

慢性細菌性前立腺炎に対する治療薬剤の再検討

第1報：抗菌力に及ぼす pH の影響

村中 幸二・鈴木 裕志・中村 直博・河原 優
 米田 尚生・岡野 学・秋野 裕信・磯松 幸成
 柳本 雄右・清水 保夫・河田 幸道
 福井医科大学泌尿器科学教室

(昭和 61 年 7 月 31 日受付)

慢性細菌性前立腺炎の原因菌として多い、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. faecalis* に対する抗菌力を、異なる pH の下で検討した。使用薬剤は経口抗菌剤とし、Sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), Minocycline (MINO), Doxycycline (DOXY), Erythromycin (EM), 9-3'-diacetyl-midecamycin (MOM), Cefaclor (CCL), T-2525, Enoxacin (ENX), Ciprofloxacin (CPF) を選んだ。

アルカリ環境下では、EM は抗菌力が増強しグラム陰性菌に対しても抗菌力を示した。逆に、MINO, CPF では抗菌力が低下した。その他の薬剤ではさほど変化を認めなかった。

慢性前立腺炎患者では前立腺液の pH が高いことを考えると、アルカリ環境下で抗菌力が増強する EM, 優れた抗菌力をもつ ENX, CPF は、前立腺移行の成績によっては、今後、細菌性前立腺炎の治療薬剤として臨床的に検討する価値があると考えられた。

慢性細菌性前立腺炎の治療薬剤については、従来、前立腺液が比較的多量に採取できる犬を用いた実験により薬剤の前立腺液中移行が検討され、Trimethoprim (以下 TMP) が優れた移行を示すことにより^{1,2)}、Sulfamethoxazole-trimethoprim (以下 ST) が臨床的に採用されているが、臨床効果の面では必ずしも充分とはいえないことが多い^{3,4)}。これは犬の前立腺液の pH が 6.2~6.5 であるのに対し、慢性炎症を伴うヒト前立腺液はアルカリ性であるため、ヒト前立腺への ST の移行は犬を用いた実験で示されたより少ないためではないかと考えられている。このように慢性前立腺炎の治療薬剤は、前立腺液への薬剤移行と薬剤のアルカリ環境下での抗菌活性が重要と思われる。また、臨床的には慢性前立腺炎は治療が長期間に及び、外来治療が中心となるため、治療薬剤は経口抗菌剤が使用されることが多い。そこで第1段階として、ヒト前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion, 以下 EPS) の pH の検討と経口抗菌剤のアルカリ環境下での抗菌活性を検討した。

I. 材料および方法

1. EPS の pH

前立腺炎様症状を訴え当科を受診した患者 18 例と、前立腺炎様症状を訴えないその他の泌尿器科疾患患者

21 例の EPS を採取し、EPS 中の白血球数 (400 倍視野) と pH について検討した。慢性前立腺炎の診断は、自覚症状、前立腺触診所見および EPS 中の白血球数が 10 個以上 (400 倍視野) あることを基準とした。前立腺炎の診断において EPS の白血球数は重要であり、我々は 400 倍視野で 1 視野に 10 個以上を炎症ありとして慢性前立腺炎とプロstaatディニアの鑑別を行っており、前立腺炎様症状を訴えた 18 例の内訳は、慢性前立腺炎 11 例、プロstaatディニア 7 例であった。なお、pH は EPS の 1 滴を pH メーター 225 (IWAKI) を用い測定した。

2. 抗菌力

慢性細菌性前立腺炎の原因菌として多い、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* のグラム陰性桿菌 3 種類と、*E. faecalis* 各々 30 株に対する抗菌力を各種 pH の下における MIC にて検討した。検討薬剤は ST, テトラサイクリン系の Minocycline (以下 MINO), および Doxycycline (以下 DOXY), マクロライド系の Erythromycin (以下 EM), および 9-3'-diacetyl-midecamycin (以下 MOM), セフェム系の Cefaclor (以下 CCL), および T-2525, ビリドンカルボン酸系の Enoxacin (以下 ENX), および Ciprofloxacin (以下

