

前立腺組織内抗菌薬濃度におよぼす経尿道的手術操作の影響

—動物実験による検討—

川 嶋 敏 文

東海大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：河村信夫教授)

(平成元年9月4日受付・平成元年12月9日受理)

前立腺組織内抗菌薬濃度測定に手術操作がどのような影響をおよぼすか研究されていない。我々は1985年動物実験モデルで cefoperazone (CPZ) を用いて検討し、CPZ の前立腺組織内濃度は TUR の10%ウリゲール液に浸す操作と細切操作で濃度は減少すると報告した。

今回、同様の動物実験モデルで ampicillin, dibekacin, minocycline, ciprofloxacin を用いて、薬剤間での前立腺組織内抗菌薬濃度の差異を検討した結果、使用薬剤の安定 pH 域や水溶性あるいは不溶性などの薬剤側の特性により前立腺組織内抗菌薬濃度は大きく変化し、手術操作によってその変化は増幅されると考えられた。

Key words : 前立腺組織内抗菌薬濃度, 経尿道的前立腺切除術, 前立腺被膜下摘除術

我々泌尿器科医は、臨床の場で慢性細菌性前立腺炎をしばしば経験するが、その難治性のため頭を悩ます場合も多い。一般に、抗菌薬の選択基準としてその抗菌力とともに組織内濃度が問題とされ、前立腺液¹⁾や前立腺組織²⁻¹⁰⁾内抗菌薬濃度が測定されている。

抗菌薬の前立腺組織内濃度を測定する場合測定検体として臨床的には、前立腺被膜下摘除術(以下 open)、経尿道的前立腺切除術(以下 TUR)で得られた組織が用いられている。近年、前立腺に対する手術法として TUR が広く行なわれ、これを用いた前立腺組織内抗菌薬濃度の報告が散見されるようになった²⁻¹²⁾。TUR は灌流液を流しながら高周波電流で組織を細切する手術法である。このため、灌流液による震盪攪拌および組織の細切が前立腺組織内抗菌薬濃度に影響を与えることが考えられる。1985年、我々は cefoperazone (CPZ) を使用して、灌流液として一般的に使われている10%ウリゲール液[®]を用いた動物実験で、摘出前立腺組織を10%ウリゲール液[®]に浸す操作と細切操作は、前立腺組織内抗菌薬濃度を低下させるという結論を得た¹³⁾。今回、著者は同様の実験方法で各種抗菌薬を用い、薬剤間での前立腺組織内抗菌薬濃度の差異を検討した。

I. 対象および実験方法

体重約250gの雄のウイスター系ラット120匹を30匹ずつの4群に分け、各群のラットにペニシリン系薬剤として ampicillin (ABPC) : 400 mg/rat, テ

トラサイクリン系薬剤として minocycline (MI-NO) : 10 mg/rat, アミノ配糖体系薬剤として dibekacin (DKB) : 20 mg/rat, ピリドンカルボン酸系薬剤として ciprofloxacin (CPFX) : 20 mg/rat を腹腔内投与した。投与量は各薬剤の LD₅₀ の約 1/10 相当の量である。投与30分後にラットを屠殺し、腹腔内を1回水洗した後、前立腺、肝、腎、膀胱、精囊、睪丸、副睪丸を摘出し水洗した。組織は水洗後直ちに-80℃で凍結保存した。また、心血5mlを60分間静置後、20分間、3,000 rpm (2,000 G) の遠沈で血清分離し、-80℃で凍結保存した。摘出した前立腺は水洗した後、以下のような操作を加え、各々を A ~ F の6群に分類した。A群：直ちに凍結保存。B群：室温で1時間静置後、凍結保存。C群：10%ウリゲール液[®]中に1時間静置後、凍結保存。D群：10%ウリゲール液[®]中で1時間震盪後、凍結保存。E群：前立腺を細切し10%ウリゲール液[®]中に1時間静置後、凍結保存。F群：前立腺を細切し10%ウリゲール液[®]中で1時間震盪後、凍結保存した。A ~ F 群で使用したラットは各々5匹ずつである。使用した10%ウリゲール液[®]は pH 4.5 ~ 6.5, 浸透圧 0.5 (対生理食塩水), 2.7% D-ソルビトール, 0.54% マンニトールを含んだ溶液である。震盪装置は Personal Shaker (太陽化学工業) を用いて、72回/分で震盪した。なお、ウイスター系ラットの前立腺は小さいので、さらに前

*神奈川県伊勢原市望星台

Table 1. Tissue concentrations of antimicrobial agents at 30 min after administration

