

化学療法剤の前立腺組織内移行に関する研究

—経尿道切除術による組織採取法の検討—

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

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TRANSFERENCE OF ANTIBIOTICS INTO PROSTATIC
TISSUES: SAMPLING METHOD BY TRANSURETHRAL
RESECTION FOR THE MEASUREMENT OF CONCENTRATION
OF ANTIBIOTICS IN THE PROSTATIC TISSUESNoboru TAKASAKI, Seikei RA, Sigeki OKADA,
Toshihiko SAKAKIBARA, Hirokazu TONAMI,
Yoshiyuki KITAGAWA and Sigeru MIYAZAKI
From the Department of Urology, Osaka Medical School
(Director: Prof. S. Miyazaki)

The transeference of two antibiotics, i.e. cefmetazole (CMZ) and fosfomycin (FOM), into prostatic tissues was examined. Prostatic tissue samples were obtained from patients with benign prostatic hyperplasia while undergoing open prostatectomy or transurethral resection of the prostate (TUR-P). 2 g of CMZ or 4 g of FOM was intravenously administered within about 10 minutes starting 1 hour before the removal or resection of the prostate, and blood samples were collected at the end of the administration and during surgery. In TUR-P, resected prostatic tissues were washed with the TUR perfusate and the antibiotic in the tissue was presumed to be released into the perfusate. The following preliminary experiments were, therefore, carried out.

The removed prostate was divided into three segments, i.e. urethral region, central region and capsular region, and the CMZ or FOM level in each tissue was measured. The remaining tissues were cut into small pieces for immersion in the TUR perfusate for 10–90 minutes. The tissue fragments were removed every 10 minutes to measure the tissue concentration of CMZ or FOM. The concentration of CMZ or FOM in the prostatic tissues did not vary among the three regions, however it markedly decreased with increase in the period of immersion. This suggested that the concentration of these agents into the prostatic tissues was represented by the concentration in the tissues near the urethra obtained immediately after the start of TUR-P.

The mean serum concentration(s) and tissue concentration(p) of CMZ during open prostatectomy were 116.6 ± 37.7 ug/ml and 23.5 ± 8.7 ug/g, respectively, with a p/s ratio of 0.218 ± 0.094 , while those of FOM were 152.4 ± 29.9 ug/ml and 68.6 ± 28.3 ug/g, respectively, with a p/s ratio of 0.442 ± 0.077 . The mean serum and tissue concentration of CMZ during TUR-P were 105.0 ± 34.2 ug/ml

* 現：獨協医科大学

and 21.5 ± 8.8 ug/g, respectively, with a p/s ratio of 0.222 ± 0.111 , while those of FOM were 149.8 ± 41.5 ug/ml and 41.2 ± 18.6 ug/g, respectively, with a p/s ratio 0.291 ± 0.133 .

Key words: Prostatic tissue concentration, Open prostatectomy, Transurethral resection

緒 言

一般に化学療法剤の前立腺組織内への移行性は低く、特に前立腺液への移行性は低いといわれている。しかし、臨床的に前立腺炎の治療に際して化学療法剤が著効を示すこともしばしばある。感染症に対して化学療法剤を選択する場合、その抗菌力とともに生体内各組織への移行の程度は重要な要因の一つである。化学療法剤の前立腺組織内移行を検討するに際しては、前立腺肥大症を対象とすることが多く、前立腺摘除術 (Open surgery) か経尿道前立腺切除術 (TUR-P) によって組織を採取するが、TUR-P によって得られた組織は術中の灌流液や切除電流の影響などによって組織内濃度は実際の値よりも低くなると考えられる。近年、前立腺肥大症に対する手術術式は Open surgery よりも TUR-P のほうが多くなってきている。そのため、われわれは Cefmetazole (CMZ) と Fosfomycin (FOM) を用いて、TUR-P による組織採取法について検討し、またこれらの薬剤の前立腺組織内移行性並び細菌性前立腺炎に対する効果についても検討した。

対象並びに方法

対象：大阪医科大学泌尿器科及び関連施設において手術療法を行なった前立腺肥大症患者50例を対象とした。その内訳は、Open surgery 11例 (CMZ 投与6例, FOM 投与5例), TUR-P 39例 (CMZ 投与15例, FOM 投与24例) である。

