泌尿紀要 36：741-745, 1990

Ofloxacin（OFLX）の前立腺組織内移行に関する検討

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）
打林忠雄，長野賢一，久住治男

富山労災病院泌尿器科（部長：沢木　勝）
沢　木　　勝

能登総合病院泌尿器科（部長：川口光平）
川口光平，小松和人

黒部市民病院泌尿器科（医長：小泉久志）
小　泉　久　志

市立砺波総合病院泌尿器科（部長：三崎俊光）
三崎俊光，中島慎一

嶋和総合病院泌尿器科（部長：折戸松男）
折　戸　松　男

北陸病院泌尿器科（医長：庄田良中）
庄　田　良　中

辰口芳珠記念病院泌尿器科（医長：山口一洋）
山　口　一　洋

公立加賀中央病院泌尿器科（医長：小橋一功）
小　橋　一　功

福井済生会病院泌尿器科（医長：菅田敏明）
菅　田　敏　明

金沢大学医学部衛生学教室（主任：橋本和夫教授）
橋　本　和　夫

第一製薬株式会社中央研究所
松　林　久　一

DIFFUSION OF OFLOXACIN (OFLX) INTO PROSTATIC TISSUE IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY

Tadao Uchibayashi, Kenichi Nagano and Haruo Hisazumi
From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Masaru Sawaki
From the Department of Urology, Toyama Rohsai Hospital

Kohei Kawaguchi and Kazuto Komatsu
From the Department of Urology, Noto General Hospital

Hisashi Koizumi
From the Department of Urology, Kurobe Citizen Hospital

Toshimitsu Misaki and Shinichi Nakasima
From the Department of Urology, Tonami General Hospital

Matsuo Orito
From the Department of Urology, Naruwa General Hospital

Ryochu Shoda
From the Department of Urology, Hokuriku Hospital

Kazuyo Yamaguchi
From the Department of Urology, Hoju Memorial Hospital

Kazunori Kobashi
From the Department of Urology, Kaga Central Hospital

Toshiaki Sugata
From the Department of Urology, Fukui Saiseikai Hospital

Kazuo Hashimoto
From the Department of Hygienics, School of Medicine, Kanazawa University

Kyuichi Matsubayashi
From the Research Institute, Daiichi Pharmaceutical Co. LTD.

Diffusion of ofloxacin (OFLX) into prostatic tissue was studied in 31 patients with benign prostatic hypertrophy. Concentrations of OFLX in the serum and prostatic tissue were measured at scheduled intervals after 200 mg OFLX oral administration. The mean OFLX level in prostatic

tissue and tissue/serum ratio at 2 hours, 4 hours and 6 hours was 3.33±0.96 μg/g (1.25±0.28) in 10 patients, 2.21±0.55 μg/g (0.92±0.32) in 9 patients and 2.10±0.99 μg/g (1.01±0.23) in 12 patients, respectively. OFLX levels in prostatic tissue covered the minimum inhibitory concentration for several pathogenic bacteria detected from the infected prostatic fluid. Therefore, OFLX was thought to be a very useful drug for the treatment of bacterial prostatitis and postoperative infection of prostatic surgery.

(Acta Urol. Jpn. **36**: 741-745, 1990)

Kay words: OFLX, Benign prostatic hypertrophy, Tissue-serum ratio

緒　　言

各種抗菌・抗生剤を用いた感染症治療において，使用する薬剤の抗菌力と各感染臓器組織内への移行状態を評価することは，治療に不可欠な要素と考えられる．泌尿器科領域において難治性慢性細菌性前立腺炎は，外来診療で比較的多く遭遇する疾患であり，使用薬剤の抗菌力を知るとともにその組織内移行を知ることは，良好な治療成績を得るうえできわめて重要である．また複雑性尿路感染症における基礎疾患として，前立腺肥大症の頻度は高く，このような症例に対する術後感染治療や予防目的でいかなる抗菌・抗生剤を用いるべきかは，当然その抗菌力と前立腺組織内移行に基づき決定されるのが望ましい．

今回，著者らは第一製薬株式会社中央研究所で研究開発されたニューキノロン系の経口抗菌剤 ofloxacin (OFLX, 商品名：タリビッド®) の前立腺組織内濃度および血清濃度を測定したので，その成績を報告する．

対象および方法

1．対象

1988年7月から1989年2月までに金沢大学医学部泌尿器科および関連病院泌尿器科へ，前立腺肥大症で入院し前立腺摘除術を受けた31症例である (Table 1). 年齢は56～83歳（平均71.3歳）で，24時間内因性クレアチニン・クリアランス値が 60 ml/min 以下の症例が3例含まれていた．

2．薬剤の投与方法

OFLX 200 mg を手術2時間前（第1群）または4時間前（第2群）または6時間前（第3群）に服用させた (Table 2).