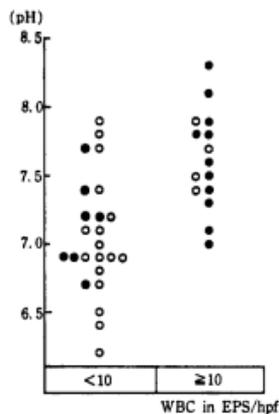
CPFX)の9剤とした。なお、STは血中での薬剤分布状態にあわせ Sulfamethoxazole と TMP を 20:1 に調整して用い、MOM は実際に体内に現われる代謝産物である Mb-12 を用いた。MIC の測定は日本化学療法学会標準法³⁾に従い、使用培地は増菌用に Mueller-Hinton broth (Difco)、薬剤感受性測定用に Mueller-Hinton agar (Difco) を用いた。また、培地 pH は 1 N HCl と 1 N NaOH にて pH 6, 7, 8, 9 の4段階に調整した。

II. 成績

1. EPS の pH

EPS 中の白血球数と pH について、我々が炎症の有無の一つの指標としている EPS 1視野中の白血球数 10個以上の群と 10個未満の2群に分け検討した。その他の泌尿器科疾患患者 21例のうち、白血球数を 10個以上認めたもの 4例 (19%)、10個未満のもの 17例 (81%) であり、前立腺炎様症状を訴えない患者の中にも EPS の白血球数を 10個以上認めるものもあったが、一般に正常人の 94% までは 10個未満とされているため 10個以上を炎症ありとすることに大きな矛盾はないようである。慢性前立腺炎 11例と上述の 4例を含む 10個以上の群では EPS の pH は 7.0~8.3 で平均 7.62 であり、プロスタトディニア 7例と上述の 17例を含む 10個未満の群では、EPS の pH は 6.2~7.9 で平均

Fig.1 Correlation between pH and WBC in EPS



WBC < 10: pH = 7.06 ± 0.43
WBC ≥ 10: pH = 7.62 ± 0.40

P < 0.01

● Chronic prostatitis, ● Prostatodynia
○ Other urological disease
EPS: expressed prostatic secretion