方法：術前48時間以内は化学療法剤の投与を行わず、CMZ 2g 又は FOM 4g を約10分間で点滴静注し、静注終了60分後に前立腺組織を採取し、同時に CMZ 又は FOM 測定のため採血を行なった。検体は採取後直ちに冷凍し -20°C にて凍結保存し、1週間以内に CMZ 又は FOM の濃度を測定した。試験菌としては、CMZ については *Micrococcus luteus* ATCC 9341, FOM については *Proteus sp.* MB 838 を用い、薄層ディスク法で濃度を測定した。

Open surgery により摘出された前立腺は、その一部を化学療法剤の部位別濃度を調べるため Fig. 1 に示すごとく尿道測、中央部、被膜側に分割して濃度測定を行なった。残りの組織は、前立腺組織内化学療法

剤の TUR 灌流液内への流出を調べるため、TUR による切除片とほぼ同じ大きさに細断して、その組織片を TUR 灌流液に10分、20分、30分、60分及び90分間浸漬して CMZ 又は FOM の濃度を測定した。

また、TUR-P を施行した症例については、手術開始直後に採取した切除片について CMZ 又は FOM の濃度測定を行なった。

結 果

1. 前立腺組織内化学療法剤の TUR 灌流液中への流出について

Open surgery によって摘出された前立腺を前述のごとく細断して TUR 灌流液中に浸漬し、経時的に (10, 20, 30, 60, 90分) 取り出し、浸漬時間と組織内濃度との関係について調べた。Fig. 2 は各薬剤の前立腺摘出直後の組織内濃度を100%として、一定時間組織片を浸漬した後の各薬剤の前立腺組織内残存率を示したものである。TUR 灌流液浸漬10分後には組織内 CMZ 残存率は $60.0 \pm 11.2\%$ に、また FOM 残存率は $64.0 \pm 3.5\%$ に低下し、更に浸漬時間が長くなるにつれて次第に低下し、浸漬90分後には CMZ 残存率は $20.5 \pm 9.0\%$ に、FOM 残存率は $21.1 \pm 7.0\%$ にまで低下した。したがって、TUR によって

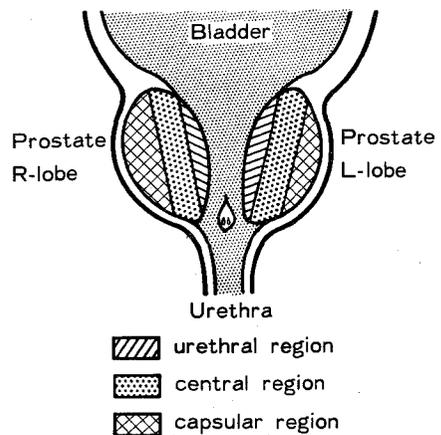


Fig. 1. The prostate obtained by open prostatectomy was divided into 3 segments (urethral, central and capsular) and the CMZ or FOM level in each segment was measured

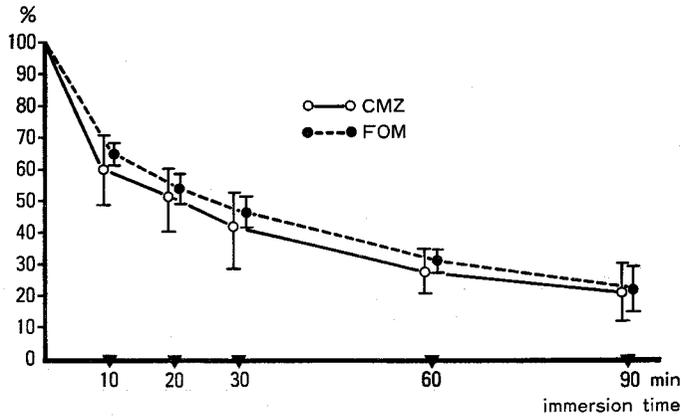


Fig. 2. The CMZ and FOM level in the tissues immediately after the removal was defined as 100%. These levels were rapidly reduced to 60% and 64% after 10 min. of immersion. Thereafter, they gradually decreased and reached 20% and 21% at 90 min. of immersion.

Table 1. Serum and prostatic tissue levels of CMZ in cases in which prostates had been extirpated by open prostatectomy 1 hour after intravenous administration of 2 g of CMZ.

