

化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究

第3報 Carbenicillin Indanyl Sodium (CIPC) について

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 近藤 厚教授)

足	立	望	太	郎
桜	木			勉
斉	藤			泰
近	藤			厚

STUDY ON THE PROSTATIC TISSUE AND SEMINAL
PLASMA LEVELS OF THE CHEMOTHERAPEUTICS

3. CARBENICILLIN INDANYL SODIUM (CIPC)

Botaro ADACHI, Tsutomu SAKURAGI,
Yutaka SAITO and Atsushi KONDO

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan
(Director: Prof. A. Kondo)

Prostatic tissue, epididymis, testis and prostatic fluid levels of CIPC were determined in dogs.

The maximum concentration of prostatic tissue, epididymis, testis and prostatic fluid, after single oral dose of CIPC 100 mg/kg, were 4.4 $\mu\text{g/g}$, 4.7 $\mu\text{g/g}$, 3.6 $\mu\text{g/g}$ and 3.6 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

The prostatic tissue/serum ratio was 32.6 to 86.4% and prostatic fluid/serum ratio was 52.3 to 70.0%.

はじめに

一般に慢性前立腺炎は化学療法を行っても難治性であることが多い。その理由として薬剤の前立腺内への移行が低いことがあげられている。

著者は cephalixin (CEX), doxycycline (DOXY), sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP), erythromycin (EM), amynobenzyl penicillin (ABPC), methylchlorophenyl isoxazolyl penicillin (MCIPC) などの前立腺組織ならびに精液内移行についてすでに報告してきた^{1,2)}。今回は carbenicillin indanyl sodium (CIPC) について検討したのでその結果を報告する。

実験方法

1) 前立腺・副睪丸・睪丸組織内濃度

体重 8~24 kg の雑種雄犬を用いた。犬を1夜絶食させ、CIPC 100 mg/kg を経口投与し、1, 2, 3, 4 時間後に静脈血を採取した後、ただちに犬を屠殺し、前

立腺、副睪丸、睪丸を摘出した。血清ならびに摘出した臓器はすべて *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を試験菌とするカップ法により測定した (測定限界は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった)。

2) 前立腺液内濃度

著者が行っている精液嚢作成犬¹⁾を1夜絶食させ、CIPC 100 mg/kg を経口投与し、1, 2, 3 時間後にピロカルピン 10~20 mg を静注し、前立腺液を1時間にわたり採取し、ピロカルピン静注直前ならびに1時間後に採血し、おのおの薬剤濃度を測定した。

実験成績

1) 前立腺、副睪丸、睪丸組織内濃度 (Table 1, Fig. 1)

1, 2, 3, 4 時間目の各群の平均血中濃度のピークは2時間目にみられ、12.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、各組織内濃度のピークはそれぞれ、前立腺では3時間目にみられ

Table 1. Prostatic tissue, epididymis and testis levels after single oral dose of CIPC 100 mg/kg, in dogs. ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$)

hrs.	Serum	Prostate	Epididymis	Testis
1 (n=5)	4.4 $\pm$ 0.76	3.8 $\pm$ 1.54*	3.2 $\pm$ 0.71*	3.4 $\pm$ 0.46
2 (n=5)	12.1 $\pm$ 8.47	3.9 $\pm$ 1.89	4.7 $\pm$ 1.97*	3.1 $\pm$ 2.03
3 (n=4)	7.5 $\pm$ 4.05	4.4 $\pm$ 1.45	4.3 $\pm$ 1.66	3.3 $\pm$ 0.76
4 (n=5)	5.6 $\pm$ 1.78	3.6 $\pm$ 0.67	3.6 $\pm$ 0.63	3.6 $\pm$ 0.74

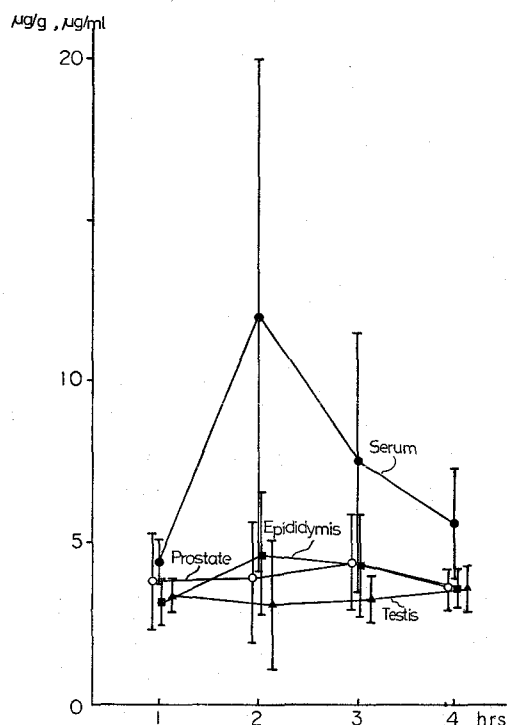


Fig. 1. Prostatic tissue, epididymis and testis levels after single oral dose of CIPC 100mg/kg, in dogs.

