

## Ceftizoxime (CZX) の前立腺組織内移行について

愛媛大学医学部泌尿器科学教室（主任：竹内正文教授）

若 月 晶・西 尾 俊 治

森 田 勝・竹 内 正 文

愛媛大学医学部検査部（主任：武内 望教授）

村 瀬 光 春

SERUM AND PROSTATIC TISSUE CONCENTRATION OF  
CEFTIZOXIME (CZX) AFTER INTRAVENOUS  
ADMINISTRATION IN CASES OF BENIGN  
PROSTATIC HYPERTROPHYAkira WAKATSUKI, Syunzi NISHIO, Masaru MORITA  
and Masafumi TAKEUCHI*From the Department of Urology, Ehime University of Medicine*  
(Director: Prof. M. Takeuchi)

Mitsuharu MURASE

*From the Department of Clinical Laboratory, Ehime University of Medicine*  
(Director: Prof. N. Takeuchi)

One gram of ceftizoxime (CZX) was administrated before transurethral resection in 38 cases of benign prostatic hypertrophy. Then the serum and tissue concentration of CZX was measured, and compared with the sensitivity of CZX to the bacteria separated from the urine of inpatients. The concentration of CZX in prostatic tissue was higher than the MIC<sub>80</sub> for *E. coli* for 16.7 hr, for *Klebsiella* for 18.7 hr, for *Proteus* for 14.7 hr and for *Serratia* for 8.86 hr.

Therefore, CZX was considered to be an effective drug against bacterial prostatitis.

**Key words:** Ceftizoxime, Benign prostatic hypertrophy, Tissue concentration, Gram negative bacteria, Drug sensitivity

## 緒 言

CZX (ceftizoxime) は、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* などに対してはもちろん、インドール陽性 *Proteus*, *Serratia* などにも強い抗菌力を示すとされるセフェム系抗生物質である<sup>1)</sup>。

前立腺は、泌尿生殖器のなかでは薬剤移行の困難な部位と考えられており、これまでも CZX のほか、さまざまな抗生剤の薬剤移行が検討<sup>2,3)</sup> され報告され

ているが、同一施設において尿中検出菌に対する薬剤感受性もあわせて検討した報告は少ない。

今回われわれは CZX 投与後の前立腺組織内濃度を経時的に測定し前立腺組織への移行性を検討し、さらに同時期に当科で検出された尿中細菌に対する CZX の感受性も合わせて測定し CZX の前立腺疾患に対する効果を検討したので報告する。

## 対象および方法

対象は、1983年10月から1984年8月までの期間に当

科において前立腺肥大症の診断のもとに TUR-P を施行した38症例である。年齢は54歳から87歳までで平均 $71.7 \pm 9.0$ 歳、体重は 38.8 kg から 79.2 kg で平均 $56.9 \pm 10.3$  kg であった。血清 Cr は 0.9~1.5 mg/dl で正常値上限 1.2 mg/dl をうまわったものは5例であった。

CZX の投与方法は、術前に 20%ブドウ糖 20 ml に CZX 1 g を溶解し one shot で静脈内に投与し、投与後30分から4時間30分までの間に前立腺切除を開始した。切除開始時点で前立腺組織 1 g を採取し付着した血液を除去した後濃度測定まで凍結保存した。

組織採取と同時点で、肘静脈より約 3 ml の採血を施行し血清分離の後同様に凍結保存した。

CZX の濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層 disk 法を用いた。

また、1984年4月から6月までの期間に当科において尿中より分離された細菌について CZX の MIC を測定した。菌種と株数は以下のとおりである。*E. coli* 25株, *Klebsiella* 25株, *Serratia* 25株, *P. mirabilis* 14株, *P. morgani* 7株, *P. vulgaris* 3株, *P. rettgeri* 1株で感受性測定方法は日本化学療法学会の標準法によった。