	ABPC	DKB	CPFX	MINO	CPZ
Serum	n=21 m=1,469.52 SE=107.28	n=24 m=191.89 SE=8.35	n=25 m=17.69 SE=1.28	n=20 m=17.18 SE=0.74	n=25 m=390.2 SE=16.26
Liver	n=21 m=1,243.55 SE=64.68	n=29 m=27.72 SE=1.81	n=25 m=133.62 SE=6.78	n=21 m=46.33 SE=6.03	n=16 m=388.19 SE=23.33
Kidney	n=21 m=1,351.39 SE=87.45	n=29 m=737.93 SE=65.47	n=25 m=186.08 SE=15.70	n=21 m=29.21 SE=2.17	n=15 m=754.47 SE=63.51
Urinary bladder	n=21 m=6,979.49 SE=1,052.77	n=29 m=3,087.21 SE=637.62	n=25 m=732.36 SE=50.58	n=21 m=106.76 SE=12.51	n=16 m=8,720.93 SE=2,985.83
Prostate	n=3 m=1,315.37 SE=708.72	n=5 m=200.30 SE=72.14	n=4 m=79.5 SE=10.07	n=3 m=53.5 SE=10.97	n=26 m=300.44 SE=60.58
Seminal vesicle	n=21 m=929.98 SE=87.58	n=29 m=90.12 SE=13.34	n=25 m=367.77 SE=68.00	n=21 m=119.11 SE=13.99	n=16 m=482.97 SE=105.73
Testis	n=21 m=287.12 SE=19.01	n=29 m=43.18 SE=2.86	n=25 m=60.64 SE=4.86	n=21 m=18.51 SE=3.79	n=15 m=287.93 SE=42.95
Epididymis	n=21 m=1,000.07 SE=65.79	n=29 m=186.85 SE=21.51	n=25 m=208.24 SE=12.73	n=21 m=55.58 SE=10.18	n=16 m=1,032.13 SE=132.93

m : mean SE : standard error serum : $\mu\text{g/ml}$ tissue : $\mu\text{g/g}$

ABPC : ampicillin, DKB : dibekacin, CPFX : ciprofloxacin, MINO : minocycline, CPZ : cefoperazone

立腺を分割し、以上の操作を加えることができず、このため、肝、腎、膀胱、精囊、睾丸、副睾丸の臓器内薬剤濃度の例数と比較して、前立腺の例数は少なかった。

II. 薬剤濃度測定法

抗菌薬濃度測定の検定菌は、ABPCには *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株、DKBとMINOには *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株、CPFXには *Escherichia coli* KP 株を用いた。検定培地はABPCには Penassay Agar、DKBには Mycin Assay Agar、MINOには Mueller-Hinton Agar、CPFXには he-

art infusion agar を用いた。測定に際し、各薬剤の常用標準原液を1%リン酸塩緩衝液(pH 6.0)を用いて希釈し、標準曲線作成用希釈系列を調整し、agar well法で標準曲線を作製した。血清は倍数希釈したものを用い、組織は秤量した後一定量の緩衝液を加え20,000 rpmで組織が完全に均一化するまでホモジナートしたものを、3,000 rpm (2,000 G) 15分間遠心分離し、上澄液を試料液として、Agar well法で濃度を測定した。なお、ABPCは溶解後、薬剤活性が急激に低下する可能性があるため、A~F群の処理をした前立腺組織を-80℃で凍結保存し、翌日ABPC

Table 2. Prostatic tissue levels of ampicillin after administration in each group (A~F)

Group	Method (prostatic tissue)	n	m	SD
A	Immediately frozen after operation.	3	1,315.37	1,227.54
B	Still state for 1 h at room temperature and then frozen.	4	1,292.65	661.53
C	Still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	3	121.48	26.49
D	Shaken for 1 h in Urigal solution (10%).	4	115.04	54.24
E	Cut in pieces and then still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	4	67.99	66.87
F	Cut in pieces and then shake for 1 h in Urigal solution (10%).	3	58.32	63.52

n: number m: mean SD: standard deviation

($\mu\text{g/g}$)

Difference in prostatic tissue levels of test drug in each group (T-test)

