

Cefmenoxime の泌尿器臓器移行に関する検討

松本充司・森田 勝・清家 泰・吉岡 進・竹内正文

愛媛大学医学部泌尿器科

(昭和 58 年 10 月 3 日受付)

Cefmenoxime 1g を静脈内投与し、腎臓、膀胱、前立腺腫の組織内濃度を測定し以下の結果を得た。

1) 腎組織は静脈内投与後 53 分から 180 分の間に 9 例採取したが、その組織内濃度は 23.9 $\mu\text{g/g}$ から 389 $\mu\text{g/g}$ であり、平均 125.5 $\mu\text{g/g}$ であった。

2) 膀胱組織は静脈内投与後 45 分から 260 分の間に 7 例採取したが、その組織内濃度は 31.8 $\mu\text{g/g}$ から 131.4 $\mu\text{g/g}$ であり、平均 63.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) 前立腺腫組織は 25 例で採取した。組織内濃度は静脈内投与後約 30 分で 24.4 $\mu\text{g/g}$ と最大値をとり、以後経時的に漸減した。組織内濃度と組織採取時の血清濃度とは正相関をもち、前立腺腫へは血清濃度に応じた組織移行が起ると思えられた。

Cefmenoxime(以下 CMX と略す)は武田薬品研究所で開発された第 3 世代のセフェム系抗生物質であり、従来の同系の薬剤に比較してグラム陰性、グラム陽性の好気性菌および嫌気性菌に対して優れた抗菌力を有することが知られており、また β -lactamase 産生菌にも強い抗菌力を有している¹⁾。

今回我々は泌尿器系臓器、特に腎臓、膀胱、前立腺腫に対する組織移行性を検討し、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象と実験方法

手術前に CMX 1g を 20% ブドウ糖液 20ml に溶解し、one shot で静脈内投与を行なった。組織採取と同時

に採血し、組織と血清の CMX 濃度を測定した。両者の CMX 濃度は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とする DST 寒天を測定用培地とした薄層カップ法により測定した²⁾。

1) 血清内濃度の時間的推移に関する検討

CMX 静脈内投与後の血清内濃度の経時的推移について 5 症例で検討した (Table 1)。CMX 1g 投与後 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分で採血し、血清内濃度を測定した。

2) 腎組織移行に関する検討

腎組織は 9 例から採取した (Table 2)。男性 3 例、女性 6 例であり、年齢は 14 歳から 82 歳、平均年齢 53.9

Table 1 Pharmacokinetic parameters of CMX

	1	2	3	4	5	Mean
Name	M.K.	Y.M.	K.M.	Y.S.	S.A.	
Sex	M	M	F	M	M	
Age	70	84	31	77	87	
Disease	BPH	BPH	lt. renal stone	BPH	BPH	
α (hr^{-1})	4.28	4.50	4.22	2.16	7.07	4.16
β (hr^{-1})	0.55	0.55	0.56	0.59	0.38	0.52
$t_{1/2}$ (hr.)	1.25	1.27	1.24	1.17	1.82	1.33
V_1 (l)	9.37	10.7	6.69	8.48	3.84	7.36
V_d (l)	21.5	29.3	25.1	10.1	17.5	19.5
CR (ml/min.)	199	268	234	100	111	169
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	83.9	62.3	71.2	166	150	98.5

Table 2 List of cases (Concentration in serum and renal tissue CMX. 1g. i.v.)

	Age (y.o.)	Sex	Disease	Time (min)	Renal function (IVP)	Tissue conc. ($\mu\text{g/g}$)	Serum conc. ($\mu\text{g/ml}$)	T/S
1	31	F	Renal stone	150'	Fair	60.7	6.4	9.48
2	57	F	Renal stone	105'	Poor	34.3	15.1	2.27
3	73	F	Renal tumor	130'	Good	116.0	13.0	8.92
4	14	M	Caliceal diverticulum	180'	Good	36.1	3.9	9.26
5	61	M	Renal tumor	95'	Good	23.9	39.2	0.61
6	69	F	Renal stone	90'	Poor	117.0	58.0	2.02
7	82	M	Renal tumor	53'	Good	268.0	65.2	4.11
8	50	F	Renal tumor	114'	Good	389.0	7.6	5.12
9	48	F	Renal stone	100'	Fair	84.9	28.5	2.98

Table 3 List of cases (Concentration in serum and bladder tissue CMX. 1g. i.v.)

