

T-3262 (tosufloxacin tosilate) の前立腺組織内分布の検討

池田 滋・西村 清志・石橋 晃

北里大学泌尿器科*

(昭和 63 年 11 月 19 日受付)

T-3262 (tosufloxacin tosilate) のラット前立腺、凝固腺および精囊内における移行動態をミクロオートラジオグラフィー法を用いて検討した。本剤の分布は、前立腺および凝固腺とともに濾胞内、間質部、結合組織いずれも良好で、ことに濾胞内への高い移行が示された。これらの結果より本剤の慢性細菌性前立腺への有用性が示唆された。

Key words : T-3262 (tosufloxacin tosilate), 前立腺炎, 細胞移行

T-3262 (tosufloxacin tosilate) は富山化学工業(株)総合研究所で開発された新しいピリドン・カルボン酸系抗細菌剤で、グラム陽性菌をはじめ陰性菌、嫌気性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* 属などのグラム陽性菌、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌、*Bacteroides fragilis* などに対して従来のピリドンカルボン酸系抗細菌剤より強い抗菌力を示している¹⁾。このことは近年、起因菌が多様化してきている前立腺炎の治療に関しても、有用な薬剤であり、少なくとも抗菌力に関しては、前立腺炎に対して有効な抗菌薬と思われる。

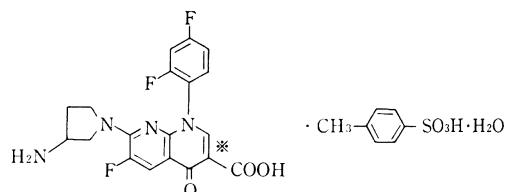
一方、前立腺は薬剤移行の点からは特殊な臓器であり、ことに、慢性前立腺炎の治療に関しては、薬剤の前立腺液への移行が大きく関与するため、治療効果を総合的に検討する上においては抗菌力とともに薬剤移行の評価も重要な問題である。

今回我々は、凍結ミクロオートラジオグラフィーを用いて、前立腺内の各組織における本剤の分布を検討した

のでその有用性も含めて報告する。

I. 使用材料

使用した薬剤は、ピリドンカルボン酸系抗細菌剤 T-3262 で、¹⁴C にてラベルした放射性標識化合物 ¹⁴C-T-3262 (放射化学的純度: 98.1%) を用いた (Fig. 1)。



* marked carbon is labelled with ¹⁴C

(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid p-toluenesulfonate hydrate
C₁₉H₁₅F₃N₄O₃ · C₇H₈O₃S · H₂O
M W 594.56

Fig. 1. Chemical structure of T-3262

Table 1. Methods used in microautoradiography

1. Administration :	¹⁴ C-T-3262 (997 μCi/100 mg/kg/10 ml p.o.)
2. Sampling time :	1 and 4 hours after administration
3. Rapid freezing :	hexane with solid CO ₂ (-70°C)
4. Preparation of sections :	In cryostat II (-20°C ~ -30°C) 4 μm thickness
5. Film emulsion (pre-coating) :	NTB type 2
6. Film contact :	thaw-mount method
7. Lyophilizing :	dry-mount method
8. Exposure :	3 weeks (5°C)
9. Developing and fixation :	
10. Staining :	hematoxyline and eosine

* 神奈川県相模原市北里 1-15-1

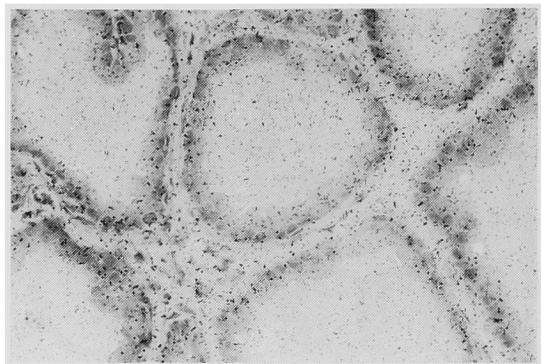


Fig. 2. Microautoradiogram of rat ventral prostate following administration of ^{14}C -T-3262. Good accumulation of the radioactive material is seen in the prostatic tissue ($\times 100$)

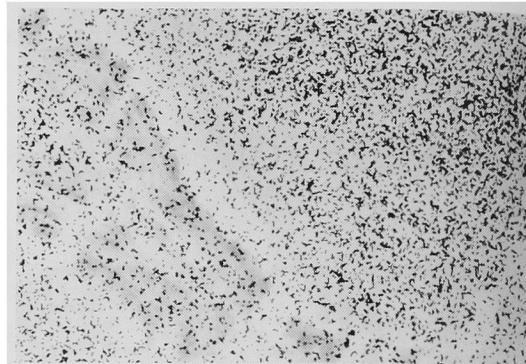


Fig. 4. In this magnified view of same tissue, a significantly high distribution of ^{14}C -T-3262 is noted within the follicular space ($\times 400$)

