

Sulbactam-Cefoperazone 配合剤の前立腺組織内移行に関する検討

赤沢 信幸・古川 正隆・水野 全裕・沖宗 正明

宮田 和豊・公文 裕己・大森 弘之

岡山大学泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

難 波 克 一

岡山市立市民病院泌尿器科

(主任：難波克一)

(昭和 59 年 7 月 5 日受付)

前立腺肥大症にて恥骨上式前立腺摘除術を施行した患者 11 例に、術前 Cefoperazone 1.0g および Sulbactam 1.0g を静注し、本配合剤の前立腺組織への移行性について検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 前立腺組織内濃度は、投与後 15 分群で最も高く、Cefoperazone $36.7 \pm 9.5 \mu\text{g/g}$ 、Sulbactam $27 \pm 16.2 \mu\text{g/g}$ であった。両剤の濃度和は、 $63.6 \pm 24.9 \mu\text{g/g}$ であり、対血清濃度比は 0.39 ± 0.17 であった。

2. 前立腺組織内における Cefoperazone 対 Sulbactam 比は $1.61 \pm 0.43 \sim 5.36 \pm 3.19$ であり、配合剤の併用効果は保たれていると考えられた。

3. 細菌感受性との関係から、起炎菌が *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. mirabilis*, *Acinetobacter* である細菌性前立腺炎に対して、本配合剤は十分な治療効果が期待できる。また、投与量を工夫すれば、*P. aeruginosa*, *Klebsiella* に対しても、その効果が期待できる。

泌尿器科領域において遭遇する機会の多い慢性前立腺炎は、急性前立腺炎と異なり治療に抵抗性を示すことが多く、使用薬剤の選択に苦慮することが多い。これら前立腺炎に対する薬剤選択の指標として、抗菌力とともに前立腺組織内への化学療法剤の移行の程度が重要である。教室では既に種々の化学療法剤について、その組織内移行を検討し報告¹⁻³⁾を行なっている。

今回は、耐性菌対策のひとつとして開発された Sulbactam (Penicillanic acid sulfone) と既に市販されている Cefoperazone の 1:1 の配合剤について、前立腺組織内移行を検討したので報告する。

I. 対 象

昭和 57 年 7 月より昭和 58 年 7 月までに、岡山大学附属病院泌尿器科および岡山市民病院泌尿器科において、前立腺肥大症の診断で恥骨上式前立腺摘除術を施行した患者の中から 11 名を対象とした。なお、術前腎機能は全例正常であった。

II. 方 法

Cefoperazone (以下 CPZ と略す) 1.0g および Sulbactam (以下 SBT と略す) 1.0g の配合剤を生理食塩水 20 ml に溶解し one shot で静注した。前立腺摘出時期は薬剤投与後 15 分、30 分、60 分および 120 分とした。前立腺摘出後、左葉、右葉別にその中央部から組織片を採取するとともに、その近傍から約 1g の濃度測定用ブロックを採取し、直ちに -20°C に凍結保存した。また、本剤投与前および前立腺摘出時に肘静脈から採血し、速やかに血清分離後、 -20°C に凍結保存した。これらについて、前立腺組織内濃度および血清中濃度を測定し、両薬剤の体内動態を検討し、さらに臨床分離株の MIC と対比させ、本配合剤の前立腺炎に対する有用性についても言及する。

III. 濃 度 測 定 法

本配合剤の濃度測定は Bioassay および GC-MS (Gas chromatography-mass spectrometric method) により行

なった。検体はゆっくりと融解を行ない、血清はそのまま、前立腺組織は3倍量の0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を加えホモジナイズした後、3,000rpmで15分間遠沈を行ない、その上清を測定に供した。

Bioassay: SBTについては、 β -lactamase産生でCPZ高度耐性の*E. coli* 603を検定菌とし、培地にCPZを150 μ g/mlの最終濃度となるように加えて、拡散法にて行なった。CPZについては*M. luteus* ATCC 9341を検定菌とした方法を用いた。なお、標準曲線は血清および0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を用いて作製した。

