

Ciprofloxacin 三日間連続投与後の 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, 中川 晴夫

仙台社会保険病院 (院長: 鈴木騏一)

鈴木 騏 一

CIPROFLOXACIN CONCENTRATION IN HUMAN PROSTATIC TISSUE FOLLOWING 3-DAYS ADMINISTRATION

Masayoshi Morita and Haruo Nakagawa

From the Department of Urology, TUR Section, Sendai Social Insurance Hospital

Kiichi Suzuki

From the Department of Urology, Sendai Social Insurance Hospital

The penetration of Ciprofloxacin (CPF) into the prostatic tissue and the serum was examined. Forty-four patients with benign prostatic hypertrophy treated with transurethral resection of the prostate were entered in this study.

CPF was administered orally in a dose of 200 mg three times daily for three days preoperatively. The blood samples were taken simultaneously at the time of the tissue sampling.

The patients were divided into groups 1 and 2. In group 1 (16 patients), the tissue sampling was done about 17 hours after the final drug administration. The mean concentration of CPF was $0.61 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$ in the prostatic tissue and $0.27 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ in the serum. In group 2 (28 patients), tissue sampling was done 5.5 hours after the final drug administration. The mean concentration of CPF was $1.32 \pm 0.64 \mu\text{g/g}$ in the prostatic tissue and $0.65 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$ in the serum.

(Acta Urol. Jpn. 37: 563-566, 1991)

Key words: Ciprofloxacin, Prostatic concentration

緒 言

Ciprofloxacin (以下 CPF と略す) は西独バイエル社において新たに合成された抗菌剤である。分子量は385.82で、Fig. 1 に示す構造式を持ち、水にやや溶け易く微黄色ないし黄色の結晶性粉末である。本剤はグラム陽性菌群、グラム陰性菌群および嫌気性菌群に対し広範囲の抗菌スペクトラムを有している¹⁾。

われわれは前立腺肥大症患者を対象として、経尿道的前立腺切除術 (以下 TUR-P) にて採取した前立腺組織と血液を用いて、本剤を1日 600 mg 3日間で計 1,800 mg 投与し血清および前立腺組織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。

対象とした症例

1989年10月からの2カ月半の間に、当院において

TUR を受けた症例は56症例である。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上添に障害が認められなかった前立腺肥大症症例44例を対象として測定した (Table 1, 2)。これら44例の年齢は51歳から87歳で、平均は69.9歳であった。なお前立腺組織採取に当たり、その条件をなるべく同一のものとするため術者は一人でいった。

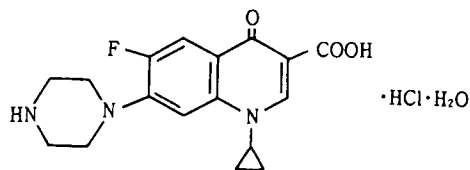


Fig. 1. CPF の化学構造式

Table 1. CPMX (計 1,800 mg) 200 mg 最終投与後約17時間のデータ

症例	年齢	切除量	S ($\mu\text{g/ml}$)	P ($\mu\text{g/g}$)	P/S
1.	86	103.3	0.21	0.22	1.09
2.	54	11.7	0.30	0.53	1.79
3.	87	27.8	0.34	0.65	1.95
4.	64	5.7	0.08	0.20	2.39
5.	65	26.0	0.17	0.21	1.27
6.	80	24.7	0.54	1.34	2.47
7.	65	37.5	0.09	1.17	13.0
8.	65	10.6	0.17	0.42	2.49
9.	74	6.6	0.67	0.79	1.18
10.	84	79.5	0.61	0.55	0.91
11.	75	8.1	0.19	0.58	3.10
12.	60	9.5	0.23	0.44	1.97
13.	65	4.2	0.12	0.29	2.48
14.	59	50.0	0.11	0.21	2.02
15.	74	6.3	0.18	0.79	4.30
16.	70	6.1	0.37	1.43	3.90
平均	70.4	26.1	0.27 \pm 0.19	0.61 \pm 0.40	2.89 \pm 2.86

