

Cefoperazone 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12月13日受付)

Cefoperazone 1.0 g を点滴静注投与し、血清および尿路性器組織内濃度を測定し以下の結果を得た。

1) 血清濃度は 90 分値 $55.3 \pm 20.0 \mu\text{g/ml}$ で、以後漸減し 150 分値 $32.3 \pm 15.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) 腎組織濃度は 6 検体で検討した。CPZ 投与 120 分から 240 分後に組織採取し測定したが、腎組織内濃度は 2.4~142.1 $\mu\text{g/g}$ で平均 37.7 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) 前立腺肥大症組織内濃度は CPZ 投与 60 分から 180 分後で 4.9~23.9 $\mu\text{g/g}$ 、精巣組織内濃度は 12.8~30.0 $\mu\text{g/g}$ 、尿道小阜組織内濃度は 0.9~39.8 $\mu\text{g/g}$ であった。

CPZ の尿路性器組織への移行は良好で、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。

Cefoperazone (以下 CPZ と略す) は第 3 世代の cephem 系抗生物質で *P. aeruginosa* などに対してすぐれた抗菌力を示し、 β -lactamase に対して安定性が高く、また血中濃度は高く、血中半減期も長いという特徴を有する^{1,2)}。更に CPZ は病巣移行がすぐれており³⁾、泌尿器科領域でも前立腺肥大症組織内濃度が測定され、多くの報告がなされている⁴⁻⁹⁾。今回われわれは、CPZ の尿路性器組織内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患者を対象に、CPZ の血清および尿路性器組織内濃度を測定した。27 名について尿路性器組織内濃度を測定したが、内訳は男性 22 名、女性 5 名、年齢は 25 歳から 78 歳で平均 59.7 歳であった。腎疾患 6 名の内訳は結石症 4 名、腫瘍 1 名、水腎症 1 名 (Table 1)。その他の尿路性器疾患の内訳は前立腺肥大症 8 名 (Table 2)、前立腺癌 3 名、精巣腫瘍 1 名、精巣上体腫瘍 1 名、陰囊水腫 1 名 (Table 3)、尿道小阜 5 名 (Table 4) である。

II. 方 法

CPZ 1.0 g を生理食塩液 100 ml に溶解し手術 1~4 時間前に約 15 分かけて点滴投与した。なお手術の前に採血のみの場合には 24 時間、組織採取の場合には 48 時間抗生剤を投与しなかった。CPZ 投与前、および組

織採取時に採血し、血清を分離した後に -20°C に凍結保存した。採取組織は生食液にて洗浄し、容器に密封し -20°C で約 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。CPZ の濃度は *E. coli* NIHJ を検定菌とした bioassay 法で測定した。標準曲線は、血清濃度は人血清で、組織濃度は 1/10 M PBS (pH 7.0) で希釈したものをを用いて作製し

Fig. 1 Serum level of CPZ after 1.0g administration

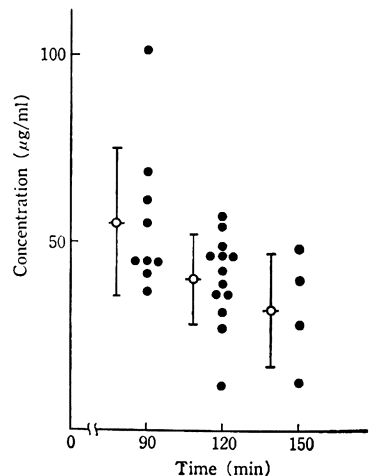


Table 1 CPZ concentration in renal tissue

Case No.	Age Sex	Time (min)	CPZ concentration			BUN	Creatinine	Ccr
			Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Renal tissue				
				Tissue ($\mu\text{g/g}$)	T/S*			
1	33 M	120	31.1	15.2	0.489	7	0.99	67.7
2	63 M	120		30.6		12	1.23	64.9
3	25 M	150	28.1	2.4	0.009	11	1.27	83.1
4	30 M	150	12.6	6.9	0.548	13	0.96	69.2
5	58 M	150	40.2	28.8	0.716	14	1.07	74.9
6	58 M	240		142.1 73.2**		15	1.33	

* Tissue concentration / Serum concentration.