Fig.2 Sensitivity distribution of clinical isolates to ST

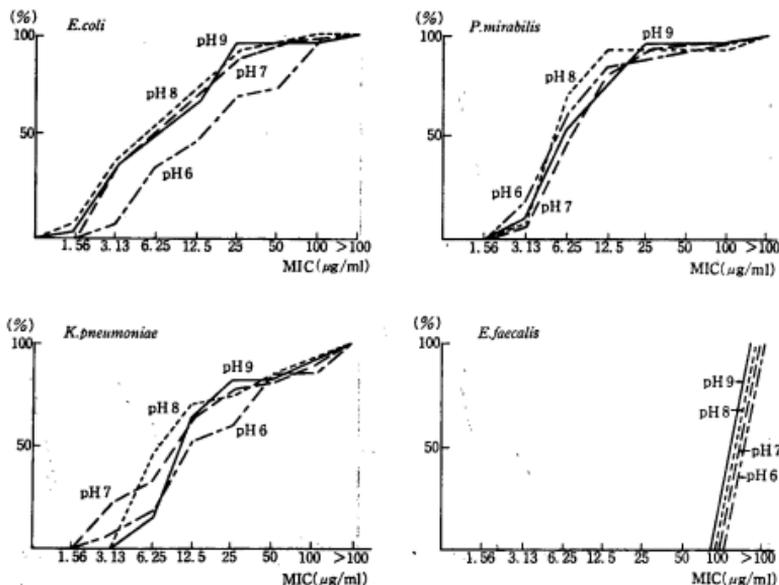


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates to MINO

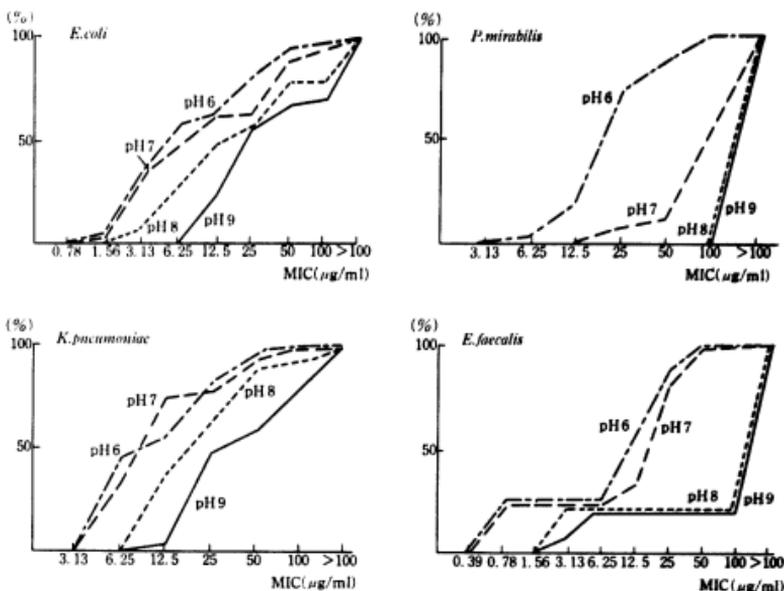


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates to DOXY

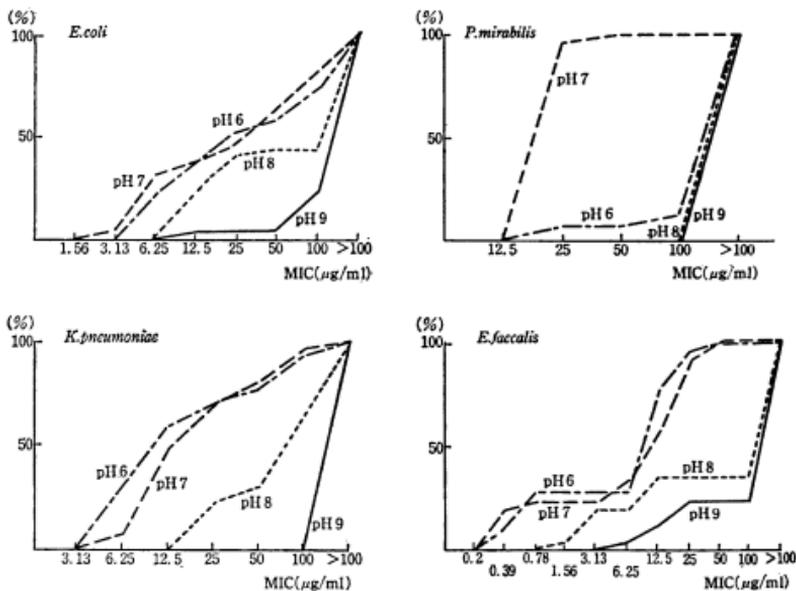


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates to EM

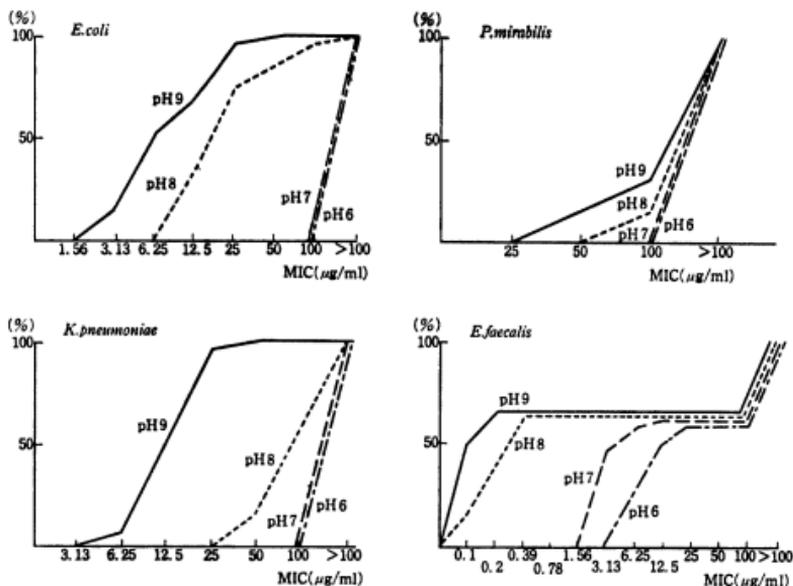


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates to MOM (Mb-12)

