

各種抗菌剤の雄性性器内移行に関する基礎的研究

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 石神襄次教授)

片岡 頌 雄

CONCENTRATION OF ANTIMICROBIAL
AGENTS IN MALE GENITAL ORGANS

Nobuo KATAOKA

*From the Department of Urology, Kobe University, School of Medicine**(Director: Prof. J. Ishigami)*

The relationship between the concentrations of various antimicrobial agents in the genital organs of male rats, serum, liver and kidney after oral administration, intramuscular infusion and i.v. infusion were systematically compared and studied. The concentration of Ampicillin in human prostatic tissues after intramuscular infusion was also measured.

The drug concentration in the prostatic tissues after oral administration of nalidixic acid (20 mg/kg) was highest 21.5 $\mu\text{g/g}$ (2-hour value) which was about 4 times the serum level, followed by chloramphenicol, Cefalexin, Ampicillin, piromidic acid and erythromycin.

The concentration of Ampicillin and Cefaloridine in the prostatic tissues after intramuscular infusion was high, but the concentration of Cefazolin, was low after both intramuscular infusion and i.v. infusion.

The drug concentration in the prostatic tissues after i.v. infusion of Cefaloridine, Erythromycin, and Ampicillin was high. The concentration of Erythromycin was high only after i.v. infusion.

The concentration of both Chloramphenicol and Gentamicin in the blood, and in the prostatic tissues were low.

Of the drugs tested, the concentration of Ampicillin in human prostatic tissues was the highest being about 8 $\mu\text{g/g}$ at 60 minutes after intramuscular infusion, which was about 40 % of its concentration in the blood.

The concentrations of antimicrobial agents in the epididymis and testis of the rats were low. Even the relatively high values were only about 10% of the concentration in the blood.

The concentration of nalidixic acid in the prostatic tissues was 4 times as high as that of Piromidic acid.

In summary, the antimicrobial agents showing high concentrations in the prostatic tissues were nalidixic acid by oral administration, Ampicillin and Cefaloridine by intramuscular infusion, and i.v. infusion, which showed relatively high concentrations in the blood. Irrespective of the route of administration, the concentrations of Chloramphenicol and Gentamicin in the male genitals were low.

The drug concentration in the testis was very low irrespective of the chemotherapeutic and administration form. This seems to signify the presence of the so-called blood-testis barrier to protect the important function of spermatogenesis.

Key words: Male genital organs, Antibiotics

緒 言

Fleming によるペニシリンの発見以来、約半世紀ほどの間における抗生剤の開発はいちじるしい。しかし、各種臓器感染症においては薬剤により臓器内移行度が異なり、試験管内の抗菌性に優れた化学療法剤においても臨床的には無効の結果におわることが少なくない。したがって、抗生剤使用に際しその薬剤の血中濃度、尿および胆汁中排泄率、目的臓器内濃度、副作用、投与量および投与方法などを検討しておく必要がある。これらのほとんどは各抗生剤開発の初期の段階ですでに研究されており、臓器内濃度も腎、肝などの主要臓器については詳細に検討され、臨床応用されている。しかし、泌尿器科領域の男性性器系臓器における抗生剤濃度に関しては薬剤別あるいは臓器別におのおの別個に報告されたものが散見されるのみで、各臓器間や薬剤別比較まで系統的に論ぜられたものはきわめて少ない。

著者は雄ラットを使用し数種の抗菌剤について経口、筋注および静注投与時の前立腺、睪丸および副睪丸の組織内濃度を経時的に測定し、血中濃度、腎および肝のそれと比較検討をおこなった。また、ヒトの前立腺への移行についても若干の検討を加え、2～3の知見を得たので報告する。

対象および実験方法

検討を試みた抗生剤および抗菌剤はセファロスポリン系薬剤〔セファロジン (CER)、セファゾリン (CEZ)、セファレキシン (CEX)], アンピシリン (ABPC), エリスロマイシン (EM), ゲンタマイシン (GM), クロラムフェニコール (CP), ナリジク酸 (NA) およびピロミド酸 (PA) である。

1. ラットにおける各種抗菌剤の経口、筋注および静注投与時の各臓器内濃度

体重 300 g 前後のウィスター系雄ラット 4 匹を 1 群とし、上述抗菌剤をおのおの 20 mg/kg (GM のみ 1.6 mg/kg) 投与した。静注および筋注投与群では投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、経口投与群では投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間に脱血死させた。腎、肝、前立腺、睪丸および副睪丸を摘出し、生食にて洗浄後、4 倍量の生食を加えホモジネートし、その上清を検体とし氷室 (−20℃) に 24 時間保存後測定に供した。測定方法は薄層カップ法で摘出時の抗菌剤血中濃度も同時に測定した。検定菌に *B. subtilis* PCI-219 株を使用し、測定限界は 0.1 μg/g であった。

2. ヒト前立腺組織内濃度

前立腺肥大症患者の摘除前立腺腫を対象とし、ABPC 筋注前 (ABPC 無投与群)、筋注後 15 分、30 分、60 分および 120 分の前立腺内抗生剤濃度を測定した。なお、筋注は手術の進行を考慮しておこなわれ、各時期それぞれ 6 症例を 1 群とし、計 30 症例について抗生剤濃度が測定された。用いた摘除前立腺腫はすべて病理組織学的に良性の前立腺肥大症であることが確認されている。

実験成績

1. ラットにおける各種抗菌剤の経口、筋注および静

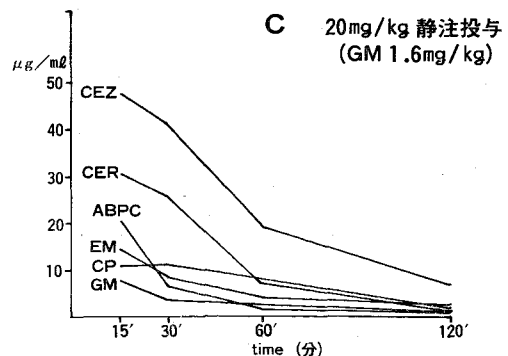
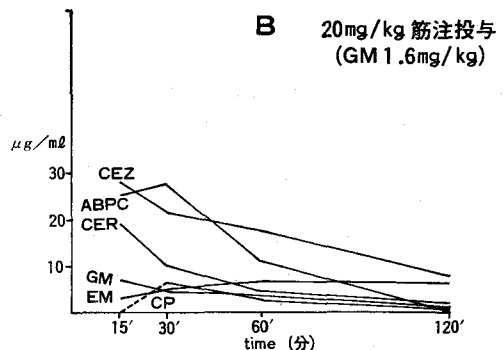
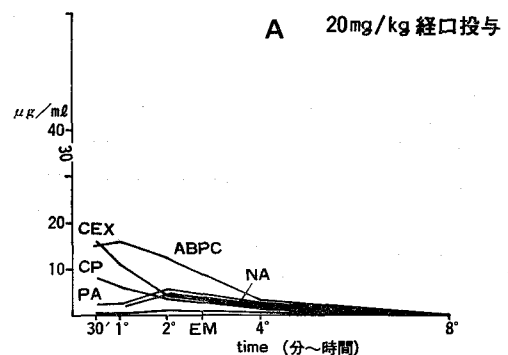