	Age	Sex	Time (min)	Bladder conc. ($\mu\text{g/g}$)	Serum conc. ($\mu\text{g/ml}$)	T. S
1	63	M	150	31.8	15.1	2.11
2	58	M	200	91.6	11.1	8.25
3	70	F	90	71.0	42.8	1.66
4	71	F	120	39.4	18.1	2.18
5	63	M	160	11.3	16.7	0.68
6	56	M	45	65.4	58.9	1.11
7	75	M	260	131.4	10.4	12.63

Table 4 Ratio of CMX concentration (prostate/serum $\times 100\%$)

(1g i.v.)

	$\leq 30'$	$>30' \leq 60'$	$>60' \leq 90'$	$>90' \leq 120'$	$>120'$
Prostate (Mean $\pm$ S.E.)	30.2 $\pm$ 3.1	18.7 $\pm$ 3.0	15.4 $\pm$ 3.6	9.5 $\pm$ 3.0	6.4 $\pm$ 0.3
Serum (Mean $\pm$ S.E.)	62.6 $\pm$ 16.4	48.9 $\pm$ 5.4	33.2 $\pm$ 5.1	25.1 $\pm$ 8.5	16.8 $\pm$ 1.7
P/S	53.3 $\pm$ 9.6	40.0 $\pm$ 6.7	48.9 $\pm$ 11.4	42.1 $\pm$ 5.2	38.1 $\pm$ 2.3
Number	3	7	6	7	2

歳であった。手術時腎阻血を行なった時点を組織採取時間とし、同時に採血を行なった。腎腫瘍症例では腫瘍部を除いた正常腎組織を測定試料とし、腎結石、腎杯憩室

症例では腎切開部の組織を測定試料とした。採取組織は皮質と髄質の上半部とした。組織採取部位の腎機能は腎盂撮影により判定した。

3) 膀胱組織移行に関する検討

膀胱組織は7例から採取した (Table 3)。男性5例, 女性2例であり, 年齢は56歳から75歳, 平均年齢65.1歳であった。全例膀胱腫瘍で膀胱全摘術を行なった症例である。膀胱摘出と同時に採血を行なった。肉眼上正常組織を粘膜, 筋層を含めて採取した。

4) 前立腺腫組織移行に関する検討

前立腺腫は25例から採取した (Table 4)。年齢は57歳から87歳であり, 平均年齢は74.0歳であった。採取方法は経尿道的前立腺切除術が20例, 恥骨後式前立腺摘除術が3例, 膀胱全摘除術が2例であった。

CMX 静注後30分以内での組織採取は3例, 30分から60分以内は7例, 60分から90分以内は6例, 90分から120分以内は7例, 120分以上は2例であった。

すべての採取組織は氷冷した生理食塩水で充分洗浄した後, -20°C で冷凍保存した。

II. 結 果

1) 血清内濃度の時間的推移に関する検討

全例 CMX 静脈内投与後15分で最高値をとり, その

Fig. 1 Levels of CMX in serum (1 g, i. v. n=5)

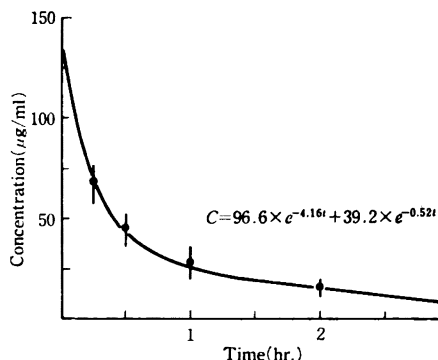
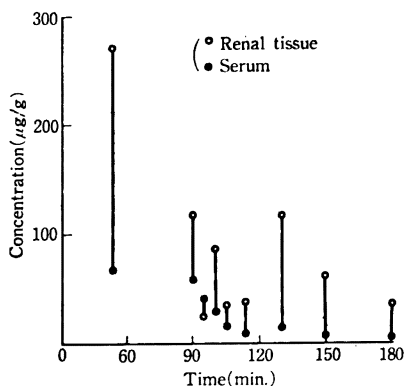


Fig. 2 Concentration of CMX in serum and renal tissue



値は $43 \mu\text{g/ml}$ から $94 \mu\text{g/ml}$ で平均 $66.7 \mu\text{g/ml}$ であった。濃度はその後漸減し, 半減期は40分であった (Fig. 1)。