	A n=3 m=1,315.37 SD=1,227.54	B n=4 m=1,292.65 SD=661.53	C n=3 m=121.48 SD=26.49	D n=4 m=115.04 SD=54.24	E n=4 m=67.99 SD=66.87	F n=3 m=58.32 SD=63.52
A		0.0320	1.68	2.02 P<0.1	2.10 P<0.1	1.77
B			2.99 P<0.05	3.55 P<0.025	3.68 P<0.025	3.14 P<0.05
C				0.186	0.448	1.59
D					1.09	1.28
E						0.0193

n: number m: mean SD: standard deviation

- ① Steeping in Urigal solution (10%) significance +
 ② Shaking significance -
 ③ Cutting in pieces significance -

濃度測定を行なった。測定の結果、十分な血清濃度が得られないものは、薬剤の腹腔内投与が不完全であったと考え、検体を除外した。

III. 結 果

1. 薬剤投与 30 分後における血清および臓器別薬剤濃度

Table 1 は薬剤投与 30 分後における血清および臓器別薬剤濃度を示したものである。ただし、CPZ の

データは 1985 年に発表したものである¹³⁾。ABPC では肝臓、腎臓、A 群の前立腺、精囊、副睾丸は平均約 1,000 $\mu\text{g/g}$ で、血清の 1,469.52 $\mu\text{g/g}$ と同程度の濃度を示したが、睾丸のみ 287.12 $\mu\text{g/g}$ と低値を示した。DKB では腎臓で 737.93 $\mu\text{g/g}$ と血清に比して 4 倍の濃度を示したが、肝臓、睾丸は血清に比して低値を示した。A 群の前立腺、副睾丸は血清と同程度であった。CPFX では血清濃度 17.69 $\mu\text{g/g}$ に比し

Table 3. Prostatic tissue levels of dibekacin after administration in each group (A~F)

Group	Method (prostatic tissue)	n	m	SD
A	Immediately frozen after operation.	5	200.30	161.30
B	Still state for 1 h at room temperature and then frozen.	5	278.44	171.43
C	Still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	4	140.9	54.76
D	Shaken for 1 h in Urigal solution (10%).	5	124.47	56.79
E	Cut in pieces and then still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	5	141.32	56.05
F	Cut in pieces and then shake for 1 h in Urigal solution (10%).	5	103.66	56.42

n : number m : mean SD : standard deviation

($\mu\text{g/g}$)

Difference in prostatic tissue levels of test drug in each group (T test)

	A n=5 m=200.30 SD=161.30	B n=5 m=278.44 SD=171.43	C n=4 m=140.9 SD=54.76	D n=5 m=124.47 SD=56.79	E n=5 m=141.32 SD=56.05	F n=5 m=103.66 SD=56.42
A		0.742	0.697	0.992	0.772	1.26
B			1.52	1.91 P<0.1	1.70	2.17 P<0.1
C				0.438	0.0112	0.996
D					0.472	0.581
E						1.06

n : number m : mean SD : standard deviation

- ① Steeping in Urigal solution (10%) significance -
 ② Shaking significance -
 ③ Cutting in pieces significance -

て他臓器のいずれも臓器内濃度は高値を示した。特に、腎臓、精囊、副睾丸では10倍以上の値を示した。MINOでは血清濃度に比して肝臓、腎臓、A群の前立腺、精囊、副睾丸の濃度は高くなったが、その程度はCPF_Xに比して少なかった。いずれの薬剤においても、膀胱組織内濃度が、他臓器に比較して異常に高かった。これは、尿中に排泄された薬剤が十分に洗い流されずに、測定されてしまったためと考えられた。

2. 各抗菌薬のA~F群の前立腺組織内抗菌薬濃度

i. ABPC投与群

Table 2に示すように、ABPC投与後のA群 $1,315.37 \pm 1,227.54 \mu\text{g/g}$ 、B群 $1,292.65 \pm 661.53 \mu\text{g/g}$ 、C群 $121.48 \pm 26.49 \mu\text{g/g}$ 、D群 $115.04 \pm 54.24 \mu\text{g/g}$ 、E群 $67.99 \pm 66.87 \mu\text{g/g}$ 、F群 $58.32 \pm 63.52 \mu\text{g/g}$ と10%ウリガール液®に浸す操作、震盪

Table 4. Prostatic tissue levels of ciprofloxacin after administration in each group (A~F)

Group	Method (prostatic tissue)	n	m	SD
A	Immediately frozen after operation.	4	79.5	20.14
B	Still state for 1 h at room temperature and then frozen.	5	109.52	67.12
C	Still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	4	75.2	77.48
D	Shaken for 1 h in Urigal solution (10%).	3	46.37	15.31
E	Cut in pieces and then still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	4	62.2	9.46
F	Cut in pieces and then shake for 1 h in Urigal solution (10%).	5	74.12	38.01

n : number m : mean SD : standard deviation

($\mu\text{g/g}$)