Fig. 1. 投与経路別各種抗生剤血中濃度

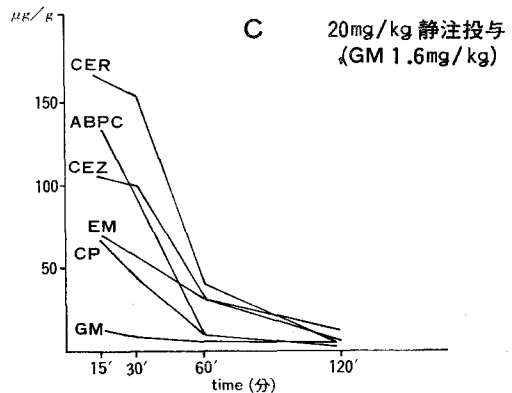
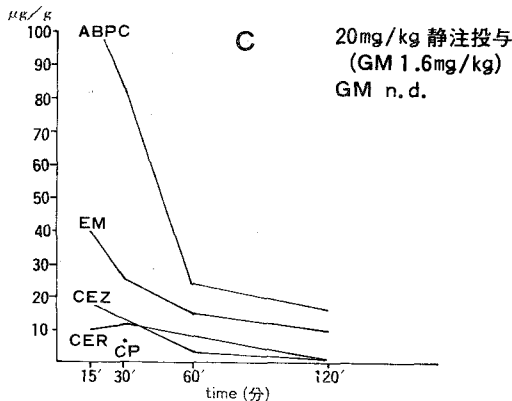
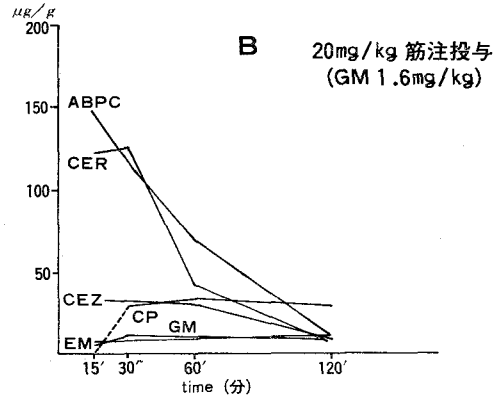
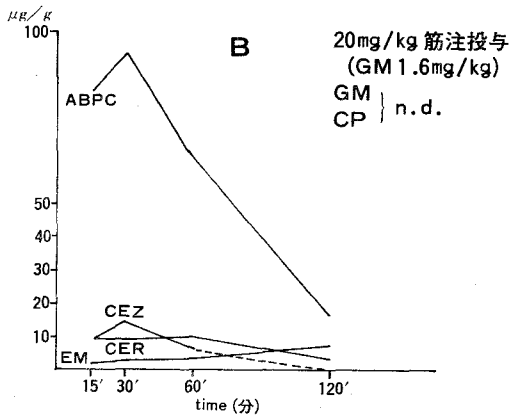
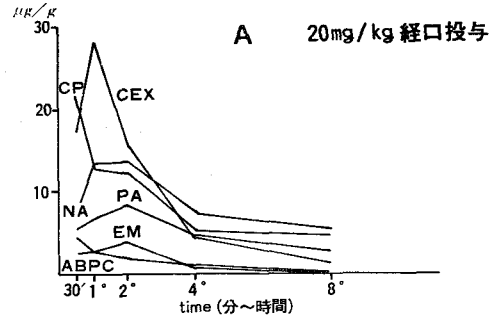
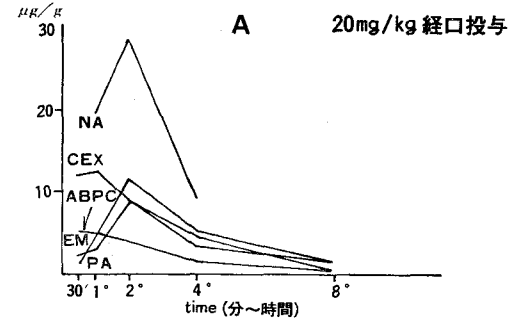


Fig. 2. 投与経路別各種抗生剤肝組織内濃度 (n.d.: not detectable)

Fig. 3. 投与経路別各種抗生剤腎組織内濃度

注射時との抗菌剤臓器内濃度

A) 臓器別検討

1) 血中、肝および腎組織内濃度

経口投与群での血中濃度は、投与30分後で CEX が17.0 $\mu\text{g/ml}$ 、ついで ABPC 16.0 $\mu\text{g/ml}$ 、CP 7.8 $\mu\text{g/ml}$ の順で、PA および NA はそのピークが2時間後にありおのおの6.5 $\mu\text{g/ml}$ 、5.0 $\mu\text{g/ml}$ 、また EM では低く1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1-A)。つぎに、肝組織内濃度 (以下肝濃度とする) では NA のピークが一番高く2時間後に 28.7 $\mu\text{g/g}$ を認め、ついで

CEX が12.5 $\mu\text{g/g}$ (1時間後)、PA が12.0 $\mu\text{g/g}$ (2時間後)、EM が9.1 $\mu\text{g/g}$ (2時間後) および ABPC が5.4 $\mu\text{g/g}$ (30分後) とおのおのピークを認めている。CP は測定し得なかった (Fig. 2-A)。腎組織内濃度 (以下腎濃度とする) では、CEX が一番高く1時間後で28.0 $\mu\text{g/g}$ 、ついで CP が22.0 $\mu\text{g/g}$ (30分後)、NA 13.9 $\mu\text{g/g}$ (2時間後)、PA 8.6 $\mu\text{g/g}$ (2時間後)、EM 4.0 $\mu\text{g/g}$ (2時間後) および ABPC 4.4 $\mu\text{g/g}$ (30分後) の順であった (Fig. 3-A)。

筋注投与群では、その血中濃度は ABPC が30分後27.5 $\mu\text{g/ml}$ と一番高く、ついで CEZ の26.8 $\mu\text{g/ml}$

(15分後), CER 18.8 $\mu\text{g/ml}$ (15分後), GM 6.8 $\mu\text{g/ml}$ (15分後), CP 6.7 $\mu\text{g/ml}$ (30分後) および EM 6.2 $\mu\text{g/ml}$ (60分後) の順であった (Fig. 1-B). 肝濃度は, ABPC が30分後に 97.4 $\mu\text{g/g}$ と一番高く, CEZ 14.2 $\mu\text{g/g}$ (30分後), CER 10.1 $\mu\text{g/g}$ (60分後), EM 7.3 $\mu\text{g/g}$ (2時間後) の順で, CP, GMは測定しえなかった (Fig. 2-B). 腎濃度のピーク値は, ABPC 150.0 $\mu\text{g/g}$ (15分後) および CER 125.0 $\mu\text{g/g}$ (30分後) と高値で, CP 37.1 $\mu\text{g/g}$ (60分後), CEZ 32.6 $\mu\text{g/g}$ (30分後), EM 11.1 $\mu\text{g/g}$ (2時間) それに GM 11.1 $\mu\text{g/g}$ (30分後) の順であった (Fig. 3-B).

静注投与群では血中濃度のピークは, CP の30分を除いてすべて15分後にあり, CEZ で 46.0 $\mu\text{g/ml}$, CER 30.0 $\mu\text{g/ml}$, ABPC 20.0 $\mu\text{g/ml}$, EM 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CP 11.0 $\mu\text{g/ml}$, GM 7.0 $\mu\text{g/ml}$ の順であった (Fig. 1-C).

肝濃度のピークは, ABPC 112.0 $\mu\text{g/g}$ (15分後), EM 40.0 $\mu\text{g/g}$ (15分後), CEZ 14.3 $\mu\text{g/g}$ (30分後), CER 12.5 $\mu\text{g/g}$ (30分後), CP 7.0 $\mu\text{g/g}$ (30分後) の順で, GMでは測定しえなかった (Fig. 2-C).

腎濃度のピーク値はすべて15分後にあり, CER 166.0 $\mu\text{g/g}$, ABPC 135.0 $\mu\text{g/g}$ と高く, ついで CEZ 105.0 $\mu\text{g/g}$, EM 71.0 $\mu\text{g/g}$, CP 66.8 $\mu\text{g/g}$ および GM 10.3 $\mu\text{g/g}$ の順であった (Fig. 3-C).

