

Norfloxacin 3日間連続投与後の前立腺組織内濃度について

仙台社会保険病院泌尿器科 TUR 部門 (部長: 森田昌良)

森田昌良, 蓮田精之

NORFLOXACIN CONCENTRATION IN HUMAN PROSTATIC TISSUE AFTER 3 DAYS ADMINISTRATION

Masayoshi MORITA and Akiyuki HASUDA

From the Department of TUR; One of the Parts of Urology, Sendai Social Insurance Hospital

The penetration of norfloxacin into prostatic tissue was evaluated on 36 patients with benign prostatic hypertrophy. Norfloxacin was administered orally in a dose of 200 mg three times daily for 3 days preoperatively, blood samples were taken simultaneously at the time of tissue sampling.

The patients were divided into 2 groups, groups 1 and 2. In group 1, tissue sampling was done after about 17 hours of final administration of the drug. The mean concentration of norfloxacin in prostatic tissue was $0.38 \pm 0.18 \mu\text{g/g}$ and $0.18 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ in serum. In group 2, sampling was done after 5.5 hours of final administration. The mean concentration of norfloxacin in prostatic tissue was $0.89 \pm 0.32 \mu\text{g/g}$ and $0.49 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ in serum.

(Acta Urol Jpn. 35: 1261-1264, 1989)

Key words: Norfloxacin, Prostatic concentration

緒 言

Norfloxacin (以下 NFLX と略す) は第3世代ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で, すでに感染症の治療に広く供用されており, その有用性については高い評価を受けている¹⁻⁴⁾.

本剤はグラム陰性桿菌およびグラム陽性菌に対する抗菌スペクトラムが広く, 尿路感染症をはじめとする各種細菌感染症に対する臨床効果も良好である^{5,6)}.

われわれは前立腺肥大症患者を対象として, 本剤を1日 600 mg 3日間計 1,800 mg 投与し, TUR-Pにて採取した前立腺組織と血液を用いて, 前立腺組織および血清中に残留する濃度を測定し, いささかの知見を得たので報告する。

対 象 症 例

1987年10月下旬から約2カ月間に, 当科においてTURを受けた症例は45症例であるが, これら症例のうち血液生化学検査上肝および腎機能に臨床特上特に障害が認められなかった前立腺肥大症36例を対象として測定した (Table 1, 2).

これら36例の年齢は56歳から83歳で平均は69.7歳であった。

なお, 前立腺組織採取にあたっては, その条件をなるべく同一のものとするため, 術者は組織採取までは一人でいった。

投与および採取方法

手術時間が午前と午後に分かれたため, group 1と group 2に分けて評価した。

Group 1は午前中に手術を施行した11例であるが (Table 1), NFLX 200 mgを1日3回投与し (計 1,800 mg), 最終投与後約17時間にて血液 5 ml および前立腺約 1 gを採取した。

Group 2は午後に手術を施行した25例であるが (Table 2), 本剤 200 mgを初日は昼より2回服用させ, 2日目と3日目は1日3回服用させ, 手術当日は朝1回 200 mgを服用せしめて, 最終投与後 5.5時間にて血液 5 ml および前立腺約 1 gを採取し, 血清分離後これらをただちに凍結保存した。

測 定 法

NFLXの血清中および前立腺組織内濃度の測定は, 杏林製薬(株)に検体を依頼し, standard solutionとして NFLX 0.1, 0.5……100 $\mu\text{g/ml}$ を0.5 Mのphosphate buffer (pH 7.5)に溶解したものをあら

Table 1. Group 1

症 例	年令	体重	血清中 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	前立腺 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	P/S
1. Y. S	61	69	0.17	0.36	2.12
2. T. T	61	58	0.16	0.31	1.94
3. K. M	56	52.6	0.09	0.20	2.22
4. A. A	69	65.2	0.08	0.21	2.63
5. S. S	64	62	0.21	0.65	3.10
6. E. T	61	58	0.32	0.64	2.00
7. T. S	78	58	0.31	0.47	1.52
8. T. T	72	54.8	0.14	0.39	2.79
9. R. W	63	67	0.17	0.58	3.41
10. T. S	74	52	0.24	0.37	1.54
11. K. S	68	69.8	0.04	0.05	1.25

平均値	血清中: $0.18 \pm 0.09 \mu\text{g}/\text{ml}$
	前立腺: $0.38 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{g}$
	P/S : 2.23 ± 0.65