Difference in prostatic tissue levels of test drug in each group (T-test)

	A n=4 m=79.5 SD=20.14	B n=5 m=109.52 SD=67.12	C n=4 m=79.2 SD=77.48	D n=3 m=46.37 SD=15.31	E n=4 m=62.2 SD=9.46	F n=5 m=74.12 SD=17.00
A		0.854	0.107	2.36	1.55	0.254
B			0.713	1.56	1.38	1.03
C				0.621	0.333	0.0276
D					1.71	1.18
E						0.604

n : number m : mean SD : standard deviation

① Steeping in Urigal solution (10%) significance -

② Shaking significance -

③ Cutting in pieces significance -

操作，細切操作を加えるに従い，前立腺組織内濃度は低下した。

前立腺を直ちに凍結保存したものと室温で1時間静置後凍結保存したものでは前立腺組織内濃度にほとんど変化はなく，1時間静置による薬剤活性の低下は見られなかった。A，B群とC群を比較すると，A群とC群の前立腺組織内濃度に有意差はなかったが，B群とC群の前立腺組織内濃度は0.05の危険率で濃度低

下を認めた。C-D群間，E-F群間の前立腺組織内濃度に有意差はなく，震盪操作は濃度に影響を与えなかった。C-E群間，D-F群間の前立腺組織内濃度でも同様に有意差はなく，細切操作は濃度に影響を与えなかった。以上より，ABPC投与群では10%ウリガール液[®]に浸す操作のみ濃度低下を来した。

ii. DKB投与群

Table 3に示すように，A~F群のDKB投与後の

Table 5. Prostatic tissue levels of minocycline after administration in each group (A~F)

Group	Method (prostatic tissue)	n	m	SD
A	Immediately frozen after operation.	3	53.5	18.99
B	Still state for 1 h at room temperature and then frozen.	3	63.53	37.79
C	Still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	2	15.5	4.67
D	Shaken for 1 h in Urigal solution (10%).	4	25.68	5.55
E	Cut in pieces and then still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	5	27.42	5.89
F	Cut in pieces and then shake for 1 h in Urigal solution (10%).	4	41.18	17.49

n: number m: mean SD: standard deviation

($\mu\text{g/g}$)

Difference in prostatic tissue levels of test drug in each group (T-test)

	A n=3 m=53.5 SD=18.99	B n=3 m=63.53 SD=37.79	C n=2 m=15.5 SD=4.67	D n=4 m=25.68 SD=5.55	E n=5 m=27.42 SD=5.89	F n=4 m=41.18 SD=17.49
A		0.411	2.64 P<0.1	2.86 P<0.05	2.98 P<0.025	0.891
B			1.70	2.04 P<0.1	2.21 P<0.1	1.07
C				2.20 P<0.1	2.51 P<0.1	1.93
D					0.453	1.69
E						1.67

n: number m: mean SD: standard deviation

- ① Steeping in Urigal solution (10%) significance \pm
 ② Shaking significance \pm
 ③ Cutting in pieces significance \pm

前立腺組織内濃度は $200.30 \pm 161.30 \mu\text{g/g}$ から $103.66 \pm 56.42 \mu\text{g/g}$ へと約 50% の濃度低下を示したが、その程度は ABPC に比して少なかった。

A~F 群の前立腺組織内濃度は B 群と D 群、B 群と F 群において 0.1 の危険率で有意差を認めただのみで、A-C 群間、B-C 群間の前立腺組織内濃度に有意差を認めず、10% ウリガール液® に浸す操作は濃度に影響を与えなかった。C-D 群間、E-F 群間の前

立腺組織内濃度にも有意差はなく、震盪操作は濃度に影響を与えなかった。C-E 群間、D-F 群間の前立腺組織内濃度でも同様に有意差はなく細切操作は濃度に影響を与えなかった。

iii. CPFY 投与群

Table 4 に示すように、A~F 群の CPFY 投与後の前立腺組織内濃度は B 群の $109.52 \pm 67.12 \mu\text{g/g}$ を最高に D 群の $46.37 \pm 15.31 \mu\text{g/g}$ まで DKB と同

Table 6. Prostatic tissue levels of cefoperazone after administration in each group (A~F)

