年泌尿器科領域において、内視鏡手術、とくに TUR の占める割合が高くなってきており、術後感染率が高いことより、感染予防が重要になってきている。Madsen ら¹⁵⁾は TUR-P 時の前立腺切除片の 76 % に細菌を検出しており、Morris ら¹⁶⁾も 64 % に認めている。また Maddsen らは 1,276 人の TUR-P 後の UTI について検討し、その起炎菌は *E. coli* 35.6 %, *P. mirabilis* 13.4 %, *Streptococcus* 12.6 %, *Pseudomonas* 10.8 %, *Klebsiella* 9.0 % と報告している。一方、細菌性前立腺炎の起炎菌はほとんど *E. coli* などのグラム陰性桿菌であると言われている¹⁷⁾。従来慢性前立腺炎の難治性の原因として、抗生剤の細菌に対する抗菌力ばかりではなく、その前立腺組織への移行率の低さが挙げられている。前立腺液への薬剤移行に関して、Stamey ら¹⁸⁾や Winningham ら¹⁹⁾のイヌを用いた実験的研究によると、薬剤の移行条件として、1. 脂溶性であること、2. 塩基性であること、3. 解離定数が高いこと、4. 蛋白結合性が低いこと、などを挙げている。これらの条件からすると、oxacefem 系抗生物質は細菌性前立腺炎に対してその治療効果は低いものと考えられてきた。しかしわれわれは、臨床の場においてこれらの薬剤を使用し、有効性が認められることも事実である。その後各種抗生剤の前立腺組織内移行に関する報告が数多くみられ、その治療効果も認められてきている。今回われわれの成績は既述のごとくで、LMOX 1 g 投与群での前立腺および膀胱粘膜組織内濃度はおおよそ平均 19.8 µg/g, 33.4 µg/g であり、その対血清比は 37.8 %, 64.0 % であった。これを他施設における LMOX 投与による前立腺組織内濃度についての成績⁵⁻¹¹⁾と比較してみてもほとんど差はなく、良好な組織移行を示しており、膀胱粘膜はさらに高い値であった。今回の成績を LMOX の新薬シンポジウムで報告²⁰⁾された臨床分離株に対する MIC 80 値と比較すると (Fig. 6) *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* などのグラム陰性菌や *S. aureus*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌、または *B. fragilis* などの嫌気性菌をも十分に阻止できる有効濃度がえられており、感染に対して十分な治療効果が期待できるものと思われる。

Dose response については、今回は薬動学的解析は行っていないが、血清、前立腺および膀胱粘膜組織内濃度とも良好な dose response を示したと考えられた。

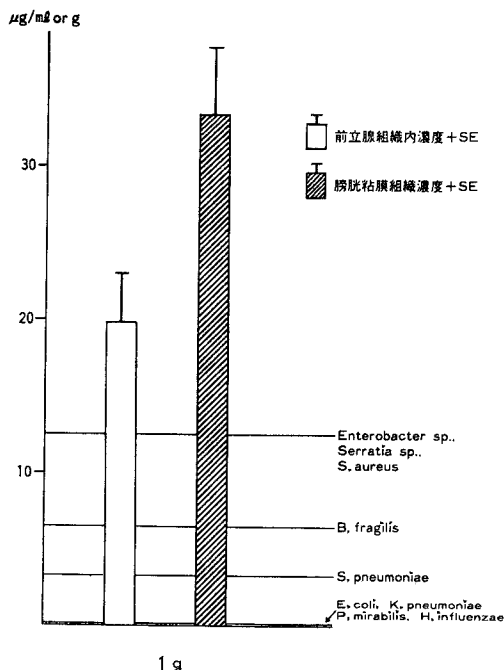


Fig. 6. 臨床分離株に対する LMOX の MIC 80 値と組織内濃度

現在まで測定されている前立腺組織内濃度は、われわれの報告も含め、前立腺肥大症の腺腫よりなされており、慢性前立腺炎患者の前立腺組織とは異なっている。福島ら³⁾は、前立腺の被膜と腺腫の薬剤濃度を測定し、被膜内濃度の方がやや高値であったと報告しており、このことより腺腫の薬剤濃度を測定することによって被膜内濃度を知る一応の目安になるものと思われる。また腺腫の組織型の違いによる薬剤移行性についての報告^{3,11,13,21)}もみられるが、有意の差は認められていない。

組織採取方法の違いによる組織内濃度に対する影響について検討した。われわれの成績は、内視鏡手術例の方が開放性手術例に比べ低い傾向を示したが統計学的には有意の差はなかった。この結果については諸家の報告^{10,11)}とはほぼ同様であった。内視鏡手術、とくに TUR-P の場合、採取組織の細片化による組織液の漏出、電気メスの熱による薬剤への影響、灌流液による影響などが考えられる。このことについて川嶋ら²²⁾はラットを用いた実験で、10%ウリガール液につけた場合の組織内濃度の変化や、組織を細切した場合について検討しており、10%ウリガール液中に前立腺組織を1時間静置した場合は、前立腺組織を1時間静置後凍結保存した場合に比べ半分以下であり、さらに細切して10%ウリガール液中に1時間静置した場合は10%近

