

硫酸アミカシン静脈内使用時の前立腺組織内移行に関する検討

鈴木康義・豊田精一・加藤慎之介

福士泰夫・星 宣次・折笠精一

東北大学医学部泌尿器科*

(主任 折笠精一)

(昭和 63 年 3 月 24 日受付)

硫酸アミカシン (AMK) 200 mg を前立腺肥大症患者 14 例に点滴静注し, AMK の血清内および経尿道的に切除した前立腺組織内濃度, そして前立腺組織内濃度と血清内濃度の比 (tissue/serum ratio) を測定し, 以下の結果を得た。

1) 前立腺組織内濃度は, 投与終了後 75 分後に 14.30 $\mu\text{g/g}$ と最高となり, その時の P/S ratio は 1.40 と組織移行は良好であった。

2) P/S ratio でみると, 14 例中 8 例が 1 以上を示し 110 分後が 2.13 と一番高く, 平均 \pm S. D. は 1.23 \pm 0.54 であった。

Key words: 薬剤組織内濃度, 薬剤血中濃度, 硫酸アミカシン, 前立腺肥大症

近年, セフェム系抗生物質の組織内移行, 特に前立腺組織内移行に関する報告が数多くみられるがアミノ配糖体の移行に関する報告はあまりみられない。そこで, 今回我々はアミノ配糖体である, AMK の点滴静注における血清内濃度および前立腺組織内への移行につき検討したので報告する。

I. 対 象

1985 年 6 月より 1986 年 8 月までに前立腺肥大症として当科に入院した患者のうち, 年齢は 62 歳より 81 歳で, 平均 72 歳, 平均体重 60 kg ですべて経尿道的前立腺切除術 (TURp) を受けた 14 症例を対象とした。

II. 方 法

AMK 200 mg を 5% グルコース液 200 ml に溶解し, 1 時間かけて静注した。投与終了後それぞれの時間の経過後に前立腺を切除採取し, 同時に末梢血も採血した。摘出した前立腺 (重量 1~2g) は, 生理食塩水で軽く洗浄した後ガーゼで水分をふきとり, -20°C に保存した。また分離血清も -20°C に保存した。血清および前立腺組織内の AMK の濃度測定には, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法を採用し, 萬有製薬中央研究所で実施した。

III. 成 績

AMK 200 mg の点滴静注後の血清および前立腺組織中の濃度, さらに前立腺組織内濃度と血清内濃度との比

較 (tissue/serum ratio) を Table 1 に示す。

血清内濃度は, Fig. 1 のように点滴終了直後を測定していないが, 投与 75 分後が 10.20 $\mu\text{g/ml}$ と最も高く, 以後漸減した。ただ症例 1 の 60 分後が 3.40 $\mu\text{g/ml}$ と極端に低かった。前立腺組織内濃度についてみると, 75 分後で 14.30 $\mu\text{g/g}$ と最高値を示し, 血清と同様以後減少した。Fig. 2 は, 点滴終了 60 分後から 90 分後までの, Fig. 3 は点滴終了 90 分後から 180 分後までの個々の症例の血清内濃度と前立腺組織内濃度の動きをみたものである。点滴終了 60 分後から 90 分後までの前立腺組織内濃度の平均は 8.50 $\mu\text{g/g}$, 血清内の平均は 7.6 $\mu\text{g/ml}$ で, prostatic tissue/serum (P/S 比) は 1.12 で 8 例中 5 例が P/S 比 1 以上であった。また点滴終了 90 分後より 180 分後までの前立腺組織内濃度の平均は 6.27 $\mu\text{g/g}$, 血清内の平均は 4.86 $\mu\text{g/ml}$ で, P/S 比 1.29 で 6 例中 3 例が P/S 比 1 以上であった。Fig. 4 は P/S 比を時間との関係でみたものであるが, 一定の傾向はみられなく, 一番高いのは 110 分後の 2.13, 次は 105 分後の 1.86 で全症例の P/S 比の平均は 1.23 であった。