Table 2. CPMX (計 1,800 mg) 200 mg 最終投与後 5.5 時間のデータ

症例	年齢	切除量	S ($\mu\text{g/ml}$)	P ($\mu\text{g/g}$)	P/S
17.	68	45.4	0.48	0.66	1.38
18.	65	6.7	0.22	0.27	1.22
19.	78	44.6	0.34	0.90	2.67
20.	59	5.3	0.41	1.12	2.74
21.	68	7.3	0.78	1.18	1.52
22.	77	27.7	0.82	1.80	2.20
23.	57	43.5	0.53	1.24	2.35
24.	67	49.2	0.84	2.31	2.76
25.	79	4.5	0.55	1.34	2.46
26.	76	45.5	0.80	0.99	1.24
27.	68	4.5	0.59	1.29	2.20
28.	77	4.8	0.61	1.81	2.95
29.	81	8.6	0.95	2.46	2.59
30.	65	12.3	0.50	0.81	1.64
31.	70	5.5	0.42	3.17	7.48
32.	77	11.2	1.35	2.26	1.67
33.	74	7.0	0.62	1.44	2.32
34.	78	12.5	0.72	0.97	1.34
35.	66	7.1	0.66	0.93	1.40
36.	78	8.3	1.15	1.59	1.38
37.	71	5.9	1.08	1.23	1.14
38.	63	37.4	0.26	0.66	2.53
39.	76	17.1	1.36	1.64	1.21
40.	70	11.8	0.38	0.98	2.55
41.	67	48.5	0.23	0.57	2.44
42.	51	19.4	0.46	1.18	2.54
43.	53	16.1	0.54	1.11	2.06
44.	67	24.1	0.53	0.94	1.78
平均	69.5	19.4	0.65 \pm 0.31	1.32 \pm 0.64	2.21 \pm 1.18

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 2 に分けて評価した. group 1 は午前中に手術を施行した16例であるが (Table 1), CPF_X 200 mg を 1日3回, 3日間で計 1,800 mg 投与し, 最終投与後約17時間で血液 5 ml および前立腺約 1 g を採取した. group 2 は午後には手術を施行した28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日目は一日3回服用させ, 手術当日は朝一回 200 mg を服用させて最終投与後5.5時間にて血液 5 ml および前立腺を約 1 g 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

三菱油化メディカルサイエンスに依頼して大腸菌 Kp 株を指示菌とする agarwell 法にて測定した.

結果

Table 1 には午前中に手術を施行した16例 (group 1) について, CPF_X 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 0.20~1.43 $\mu\text{g/g}$ で, 平均 0.61 \pm 0.40 $\mu\text{g/g}$ で, S は 0.08~0.67 $\mu\text{g/ml}$ で平均 0.27 \pm 0.19 $\mu\text{g/ml}$ であった. また P/S は 0.91~13.0 で, 平均 2.89 \pm 2.86 であった.

Table 2 には午後には手術を施行した28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 0.27~3.17 $\mu\text{g/g}$ であり, 平均 1.32 \pm 0.64 $\mu\text{g/g}$ で, S は 0.22~1.36 $\mu\text{g/ml}$ で平均 0.65 \pm 0.31 $\mu\text{g/ml}$ であった. また P/S は 1.14~7.48 で, 平均 2.21 \pm 1.18 であった.

考察

藤本ら²⁾は前立腺肥大症患者12症例において, CPF_X を 200 mg 単回投与し, 被膜下前立腺摘出術にて摘出した前立腺にて組織内濃度を測定し, ピーク値は投与後約 2~3 時間であり, P/S は 1.6~2.0 倍で, 移行性は良好であったと報告している.

森田らは各種薬剤の単回投与による濃度よりも, 実際に治療的に投与された薬剤の前立腺組織内濃度を検討する目的にて, ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である, enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) を 1日 600 mg 3日間で合計 1,800 mg 投与後, 前立腺肥大症患者において TUR-

P により採取した前立腺組織にて, 組織内濃度を測定して報告しているが⁴⁻⁶⁾, これら薬剤はいずれも前立腺組織内への移行性は良好で, かつ P/S で見るといずれの薬剤も 1 以上で長時間にわたり前立腺組織内へ残留する傾向が強いと報告している. また MIC との比較でも, これら 3 剤ともグラム陽性菌群やグラム陰性菌群の大分部の MIC を上回っていたため, 急性前立腺炎などに対する有効性が示唆されていると報告している.

