

## 化学療法剤の前立腺組織内分布の検討

—方法論を中心として—

池田 滋・岩村 正嗣・西村清志・荒川 孝・石橋 晃

北里大学泌尿器科

(昭和61年2月15日受付)

化学療法剤の前立腺への移行を検討する方法として、現在主として摘出前立腺組織濃度を測定する方法と、マッサージにより得られた前立腺液内濃度を測定する方法がとられている。しかし前立腺組織内における詳細な移行分布に対する検討はまだ充分にはなされていない。そこで今回凍結マイクロオートラジオグラフィ法を用いて、実験的に前立腺組織内分布を検討した。

今回、 $^{14}\text{C}$ -CMZ を用い、ラットの前立腺組織内分布を検討したところ、結合組織および間質部に特異的に高い分布がみられる一方、濾胞内への分布は比較的少なかった。本結果は CMZ の物理化学的性状が大きく関与しているように思われた。また本法は濾胞、間質、結合組織など性質の異なる組織における薬剤分布が客観的にかつ直接把握ができるため前立腺組織の体内動態、ひいては細菌性前立腺炎における薬剤選択の検討法の一つとしてきわめて有用な手段となり得ると思われる。

前立腺炎では化学療法剤による治療効果が充分に得られない場合や、一旦治癒したと思われる例における再発などがしばしば経験される。その背景としては前立腺内における薬剤移行の特殊性があげられ、本臓器に対する各種化学療法剤の移行性についての研究も多数報告されている。組織移行性の検討方法としては、現在主として摘出された前立腺組織濃度を測定する方法と、前立腺マッサージにより得られた前立腺液の濃度を測定する方法がとられている。しかし前者においては一般に前立腺肥大症などの病的な組織よりの採取であり、後者では機械的な刺激が加わった状態における組織分布となり、かつ同時に間質組織および濾胞内への移行を観察することは困難である。

そこで今回われわれは、凍結マイクロオートラジオグラフィ法を用いて、前立腺内の異なる各組織における薬剤分布の差異を検討したのでその有用性を含めて報告する。

## I. 使用材料

使用した薬剤は、セファマイシン系の抗生物質、セフメタゾール（以下 CMZ）で  $^{14}\text{C}$  にてラベルした放射性標識化合物（以下  $^{14}\text{C}$ -CMZ）を用いた。

使用動物は、体重 190 g のウィスター系雄性ラットを用いた。

## II. 方法

$^{14}\text{C}$ -CMZ を一匹 (190 g) あたり  $200 \mu\text{Ci}/18 \text{mg}/0.5 \text{cc}$  右後肢大腿部に皮下注、所定の時間 (15 分, 30 分, 60 分後) に頸動脈より放血後、開腹、ventral prostate を摘

出した。摘出した前立腺組織はただちにヘキサン、ドライアイス ( $-70^\circ\text{C}$ ) 中にて急速凍結を行ない、クライオスタット内、 $-20^\circ\text{C}$  の環境下にて  $5 \mu\text{m}$  厚の切片を製作した。本剤は可溶性化合物のため STUMPF<sup>1)</sup> の方法に準じ、16 時間凍結乾燥を行なった。充分な乾燥切片が得られた後、暗室内において乳剤 (Kodak NTB Type II) とコンタクト、1 週間の露出後、現像、定着を行ない、得られた検体にはヘマトキシリン染色を施行した。

## III. 成績

$^{14}\text{C}$ -CMZ の前立腺への移行は皮下注後 15 分, 30 分, 60 分すべての検体において良好に認められた。

組織内分布においては結合組織および間質部に  $^{14}\text{C}$ -CMZ の存在により感光した銀粒子の集積が特異的に多く、濾胞内における集積はそれらに比べて少なかった。すなわち前立腺における CMZ の分布は間質部に高く、濾胞内には比較的低いことが認められた (Fig. 1, 2)。

また血管内と血管以外の間質部における銀粒子集積の比較では、注射後 15, 30, 60 分すべての検体において、血管内の方がより低い集積を示した (Fig. 3)。

## IV. 考察

STAMEY ら<sup>2)</sup>, WINNINGHAM ら<sup>3)</sup> のイヌを用いた実験によれば、化学療法剤の良好な前立腺液内移行の条件として、1) 脂溶性、2) 塩基性、3) 解離定数が高い、4) タンパク結合度が低いことなどがあげられている。しかしセフェム系薬剤ではこれらの条件が満たされることは通常少なく、今回使用した CMZ も、1) 水溶性、2) 安定 pH 域 3~7、3) pka 2.34、4) タンパク結合率約