4.4 $\mu\text{g}/\text{g}$, 副睪丸では2時間目に4.7 $\mu\text{g}/\text{g}$, 睪丸組織内濃度は各時間とも同程度であり4時間目に3.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

なお、前立腺組織内濃度は1時間目で5例中3例が測定限界以下であり、副睪丸組織内濃度は1時間目で5例中2例が、2時間目で5例中1例が測定限界以下であったが、他はすべて薬剤濃度は測定しえた*。

2) 前立腺液内濃度 (Table 2, Fig. 2)

前立腺液内濃度は1~2時間目で3.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2~3時間目で3.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3~4時間目で3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とは

Table 2. Prostatic fluid levels after single oral dose of CIPC 100 mg/kg, in dogs. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

hrs.	Serum	Prostatic fluid	PF/S
1~2 (n=5)	6.5 $\pm$ 4.09	3.4 $\pm$ 0.1**	0.523
2~3 (n=5)	6.2 $\pm$ 3.27	3.6 $\pm$ 0.8	0.581
3~4 (n=5)	5.0 $\pm$ 1.34	3.5 $\pm$ 0.9	0.700

ほぼ同程度の濃度であり、血中濃度の52.3~70.0%であった。

なお、前立腺液内濃度は1~2時間目のものは5例中2例が測定限界以下であったが、他はすべて測定できた**。

考 察

慢性前立腺炎は化学療法を行っても難治性であることが多い。その理由として、前立腺組織、前立腺液内への薬剤の移行が低いためであるといわれている。

著者はすでに報告したように、CEX, DOXY, SMX, TMP, ABPC, MCIPC, EMのうちTMPがもっとも前立腺組織・前立腺液内への移行が良好であった^{1,2)}。

今回はCIPCについて検討したが、CIPCは経口投与によりよく吸収され、生体内ではCBPCとして存在する。このCBPCの前立腺組織内移行は血中の32.6~86.4%であり、前立腺液内移行は血中の52.3~70.0%であった。CBPCは酸性薬剤であり、その解離恒数は4.9であり、前立腺液内移行は理論的にはわずかであると思われたが、われわれの実験成績では血中の52.3~70.0%と良好に移行した。また、副睪丸、睪丸組織内濃度もあわせて検討したが、前立腺組織とは

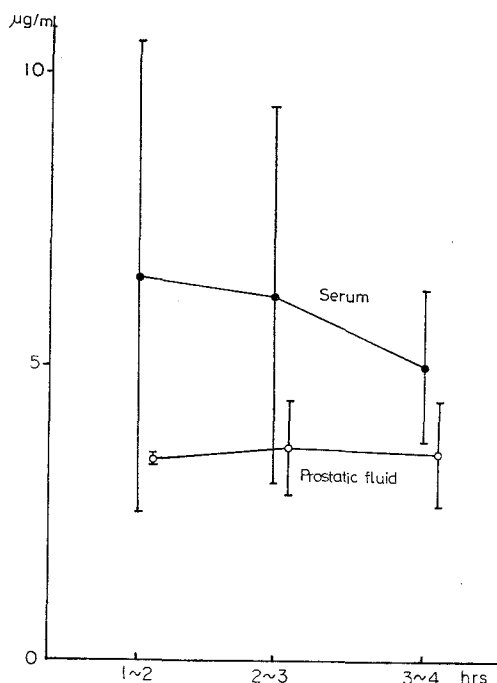


Fig. 2. Prostatic fluid levels after single oral dose of CIPC 100 mg/kg, in dogs.

ば同程度の移行率であった。CBPC の前立腺組織内移行についての他の報告をみると、前立腺組織の腺構造が多く、炎症所見のみられるものは高率に移行し、血中濃度を上まわるといわれる⁴⁾。

つぎに、本邦において前立腺炎患者より分離された菌のうち、前立腺由来株として検出頻度が高いとされている菌は *S. epidermidis*, *E. coli* などである^{5,6)}。これらの菌の CBPC に対する感受性は、*S. epidermidis* では大槻らが標準株を用い MIC は 3.12 µg/ml と報告し、*E. coli* では臨床分離株 33 株につき、MIC が 1.56~100 µg/ml に分布し、そのピークは 6.25 µg/ml である⁷⁾。

