

CZX の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討

国立金沢病院泌尿器科

勝 見 哲 郎

村 山 和 夫

A STUDY ON TRANSFER OF CEFTIZOXIME
INTO PROSTATIC AND VESICAL TISSUES

Tetsuo KATSUMI and Kazuo MURAYAMA

From the Department of Urology, Kanazawa National Hospital

Prostatic and vesical tissue levels of Ceftizoxime (CZX) were determined in 21 patients with prostatic hyperplasia after the intravenous administration of 1 g of CZX. Serum concentration on prostatic surgery continued to be 1.3 fold higher than that of healthy adults. Prostatic tissue levels attained a peak of $40.7 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ SE) at 30 minutes after administration and vesical tissue levels attained a peak of $72.4 \pm 24.8 \mu\text{g/g}$ at 30 minutes.

The mean value was $21.0 \pm 6.4 \mu\text{g/g}$ in prostatic tissue after administration for 120 minutes with the tissue/serum ratio of 0.91. Prostatic tissue level in glandular dominant were slightly higher than those of myoglandular hyperplasia ($P < 0.1$). Judging from its favorable transfer into the prostatic tissue and MIC against clinically isolated *E. coli*, *Proteus* sp. and *Klebsiella*, CZX seemed to be clinically useful in the treatment of prostatic infection.

Key words: Ceftizoxime, Prostatic tissue level

急性前立腺炎はいうにおよばず、前立腺肥大症に炎症が合併し、排尿障害が増悪する症例をわれわれ泌尿器科医はしばしば経験するが、急性期には比較的薬剤に反応しすみやかに改善することが多い。しかし慢性化すると非常に難治性で、その治療に頭を悩ましているのが現況である。一般に、抗生剤の選択基準としてその抗菌力とともに組織内濃度が問題とされ、前立腺炎に関しても前立腺分泌液や前立腺組織内濃度が測定され、諸家により報告されている。われわれもこのような疾患に対する治療の一助となれればと考え、Ceftizoxime (以下 CZX と略す) の前立腺、膀胱組織内濃度を測定したのでその成績を発表する。

対 象

1982年9月より1983年3月までに、国立金沢病院泌尿器科に前立腺肥大症で手術を目的に入院した61~87

歳(平均72.3歳)の21症例である。全症例の血清クレアチニン値は一応正常範囲内であった。

方 法

腺腫摘除30, 60, 120, 240分前に CZX 1 g を生食 20 ml に溶解し、one shot 静注し、腰麻下に恥骨上式前立腺摘除術を施行し試料を得た。また、腰椎麻酔、手術が同薬剤排泄に及ぼす影響をみるため、10症例で麻酔開始60分、120分に採血し、血清濃度を測定した。

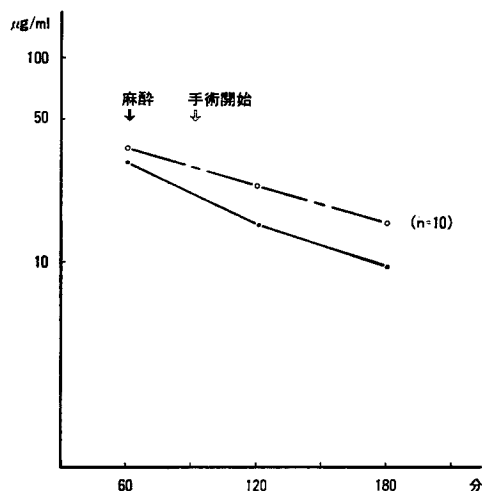
濃度測定方法

CZX の濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法によった。

成 績

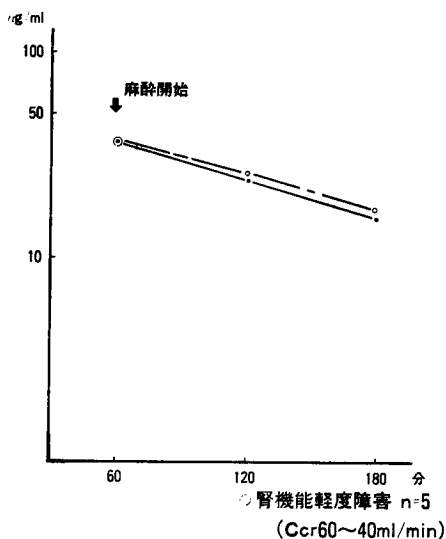
麻酔操作の関係で静注60分後に麻酔を開始し、60分、

120分に血清濃度を測定した。麻酔開始時の血清濃度(すなわち静注60分後の濃度)は $37.4 \mu\text{g/ml}$ と本剤の新薬シンポジウムで発表¹⁾された健康成人 $31.3 \mu\text{g/ml}$ より約20%高値を示した。麻酔開始後60分, 120分値は $24.6 \mu\text{g/ml}$, $16.1 \mu\text{g/ml}$ と期待値のそれぞれ1.3倍強高く, 排泄遅延が認められた (Fig. 1)。また, Ccr $40 \sim 60 \text{ ml/min}$ の軽度腎機能障害群と正常群ではわずかに腎機能障害群で排泄が遅れるようであ