NFLX 3日間で計 1,800 mg 経口投与し 200 mg 最終投与後約17時間のデータ

Table 2. Group 2

症 例	年令	体重	血清中 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	前立腺 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	P/S
1. K. T	79	71	0.69	1.04	1.51
2. Y. M	69	59	0.34	0.74	2.18
3. M. K	58	59.2	0.16	0.23	1.44
4. K. W	66	57.6	0.17	0.78	4.59
5. M. K	67	49.2	0.37	1.08	2.92
6. M. M	73	50	0.74	0.88	1.19
7. T. K	68	67	0.42	0.69	1.64
8. M. I	79	52	0.32	0.96	3.00
9. K. A	68	54	0.44	0.70	1.59
10. T. C	71	54	0.51	0.67	1.31
11. T. H	69	56	1.25	1.63	1.30
12. S. S	76	42.8	0.72	1.10	1.53
13. C. M	74	40.6	0.64	1.33	2.08
14. R. O	76	46.8	0.99	1.50	1.52
15. Y. S	73	54.5	0.71	1.15	1.62
16. M. I	75	68	0.50	0.77	1.54
17. S. I	63	67	0.24	0.93	3.88
18. H. H	77	46	0.48	0.85	1.77
19. K. O	81	60	0.46	0.82	1.78
20. S. M	65	58	0.43	1.11	2.58
21. G. E	74	69.5	0.49	0.08	1.63
22. K. N	75	65	0.31	1.09	3.52
23. T. R	64	67	0.17	0.28	1.65
24. T. C	62	70.2	0.26	0.58	2.04
25. S. O	83	59	0.37	0.67	1.81

平均値	血清中: $0.49 \pm 0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$
	前立腺: $0.89 \pm 0.32 \mu\text{g}/\text{g}$
	P/S : 2.07 ± 0.86

NFLX 3日間で計 1,800 mg 経口投与し 200 mg 最終投与後約 5.5 時間のデータ

かじめ用意しておき, 得られたこれら検体を公知の方法に基づき処理し, ultraviolet spectrophotometry にて測定するという HPLC 法にて測定した.

結 果

Table 1 には午前中に手術を施行した11例 (group 1) について, NFLX の前立腺組織内濃度 (以下 P と略す), 血清中の濃度 (以下 S) および前立腺と血清中の濃度比 (以下 P/S) を示した.

200 mg 最終投与後約17時間の P は $0.05 \sim 0.65 \mu\text{g/g}$ (以下単位は省略) で, 平均 0.38 ± 0.18 , S は $0.04 \sim 0.32 \mu\text{g/ml}$ (以下単位は省略) で平均は 0.18 ± 0.09 であった. P/S は $1.25 \sim 3.41$ で平均 2.23 ± 0.65 であった.

Table 2 には午後手術を施行した 25 例 (group 2) について, それぞれの濃度および濃度比を示した.

200 mg 最終投与後5.5時間での P は $0.23 \sim 1.63$ で, 平均 0.89 ± 0.32 であり, S は $0.16 \sim 1.25$ で平均 0.49 ± 0.25 であった. P/S は $1.19 \sim 4.59$ で平均 2.07 ± 0.86 であった.

考 察

NFLX 投与後の人体内動態に関して, 中耳粘膜組織や上顎洞粘膜内濃度に関する新川ら⁷⁾の報告や, 胆嚢組織内濃度に関する谷村ら⁸⁾の報告はあるが, 前立腺組織内濃度に関しては, 動物実験による村山ら⁹⁾の報告があるものの, いまだ人体における調査結果はほとんど報告されていない.

われわれは今回前立腺肥大症患者36例に対して NFLX を3日間計 1,800 mg 投与し, 200 mg 最終投与後約17時間での P は平均で 0.38 ± 0.18 であり, P/S は平均で 2.23 ± 0.65 で, また最終投与後5.5時間での P は平均 0.89 ± 0.32 で, P/S は平均で 2.07 ± 0.86 という結果が得られた. 村山ら⁹⁾はラットにおいて NFLX 投与後の前立腺組織内濃度は投与後1時間で最高に達し, 投与後4時間まで血清中濃度を上まわっていたと報告している. われわれのデータによれば, NFLX 200 mg を3日間連続投与し, 200 mg 最終投与後5.5時間の group は勿論, 最終投与後17時間の group においても, P/S は全例ともに1以上で平均で 2 group ともに2以上であった. これは NFLX が血清中よりも前立腺組織内により高濃度に蓄積し残留していることを示しているといえよう.