2) 前立腺組織内抗菌剤濃度

経口投与群では, そのピークは NA が 21.5 $\mu\text{g/g}$ と高く, 前立腺への良好な移行を示し, ついで ABPC の 7.5 $\mu\text{g/g}$, CP 7.4 $\mu\text{g/g}$, CEX 7.0 $\mu\text{g/g}$, PA 4.5 $\mu\text{g/g}$, EM 0.9 $\mu\text{g/g}$ の順で, NA, ABPC, PA および EM は2時間後に, また CP および CEX は1時間後にそのピークを認めている. 4時間値では, NA が 5.4 $\mu\text{g/g}$, CP が 4.5 $\mu\text{g/g}$ と前立腺組織内濃度を認めるが, 他は低値であった (Fig. 4-A).

筋注投与群では, そのピークは ABPC 39.0 $\mu\text{g/g}$, CER 27.0 $\mu\text{g/g}$, CP 12.5 $\mu\text{g/g}$, EM 7.5 $\mu\text{g/g}$, GM 2.0 $\mu\text{g/g}$, CEZ 1.6 $\mu\text{g/g}$ の順で, CP は15分後, ABPC, CEZ は30分後, その他の薬剤は1時間後にそのピークを認めている. 2時間後でみると, EM は1時間値とくらべて著明な低下を示さず, 4.2 $\mu\text{g/g}$ と CER のそれより高い値であった (Fig. 4-B).

静注投与群では, そのピークは CER 26.6 $\mu\text{g/g}$, ABPC 24.0 $\mu\text{g/g}$, EM 22.0 $\mu\text{g/g}$, CP 10.0 $\mu\text{g/g}$, CEZ 8.5 $\mu\text{g/g}$ および GM 2.1 $\mu\text{g/g}$ の順であった. また, そのピークはほとんど30分以内に認めたが, CP のみ1時間後であった (Fig. 4-C).

3) 副睪丸組織内濃度

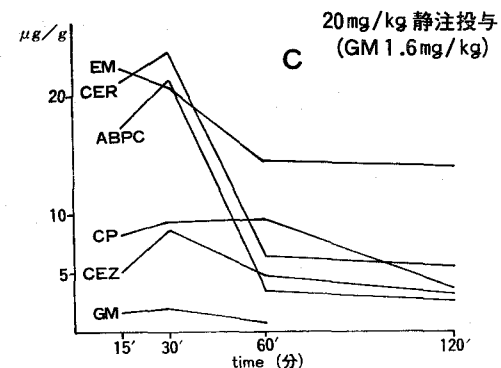
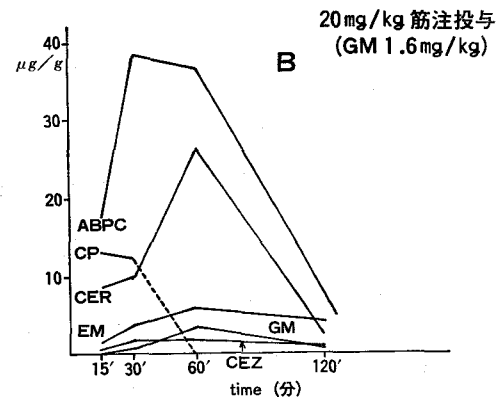
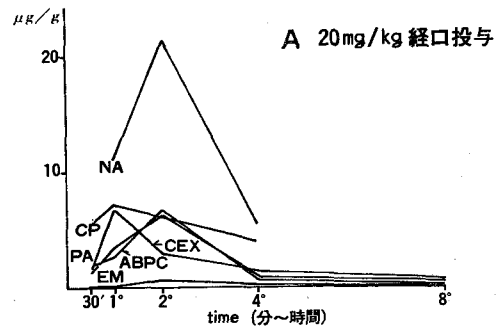


Fig. 4. 投与経路別各種抗菌剤前立腺組織内濃度

経口投与群では, PA が2時間後に 6.0 $\mu\text{g/g}$ のピークを認め, ついで ABPC が1時間後に 3.4 $\mu\text{g/g}$, 4時間後ではいずれも低値であり, またその他の薬剤についてはすべて測定不能であった (Fig. 5-A).

筋注投与群では, CER で30分後に 5.9 $\mu\text{g/g}$ 認めた以外はすべて低値で, ABPC で 2.0 $\mu\text{g/g}$, CEZ で 1.8 $\mu\text{g/g}$, EM で 1.4 $\mu\text{g/g}$ であった. EM では2時間後がもっとも高値であった (Fig. 5-B).

静注投与群では, EM 13.5 $\mu\text{g/g}$, CER 8.6 $\mu\text{g/g}$, CEZ 8.2 $\mu\text{g/g}$, ABPC 5.9 $\mu\text{g/g}$, CP 5.8 $\mu\text{g/g}$ の順に, いずれも30分以内にそのピークを認めている.

GMのみ測定不能であった (Fig. 5-C).

4) 睪丸組織内濃度

経口投与群では、ABPC が1時間後にわずかに0.5 $\mu\text{g/g}$ のピークを認めたのみで、他の薬剤については測定不能であった (Fig. 6-A).

筋注投与群でもその移行は低く、測定できたのは ABPC 1.8 $\mu\text{g/g}$, CER 1.5 $\mu\text{g/g}$, CEZ 0.9 $\mu\text{g/g}$ および EM 0.2 $\mu\text{g/g}$ にすぎなかった (Fig. 6-B).

静注投与群では、CEZ 5.0 $\mu\text{g/g}$, CER 4.0 $\mu\text{g/g}$ および EM 2.5 $\mu\text{g/g}$ の3剤が、ABPC (0.7 $\mu\text{g/g}$)

より高値を示した。これら薬剤濃度は、いずれも30分以内にそのピークを認めているが、GM, CPについてはやはり測定不能であった (Fig. 6-C).

B) 薬剤別検討

1) ABPC

経口投与群では、血中濃度のピークが 16.0 $\mu\text{g/ml}$ に対し、腎が4.4 $\mu\text{g/g}$, 肝が5.4 $\mu\text{g/g}$, 前立腺が7.5 $\mu\text{g/g}$, 副睪丸が3.4 $\mu\text{g/g}$ および睪丸が0.5 $\mu\text{g/g}$ とおののピークを認めたが、4時間後ではいずれも低値であった (Fig. 7-A).