Case No.	Concentration of CMZ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)						
	Serum	Prostate R-lobe			Prostate L-lobe		
		C	Cent.	U	U	Cent.	C
1	158.0	19.1	37.4	30.4	27.8	17.2	19.5
2	131.0	23.3	23.3	21.9	32.4	23.5	21.6
3	98.2	11.9	13.5	26.4	23.0	16.2	14.2
4	77.9	13.1	14.8	18.2	18.2	11.8	16.6
5	76.2	25.6	16.0	33.6	34.7	20.3	37.6
6	158.0	24.3	—	35.2	47.5	—	29.1
mean		19.6 \pm 5.9	21.0 \pm 10.0	27.6 \pm 6.7	30.6 \pm 10.3	17.8 \pm 4.4	23.1 \pm 8.8
\pm S.D.	116.6 \pm 37.7	22.8 \pm 8.0		24.2 \pm 9.5			
		C : 21.3 \pm 7.0		Cent : 19.4 \pm 7.1		U : 29.1 \pm 8.0	
mean \pm S.D.		23.5 \pm 8.7					
(P/S ratio %)		(21.8 \pm 9.4)					

C : Capsular region
 Cent. : Central region
 U : Urethral region
 P/S ratio : Prostate/Serum ratio

採取された組織片を用いて薬剤の組織内濃度を知るためには、採取した組織片と TUR 灌流液との接触時間ができるだけ短い検体であることが必要であり、TUR-P 開始直後に採取した組織片を使用する必要はある。

2. 前立腺の部位による化学療法剤の組織内濃度について

前立腺の各部位について化学療法剤の濃度を測定し、尿道側前立腺の組織内濃度が前立腺全体の組織内濃度を反映するか否かについて検討した。Table 1 は

CMZ 2 g 静注 1 時間後に摘出した前立腺について、各部位の CMZ の濃度を示したものであり、Table 2 は FOM 4 g 静注 1 時間後に摘出した前立腺の各部位の FOM の濃度を示したものである。

CMZ 濃度についてみると、尿道側 29.1 \pm 8.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、中央部 19.4 \pm 7.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、被膜側 21.3 \pm 7.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ であって、その平均値は 23.5 \pm 8.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、血清中濃度に対する前立腺組織内濃度の比は 21.8 \pm 9.4 % であった。

FOM 濃度についてみると、尿道側 76.3 \pm 27.9 $\mu\text{g}/\text{g}$

Table 2. Serum and prostatic tissue levels of FOM in cases in which prostates had been extirpated by open prostatectomy 1 hour after intravenous administration of 4 g of FOM.

Case No.	Concentration of FOM ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)						
	Serum	Prostate R-lobe			Prostate L-lobe		
		C	Cent.	U	U	Cent.	C
1	152.6	65.4	58.9	90.5	64.8	77.0	93.0
2	145.0	53.1	44.3	59.3	56.6	43.7	41.9
3	206.2	99.6	93.7	113.3	139.5	118.4	133.3
4	114.6	38.9	44.5	59.6	46.3	43.8	37.3
5	143.4	66.4	45.1	69.5	63.1	43.8	54.0
mean \pm S.D.	152.4 \pm 29.9	64.7 \pm 20.1	57.3 \pm 19.0	78.4 \pm 20.8	74.1 \pm 33.4	65.3 \pm 29.5	71.9 \pm 36.4
		66.8 \pm 21.8			70.4 \pm 33.4		
		C : 67.4 \pm 29.8 , Cent. : 61.3 \pm 25.1 , U : 76.3 \pm 27.9					
	mean \pm S.D. (P/S ratio %)	68.6 \pm 28.3 (44.2 \pm 7.7)					

C : Capsular region
 Cent. : Central region
 U : Urethral region
 P/S ratio : Prostate/Serum ratio

Table 3. Serum and prostatic tissue levels of CMZ in cases in which prostates had been resected by transurethral method 1 hour after intravenous administration of 2 g of CMZ.