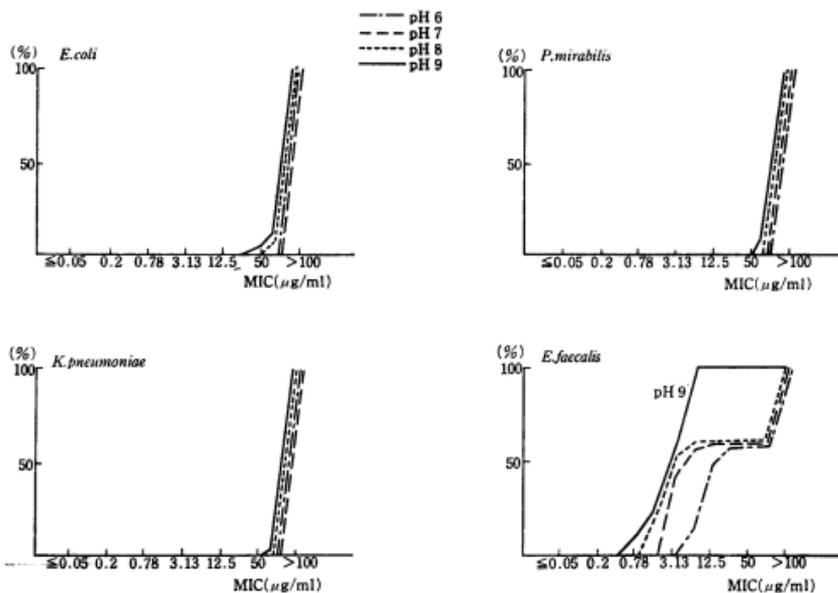


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates to CCL

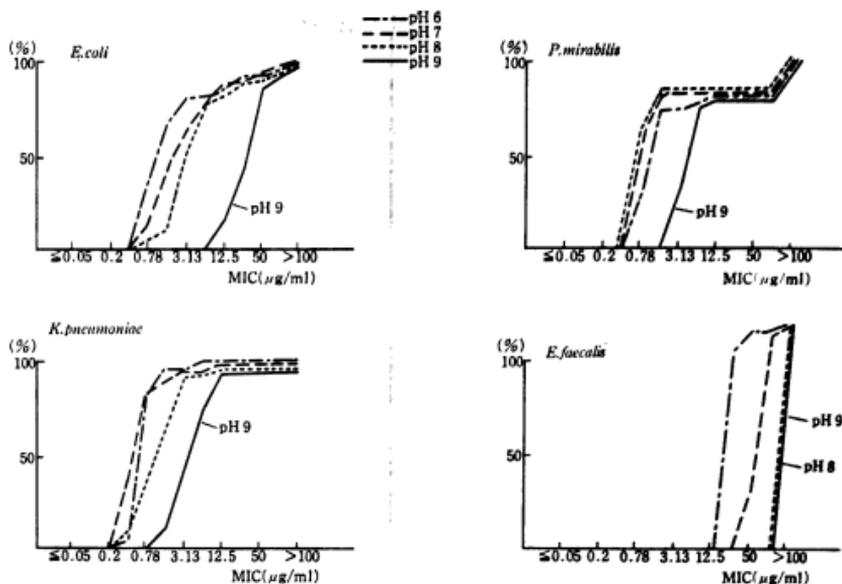


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates to T-2525