** Renal pelvis.

Table 2 CPZ concentration in prostatic tissue

Case No.	Age	Time (min)	CPZ concentration			Ccr	Pathologic findings
			Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	T/S*		
1	78	60	71.3	23.9	0.34	34.7	M
2	68	120	46.7	r 4.9	0.11	43.7	G
				l 9.8	0.21		G
3	71	120	45.3	r 8.8	0.19	76.5	MG
				l 8.2	0.18		MG
4	74	120	42.3	r 9.8	0.23	79.6	MG
				l 13.5	0.32		MG
5	75	120	36.2	r 6.5	0.18	60.3	G
				l 8.9	0.25		G
6	63	180	27.1	r 6.0	0.22		MG
				l 8.4	0.31		MG
7	68	180	18.7	6.3	0.34	74.1	M
8	76	180	49.2	r 15.8	0.32	41.5	MG
				l 13.4	0.27		MG

* Tissue concentration / Serum concentration.

た。凍結試料は室温で融解後、血清はそのまま、組織は 1/10 M PBS (pH 7.0) を加え homogenate した後、3,000rpm にて 10 分間遠心分離し、上清液を測定に供した。

III. 成績

CPZ の血清中濃度を 25 検体で 90 分から 180 分後に測定した (Fig. 1)。90 分値 $55.3 \pm 20.0 \mu\text{g/ml}$, 120

分値 $39.8 \pm 12.2 \mu\text{g/ml}$, 150 分値 $32.3 \pm 15.5 \mu\text{g/ml}$ と経時的に低下していた。

CPZ の腎組織内濃度を 6 症例 7 検体で測定した (Table 1)。このうち症例 No. 6 の腎盂粘膜の 1 検体を除いた 6 検体について検討した。CPZ 投与 120 分から 240 分後に組織採取したが、全例全身麻酔症例であった。5 症例の creatinine clearance は正常域内であった。

Table 3 CPZ concentration in scrotal contents

Case No.	Age	Underlying disease Operation	Time (min)	CPZ concentration		
				Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)	T/S*
1	40	Rt. testicular ca. Orchiectomy	90	54.7	testis 18.7	0.34
2	49	Rt. epididymal granuloma Orchiectomy	90	101.4	testis 30.0	0.30
3	48	Prostatic ca. Castration	90	36.1	testis r 17.1 l 26.4	0.47 0.73
4	69	Prostatic ca. Castration	120	38.3	testis r 16.8 l 20.0 epididymis r 14.1 l 16.8	0.44 0.52 0.37 0.44
5	57	Prostatic ca. Castration	150	48.3	testis r 26.2 l 26.2 epididymis r 28.0 l 33.2	0.54 0.54 0.58 0.69
6	65	Lt. hydrocele testis Orchiectomy	120	43.0	testis 12.8 epididymis 18.1	0.30 0.42

* Tissue concentration / Serum concentration.

腎組織内濃度は 120 分から 240 分で 2.4~142.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ で平均 37.7 $\mu\text{g}/\text{g}$, 組織内濃度/血清中濃度 (以下 T/S と略す) は 0.01~0.72 で平均 0.44 であった。(Table 1)。150 分値は 12.5 \pm 14.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ で, T/S は 0.42 \pm 0.37 であった。症例 No.3 は 2.4 $\mu\text{g}/\text{g}$, 症例 No.4 は 6.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ と低値であったが, いずれも術前排泄性腎盂造影で患側腎への造影剤排泄は不良であった。症例 No.6 は 142.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ と高値であったが, 尿管腫瘍症例で術前より肝機能が低下していた。

CPZ の前立腺肥大症組織内濃度を 8 症例 15 検体で測定した (Table 2)。全例腰麻下に恥骨上式前立腺摘除術 (Open 手術) を行なったが CPZ 投与 60 分から 180 分後に組織採取した。4.9~23.9 $\mu\text{g}/\text{g}$ で平均 10.1 $\mu\text{g}/\text{g}$, T/S は 0.11~0.34 で平均 0.25 であった。120 分値は 8.67 \pm 2.40 $\mu\text{g}/\text{g}$, 180 分値は 9.98 \pm 4.40 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