Group	Method (prostatic tissue)	n	m	SD
A	Immediately frozen after operation.	4	258.50	49.30
B	Still state for 1 h at room temperature and then frozen.	4	386.00	169.52
C	Still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	4	115.58	31.57
D	Shaken for 1 h in Urigal solution (10%).	4	139.45	62.59
E	Cut in pieces and then still state in Urigal solution (10%) for 1 h.	3	44.13	6.48
F	Cut in pieces and then shake for 1 h in Urigal solution (10%).	4	36.00	11.80

n: number m: mean SD: standard deviation

($\mu\text{g/g}$)

Difference in prostatic tissue levels of test drug in each group (T-test)

	A n=4 m=258.50 SD=49.30	B n=4 m=386.00 SD=169.52	C n=4 m=115.58 SD=31.57	D n=4 m=139.45 SD=62.59	E n=3 m=44.13 SD=6.48	F n=4 m=36.00 SD=11.80
A		1.44	4.88 P<0.005	2.99 P<0.025	7.31 P<0.005	8.78 P<0.005
B			3.14 P<0.025	2.73 P<0.05	3.41 P<0.025	4.12 P<0.01
C				0.681	3.77 P<0.025	4.72 P<0.005
D					2.57 P<0.05	3.25 P<0.025
E						1.06

n: number m: mean SD: standard deviation

- ① Steeping in Urigal solution (10%) significance +
 ② Shaking significance -
 ③ Cutting in pieces significance +

様に約50%の濃度低下を示したが、A-C群間、B-C群間の前立腺組織内濃度に有意差を認めず、10%ウリガール液®に浸す操作は濃度に影響を与えなかった。C-D群間、E-F群間の前立腺組織内濃度にも有意差はなく、震盪操作は濃度に影響を与えなかった。C-E群間、D-F群間の前立腺組織内濃度でも同様に有意差はなく細切操作は濃度に影響を与えなかった。

iv. MINO投与群

Table 5に示すように、A~F群のMINO投与後の前立腺組織内濃度はB群の $63.53 \pm 37.79 \mu\text{g/g}$ からC群の $15.5 \pm 4.67 \mu\text{g/g}$ までの濃度変化をきたした。各群の前立腺組織内濃度の変化は、A-C群間の前立腺組織内濃度で0.1の危険率で濃度低下が見られたが、B-C群間の前立腺組織内濃度に有意差を認めず、10%ウリガール液®に浸す操作が前立腺組織内

Table 7. Designs for prostatic tissue penetration of antimicrobial agents

	ABPC	DKB	MINO	CPFX	CPZ
pKa	2.5	No data	2.8, 5.0 7.8, 9.5	6.1, 8.3	2.3
Water solubility	easily soluble	easily soluble	slightly soluble	insoluble	soluble
pH	8.0~10.0	5.5~7.5	2.0~3.5	3.9~4.5	4.5~6.5
Protein binding	18%	6.3~13.9%	65~99%	35~45%	86.8%

(excerpt from interview forms composed by some pharmaceutical companies)

ABPC: ampicillin, DKB: dibekacin, MINO: minocycline, CPFX: ciprofloxacin, CPZ: cefoperazone

濃度に影響を及ぼすか判明しなかった。C-D群間の前立腺組織内濃度でも0.1の危険率で濃度低下が見られたが、E-F群間の前立腺組織内濃度に有意差はなく、震盪操作は濃度に影響を与えるか判明しなかった。また、C-E群間の前立腺組織内濃度にも0.1以下の危険率で有意に濃度低下が見られたが、D-F群間の前立腺組織内濃度に有意差はなく細切操作も濃度に影響を与えるか判明しなかった。

IV. 考 察

現在、抗菌薬の前立腺組織内濃度は前立腺液¹⁾または手術によって得た組織について測定されているが、その各々の検体にはいくつかの問題点が考えられる。前立腺液では、前立腺の腺腔内分泌液を非生理的に圧出しており、また、前立腺組織内抗菌薬濃度を測定するに充分な量を採取することがなかなか困難である。手術によって得た検体のうち、TURによって得られた検体では1)電気凝固の影響、2)灌流液による洗浄および震盪操作による薬剤の拡散、3)細片化による組織液の漏出などによって前立腺組織内抗菌薬濃度は変化する可能性がある¹¹⁾と報告されている。Openで得られた検体は、その濃度を比較的正確に反映すると考えられ、1981年荒木ら¹⁴⁾、1981年宮田ら¹⁵⁾がopenによって得られた前立腺組織への薬剤移行について報告している。近年、openは患者への苦痛、出血などのためほとんど行われなくなり、代わってTURによる切片について様々な薬剤を用いて前立腺組織内抗菌薬濃度が測定されていることが多い。門脇ら²⁾はcefazolin (CEZ)について、大島ら³⁾はcefmetazole (CMZ)について、福島ら⁵⁾はCPZについて、前立腺組織内濃度を測定し、前立腺/血清濃度比(P/S)が各々20.0~58, 29.1±13.5, 26.1±10.5の値を示したと報告している。また、これらの濃度は臨床分離菌のMICと比較すると、慢性細菌性前立腺