ついで西野ら¹⁰⁾が報告している各種グラム陽性菌および陰性菌に対する MIC と, われわれが得た NFLX の P とを比較してみよう. group 1 における

Table 3. グラム陽性菌に対する NFLX の MIC (10^6 cells/ml)

菌 種	NFLX ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajuma	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39
<i>Bacillus anthracis</i>	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> KO. 80 (PC-R)	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	100

(西野ら¹⁰⁾による)

Table 4. グラム陰性菌に対する NFLX の MIC (10^6 cells/ml)

菌 種	NFLX ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Salmonella typhi</i> O-801	0.012
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.025
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.025
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.025
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.025
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10001	0.025
<i>Proteus morgani</i> KONO	0.025
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.05
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.05
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.05
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.05
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.05
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.09
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.09
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.09
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.09
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.09
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.09
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.09
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.09
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 118	0.09
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	1.56

(西野ら¹⁰⁾による)

P の平均値は 200 mg 最終投与後約 17 時間において 0.38 ± 0.18 であることより, グラム陽性菌に対して

は (Table 3), *Staphylococcus aureus* Smith や Terajima などの比較的 MIC の低い菌種に対しては多少効果が期待できる濃度と考えられた。しかし *Staphylococcus aureus* 209-PJC 以下の菌種に対しては十分な効果が期待できる濃度は保っていないと思われた。一方, group 1 の P の平均値を各種グラム陰性菌に対する MIC とを比較してみると (Table 4), *Salmonella typhi* O-901 をはじめとして, *Hafnia alvei* NCTC 9540 に至るまで, ほとんどの菌種に対して十分な効果が期待できる濃度を保っていると考えられた。

Group 2 の P は, 200 mg 最終投与後 5.5 時間において平均 0.89 ± 0.32 であることより, この値とグラム陽性菌の MIC とを比較してみると (Table 3), *Staphylococcus aureus* Smith から *Staphylococcus aureus* KO. 80 (PC-R) に至るまでの, ほぼ半数の菌種の MIC と同等か, 多少これを上まわる濃度を保っていた。一方グラム陰性菌の MIC と比較してみると (Table 4), *Pseudomonas aeruginosa* NO. 12 を除くすべてのグラム陰性菌の MIC を大巾にとまわっていた。

以上より考えて 3 日間連続で本剤計 1,800 mg を投与した場合の P は, 200 mg 最終投与後 5.5 時間を経過した時点でも, グラム陽性菌のほぼ半数の菌種の MIC とほぼ同等かそれ以上の濃度を保ち, グラム陰性菌に関してはほとんどすべての菌種の MIC を大巾に上まわっていたと思われた。

結 論

NFLX 3 日間計 1,800 mg 連続投与後の前立腺組織内濃度 (P) を測定した。200 mg 最終投与後約 17 時間での P の値は $0.05 \sim 0.65 \mu\text{g/g}$ で平均 $0.38 \pm 0.18 \mu\text{g/g}$ であった。200 mg 最終投与後 5.5 時間での P の値は $0.23 \sim 1.63 \mu\text{g/g}$ で, 平均 $0.89 \pm 0.32 \mu\text{g/g}$ であった。

P/S はそれぞれ平均で 2.23 ± 0.65 および 2.07 ± 0.86 であったことにより NFLX は血清よりも前立腺組織内に, 高濃度に残留していたといえる。