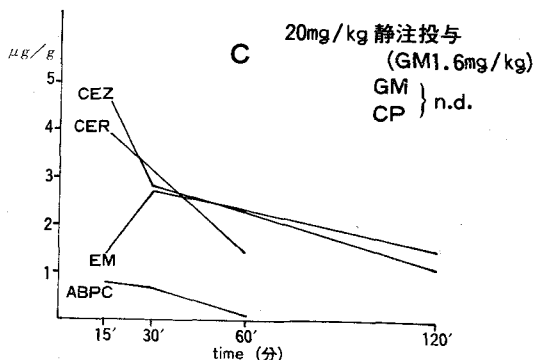
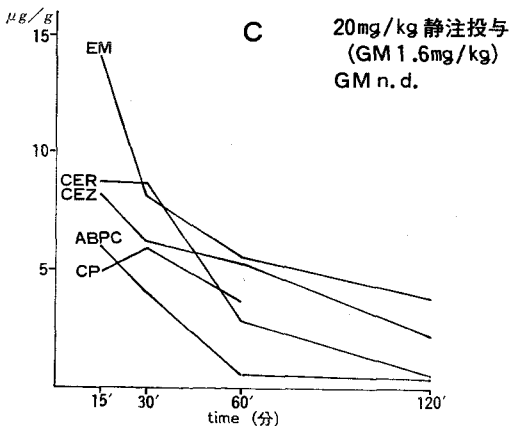
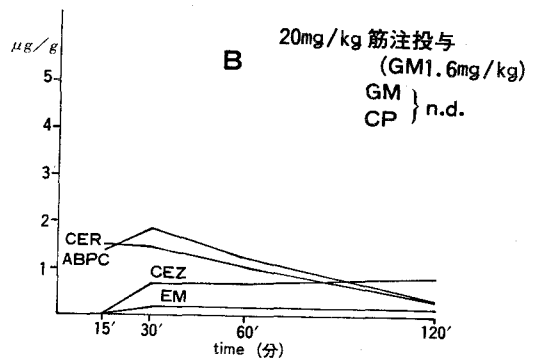
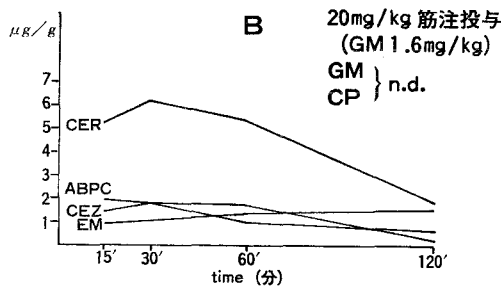
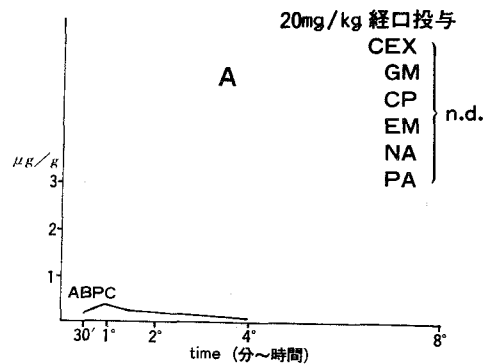
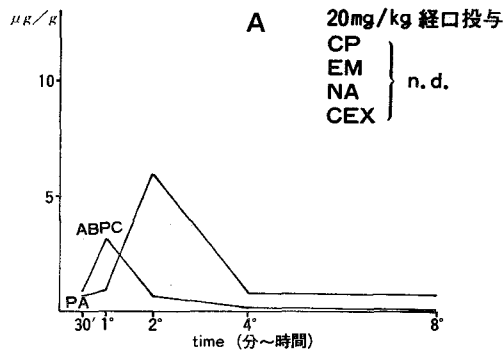


Fig. 5. 投与経路別各種抗生剤睪丸組織内濃度 (n.d.: not detectable)

Fig. 6. 投与経路別各種抗生剤睪丸組織内濃度 (n.d.: not detectable)

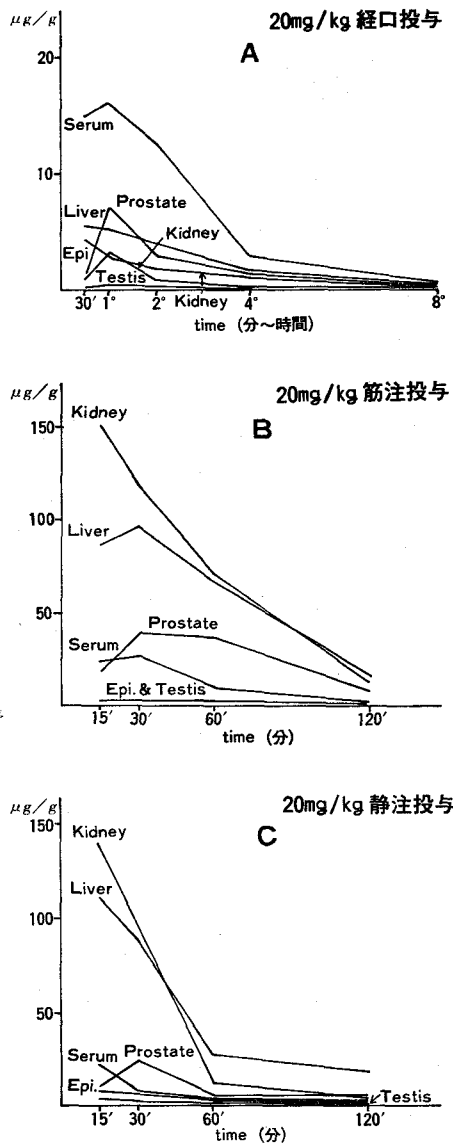


Fig. 7. 投与経路別 ABPC 各臓器内濃度

筋注投与群では、血中濃度のピークは $27.5 \mu\text{g/ml}$ に対し、腎が $150 \mu\text{g/g}$ 、肝が $97.4 \mu\text{g/g}$ 、前立腺が $39.0 \mu\text{g/g}$ といずれも血中濃度より高い値が得られたが、副睾丸、睾丸ではそれぞれ $2.0 \mu\text{g/g}$ 、 $1.8 \mu\text{g/g}$ と低値を示した (Fig. 7-B)。

静注投与群でも、血中濃度が $20.0 \mu\text{g/ml}$ のピークに対し、腎 ($135.0 \mu\text{g/g}$)、肝 ($112.0 \mu\text{g/g}$)、前立腺 ($24.0 \mu\text{g/g}$) では血中濃度より高いピークを認めたが、副睾丸、睾丸ではおのおの $5.9 \mu\text{g/g}$ 、 $0.7 \mu\text{g/g}$ とやはり低値であった。ピーク値はいずれも30分以内に認められるが、投与1時間後にはいずれも低値になっている

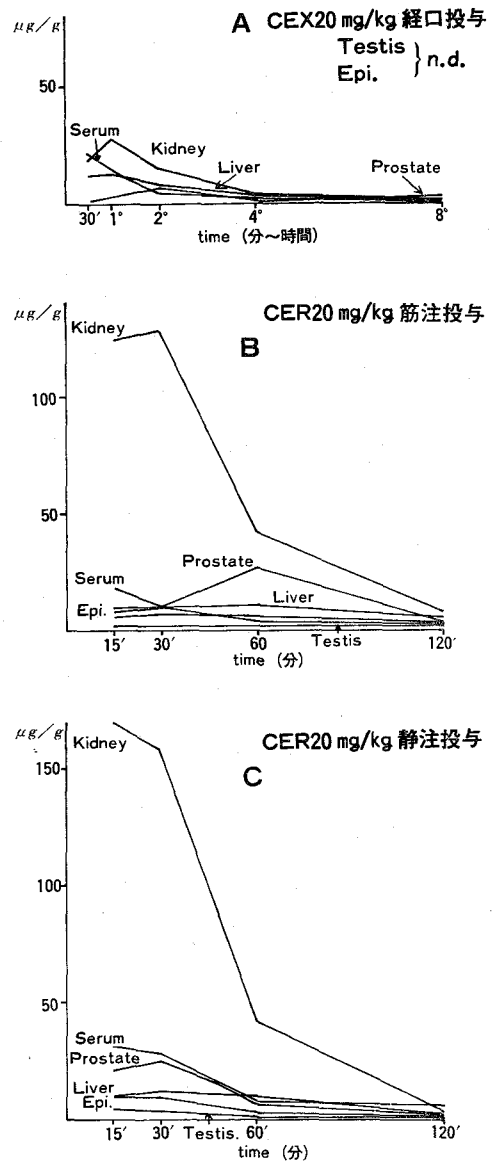


Fig.8. 投与経路別 CER 臓器内濃度 (n.d.: not detectable)

た (Fig. 7-C)。

2) CER (経口は CEX)

経口投与群では、血中濃度のピークが $17.0 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、腎のみが $28.0 \mu\text{g/g}$ と血中濃度をうまわっていた。肝は $12.5 \mu\text{g/g}$ 、前立腺は $7.0 \mu\text{g/g}$ で、副睾丸、睾丸は測定不能であった (Fig. 8-A)。