炎に対して有効な濃度であると報告している。池田ら⁶⁾は, ceftizoxime (CZX), CPZ, cefotaxime (CTZ)のP/Sを測定したところ、CZX 43.1, CPZ 14.3, CTZ 42.1とCPZで有意に低いと報告しているが、竹内ら¹¹⁾は, latamoxef (LMOX), CPZ, CTXについて、LMOX 36.2±10.9, CPZ 43.6±14.4, CTX 11.1±4.1であり、CPZ, LMOXがCTXに比して有意に前立腺組織に移行しやすいと池田ら⁶⁾と異なる報告をしている。しかし、福島、池田、竹内ら^{5, 8, 11)}のTURによる前立腺組織切片採取の時間が三者三様で、CPZに関しては、福島らは静注後39~360分、池田らは90~350分の幅で採取している。一方、竹内らは、静注後30分および60分で採取した組織の抗菌薬濃度の平均値を用いている。また、福島ら、竹内らはCPZ 1g/生食20mlをゆっくり静注しているのに対して、池田らは2g/生食100mlを30分間で点滴静注と投与方法が異なっているため、各々の報告者のP/Sを一概に比較はできない。手術によって得られる前立腺組織は、正常前立腺組織ではなく、すべて前立腺肥大症(前立腺癌を含む)であり、腺性優位型、筋性優位型、混合型の組織型による抗菌薬の前立腺組織内移行性の検討がなされている。松浦ら⁹⁾はcephacetrile (CEC)について、池田ら⁶⁾はCZX, CPZについて、宮田ら¹⁵⁾はCPZについて、腺性優位型よりも筋性優位型において有意に高濃度であったと報告している。勝見ら¹⁶⁾はCZXについてopenによって得られた組織で検討したところ、腺性優位型が混合型よりも有意に高濃度であったと報告している。また、福島ら⁵⁾はCPZで、片岡ら⁸⁾はcefmenoxime (CMX)で、竹内ら¹¹⁾はLMOX, CPZ, CTXで検討したが組織型による前立腺への移行性には有意差はないと報告しており、組織型による移行性については結論が得られていないのが現状である。また、前

立腺の大きさと抗菌薬の前立腺組織内移行性に関して、福島ら⁹⁾は CPZ について、池田ら¹⁰⁾は CZX, CPZ, CTX について検討したが相関はないと報告しているが、片岡ら¹¹⁾は CMX について、竹内ら¹²⁾は LMOX について前立腺の大きいものほど移行性は低下すると報告している。円型細胞浸潤の程度と移行性についても、福島ら⁹⁾は CPZ について中野ら¹³⁾は LMOX について浸潤の程度が増加すると移行性も増加すると報告している。

今回、我々が行った実験は TUR の前立腺組織内抗菌薬濃度に関及する影響を解明することである。1985 年、CPZ を用いて行った実験では Table 6 に示すように 10%ウリガール液[®]に浸す操作および細切操作において前立腺組織内濃度の低下が認められたが、今回の実験では ABPC で 10%ウリガール液[®]に浸す操作がその濃度に影響を及ぼした。しかし、DKB, MINO では各操作で軽度の濃度低下は見られるが有意差はなく、CPFX では各操作でまったく濃度低下は認められなかった。これらの各操作による薬剤間の濃度低下の違いに関する文献は報告されていない。

我々は実験操作による前立腺組織内濃度の低下をきたしやすい条件を検討した。10%ウリガール液[®]は 2.7% D-ソルビトール、0.54% マンニトールを含んだ溶液で、薬剤がこの溶液に溶解しなければ、組織からの漏出は考えられず、このため薬剤が水溶性であることが重要な要素であると考えた。ABPC, DKB では溶質 1 g を溶かすのに要する溶媒量が 1 ml 未満と極めて水に溶解しやすく、CPZ でも溶質 1 g を溶かすのに要する溶媒量が 1 ml 以上 10 ml 未満と溶けやすい。これに反して CPFX はまったく水に不溶である。前述の結果と照らし合わせると、ABPC, CPZ は各操作で有意に濃度低下しており、CPFX は各操作でまったく影響を受けていない。このことから薬剤の水溶性の程度が濃度低下に大きく影響を及ぼすと考えられた。