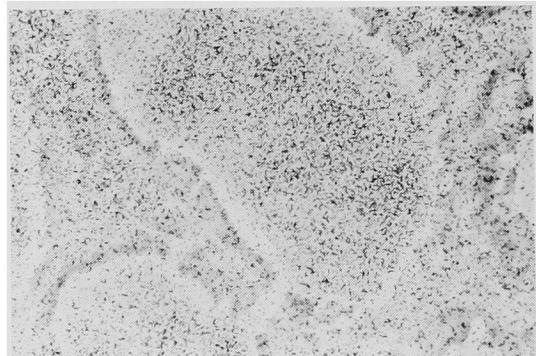


Fig. 3. Many silver grains were seen not only in the interstitial tissue, but also in the follicular tissue of rat ventral prostate ($\times 200$)

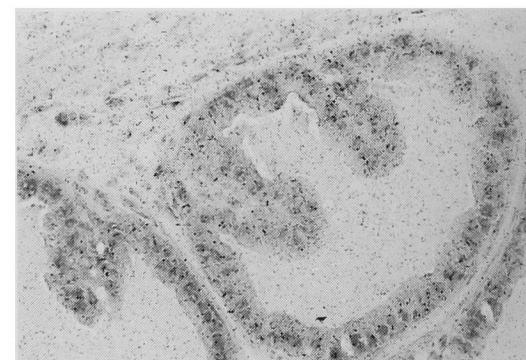


Fig. 5. Microautoradiogram of rat coagulating glands, following administration of ^{14}C -T-3262. The radioactive material is seen as in the ventral prostate ($\times 200$)

使用した動物は、体重 200 g のウィスター系雄性ラットを用いた。

II. 方法 (Table 1)

^{14}C -T-3262 を 1 匹あたり 100 mg/kg/10 ml (50% PEG) 経口投与し、1 および 4 時間後に開腹、脱血後、腹部前立腺 (ventral lobe), 凝固腺 (coagulating glands) および精囊 (seminal vesicles) を摘出した。摘出した諸臓器はただちにヘキサン・ドライアイス (-70°C) 中で急速凍結を行ない、 -20°C 冷凍庫にて約 1 時間保存した。一方、乳剤 (コダック NTB Type II) はディノビング法にてスライドグラス上に塗布し、シリカゲル入りの暗箱内に 5°C の環境内で、コンタクトまで保存した。切片は AMES 社製ミクロトームクリオスタット II (-20°C ~ -30°C) にて $4\text{ }\mu\text{m}$ 厚さにて作製し、クリオスタット内を暗室化し、乳剤と直接コンタクトさせる方法 (thaw-mount method) および、切片をクリオスタット内にて 24 時間凍結乾燥した後、暗室内に

て乳剤とコンタクトさせる方法 (dry-mount method) の 2 法にてコンタクト操作を行なった。露出は暗室内 5°C の環境下で 3 週間行ない、その後、現像および定着操作を施行した。得られた検体には常法にてヘマトキシン・エオジン染色を行なった。

III. 成 績

1. 前立腺 (ventral lobe, Figs. 2~4)

投与後 1 および 4 時間の標本とともに結合組織、間質および濾胞内に ^{14}C -T-3262 の存在により感光した銀粒子の集積が良効にみられ、ことに濾胞内における集積が、部分的に極めて高度にみられる検体もみられた。

2. 凝固腺 (coagulating glands, Figs. 5, 6)

ほぼ ventral lobe と同様に、結合組織、間質および胞内ともに感光銀粒子の分布が良好に認められた。

3. 精囊 (seminal vesicles, Fig. 7)

近接する coagulating glands の間質部、mucosal folds、精囊組織間質部の銀粒子分布は良好だが、エオジ

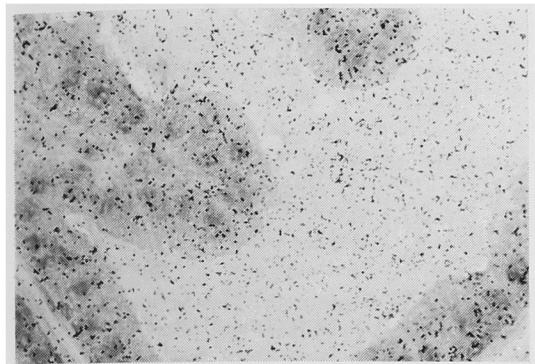


Fig. 6. Magnified view of rat coagulating glands, following administration of ^{14}C -T-3262