●無麻酔時における健康成人 (n=15)

Fig. 1. 麻酔, 手術時における CZX 1g 静注後血清濃度



●腎機能正常 n=5

Fig. 2. 麻酔, 手術時における CZX 血清中濃度と腎機能

った (Fig. 2)。対象21例の静注後の血清, 前立腺腺腫, 膀胱壁内濃度は Table 1 のごとくで, 血清濃度は静注後30分で 42.0 ± 3.6 (平均±標準誤差) $\mu\text{g/ml}$ ともっとも高く, 240分では $11.3 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ と減少した。また, 前立腺腺腫内濃度は30分群でもっとも高く $40.7 \pm 1.6 \mu\text{g/g}$ で, 240分では $11.7 \pm 4.3 \mu\text{g/g}$ と漸減した。膀胱壁内濃度もやはり30分群でもっとも高く $72.4 \pm 24.8 \mu\text{g/g}$ を示し, 以後漸減するが, 240分ではかなりのばらつきが認められた。前立腺組織, 膀胱壁内濃度の対血清濃度比はそれぞれ $0.46 \sim 1.23$, $0.7 \sim 6.78$ と採取時間により変化し, 一定の傾向はつかめなかった。測定値が安定している投与後120分値は血清 $23.4 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$, 前立腺腺腫 $21.0 \pm 6.4 \mu\text{g/g}$ と血清濃度の91%を占め, 膀胱壁内濃度は血清値の25%高い値がえられた。また, 膀胱壁内濃度と膿尿の有無についてみると, それぞれ 28.2 ± 6.1 , $29.3 \pm 2.6 \mu\text{g/g}$ と差は認められなかった (Fig. 3)。腺腫内円形細胞浸潤の程度と前立腺腺腫内濃度についてみると, 炎症性所見の強いものに濃度が高い傾向がみられたが, 例数が少なく推計学的検討はできなかった (Fig. 4)。全症例をつうじ, 腎機能と前立腺腺腫, 血清濃度比 (P/S 比) を検討したが, 腎機能低下群でやや高い傾向が認められるが, 有意差は認められなかった (Fig. 5)。また, 腺腫内細胞浸潤と P/S 比についてみると, やはり炎症性変化の強いものが, やや高い傾向にあったが有意差はなかった (Fig. 6)。つぎに前立腺肥大症の組織型と P/S 比をみると, 線維筋性優位型は症例が少なく検討できないが, 腺性優位型と混合型では腺性優位型に濃度比が高い傾向が認められた ($P < 0.1$) (Fig. 7)。

Table 1. CZX 1g 静注後血清, 前立腺腺腫および膀胱壁内濃度

	血 清 $\mu\text{g/ml}$	前立腺 $\mu\text{g/g}$ P/S比	膀胱 $\mu\text{g/g}$ B/S比
30分 (n=3)	42.0 ± 3.6	40.7 ± 1.6 0.89	72.4 ± 24.8 1.65
60分 (n=2)	38.0 ± 10.0	17.9 ± 4.9 0.46	24.4 ± 2.4 0.7
120分 (n=10)	23.4 ± 1.7	21.0 ± 6.4 0.91	28.5 ± 4.2 1.26
240分 (n=6)	11.3 ± 2.3	11.7 ± 4.3 1.23	37.0 ± 11.0 6.78

(平均値±標準誤差)

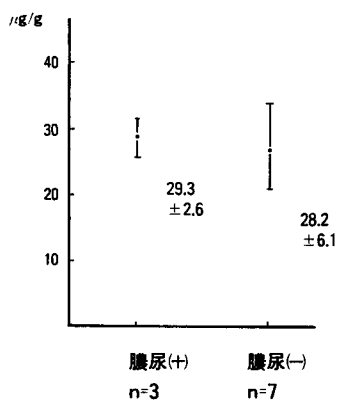


Fig. 3. 膿尿と膀胱壁内濃度 (CZX 静注 2 時間後)