STAMEY ら^{17, 18)}は 1) 脂溶性であること、2) 塩基性であること、3) 高い解離定数をもつこと、4) 蛋白結合能が低いことなどが抗菌薬の前立腺液への移行を高めると報告しているが、ラットの前立腺はヒトの前立腺と異なり細切操作によって前立腺液が漏出しやすく、前立腺液への移行しやすい薬剤は濃度低下をきたしやすいと考えられ、今回用いた薬剤 ABPC, DKB, MINO, CPFX, CPZ を STAMEY らの条件に照らし合わせて見ると、Table 7 (各製薬会社のインタビューフォームより抜粋) に示すように、MINO, CPFX を除く ABPC, DKB, CPZ は水溶性であり、pH に関して

は ABPC のみが塩基性で他剤はすべて酸性であった。蛋白結合率は、CPZ の 86.8% を除いて比較的低い結合率であり、特に、DKB 6.3 ~ 13.9%, ABPC 18% と低値を示している。解離定数に関しては CPFX および MINO は CPZ, ABPC に比して比較的高い解離定数を示している。以上のように STAMEY らの条件をすべて満たす薬剤はなく、比較的合致している薬剤は CPFX と思われる。今回の実験結果では、CPFX は他臓器同様、血清濃度の約 4 倍以上の前立腺組織内濃度を示し、他薬剤より前立腺移行の高いことがうかがえるが、これが前立腺液への移行を反映するものか不明である。実際、人間の前立腺組織を用いて LMOX, CPZ, CTX を投与し検討した竹内ら¹²⁾は前立腺組織内への薬剤の移行は STAMEY らの条件に依らず、同様の薬剤の前立腺液中濃度を測定した鈴木ら¹⁴⁾の報告と比較して非常に高い組織内濃度が得られたと報告している。また、宮田ら¹⁵⁾も、STAMEY らの条件に反するため前立腺液への移行は低いと考えられている CPZ も血清濃度にやや遅れて 60 分後にピークを示し、十分な臨床効果を得られる濃度まで上昇すると報告している。また、溶媒としての 10%ウリガール液[®]が溶質である薬剤の活性を低下させる可能性も考えられた。Table 7 に示したように各薬剤には、安定 pH 域があり、その pH 域以外では薬剤活性は低下する。溶媒としてのウリガール液[®]は pH 4.5 ~ 6.5 で、この pH 域から逸脱することにより薬剤活性を低下させてしまう薬剤は安定 pH 域 8.0 ~ 10.0 の ABPC と安定 pH 域 2.0 ~ 3.5 の MINO である。実験結果では、ABPC は各操作より著明な濃度低下をきたしたが、MINO は約 50% の濃度低下しかきたさなかった。MINO は水に対してやや不溶であるため、その濃度低下が少ないと考えると、ABPC, MINO の濃度低下は、ABPC では水溶性であるということにより相加相乗作用で著明な濃度低下をきたしたと考えられる。しかし、CPZ では安定 pH 域が 4.5 ~ 6.5 と溶媒である 10%ウリガール液[®]の pH 域と同一であり、薬剤活性の低下は考えられないにもかかわらず、ABPC と同程度の濃度低下をきたしている。CPZ の濃度低下は主に 10%ウリガール液[®]に浸す操作、震盪操作、細切操作による濃度低下と考えられる。臨床において TUR で得られた前立腺組織を用いて抗菌薬の濃度測定を行なっているが、抗菌薬の種類によっては手術操作、溶媒等の条件により前立腺組織内濃度の変化をきたす可能性があり、充分に、各々の薬剤の特性を考慮に入れる必要があると考えられた。

V. 結 語

1. 実験操作による前立腺組織内抗菌薬濃度の影響

① CPZ では10%ウリガール液に浸す、細切の各々の操作で前立腺組織内濃度は有意に低下した。

② ABPC では10%ウリガール液に浸す操作で濃度は有意に低下したが震盪、細切操作では低下しなかった。

③ DKB, MINO, CPFY では各々の操作で濃度は低下しなかった。

2. 使用薬剤の安定 pH 域や水溶性あるいは不溶性などの薬剤側の特性により、前立腺組織内抗菌薬濃度は大きく変化し、手術操作によって、その変化は増幅されると考えられた。

