

DL-8280 の前立腺組織ならびに前立腺液移行

岡山大学医学部泌尿器科学教室（主任：大森弘之教授）

公文 裕 巳・古 川 正 隆

水 野 全 裕・宮 田 和 豊

赤 沢 信 幸・大 森 弘 之

玉野市民病院泌尿器科（主任：片山泰弘部長）

片 山 泰 弘

津山中央病院泌尿器科（主任：赤枝輝明部長）

赤 枝 輝 明

PROSTATIC TISSUE AND FLUID LEVELS OF DL-8280

Hiromi KUMON, Masataka FURUKAWA, Akihiro MIZUNO,
Kazutoyo MIYATA, Nobuyuki AKAZAWA and Hiroyuki OHMORI*From the Department of Urology, Okayama University Medical School**(Director: Prof. H. Ohmori)*

Yasuhiro KATAYAMA

*From the Department of Urology, Tamano Municipal Hospital**(Chief: Y. Katayama)*

Teruaki AKAEDA

*From the Department of Urology, Tsuyama Central Hospital**(Chief: T. Akaeda)*

The concentration of DL-8280, a new pyridone carboxylic acid, in the prostatic tissue and fluid after oral administration to man was studied. The drug was concentrated in the prostate and the concentration was dose-dependent. The ratios of prostatic tissue and fluid levels to serum levels were 1.62–1.79 and 1.65–1.96, respectively.

Key words: DL-8280, Prostatic tissue, Prostatic fluid

緒 言

感染症の治療における化学療法剤の選択にあたって、薬剤の target organ への移行性は、その抗菌力とならんでもっとも重要な問題となる。一般に、前立腺への化学療法剤の移行は必ずしも良好でないと報告され¹⁾、細菌性前立腺炎の治療上の問題点と考えられている。

DL-8280 はオキサジン系の新しい合成抗菌剤であり、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Serratia*,

S. faecalis などの細菌性前立腺炎を含む尿路性器感染症において問題となる病原性細菌に対し強い抗菌力を有し、その作用は殺菌的であることが知られている²⁾。さらに、同系他剤に比較して高い血中濃度が得られ、尿中には未変化体のまま高濃度に排泄されることもあきらかとなっている。

今回、本剤の前立腺移行について、とくに、前立腺組織移行については、その用量依存性を、前立腺液移行については、その経時的变化を中心として検討を加えたので報告する。

Table 1. Case summary and prostatic tissue and serum level of DL-8280 2.5 hr after oral administration

Case No.	Age (yrs)	Dose (mg)	Serum level (mcg/ml)	Prostatic tissue								P/S ^b (R+L/2S)	BUN	Creatinine
				Right lobe				Left lobe						
				Weight (g)	Histo-logy ^a	Tissue level (mcg/g)	P/S ^b	Weight (g)	Histo-logy ^a	Tissue level (mcg/g)	P/S ^b			
1	70	0		48	G	<0.50		36	G	<0.50				
2	63	0		12	M	<0.50		14	M	<0.50				
3	78	100	0.35	19	G	1.40	4.00	14	G	1.45	4.14	4.07	26.3	1.2
4	68	100	0.62	5	M+Ca	1.10	1.77	2	M+Ca	0.95	1.53	1.65	16.5	1.1
5	86	100	1.27	24	M	1.20	0.94	18	M	1.15	0.91	0.93	10.0	1.2
6	74	100	1.16	30	G*	1.60	1.38	15	G+Ca*	1.50	1.29	1.34	14.0	1.2
7	71	100	1.64	3.8	MG*	1.50	0.91	13	MG*	1.60	0.98	0.95	11.2	0.8
8	61	200	2.48	4	MG	4.40	1.77	9	MG	n.s. ^c	-	1.77	29.9	1.9
9	69	200	2.83	30	G*	2.75	0.97	32	G*	n.s.	-	0.97	15.5	1.0
10	72	200	3.31	14	G*	5.65	1.71	12	G*	4.05	1.22	1.47	12.0	1.2
11	76	200	1.93	59.2	MG	3.35	1.74	8.5	MG	4.00	2.07	1.90	17.8	0.83
12	71	200	1.83	10.8	MG	4.10	2.24	8.8	MG	3.15	1.72	1.98	15.8	0.97
13	54	400	4.29	14	MG*	6.05	1.41	15	MG*	n.s.	-	1.41	18.8	1.1
14	65	400	5.63	9.7	G	6.90	1.23	11.1	G	n.s.	-	1.23	24.2	1.7
15	69	400	4.14	18	MG	9.25	2.23	20	MG	9.24	2.23	2.23	29.2	1.8
16	69	400	5.13	10	M	16.30	3.18	6.5	M	10.60	2.07	2.62	8.3	0.7
17	70	400	5.58	46.5	G	6.20	1.11	56.5	G	7.05	1.26	1.18	17.7	0.7