以上のことから CIPC の臨床応用について考察するに、血中濃度はヒトに 1 回 1 g を経口投与した場合、空腹時でもそのピークは 6~9 µg/ml であり^{8~12)}、尿中に大量に排泄され、その尿路感染症に対する効果は期待できる。今回の検討は、正常イヌでの前立腺移行についての検討であるので、細菌性前立腺炎に対する臨床効果については今後検討する予定である。

結 語

1) 雑種雄犬に CIPC 100 mg/kg を経口投与し、経時的に前立腺、副睪丸、睪丸組織内濃度を測定した結果、それぞれの最高値は、前立腺 4.4 µg/g、副睪丸

4.7 µg/gi、睪丸 3.6 µg/g であった。前立腺組織 / 血清比は 32.6~86.4% であった。

2) 精液嚢作成犬に CIPC 100 mg/kg を経口投与し、経時的に前立腺液内濃度を測定した結果、前立腺液内濃度の最高値は 3.6 µg/ml であった。前立腺液 / 血清比は 52.3~70.0% であった。

文 献

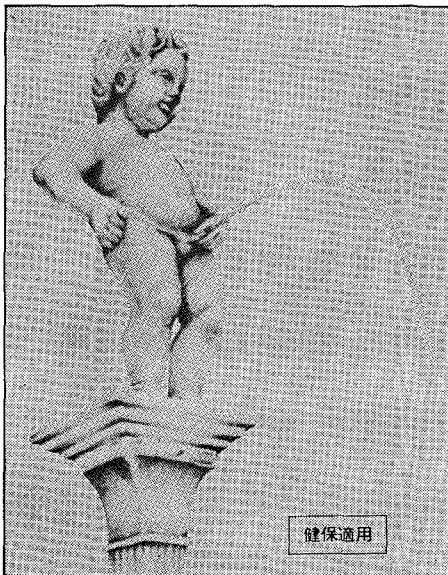
- 1) 足立望太郎：化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究，第 1 報，Cephalexin, Doxycycline および Sulfamethoxazole-Trimethoprim について。日泌尿会誌，**69**：596~603, 1978.
- 2) 桜木 勉：化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究，第 2 報，Erythromycin, Aminobenzylpenicillin-Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin および Sulfamethoxazole-Trimethoprim について。日泌尿会誌，**70**：403~409, 1979.
- 3) Winningham, D. G., Nemoy, N. J. and Stamy, T. A.: Diffusion of Antibiotics from Plasma into Prostatic Fluid. *Nature*, **219**：139~143, 1968.
- 4) 三品輝男・ほか：Carbenicillin 5 g 急性点滴時の血中および前立腺内濃度。Chemotherapy, **27**：180~181, 1979.
- 5) 足立望太郎・ほか：慢性前立腺炎に対する doxycycline の使用経験。泌尿紀要，**22**：817~819, 1976.
- 6) 大川光央・ほか：慢性前立腺炎の臨床的検討一分離菌を中心として。臨泌，**29**：59~64, 1975.
- 7) 大槻雅子・ほか：新しい経口用合成 Penicillin-carbenicillin indanyl sodium に関する細菌学的評価。Chemotherapy, **23**：563~571, 1975.
- 8) 柴田清人・ほか：外科領域における Carbenicillin Indanyl Sodium の基礎的研究。Chemotherapy, **23**：681~684, 1975.
- 9) 石山俊次・ほか：外科における Indanyl-Carbenicillin の吸収・排泄・代謝と臨床応用。Chemotherapy, **23**：671~680, 1975.
- 10) 大久保滉・ほか：Indanyl Carbenicillin の基礎的臨床的研究。Chemotherapy, **23**：653~657, 1975.
- 11) 真下啓明・ほか：Carbenicillin indanyl sodium に関する研究。Chemotherapy, **23**：617~628, 1975.

- 12) 上田 泰・ほか: Carbenicillin indanyl sodium ~633, 1975.

にかんする臨床的研究. *Chemotherapy*, **23**: 629

(1980年3月31日受付)

ROBAVERON®



排尿障害の排尿力増強に！

ロバベロン

—排尿障害治療剤—

- 本剤は、性ホルモンおよび蛋白質を含まない成熟雄豚前立腺抽出物の水溶性注射剤です。
- 本剤は、膀胱利尿筋の筋力増強に寄与し、排尿力を高めます。
- 本剤の排尿力増強作用により、自・他覚所見の改善がみられます。

適 応 症 神経因性膀胱。前立腺肥大症による排尿困難、頻尿、尿線細小、排尿痛、残尿および残尿感。

包 装 1ml×10アンプル

使用上の注意 説明書をご参照下さい。



輸入発売元

日本商事株式会社

大阪市東区石町2丁目30番地
TEL 06-941-0301

製 造 元

ロバファルム社

(スイス・バーゼル)