

## Cefozopran の前立腺組織内移行に関する検討

片山 泰弘・山下 良孝

玉野市民病院泌尿器科\*

公文 裕巳・郭 春 鋼

岡山大学医学部泌尿器科学教室

新しく開発された注射用セフェム剤 cefozopran (以下 CZOP と略す) の前立腺組織移行を検討した。65 例の前立腺肥大症患者に対し CZOP 1 g one shot 静注の後、恥骨上式前立腺摘出術 suprapubic prostatectomy (SPP) または経尿道的前立腺切除術 transurethral resection of the prostate (TURP) を行った TURP 53 例, SPP 12 例で、それぞれの症例で 30~240 分後に血清中濃度 (S)、前立腺組織内濃度 (P)、P/S ratio を測定した。TURP において 60 分後の P は  $22.0 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ , SPP では  $23.2 \pm 6.0 \mu\text{g/g}$  であり、術式による差は認めなかった。P/S は 30 分群 0.453、60 分群 0.490、120 分群 0.491 と同等であったが、240 分群は 0.756 と高かった。各群の P と UT 1 から分離した臨床分離菌のうち主要 11 菌種の MIC と前立腺移行濃度を比較すると、240 分群の P が *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens* の MIC<sub>80</sub> を下回るだけであり、前立腺術後感染症や前立腺炎に有利な薬剤と考えられる。

**Key words:** cefozopran, 前立腺組織内移行

Cefozopran (以下 CZOP と略す) は武田薬品工業株式会社が開発された新しい注射用セフェム剤であり、骨格の 7 位側鎖に 5-amino-1, 2, 4-thiazolylmetoxyimino 基を有し、3 位に imidazol [1, 2-b] pyridaziniumylmethyl 基を導入したことにより、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を有している。

このような特長をもった本剤の前立腺術後感染症や前立腺炎に対する有用性を検討する目的で、前立腺肥大症患者の術前に CZOP を投与し、その血清中および前立腺組織内濃度を測定したので報告する。

### I. 対象および方法

平成 2 年 10 月より平成 3 年 9 月までの 1 年間に玉野市民病院泌尿器科に入院した前立腺肥大症患者で TURP を行った 53 例と SPP を行った 12 例の計 65 例を対象とした。年齢は 55~87 歳、平均年齢 71 歳、術前の BUN, Cr は正常範囲であった。

投与方法は CZOP 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解、one shot 静注ののちそれぞれ 30 分、60 分、120 分、240 分後を目標に、全例硬膜外麻酔下に TURP あるいは SPP を行い、同時に採血した。前立腺組織の処理については TURP では尿および灌流液の影響を、SPP では血液の影響を可及的に除いたのち、血清とともに  $-20^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。また、TURP の症例について

は、採血、採取時間により第 1 群 (静注 30 分後)、第 2 群 (同 60 分後)、第 3 群 (同 120 分後)、第 4 群 (同 240 分後) の 4 群に分けて検討した。

濃度測定法は *E. coli* NIHJ を検定菌とし、抗生物質用培地「ダイゴ」No.6 (日本製薬) を測定培地とする agar well 法で測定した。標準曲線の作成は、血清試料にはヒト血清 (control serum I wako<sup>®</sup> 和光純薬) で、組織抽出液には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) でそれぞれ希釈して行った。なお、解析方法は血清中、前立腺組織内濃度とも、採取時間に鑑み one compartment model で行った。

### II. 結 果

TURP の第 1 群~第 4 群及び SPP 症例の成績は、それぞれの群に分けて一括表示した (Table 1, 2, 3, 4, 5)。

血清中濃度は第 1 群で  $57.2 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$  とピークを示し、以下第 2 群  $45.8 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$ , 第 3 群  $32.4 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ , 第 4 群  $12.7 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$  と経時的に下降した。前立腺組織内濃度も第 1 群が  $25.5 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$  と最も高く、以下第 2 群  $22.0 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ , 第 3 群  $15.6 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$ , 第 4 群  $9.6 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$  と漸減した。また P/S は第 1 群 0.453, 第 2 群 0.490, 第 3 群 0.491 であったが第 4 群は 0.756 と高値を示し、血清中に比

Table 1. Serum, prostatic tissue levels of CZOP -TURP- (30 minutes after CZOP 1g iv)