筋注投与群では、血中濃度 $18.8 \mu\text{g/ml}$ に対し、腎が $125.0 \mu\text{g/g}$ 、前立腺が $27.0 \mu\text{g/g}$ と血中濃度より高く、肝、副睾丸、睾丸はそれぞれ 10.1 、 5.9 、 $1.5 \mu\text{g/g}$ であった (Fig. 8-B)。

静注投与群では、腎のみが $166.0 \mu\text{g/g}$ と血中濃度

を上まわるピークが得られ、ついで血中 $30.0 \mu\text{g/ml}$ 、前立腺 $26.6 \mu\text{g/g}$ 、肝 $12.5 \mu\text{g/g}$ 、副睾丸 $8.6 \mu\text{g/g}$ 、睾丸 $4.0 \mu\text{g/g}$ の順で、いずれの投与方法でも睾丸が1番低値を示した。また、15~30分後にそのピークを認め、肝以外では1時間後に急激な減少を示している (Fig. 8-C)。

3) EM

経口投与群では、血中濃度のピーク $1.0 \mu\text{g/ml}$ より高い濃度を示したものは、肝の $9.1 \mu\text{g/g}$ および腎の $4.0 \mu\text{g/g}$ で、前立腺は $0.9 \mu\text{g/g}$ であり、これらはいずれも2時間後にピークを認めている。副睾丸、睾丸は測定不能であった (Fig. 9-A)。

筋注投与群では、血中濃度のピーク $6.2 \mu\text{g/ml}$ に対して、腎、肝、前立腺の臓器内濃度のピークが血中のそれより高く、それぞれ 11.1 、 7.3 、 $7.5 \mu\text{g/g}$ であった。この投与方法では副睾丸、睾丸とも測定可能であったが、おのおの 1.4 、 $0.2 \mu\text{g/g}$ と低値であった。この群では、2時間値でもおのおのピークと比較してそれほど急激な減少を示さなかった (Fig. 9-B)。

静注投与群では、血中濃度のピーク $12.5 \mu\text{g/ml}$ に対し、腎 $71.0 \mu\text{g/g}$ 、肝 $40.0 \mu\text{g/g}$ 、前立腺 $22.0 \mu\text{g/g}$ 、副睾丸 $13.5 \mu\text{g/g}$ といずれも投与15分後に血中濃度より高いピークを示した。また、睾丸は1時間後にピークを認め、その濃度は $2.5 \mu\text{g/g}$ であった (Fig. 9-C)。

4) CP

経口投与群では、血中濃度のピークは $7.8 \mu\text{g/ml}$ で、腎のピークの方が $22.0 \mu\text{g/g}$ と高く、ついで前立腺の $7.4 \mu\text{g/g}$ で、肝、副睾丸、睾丸では測定不能であった (Fig. 10-A)。

筋注投与群では、血中濃度のピーク $6.7 \mu\text{g/ml}$ に対し、腎 $37.1 \mu\text{g/g}$ 、前立腺 $12.5 \mu\text{g/g}$ といずれも血中濃度より高い値であったが、経口投与群と同様、肝、副睾丸、睾丸では測定不能であった (Fig. 10-B)。

静注投与群では、血中濃度のピーク $10.5 \mu\text{g/ml}$ より高かったのは腎の $66.8 \mu\text{g/g}$ のみで、以後前立腺の $10.0 \mu\text{g/g}$ 、肝の $7.0 \mu\text{g/g}$ 、副睾丸 $5.8 \mu\text{g/g}$ の順で、睾丸では測定不能であった (Fig. 10-C)。いずれの投与方法でも、CPの睾丸への移行は認められなかった。

5) NAとPA

いずれも経口投与群のみである。NAでは血中濃度のピークは $5.0 \mu\text{g/ml}$ であり、肝 $28.7 \mu\text{g/g}$ 、前立腺 $21.5 \mu\text{g/g}$ および腎 $13.9 \mu\text{g/g}$ と、これら3臓器内濃度のピーク (すべて2時間値) は血中のそれをうまわった。しかし、副睾丸、睾丸では測定不能であった (Fig. 11-A)。

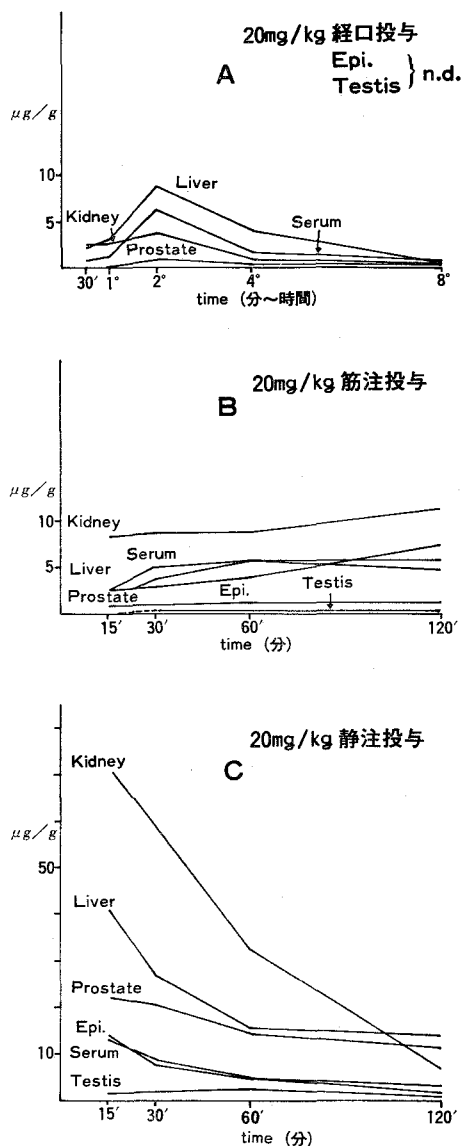


Fig. 9. 投与経路別 EM 各臓器内濃度 (n.d.: not detectable)

PAでは、血中濃度のピーク $6.5 \mu\text{g/ml}$ に対し、肝 $12.0 \mu\text{g/g}$ 、腎 $8.6 \mu\text{g/g}$ とこれら2臓器で血中濃度より高いピークが得られた。副睾丸は $6.0 \mu\text{g/g}$ 、前立腺は $4.5 \mu\text{g/g}$ であり、いずれもそのピークは2時間後に認められた。PAでもNAと同様、睾丸への移行は認められなかった (Fig. 11-B)。

2. ヒト前立腺組織内濃度

ABPC 1g 筋注投与後の前立腺組織内濃度の推移は、平均で15分後 $4.5 \mu\text{g/g}$ 、30分後 $6.0 \mu\text{g/g}$ 、1時間後 $7.7 \mu\text{g/g}$ 、2時間後 $5.9 \mu\text{g/g}$ で、1時間後にその

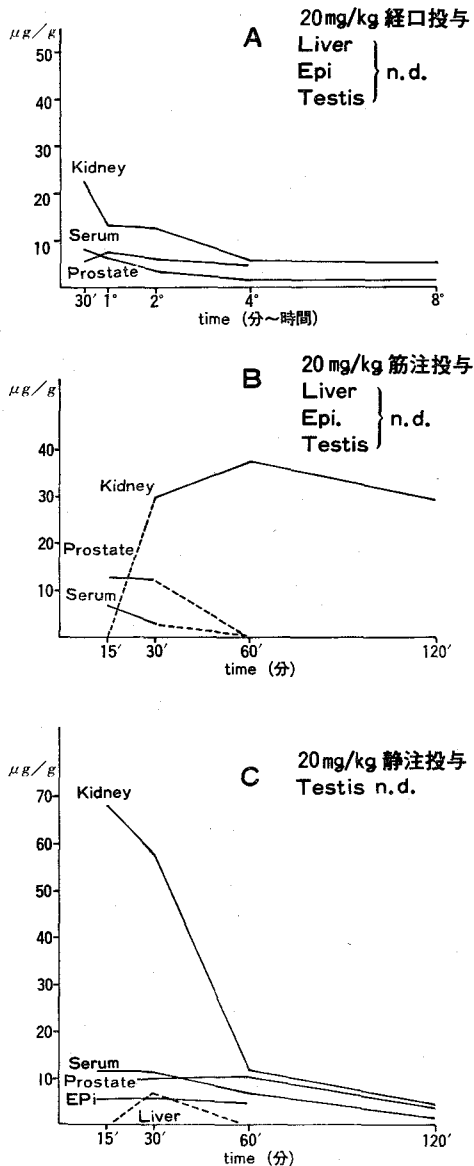


Fig. 10. 投与経路別 CP 各臓器内濃度
(n.d.: not detectable)

ピークを認め、血中濃度のピークの約38.5%を示した (Fig. 12).