摘除前立腺の組織検査では, 全例 myoglandular hyperplasia であったが, それを宮田ら⁴⁾の分類に準じて 3 型に分類した。すなわち M 型 (筋性優位型), G 型 (腺性優位型), MG 型 (筋腺同等型) の 3 型に分類し, 前立腺組織内濃度との関連を検討した。この際, 症例数が少ないため測定時間別の検討ができず, 検定も WILCOXON 検定を採用した。平均濃度をみると M 型 (2 検体) 15.1 $\mu\text{g}/\text{g}$, G 型 (5 検体) 7.1 $\mu\text{g}/\text{g}$, MG 型 (8 検体) 10.5

$\mu\text{g}/\text{g}$ であった。MG 型は G 型に比べ高値で WILCOXON の検定で $P < 0.005$ で有意差を求めた。

CPZ の正常精巣組織内濃度を 6 症例 9 検体で測定した (Table 3)。CPZ 投与 90 分から 120 分後に組織採取したが, 12.8~30.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ で平均 21.6 $\mu\text{g}/\text{g}$, T/S は 0.30~0.73 で平均 0.46 であった。症例 No.1 は精巣腫瘍, 症例 No.3, 4, 5 は前立腺癌に対する除精術症例である。T/S では前者が 0.34, 後者は 0.44~0.73 (平均 0.54) であった。

CPZ の精巣上体組織内濃度を 3 症例 (症例 No.4, 5, 6) 5 検体で測定した (Table 3)。CPZ 投与 120 分から 150 分後の濃度は 14.1~33.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ で平均 22.0 $\mu\text{g}/\text{g}$, T/S は 0.37~0.69 で平均 0.50 であった。

CPZ の尿道小阜組織濃度を 5 症例 5 検体で測定した (Table 4)。CPZ 投与 90 分から 180 分後の濃度は 0.9~39.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ で平均 19.1 $\mu\text{g}/\text{g}$, T/S では 0.01~0.52 で平均 0.26 であった。

IV. 考 察

CPZ 1.0 g 投与後の血清中濃度を 90 分から 180 分で測定したが, 90 分値 55.3 \pm 20.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で以後経時的に漸減していた (Fig. 1)。上田¹⁾は CPZ 1.0 g 1 時間点滴静注では点滴終了時 125.2 \pm 15.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 7 時間後でも 17.3 \pm 6.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高濃度を維持し, その $T_{1/2}$ は 160 分であると報告している。われわれの測定値も,

Table 4 CPZ concentration in urogenital organ

Case No.	Age Sex	Time (min)	CPZ concentration		
			Serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)	T/S*
1	78 M	60	71.3	Bladder wall 22.3	0.31
2	67 M	180	56.2	Bladder wall 15.1	0.27
3	65 F	90	54.4	Caruncle 9.7	0.18
4	72 F	90	69.2	Caruncle 0.9	0.01
5	63 F	120	46.2	Caruncle 15.9	0.34
6	66 F	120	56.6	Caruncle 29.2	0.52
7	33 F	180		Caruncle 39.8	

* Tissue concentration / Serum concentration.

ほぼ上田の成績に近く、150分値も $32.3 \pm 15.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。深津ら¹⁰⁾は、CPZ血清濃度は全身麻酔下の手術例では、健康成人に比べて常に高値を示したと報告し、全身麻酔の影響による薬剤の排泄遅延を指摘している。われわれの全身麻酔症例は、いずれも腎手術例のみで、他はすべて腰椎麻酔症例のため例数が少なく比較検討できなかった。しかし血清中濃度の集計の際に考慮すべき要因と思われた。

腎組織はCPZ投与120分から240分後に採取したが、 $2.4 \sim 142.1 \mu\text{g}/\text{g}$ で平均 $37.7 \mu\text{g}/\text{g}$ であった (Table 1)。深津ら¹⁰⁾のCPZ 2.0 g one shot 静注症例では、90分から300分後に腎組織を採取しており、90分後に最高値が得られ $94.0 \pm 14.5 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。

抗生剤の腎組織内濃度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検討されている^{11,12,13)}。われわれの腎組織内濃度低値症例 No. 3, No. 4 でも、術前排泄性腎盂造影検査で、採取腎の機能低下を認めている。また肝機能障害患者では、代償的にCPZの尿中回収率が上昇することが指摘されている¹⁴⁾。症例 No. 6は肝機能低下例であり、更に採取時も240分と延長しているために、腎組織濃度が高値になったのではないかと推定された。

