

## Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の前立腺組織移行

岸 幹雄・那須 良次・津川 昌也  
水野 全裕・公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

難 波 克 一  
岡山市立市民病院泌尿器科

(昭和 62 年 3 月 19 日受付)

Imipenem/Cilastatin sodium (500 mg/500 mg) 投与時の前立腺組織への移行性について検討した。Imipenem, Cilastatin sodium の前立腺肥大症組織内濃度は 1 時間値でそれぞれ平均  $3.2 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$ ,  $8.4 \pm 1.0 \mu\text{g/g}$ , 対血中濃度比は  $0.25 \pm 0.08$ ,  $1.00 \pm 0.12$  であった。Imipenem そのものの前立腺組織への移行性は必ずしも良好とはいえないが, その組織内濃度は, *E. coli*, *Klebsiella* はもとより, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. faecalis* などに対する  $\text{MIC}_{90}$  をも上回る成績であった。

細菌性前立腺炎に対する薬剤の有用性を評価するにあたっては, 薬剤の抗菌力のみでなく, 前立腺への移行性を考慮する必要がある, 我々はこれまで各種化学療法剤の移行性を検討してきた<sup>1-4)</sup>。ところで, Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) は細菌性前立腺炎の主な起炎菌である *E. coli*, *Klebsiella* をはじめ *P. aeruginosa*, *Serratia* などに対して優れた抗菌活性を有しており, さらにグラム陽性菌のうち病原性があると考えられている *E. faecalis* に対してもその  $\text{MIC}_{90}$  は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下と, 非常に強い抗菌力を有している<sup>5)</sup>。

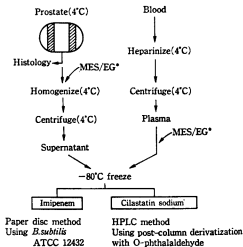
今回, 本剤の前立腺組織への移行性を検討したので報告する。

### I. 対象と方法

1985 年 8 月より 1986 年 3 月までの期間に, 岡山大学泌尿器科および岡山市立市民病院泌尿器科に入院した前立腺肥大症患者 15 名を対象とした (Table 1)。年齢は 52 歳~77 歳, 平均 67.5 歳で, 腎機能は全例ほぼ正常であった。手術前 48 時間にはいかなる抗菌剤も使用せず, 腺腫摘出 0.5, 1, 2, 3.5 時間前に Imipenem/Cilastatin sodium (500 mg/500 mg) を 30 分で点滴静注し, 恥骨上式前立腺摘除術を施行した。摘出した前立腺は表面に付着した血液を生食ガーゼで拭った後, 右葉と左葉を別々に検討した。Fig. 1 に示すように, 腺腫中央部を病理組織用切片とし, その両側より組織内濃度測定用ブロックを採取し, 組織はただちに細切後, 1 M Morpho-

lino-ethane sulfonate buffer (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v) (MES/EG と略す) を 4 倍量加え, ホモジナイズした。次いで, 3,000 rpm, 15 分間遠心分離し, その上清を  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存し, 濃度測定に供した。また, 薬剤の血中濃度測定用として投与前ならびに前立腺摘出時にヘパリン採血し, 血漿分離後, MES/EG を等量加え,  $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存して濃度測定に供した。なお, 上記操作はすべて  $4^{\circ}\text{C}$  にて行なった。濃度測定は Imi-

Fig. 1 Assay procedures



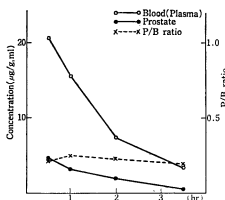
\*: 1M Morpholino-ethane sulfonate buffer (pH 6.0)/Ethylene glycol (1:1 v/v)

Table 1 Prostatic tissue and plasma levels of imipenem and cilastatin sodium (mean±S.E.)

