

Cefmenoxime の尿路性器組織内濃度に関する検討

鎌田日出男・下村隆之

神戸市立西市民病院泌尿器科

姫井成

神戸市立西市民病院内科

(昭和 60 年 6 月 14 日受付)

泌尿器系手術例 (19 例) を対象に手術前, Cefmenoxime (CMX) を 0.5g または 1.0g 静脈内投与し, その副出した尿路性器組織の濃度を測定したところ, 以下の結果を得た。

1) 腎は 11 検体で, CMX 投与 60 分から 180 分後に組織を採取した。腎組織内濃度は 11.8~227 $\mu\text{g/g}$ で, 平均 58.9 $\mu\text{g/g}$ であった。T/S は 1.8~42.9, 平均 9.5 と移行は良好であった。

2) 精巣は 6 検体で, T/S は 0.2~1.9, 平均 1.0 であった。

3) 精巣上体は 6 検体で, T/S は 0.1~1.7 で平均 0.4。強度炎症例で移行率は良好であった。

CMX の泌尿生殖器への移行は良好で, その強い抗菌力と相まって, 尿路性器感染症の治療に有用性の高い薬剤であると思われた。

Cefmenoxime (CMX) は第 3 世代の cephem 系抗生物質であり, 抗菌スペクトル, 抗菌力, β -lactamase に対する安定性は, 第 1 および第 2 世代の cephalosporin 剤に比べ飛躍的に増強されている¹⁾。CMX の泌尿器科領域の臨床上的有用性については, すでに評価されているが^{2,3)}, 泌尿生殖器臓器への移行性についての報告は少ない⁴⁻⁶⁾。今回われわれは CMX の尿路性器組織濃度を測定したので報告する。

I. 対 象

神戸市立西市民病院泌尿器科に入院し, 各種手術を施行した 19 名の患者を対象に CMX 濃度を測定した。内訳は男 16 名, 女 3 名。年齢は 16 歳から 79 歳, 平均 53.8 歳。腎疾患 10 名の内訳は尿路結石症 5, 腫瘍 4, 外傷 1 であり (Table 1), その他の尿路性器疾患の内訳は精巣上体炎 3, 前立腺腫瘍 2, 陰囊水腫 1, 精巣腫瘍 1, 尿道小阜 1, 前立腺肥大症 1 である (Table 2)。

II. 方 法

CMX 0.5g または 1.0g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し, 手術前 1~4 時間に one shot で静脈内投与した。なお手術前 24 時間は抗生剤を投与しなかった。CMX 投与前および組織採取時に採血し, 血清を分離した後 -20°C に凍結保存した。採取組織は生食水にて洗浄し, -20°C に約 1 か月間凍結保存した。なお腫瘍例では腫瘍と離れた部位を切除し, 測定試料とした。CMX の濃度測定は *E. coli* NIHJ-C2 を検定菌とした agar well 法で行なった。標準曲線は, 血清濃度はモニター

ル I, 組織濃度は 1/15 M PBS (pH 7.0) で希釈したものをを用いて作製した。凍結試料は室温で融解後, 血清はそのまま, 組織は 1/15 M PBS (pH 7.0) を加え homogenate した後, 3,000 rpm にて 10 分間遠心分離し, 上清を測定に供した。

III. 結 果

CMX 1.0g 静脈内投与後の血清濃度は 60 分後 [29.3 $\mu\text{g/ml}$, 90 分後 21.7 \pm 10.7 $\mu\text{g/ml}$, 180 分後 13.4 \pm 5.9 $\mu\text{g/ml}$ と経時的に低下していた (Fig. 1)。

CMX の腎組織内濃度を 10 症例 12 検体で測定した

Fig. 1 Serum levels of CMX after 1.0g i. v.