2) 腎組織移行に関する検討

CMX 静脈内投与後組織採取に要した時間は53分から180分であった。採取部位の腎機能は良好が5例, 中等度良好が2例, 不良が2例であった。腎機能良好症例での組織, 血清のCMX濃度比は1例を除いて4.11から9.26であり, 腎機能不良症例でのそれは2.27,

Fig. 3 Concentration of CMX in serum and bladder tissue

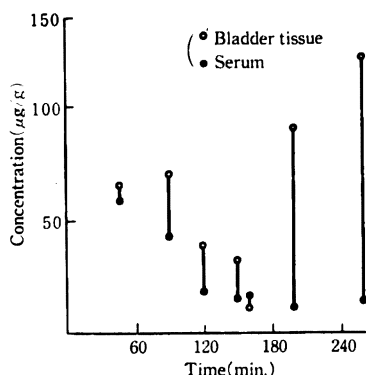


Fig. 4 Concentration of CMX in prostatic tissue (1 g, i. v.)

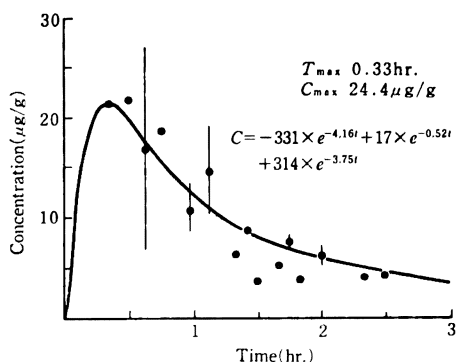


Fig. 5 Correlation between prostatic tissue level and serum level of CMX

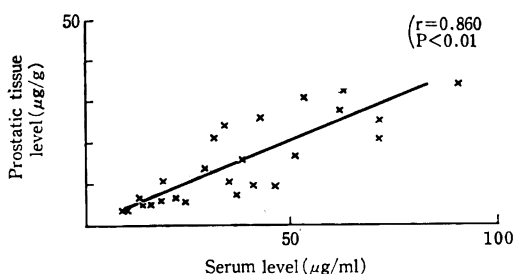
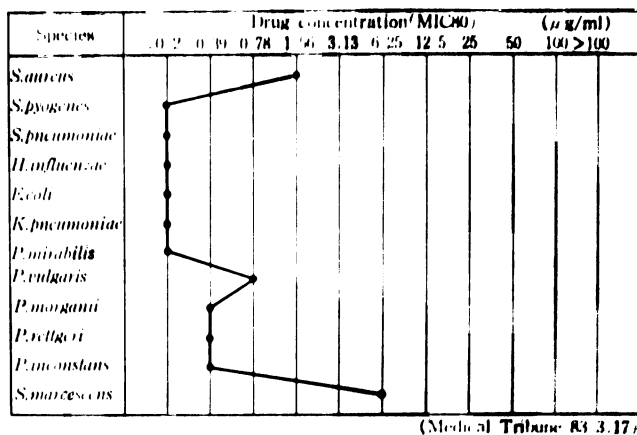


Fig. 6 Antibacterial activity of CMX against clinical isolates



2.02 であり、CMX の組織移行は腎機能により影響を受けるものと考えられた (Table 2)。組織採取時間と組織内濃度、血清濃度との関係を Fig. 2 に示す。組織採取時間が延長するにつれて組織内濃度が低下する傾向は得られたが、有意の相関はみられなかった。

3) 膀胱組織移行に関する検討

CMX 静脈内投与後膀胱組織採取に要した時間は 45 分から 260 分であった。組織内濃度は 11.3 から 131.4 μg/g と差が大きく、組織、血清の濃度比も 0.68 から 12.63 とばらつきがみられた (Table 3)。組織採取時間と組織内濃度、血清濃度との関係を Fig. 3 に示す。組織採取時間が延長しても、必ずしも組織内濃度は低値をとらず、有意の相関は得られなかった。

4) 前立腺腺腫移行に関する検討

CMX 静脈内投与後の組織採取時間と組織内濃度との関係を Fig. 4 に示した。静脈内投与後 30 分で最高値をとり、以後漸減する成績が得られた。最高値は計算上 24.4 μg/g であり、120 分を過ぎても 6.4 μg/g の濃度が得られた。組織採取時の血清濃度と組織内濃度との関係を Fig. 5 に示すが、 $P < 0.01$ の有意の正相関がみられた。