a: G;Grandular-dominant type, M;Myo-dominant type, MG;Myo-glandular type, Ca;Cancer (*;with inflammation)

b: Prostatic tissue level / Serum level

c: n.s.;no sample

対象と方法

1. 前立腺組織移行

1982年10月より1983年6月までの期間に、岡山大学附属病院、玉野市民病院、津山中央病院各泌尿器科に入院した前立腺肥大症手術患者17名を対象としておこなった (Table 1). 年齢は54歳から86歳で平均69.8歳、手術前の臨床検査にてBUNの軽度高値例を4例 (うち3例はクレアチニンの軽度高値例に) 認めた以外は異常を認めなかった. 手術前48時間にはいかなる化学療法剤も使用せず、腺腫摘出2.5時間前にDL-8280を経口的に100 mg, 200 mg, 400 mg おおの5例に単回投与した. 全例に恥骨上式前立腺摘除術を施行し、摘出した前立腺は表面の付着血液を生食ガーゼで拭いたのち、右葉と左葉を別々に検討した. 腺腫中央部を病理組織用切片とし、その両側より組織内濃度測定用ブロックを採取し、薬剤濃度測定まで -20°C に凍結保存した (Fig. 1). また、薬剤の血中濃度測定用としてDL-8280投与前ならびに前立腺摘出時に採血し、血清分離後 -20°C に保存した. なお、17例中2例はDL-8280の投与をおこなわずに上記の操作をおこない、測定のコントロールとした.

2. 前立腺液移行

慢性前立腺炎患者2名、ならびに健常人ボランティア10名を対象とし (Table 2), 1.5時間群4例、2.5

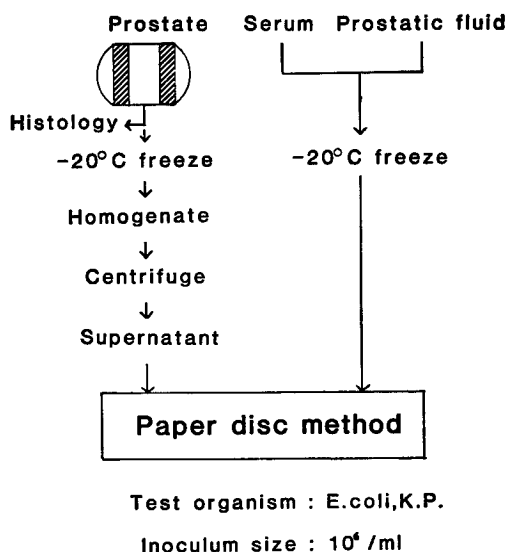


Fig. 1. Assay procedures for tissue and fluid level

時間群5例、4時間群3例に、DL-8280をそれぞれ200 mg 経口投与し、各時間経過後に前立腺マッサージをおこない前立腺液を採取して -20°C に凍結保存した. なお、血中濃度測定のためDL-8280投与前ならびに前立腺マッサージ施行時に採血し、血清分離後 -20°C に保存した.