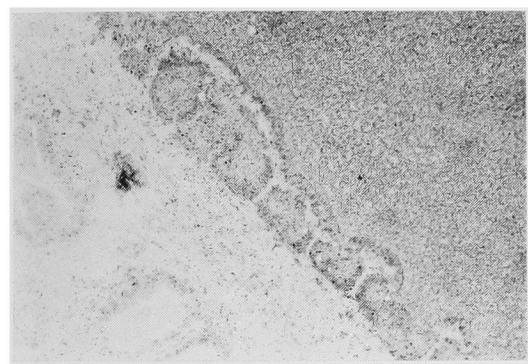


Fig. 7. Microautoradiogram of rat seminal vesicle following administration of ^{14}C -T-3262. Little accumulation is seen in secretion

ン濃染の分泌物 (secretion) への集積はそれらに比べると比較的少なかった。

IV. 考 察

1. T-3262 の物理化学的特性

前立腺液内移行を論ずるにあたり、STAMEY ら²⁾の実験により呈示された、薬剤の物理化学的特性が常に問題とされる。すなわち、前立腺上皮を越えて濾胞内へ到達する条件として、1) 脂溶性、2) 塩基性、3) 解離定数が高い、4) タンパク結合率が低いことなどがあげられている。T-3262 についてこれを検討すると、

1) ジメチルホルムアミドに溶け易く、メタノールにやや溶け易い他は、水も含め、ほとんど溶解性はない¹⁾。したがって純粋な脂溶性の評価こそ無いものの少なくとも最も前立腺上皮を越えにくい水溶性の物質ではないことが言える。

2) 水溶性でないため、pH は検討されていない。

3) pKa で 5.8 と 8.7 の 2 点に peak があり、 β -ラクタム剤と比較すればかなり高い数値を示し、前立腺液

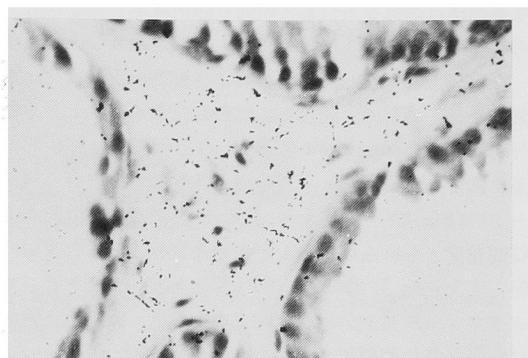


Fig. 8. Microautoradiogram of rat ventral prostate following injection of ^{14}C -CMZ. The radioactive material overlies mainly in the interstitial and connective tissue ($\times 400$)

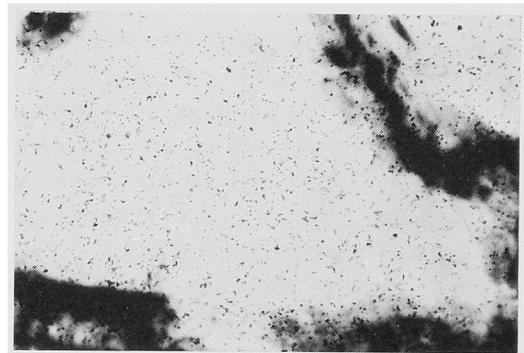


Fig. 9. Microautoradiogram of ofloxacin, many silver grains were seen not only in the interstitial tissue, but also in the follicular tissue ($\times 400$)

への移行が良いと言われている ofloxacin (OFLX) の解離定数 (5.74 および 7.90 の 2 相性³⁾) より高い。

4) タンパク結合率はヒトで 37.4% であり、naldixic acid (NA) 96.5% よりは低いが、norfloxacin (NFLX) の 10.2% より若干高い¹⁾。

以上より、物理化学的性状的には trimethoprim^{4~7)}、OFLX⁸⁾ など前立腺腔内への移行が良いとの報告のある薬剤に近く、本剤も前立腺液内移行の良好性が推察される。

2. 各組織における分布

ラットの前立腺は、凝固腺 (coagulating glands)、腹部前立腺 (ventral lobe)、背側部前立腺 (dorsolateral lobe) に分類される。これらをヒトの前立腺に対応させると、機能的には凝固腺が、組織形態的には、腹部前立腺が最も類似している。いずれにしろ各前立腺とも塩基性の上皮からなる囊胞状腺管および間質を有し、特殊