Case No.	Age (yrs)	Weight (kg)	Time (hrs)	Blood (Plasma)		Prostatic tissue								P/B*	
				Imi-penem	Cila-statin sodium	Imipenem				Cilastatin sodium				Imi-penem	Cila-statin sodium
						Right ( $\mu\text{g/g}$ )	P/B*	Left ( $\mu\text{g/g}$ )	P/B*	Right ( $\mu\text{g/g}$ )	P/B*	Left ( $\mu\text{g/g}$ )	P/B*		
1	75	51	0.5	22.0	32.2	5.3	0.241	4.6	0.209	<5.0	—	7.6	0.236		
2	74	51	0.5	17.2	24.8	4.5	0.262	5.1	0.297	10.4	0.419	10.1	0.407	0.223	0.503
3	58	58	0.5	20.6	13.8	2.7	0.131	3.0	0.146	10.0	0.725	9.2	0.667	$\pm 0.022$	$\pm 0.071$
4	76	60	0.5	22.6	20.3	4.6	0.204	6.6	0.292	7.8	0.384	13.8	0.680		
5	52	65	1.0	9.2	5.1	4.8	0.522	6.2	0.674	5.1	1.000	8.2	1.608		
6	76	54	1.0	12.8	9.2	2.4	0.188	1.6	0.125	10.2	1.109	6.2	0.674	0.254	1.003
7	65	40	1.0	21.2	10.9	2.4	0.113	2.5	0.118	7.7	0.706	12.7	1.165	$\pm 0.077$	$\pm 0.118$
8	72	56	1.0	18.6	9.6	3.4	0.183	2.0	0.108	5.8	0.604	11.1	1.156		
9	72	65	2.0	7.6	7.1	2.0	0.263	1.9	0.250	2.2	0.310	3.5	0.493		
10	62	55	2.0	11.0	9.4	4.8	0.436	3.3	0.300	6.6	0.702	4.4	0.468	0.226	0.768
11	71	63	2.0	6.4	3.2	0.9	0.141	0.9	0.141	<5.0	—	8.6	2.689	$\pm 0.038$	$\pm 0.324$
12	58	76	2.0	4.8	3.4	<0.5	—	<0.5	—	<5.0	—	<5.0	—		
13	77	66	2.0	7.2	6.7	0.9	0.125	1.1	0.153	2.2	0.328	2.6	0.388		
14	64	52	3.5	2.9	2.0	0.5	0.172	0.7	0.241	<1.0	—	<1.0	—	0.193	0.646
15	61	53	3.5	4.2	2.4	0.7	0.167	<0.5	—	1.1	0.458	2.0	0.833	$\pm 0.024$	$\pm 0.188$

\* : Prostatic tissue level/blood (plasma) level

Fig. 2 Plasma and prostatic levels of imipenem

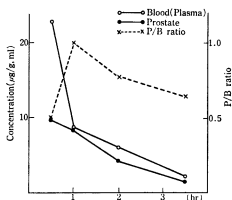


penem においては *B. subtilis* ATCC 12432 を検定菌とする bioassay 法にて行なった。測定培地は Brain heart infusion agar (日水) を使用し、標準溶液は 0.05 M Morpholino-propane sulfonate buffer (pH 7.0) を使用し、接種菌量は  $2.1 \times 10^4/\text{ml}$  で測定した。Cilastatin sodium においては O-phthalaldehyde を用いたポストカラム法による HPLC により測定した。

## II. 結果

Imipenem の前立腺組織内濃度ならびに血中濃度を Fig. 2 に示した。前立腺組織内濃度は 0.5 時間で最高  $4.6 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$  (Mean  $\pm$  S. E.) を示し、血中濃度は 0.5 時間で  $20.6 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$  を示し、以後時間とともに低下

Fig. 3 Plasma and prostatic levels of cilastatin sodium



し、3.5 時間後の前立腺組織内濃度ならびに血中濃度はそれぞれ  $0.6 \pm 0.1 \mu\text{g/g}$ ,  $3.6 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$  であった。したがって前立腺組織に対する対血中濃度比 (P/B) は 1 時間で最高  $0.25 \pm 0.08$  を示し、3.5 時間後では  $0.19 \pm 0.02$  であった。Cilastatin sodium においては、Fig. 3 に示すように前立腺組織内濃度、血中濃度は Imipenem と同様の推移を示し、0.5 時間でそれぞれ  $9.8 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ ,  $22.8 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ , 3.5 時間後にはそれぞれ  $1.6 \pm 0.5 \mu\text{g/g}$ ,  $2.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  と低下し、P/B は 1 時間で最高  $1.00 \pm 0.12$  を示し、以後時間とともに低下した。以上より、Imipenem の前立腺組織への移行はほぼ血中濃度に