Table 2. Case summary and prostatic fluid and serum level of DL-8280 after oral administration at a dosage of 200 mg

Case No.	Age (yrs)	Body weight (kg)	Time after administration (hr)	Prostatic fluid level (mcg/ml)	Serum level (mcg/ml)	Pf/S ^b
1 ^a	22	63	1.5	3.16	1.97	1.60
2	21	54	1.5	3.75	2.20	1.70
3	20	61	1.5	7.81	1.89	4.13
4	21	64	1.5	0.42	1.70	0.25
(Mean±S.E.)				3.79±1.32	1.94±0.09	1.92±0.70
5 ^a	26	63	2.5	1.63	1.30	1.25
6	19	59	2.5	5.98	1.58	3.78
7	20	62	2.5	1.01	1.26	0.80
8	21	71	2.5	3.26	0.99	3.29
9	22	65	2.5	0.78	1.12	0.70
(Mean±S.E.)				2.53±0.85	1.25±0.09	1.96±0.58
10	22	73	4.0	0.58	1.09	0.53
11	20	70	4.0	1.99	1.07	1.86
12	19	62	4.0	3.49	1.37	2.55
(Mean±S.E.)				2.02±0.58	1.18±0.08	1.65±0.48

a: All cases are normal volunteers except for Case 1 and 5 with chronic prostatitis

b: Prostatic fluid level / Serum level

薬剤濃度の測定は、*E. coli* Kp を検定菌とする Bioassay 法でおこなった。前立腺組織内濃度は、組織の重量を測定したのち、4 倍量の 0.1 M リン酸緩衝液 (PBS, pH 7.0) を加えてホモジナイズし、3,000 rpm 15 分間遠心した上清を血清ならびに前立腺液と同様に paper disc 法で測定した。測定培地はミューラーヒントン培地 (栄研) を使用し、標準溶液は血清の場合にはコンセーラ (日水)、前立腺組織、前立腺液の場合は 0.1 M PBS を使用し、inoculum size は 10^6 /ml で測定した。

結 果

1. 前立腺組織移行

経口投与 2.5 時間後の前立腺組織内濃度ならびに血清濃度を Fig. 2 に示した。前立腺組織内濃度は 100 mg 投与群 $1.35 \pm 0.07 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E.), 200 mg 群 $3.93 \pm 0.29 \mu\text{g/g}$, 400 mg 群 $8.95 \pm 1.12 \mu\text{g/g}$ であり、良好な前立腺組織移行性を示すとともに、あきらかな用量依存性を認めた。血清濃度との比 (P/S) は、それぞれ 1.79 ± 0.52 , 1.62 ± 0.16 , 1.73 ± 0.26 とほぼ同じ値であり、血中濃度に比例した組織移行性を示

した。右葉と左葉への薬剤の移行性を検討したが、100 mg, 200 mg, 400 mg 各群ともに左右差は認められなかった (Table 3)。

摘出前立腺の組織型を従来通り³⁾、腺性組織の多い腺性優位型 (Glandular-dominant type: G型), 筋性組織が多い筋性優位型 (Myo-dominant type: M型) ならびに筋性腺性組織均等型 (Myo-glandular type: MG 型) に分類して、組織移行との関連性を検討した。個々の症例の組織型は Table 1 に一括した。症例 4 の両葉ならびに症例 6 の左葉に occult cancer の合併を認めたが、ごく一部に限局していたので、それぞれ M 型ならびに G 型として解析した。また、症例 6 以外は左右ともに同様の組織像を呈し、左右で組織型の異なった症例は認めなかったが、右葉と左葉とを別々に取扱い、15 症例 26 腺腫で組織移行との関係を検討した (Fig. 3, 4)。組織内濃度は、100 mg 投与群では G 型 $1.49 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ S.E., $n=4$), MG 型 $1.55 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ ($n=2$), M 型 $1.10 \pm 0.05 \mu\text{g/g}$ ($n=4$) であり、M 型でやや低値の傾向を示した。200 mg 投与群では G 型 4.15 ± 0.69 ($n=3$), MG 型 $3.80 \pm 0.21 \mu\text{g/g}$ ($n=5$) であり、M 型の症例は認めなかった。