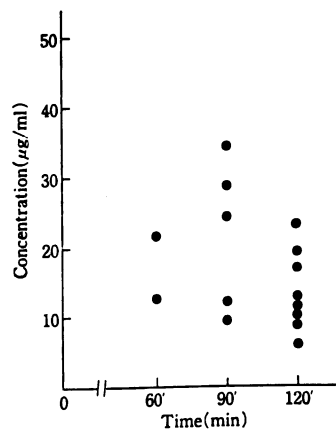


Table 1 Clinical summary (renal disease)

Case No.	Age Sex	Underlying disease	Operation	CMX (g)	Time (min)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Ccr (ml/min)	PSP	
									15'	120'
1	70 m.	Lt. renal stone	Nephrectomy	0.5	120	9	1.24	56.4	27.6	60.0
2	16 m.	Lt. renal injury	Partial nephrectomy	0.5	120	10	0.95	81.5	34.5	71.0
3	70 m.	Rt. ureteral tumor	Nephroureterectomy	0.5	180	12	1.25	59.3	26.7	69.2
4	70 m.	Lt. renal stone	Nephrolithotomy	0.5	180	17	1.4			
5	57 m.	Lt. renal cancer	Nephrectomy	1.0	60	13	1.3	56.9	32.4	67.8
6	63 m.	Lt. renal cancer	Nephrectomy	1.0	120	8	0.91	59.3	48.5	71.4
7	48 m.	Bil. renal stone	Partial nephrectomy	1.0	120	15	1.98	61.6	12.8	46.8
8	55 f.	Rt. renal stone	Nephrectomy	1.0	120	12	1.02	56.2	22.0	56.4
9	53 f.	Lt. ureteral tumor	Nephroureterectomy	1.0	120	11	0.99	54.0		
10	32 m.	Lt. renal stone	Nephrolithotomy	1.0	120	8	1.13	66.6	40.0	77.9

Table 2 CMX concentration and pathological findings of the kidney

Case No.	CMX concentration			Pathology		
	Serum level (S)	Renal tissue		Vascular change	Ischemic change	Round cell infiltration
		Level (T)	T/S			
1	2.13	15.1	7.09	+	-	-
2	3.15	(11.8 2.1)	3.75 0.66	- necrosis	- necrosis	- necrosis
3	2.40	103	42.92	+	+	-
4	2.10	41.2	19.62	+	+	+
5	19.7	49.9	2.53	-	+	-
6	12.6	22.9	1.82	-	+	-
7	16.9	(39.6 39.8)	2.34 2.36	- +	+	+
8		227		-	+	+
9	8.19	68.0	8.30			
10	6.29	29.9	4.75	+	+	-

(Table 1)。このうち1検体は壊死組織のため11検体について検討した。症例 No. 1~No. 4 に 0.5 g, 症例 No. 5~No. 10 に 1.0 g 投与した。CMX 投与 60 分から 180 分後に組織採取したが、全例全身麻酔症例であった。総腎機能を creatinine clearance, PSP で評価すると、症例 No. 1, 3, 5, 6, 8, 9 で軽度低下していたが、重篤な腎機能低下例はなかった。

腎組織内濃度は 11.8~227 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で平均 58.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ で

あった (Table 2)。上記、総腎機能低下例の T/S は 1.8~42.9 で、正常例と殆ど同等であった。症例 No. 2 は腎外傷にて腎部分切除術を施行し、正常腎組織と壊死組織を採取したが、前者は 11.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、後者は 2.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。壊死組織への移行は約 1/5 に低下していた。症例 No. 7 は腎結石にて腎部分切除術を施行。腎実質は 39.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、嚢胞状に拡張した腎杯腔室壁は 39.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