Table 2 Relationship between prostatic levels and chemical property

Drug	Prostate level		M.W.	Acidity	pKa	Protein binding (%)	Lipid solubility**		
	Tissue	Fluid					pH 6	pH 7	pH 8
CEPR	Low	—	445.44	Acid	5.3	14.8	0.20	0.11	0.24
CPZ	Low	—	667.65	Acid	2.3	86.8	0.22	0.16	0.14
CBPZ	Low	—	649.63	Acid	2.4	54.9	0.21	0.31	0.24
CAZ	Mod.	Low	636.60	Acid?	2.1, 4.1?	20.9	0.45	0.19	0.22
PIPC	Mod.	Low	539.54	Acid	2.3	21.2	0.39	0.41	0.38
TA-058	Low	—	547.58	Acid	—	8.4	0.56	0.32	0.34
AMK	High	High	585.61	Base	8.4	3.6	0.27	0.45	0.23
GM	High	High	449-477	Base	8.2	3.4	0.49	0.40	0.51
NA*	—	Trace*	233.24	Acid	5.9	94.0	∞	∞	10.6
OFLX	High	High	361.37	Amphoteric	5.7, 7.9	20.0	3.50	6.64	4.10
TMP*	—	High*	290.32	Base	7.3	45.0	—	—	—
MINO	High	Mod.	529.97	Acid	2.8, 5.0 7.8, 9.5	76.0	1.11	1.48	0.36
Imipenem	Low	—	317.36	Amphoteric	3.2, 10.8	4.2	0.13	0.11	0.09
Cilastatin sodium	High	—	380.43	Amphoteric	2.0, 4.2, 9.0	64.6	0	0	0

\*: From the reports by others, \*\*: Partition coefficient (CHCl<sub>3</sub>/water)

比例するものの、移行性は不良であり、それに対し、Cilastatin sodium は良好な移行性を示すものの、血中濃度に比べ、前立腺組織内濃度は若干早く低下する傾向がみられた。

なお、Cilastatin sodium において検出限界が異なっているのは、同一時期に検体の測定ができず、液体クロマトグラフィーのカラムやポンプの状態が同一でなためである。

### III. 考 察

Imipenem/Cilastatin sodium は  $\beta$ -lactam 系抗生剤ではあるが、従来の  $\beta$ -lactam 系抗生剤とは異なった構造を有する Imipenem と腎の dehydropeptidase-I による Imipenem の分解を阻害する Cilastatin sodium の合剤である。その抗菌力については既に報告したように、*X. maltophilia* 以外のグラム陰性菌ならびに *E. faecalis* を含むグラム陽性菌に対し、強い抗菌力を有している<sup>9)</sup>。しかしながら本剤の前立腺組織移行についての報告はほとんどない。

今回の我々の成績では、Imipenem に関しては対血中濃度比は1時間で0.25と低く、Cilastatin sodium に関しては1時間で1.00と良好な移行性を示した。Cilastatin sodium に対し Imipenem はヒト体液中では不安定であり、25°C で、MES/EG を加えない状態で血清、血漿、尿および胆汁中では1日後には8.6~28.1% にまで

活性が低下するといわれている<sup>9)</sup>。しかし、4°C、MES/EG 添加時には1日後でも83.5~97.2% の活性が認められることより、今回の操作中には活性の低下はほとんどないと考えられる。