考 察

近年、各種の抗生剤が開発され、泌尿器科領域においてもそれらが尿路性器感染症の治療に繁用され、その有用性は高く評価される所である。しかし、男子性器系感染症、とくに前立腺炎は容易に治ゆせず治療に困難をさわめているのが現状である。抗菌性薬剤

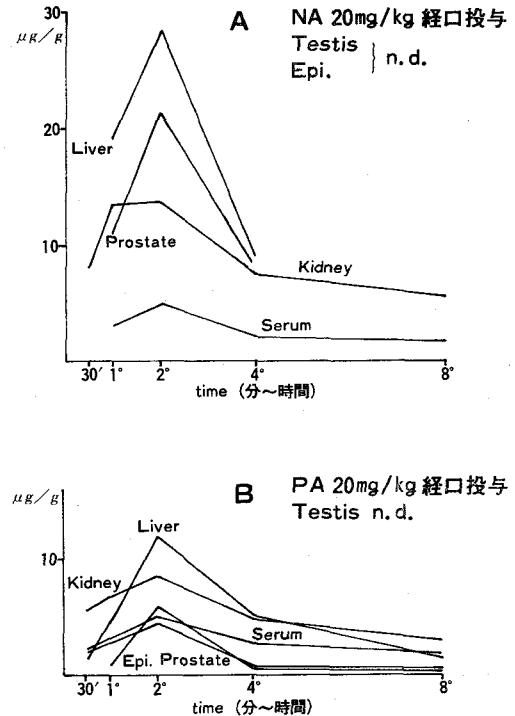


Fig. 11. NA と PA の各臓器内濃度

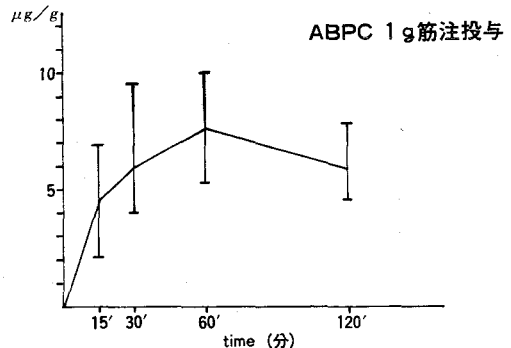


Fig. 12. ヒトの前立腺臓器内濃度

の前立腺組織内移行や、前立腺液中濃度については、各種抗菌剤の開発段階でおのおのが個々に検討されたものや、2～3種類の抗菌剤の検討がなされているにすぎず¹⁻⁸⁾、投与方法も画一的であり、また、その多くは犬における前立腺濃度についての報告である。多系統の抗生剤について、経口、筋注および静注と投与方法別に性器系臓器（前立腺、副睾丸および睾丸）内移行を血清、肝および腎のそれとを系統的に比較検討した報告はほとんど見当たらない。

前立腺組織内移行については、足立⁹⁾が CEX, Doxycycline (DOTC) および Sulfamethoxazole

(SMX)-Trimethoprim (TMP) の経口投与例について報告している。それによると CEX は犬で血中濃度の23~53% (平均34.6%), ヒトでは10~65% (平均43.7%), DOTC は犬で21~80% (平均43.9%), ヒトで25~300% (平均97.7%), SMX は犬で45~48% (平均46.6%), TMP は犬で260~800% (平均450%) と報告している。また、桜木¹⁰⁾はEM, ABPC, Methlchlorophenylisoxazoly penicillin (MCIPC), SMX-TMP の経口投与例の前立腺組織内濃度について報告している。それによるとEMは犬で血中濃度の1.49倍と移行が良いが, ABPC, MCIPC では悪い。また、ヒトではSMX で36.6%, TMP で382%と報告しているが、いずれも経口投与例のみで睾丸および副睾丸については検討していない。また、Armstrong ら¹¹⁾は ABPC 250 mg 投与時、犬で、血中濃度1.20 $\mu\text{g/ml}$ に対し精液内濃度は0.55 $\mu\text{g/ml}$ と報告し、Wolf ら¹²⁾はヒト血中濃度4.0~18.0 $\mu\text{g/ml}$ に対し、前立腺液内濃度は0.3~1.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、ヒトの前立腺組織内濃度は低く有効濃度に達しないと報告している。著者のラットにおける前立腺組織内移行では、経口投与群ではNAが2時間値で21.5 $\mu\text{g/g}$ と他剤に比し高く、つづいてCP, CEX, ABPC, PAがほぼ7 $\mu\text{g/g}$ と同程度であったが、EMについては軽微であった。これを血中濃度と比較するとNAで約4倍、CPおよびPAはほぼ血中濃度と同程度、CEX およびABPC は約40%という結果で、犬とラットの違いがあるが、他の報告よりABPC がやや良好な移行を示した点、およびNAがTMP とほぼ同じ高い移行を示した点が注目される。つぎに筋注投与群では各薬剤ともほぼ30~60分後にピークを示し、ABPC およびCER が高い移行を示し、血中濃度よりやや高いピークであった。CEZ は血中濃度がABPC, CER よりピークが高いにもかかわらず前立腺への移行は低い値で、この点は後述する静注投与群でも同様の結果であった。EMについては経口投与時と同様に前立腺への移行は微量であった。静注投与群ではCER, EMおよびABPC が高い前立腺移行を示し、とくにEMは経口および筋注投与群では軽微であるのに静注群では22 $\mu\text{g/g}$ と血中濃度を上まわる高い移行を示した。いずれの投与方法でも血中濃度の低かったCPおよびGMでは前立腺への移行も不良であった。

ヒト前立腺組織内移行についての報告は、経口投与薬剤で比較的移行の良いとされているTMP あるいはSMX-TMP については数多く見受けられる^{13~15)}。その他、Smith ら¹⁶⁾はセフクロール250 mg および500 mg 投与時の前立腺組織内濃度は $0.51 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$

および $0.74 \pm 0.67 \mu\text{g/g}$ でその血清比は0.7であったと報告している。筋注および静注投与時の報告はきわめて少なく、土田¹⁷⁾、吉田¹⁸⁾、水戸部¹⁹⁾のほか少数が見当るにすぎない^{20,21)}。土田らはCEZ, CET を2 g 静注投与後、CEZ では血中濃度の121.5%, CET では11.9%の前立腺移行を報告しており、吉田らはSBPC 5 g 点滴をおこない前立腺被膜で49%、また肥大腺腫で21%と報告している。

著者はラットにおける検討で、いずれの投与方法でも特に良好な移行を示したABPC をヒトに筋注投与し検討した。ラットの実験ではABPC 筋注時の前立腺への移行は30分にピークがあり、その値は約38 $\mu\text{g/g}$ で血中濃度(27.5 $\mu\text{g/ml}$)のピークより高い値であったが、ヒトの場合、その最高濃度は60分にあり約8 $\mu\text{g/g}$ と血中濃度のピークの約40%程度であった。しかし、2時間でも約6 $\mu\text{g/g}$ と血中濃度のピークの約30%の濃度を保持していた。