GC-MS: 120分群の前立腺組織中のSBTの濃度測定に用いた。組織ホモジネートの上清液を内部標準物質(6-bromopenicillanic acid)を予め添加した遠心管に移し、エーテル洗浄を行なった後、水層を酸性下で酢酸エチルにより抽出し、ジアゾメタン飽和エーテル溶液を用いてエステル化学反応を行なった。さらに、窒素気流下で溶媒を留去し、残渣をペンゼンに溶解して、ガスク

ロマトグラフィー試料とし、別に作製した検量線からSBT濃度を算出した。使用機器はHitachi M-80 GC-MSにM-003 Pata Systemを接続し使用した。

GC条件は、Column: 3% Silicon OV-17 on Gas Chrom Q(80~100 mesh), glass column(8 mm i. d., 1 m length), Carrier gas: helium gas 30 ml/min., Temperature: column oven 300°, injection port 230°, separator oven 220°. CI-MS条件は、Ion source temp.: 140°, Ionizing voltage: 70 eV, Accelerated voltage: 3 kV, Electron multiplier: 1.8-2 kV, Filament emission current: 100 μ A, Scan speed: 8 sec., Reagent gas: Isobutane, Ionizing chamber pressure: 2 \times 10 mmHg, Ion monitored: Sulbactam m/e 280, Retention time: Sulbactam 2.7 min.である。

IV. 成績

CPZ 1.0g および SBT 1.0g の配合剤を静注後、15

Table 1 Summary of cases

No.	Serum levels (μ g/ml)			Prostatic tissue levels (μ g/g)			
	Time (min.)	CPZ*	SBT**	CPZ*		SBT**	
				R.t lobe	L.t lobe	R.t lobe	L.t lobe
1	15	115.3	71.8	26.4	24.4	12.8	11.8
2	15	110.8	58.5	44.4	32.8	27.6	22.8
3	15	98.0	49.7	50.4	41.6	60.4	26.8
4	30	79.8	27.7	15.6	29.2	1.9	3.3
5	30	52.1	15.2	18.6	12.1	6.6	7.0
6	60	12.9	5.6	20.8	24.0	3.9	3.5
7	60	37.7	23.5	8.1	6.1	2.1	1.2
8	60	64.6	28.3	18.0	17.6	6.4	5.9
9	120	26.8	9.7	13.3	15.7	2.0	3.7
10	120	45.1	19.0	15.0	15.5	6.8	4.4
11	120	41.7	16.1	7.9	11.5	3.2	4.5

* CPZ: Cefoperazone, ** SBT: Sulbactam.

Table 2 Prostatic tissue and serum levels of cefoperazone and sulbactam after intravenous injection each of 1.0g

Time (min.)	No. of cases	Serum levels (μ g/ml)		Prostatic tissue (μ g/g)		CPZ/SBT ratio	
		CPZ*	SBT**	CPZ*	SBT**	Serum	Prostate
15	3	110.4 \pm 8.9 (n = 3)	59.7 \pm 8.7 (n = 3)	36.7 \pm 9.5 (n = 6)	27 \pm 16.2 (n = 6)	1.9 \pm 0.19 (n = 3)	1.61 \pm 0.43 (n = 6)
30	2	66 \pm 13.9 (n = 2)	21.5 \pm 6.3 (n = 2)	18.9 \pm 6.4 (n = 4)	4.7 \pm 2.2 (n = 4)	3.2 \pm 0.3 (n = 2)	5.36 \pm 3.19 (n = 4)
60	3	38.4 \pm 2.1 (n = 3)	19.1 \pm 9.8 (n = 3)	15.8 \pm 6.5 (n = 6)	3.8 \pm 1.9 (n = 6)	2.1 \pm 0.3 (n = 3)	4.5 \pm 1.43 (n = 6)
120	3	38.1 \pm 8.1 (n = 3)	14.9 \pm 3.9 (n = 3)	13.2 \pm 2.8 (n = 6)	4.1 \pm 1.47 (n = 6)	2.6 \pm 0.16 (n = 3)	3.6 \pm 1.53 (n = 6)

* CPZ: Cefoperazone, ** SBT: Sulbactam.