な薬剤移行形態をもつヒトの前立腺内薬剤分布を検討する実験には適する。

今実験上みられた、凝固腺および腹部前立腺における銀粒子は、濾胞内、間質ともに良好な集積を示し、その分布動態は cefmetazole (CMZ) のそれにみられる間質部に高度な集積を示し、濾胞内に比較的低いというパターン⁸⁾ (Fig. 8) とは異なり、OFLX と同様に濾胞内および間質部ともに高い集積を示す分布状態である⁹⁾ (Fig. 9)。すなわち T-3262 も、OFLX と同様、オートラジオグラフィー所見上から前立腺上皮を越え、濾胞内へ容易に移行し易い薬剤であることが推察される。

一方、精囊 (seminal vesicles) は、coagulating glands に近接し、組織形態的にも腺組織を有する点で、前立腺と類似するが、今回のオートラジオグラム上、粘膜ヒダ部位においての銀粒子の集積は良好にみられたが、腺内腔、エオジン濃染部、すなわち分泌物中における集積は比較的少なかった。

3. 総合評価

一般に慢性細菌性前立腺炎の化学療法剤に対する抵抗性は、plasma と前立腺液との間にバリアーとしての形で介在する前立腺上皮の通過性が大きく関与すると言われている。T-3262 に関しては、その物理化学的性状から前立腺液内移行の良好性は推察され、かつオートラジオグラム上からも間質、濾胞内も含め、極めて良好な分布を示していることから慢性前立腺炎を含めた前立腺における細菌性感染症に対し、極めて有効な薬剤であることが推察される。しかし、臨床試験からの前立腺液中濃度は OFLX などと比較してかなり低く¹⁾、今後さらに、基礎的・臨床的な検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。T-3262、東京、1987
- 2) STAMEY T A, MEARES E M, WINNINGHAM D G: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 103: 187~194, 1970
- 3) 伊藤康久、藤本佳則、長谷川義和、加藤直樹、河田幸道、西浦常雄: DL-8280 の前立腺組織内への移行。*Chemotherapy* 32: (Supple): 669~672, 1984
- 4) REEVES D S, GHILCHIK M: Secretion of the antibacterial substance trimethoprim into the prostatic fluid of dogs. *Brit. J. Urol.* 42: 66~72, 1970
- 5) ROBB C A, CARROLL P T, TRIPPETT L O, LANGSTON J B: The diffusion of selected sulfonamides, trimethoprim, and diaveridine into prostatic fluid of dogs. *Invest. Urol.* 8: 675~685, 1971
- 6) GRANATO J J, Jr GROSS D M, STAMEY T A: Trimethoprim diffusion into prostatic and salivary secretions of the dogs. *Invest. Urol.* 11: 205~210, 1973
- 7) STAMEY T A, BUSHBY S M, BRAGONJE J: The concentration of trimethoprim in prostatic fluid: Nonionic diffusion or active transport. *J. Infect. Dis.* 128 (Supple): 686~690, 1973
- 8) 池田 澄、岩村正嗣、西村清志、荒川 孝、石橋晃: 化学療法剤の前立腺組織分布の検討。*Chemotherapy* 34: 1116~1119, 1986
- 9) IKEDA S, NISHIMURA K, ISHIBASHI A: Distribution of ofloxacin in the prostatic tissue. *Prog. Antimicrob Chemother.* 145, 1988

DISTRIBUTION OF T-3262 (TOSUFLLOXACIN TOSILATE) IN PROSTATIC TISSUE

SHIGERU IKEDA, KIYOSHI NISHIMURA and AKIRA ISHIBASHI

Department of Urology, School of Medicine, Kitasato University,
1-15-1 Kitasato, Sagamihara-shi, Kanagawa 228, Japan

We investigated the distribution and metabolism of T-3262 (tosufloxacin tosilate) in the rat prostate, coagulating ducts and seminal vesicles by microautoradiography.

After administration of ^{14}C -T-3262, the ventral prostate, coagulating ducts and seminal vesicles were removed, frozen immediately in hexan and dry ice, and sectioned in cryostat in $4\text{ }\mu\text{m}$ sections. The sections were then placed on to slides which were precoated with emulsion, in a dark room. After 3 weeks' exposure, development and fixation was done in the usual manner. The samples were stained with hematoxyline and eosine.

The results of the present study indicate that ^{14}C -T-3262 was distributed in the connective, interstitial and follicular tissues.

From this study, T-3262 seems to be an effective agent against bacterial prostatitis.