Case No.	Concentration of CMZ ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)				Prostate/Serum ratio (%)	
	Serum	Prostate		R-lobe	L-lobe	
		R-lobe	L-lobe			
1	96.9	17.0	18.0	17.5	18.6	
2	122.0	55.0	19.2	45.1	15.7	
3	124.0	20.6	17.7	16.6	14.3	
4	64.6	29.8	7.96	46.1	12.3	
5	139.0	25.0	28.3	18.0	20.4	
6	104.0	19.4	21.8	18.7	21.0	
7	92.7	13.6	11.4	14.7	12.3	
8	74.0	20.4	13.3	27.6	18.0	
9	120.0	23.6	21.7	19.7	18.1	
10	130.0	25.5	40.0	19.7	30.8	
11	86.5	18.8	18.4	21.7	21.3	
12	80.1	21.4	17.2	26.7	21.5	
13	186.0	21.5	19.7	11.6	10.6	
14	46.8	21.3	24.5	45.5	52.4	
15	108.0	21.3	11.9	19.7	11.0	
mean \pm S.D.	105.0 \pm 34.2	23.6 \pm 9.5	19.4 \pm 7.8	24.6 \pm 11.6	19.9 \pm 10.4	
		21.5 \pm 8.8		22.2 \pm 11.1		

Table 4. Serum and prostatic tissue levels of FOM in cases in which prostates had been resected by transurethral method 1 hour after intravenous administration of 4 g of FOM.

Case No.	Concentration of FOM ($\mu\text{g/ml}$ or g)				Prostate/Serum ratio (%)	
	serum	Prostate		R-lobe	L-lobe	
		R-lobe	L-lobe			
1	177.4	37.3	35.6	21.1	20.1	
2	165.3	49.3	61.1	29.8	37.0	
3	191.0	40.5	29.0	21.2	15.2	
4	137.6	36.6	32.0	26.6	23.3	
5	137.6	48.2	44.9	35.0	32.6	
6	191.3	24.1	22.0	12.6	11.5	
7	72.7	49.5	43.7	68.1	60.1	
8	180.0	34.1	38.8	18.9	21.6	
9	140.2	57.9	54.2	41.3	38.7	
10	118.4	35.4	44.2	29.9	37.3	
11	203.3	130.0	51.7	63.9	25.4	
12	157.0	32.3	28.8	20.8	18.3	
13	63.8	22.4	20.2	35.1	31.7	
14	174.2	45.9	57.6	26.3	33.1	
15	185.5	47.4	61.8	25.6	33.3	
16	178.7	38.4	29.3	21.5	16.4	
17	114.4	30.1	34.8	26.3	30.4	
18	192.7	30.3	35.8	15.7	18.6	
19	173.0	39.9	43.2	23.1	25.0	
20	117.0	38.4	33.0	32.8	28.2	
21	84.1	21.7	24.7	25.8	29.4	
22	132.0	92.4	51.0	70.0	38.6	
23	106.0	23.9	28.7	22.5	27.1	
24	202.0	39.0	24.9	19.3	12.3	
mean		43.5 \pm 23.5	38.8 \pm 12.5	30.6 \pm 15.6	27.7 \pm 10.8	
\pm S.D.	149.8 \pm 41.5	41.2 \pm 18.6		29.1 \pm 13.3		

g, 中央部 $61.3 \pm 25.1 \mu\text{g/g}$, 被膜側 $67.4 \pm 29.8 \mu\text{g/g}$ であって, その平均値は $68.6 \pm 28.3 \mu\text{g/g}$ であり, 血清中濃度に対する前立腺組織内濃度の比は $44.2 \pm 7.7\%$ であった.

以上のように, CMZ 及び FOM とともに尿道側がやや高い傾向がみられたが, 3 者間に有意差は認められなかった. また左右両葉についても比較したが, CMZ 濃度は左葉 $24.2 \pm 9.5 \mu\text{g/g}$, 右葉 $22.8 \pm 8.0 \mu\text{g/g}$ であり, FOM 濃度は左葉 $70.4 \pm 33.4 \mu\text{g/g}$, 右葉 $66.8 \pm 21.8 \mu\text{g/g}$ であって, 左右両葉の間に有意差は認められなかった. 以上から, TUR によって採取した切片を用いて, 化学療法剤の前立腺への移行性を判定するについては, 尿道側の組織を用いてもさしつかえないものと思われた.