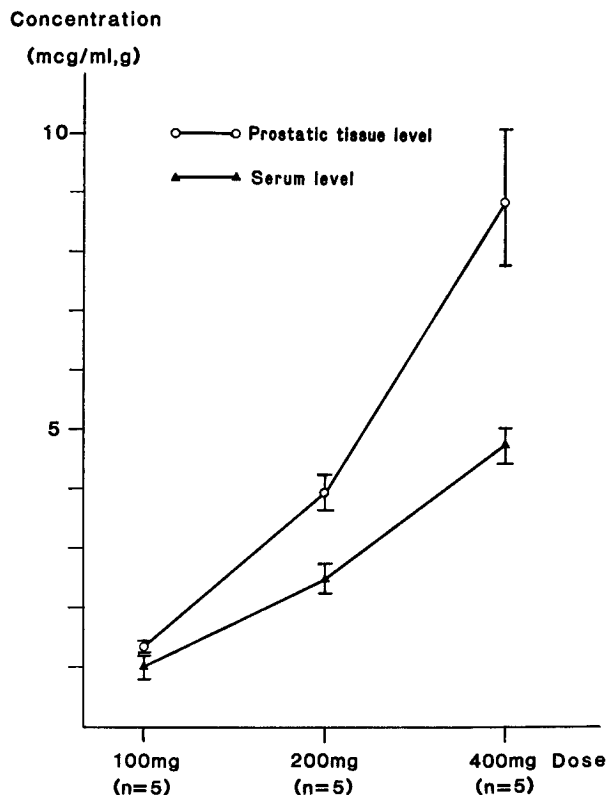


Fig. 2. Prostatic tissue and serum level of DL-8280, assayed at 2.5 hours after oral administration

Table 3. Prostatic tissue levels of DL-8280 in right and left lobes

Dose	Prostatic tissue level		Serum level (mcg/ml)
	Right lobe (mcg/g) (P/S ratio)	Left lobe (mcg/g) (P/S ratio)	
100mg	1.36±0.08 (1.80±0.51)	1.33±0.11 (1.77±0.54)	1.01±0.21
200mg	4.05±0.44 (1.69±0.18)	3.73±0.24 (1.67±0.20)	2.48±0.25
400mg	8.94±1.72 (1.83±0.35)	8.96±0.85 (1.85±0.25)	4.95±0.28

Meant±S.E.