Fig. 6. 腺腫内細胞浸潤と前立腺腺腫内濃度/血清濃度

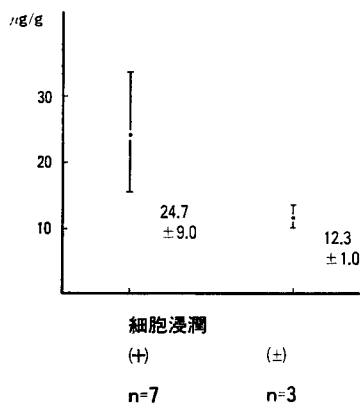


Fig. 4. 腺腫内細胞浸潤の度合と前立腺腺腫内濃度 (CZX 静注 2 時間後)

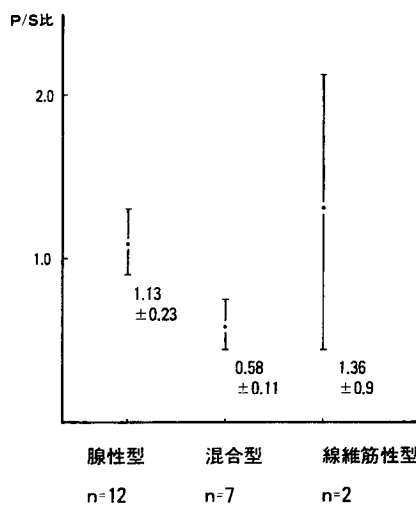


Fig. 7. 前立腺肥大症の組織型と前立腺腺腫内濃度/血清濃度

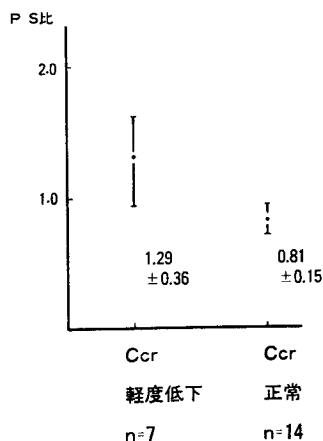
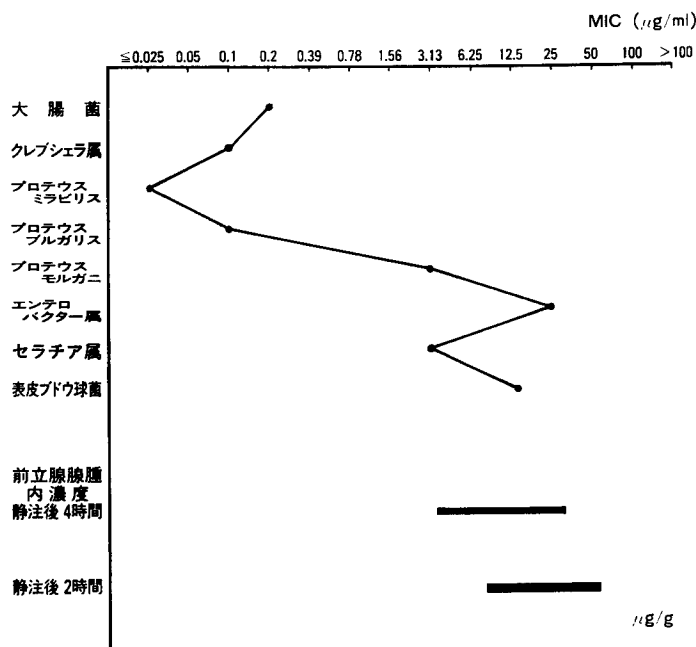


Fig. 5. 腎機能と前立腺腺腫内濃度/血清濃度

考 察

麻酔、手術が薬剤排泄に与える影響はさまざまな条件に左右され、いちがいに言えないが、通常施行される開腹式前立腺摘除術では、大量出血や低血圧の持続など特殊な状況に落ち入ることはまれである。われわれの症例でも手術時間は40～60分、術中輸血を必要とした症例もなく、低血圧が長時間持続した症例も経験しなかったが、高齢者のためか健康成人の血清濃度より高く、術中血清濃度は1.3倍の高値を示した。この程度の手術ではやや排泄が遅れるようであるが、成人の術中血清濃度の推移を検討していないので断言できない。