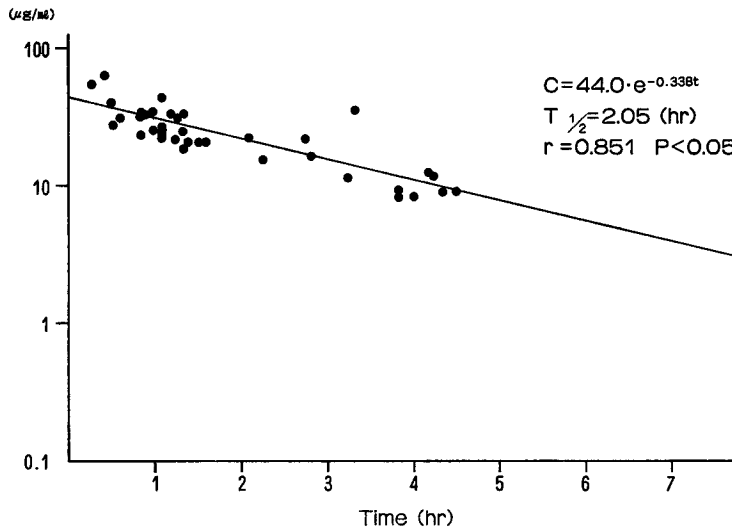


Fig. 1. CZX の血清中濃度 <1 g i.v>

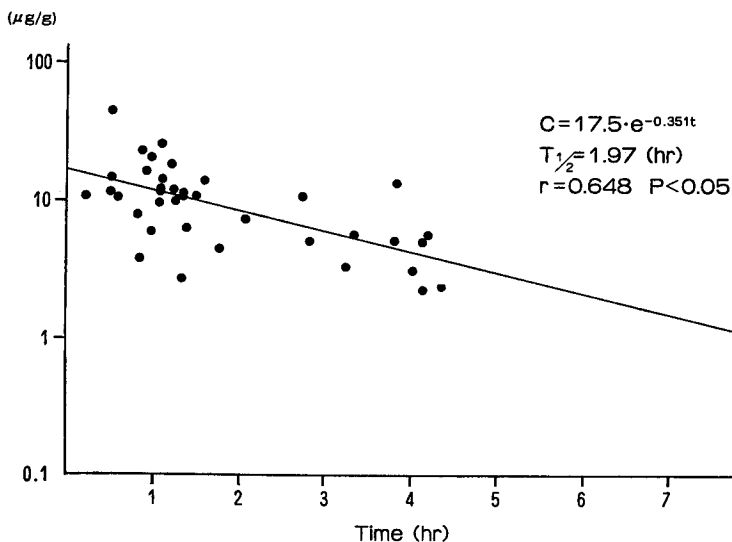


Fig. 2. CZX の前立腺組織内濃度 <1 g i.v>

## 結 果

## 1) CZX の血清中濃度

血清中の CZX 濃度の時間的変化をみると 30 分値  $42.7 \pm 17.0 \mu\text{g/ml}$  ( $n=4$ ), 1 時間値  $30.9 \pm 7.5 \mu\text{g/ml}$  ( $n=8$ ), 4 時間値  $10.3 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$  ( $n=4$ ) であった。これを 38 症例全体で最小 2 乗法により  $C=B \cdot e^{-\beta t}$  の式に回帰すると  $C=44.0 e^{-0.338t}$  ( $r=0.851$ ,  $P<0.01$ ) という相関関係が得られた (Fig. 1)。半減期  $T_{1/2}$  は 2.05 時間であった。

## 2) 前立腺組織内濃度

前立腺組織中の CZX の濃度の時間的変化をみると, 30 分値  $21.5 \pm 16.4 \mu\text{g/g}$  ( $n=4$ ), 1 時間値  $15.8 \pm 6.7 \mu\text{g/g}$  ( $n=8$ ), 4 時間値  $7.1 \pm 5.1 \mu\text{g/g}$  ( $n=4$ ) であった。

これを同様に 38 症例全体で最小 2 乗法により  $C=B \cdot e^{-\beta t}$  の式に回帰すると  $C=17.5 e^{-0.351t}$  ( $r=0.648$ ,

$P<0.05$ ) という相関関係が得られた (Fig. 2)。半減期  $T_{1/2}$  は 1.97 時間であった。

## 3) CZX の尿中細菌に対する感受性

Fig. 3 に 4 種類 100 株のグラム陰性桿菌に対する CZX の感受性をしめした。当科で検出された臨床分離株の 80% の株の発育を阻止する濃度  $\text{MIC}_{80}$  は *Klebsiella* でもっとも低く  $0.025 \mu\text{g/ml}$ , ついで *E. coli* の  $0.05 \mu\text{g/ml}$ , *Proteus* 属の  $0.1 \mu\text{g/ml}$  であり *Serratia* が  $0.78 \mu\text{g/ml}$  でこの 4 種の菌のなかではやや高値を示した。