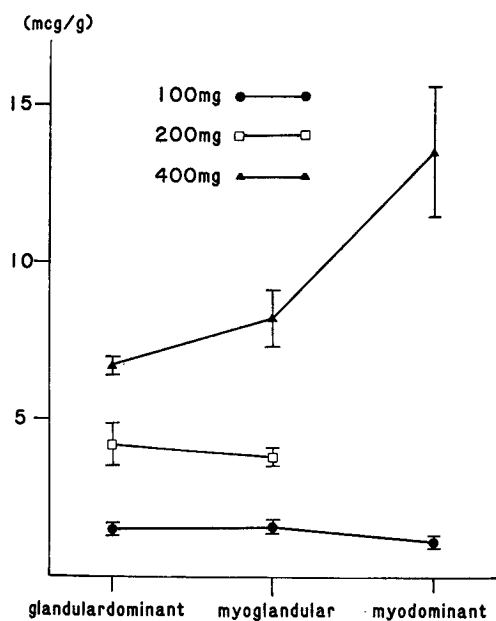


Fig. 3. Relationship between prostatic tissue level and pathologic type

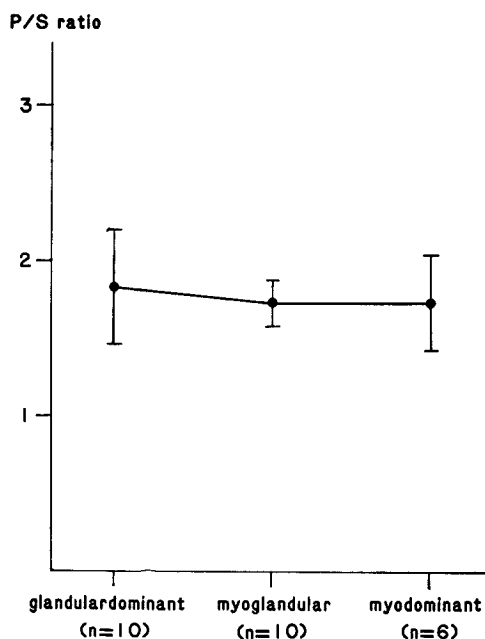


Fig. 4. Relationship between P/S ratio and pathologic type

400 mg 投与群では、G型 $6.72 \pm 0.21 \mu\text{g/g}$ ($n=3$), MG型 $8.18 \pm 0.87 \mu\text{g/g}$ ($n=3$), M型 $13.45 \pm 2.01 \mu\text{g/g}$ ($n=2$)であり、G型で低値、M型で高値を示したが、症例数が少なく有意差は認めなかった。いっぽう、対血清比 (P/S) と組織型との関係では、G型 1.83 ± 0.36 ($n=10$), MG型 1.73 ± 0.15 ($n=10$), M型 1.73 ± 0.31 ($n=6$)で、3型ともに近似した値となり、組織型と本剤の前立腺移行とはとくに相関しないものと考えられた (Fig. 4)。なお、あきらかな炎症所

見を3例、6腺腫に認めたが、症例数が少なく、炎症の有無と組織移行との関連性は判然としなかった。また、摘出腺腫重量と組織移行との間にもとくに相関を認めなかった。

2. 前立腺液内濃度

200 mg 経口投与における前立腺液内濃度の平均値は、1.5時間群 $3.79 \mu\text{g/ml}$, 2.5時間群 $2.53 \mu\text{g/ml}$, 4時間群 $2.02 \mu\text{g/ml}$ であり、組織移行と同様に良好な移行性を示した (Table 2)。前立腺液内濃度の推移

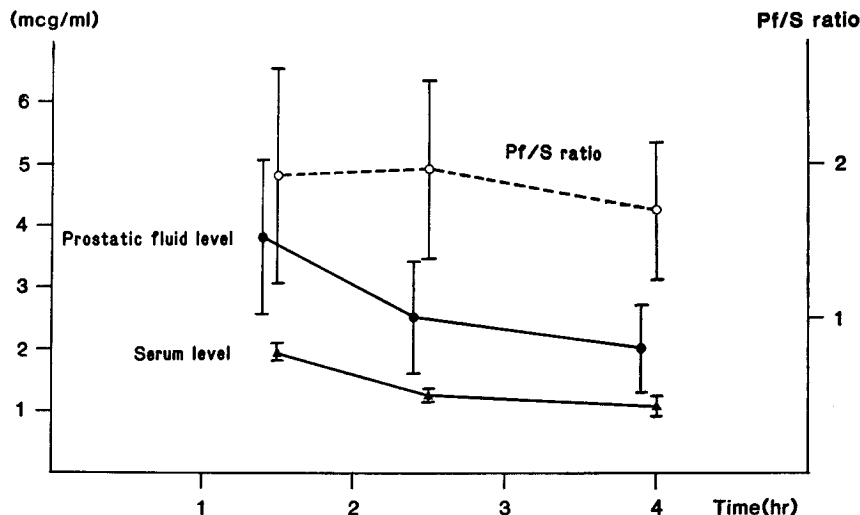


Fig. 5. Prostatic fluid and serum level of DL-8280 and Pf/S ratio after oral administration at a dosage of 200 mg

は、血中濃度の推移とはほぼ相関しており、対血清比 (Pf/S) はそれぞれ 1.92 ± 0.70 , 1.96 ± 0.58 , 1.65 ± 0.48 とほぼ近似した値を示した (Fig. 5). なお、慢性前立腺炎患者2例における Pf/S は 1.60, 1.25 であり、健常人10例の平均値1.95に比較して若干低値であったが有意差は認めなかった。