前立腺組織はCPZ投与60分から180分後に採取し、 $4.9 \sim 23.9 \mu\text{g}/\text{g}$ で平均 $10.1 \mu\text{g}/\text{g}$ であった (Table 1)。120分値は $8.67 \pm 2.40 \mu\text{g}/\text{g}$ で、180分値も $9.98 \pm$

$4.40 \mu\text{g}/\text{g}$ とほぼ同じ濃度を示していた。宮田ら⁴⁾はわれわれと同じ恥骨上式前立腺摘除術を行ない、前立腺組織のCPZ濃度を測定している。ピーク値は血清濃度のピークより遅れ、60分後にみられ、その値は $39.57 \pm 5.97 \mu\text{g}/\text{g}$ で、以後緩やかに低下していたと報告している。

前立腺組織内薬剤濃度測定に関しては、採取方法により差異が出てくるといわれている^{7,15)}。川嶋ら¹⁵⁾はウイスター系ラットによる動物実験モデルを作製し、CPZ濃度を測定、前立腺組織内の抗菌薬濃度測定には、TURよりむしろOpen手術によって得られた組織を用いた方が、抗菌薬濃度測定に対する影響は少なく、真の濃度に近い値を示すと述べている。われわれは全例腰麻下にOpen手術を行ない、組織を採取したが、今後TURによる採取組織との比較も試みる予定である。

前立腺の組織型による比較では、M型(2検体) $15.1 \mu\text{g}/\text{g}$ 、G型(5検体) $7.1 \mu\text{g}/\text{g}$ 、MG型(8検体) $10.5 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。時間別濃度の検討ができていないがMG型はGに比べて有意に高い値を示した。宮田ら⁴⁾は、30分摘出群では、M型がG型より推計学的に有意に高い移行を示したと報告している。M型がG型より高値になり得る理由として、池田ら⁷⁾は、M型は間質の増殖を主体とするものであり、したがって血管構成部分が増加しており、その結果としてG型より血流が増強することになり、移行比が上昇するのではないかと述べている。

正常精巣組織内濃度は 90 分から 120 分後で 12.8~30.0 $\mu\text{g/g}$ であり, 平均 21.6 $\mu\text{g/g}$, 精巣上体組織濃度は 120 分から 150 分後で 14.1~33.2 $\mu\text{g/g}$ で, 平均 22.0 $\mu\text{g/g}$ であった (Table 3)。SCHALKHÄUSER ら¹¹⁾は CPZ 2.0 g one shot 静注後の精巣内濃度は 7.0~28.9 $\mu\text{g/g}$ と報告している。われわれは CMX 1.0 g 静注投与後の精巣および精巣上体内濃度について検討し結果を報告したが¹⁶⁾, その中で強度炎症症例で良好な薬剤移行が認められた。しかし今回は強い炎症症例がないため, CPZ 高値例はなかった。

尿道小阜組織内濃度は 90 分から 180 分後で 0.9~39.8 $\mu\text{g/g}$ で, 平均 19.1 $\mu\text{g/g}$ であった (Table 4)。尿道小阜の本態は炎症を伴う尿道粘膜脱であり, 尿道上皮の増殖と間質の浮腫, 血管の増殖および細胞浸潤が共通した所見とされている¹⁷⁾。尿道小阜組織濃度が腎を除いた他の尿路性器組織内濃度と同等の値を示したのは, この炎症のためと思われる。

CPZ の臨床分離菌株に対する MIC₉₀ の検討では, *S. aureus*, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* はそれぞれ 1.56, 0.78, $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole (-) *Proteus*, indole (+) *Proteus*, *P. aeruginosa* および *S. marcescens* ではそれぞれ 1.56, 3.13, 3.13, 6.25, 1.56, 6.25, 12.5, 50 $\mu\text{g/ml}$ のすぐれた成績を示している²⁾。

最近 CPZ の臨床応用の拡大に伴い, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上耐性の緑膿菌の増加が報告されている^{18,19)}。しかし耐性機構の解明および投与方法, 投与量を工夫すれば臨床上の有用性は, 持続して期待しうると考えられる。われわれの尿路性器組織内濃度測定の結果では, 抗菌作用を期待できる濃度に充分達している。