Fig. 1 Microautoradiograph of rat ventral prostate following injection of  $^{14}\text{C}$ -CMZ. Good accumulation of the radioactive material is seen in the prostatic tissue.  $\times 200$  ( $\times 75\%$ )

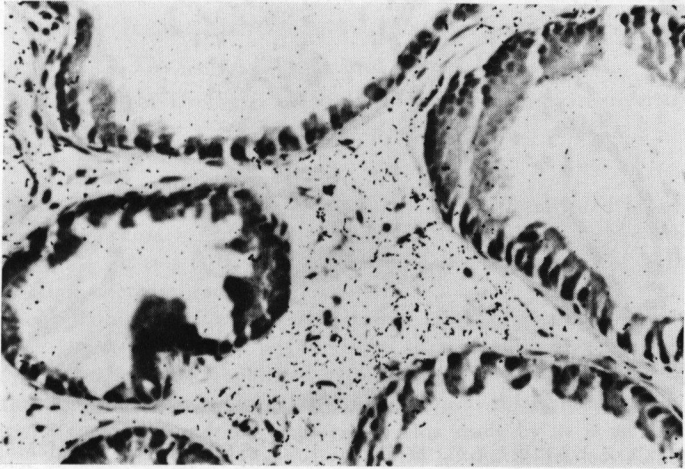
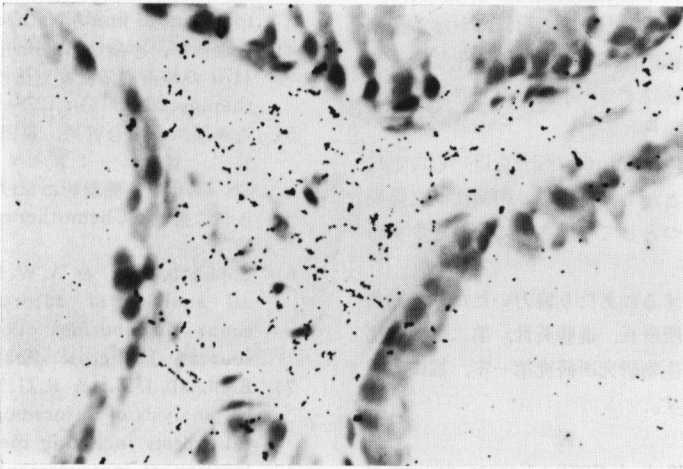


Fig. 2 The radioactive material overlies mainly in the interstitial and connective tissue. Silver grains in the follicular tissue are found less than other tissue.  $\times 400$  ( $\times 75\%$ )



84%<sup>4,5)</sup>と前記条件とはいずれも異なる性状を示している。今回の実験でみられた  $^{14}\text{C}$ -CMZ の濾胞内分布が間質組織内のそれと比較してきわめて少なかった点からみても、薬剤の前立腺液内移行はその物理化学的性状と密接な関連性があるように思われる。

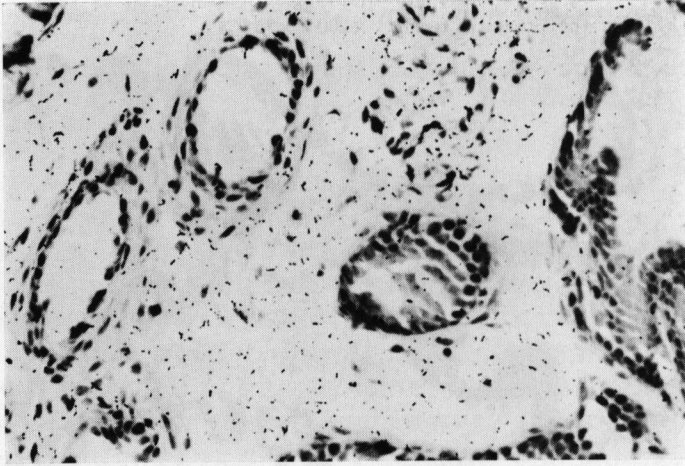
一方、临床上、急性および慢性細菌性前立腺炎に対してセフェム系薬剤が奏効することはしばしば経験され、摘出前立腺組織中への良好な移行性も多数報告されている。

今回  $^{14}\text{C}$ -CMZ が前立腺間質組織にきわめて高い移行を示したことから、化学療法剤の細菌性前立腺炎における効果は、前立腺液中への移行性ととも、間質組織へ