3．血清採取

OFLX 投与後2，4および6時間群として，薬剤

Table 1. Characteristics of patients

Group No.	Age (year)	Weight (kg)	BUN (mg/dl)	s-Creat. (mg/dl)	Ccr (ml/min)
1	73.2 ± 7.8	52.3 ± 7.8	16.0 ± 3.0	0.89 ±0.14	89.2 ±19.5
2	72.0 ± 7.7	56.9 ± 9.9	16.9 ± 4.2	0.79 ±0.15	88.6 ±20.4
3	69.7 ± 7.8	58.6 ±15.0	18.2 ± 7.9	1.08 ±0.59	75.2 ±29.1

Mean±S.D.

Group 1: 2hrs after single oral administration of OFLX 200mg
2: 4hrs after single oral administration of OFLX 200mg
3: 6hrs after single oral administration of OFLX 200mg

Table 2. Methods of drug administration

Group I (10pts.)	2hr-preoperative oral administration (OFLX 200mg)
Group II (9pts.)	4hr-preoperative oral administration (OFLX 200mg)
Group III (12pts.)	6hr-preoperative oral administration (OFLX 200mg)

Table 3. Ofloxacin concentrations in serum and prostatic tissue after a single oral administration of 200 mg

	Serum concentration (μg/ml)				Prostatic concentration (μg/g)					P/S ratio
	Time (hr) : conc.		Time (hr) : conc.		Time (hr) : right	left	median	Ave.		
1	1.10 ±0.52	3.11 ±1.34	2.11 ±0.50	2.67 ±0.49	2.11 ±0.50	3.45 ±0.95	3.36 ±1.01	3.21 ±1.28	3.33 ±0.96	1.25 ±0.28
2	3.20 ±0.43	2.37 ±0.68	4.08 ±0.39	2.56 ±0.74	4.08 ±0.40	2.22 ±0.75	2.34 ±0.69	2.08 ±0.38	2.21 ±0.55	0.92 ±0.32
3	5.52 ±1.53	2.52 ±1.12	6.49 ±1.16	2.10 ±0.90	6.49 ±1.16	2.02 ±0.92	2.06 ±1.00	2.26 ±1.49	2.11 ±1.02	1.01 ±0.23

Mean±S.D.

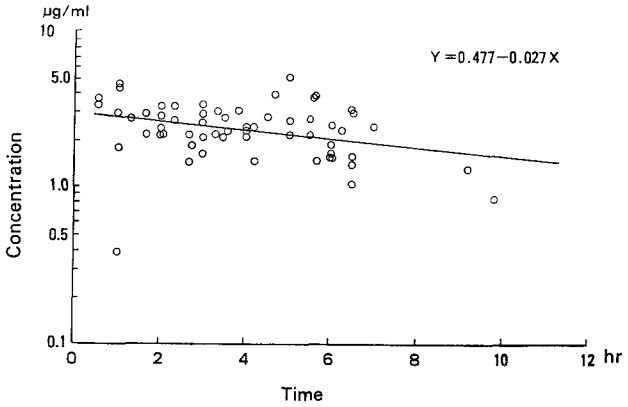

Fig. 1. Serum concentration of OFLX

服用前，腺腫摘出1時間前および腺腫摘出時に採血し，血清分離後測定まで−20°C に凍結保存した．

4．前立腺組織採取

摘出した前立腺組織は，尿の汚染を防止するため，可及的速やかに生理食塩水で数回洗浄後，病理組織学的診断および OFLX 前立腺組織内濃度測定用に外側部分を切除し，左葉，中葉および右葉に分け，同様−20°C に凍結保存した．

5．濃度測定

各血清中の濃度測定は，E. coli Kp 株を検定菌とする薄層平板ディスク法により測定した[1]．

前立腺組織は，4倍量の 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.0 を加えて，バイオトロン（株式会社キネマティカ）を用いて，ホモジネートし，3,000 rpm, 4°C, 15分間遠心して，その上清を採取して測定用の試料とした．

結　　果

1．第1群10例，第2群9例および第3群12例の血清濃度，前立腺組織内濃度，血清濃度に対する前立腺組織内濃度比（prostatic tissue/serum：以下 P/S 比と略す）を一括して表示する（Table 3）．