No.	Age	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Prostate ( $\mu\text{g/g}$ )	P/S
1	70	50.9	20.9	0.411
2	74	49.9	37.7	0.756
3	69	57.9	28.3	0.489
4	79	46.5	24.9	0.535
5	75	69.8	32.6	0.467
6	74	60.4	23.0	0.381
7	74	59.4	25.7	0.433
8	77	74.6	25.0	0.335
9	78	57.5	31.3	0.544
10	69	58.2	13.3	0.229
11	75	44.1	17.6	0.399
Mean	74.0	57.2	25.5	0.453
SD	3.4	9.3	6.9	0.135

P/S: Prostatic tissue level/ Serum level

Table 2. Serum, prostatic tissue levels of CZOP -TURP- (60 minutes after CZOP 1g iv)

No.	Age	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Prostate ( $\mu\text{g/g}$ )	P/S
1	61	39.6	18.8	0.475
2	73	33.7	18.7	0.472
3	63	33.0	14.8	0.448
4	71	51.9	22.4	0.432
5	67	35.0	28.5	0.814
6	72	42.3	20.9	0.494
7	74	43.1	20.9	0.485
8	80	60.4	20.9	0.346
9	81	49.5	22.2	0.448
10	62	37.0	17.7	0.478
11	80	38.6	22.7	0.588
12	87	67.7	30.6	0.452
13	80	63.1	27.3	0.433
Mean	73.2	45.8	22.0	0.490
SD	8.2	11.8	4.4	0.111

P/S: Prostatic tissue level/ Serum level

へ前立腺組織中に留まる傾向を示した (Table 6, Fig. 1)。

SPP の 12 例で比較まとまった投与後 60 分群 5 例では血清中および前立腺組織中の濃度は、それぞれ  $44.1 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $23.2 \pm 6.0 \mu\text{g/g}$ , 240 分群 4 例では  $15.6 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ ,  $9.2 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$  であり, TURP のものと比べ大差はみられなかった。

### III. 考 案

感染症の治療に際し抗生剤を選択する場合、その薬剤の抗菌力、抗菌スペクトラム、体内動態を充分把握しておく必要がある。その観点から前立腺肥大症術後感染症に対し、前立腺組織移行のよい薬剤を選ぶのは当然といえよう。

一般に前立腺は血流に乏しく、投与された薬剤が到達しにくい臓器とされている。Winningham<sup>2)</sup>, Stamey<sup>3)</sup>らは前立腺に薬剤が良好に移行する条件と

して脂溶性であること、pKa が 8.6 以上のこと、蛋白結合率の低いことをあげている。那須ら<sup>4)</sup>は Stamey らの実験の理論的基盤はヒトにあてはまらないとし、自らのデータの分析より前立腺組織移行の良好な薬剤として塩基性ならびに両性の薬剤であることが絶対条件であり、その上に蛋白結合率の低いこと、脂溶性であることとした。

過去において著者が当病院にて検討した CPZ<sup>5)</sup>, CAZ<sup>6)</sup>, CTT<sup>7)</sup>, CRMN<sup>8)</sup>, CFPM<sup>9)</sup> および本剤の 6 薬剤の前立腺組織内濃度を P/S を表示した (Fig. 2)。これによると前立腺組織内濃度は CAZ が投与後 2 時間でも  $30 \mu\text{g/g}$  以上と最も高い値を示し、以下 CFPM, CPZ, CTT, CZOP の順となり、CRMN が最も低い値であった。P/S をみると CAZ 0.79, CFPM 0.71 とこの 2 剤が高く、CPZ, CRMN, CTT はそれぞれ 0.29, 0.29, 0.22 と低く、CZOP は 0.53 と比較的高い

Table 3. Serum, prostatic tissue levels of CZOP-TURP- (120 minutes after CZOP 1g iv)

No.	Age	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Prostate ( $\mu\text{g/g}$ )	P/S
1	75	39.0	14.1	0.362
2	71	25.0	21.1	0.844
3	68	26.8	10.4	0.388
4	75	45.2	23.2	0.513
5	79	27.9	13.1	0.470
6	80	39.4	16.8	0.426
7	66	24.8	15.0	0.605
8	75	36.5	14.3	0.392
9	70	29.5	12.5	0.424
10	81	32.2	15.9	0.494
11	63	24.0	12.0	0.500
12	64	26.4	15.4	0.583
13	61	41.4	17.8	0.430
14	65	28.7	21.9	0.763
15	58	28.3	12.4	0.438
16	77	39.9	22.2	0.556
17	55	41.3	14.9	0.361
18	71	23.4	8.4	0.359
19	80	35.0	14.8	0.423
Mean	70.2	32.4	15.6	0.491
SD	7.8	7.0	4.1	0.133