また上記の P の値をすでに報告されているグラム陽性菌とグラム陰性菌との MIC と対比してみると, 200 mg 最終投与後 5.5 時間の時点では, グラム陰性菌のほとんどすべての菌種の MIC を大巾に上まわっており, グラム陽性菌の約半数の菌種の MIC を上まわる濃度を保っていたことにより, これら菌種による急性前立腺炎に対する有効性が示唆されているものと考えられた。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 富岡 収, 彦坂幸治, 石神襄次, 新島端夫, 西村洋司, 西浦常男, 土井達朗, 黒田恭一, 大川光央, 吉田 修, 宮川美栄子, 大森弘之, 平野 学, 百瀬俊郎, 中牟田誠一, 上野一恵, 田中恒男: 急性単純性膀胱炎に対する Norfloxacin (AM-715) と Pipemidic acid の二重盲検試験法による比較検討. *Chemotherapy* 30: 1159-1181, 1982
- 2) 守殿貞夫, 富岡 収, 彦坂幸治, 石神襄次, 新島端夫, 西村洋司, 西浦常雄, 土井達朗, 黒田恭一, 大川光央, 吉田 修, 宮川美栄子, 大森弘之, 平野学, 百瀬俊郎, 中牟田誠一, 上野一恵, 田中恒男: 複雑性尿路感染症に対する Norfloxacin (AM-715) と Pipemidic acid の二重盲検試験法による比較検討. *Chemotherapy* 30: 1182-1211, 1982
- 3) 岩沢武彦, 佐々木享, 杉森久一, 栗田二郎, 戸村卓爾, 谷内美栄子, 山田 彰, 小崎秀夫, 山崎勤, 林奈美江, 井本龍彦, 吉村 理, 坂本毅, 新橋 実, 佐々木幸弘, 三ヶ田昭是, 吉田真子, 和田 繁, 伊藤 孜, 柳内 統: 急性腺窩性扁桃炎に対する Norfloxacin (NFLX) の薬効評価—Amoxicillin との二重盲検比較試験—. *耳展* 25: 278-308, 1982
- 4) 藤田恵一, 野波英一郎, 高橋 久, 久未田淳, 渡辺晋一, 山田 清, 窪田泰夫, 染谷 通, 関 利仁, 小野田進, 林田由利, 森岡貞雄, 野原 正, 山口全一, 笹川正二, 新村真人, 伊藤豪俊, 西山茂夫, 土井 聖, 紫芝敬子, 堀江直茂, 五十州京子, 下妻道郎, 金子 修, 清水友子, 近兼健一朗, 阿部稔彦, 渡辺 靖, 山田晃司, 永島敬士, 横山美保子, 馬野詠子, 本田光芳, 佐藤元泰, 西脇宗一, 北島拓彌, 日野治子, 富沢尊儀, 山口淳子, 木下三和子, 安西 喬, 実川久美子, 金丸哲山, 新村陽子, 佐久間将夫, 内田成子, 原田昭太郎, 小川喜美子, 尹 弘一, 石橋 明: Norfloxacin の浅在性化膿性疾患に対する臨床評価—L-Cephalexin を対照薬とした二重盲検比較試験—. *臨床評価* 11: 133-154, 1983
- 5) 塚本泰司, 西尾 彰, 酒井 茂, 長谷川昌子, 熊本悦明: AM-715 の尿路感染症における基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 29: 396-405, 1981
- 6) 熊本悦明, 塚本泰司, 酒井 茂, 前川静枝, 小熊恵二, 井川欣市, 島村昭吾, 恒川琢可, 郷路 勉, 辺見 泉, 門野雅夫, 岡山 悟, 三宅正文, 本間昭雄, 加藤修爾, 丹田 均, 丸田 浩, 三熊直人, 伊藤直樹, 氏家 徹, 藤田征隆, 山崎清仁, 宮本慎一, 田宮高宏, 江夏朝松, 岩沢昌彦, 横山英二, 西村昌宏, 青木正治, 南部明民: Norfloxacin の慢性前立腺炎に対する治療効果. *泌尿紀要* 33: 471-484, 1987
- 7) 新川 敦, 宮永 守, 武田啓介, 萩野仁志, 古屋栄基, 三宅浩郷: 副鼻腔炎, 中耳炎における AM-715 の組織内移行, 分泌物中移行の検討. *耳鼻*

- 32: 966-972, 1986
- 8) 谷村 弘, 吉田圭介, 小林展章, 内山和久, 薄井祐治, 西村直彦, 小澤和恵, 北村次男, 伊豆蔵健, 田村尚史, 藤田眞一, 瀬戸山元一, 向原純雄, 尹光俊, 田村耕一郎, 寺尾隆太, 間嶋正徳, 馬庭芳朗, 邊見公雄, 山本雄造, 丸山 泉, 高橋 裕, 斎藤 徹, 加藤仁司, 丸山啓介, 斎藤信雄: 胆道感染症の化学療法 (XXXII) - Norfloxacin の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について. 感染症学雑誌 **61**: 681-703, 1987
- 9) 村山 哲, 平井敬二, 伊藤 明, 阿部泰夫, 入倉勉: 各種動物における AM-715 の Bioassay による体内動態に関する研究. *Chemotherapy* **29**: 98-103, 1981
- 10) 西野武志, 後藤直正, 石村富喜子, 永田昌宏, 松野和弘, 谷野輝雄: 新しい合成化学療法剤 AM-715 に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* **29**: 27-44, 1981

(1988年7月25日受付)