## 考 察

まず血清中濃度および組織中濃度を同じ 1 g one shot 静注による報告例<sup>9)</sup> (ただし open surgery) と比較すると投与後 1 時間目の血清中濃度  $45.4 \pm 6.1 \mu\text{g/ml}$  ( $n=8$ ), 同じく投与後 1 時間目の前立腺組織中濃度  $21.8 \pm 6.1 \mu\text{g/g}$  ( $n=8$ ) であり, われわれの結果の

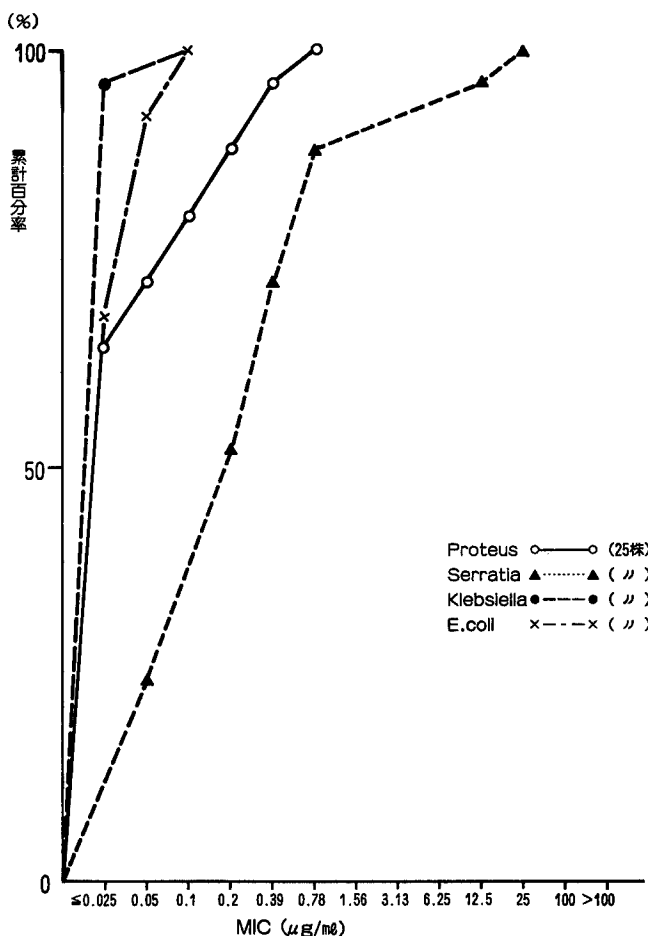


Fig. 3. CZX の尿中細菌に対する感受性

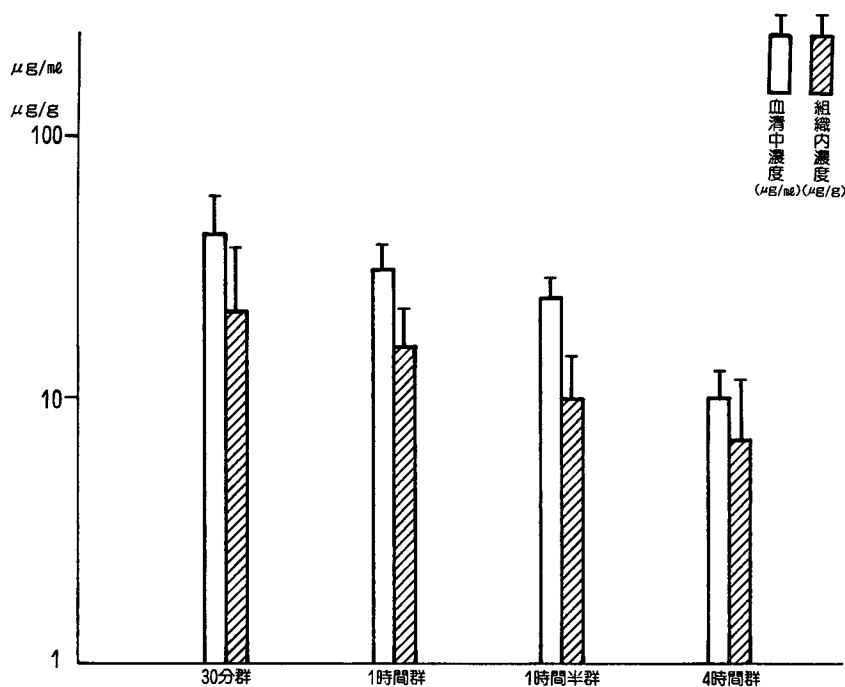


Fig. 4. CZX の血清中および前立腺組織内濃度

Table. 1. CZX の尿中細菌の MIC<sub>80</sub> と血清中および前立腺組織内濃度持続時間

|            | MIC <sub>80</sub><br>μg/ml | 血清中<br>hr | 前立腺<br>hr |
|------------|----------------------------|-----------|-----------|
| E. coli    | 0.05                       | 20.1      | 16.7      |
| Klebsiella | 0.025                      | 22.1      | 18.7      |
| Proteus 属  | 0.1                        | 18.0      | 14.7      |
| Serratia   | 0.78                       | 11.9      | 8.86      |