P/S: Prostatic tissue level/ Serum level

Table 4. Serum, prostatic tissue levels of CZOP-TURP- (240 minutes after CZOP 1g iv)

No.	Age	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Prostate ( $\mu\text{g/g}$ )	P/S
1	68	13.1	8.3	0.634
2	65	14.1	7.7	0.546
3	63	12.6	11.9	0.944
4	85	17.0	20.5	1.206
5	73	16.7	8.7	0.521
6	72	13.3	9.4	0.707
7	73	9.7	10.3	1.062
8	64	7.9	6.5	0.823
9	72	9.9	5.1	0.515
10	70	13.0	7.8	0.600
Mean	70.5	12.7	9.6	0.756
SD	6.3	2.9	4.3	0.244

P/S: Prostatic tissue level/ Serum level

値を示した。

前立腺組織への移行の良否を P/S で評価すると、CAZ, CFPM は移行が高く、CZOP は中等度、CTT, CPZ, CRMN は移行が低い薬剤と言えよう。各薬剤の蛋白結合率と組織移行性との関係を見ると、6 薬剤の蛋白結合率は CZOP 8.1%<sup>1)</sup>, CFPM 16%<sup>10)</sup>, CAZ 20.9%<sup>11)</sup>, CRMN 28%<sup>12)</sup>, CPZ 86.8%<sup>13)</sup>, CTT 90.9%<sup>14)</sup>であり、CRMN についてはあてはまらない点もあるが、一般的に蛋白結合率が低い薬剤のほうが前立腺への移行が良好であると考えられた。なお、CZOP は pKa が 2.5 と低いが蛋白結合率が低いことから良好な前立腺組織移行がえられたと考えられた。

手術方法の違いにより前立腺組織内濃度に差が生ず

るか否かについては、電気凝固の影響、組織片細片化による漏出、灌流液による拡散などにより TURP ではオープンに比べ低い値を示すという報告<sup>15,16)</sup>もあり、また差を認めなかったという報告<sup>17,18)</sup>もある。我々の 60 分、120 分の症例を比べると両者間に有意差はなく、以前検討した CRMN, CFPM でも同様の結果であった。したがって TURP 切除後可及的速やかに切除片を採取すれば漏出、拡散の影響は考慮する必要はないと考えられる。

CZOP はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に幅広い抗菌力を有するが、これら得られた前立腺組織内濃度と各菌種の MIC について考察する。各種臨床分離菌のうち主要 11 菌種に対する CZOP の

Table 5. Serum, prostatic tissue levels of CZOP-SPP-

No.	Time	Age	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Prostate ( $\mu\text{g/g}$ )	P/S
1	30	68	43.1	29.4	0.682
2	60	68	37.4	15.4	0.412
3	60	77	59.8	25.7	0.430
4	60	64	47.1	18.5	0.393
5	60	63	34.7	29.7	0.856
6	60	71	41.3	26.7	0.646
7	90	69	27.3	13.5	0.495
8	120	73	37.7	12.4	0.329
9	180	73	15.9	10.4	0.654
10	240	76	15.6	9.1	0.583
11	240	75	18.7	8.8	0.471
12	240	66	12.3	8.6	0.699

P/S: Prostatic tissue level/ Serum level

	Serum	Prostate
No.2~6	44.1 $\pm$ 4.5	23.2 $\pm$ 6.0
No.9~12	15.6 $\pm$ 1.3	9.2 $\pm$ 0.4
		(mean $\pm$ SE)

Table 6. Serum, prostatic tissue levels of CZOP (mean $\pm$ SE)

Time	No. of cases	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Prostate ( $\mu\text{g/g}$ )	P/S
30	n=11	57.2 $\pm$ 2.8	25.5 $\pm$ 2.1	0.453
60	n=13	45.8 $\pm$ 3.3	22.0 $\pm$ 1.2	0.490
120	n=19	32.4 $\pm$ 1.6	15.6 $\pm$ 0.9	0.491
240	n=10	12.7 $\pm$ 0.9	9.6 $\pm$ 1.3	0.756