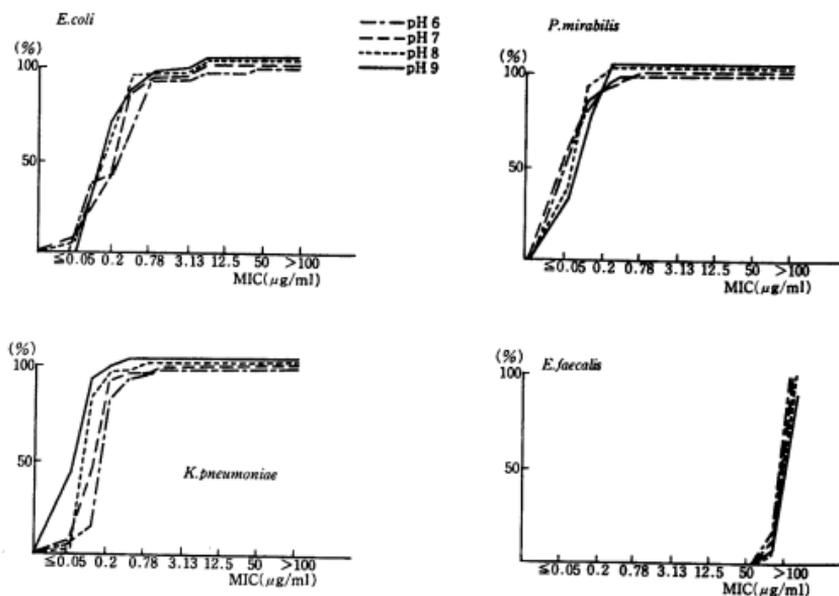


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates to ENX

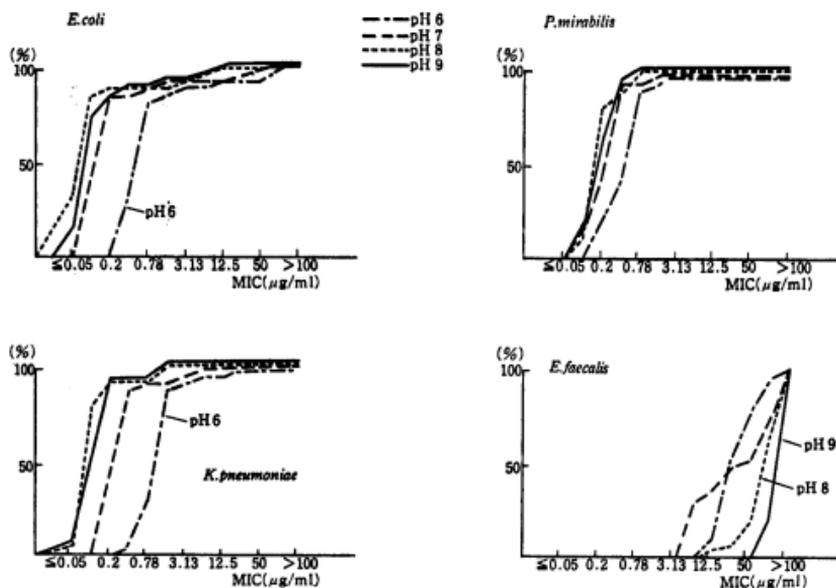
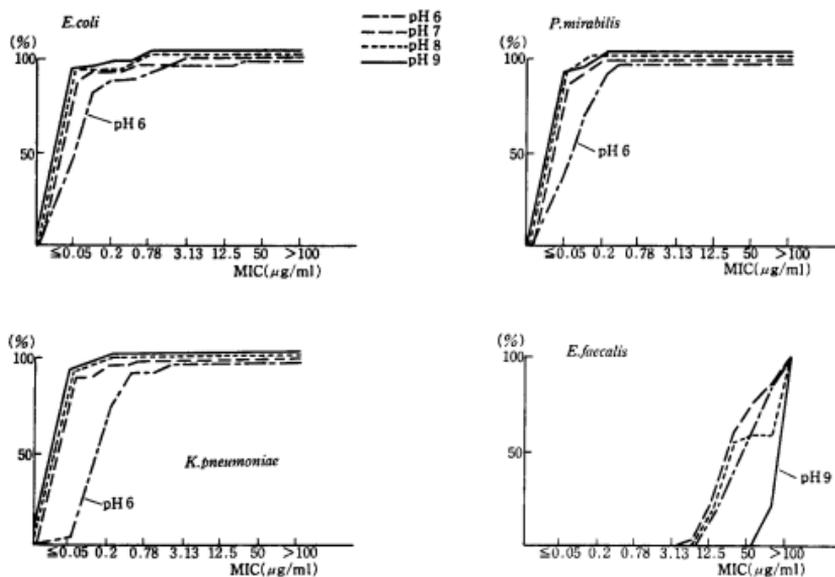