考 察

前立腺炎は、日常の泌尿器科臨床において比較的高頻度の高い疾患であるが、急性の細菌性前立腺炎を除くとその臨床症状が一定していないだけでなく、その診断法に関しても必ずしも確立されているとはいえない。一般的には、非細菌性前立腺炎の方が、細菌性前立腺炎に比較してはるかに多いと考えられているが¹⁾、両者の鑑別が必ずしも容易でなく、漫然と抗菌性化学療法剤の長期投与がおこなわれている事例も認められる。しかも、Trimethoprim を除くとグラム陰性菌に対して抗菌力を有する化学療法剤の前立腺移行、とくに、前立腺液移行は不良で治療有効濃度に達しづらいと一般的には考えられており^{1,4-6)}、このことが非細菌性前立腺炎を含めた前立腺炎の治療をさらに複雑化している。

Stamey ら^{4,5)}は、犬を用いた実験系より、理想的な前立腺炎治療薬の条件として、脂溶性の塩基で pka が 8.6 以上であること、その抗菌活性が pH 6.6 で最大であり、蛋白結合率が低いことを挙げている。同様に Reeves ら⁶⁾は、犬での実験において Trimethoprim の前立腺液内移行性に関して、Henderson-Has-

selbach の式を用いた理論値 (3.3 : 1) と実験値が一致することを報告した。これらの実験の理論的基盤は、組織液 (pH 7.4) と前立腺液 (pH 6.6) との間における pH gradient に基づく "ion trapping" の現象である。したがって、これらの基礎的検討は、前立腺組織における細胞外液より前立腺腺房上皮の細胞膜を介しての前立腺液への移行に関するものであり、前立腺組織そのものの移行性を意味するものではない。しかもヒト前立腺液の pH は、以前に報告されていたものより、最近では高いと考えられており、Anderson ら⁷⁾によれば正常人で 7.6 ± 0.1 、前立腺炎患者では 8.3 ± 0.1 と報告されている。前立腺液の pH が血漿の pH 7.4 より高い場合には、前述の犬の前立腺液 (pH 6.6) に関する薬剤移行の良否は、ヒトの前立腺液への移行の良否を反映しないこととなる。Anderson ら⁷⁾の報告した前立腺液 pH は若干高すぎるきらいはあるが、少なくとも、前立腺に炎症がある場合には pH は 7.4 を超えており⁸⁾、この場合には前述の理論式からすると、酸性の薬剤で pka が低いものの前立腺液移行が良好となる。さらに、前立腺液移行において non-ionic な拡散だけでなく能動移送の系が存在しないとはいえないし、両性イオン形の薬剤の場合の移行も理論的には不明となる。結局、Stamey ら^{4,5)}のいう理想的薬剤の条件は、あくまでもひとつの目安であり、個々の薬剤についてヒト前立腺液への移行性を検討する必要があるものと考えられる。

DL-8280 は、脂溶性で pka_1 5.74, pka_2 7.90 の解離定数をもつ。 pka_1 はカルボキシル基、 pka_2 はピペ

ラジン4位の窒素の解離にそれぞれ対応する两性イオン形の薬剤と考えられる。蛋白結合率は6.3%と他の同系薬剤より低い値が得られている。したがって、前立腺液移行がよくないとされる Nalidixic acid (pK_a 5.9, 蛋白結合率95%) とはかなり異なり、移行が良好とされる Pipemidic acid⁹⁾ (pK_{a1} 5.57, pK_{a2} 8.71, 蛋白結合率26%) と類似した性状の薬剤といえる。

本剤は、グラム陰性のみならず陽性の好気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有しており、また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すことがあきらかとなっている²⁾。しかも、今回の検討より、前立腺組織への移行は用量依存性であり、100～400 mg の投与量で対血清比 (P/S) は1.62～1.79と良好な組織移行性を示し、200 mg 投与における前立腺液移行においても同様に、対血清比 (Pf/S) 1.65～1.96 と優れた移行性を示し、細菌性前立腺炎の治療薬として多に期待しうる成績であった。Fig. 6, 7 に、代表的な臨床分離株における80% MIC ならびに90% MIC²⁾ (10^6 cfu/ml 接種) と今回検討した前立腺組織ならびに前立腺液内濃度との関係を示した。細菌性前立腺炎の主要原因菌と考えられている *E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae*¹⁾ の90% MIC 値はすべて0.39