P/S: Prostatic tissue level/ Serum level

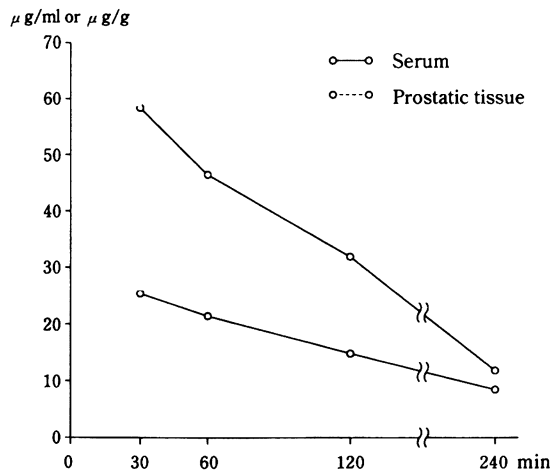


Fig 1. Serum and prostatic tissue levels of CZOP after 1 g by iv injection

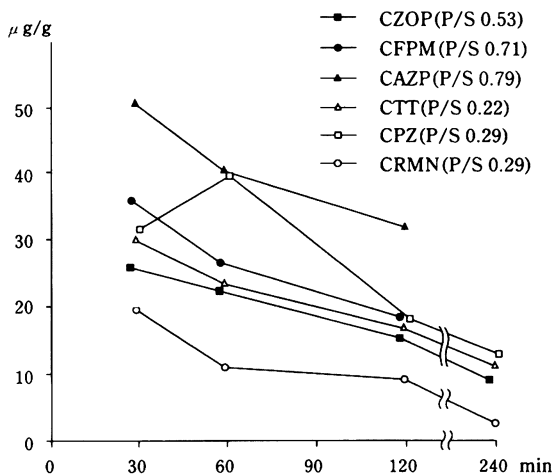


Fig 2. Prostatic tissue levels of CZOP, CFPM, CAZ, CTT, CPZ and CRMN after 1 g of each drug by iv injection

MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub><sup>1)</sup>と前立腺組織内濃度を示した (Fig. 3)。前立腺肥大症術後尿路感染症の主な起炎菌であるこれらの菌種の MIC<sub>50</sub>と前立腺組織内濃度を対比すると、投与後4時間でもすべての菌種の発育を阻止し

える組織内濃度を維持し、MIC<sub>80</sub>においても投与後2時間まではMICを上回る移行濃度が維持され、4時間で僅かに *E. faecalis*, *S. marcescens* に対するMIC

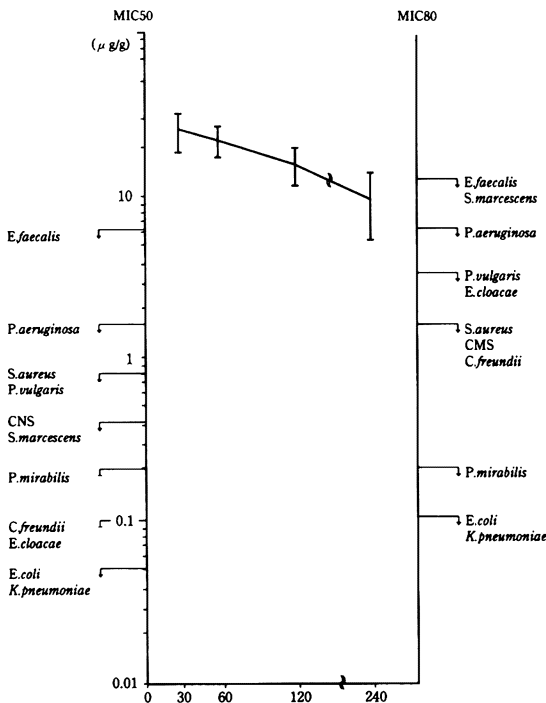


Fig 3. Relationship between MIC and prostatic tissue level after 1 g of CZOP by iv injection