Fig. 1 Prostatic tissue and serum levels of cefoperazone and sulbactam after intravenous injection each of 1.0 g

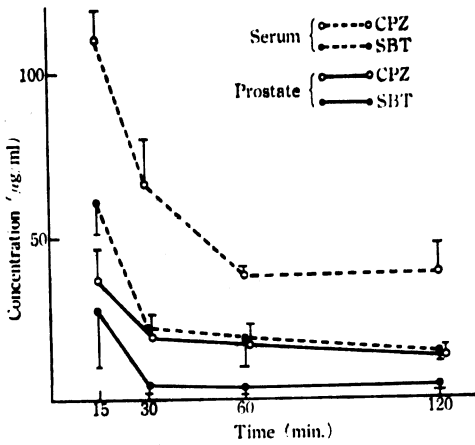


Fig. 2 Cefoperazone/Sulbactam ratio in serum and prostatic tissue

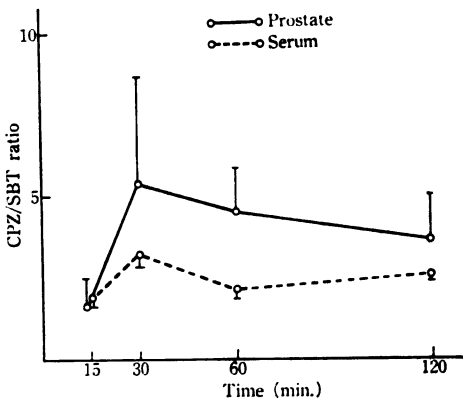
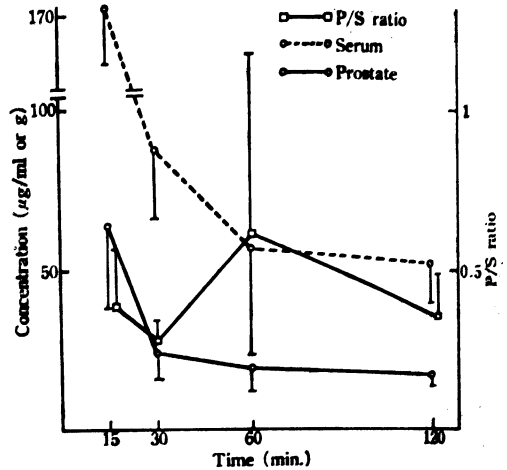


Table 3 Prostatic tissue and serum levels of cefoperazone plus sulbactam after intravenous injection each of 1.0 g

Time (min.)	No. of cases	Serum levels (µg/ml)	Prostatic tissue (µg/g)	Prostate/serum ratio
15	3	170.4 ± 16.6 (n = 3)	63.6 ± 24.9 (n = 6)	0.39 ± 0.17 (n = 3)
30	2	87.4 ± 20.1 (n = 2)	23.6 ± 5.9 (n = 4)	0.28 ± 0.05 (n = 2)
60	3	57.5 ± 30.5 (n = 3)	19.6 ± 7.8 (n = 6)	0.61 ± 0.57 (n = 3)
120	3	52.8 ± 11.9 (n = 3)	17.3 ± 3.5 (n = 6)	0.36 ± 0.12 (n = 3)

Fig. 3 Prostatic tissue and serum levels of cefoperazone plus sulbactam after intravenous injection each of 1.0 g



分群 3 例, 30 分群 2 例, 60 分群 3 例および 120 分群 3 例の計 11 例について, 血清中と前立腺組織内の CPZ および SBT の濃度を測定した。成績は Table 1 に一括表示した。

各群の血清中および前立腺組織内濃度の平均値および標準偏差を Table 2 および Fig. 1 に示した。血清中濃度は, 投与後 15 分で CPZ は $110 \pm 8.9 \mu\text{g/ml}$, SBT は $60 \pm 9.1 \mu\text{g/ml}$ で最も高い値を示し, 以後急速に減少し, 120 分では CPZ は $38.1 \pm 8.1 \mu\text{g/ml}$, SBT は $14.9 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ であった。前立腺組織内濃度も血清中と同様に 15 分群で最高値を示したが, その値は CPZ $39.7 \pm 9.5 \mu\text{g/g}$, SBT $27 \pm 16.2 \mu\text{g/g}$ であった。以後漸減を示したが, 120 分群で各々 $13.2 \pm 2.8 \mu\text{g/g}$, および $4.1 \pm 1.49 \mu\text{g/g}$ の濃度を保っていた。