III. 考 察

尿路感染症に対して良好な抗生剤の治療効果を得るためには、高い血清移行、高度の尿中排泄だけでなく、当該臓器内への高い組織移行が必要である。今回の研究では CMX 1g を one shot で静脈内投与し、血清への移行、腎臓、膀胱、前立腺腺腫組織内への移行を検討した。

CMX の血清濃度は投与後 15 分以内に 66.7 μg/ml の値が得られ、その後、血中濃度半減期 1.33 時間をもって速やかに血中より消失した。

腎への移行は投与後 53 分から 180 分で検討したが、平均 125.5 μg/g の濃度を持ち、腎機能が良好な場合は、不良な場合に比較して組織、血清濃度比が高いという結果が得られた。これは腎機能が不良の場合、糸球体からの濾過、尿管からの分泌が障害を受けることも一因と思われた⁹⁾。

膀胱への移行は静脈内投与後 45 分から 260 分で検討したが、平均 63.1 μg/g の濃度が得られた。膀胱の薬剤吸収は炎症膀胱では著明に高いことが知られており⁹⁾、膀胱炎症例ではさらに高濃度に移行するであろうことが推察された。

前立腺腺腫への移行は投与後 30 分で 24.4 μg/g と最高値をとり、以後経時的に漸減するが、120 分以上経過しても平均 6.4 μg/g の濃度を保っている。また組織採取時の血清濃度と腺腫の濃度とは有意の正相関がみられ、腺腫へは血清濃度に応じた組織内移行が存在すると考えられる。これは Cefamandole を用いた KAISARY の研究でも指摘されている⁹⁾。

Fig. 6 は臨床分離菌株に対する CMX の MIC₉₀ の分布であるが、我々の研究では、CMX は 1g 投与により、泌尿生殖器内には十分に抗菌作用の期待しうる濃度に達していることが明らかである。

以上のように CMX 1g を one shot で静脈内投与を行なうと、泌尿生殖器内へは速やかに移行し、抗菌作用を発揮しうる濃度を長期間にわたって保つことが証明された。この事実から CMX は尿路感染症に対する治療薬として、また手術の際の短期間の感染予防薬としても有効な薬剤であると思われる。

本論文の要旨は、第 31 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) 三橋 進: Cefmenoxime (SCE-1365) の抗菌力および β -lactamase に対する安定性について. *Chemotherapy* 29(S-1): 1~7, 1981
- 2) 畚野 剛, 前田憲一: Cefmenoxime (SCE-1365) の体液内濃度測定法. *Chemotherapy* 29(S-1): 194~199, 1981
- 3) YAMAZAKI, I.; SHIRAKAWA, Y. & FUGONO, T.: Comparison of the renal excretory mechanisms of cefmenoxime and other cephalosporins: Effect of para-aminohippurate on renal clearance and intrarenal distribution of cephalosporins in rabbits. *J. Antibiotics* 34: 1476~1485, 1981
- 4) 足立望太郎, 落合孝一, 桜木 勉, 斎藤 泰: 実験的膀胱炎作成家兎における Pivmecillinam 投与時の膀胱壁内 Mecillinam 濃度ならびに Ser-ratiopeptidase 併用時の影響について. *泌尿紀要* 25: 761~766, 1979
- 5) KAISARY, A. V.: A study of cefamandole prostatic tissue levels. *Brit. J. Urol.* 53: 336~338, 1981

STUDY ON LEVELS OF CEFMENOXIME IN
UROLOGICAL ORGANS

ATSUSHI MATSUMOTO, MASARU MORITA, YASUSHI SEIKE,

SUSUMU YOSHIOKA and MASAFUMI TAKEUCHI

Department of Urology, School of Medicine, Ehime University

The concentration of CMX in kidneys, bladders and prostatic adenomas was measured after the intravenous administration of 1 g of CMX. The results were as follows.

- 1) Renal tissues were obtained between 53 minutes and 180 minutes after administration of CMX in 9 cases. The mean tissue levels of CMX was 125.5 $\mu\text{g/g}$.
- 2) Bladder tissues were obtained between 45 minutes and 260 minutes after administration of CMX in 7 cases. The mean tissue levels of CMX was 63.1 $\mu\text{g/g}$.
- 3) The concentration in prostatic adenomas was determined in 25 cases with benign prostatic hypertrophy. The maximum value was 24.4 $\mu\text{g/g}$ at about 30 minutes after administration of CMX. The levels of CMX were gradually decreased as time passed. There was a positive correlation between concentration of prostatic tissues and sera collected at the time of removal of prostatic adenoma.