2．空腹時における OFLX 200 mg 内服後の血清濃度の推移を Fig. 1 に示す．それによれば，経時的な低下がみられ，OFLX 内服1，2，4および6時間後の平均濃度はそれぞれ 3.11±1.34 μg/ml, 2.67±0.49 μg/ml, 2.56±0.74 μg/ml および 2.10±0.90μg/ml であった．volunteer による OFLX 200 mg 空腹時内服後の血清濃度変化の標準カーブ[2] と比較してみると，4時間後および6時間後の血清濃度において若干の排泄遅延が認められた．volunteer のみによる腎機能正常者群と，一部腎機能低下症例を含めた群との差がこの結果を示した1つの原因である可能性が考えられた．

3．前立腺組織内濃度の経時的変化につき検討した（Fig. 2）．OFLX 内服2，4および6時間後の平均濃度は，それぞれ 3.33±0.96 μg/g, 2.21±0.55 μg/g および 2.11±1.02 μg/g であり，P/S 比については内服2時間後で平均 1.25±0.28, 内服4時間後で 0.92±0.32, 内服6時間後で 1.01±0.23 であった．

4．前立腺の組織内濃度に関して，glandular

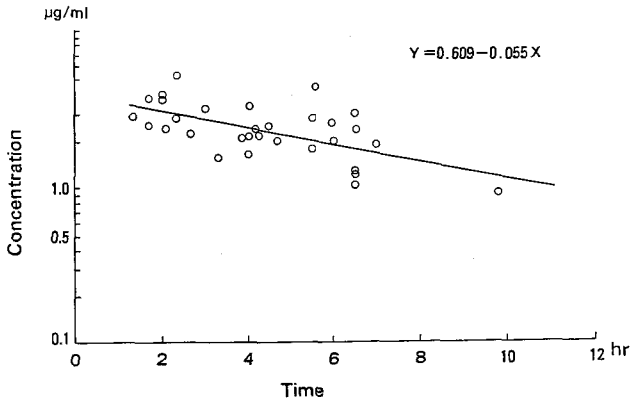

Fig. 2. Tissue concentration of OFLX

hyperplasia 19例（G群）と glandular+fibromuscular hyperplasia 11例（G＋F群）の2群の組織型に分け，比較検討した．第1，2および3群の各群毎にそれぞれ t-検定による判定を行ったが，いずれも有意差は認めなかった（$p<0.05$）．一般的には fibromuscular hyperplasia の方が高い組織内濃度を示すとされているが[3]，今回の検討では組織型の違いによる組織内移行には差が認められなかった．ついで採取部位の差，つまり左右および中葉前立腺内濃度について，第1，2および3群毎に同様 t-検定による判定を行ったが，いずれの組織内濃度に関しても部位別の有意差は認められなかった（$p<0.05$）．

考　　察

感染症治療にあたり重要なことは，予想される起炎菌に対して優れた抗菌力を有し，かつ炎症臓器組織への移行が良好である薬剤を選択することである．一般に抗菌・抗生剤は前立腺液や前立腺組織への移行性が悪いとされている．したがって，細菌性前立腺炎をはじめとした前立腺の感染性疾患に対する抗菌化学療法において，薬剤の血清および前立腺組織内 pharmacokinetics が十分解明されることが必要となる．Winnigham ら[4]および Stamey ら[5]は，化学療法剤が前立腺へ良好に移行するための条件として 1）脂溶性であること，2）塩基性であること，3）血中での蛋白結合率が低いことをあげており，さらにイヌを用いた実験ではセファロスポリン系およびペニシリン系薬剤はほとんど前立腺液中に移行しないと述べている．一方細菌性前立腺炎の起炎菌の大半は，E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumonia さらに Pseudomonas aeruginosa 等のグラム陰性桿菌であり[6]，これら起炎菌に感受性を有するペニシリン系またはセファロスポリン系薬剤が投与されることも少なくない．しかし前述のごとく，これらの薬剤の前立腺液中への移行がほとんど期待できないことから，これらの薬剤による治療効果は一般には無効と考えられる．しかし実際には臨床的にこれらの薬剤を細菌性前立腺炎治療に用い，著効がみられる症例を少なからず経験する．この理由として，前立腺に炎症が存在する場合に，膜の透過性が変化し[7]，前立腺液中への薬剤移行が亢進すると共に，炎症そのものが前立腺小胞の上皮細胞あるいは前立腺液のみに限局しているのではなく，むしろ間質に存在することがこの比較的良好な臨床効果を示すと考えられている[8,9]．すなわち，前立腺炎治療または前立腺肥大症術後感染予防薬剤を選択する場合，炎症の主体が間質にあるとすれば，薬剤の前立腺液への移行のみを検討するよりはむしろ前立腺組織内への移行性が高く，かつ感受性を有する薬剤を選択することが重要と考えられる．今回このような理由から，著者らは OFLX の前立腺組織内濃度測定の検討を行った．しかし薬剤の組織内濃度測定に関して，open surgery により得られた前立腺組織と TUR-P による得られた切除組織のいずれが測定材料として適しているのか，さらに測定された前立腺腺腫組織での濃度が，前立腺組織自体の薬剤濃度としてよいのかといった疑問が残る．さらに TUR-P による方法では，切除電流の熱が組織に影響をおよぼす可能性があり，さらに切除片が灌流液と長期間接触することにより，薬剤の組織内濃度が低下し真の濃度がえられないという報告[8,10]もある．したがって前立腺炎患者の前立腺生検標本または膀胱前立腺全摘除時の前立腺組織内濃度が理想と考えられる．しかし，材料採取の困難性から今回著者らは，open surgery により得られた前立腺腺腫組織内 OFLX 濃度について検討した．その結果，血清濃度にほぼ等しい組織内濃度がえられ，かつ従来の各種抗生剤の P/S 比が 0.14～