を下回る成績であった。以上のことより CZOP の前立腺組織への移行は CAZ, CFPM より劣るものの CTT, CPZ, CRMN より優れセフェム系薬剤としては良好な移行を示すと考えられた。その移行濃度は前立腺炎, 前立腺肥大症術後感染症の主たる起炎菌である細菌に対する本剤の MIC を上回ることからこれら感染症の予防・治療に有用な薬剤であると考えられた。また, 他のセフェム系薬剤に抵抗性である *E. faecalis* に対しても MIC を上回る濃度が移行していることは, 本剤の特長であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992
- 2) Winningham, D. G., Nemoy, N. J., Stamey, T. A.: Diffusion of antibiotics from plasma to prostatic

fluid. Nature. 219: 139~143, 1968

- 3) Stamey, T. A., Meares, E. M. Jr., Winningham, D. G.: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J. Urol. 104: 187~194, 1970
- 4) 那須良次, 西谷嘉夫, 山田大介, 早田俊司, 津川昌也, 岸 幹雄, 水野全裕, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一: Lomefloxacin (NY-198) の前立腺組織ならびに前立腺液移行。泌尿紀要。35: 551~556, 1989
- 5) 宮田和豊, 荒木 徹, 松村陽右, 石戸則彦, 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。西日泌尿。43: 413~418, 1981
- 6) 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
- 7) 片山泰弘: Cefotetan (CTT) 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。49: 1675~1681, 1987
- 8) 片山泰弘: Carumonam (CRMN) の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿。53: 407~411, 1991
- 9) 片山泰弘, 公文裕巳, 郭 春綱: Cefepime (CFPM) の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿。53: 1882~1886, 1991
- 10) 第 38 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Cefepime (BMV-28142), 長崎, 1990
- 11) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Ceftazidime (SN 401), 東京, 1982
- 12) 第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II, Carumonam (AMA-1080), 大阪, 1985
- 13) 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-1551, 福岡, 1979
- 14) 第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, YM 09330, 長崎, 1980
- 15) 川嶋敏文, 宮北英司, 岡田敬司, 川村信夫, 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) 高崎 登, 羅 成奎, 岡田茂樹, 榊原敏彦, 砺波博一, 北川慶幸, 宮崎 重: 化学療法剤の前立腺組織内移行に関する研究。一経尿道切除術による組織採取法の検討一。泌尿紀要。32: 969~975, 1986
- 17) 高尾雅也, 松崎章二, 青 輝昭, 長倉和彦, 藤岡俊夫, 畠 亮, 中村 博, 早川正道: Latamoxef sodium (LMOX) の前立腺組織内濃度。泌尿紀要。31: 539~543, 1985
- 18) 勝見哲郎, 村山和夫: Latamoxef の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討。西日泌尿。47: 963~967, 1985

## Transfer of cefozopran into the prostatic tissues

Yasuhiro Katayama, Yoshitaka Yamashita

Department of Urology, Tamano Municipal Hospital  
2-3-1 Uno, Tamano-shi, Okayama

Hiromi Kumon, Shunko Kaku

Department of Urology, Okayama University, Medical School

The transfer of cefozopran (CZOP), a newly developed injectable cephem antibiotic, into the prostatic tissues was assessed. CZOP was administered at a dose of 1g intravenously to 65 patients with prostatic hypertrophy. Blood samples were collected simultaneously with [transurethral resection of the prostate (TURP) in 53 or suprapubic prostatectomy in 12] 30, 60, 120 and 240 minutes after the administration, and the serum concentration (S), prostatic tissue concentration (P) and P/S ratio were determined. In the patients with TURP, S was  $57.2 \pm 2.8 \mu\text{g/ml}$ ,  $45.8 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$ ,  $32.4 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ , and  $12.7 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$  at 30, 60, 120 and 240 minutes, respectively, and P was  $25.5 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$ ,  $22.0 \pm 1.2 \mu\text{g/g}$ ,  $15.6 \pm 0.9 \mu\text{g/g}$  and  $9.6 \pm 1.3 \mu\text{g/g}$  at 30, 60, 120 and 240 minutes, respectively. In the patients with SPP, S was  $44.1 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$  and  $15.6 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$  at 60 and 240 minutes, respectively, after administration and P was  $23.2 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$  and  $9.2 \pm 0.4 \mu\text{g/g}$  at 60 and 240 minutes, respectively. There were thus no significant differences for concentration in tissues related to surgical procedures. The P/S ratio was 0.453, 0.490 and 0.491 at 30, 60 and 120 minutes after administration, showing no significant differences, while it was significantly higher 240 minutes after administration. The concentration of CZOP in prostatic tissue was high enough to eradicate the majority of Gram-negative pathogens causing bacterial prostatitis.