くまで低下すると述べている。われわれの症例では、前立腺および膀胱粘膜組織採取は、10%ウリガール液の影響をなるべく少なくするため手術開始時に行なっており、また膀胱粘膜は電気メスを使わず cold punch で行なっていることより、組織内濃度低下の原因は組織細片化による影響以外は考えにくかった。

摘出前立腺重量と前立腺組織内濃度について検討したが、重量による組織内濃度の変化はなく、他の報告¹³⁾と一致している。

前立腺組織内濃度と膀胱粘膜組織内濃度を比較してみると、他の報告¹¹⁻¹⁴⁾と同様、5%以下の危険率で有意に膀胱粘膜組織内濃度の方が高値を示している。また対血清比を比較しても同様に膀胱粘膜の方が有意に高かった。この原因については、両臓器の特異性もあるが、血流の差が大きな要因と考えられ、また尿中の薬剤の膀胱粘膜への吸収の可能性も考えられる。いずれにせよ、われわれが臨床の場合において経験するように、抗生物質の治療効果が、前立腺炎より膀胱の炎症に対する方がすぐれていることを証明した結果と思われる。

結 語

前立腺肥大症および膀胱腫瘍患者20例に対して、LMOX 1g または 2g を静注し、血清、前立腺および膀胱粘膜組織内濃度について検討した。

- 1) LMOX 投与後の血清、前立腺および膀胱粘膜組織内濃度は、その投与量に応じた良好な dose response を示した。
- 2) 前立腺組織内濃度は良好な値を示しており、さらに膀胱粘膜組織内濃度は有意に高く、またその対血清比も有意に高値を示した。
- 3) 前立腺および膀胱粘膜組織内濃度と臨床分離株に対する LMOX の MIC 80 値との比較により、十分な有効濃度がえられた。

本論文の要旨は、第32回日本化学療法学会東日本支部総会で発表した。

文 献

- 1) 藤沢 真・水永光博・有馬 滋・徳中荘平・稲田 文衛・高村孝夫・八竹 直: 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 31: 1855~1859, 1985
- 2) 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

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 原 三信・中洲 肇：Latamoxef sodium の前立腺組織への移行について。基礎と臨床 17：1775～1779, 1983
- 6) 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, 1983
- 7) 彦坂幸治・安室朝三・大家角義：Latamoxef の前立腺内への移行について。基礎と臨床 18：285～288, 1984
- 8) 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, 1984
- 9) 石戸則孝・津島知靖・荒巻謙二・浅野 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
- 10) 高尾雅也・松崎章二・青 輝昭・長倉和彦・藤岡俊夫・畠 亮・中村 宏・早川正道：Latamoxef sodium (LMOX) の前立腺組織内濃度。泌尿紀要 31：539～543, 1985
- 11) 勝見哲郎・村山和夫：Latamoxef の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討。西日泌尿 47：963～967, 1985
- 12) 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・渡辺信之・石田昭玲・中原健朗・嶋本 司・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
- 13) 勝見哲郎・村山和夫：CZX の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討。泌尿紀要 30：259～264, 1984
- 14) 越戸克和・多嘉良 稔・上領頼啓・山本憲男・安井平造・古謝哲哉・藤井光正・橋本 治・清水芳幸・城甲啓治・原田宏行・酒徳治三郎・林田重昭・藤沢章二・市川哲也・福田和男・佐長俊昭・原好弘：泌尿器科領域における Cefotiam の組織移行性に関する臨床的検討—特に前立腺及び膀胱壁内移行について—。Jpn J Antibiot 37：229～235, 1984
- 15) Madsen PO, Larsen EH and Dorflinger T: The role of antibacterial prophylaxis in urologic surgery. Supplement to Urology 21：38～42, 1985
- 16) Morris MM, Golovsky D, Guinness MDG and Maher PO: The value of prophylactic antibiotics in transurethral prostatic resection: a controlled trial, with observations on the origin of postoperative infections. Brit J Urol 48：479～484, 1976
- 17) Meares EM Jr and Stamey TA: The diagnosis and management of bacterial prostatitis. Brit J Urol 44：175～179, 1972
- 18) Stamey TA, Meares EM Jr and Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 103：187～194, 1970
- 19) Winningham DG and Stamey TA: Diffusion of Sulfonamides from plasma into prostatic fluid. J Urol 104：559～563, 1970
- 20) 第27回日本化学療法学会—西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 6059-S (抗菌力), 大阪, 1979.
- 21) 赤沢信幸・石戸則孝・沖宗正明・宮田和豊・公文裕幸・松村陽右・大森弘之・難波 克一：T-1982 の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿 45：329～336, 1983
- 22) 川嶋敏文・宮北英司・岡田敬司・河村信夫・大越正秋：前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす手術操作の影響について。泌尿紀要 31：1657～1660, 1985

(1986年1月22日受付)