3. TUR-P によって採取した前立腺組織内化学療法剤の濃度について

TUR-P によって切除開始直後に採取した尿道側前立腺の組織について, CMZ 2 g 及び FOM 4 g 投

与 1 時間後のそれぞれの薬剤の濃度を測定した. Table 3 は CMZ について示したもので, 組織内濃度は平均 $21.5 \pm 8.8 \mu\text{g/g}$, 血清中濃度は平均 $105.0 \pm 34.2 \mu\text{g/ml}$ であり, 血清中濃度に対する組織内濃度の比は平均 $22.2 \pm 11.1\%$ であった. Table 4 は FOM について示したもので, 組織内濃度は平均 $41.2 \pm 18.6 \mu\text{g/g}$, 血清中濃度は平均 $149.8 \pm 41.5 \mu\text{g/ml}$ であり, 血清中濃度に対する組織内濃度の比は平均 $29.1 \pm 13.3\%$ であった.

考 察

一般に化学療法剤は前立腺液への移行性が悪いとされている. Winningham 及び Stamey¹⁻³⁾ は, 化学療法剤が前立腺液に良好に移行するための条件として脂溶性であること, イオン化しやすいこと, 塩基性であること及び血中で蛋白結合率が低いことなどをあげており, erythromycin と oleandomycin は高濃度に移行するが, cephalothin, oxytetracyclin, ampi-

cillin, kanamycin, penicillin G, polymyxin B 及び nalidixic acid はほとんど移行しないと述べている。一方、炎症を伴う前立腺組織を培養した際に検出される細菌としては *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* などグラム陰性桿菌が多い。しかし、グラム陰性桿菌に有効な化学療法剤は前立腺液にはほとんど移行せず、また高度に前立腺液に移行する erythromycin, oleandomycin はグラム陰性桿菌には無効である。しかし、臨床上前立腺炎の治療に際して、前立腺液への移行が不十分であるとされる化学療法剤を用いても著効を示すことがある。Armstrong⁴⁾は prostatovesiculitis の存在下では薬剤の膜透過性が変化して前立腺液への薬剤の分泌が増加すると述べ、Blacklock⁵⁾も前立腺に炎症が存在する場合には前立腺液の PH が上昇し、膜の透過性が変化すると述べており、炎症という病的条件下では Winningham, Stamey⁶⁾らという条件に必ずしもあてはまらないのではないと思われる。また、前立腺内で炎症を起こす部位は前立腺小胞の上皮細胞あるいは前立腺液中のみであるとは考え難く、むしろ間質に存在することが多いと考えられる。したがって、炎症の初期あるいは急性期においては、間質では化学療法剤の組織内拡散が亢進しており、実験的に前立腺液への移行が悪いとされる化学療法剤でも臨床的著効を示すことがあるものと考えられる。

片山は⁶⁾炎症が間質に波及している場合には、前立腺液中への移行の難易のみから薬剤の効果を推定することには疑問があると述べている。前立腺炎が主として間質に存在するとすれば、化学療法剤の前立腺液中への移行性を調べるよりも、前立腺組織内への移行性について検討することが重要であると考えられる。

前立腺組織の採取法としては、Open surgery と TUR-P とがあるが、これらの手術によって得られた組織内の化学療法剤の濃度を測定するにあたっては幾つかの問題点がある。TUR-P による方法では切除片の表面が灌流液と接触すること、切除電流に伴う熱が組織に影響を及ぼす可能性があることなどであり、化学療法剤の前立腺組織内濃度が真の値よりも低くなる可能性がある。川嶋ら⁷⁾は TUR-P の前立腺組織内薬剤濃度に及ぼす影響をラットを用いて実験し、前立腺組織内の抗菌剤濃度測定には TUR-P よりも Open surgery によって得られた組織を用いたほうが真の濃度に近い値が得られると述べている。

現在では前立腺に対する手術は Open surgery よりも TUR-P のほうが多く行なわれており、TUR-P による組織片採取によっても真の濃度に近い値が得ら

れるようにする必要がある。その意味においても、著者はまず Open surgery によって得られた前立腺を細断してその組織片を TUR 灌流液中に浸漬し、経時的に組織内の化学療法剤の濃度を測定したが、その結果組織内濃度は10分後には約60%、90分後では約20%にまで低下することがわかった。したがって TUR-P による組織を用いる場合には、切除開始後すみやかに切除片を採取する必要がある。

前立腺組織内薬剤の濃度に関しては、腺腫内濃度よりも外科的被膜に高濃度の分布がみられるという福島らの報告⁸⁾があり、前立腺の部位によって薬剤の濃度が異なる可能性がある。TUR-P によって得られる組織は主に尿道側の前立腺であるため、Open surgery によって得られた前立腺を尿道側、中央部及び被膜側の3つに分けて化学療法剤の組織内濃度を測定した。その結果、尿道側がやや高い値を示す傾向がみられたが、各部位による有意差は認められなかった。