IV. 考 察

感染症の治療にあたり, まず第一に考えなくてはならないことは, 予想される起炎菌に対して優れた抗菌力を持ち, かつ病巣に移行しやすい薬剤の選択であり, 第二

* 仙台市星陵町 1-1

Table 1. AMK concentration in serum and prostatic tissue

Case no.	Age (yrs)	B.W. (kg)	Time after the end of D.I.	Prostatic tissue ($\mu\text{g/g}$)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Prostatic tissue
						Serum
1	72	62	1*	5.15	3.40	1.51
2	78	61	1*	5.57	7.68	0.73
3	66	52	1*	5.04	8.87	0.57
4	81	58	1*15'	11.32	7.90	1.43
5	77	68	1*15'	10.72	6.96	1.54
6	79	49	1*15'	14.30	10.20	1.40
7	74	52	1*30'	11.42	7.83	1.46
8	68	70	1*30'	4.44	8.05	0.55
9	66	61	1*45'	10.62	5.70	1.86
10	76	66	1*50'	8.11	3.80	2.13
11	77	68	2*	4.40	5.54	0.79
12	62	66	2*	6.01	7.84	0.77
13	66	52	2*15'	7.01	3.84	1.83
14	66	50	3*	1.44	2.43	0.59
Mean \pm S.D.	72 \pm 6	60 \pm 7		7.54 \pm 3.62	6.43 \pm 2.33	1.23 \pm 0.54

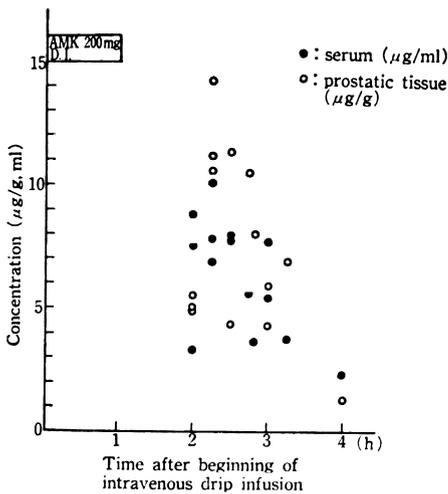


Fig. 1. AMK concentration in serum and prostatic tissue

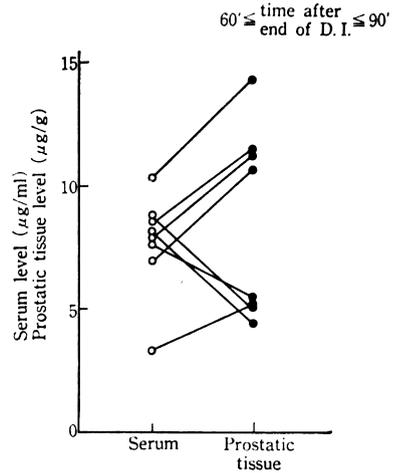


Fig. 2. AMK concentration in serum and prostatic tissue

はその病態，病期に応じた薬剤の使用方法である。しかしこの治療の原則をもってしてもなかなか治癒せしめがたいものに慢性前立腺炎がある。その理由の一つは，起炎菌がグラム陰性桿菌とする報告¹⁾と，グラム陽性球菌²⁾と相反する報告がみられたためと，もう一つの理由は，薬剤の前立腺液移行には4つの条件³⁾—①脂溶性であり，②塩基性であり，③高い解離定数を有し，④蛋白結合度が低いこと—を満たさなければならないためである。そこで低いMICで抗菌性を持ち，かつ幅広い抗菌スペクトラムを有するAMKがどの程度前立腺組織内に移行するかは大変興味あるところである。いままで報

告されたセファロスポリン系抗生物質の前立腺組織内移行をP/S比でみると，0.16⁴⁾，0.26⁵⁾，0.29⁶⁾，0.48⁷⁾と報告されているが，岸ら⁸⁾はAMKのP/S比を0.87と報告し，我々の成績はさらに高い1.23であった。この違いは，AMKは水溶性ではあるが塩基性で，蛋白結合性が0に近いため移行率は良好となるが，セファロスポリン系抗生物質は，水溶性であり，酸性に安定，解離定数は低く，蛋白結合能は高いため移行が悪くなるためと考えられる。また中村ら⁹⁾は，dibekacin(アミノ配糖体)は胆のう壁においては筋注より静注の方が移行が優れていたと報告し，岸らの成績も筋注(200mg)のため