Table 3 CMX concentration in various body fluid and tissues

Case No.	Age Sex	Underlying disease Operation	CMX (g)	Time (min)	CMX concentration			
					Serum level (S) ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue or body fluids	Level (T) ($\mu\text{g/g}$)	T/S
1	21 m.	Lt. testicular cancer Orchiectomy	1.0	60	12.5	testis	10.1	0.808
2	70 m.	Prostatic cancer Orchiectomy	0.5	60	14.2	testis	5.25	0.370
						epididymis	5.94	0.418
3	70 m.	Prostatic cancer Orchiectomy	1.0	90	24.0	testis	12.1	0.504
						epididymis	9.95	0.415
4	49 m.	Lt. epididymitis Orchiectomy	1.0	60 240	21.3 3.20	hydrocele fluid	2.05	0.096
						testis	39.9	1.873
5	40 m.	Rt. epididymitis	0.5	30	26.9	epididymis	3.34	0.124
		Rt. epididymectomy						
6	73 f.	Urethral caruncle Radical operation	1.0	60	34.4	urethral mucosa	17.3	0.503
7	27 m.	Bil. hydrocele testis Radical operation	1.0	60	54.0	hydrocele fluid		
						r	0.9	0.017
8	60 m.	Rt. hydrocele testis	1.0	90	11.8	hydrocele fluid	2.47	0.209
		Rt. epididymitis				testis	2.39	0.161
9	79 m.	BPH	1.0	210	7.5	prostate	1.53	0.514
		Prostatectomy						

腎の CMX 濃度を病理組織学的変化との関連で検討した (Table 2)。細動脈硬化の程度を vascular change, 糸球体虚脱の程度を ischemic change, 円形細胞浸潤の程度を round cell infiltration として (-)~(卍) の 4 段階に分けて評価した。なお vascular change は輸入動脈より太い血管を対象として観察した。また ischemic change は 100 個糸球体を数えて、虚脱の割合が 1/30 以下を (-), 1/30~1/20 を (+) 1/20~1/10 を (卍), 1/10 以上を (卍) として評価した。症例 No. 1, No. 7 は炎症所見が強かったが、T/S は各々 7.09, 2.34 と低値であった。症例 No. 3, No. 4 は vascular change が強く炎症所見は軽度であったが、T/S は 42.9, 19.6 と高値であった。

CMX の精巣濃度を 5 症例 (No. 1, 2, 3, 4, 8) 6 検体で測定した (Table 3)。CMX 投与 60 分から 240 分後は組織採取したが、2.4~39.9 $\mu\text{g/g}$ で平均 17.0 $\mu\text{g/g}$ 。T/S は 0.2~1.9 で平均 1.0。症例 No. 1 は精巣腫瘍、症例 No. 2, No. 3 は前立腺癌に対する除精術症例であるが、T/S では前者が 0.8, 後者は 0.4~0.5 であった。症例 No. 2, No. 3 の精巣は病理組織学的に老人性萎

縮を認めた。

CMX の精巣上体濃度を 5 症例 (No. 2, 3, 4, 5, 8) 6 検体で測定した (Table 3)。CMX 投与 30 分から 240 分後に組織採取したが、3.3~16.0 $\mu\text{g/g}$ で平均 9.0 $\mu\text{g/g}$ 。T/S は 0.1~0.7 で平均 0.4 であった。症例 No. 4 は臨床的に炎症所見が強度で、T/S も精巣上体 0.7, 精巣 1.9 と良好な移行を認めた。

CMX の除囊水腫液濃度を 3 症例 (No. 4, 7, 8) 4 検体で測定したが (Table 3), 2.1~3.3 $\mu\text{g/ml}$ で平均 1.4 $\mu\text{g/ml}$ と低濃度であった。

IV. 考 察

腎組織内濃度を CMX 投与 60 分から 180 分後に測定したが、平均 58.9 $\mu\text{g/g}$ であった。松本ら⁵⁾の CMX 1.0 g 静注後の腎濃度測定でも 23.9~389 $\mu\text{g/g}$ 、平均 125.5 $\mu\text{g/g}$ と良好な移行を示していた。

抗生剤の腎組織内濃度測定の成績はばらつきが多いため、採取腎の X 線学的機能評価との関連で移行が検討されている^{5,7)}。今回われわれは、採取した腎病理組織学的所見と、濃度のばらつきについて検討を試みた。炎症を円形細胞浸潤、局所の循環動態を糸球体虚脱および細動