次に、細菌性前立腺炎が存在する場合に、CMZ 及び FOM の有効な前立腺組織内濃度が得られるかどうかを知るために、CMZ 2g 及び FOM 4g 投与60分後の薬剤の組織内濃度とそれぞれの薬剤の MIC とを比較してみた。CMZ の MIC⁹⁾ はグラム陽性球菌に対しては *Staphylococcus* 属では 1.56 µg/ml であり、グラム陰性桿菌に対して *E. coli* では 3.13 µg/ml, *Klebsiella* 属では 0.78 µg/ml, *Proteus* 属では 6.25 µg/ml, *Pseudomonas* 属では >100 µg/ml である。FOM の MIC¹⁰⁾ はグラム陽性球菌に対しては *Staphylococcus* 属では 6.25 µg/ml であり、グラム陰性桿菌に対しては *E. coli* では 6.25 µg/ml, *Klebsiella* 属では 12.5 µg/ml, *Proteus* 属では 6.15 µg/ml, *Pseudomonas* 属では 6.25 µg/ml である。一方、CMZ 2g 投与及び FOM 4g 投与によるそれぞれの薬剤の投与60分後の前立腺組織内濃度は、Open surgery によって得られた組織片では CMZ 23.5±8.7 µg/g, FOM 68.6±28.3 µg/g であり、TUR-P によって得られた組織片では CMZ 21.5±8.8 µg/g, FOM 41.2±18.6 µg/g であった。この結果からみると、CMZ の *Pseudomonas* に対する有効性は期待できないが、その他の菌に対しては十分な細菌発育阻止濃度が得られており、また FOM についても十分な細菌発育阻止濃度が得られていることから、細菌性前立腺炎に対して CMZ 及び FOM は有効な薬剤であると考えられる。

結 語

1. 化学療法剤の前立腺組織内濃度を測定する際

に、組織片を TUR-P によって採取した場合には値が実際よりも低濃度となる可能性がある。したがって、TUR-P 開始直後の組織を採取するのがよいと考えられた。

2. CMZ 2g 静注60分後の前立腺組織内濃度は $21.5 \pm 8.8 \mu\text{g/g}$ であり、その血清中濃度に対する比は $22.2 \pm 11.1\%$ であった。

3. FOM 4g 静注 60 分後の前立腺組織内濃度は $41.2 \pm 18.6 \mu\text{g/g}$ であり、その血清中濃度に対する比は $29.1 \pm 13.3\%$ であった。

本論文の要旨は第14回国際化学療法学会及び第35回日本泌尿器科学会中部連合総会において発表した。

文 献

- 1) Winningham DG, Nemoy NJ and Stamey TA : Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* **219**: 139~143, 1968
- 2) Stamey AT, Meares EM and Winningham DG : Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drug into prostatic fluid. *J Urol* **103**: 187~194, 1970
- 3) Winningham DG and Stamey TA: Diffusion of sulfonamides from plasma into prostatic fluid. *J Urol* **104**: 559~563, 1970
- 4) Armstrong JR, Cook FE and Robinson JR :

Concentration of antibiotics and chemotherapeutic agents in the ejaculum. *J Urol* **100**: 72~76, 1968

- 5) Blacklock NJ and Beavis JP : The response of prostatic fluid pH in inflammation. *Brit J Urol* **46**: 537~542, 1974
- 6) 片山泰印：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) 川嶋敏文・宮北英司・岡田啓司・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 **31**: 1657~1660, 1985
- 8) 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・北島真登：Cefoperazone (GPZ) の前立腺組織内移行—特に組織採取部位の差について—。泌尿紀要 **29**: 87~83, 1983
- 9) 菅原真一・田島政三・五十嵐勇・宇都井幸夫・大屋 哲・中原正城：新セフェマイシン系抗生物質 CS-1170 の抗菌活性。Chemotherapy **26**: 81~98, 1978
- 10) 大槻雅子・西野武志・清水陽子・安村貞美・渡辺純・中沢昭三：新抗生物質 Fosfomycin に関する細菌学的評価。Chemotherapy **23**: 1669~1678, 1975

(1985年11月21日受付)