副睾丸組織内移行についての報告はきわめて少なく、足立²²⁾は犬でCIPC 100 mg/kg 総口投与時4.7 $\mu\text{g/g}$ 、また、水戸部はヒトでFOM 2 g 点滴投与時42.2~62.7 $\mu\text{g/g}$ と報告している。著者のラットにおける実験では副睾丸への移行は前立腺より劣るが後述の睾丸よりは良く、経口投与群ではPAが2時間値で6 $\mu\text{g/g}$ と血中濃度のピークとほぼ同じ良好な移行を示しており、ABPC はPAの約半分程度の移行であった。しかし、CP, EM, NA およびCEX では今回の方法では測定されなかった。筋注投与群ではCER が約6 $\mu\text{g/g}$ (血中濃度の約30%)と1番移行が良く、ついでABPC, CEZ, EMの順で、血中濃度の高かったABPC およびCEZ が副睾丸への移行は約1.4~2 $\mu\text{g/g}$ と低値であり、GMおよびCPでは測定しえなかった。いっぽう、静注投与群ではEMが15分で14 $\mu\text{g/g}$ と1番良好な移行を示し、血中濃度のピークと同程度であった。ついでCER, CEZ, ABPC, CPの順でGMでは測定しえなかった。

睾丸組織内移行については多くの報告がある^{23~28)}。睾丸は人間の生を決定する精子形成という重要な機能を保持しているためか、精子形成の場であるSeminiferous tubule にはbarrier の存在が古くから述べられていた。つまり、1904~1910年にRibbert らは色素がこのbarrier を通過しがたいこと、1965年Ro²⁹⁾はactinomycin が、1966年Hamarstrom はビタミンCが、1966年Waits ら³⁰⁾はルビジウムが、1967、1969年Korman³¹⁾はDOPA および5-HT がこのbarrier を通過しがたいことを報告しており、その後1967、1970年Setchell らはSemi-

ferous tubule の壁にある種の barrier が存在し、その透過性が非常に速いもの、やや遅いもの、まったくないものの3者があり、この barrier を Blood-Testis Barrier と命名している。その後 Fawcett ら、奥村らはラットを用いこの barrier を電顕的に検討し、この barrier の anatomical element として精細管をとりまく固有膜の Myoid cell Layer および Sertoli cell の間の Tight junction を指摘しており、分子量 100 以上の薬剤では脂溶性が高いほど透過性が良いと報告している。古屋は初めて人におけるこの barrier の検討を電顕的にこなっている。Riccardo Riccardi らは急性リンパ性白血病の少年において睾丸の間質にしばしば白血病再燃がおこることから、この barrier は tubular に存在し Capillary interstitial level には存在しないと述べている。

これまで抗菌剤の睾丸への移行はほとんど検討されていなかったのが現状である³²⁾。著者は前立腺や副睾丸と同時に睾丸における各種抗菌剤の移行を検討した。経口投与群では ABPC のみが測定可能であったが他の薬剤では睾丸への移行は認めなかった。筋注投与群では ABPC が約 $2 \mu\text{g/g}$ (血中濃度の約 7%) と低値であったがやはり移行しており、つづいて CER, CEZ および EM で測定可能であったが、GM および CP では測定不能であった。静注投与群ではセファロスポリン系の CER および CEZ が他の薬剤に比べて良好な移行を示しているが、1番高いピークを示した CEZ でもせいぜい $5 \mu\text{g/g}$ 程度で他の臓器に比べるとかなり低値で血中濃度の約 10% であった。

ABPC は経口投与群中で 1 番高い血中濃度を示しているが、その値は $16 \mu\text{g/g}$ で静注および筋注時の血中濃度よりは低いピークであった。筋注および静注投与では腎、肝の濃度が血中濃度を大きく上まわっている。前立腺の濃度は経口投与群では血中濃度の約半分の $7.5 \mu\text{g/g}$ のピークを得られたにすぎないが、腎および肝の濃度と比べ有意差はなかった。筋注投与群では血中濃度をうわまわる $39 \mu\text{g/g}$ のピークが 30 分後に得られ、静注投与群では $24 \mu\text{g/g}$ と血中濃度と同程度のピークが 30 分後に得られた。睾丸および副睾丸への移行はいずれの投与方法でもきわめて少なかった。

CER では、いずれも腎への移行がもっともすぐれ(経口では CEX)、とくに静注、筋注投与では血中濃度を大きくうわまわっている。肝への移行は血中濃度よりやや悪く、前立腺の臓器内濃度は経口および静注群で血中濃度をしたまわるが、筋注群では血中濃度をうわまわる $27 \mu\text{g/g}$ の値が得られた。睾丸および副睾丸への移行は経口投与群とともに測定不能であった。

EM では血中濃度はいずれも低く、静注時でも $12.5 \mu\text{g/g}$ のピークを 15 分に認めたにすぎなかった。経口群では肝、血中、腎の順にピークが得られ、前立腺への移行は他の投与方法に比較し低値で $1 \mu\text{g/g}$ 以下であった。筋注群の濃度は他の投与方法と異なりすべての臓器で投与後漸増するカーブが得られ、前立腺についても 2 時間目に $7.5 \mu\text{g/g}$ の値で血中および肝と同様のカーブであった。静注群では腎、肝および前立腺の濃度が血中濃度をうわまわっており、前立腺でも 15 分で $22 \mu\text{g/g}$ と血中の 2 倍近いすぐれたピークを示している。副睾丸でも静注投与で血中濃度にはほぼ一致したカーブで、15 分に $13.5 \mu\text{g/g}$ のピークが得られた。睾丸へは静注投与で $2.5 \mu\text{g/g}$ の移行が認められたが経口では測定不能であった。

CP でも腎への移行がもっともすぐれているが、他の薬剤で比較的良好な移行を示していた肝への移行は本剤では悪く、静注投与でわずかながら測定できたが、経口および筋注投与では睾丸および副睾丸における同様に測定できなかった。前立腺への移行は経口および静注で血中と同レベル、筋注では血中濃度をうわまわる $12.5 \mu\text{g/g}$ の値が 15 分後に得られたが、投与方法による濃度差はあまりみられなかった。

経口抗菌剤である NA と PA についても比較検討をおこなってみた。両剤とも肝濃度がもっとも高いピークを示しており、腎については両剤とも注射薬に比し高い移行を示さず、とくに NA に関しては腎で前立腺のピークより低値であった。NA および PA の血中濃度はほぼ同等であったが、前立腺組織内濃度では NA が $21.5 \mu\text{g/g}$ と PA の $4.5 \mu\text{g/g}$ に比し 4 倍以上の高値を示した。副睾丸については PA で 2 時間目に $6 \mu\text{g/g}$ の値が得られたが NA では測定できなかった。睾丸については、ともに測定不能であった。

結 語

雄性性器における抗菌剤の分布を検討した。すなわち、経口薬剤については ABPC, CEX, EM, CP, NA および PA、筋注および静注薬剤については ABPC, CER, CEZ, EM, CP および GM (GM 1.6 mg/kg 、その他の薬剤については 20 mg/kg 投与) のラット雄性性器内濃度と、血中、肝および腎組織内濃度との関係を系統的に比較検討し、加えて ABPC 筋注時のヒト前立腺組織内濃度を測定した。

1) ラット前立腺組織内移行は、経口投与群 (20 mg/kg) では NA が $21.5 \mu\text{g/g}$ (2 時間値) ともっとも良好で血中濃度の約 4 倍であった。ついで CP, CEX, ABPC, PA, EM の順であった。