$\mu\text{g/ml}$ 以下であり、前立腺組織内濃度との関係からするとほぼ100%に近い臨床効果が得られるものと考えられる。また、*P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *S. marcescens* ならびに陽性菌のなかで唯一前立腺炎の原因菌として問題にされている *S. faecalis*^{1,10)} の80% MIC 値は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下、90% MIC 値は *S. faecalis* を除くと6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下となる。経口投与2.5時間後の前立腺組織内濃度は、200 mg 群 $3.93 \pm 0.29 \mu\text{g/g}$, 400 mg 群 $8.95 \pm 1.12 \mu\text{g/g}$ であり、これらの菌に対しても十分な臨床効果を期待しうる。

いっぽう、200 mg 投与における前立腺液内濃度の経時的推移 (Fig. 5, 7) をみると、2.5時間後では、 $2.53 \pm 0.85 \mu\text{g/ml}$ であり、同時間における前立腺組織内濃度 ($3.93 \pm 0.29 \mu\text{g/g}$) に比較して低値を示している。組織移行を比較する際に、単位液量あたりの濃度 ($\mu\text{g/ml}$) と単位重量あたりの組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) とを同一レベルで取り扱うことにも問題はあがあるが、前立腺液移行検討群での血清濃度は液内濃度と同様に低値であり、対血清比では両者間に差を認めなかった。したがって、前述の濃度差は対象群間の腎機能の差に基づく体内動態の差を主として反映したものと考えられる。200 mg 投与後の前立腺液内濃度の時間的推移

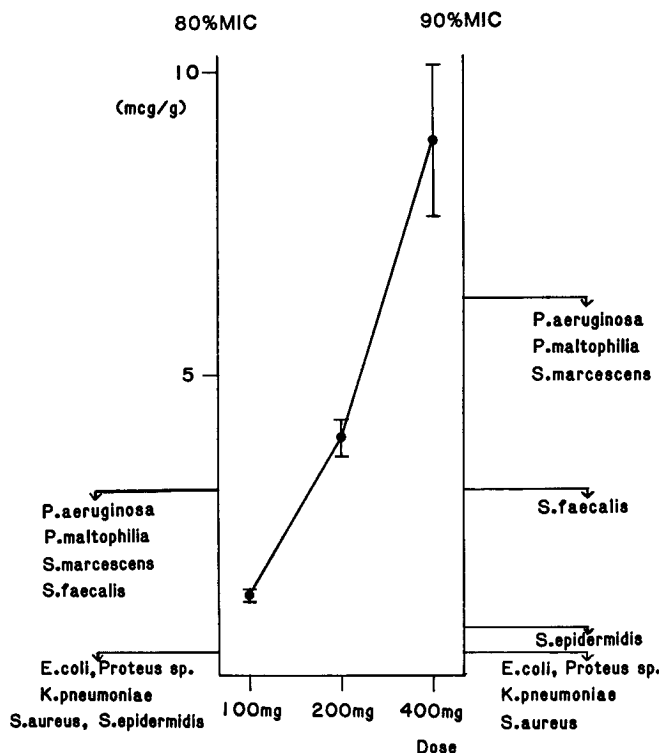


Fig. 6. Relationship between MIC and prostatic level assayed at 2-5 hours after oral administration