Table 2 に各種薬剤の文献的性状、クロロホルムと水層への分配係数ならびに以前に当科にて検討した薬剤の前立腺への移行性を一括して示した<sup>4)</sup>。Imipenem は他の  $\beta$ -lactam 系抗生剤と同様の成績であった。これまでの検討から我々は前立腺への移行性の最も重要な因子は pKa が高く、塩基性ないし両性の性質をもつことと考えてきたが<sup>10)</sup>、Imipenem においてはその pKa は 3.2, 10.8 であるのにその移行性は不良であった。前立腺組織への移行性の優れている OFLX と Imipenem の性状を比較すると、分子量、pKa はほぼ同様でともに両性であるが、蛋白結合率では本剤のほうが低く、脂溶性では OFLX のほうが極めて高い。したがって両者の移行性の差は蛋白結合率と脂溶性の差による可能性はある。しかしながら、Imipenem と Cilastatin sodium とを比較すると、両者の主な相違は同様に蛋白結合率と脂溶性であるが、蛋白結合率が高く、脂溶性のほとんどない Cilastatin sodium のほうが前立腺組織への移行性が優れていた。したがって、蛋白結合率や脂溶性の高低で前立腺組織への移行性は必ずしも決定されず、また pKa などに関しても同様であり、現時点では個々の薬

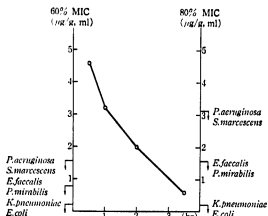
剤についてヒト前立腺への移行性をそれぞれ検討する必要がある<sup>4)</sup>。

Imipenem は前述したように *E. coli*, *Klebsiella* はもちろん *P. aeruginosa*, *Serratia* などの細菌性前立腺炎の主な起炎菌に対し良好な抗菌活性を有している<sup>5)</sup>。前立腺移行と抗菌力との関係を考える場合、薬剤の組織内濃度と培地中の MIC との間にかなる相関が得られるのは問題の残るところであるが、Fig. 4 に上述の各種細菌に対する MIC<sub>80</sub> ならびに MIC<sub>90</sub> と、今回検討した前立腺組織内濃度との関係を示した。各種細菌の MIC<sub>80</sub> はいずれも 1.56 μg/ml 以下で、また MIC<sub>90</sub> は *P. aeruginosa*, *S. marcescens* を除きいずれも 1.56 μg/ml 以下であり、Imipenem の 2 時間目までの前立腺内濃度より下回っている。したがって、臨床的には *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. faecalis* などの opportunistic pathogen による細菌性前立腺炎に対しても十分な効果が得られるものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 宮田和豊, 他: 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) 公文裕巳, 他: DL-8280 の前立腺組織ならびに前立腺液移行。泌尿肥要 30: 1297~1305, 1984
- 3) 古川正隆, 他: Piperacillin の前立腺移行に関する検討。西日泌尿 47: 981~987, 1985
- 4) 岸 幹雄, 他: Amikacin および Gentamicin

Fig. 4 Relationship between MIC and prostatic levels of imipenem



の前立腺組織ならびに前立腺液移行。西日泌尿 49: 283~288, 1987

- 5) 岸 幹雄, 他: 複雑性尿路感染症における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4) 852~865, 1985
- 6) 今朝酒忠孝, 他: Imipenem (MK-0787) の微生物学的定量法による体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 33 (S-4): 275~281, 1985

## PROSTATIC TISSUE LEVELS OF IMPIPENEM/CILASTATIN SODIUM (MK-0787/MK-0791)

MIKIO KISHI, YOSHITSUGU NASU, MASAYA TSUGAWA  
AKIHIRO MIZUNO, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School,  
Okayama, Japan

(Director: Prof. H. OHMORI)

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital, Okayama

The diffusion of imipenem (MK-0787) and cilastatin sodium (MK-0791) into prostatic tissue after intravenous administration of imipenem/cilastatin sodium (500 mg/500 mg) in patients with benign prostatic hyperplasia was studied.

The concentrations in prostatic tissue and the ratio of prostatic tissue levels to plasma levels one hour after administration were  $3.2 \pm 0.6 \mu\text{g/g}$  and  $0.25 \pm 0.08$  for imipenem and  $8.4 \pm 1.0 \mu\text{g/g}$  and  $1.00 \pm 0.12$  for cilastatin sodium.

The diffusion of imipenem into prostatic tissue was not particularly good, but its concentration exceeded the values of MIC<sub>80</sub> against almost all organisms isolated from urinary tract infections, including *P. aeruginosa*, *S. marcescens* and *E. faecalis*.