以上のように, CPZ 1.0 g を静脈内投与すると, その有効菌種を起炎菌とする尿路性器感染症に対し, 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。また御協力頂いた台糖ファイザー株式会社堀千樹氏に感謝致します。

本論文の要旨は, 第 33 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) 上田 泰: Cefoperazone. Jap. J. Antibiotics 35: 1104~1126, 1982
- 2) 上田 泰, 松本文夫: 第三世代セフェム系抗生物質 その有用性について, Cefoperazone (CPZ). 診断と治療 71: 1359~1363, 1983
- 3) 才川 勇, 高井 明, 中島良文, 池上輝久, 早川大善, 高木多美子, 山内博美: オートラジオグラ

フィーによる ¹⁴C 標識 Sodium 7-[D(-)-d-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-d-(4-hydroxy phenyl) acetamido]-3-[(1-methyl-1 H-tetrazol-5 yl) thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate (¹⁴C-Cefoperazone) のラットおよびマウスにおける分布. Jap. J. Antibiotics 33: 1097~1103, 1980

- 4) 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
- 5) 福島修司, 他 (3 施設): Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内移行一特に組織採取部位の差について. 泌尿紀要 29: 87~93, 1983
- 6) 酒井善之, 他: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内移行について. 診療と新薬 20: 599~601, 1983
- 7) 池田 滋, 石橋 晃, 小柴 建: Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討. 泌尿紀要 30: 1135~1142, 1984
- 8) 伊藤康久, 他 (3 施設): 同時投与による Ceftizoxime (CZX) と Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織移行の比較検討. Chemotherapy 33: 325~330, 1985
- 9) 吉田英機, 他: Cefoperazone (CPZ) 大量投与による前立腺組織内移行について. 泌尿紀要 31: 871~874, 1985
- 10) 深津英捷, 他: Cefoperazone の泌尿器系臓器移行に関する検討. 泌尿紀要 31: 1085~1091, 1985
- 11) SCHALKHÄUSER, K. & D. ADAM: Konzentrationen von Cefoperazon in verschiedenen Geweben des Urogenitalsystems, Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31(II): 1770~1772, 1981
- 12) 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
- 13) 三好 進, 他: Cefmenoxime の腎内濃度. Chemotherapy 33: 544~547, 1985
- 14) 嶋田甚五郎, 他: 抗生剤の体内動態に関する研究, Cross-Over Study による第三世代セフェム剤の比較. Chemotherapy 32: 164~173, 1984
- 15) 川嶋敏文, 宮北英司, 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: 前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす手術操作の影響について. 泌尿紀要 31: 1657~1660, 1985
- 16) 鎌田日出男, 下村隆之, 姫井 成: Cefmenoxime の尿路性器組織内濃度に関する検討. Chemotherapy 33: 1081~1085, 1985
- 17) 坂本公孝: 女子尿道の良性腫瘍, 新臨床泌尿器科全書 7B, pp. 75~79, 金原出版株式会社, 1984
- 18) 坂本頼樹: ラクタム剤耐性発現機構—緑膿菌を中心として—. 化学療法の領域 1: 518~524, 1985
- 19) 金坂明美: 新開発の抗生物質に対する耐性緑膿菌の β -lactamase. Chemotherapy 33: 528~536, 1985

CONCENTRATION OF CEFOPERAZONE IN VARIOUS TISSUES OF THE GENITOURINARY TRACT

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 cefoperazone (CPZ) in serum and various tissues of the genitourinary tract was measured after the intravenous administration of 1 g of CPZ. The results were as follows.

1) The mean serum concentrations ranged from 55.3 $\mu\text{g/ml}$ at 90 minutes to 32.3 $\mu\text{g/ml}$ at 150 minutes following injection, decreasing gradually.

2) Renal tissues were obtained between 120 and 240 minutes after administration of CPZ in 6 cases. CPZ concentration ranged from 2.4 $\mu\text{g/g}$ to 142.1 $\mu\text{g/ml}$ (mean value 37.7 $\mu\text{g/g}$).

3) CPZ concentration in the tissue of prostatic adenomas ranged 4.9 $\mu\text{g/g}$ to 23.9 $\mu\text{g/g}$, testes, from 12.8 $\mu\text{g/g}$ to 30.0 $\mu\text{g/g}$, urethral caruncles, from 0.9 $\mu\text{g/g}$ to 39.8 $\mu\text{g/g}$.

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