の移行の程度も重要な指標となり得ると思われる。というのは、炎症の存在下においては、plasma と前立腺液の間にバリアーとしての形で介在する前立腺上皮が変化を来し、その結果として、本来なら移行しにくい物理化学的性状をもつ薬剤も、比較的簡単にバリアーを越えて分布し易くなるといわれているからである。

したがって前立腺のように濾胞内、間質組織において薬剤の移行動態が異なる臓器においては、各組織それぞれの移行性を検討する必要があると思われる。従来より行なわれている摘出前立腺組織からの測定では、当然この区別はできず、一方前立腺液からの濃度測定は、濾胞

Fig. 3 There are little silver grains concentrated in the blood vessels.  $\times 200$  ( $\times 75\%$ )



内への移行をほぼ反映しているように思えるが、機械的刺激が加わることや尿の汚染などによる測定値への影響も考慮しなければならない。さらに間質における移行性の程度は直接判明できない。その意味からマイクロオートラジオグラフィーを用いる前立腺組織内分布の検討は、濾胞、間質、結合織など性質の異なる組織における薬剤分布が客観的にかつ直接把握ができるため、化学療法剤の前立腺組織内動態を検討する一手段としてきわめて有用な方法になり得ると思われる。

さらに Visual grain counting 法<sup>6,7,8)</sup>を用いることにより定量的検討も可能となるため薬剤の細菌性前立腺炎の有効性の検討法の一つとして今後さらに検討をすすめていく予定である。

最後に本実験を遂行するにあたり協力いただいた三共株式会社分析代謝研究所所長、進藤英世、第二医薬品部部長代理、佐橋佳郎、生物研究所研究第一室、福田邦昭の各氏に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) STUMPF, W. E. & L. J. ROTH : Freeze-drying of small tissue samples and thin frozen sections below  $-60^{\circ}\text{C}$ .—a simple method of cryosorption pumping. *J. Histochem. Cytochem.* 15: 243~251, 1967
- 2) STAMEY, 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
- 3) WINNINGHAM, D. G.; N. J. NEMOY & T. A. STAMEY : Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* 219 : 139~143, 1968
- 4) 佐橋佳郎, 小島敏昌, 市川正人, 笹原邦宏 : CS-1170 の体液内濃度測定法に関する研究。 *Chemotherapy* 26 (S-5) : 127~136, 1978
- 5) 進藤英世, 河合賢司, 前田敏彦, 五十嵐勇, 田島政三, 菅原真一 : 新セフェマイシン系抗生物質 CS-1170 の各種動物における吸収, 分布, 代謝ならびに排せ。 *Chemotherapy* 26 (S-5) : 99~114, 1978
- 6) ENGLAND, J. M. & A. W. ROGERS : The statistical analysis of autoradiographs. I. Grain count distributions over uniformly labelled sources. *J. Microsc.* 92 : 159, 1970
- 7) ENGLAND, J. M. & R. G. MILLER : The statistical analysis of autoradiographs. II. Theoretical aspects including methods for optimal allocation of measurement effort. *J. Microsc.* 92 : 167, 1970
- 8) CHERNIK, B. & A. EVANS : The frequency distributions of silver grain counts from autoradiographs. *Exp. Cell. Res.* 53 : 94, 1968

## DISTRIBUTION OF CHEMOTHERAPEUTICS IN THE PROSTATIC TISSUE

SHIGERU IKEDA, MASATSUGU IWAMURA, KIYOSHI NISHIMURA,  
TAKASHI ARAKAWA and AKIRA ISHIBASHI

Department of Urology, School of Medicine, Kitasato University  
Sagamihara, Kanagawa

Distribution of antimicrobial agents to the prostate has been investigated by using tissue removed at operation or by prostatic fluid. However, localization of the drugs in the prostatic tissue is not yet investigated in detail. In this study, we investigated the distribution of antimicrobial agents in the rat prostate by using microautoradiography.

After subcutaneous administration of  $^{14}\text{C}$ -cefmetazole (CMZ), prostatic gland was removed and frozen immediately in hexan-dry ice and was sectioned in a cryostat at  $5\ \mu\text{m}$  thickness. Since CMZ is soluble in water, the section was lyophilized by the methods of STUMPF.

The results of the present study indicate that  $^{14}\text{C}$ -CMZ was distributed mainly to the connective tissue and interstitial tissue. The method employed in this study by us is an useful and reliable one for the investigation of distribution of chemotherapeutics in the prostatic tissue because each tissue can be directly and individually indicated.