2) 筋注投与群のなかでラット前立腺組織内移行が良好であったのは ABPC および CER で、CEZ の前立腺組織内移行は、筋注、静注とも不良であった。

3) 静注投与群では CER、EM および ABPC のラット前立腺移行が良好であった。EM は静注群のみ高い移行を示した。

4) CP および GM はいずれの投与方法 (GM は筋注、静注のみ) でも、ラット前立腺への移行は微量であった。

5) ヒト前立腺組織内の ABPC 濃度は筋注60分後約 8 µg/g ともっとも高値で血中濃度の約40%であった。

6) ラット副睾丸および睾丸への抗菌剤移行は不良で、比較的良好なものでも血中濃度の約10%にすぎない。

7) NA のラット前立腺組織内濃度は PA に比し 4 倍高値であった。

以上を概括すると、前立腺組織移行の良好なものは経口投与薬剤では NA であり、筋注および静注投与では血中濃度の比較的高い ABPC および CER であった。CP、GM は全体的に雄性性器系臓器への移行が不良である。

副睾丸組織への移行は、投与方法および投与薬剤に関係なく睾丸より良好な移行を示したが、前立腺組織内移行にはおよばなかった。

睾丸への移行はいずれの薬剤、投与方法でも微量で、精子形成という重要な機能を保護する、いわゆる Blood-Testis Barrier の存在を示唆していると思われる。

今回、著者のおこなった実験成績が、男子性器系感染症、たとえば前立腺炎に対する抗菌剤投与の目安になるとと思われる。

なお本論文の要旨は第23回日本化学療法学会総会、第23回日本化学療法学会西日本支部総会、第24回日本化学療法学会総会、第64回日本泌尿器科学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師石神襄次教授に深謝し、実験について御指導いただいた守殿貞夫助教授ならびに三田俊彦講師、また実験に御協力いただいた当教室員各位に感謝いたします。

文 献

1) 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

- 2) Jensen KM, Patel RB, Welling PG and Madsen PO: Human Prostatic Tissue Concentrations of Rosoxacin. Prostate 3: 523~529, 1982
- 3) Hofstetter A, Friesen A, Bishop-Freudling GB and Vergin H: Co-Tetroxazin Levels in the Prostatic Secretion of Patients with Subacute and Chronic Prostatitis. Fortschr Med 100: 1017~1020, 1982
- 4) Friesen A, Streifinger W, Hofstetter A, Rothenberger K and Adam D: Minocycline and Doxycycline Concentrations in the Serum, Urine, Prostatic Fluid and Prostatic Tissue. Fortschr Med 100: 605~608, 1982
- 5) Kaisary AV: Study of Cefamandole Prostatic Tissue Levels. Br J Urol 53: 336~338, 1981
- 6) Dobrovol'skaia LI and Gorpichenko II: Benemycin (Rifampicin) Concentration in the Sex Gland Excretions in Chronic Prostatitis. Antibiotiki 25: 296~299, 1980
- 7) Archimbaud JP and Leriche A: Pipemidic Acid Levels in Prostatic Tissue in Man. Preliminary Results. J Urol Nephrol 85: 191~198, 1979
- 8) Plomp TA, Schalkhauser KM and Maes RA: Concentration of Thiamphenicol in the Human Prostate and Testis. Chemotherapy 25: 254~260, 1979
- 9) 足立望太郎: 化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究 (第1報). 日泌尿会誌 69: 596~603, 1978
- 10) 桜木 勉: 化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究 (第2報). 日泌尿会誌 70: 403~409, 1979
- 11) Armstrong JR, Cook FE and Robison JR: Concentration of Antibiotic and Chemotherapeutic Agents in the Ejawlum. J Urol 100: 72~76, 1968
- 12) Wolf H, Madsen PO and Rhodes P: The Ampicillin Concentration in Prostatic Tissue and Prostatic Fluid. Urol int 22: 453~460, 1967
- 13) Drach GW: Trimethprim/Sulfamethoxazole Therapy of Chronic Bacterial Prostatitis.

- J Urol 111 : 637~639, 1974
- 14) Winningham DG, Nemoy NJ and Stamey TA: Diffusion of Antibiotics from Plasma into Prostatic Fluid. *Nature* 219 : 139~143, 1968
- 15) Bergmann M, Lederer B and Takacs F : Tissue Concentrations of Sulfametrol-Trimethoprim in the Human Prostate. *Urologe* 18 : 335~337, 1979
- 16) Smith RP, Schmid GP, Baltch AL, Sutphen NT and Hammer MC: Concentration of Cefaclor in Human Prostatic Tissue. *Am J Med Sci* 281 : 19~24, 1981
- 17) 土田正義・宮川征男・西沢 理・石田晃二・渋谷昌良: Cefazolin (CEZ) と Cephalothin (CET) の前立腺組織内移行について. *診療と新薬* 16 : 1761~1763, 1979
- 18) 吉田英機・檜垣昌夫・小川 肇・井口 宏・渡辺政信: 前立腺肥大症術後の尿路感染症に対する Disodium Sulbenicillin (SBPC) の効果について. *J J Antibiotics* 33 : 522~525, 1980
- 19) 水戸部勝幸: 泌尿器科領域における FOM の投与効果, ホスミン研究会講演録 1982
- 20) 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
- 21) Bourne CW and Frishette WA : Prostatic Fluid Analysis and Prostatitis. *J Urol* 97 : 140~145, 1967
- 22) 足立望太郎・桜木 勉・斉藤 泰・近藤 厚: 化学療法剤の前立腺組織ならびに精液内移行に関する研究 (第3報). *泌尿紀要* 26 : 979~981, 1980
- 23) 柳沼恵一・早坂洋司・村田信二郎・梅村甲子郎: Fosfomycin・ナトリウム塩のラット静脈内投与後における体内挙動. *薬剤学* 35 : 190~198, 1975
- 24) 柳沼恵一・早坂洋司・村田信二郎・梅村甲子郎: Fosfomycin・カルシウム塩のラット経口投与後における体内挙動. *薬剤学* 35 : 199~208, 1975
- 25) Setchell BP, Voglmayr JK and Waites GM: A Blood-Testis Barrier Restricting Passage from Blood into Rete Testis Fluid but not into Lymph. *J Physiol* 200 : 73~85, 1969
- 26) 古屋聖児: 睪丸機能の研究; 第6報 ヒト血液一睪丸関門の電顕的研究. *日泌尿会誌* 66 : 829~855, 1975
- 27) Riccardi R, Vigersky RA, Barnes S, Bleyer WA and Poplak DG: Methotrexate Levels in the Interstitial Space and Seminiferous Tubule of Rat Testis. *Cancer Reserch* 42 : 1617~1619, 1982
- 28) Okumura K, Lee IP and Dixon RL: Permeability of Selected Drugs and Chemicals Across the Blood-Testis Barrier of the Rat. *J Pharmacol Exp* 194 : 89~95, 1975
- 29) Ro TS and Busch H: Concentration of [^{14}C] Actinomycin Din Various Tissues Following Intravenous Injection. *Biochim Biophys Acta* 108 : 317~318, 1965
- 30) Waites GMH and Setchell BP: Changes in Blood Flow and Vascular Permeability of the Testis, Epididymis and Accessory Reproductive Organs of the Rat after the Administration of Cadmium Chloride. *J Endocrin* 34 : 329~343, 1966
- 31) Korman M: Distribution of Injected L-3, 4-Dihydroxyphenylalanine (L-dopa) in the Adult Rat Testis and Epididymis. *Acta physiol scand* 71 : 125~126, 1967
- 32) 河村信夫・鮫島正継・村上泰秀・大越正秋: CS-1170 の泌尿器科領域における検討. *Chemotherapy* 26 : 457~461, 1978

(1983年3月29日受付)