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates to CPFX



7.06 であった。白血球数が 10 個以上の群では 10 個未満の群に比べ有意に高い pH を示した (Fig. 1)。また、疾患別にみても EPS の平均 pH は慢性前立腺炎患者で 7.62, プロスタトディニア患者で 7.14, その他の泌尿器科疾患患者で 7.14 であり, 前立腺に炎症があれば EPS の pH は高いことが示された。

2. 抗菌力

(1) ST: *E. coli* に対して pH 6 で若干抗菌力が劣っていたが, 他の菌種に対しては培地 pH の影響はほとんど認めなかった。*E. faecalis* に対してはいずれの pH においても MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し, 抗菌力は認めなかった (Fig. 2)。

(2) MINO: 4 菌種のいずれに対しても, pH が高くなるほど抗菌力が劣る傾向がうかがわれた。*P. mirabilis* に対しては pH 6 で 80% 阻止 MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ であるの比べ, pH 8, 9 では全株 MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した (Fig. 3)。

(3) DOXY: MINO と同様に pH が高くなるほど抗菌力が劣る傾向がうかがわれたが, 全体的な抗菌力は MINO より 1~2 管優れていた (Fig. 4)。

(4) EM: 元来, 抗菌力を示さないグラム陰性桿菌の 3 菌種に対して, pH 6, 7 ではいずれも MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したが, pH 8, 9 ではこれらの菌種に対しても抗菌力を示しており, pH 9 では 50% 阻止 MIC が *E. coli* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, *E. faecalis* に対しても pH 8, 9 では抗菌力が増強されており, アルカリ環境下での EM の抗菌力の増強が確認された (Fig. 5)。

(5) MOM: MOM は EM と同系統の薬剤であるが, pH が高くてもグラム陰性桿菌に対して抗菌力を示さなかった。*E. faecalis* に対しては pH が高くなると抗菌力が増強されていた (Fig. 6)。

(6) CCL: グラム陰性桿菌の 3 菌種に対しては pH 9 で 2~3 管劣った抗菌力を示し, *E. faecalis* に対しても pH 8, 9 では全株 MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し, アルカリ環境下では抗菌力が劣る成績であった (Fig. 7)。

(7) T-2525: 4 菌種のいずれに対する抗菌力も培地 pH の影響は全く受けず, グラム陰性桿菌に対しては MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ でほとんどの株を阻止していた。*E. faecalis* に対しては抗菌力を示さなかった (Fig. 8)。

(8) ENX: グラム陰性桿菌の 3 菌種に対して, pH 6 で若干抗菌力が劣っていたが, 他の pH では優れた抗菌力を示した。*E. faecalis* に対しては, pH 8, 9 で抗菌力が減弱していた (Fig. 9)。

(9) CPFX: ENX とほぼ同様の成績を示し, グラム陰性桿菌の 3 菌種に対しては pH 6 で若干抗菌力が劣

Fig. 11 Changes in antibacterial activity with alkalization

Drugs	G(-) rods	<i>E. faecalis</i>
CCL T-2525	↓ →	↓ →
ENX CPFEX	↗ →	↓ ↓
EM MOM	↑ ↗	↑ ↑
MINO DOXY	↓ ↓	↓ ↓
ST	→	→