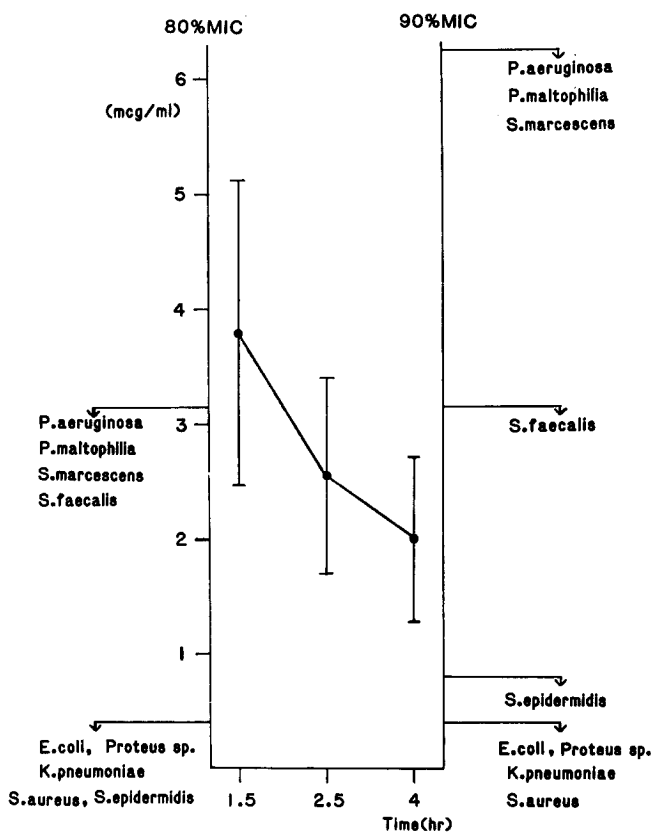


Fig. 7. Relationship between MIC and prostatic fluid level, after oral administration at a dosage of 200mg.

(Fig. 7) からすると、原因菌が *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* の場合には問題はないが、*Pseudomonas*, *Serratia*, *S. faecalis* の場合には、200 mg 投与では有効な前立腺液内濃度の持続時間がやや短いように思える。しかし、これは単回投与の成績であり、通常の連続投与においては前立腺液内濃度はもう少し高いレベルで推移するものと考えられる。本剤 300 mg を 1 日 2 回 7 日間連続投与試験における吸収・排泄の成績²⁾より、本剤の連続投与時における血中濃度のピーク値は、単回投与のそれと比較して 30~60% 上昇することがあきらかとなっている。したがって、前立腺組織ならびに液内濃度は、今回の検討より血中濃度に比例して上昇することから、1 回 200 mg 1 日 2 回の連続投与にて *Pseudomonas*, *Serratia*, *S. faecalis* に対しても十分に臨床効果を期待しうる前立腺内濃度と持続時間が得られるものと考えられる。以上のことより、本剤は細菌性前立腺炎の新しい治療薬として大いに期待される薬剤と言える。

結 語

ビリドンカルボン酸系の新しい経口剤である DL-8280 の前立腺組織ならびに前立腺液移行について検討した。DL-8280 の前立腺組織への移行は用量依存性であり、100~400 mg の投与量で前立腺組織内濃度の対血清比 (P/S) は 1.62~1.79 と良好な移行性を示した。また、200 mg 投与における前立腺液移行において、前立腺液内濃度の対血清比 (Pf/S) は 1.65~1.96 であり、組織移行と近似した値を示した。以上の成績より、本剤は細菌性前立腺炎の新しい治療薬として大いに期待される薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Meares EM: Prostatitis syndromes: New perspectives about old woes. J Urol 123: 141~147, 1980
- 2) 第30回, 日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 名古屋, 1982

- 3) 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
- 4) Winningham DG, Nemoy NJ and Stamey
TA: Diffusion of antibiotics from plasma
into prostatic fluid. Nature 219: 139~143,
1968
- 5) Stamey TA, Meares EM Jr and Winningham
DG: Chronic bacterial prostatitis and the
diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol
103: 187~194, 1970
- 6) Reeves DS and Glilchik M: Secretion of the
antibacterial substance trimethoprim in the
prostatic fluid of dogs. Brit J Urol 42: 66~72,
1970
- 7) Anderson RU and Fair WR: Physical and
clinical determinations of prostatic secre-
tion in benign hyperplasia, prostatitis, and
adenocarcinoma. Invest Urol 14: 137~140,
1976
- 8) Blacklock NJ and Beavis JP: The response
of prostatic fluid pH in inflammation. Br J
Urol 46: 537~542, 1974
- 9) Suzuki K, Nagakubo I, Niimura K and
Naide Y: Diffusion of antibacterial drugs
into human prostatic fluids, In Current
Chemotherapy (Proceedings of the 10th
International Congress of Chemotherapy) 1:
412~415, 1978
- 10) Stamey TA: Urinary infections, 1st, 161~
212, The Williams & Wilkins Co, Baltimore,
1972

(1984年3月13日受付)