脈硬化の移度で推測しようとしたが、例数が少なく、明らかな関係は認められなかった。炎症のみで糸球体正常例、炎症なく糸球体崩壊のある症例等を集積し、移行を検討することを今後の課題にしたい。なお桐山ら⁴⁾は同じ腎でも、腎囊胞液のCMX濃度を測定し、殆ど移行が認められなかったことを報告している。これは腎囊胞とnephronの交通がないためと推定されている。

抗生剤の男性性生殖器移行に関して、前立腺^{5), 6), 9-12)}に比べ精巣、精巣上体の報告は少ない⁷⁾。精巣移行はT/S 0.2~1.9で平均1.0であった。このうち若年症例No.1は0.8、老年症例No.2, No.3は0.4~0.5で加齢による移行の低下が推定された(Table 3)。SCHALKHÄUSERら⁷⁾もCPZ 1.0g静注後の前立腺癌に対する除精術で、7.0~28.9 µg/gであったと報告している。

片岡¹³⁾は雄ラットを使用し、各種抗生剤の雄性生殖器移行を検討し、精巣上体への移行は投与方法および投与薬剤に関係なく、精巣より良好な移行を示していたとし、精巣そのものへの移行は血液-精巣関門の存在のため、微量であったと報告している。一方、足立¹⁴⁾は雑種雄犬を使用して、精巣、精巣上体への抗生剤移行を検討したところ、前立腺組織とはほぼ同程度の良い移行成績であったとしている。両者の移行成績の違いが実験動物によるのか、投与抗生物質の種類によるのか、組織採取法および測定方法によるのか、詳細な検討を要する問題と思われるが、一般的に感染炎症巣への抗生剤移行は良好であるとされている¹⁵⁾。大井¹⁶⁾は、雄ラットの性器感染実験モデルを作製し、抗生剤濃度を測定し、抗生剤の性器・副性器移行は、正常群に比べ感染群において、極めて良好であったと報告している。感染時に抗生剤が性器・副性器へ大量に移行する事実は、造精機能保持の立場から合目的と考えられている。われわれの症例でも、炎症所見の強い症例No.4では移行が良好であった(Table 3)。

五島ら¹⁷⁾のCMXの臨床分離株に対するMIC₈₀の検討では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属には0.2 µg/ml以下で、*S. aureus*, *S. marcescens*, *E. cloacae* でも3.13 µg/mlの抗菌力を示した。しかし*P. aeruginosa*は12.5 µg/mlの成績であった。

今回われわれの、CMX 1.0g静脈内投与後血清濃度は60分後29.3 µg/ml, 90分後21.7 µg/ml, 180分後13.4 µg/mlであり、この間の腎濃度は平均58.9 µg/gであった。この濃度は上記gram陰性桿菌の発育を阻止するに十分な濃度である。また金子ら¹⁸⁾の入院患者精巣上体炎症例の尿中よりの検出菌は13株で、*P. aeruginosa* 8株, *Serratia* 3株, *P. putida* と *Citrobacter* 各1株であった。われわれの精巣上体炎症例の精巣上体濃

度は3.3~16.0 µg/gで、*P. aeruginosa*には無効であるが、*Serratia*, *Citrobacter*を起炎菌とする感染には有効と思われる。

以上のように、CMX 1.0gを静脈内投与すると、有効菌種を起炎菌とする泌尿生殖器感染症に対し、十分な治療効果を発揮すると考えられる。

稿を終えるにあたり、御校閲頂いた岡山大学医学部泌尿器科 大森弘之教授に深謝致します。また測定して頂いた三菱油化メディカルセンター、および御協力頂いた武田薬品工業株式会社 浅野勝司氏に感謝します。