Table 2. 臨床分離株に対する CZX の80%発育阻止濃度と組織内濃度



さて、感染症に対する治療は抗菌力のある薬剤を十分な濃度で組織に到達させることにある。Stamey²⁾, Winningham & Stamey³⁾ は、前立腺液への移行性についてイヌを用いて実験的に検討した結果、慢性細菌性前立腺炎に対して望ましい薬剤として 1) 脂溶性であること 2) 塩基性であること 3) 高い解離定数を有すること 4) 蛋白結合率が低いなどの条件をあげ、Erythromycin, Oleandomycin などはいいが、他の薬剤は移行性が悪いと述べている。本邦でも鈴木⁴⁾ は CZX 1g 静注後1時間では前立腺液の対血清濃度比は0.054であったと報告し、大塚ら⁵⁾ も CTM 投与後の前立腺液、前立腺組織内濃度を比較し、それぞれの対血清比は0.19, 0.46で前立腺液への移行性が前立腺組織のそれよりも低下していると述べている。しかし、臨床的には前立腺炎に対する有効例も多数報告されており、前立腺組織内濃度を測定することは無意味ではない。また、前立腺組織内濃度と報告されている症例においては、われわれと同様に前立腺腺腫内濃度を測定しており、前立腺炎と腺腫は異質のものであり測定そのものに疑問をなげかける意見もあるが、赤沢ら⁶⁾ のごとく、炎症の場が前立腺小胞の上皮細胞や前立腺液中に局限しているとは考え難く、程度の差はあれ間質にも存在すると考えられることより、前立腺液のみならず、前立腺組織内の薬剤濃度を知ることにも意義あることと考えられる。前立腺腺腫内濃度はさ

まざまの薬剤で測定され⁵⁻²²⁾、静注後120分では対血清比は0.3~0.5の報告が多いが^{16,19)} 今回測定した CZX で、荒木ら¹⁴⁾ も0.91とわれわれと同様の成績を報告しており、他剤より前立腺腺腫内移行性がすぐれているのかもしれない。しかし、富永ら²⁰⁾ は同薬剤で0.45との報告をしており、今後さらに十分な症例の検討を待つ必要があると思われる。その他、移行性の高い薬剤としては、片山¹⁷⁾ は SN 401 で0.79、土田ら⁸⁾ は CEZ で1.56、CET で1.04との報告がみられ、内服薬で伊藤ら²²⁾ は DL-8280 服用後2時間で血清濃度の約2倍の前立腺腺腫内濃度がえられ、4時間後でも持続するという成績を報告しており非常に興味深いことである。

また、炎症や組織型による移行性の差異についても論じられ、腺腫内円形細胞浸潤と前立腺組織内濃度について荒木らは細胞浸潤の程度と比例して腺腫内濃度が高くなるといい、福島ら¹⁸⁾ は有意差は認められなかったと述べ、赤沢らも高い傾向にあるが、はっきり言えないと述べており、われわれの成績でも有意差はないが高い傾向が認められた。組織型について宮田ら¹³⁾ は静注後30分では腺性優位型と線維筋性優位型で、松浦ら¹²⁾ も腺性優位型と線維筋性優位型とを比較すると線維筋性優位型に有意な高濃度が得られたと報告しているが、福島らは有意差はなかったとし、赤沢らも一定の傾向は認められなかったと述べている。また、片

山らは腺性優位型と線維筋性優位型はほぼ同程度であるが混合型では前二者より採取時間により変動すると述べており、われわれの結果では腺性優位型と混合型では腺性優位型に高濃度がえられたが一定の傾向はいまだ見出せないようである。

前立腺炎の起炎菌として Meares と Stamey²³⁾ は約80%が *E. coli* で残りは *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* など約15%に混合感染がみられたと報告しており、Drach²⁴⁾ は *S. epidermidis* が37%を占め、大川ら²⁵⁾ も *S. epidermidis* などの球菌が高率であったと報告し一定していないが、新薬シンポジウムによる MIC²⁶⁾ (Table 2) と比較すると、CZX は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* による感染に対し充分な有効濃度がえられるが、*Enterobacter*, *S. epidermidis* 感染に対しては静注後120分までしか有効濃度を維持しえず、投与量、投与方法あるいは他剤併用などが考慮されるべきと考える。

結 語

前立腺肥大症患者21例につき手術中 CZX 1g 静注後の前立腺、膀胱壁内濃度を経時的に測定した。

- 1) 通常施行される前立腺摘除術では、薬剤の血清濃度は30%高値を示し、排泄が遅れる傾向が見られた。
- 2) 血清、前立腺、膀胱壁内濃度は静注30分で最高値に達し、以後漸減した。
- 3) 前立腺腺腫内濃度と血清濃度比は静注2時間で0.91と他剤に比し移行性がすぐれていた。
- 4) 腺腫内円形細胞浸潤の程度の強いものに組織内濃度が高い傾向が認められた。
- 5) 前立腺腺腫の組織型では腺性優位型が混合型に比し高い組織内濃度を示した。
- 6) CZX の発育阻止濃度から考え、一般の前立腺炎の起炎菌に対し有効性が期待できるが、*Enterobacter*, *S. epidermidis* などに対しては投与後120分しか有効濃度を維持しえず、他剤併用など考える必要がある。