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師、河村信夫教授、岡田敬司助教授に深謝の意を表します。また、御協力を頂いた教室員諸兄、明治製薬・薬品開発研究所の新開祥彦氏に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第35回日本化学療法学会(昭和62年5月)において発表した。

文 献

- 1) 鈴木恵三, 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 玉井秀亀: ヒト前立腺液への抗菌剤移行の検討—第五群 CEPs の5剤について—。Chemotherapy 29: 345 ~ 346, 1981
- 2) 門脇照雄, 秋山隆弘, 八竹直, 栗田孝: Cefazolin (CEZ) の前立腺組織への移行について。西日泌尿 39: 744 ~ 747, 1977
- 3) 松浦治, 小野佳成, 竹内宣久, 大島伸一: セファトリンの前立腺臓器内濃度の検討。日泌尿会誌 72: 1511, 1981
- 4) 大島伸一, 小野佳成, 絹川常郎, 松浦治: Cefmetazole の前立腺組織内移行について。西日泌尿 45: 915 ~ 919, 1982
- 5) 福島修司, 三浦猛, 近藤猪一郎, 藤井浩, 広川信, 岩崎皓, 石塚栄一, 北島直登: Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織内への移行。泌尿紀要 29: 87 ~ 93, 1983
- 6) 中野修道, 伊勢和久, 清水文人: Latamoxef (LMOX) の前立腺組織内移行の検討。西日泌尿 46: 23 ~ 26, 1984

- 7) 藤田公生, 藤田弘子, 藤井一彦, 増田宏昭, 牛山知巳, 田島 惇, 阿曾佳郎: Cefotaxime の前立腺組織内濃度についての検討。Japanese Journal of Antibiotics 36: 1465 ~ 1468, 1983
- 8) 池田滋, 石橋晃, 小柴健: Ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討。泌尿紀要 30: 1135 ~ 1142, 1984
- 9) 片岡喜代徳, 金子茂男, 栗田孝: Cefmenoxime (CMX) の前立腺組織内移行に関する検討。泌尿紀要 31: 273 ~ 279, 1985
- 10) 高尾雅也, 松崎章二, 青 輝昭, 長倉和彦, 藤岡俊夫, 轟 亮, 中村 宏, 早川正道: Latamoxef sodium (LMOX) の前立腺組織内濃度。泌尿紀要 31: 539 ~ 543, 1985
- 11) 竹内宣久, 絹川常郎, 松浦治, 服部良平, 長谷川 純一郎, 大島伸一, 小野佳成: Latamoxef (LMOX), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX) の前立腺移行についての検討。泌尿紀要 31: 1831 ~ 1841, 1986
- 12) 安本亮二, 小早川等, 浅川正純: エノキサシンの前立腺組織移行について。泌尿紀要 32: 1471 ~ 1473, 1986
- 13) 川嶋敏文, 宮北英司, 岡田敬司, 河村信夫, 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 32: 1657 ~ 1660, 1985
- 14) 荒木博孝, 前川幹雄, 三品輝男, 内田 睦, 渡辺 洸, 海法裕男: Ceftizoxime (CZX) の血清および前立腺組織内への移行について。泌尿紀要 27: 149 ~ 155, 1981
- 15) 宮田和豊, 荒木 徹, 松村陽右, 石戸則孝, 棚橋豊子, 高本 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
- 16) 勝見哲郎, 村山和夫: CZX の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討。泌尿紀要 30: 259 ~ 264, 1984
- 17) 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
- 18) WINNINGHAM D G, NEMOY N J, STAMEY T A: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. Nature 219: 139 ~ 143, 1968

INFLUENCE OF TRANSURETHRAL OPERATION ON CONCENTRATION OF ANTIMICROBIAL AGENT IN PROSTATIC TISSUE

TOSHIFUMI KAWASHIMA

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University, Isehara, Kanagawa, Japan
(Director : Prof. N. KAWAMURA)

Changes of concentration of antimicrobial agent in prostatic tissue by transurethral operation have not been studied extensively. In 1985, we measured the concentration of cefoperazone in rat prostatic tissues which were steeped in irrigation fluid, cut in pieces and shaken as a model of TUR-simulation, and reported that steeping in irrigation fluid and cutting in pieces reduced the concentration of antimicrobial agent. I have now studied the difference in prostatic tissue level of ampicillin, dibekacin, minocycline and ciprofloxacin. The concentration of antimicrobial agents in prostatic tissue was influenced by the characteristics of the drug tested, namely, pH and water solubility, and this influence was increased by the transurethral operation.