## 対 象

前立腺肥大症で前立腺の切除術を施行した38例

年齢 54歳～87歳 (平均71.7±9.0歳)

体重 38.8kg～79.2kg (平均56.9±10.3kg)

術式 TUR-P

## 方 法

## 投与法

CZX 1gを術前又は術中に静脈内投与

## 血液及び組織の採取

血液は前立腺組織採取時に肘静脈より約3ml採取し、血清分離し、組織は約1g片を採取し、滅菌ガーゼで付着した血液を拭った後、血液とともに凍結保存する。

## 濃度測定

B. subtilis ATCC 6633を検定菌とする薄層ディスク法

30分値にむしろ近く、やや高値を示している。健康成人に1gのCZXを投与したさいの1時間値はCZXの新薬シンポジウムでは31.3 μg/mlと報告されており、われわれの得た結果に近い値となっている。われわれの症例の1時間群にはとくに体重、年齢および腎機能などにかたよりはなかった。

組織内濃度の対血清中濃度比 (T/S) をみたものが Fig. 4 である。30分で51%、1時間で50%、1時間30分で41%および4時間30分で67%とほぼ同じ値を示し、同じく TUR-P による他報告例<sup>9)</sup>と比べてほぼ同じ値を示していた。T/S を90%以上とする報告<sup>9)</sup>もあるがいずれも open surgery で得られた結果である。T/S比をみる場合、時間的因子が重要となるので誤差の大きい open surgery よりも TUR-P のほうが適しているものと考ええる。なぜならば、open surgery では腺腫の適出は、1本の動脈の結紮後におこなうのではなく enucleation によりおこなわれ開始から終るまで、手術技術および患者による個体差があり、数分から十数分程度までの時間的なずれが生じる。しかし TUR では1gの組織は1～2回の切開にて採取できるので時間的なずれはほとんど生じない。したがって T/S 比は約50%というところが妥当な値であると考えられる。

つぎに Fig. 3 において検討した各菌種ごとの

MIC<sub>80</sub> を CZX 濃度がうわまわる持続時間を算出したのが Table 1 である。持続時間については Fig. 1 と 2 の一次回帰直線より計算した。これによれば *Serratia* では 8.86 時間とやや短い。他菌種では 12 時間以上にわたって前立腺内の CZX 濃度は MIC<sub>80</sub> 以上に保たれていることがわかる。細菌性前立腺炎の起炎菌としては *Gonococcus* による尿道炎に続発するものを除けば *E. coli* をはじめとする faecal origin のグラム陰性桿菌がほとんどである。したがってほとんどの細菌性前立腺炎においては CZX の 1g, 1 日 2 回の one shot 静注投与法により十分な治療効果が期待される。

### 結 語

1. 38 例の TUR-P 前に CZX 1g を投与し経時的に CZX の血中および前立腺濃度を検討し同時に当科にて分離された尿中細菌に対する感受性を測定した。

2. CZX の前立腺濃度は、*E. coli* では 16.7 時間、*Klebsiella* では 18.7 時間、*Proteus* 属では 14.7 時間、*Serratia* では 8.86 時間にわたって MIC<sub>80</sub> をうわまわ

っていた。

したがって細菌性前立腺炎に対し CZX は有効な薬剤と考えられた。

### 文 献

- 1) 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会 — 新薬シンポジウム — Ceftizoxime (FK739)
- 2) 松本充司・森田 勝・清家 泰・吉岡 進・竹内 正文：Cefmenoxime の泌尿器臓器移行に関する検討。Chemotherapy 32: 151~155, 1983
- 3) 池田 滋・石橋 晃・小柴 健：Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX), の前立腺組織内移行に関する検討。泌尿紀要 30: 1135~1142, 1984
- 4) 富永登志・金子裕憲・ほか：CZX の前立腺組織内濃度移行に関する検討。31 回化療総会, 1983
- 5) 荒木博孝・前川幹雄・三品輝男・内田 陸・渡辺 決・海法裕男：Ceftizoxime (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

(1985 年 3 月 18 日受付)