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 (FK 749), 75, 1979
- 2) 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
- 3) Winningham DG and Stamey TA: Diffusion of Sulfonamides from plasma into prostatic fluid. J Urol 104: 559~563, 1970
- 4) 鈴木恵三: 泌尿器科領域の感染症に対する Ceftizoxime の基礎と臨床的検討. Chemotherapy 28: 629~650, 1980
- 5) 大塚 薫・遠藤博志: CTM の前立腺組織、ならびに前立腺液内移行に関する検討. Chemotherapy 30: 1497, 1982
- 6) 赤沢信幸・石戸則孝・沖宗正明・宮田和豊・公文裕己・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
- 7) 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
- 8) 土田正義・宮川征男・西沢 理・石田晃二・渋谷昌良・Cefazolin (CEZ) と Cefalotin (CET) の前立腺組織内移行について. 診療と新薬 16: 1761~1763, 1979
- 9) 三品輝男・渡辺 決・大江 宏・都田慶一・荒木博孝・藤原光文・小林徳朗・田中重喜・近藤和秀・前川幹雄・Carbenicillin (Glipenin) 5g 急速点滴時の血中および前立腺内濃度. Chemotherapy 27: 180, 1979
- 10) 三軒久義・藤永卓治・森本鎮義・北川道夫: Cefazolin の前立腺組織への移行. Chemotherapy 27: 181, 1979
- 11) 越戸克和・上領頼啓・酒徳治三郎: 泌尿器科領域における Cefotiam の前立腺および膀胱壁移行の検討. Chemotherapy 30: 1106, 1982
- 12) 松浦 治・小野佳成・竹内宣久・大島伸一: セフセトリルの前立腺臓器内濃度の検討. 日泌尿会誌 72: 1511, 1981
- 13) 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
- 14) 荒木博孝・前川幹雄・三品輝男・内田 陸・渡辺決・海法裕男: Cefotizoxime (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
- 15) 千葉隆一・石井裕久・藤岡知服・新藤雅章・片寄功一・沼田 功・真嶋 光・鈴木伸夫: 複雑性尿路感染症の化学療法(第2報) Latamoxef の前立腺組織内移行に関する検討. Chemotherapy 31: 496, 1983
- 16) 引地功侃・小川由英・北川龍一・Latamoxef

- Sodium の前立腺組織内移行性の検討. *Chemotherapy* **31**: 496, 1981
- 17) 片山泰弘・SN 401 の前立腺組織内及び膀胱壁内移行に関する検討, 第30回日本化学療法学会西日本支部総会抄録集 1982
 - 18) 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
 - 19) 北村 温・桜山由利・古村内忠: Latamoxef の前立腺組織内移行に関する検討, 第31回日本化学療法学会総会抄録集 1983
 - 20) 富永登志・金子裕憲・岸 洋一・新島端夫・西村洋司・岩動孝一郎・星野嘉伸・斉藤 功: CZX の前立腺組織内移行に関する検討, 第31回日本化学療法学会総会抄録集 1983
 - 21) 金子 茂男・八竹 直・栗田 孝: Cefotiam (CTM) の血中および前立腺組織への移行, 第31回日本化学療法学会総会抄録集 1983
 - 22) 伊藤康久・加藤正樹・長谷川義和・河田幸道・西浦常雄: DL -8280 の前立腺組織内濃度の検討, 第31回日本化学療法学会総会抄録集 1983
 - 23) Meares EM Jr and Stamey TA: The diagnosis and management of bacterial prostatitis. *Brit J Urol* **44**: 175~179, 1972
 - 24) Drach GW: Problems in diagnosis of bacterial prostatitis: gram-negative, gram-positive-and mixed infections. *J Urol* **111**: 630~636, 1974
 - 25) 大川光央・島村正喜・中下英之助・三崎俊光・宮崎公臣・黒田恭一: 慢性前立腺炎の臨床的検討—分離菌を中心として—, *臨泌* **29**: 771~776, 1975
 - 26) 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 Ceftrizoxime (FK 749) 20, 1979

(1983年8月8日受付)