本剤の生体内での濃度比の推移を, Table 2 および

Fig. 2 に示した。血清中では各群ともほぼ一定で、CPZ/SBT 比は $1.9 \pm 0.19 \sim 3.2 \pm 0.3$ であった。前立腺組織内では、血清中のそれらに比べやや幅広いが、その値は $1.61 \pm 0.45 \sim 5.36 \pm 3.19$ であった。

CPZ および SBT の濃度和として、本配合剤の体内動態を検討した。結果を Table 3 および Fig. 3 に示した。15 分群で $63.6 \pm 24.9 \mu\text{g/g}$ と最高値を示し、120 分群でも $17.3 \mu\text{g/g}$ の濃度を保っていた。Prostate/Serum は 15 分で 0.39 ± 0.17 , 30 分で 0.28 ± 0.05 , 60 分で 0.61 ± 0.57 , 120 分では 0.36 ± 0.12 であった。

V. 考 察

SBT は 1977 年米国 Pfizer 社 Groton 中央研究所で開発された β -lactamase inhibitor で、それ自身は極く少数の菌種を除いて抗菌力は弱く、単独では抗菌剤としての有用性は少ないが、各種の細菌が産生するペニシラーゼ型 β -lactamase を強く、またセファロsporin 型 β -lactamase を中等度に不可逆的に不活化するとされている⁴⁾。したがって、CPZ と SBT の配合剤は、CPZ の欠点であるペニシラーゼ型 β -lactamase にやや弱点を補い、臨床的にその効果が期待される薬剤である。我々は既に、本配合剤を複雑性尿路感染症に使用し、その臨床効果と安全性を検討し、有用性について報告⁵⁾している。

本編では、前立腺炎に対する本剤の有用性について組織内濃度を指標に検討した。本剤の前立腺液移行については、今回は検討を行なわなかったが、STAMY⁶⁾ や WINNINGHAM⁷⁾ の条件からすれば、その液移行は期待できないようである。しかし、急性細菌性前立腺炎の場合は言

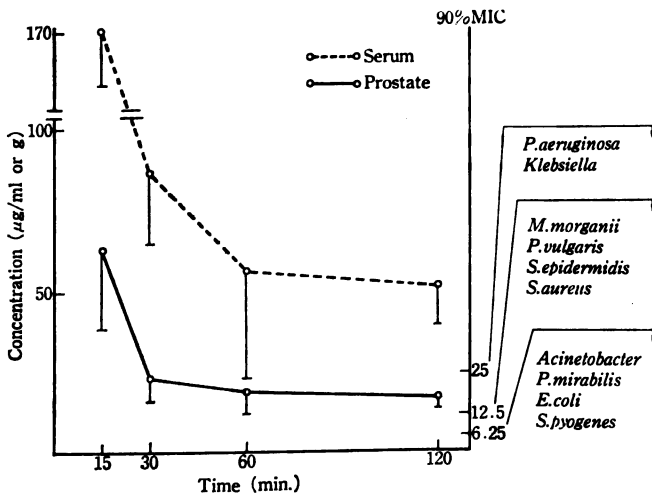
うに及ばず慢性細菌性前立腺炎の場合にも、感染の場が前立腺小胞の上皮細胞や前立腺液中に局限しているとは考え難く、その多くは程度の差はあるものの間質にも存在すると推測される⁸⁾。したがって、前立腺液のみならず前立腺組織内での薬剤の濃度推移を知ることは、その選択の指標として有用であると考えられる。

さて、今回の検討結果であるが、両剤の血清中濃度は新薬シンボジウム⁴⁾での成績と比べやや低いようである。前立腺組織内濃度も CPZ の移行は、著者の一人である宮田⁹⁾の報告に比べ低いようであるが、その原因については詳細な検討は行なえなかった。血清中および前立腺組織内での各時間間における両剤の濃度比を検討した。血清中の CPZ/SBT 比は、ほぼ一定の $1.9 \pm 0.19 \sim 3.2 \pm 0.3$ であった。前立腺組織内の濃度比は $1.61 \pm 0.45 \sim 5.36 \pm 3.19$ とやや高値であった。本配合剤の併用効果は、新薬シンボジウムの *in vitro* での実験結果に従うと CPZ/SBT 比が $0.25 \sim 4$ の間でほぼ一定した最大効果が得られることより、前立腺組織内でも本配合剤の併用効果は保たれていると考えられる。