0.63[11-16]であったのに比べ，極めて高い前立腺組織への移行がみられた．最近安本ら[3]は enoxacin を手術日前日に 600 mg，さらに手術当日に 400 mg を服用させ，TUR-P 組織内濃度を測定し P/S 比の平均が 1.21±0.63であったと報告している．著者らの OFLX 投与時の P/S 比がこれに比較し若干低値を示したが，OFLX の投与が術前に 200 mg，1回のみ服用させただけであり，この条件からすれば十分に満足できる結果と考えられる．また組織内濃度と各種尿路性器感染症起炎菌の MIC 値との比較を行ってみると，OFLX 組織内濃度はほぼ全ての起炎菌の MIC 値を上まっており[17]，有効な抗菌作用を示すに十分な値であると考えられた．

文　　献

1) 津村光義，佐藤敬喜，采　孟，立澤晴男：DL-8280の体内動態．第1報 Bioassay 法と HPLC 法によるイヌとサルにおける吸収，排泄の比較．Chemotherapy **31** S-1：1179-1184，1984
2) 斉藤　篤，嶋田甚五郎，大森雅久，柴　孝也，山路武久，井原裕宣，加地正伸，奥田新一郎，三枝幹文，宮原　正，上田　泰：DL-8280 にかんする臨床的研究．Chemotherapy **32** S-1：225-238，1984
3) 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
4) Winningham DG, Nemoy NJ and Staney TA: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. Nature **219**: 139-143, 1968
5) Stamey AT, Meases EM and Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drug into prostatic fluid. J Urol **103**: 187-194, 1970
6) Meares EM and Stamey TA: The diagnosis and management of bacterial prostattiis. Br J Urol **44**: 175-179, 1972
7) Blacklock NJ and Beavis JP: The response of prostatic fluid PH in inflammation. Br J Urol **46**: 537-542, 1974
8) 高崎　登，羅　成奎，岡田茂樹，榊原敏彦，榊波博一，北川慶幸，宮崎　重：化学療法剤の前立腺組織内移行に関する研究．泌尿紀要 **32**：969-975，1986
9) 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**：743-849，1983
10) 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
11) 中川修一，藤戸　章，大江　宏，三品輝男，渡辺決：Latamoxef の前立腺組織内移行に関する検討．西日泌尿 **46**：1455-1459，1984
12) 勝見哲郎，村山和夫：Latanoxef の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討．西日泌尿 **47**:963-967，1985
13) 国方聖司，金子茂男，秋山隆弘，栗者　孝：Cefpiramide（CPM）の前立腺組織への移行の検討．西日泌尿 **49**：1663-1674，1987
14) 片山泰弘：Cefotetan（CTT）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 **49**：1675-1681，1987
15) 置塩則彦，米津昌宏，花井俊典，石黒幸一，柳岡正範，名出頼男：サンセファール®（cefpiramide）の前立腺および膀胱壁移行に関する検討．泌尿紀要 **34**：551-554，1988
16) 藤井敬三，新堀大介，岡村廉晴，橋本　博，徳中荘平，八竹　直，小山内裕昭：Cefbuperazone（CBPZ）の前立腺組織内移行に関する検討．泌尿紀要 **34**：932-936，1988
17) 副島林造，二木芳人，渡辺正俊：経口抗菌剤の現状と展望．ニューキノロン．原　耕作編．p 20，ライフ・サンエンス，東京，1989

(Received on January 25, 1990
Accepted on January 29, 1990)
（迅速掲載）