われわれは CPF_X についても, 治療的に投与された場合の前立腺組織内濃度を測定する目的で, 本剤を 3日間連続で計 1,800 mg 経口投与し, 前立腺組織内に蓄積した濃度を測定した. その結果午前中に手術を施行した16症例では, 200 mg 最終投与後約17時間の P は平均 0.61 \pm 0.40 $\mu\text{g/g}$ で, S は平均 0.27 \pm 0.19 で P/S は平均 2.89 \pm 2.86 であった. また午後には手術を施行した28症例では, 200 mg 最終投与後5.5時間での P は平均 1.32 \pm 0.64 $\mu\text{g/g}$ であり, S は平均 0.65 \pm 0.31 で P/S は平均 2.21 \pm 1.18 であった (Table 1, 2).

すでに西野ら³⁾により報告されている, 各種細菌の MIC と今回われわれのデータとを比較してみよう.

グラム陽性菌 (10⁶ cells/ml 18菌株測定) に対しては, 本剤 200 mg 最終投与後約 17 時間の P の平均値は, 13菌株の MIC を上回っていた. 200 mg 最終投与後 5.5 時間の P の平均値は, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 には及ばないものの, 残る 17 菌株の MIC をかなり上回っていた. グラム陰性菌 (10⁶ cells/ml 34 菌株測定) に対しては, 本剤 200 mg 最終投与後約 17 時間の P の平均値は, 34 菌株全部の MIC をかなり大幅に上回っていた. 200 mg 最終投与後 5.5 時間の P の平均値は, 34 菌株全部の MIC を非常に大幅に上回っていた. したがって本剤はこれらの細菌による急性前立腺炎や TUR-P の際の感染予防に対する有用性を示唆していると考えられた.

すでにわれわれが報告した, 同一手法によるピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 (ENX⁴⁾, NFLX⁵⁾, OFLX⁶⁾) と CPF_X の組織内濃度を対比してみよう. 各種薬剤は MIC との関連性を検討しなければ, 組織内濃度だけをもってその優劣を論ずることはできないが, ここでは単純に数字だけを検討する. CPF_X は, これら 4 種類の薬剤のうち, P と S に関しては第 3 位に位置付けられるが, P/S に関してみると, 第 1 位の OFLX と比肩しうる値を示していた. これは血清中濃度に比べて前立腺組織内への薬剤の移行性

が良好であることを意味していると考えられた。

結 語

CPF_X の前立腺組織内濃度を測定した結果、すでに報告されているグラム陽性菌の大部分の菌株の MIC と、グラム陰性菌すべての MIC を、200 mg 最終投与後17時間の平均値でもかなり大幅に上回っていたことより、本剤はこれらの細菌による急性前立腺炎や TUR-P の際の感染予防に対する有用性を示唆していると考えられた。

すでに報告した同一手法によるピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の組織内濃度を対比した結果では、P/S に関しては OFLX と比肩しうる値のため、血清中濃度に比べて、前立腺組織内への薬剤の移行性が良好なことを意味していると考えられた。

本論文要旨は、第78回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

1) 芦原義久, 湯本土朗, 小林紀彦, ほか: Bioassay

法による BAYO 9867 (Ciprofloxacin) の体液内濃度測定法に関する研究. *Chemotherapy* **33**(S-7): 76-80, 1985

- 2) 藤本佳則, 伊藤康久, 張 邦光, ほか: BAY. 9867 (Ciprofloxacin) の尿路感染菌に対する抗菌力, 前立腺組織移行および尿路感染症に対する有用性について. *Chemotherapy* **33** (S-7): 671-683, 1985
- 3) 西野武志, 田中真由美, 監物英男, ほか: 新しい合成化学療法剤 BAYO 9867 (Ciprofloxacin) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* **33** (S-7): 39-63, 1985
- 4) 森田昌良, 加藤正和, 久慈 了, ほか: エノキサシン 3 日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. *泌尿紀要* **33** 1293-1296, 1988
- 5) 森田昌良, 蓮田精之: Norfloxacin 3 日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. *泌尿紀要* **35**: 1261-1264, 1989
- 6) 森田昌良, 蓮田精之: Ofloxacin 3 日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. *泌尿紀要* **35**: 187-190, 1989

(Received on May 7, 1990)
(Accepted on May 7, 1990)