本論文の要旨は、第32回日本化学療法学会西日本支部総会において報告した。

文 献

- 1) 清水喜八郎：第三世代セフェム系抗生物質、その有用性について Cefmenoxime (CMX). 診断と治療 71: 1371~1376, 1983
- 2) 黒田泰二, 原田益善, 志田健太郎, 中塚榮治, 守殿貞夫, 石神襄次：泌尿器科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎および臨床。Chemotherapy 29(S-1): 836~853, 1981
- 3) 宮田和豊, 沖宗正明, 石戸則孝, 高本均, 平野学, 朝日俊彦, 荒木徹, 大森弘之：複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29(S-1): 854~863, 1981
- 4) 桐山晋夫, 岡部達士郎, 添田朝樹, 岩崎卓夫, 吉田修：腎のう胞液中 Cefsulodin および SCE-1365 濃度。泌尿紀要 27: 367~380, 1981
- 5) 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, 1984
- 6) 宮川征男, 他(6施設)：Cefmenoxime の前立腺及び膀胱壁移行に関する検討。Jap. J. Antibiotics 37: 787~790, 1984
- 7) SCHALKHÄUSER, K. & D. ADAM: Konzentrationen von Cefoperazone in verschiedenen Geweben des Urogenitalsystems. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31(II): 1770~1772, 1981
- 8) 宮田和豊, 他(4施設)：Cefoperazone の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿 43: 413~418, 1981
- 9) 光畑直喜, 他(4施設)：Cephapirin の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿 45: 481~485, 1983
- 10) 片山泰弘：Ceftazidime (CAZ) の前立腺組織内および膀胱壁内移行に関する検討。西日泌尿 45: 743~749, 1983
- 11) 石戸則孝, 津島知清, 荒巻謙二, 浅野聡平, 城仙泰一郎; シオマリソ (Latamoxef) の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿 46: 483~487, 1984
- 12) 朝日俊彦, 金重哲三, 津川昌也, 佐々木宏起, 赤沢信幸, 大北健逸：Ceftizoxime (CZX) の前立

- 腺および膀胱壁内移行に関する検討。西日泌尿
46:1467~1470, 1984
- 13) 片岡頌雄: 各種抗菌剤の雄性生殖器内移行に関する
基礎的研究。泌尿紀要 29:1219~1230, 1983
- 14) 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-Trimetho-
prim について。日泌尿会誌 69:596~603,
1978
- 15) 葛西洋一, 他 (3施設): Cefmenoxime (SCE-
1365) の炎症組織濃度について。Chemotherapy
29(S-1): 225~239, 1981
- 16) 大井好忠: 化学療法における Barrier の意義, 6.
性器・副性器。Chemotherapy 30:236~238,
1982
- 17) 五島雅智子, 辻 明良: 第三世代セフェム系抗生
物質 その有用性について 抗菌作用。診断と治
療 71:1323~1336, 1983
- 18) 金子裕憲, 富永登志, 新島端夫: 副睾丸炎の化学
療法。日泌尿会誌 75:89~95, 1984

CONCENTRATION OF CEFMENOXIME IN VARIOUS TISSUES OF THE UROGENITAL SYSTEM

HIDEO KAMADA and TAKAYUKI SHIMOMURA

Department of Urology, Kobe West Municipal Hospital

SHIGERU HIMEI

Department of Internal Medicine, Kobe West Municipal Hospital

The concentration of CMX in various tissues of the urogenital system after a single i. v. injection of 0.5 g or 1.0 g was investigated. The results were as follows.

1) 11 renal tissues of 10 patients were obtained between 60 and 180 minutes after CMX administration. CMX concentration ranged from 11.8 to 227 $\mu\text{g/g}$ (mean value 58.9 $\mu\text{g/g}$). The tissue/serum concentration ratio(T/S), ranged from 1.8 to 42.9 (mean value 9.5), was higher than other urogenital tissues.

2) The T/S concentration ratio of 6 testes ranged from 0.2 to 1.9 (mean value 1.0).

3) The T/S concentration ratio of 6 epididymides ranged from 0.1 to 0.7 (mean value 0.4). High penetration was observed in case of sever epididymitis.

The high CMX concentrations found in serum and urogenital tissues lead us to expect successful therapy when CMX is used to treat bacterial infections with sensitive pathogens in the urogenital tract.