本剤の臨床効果を推測する目的で、両剤の濃度和としての血清中および前立腺組織内濃度を検討した (Fig. 3)。前立腺組織内移行は、投与後 15 分で最高値 $63.6 \pm 24.9 \mu\text{g/g}$ を示し、120 分でも $17.3 \pm 3.5 \mu\text{g/g}$ の濃度を保持しており、Prostate/Serum 比は $0.28 \pm 0.05 \sim 0.61 \pm 0.57$ であった。

臨床分離株に対する本配合剤の MIC は、両剤を 1:1 で配合し濃度は両剤の和として示した新薬シンボジウムでの成績⁴⁾を借用した。Fig. 4 に両剤の和としての体内動態および各菌株に対する 90% MIC を示した。それ

Fig. 4 Prostatic tissue levels of cefoperazone plus sulbactam and 90% MIC of clinical isolates



らによると, *S. pyogenes*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Acinetobacter* の 90% 以上が $6.25 \mu\text{g/ml}$ (接種菌量 10^8 cells/ml) 以下で, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. vulgaris*, *M. morganii* の 90% 以上が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止される。したがって, これらの菌が起炎菌である細菌性前立腺炎に対しては, 本配合剤の 1 回投与量は, 2g で治療効果が期待出来ると考えられる。また, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* の 90% 以上が $25 \mu\text{g/ml}$ (接種菌量 10^8 cells/ml) で発育阻止されることより, 本配合剤の投与量の工夫により治療効果が得られると考えられる。

(本研究に使用した試験薬剤の提供および濃度測定は台糖ファイザー株式会社の協力を得たものであることを付記する。)

文 献

- 1) 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

- 2) 光畑直喜, 他 (4 施設): Cefapirin の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿 45: 481~485, 1983
- 3) 赤沢信幸, 他 (2 施設): 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
- 4) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II。Sulbactam/Cefoperazone, 1982
- 5) 赤沢信幸, 他 (6 施設): 複雑性尿路感染症に対する Sulbactam/Cefoperazone の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 投稿中
- 6) STAMY, T. A.; E. M. MEARES & D. G. WINNINGHAM: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J. Urol. 103: 187~194, 1970
- 7) WINNINGHAM, D. G. & T. A. STAMY: Diffusion of sulfonamides from plasma into prostatic fluid. J. Urol. 104: 559~563, 1970

STUDY ON PROSTATIC TISSUE LEVELS OF CEFOPERAZONE -SULBACTAM COMBINATION

NOBUYUKI AKAZAWA, MASATAKA FURUKAWA, TOMOMI MIZUNO
MASAAKI OKIMUNE, KAZUTOYO MIYATA, HIROMI KUMON
and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology (Director: Prof. H. OHMORI), School of
Medicine, Okayama University, Okayama, Japan

KATSUICHI NANBA

Department of Urology (Chief: K. NANBA), Okayama
Municipal Hospital, Okayama, Japan

Two grams of cefoperazone-sulbactam combination (1:1) were given intravenously to a total of 11 patients prior to suprapubic prostatectomy for benign prostatic hypertrophy.

Prostatic tissue levels attained the peak of $63.6 \pm 24.9 \mu\text{g/g}$ (cefoperazone $36.7 \pm 9.5 \mu\text{g/g}$, sulbactam $27 \pm 16.2 \mu\text{g/g}$), 15 minutes after administration, with the P/S ratio of 0.39 ± 0.17 .

The concentration ratio of cefoperazone/sulbactam in prostatic tissue was between 1.61 ± 0.47 and 5.39 ± 3.19 . Thus the combination effects seems to be maintained in the tissue.

Judging from the favorable transfer into the prostatic tissue and MICs against clinically isolated *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *M. morganii*, *P. mirabilis*, *Acinetobacter*, cefoperazone-sulbactam combination (1:1) seems to be clinically useful for the treatment of prostatic infections.