っていたものの全体的には強い抗菌力を示した。*E. faecalis* に対しては pH 9 で抗菌力が劣っていた (Fig. 10)。

以上の成績をまとめ, アルカリ環境下での抗菌力の変化を Fig. 11 に示した。アルカリ環境下において抗菌力の増強が認められたのはマクロライド系の抗生剤, 特に EM においてであり, 元来グラム陰性桿菌に対して抗菌力を示さない EM がアルカリ環境下では抗菌力を示すこと, また, *E. faecalis* に対しても抗菌力が増強されることが確認された。

III. 考 察

慢性細菌性前立腺炎の治療は化学療法が中心となるが, その治療には難渋することが多い。これは, 一般に化学療法剤の前立腺移行が低いことが大きな理由となっている。前立腺への薬剤移行について, STAMEY ら¹⁾は移行の良い薬剤の条件として, (1) 脂溶性である。(2) 塩基性である。(3) 高い解離定数 (pK_a) を有する。(4) 蛋白結合度が低い。の 4 つの因子が関与していると述べている。MADSEN ら²⁾は, これらの条件を満たす TMP (pK_a : 7.3) は前立腺移行が良好であることを犬を使った実験で証明したが, 一方, FAIR ら³⁾は犬の前立腺液の pH が 6.4 であるのに対し, ヒト前立腺液は pH が 7.3 であり, 特に慢性前立腺炎患者の EPS の pH は平均 8.32 であることから, 慢性前立腺炎患者の EPS 中への TMP の移行は必ずしも良くないことを理論的に説明している。また, PFAU ら⁴⁾も TMP による慢性細菌性前立腺炎の治療率は 32~50% であり, 慢性前立腺炎患者の EPS の pH は平均 8.1 であったと述べている。一方, BLACKLOCK ら⁵⁾は EPS の pH と白血球数

の関係について、EPS 中の白血球数が1視野10個未満では平均 pH が 6.6 であり、10個以上では平均 pH が 7.7 であったと述べている。我々も EPS の pH と白血球数の検討で、1視野10個以上では10個未満に比べ pH が有意に高い結果を得ており、前立腺に炎症があれば EPS の pH はアルカリ化することが確認された。

そこで、アルカリ環境下での化学療法剤の抗菌力が重要と考え、今回の検討を行なったところ、アルカリ環境下で特に抗菌力が増強した薬剤は EM であった。EM がアルカリ環境下で特にグラム陰性桿菌に対して抗菌力を示すことは、ZAGAR⁸⁾、SABATH⁹⁾、ZINNER¹⁰⁾により報告されており、pH 8.5 では MIC が 50~100 倍よくなるといわれている。また、MOBLEY¹¹⁾は EM と sodium bicarbonate を慢性細菌性前立腺炎患者に投与し、その治癒率が 88% であったと述べている。我々の検討でもグラム陰性桿菌のみならず、*E. faecalis* に対しても抗菌力が増強しており、高い解離定数 (pK_a : 8.5) をもち前立腺移行の良好な EM は、慢性前立腺炎の治療薬剤として再検討されるべき薬剤と考えられた。一方、アルカリ環境下で特に抗菌力が減弱したのは MINO と DOXY であった。しかし、BRANNAN¹²⁾は慢性前立腺炎患者に MINO、DOXY を投与し、それぞれ 95%、83% の有効率があり、そのなかで慢性細菌性前立腺炎に対しては、それぞれ 86%、88% の有効率があったと報告している。我々の検討でアルカリ環境下で抗菌力が劣っていた MINO、DOXY が臨床的には有効であったとの報告であり、抗菌力の面からのみでは薬効を推定できないと考えられた。また、MINO、DOXY の抗菌力が pH によって変化することは、非細菌性前立腺炎との関係が論じられている *Chlamydia trachomatis* に対する抗菌力も pH により変化することも考えられ、*C. trachomatis* に対する MINO、DOXY の各種 pH 下での抗菌力の検討も今後の課題と考えられた。その他の抗菌剤ではピリドンカルボン酸系の ENX、CPFX は元来優れた抗菌力を持ち、アルカリ環境下でも抗菌力が変化しないことから、この系統の薬剤も今後検討されるべき薬剤と考えられた。