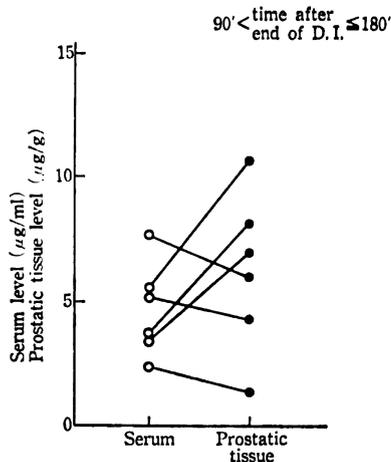


Fig. 3. AMK concentration in serum and prostatic tissue

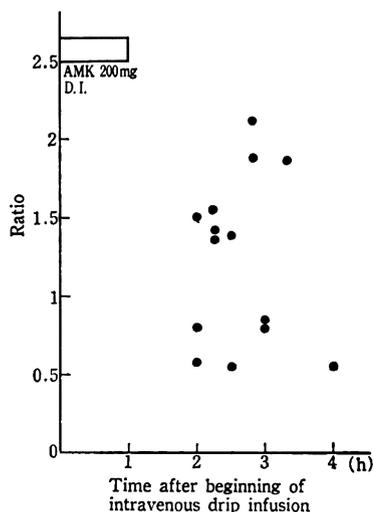


Fig. 4. Ratio of prostatic tissue to serum in AMK concentration

0.87 と我々の成績より低かったと考えられた。AMK 自身、前立腺移行を P/S 比でみる限りセファロスポリン

系抗生物質より移行しやすい薬剤であり、また AMK の点滴静注法は、組織内移行に、より有利な方法であると思われた。

しかしいままでの薬剤の前立腺組織内移行の文献は、すべて肥大前立腺組織内濃度が測定されているため、これがすぐ正常前立腺組織への薬剤移行の成績とはいえない面がある。今後この点を考慮して検討していきたい。

文 献

- 1) MEARES, E M Jr. and STAMEY T A : The diagnosis and management of bacterial prostatitis. *Brit J Urol* 44 : 175~179, 1972
- 2) DRACH, G W : Problems in diagnosis of bacterial prostatitis Gram-negative, Gram-positive and mixed infections. *J Urol* 111 : 630~636, 1974
- 3) STAMEY, T A MEARES E M and WINNINGHAM D G : Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 104 : 187~194, 1970
- 4) 藤田公生, 佐山 孝, 阿部定則, 村山猛男, 杉本雅幸, 原 徹 : 前立腺肥大症患者における抗生物質の薬物動態. *Jap J Antibiot* 38 : 2145~2147, 1985
- 5) 宮田和豊, 荒木 徹, 村松陽右, 石戸則孝, 棚橋豊子, 高木 均, 平野 学, 大森弘之, 近藤淳, 難波克一, 片山泰弘 : Cefoperazone の前立腺組織内移行に関する検討. *西日泌* 43 : 413~418, 1981
- 6) 中野修道, 伊勢和久, 清水文人 : Latamoxef(LM OX) の前立腺組織内移行の検討. *西日泌* 46 : 23~26, 1984
- 7) 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
- 8) 岸 幹雄, 水野全裕, 大森弘之 : Amikacin (AM K) と Gentamicin(GM) の前立腺組織ならびに前立腺液移行. 第 33 回日本化学療法学会総会, 180 頁, May 23~25, 1985 (東京)
- 9) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美 : Dibekacin の臨床的研究—人体各種組織内濃度および点滴静注による治療. *Jap J Antibiot* 34 : 980~993, 1981

AMIKACIN CONCENTRATION IN PROSTATIC TISSUE OF PATIENTS WITH PROSTATIC HYPERTROPHY

YASUYOSHI SUZUKI, SEIICHI TOYOTA, SHINNOBUKE KATOH,
YASUO FUKUSHI, SENJI HOSHI and SEIICHI ORIKASA

Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine
(Director ; Prof. S. ORIKASA)
1-1, Seiryochō, Sendai 980, Japan

The concentration of amikacin in prostatic tissue and serum was measured in 14 cases after intravenous drip infusion of the drug at 200 mg over one hour.

1) The prostatic tissue level attained a peak of $14.30 \mu\text{g/g}$ 75 min after administration, with a prostatic tissue level/serum level ratio (P/S ratio) of 1.40.

2) Since the mean P/S ratio of amikacin was 1.23 ± 0.54 , we consider that the drug is highly transferable into prostatic tissue.