今回は、抗菌力の面から慢性細菌性前立腺炎に対する治療薬剤の検討を行なったが、前立腺炎に対する抗菌剤の治療効果は、その抗菌力のみならず、薬剤の前立腺への移行の程度によっても大きく影響されるため、今後こ

れらの薬剤の前立腺移行についてもあわせて検討を行なう予定である。

文 献

- REEVES, D. S. & M. GHILCHIK: Secretion of the antibacterial substance trimethoprim in the prostatic fluid of dogs. *Brit. J. Urol.* 42: 66~72, 1970
- MADSEN, P. O.; T. B. KJAER & A. BAUMUELLER: Prostatic tissue and fluid concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole. *Urol.* 8: 129~132, 1976
- PFU, A.; S. PERLBERG & A. SHAPIRA: The pH of the prostatic fluid in health and disease: Implications of treatment in chronic bacterial prostatitis. *J. Urol.* 119: 384~387, 1978
- FAIR, W. R.; D. B. CRANE, N. SCHILLER & W. D. W. HESTON: A re-appraisal of treatment in chronic bacterial prostatitis. *J. Urol.* 121: 437~441, 1979
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再訂正について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 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
- BLACKLOCK, N. J. & J. P. BEAVIS: The response of prostatic fluid pH in inflammation. *Brit. J. Urol.* 46: 537~542, 1974
- ZAGAR, Z.: Sensitivity of *E. coli*, *P. aeruginosa* and *Proteus* to erythromycin in various pH media. *Chemotherapia* 6: 82~89, 1963
- SABATH, L. D.; D. A. GERSTEIN, P. B. LODER & M. FINLAND: Excretion of erythromycin and its enhanced activity in urine against gram-negative bacilli with alkalization. *J. Lab. Clin. Med.* 72: 916~923, 1968
- ZINNER, S. H.; L. D. SABATH, J. I. CASEY & M. FINLAND: Erythromycin and alkalization of the urine in the treatment of urinary-tract infections due to gram-negative bacilli. *Lancet* 1: 1267~1268, 1971
- MOBLEY, D. F.: Erythromycin plus sodium bicarbonate in chronic bacterial prostatitis. *Urol.* 3: 60~62, 1974
- BRANNAN, W.: Treatment of chronic prostatitis. Comparison of minocycline and doxycycline. *Urol.* 5: 626~631, 1975

RE-EVALUATION OF THERAPEUTIC DRUGS FOR CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS

REPORT 1: THE pH EFFECT ON THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY

KOJI MURANAKA, YUJI SUZUKI, NAOHIRO NAKAMURA,
MASARU GOUBARA, HISAO KOMEDA, MANABU OKANO,
HIRONOBU AKINO, YUKISHIGE ISOMATSU, YUSUKE KANIMOTO,
YASUO SHIMIZU and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Fukui Medical School, Fukui

Antibacterial activities of sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), minocycline (MINO), doxycycline (DOXY), erythromycin (EM), 9-*S*'-diacetyl-midecamycin (MOM), cefaclor (CCL), T-2525, enoxacin (ENX), and ciprofloxacin (CPFX) against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *E. faecalis* were studied under a variety of pH conditions.

Whereas the antibacterial activity of EM was markedly enhanced with alkalinization, those of MINO and DOXY were decreased. Those of the other drugs were unchanged or slightly decreased with alkalinization.

Since prostatic fluid in human chronic bacterial prostatitis is alkaline, we suggest that the clinical value of EM (whose antibacterial activity is enhanced with alkalinization), ENX and CPFX in this condition should be investigated.