

## Lomefloxacin 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, 畠山 孝仁, 鈴木 駿一

### LOMEFLOXACIN CONCENTRATION IN HUMAN PROSTATIC TISSUE FOLLOWING 3-DAY ADMINISTRATION

Masayoshi Morita, Takahito Hatakeyama and Kiichi Suzuki

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

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

LFLX was administered orally in a dose of 200 mg three times daily for three days pre-operatively. 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 (seventeen patients), the tissue sampling was done about 17 hours after the final drug administration. The mean concentration of LFLX was  $3.31 \pm 1.16 \mu\text{g/g}$  in the prostatic tissue and  $1.70 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$  in the serum. In group 2 (twenty seven patients), tissue sampling was done 5.5 hours after the final drug administration. The mean concentration of LFLX was  $5.70 \pm 2.28 \mu\text{g/g}$  in the prostatic tissue and  $2.93 \pm 1.14 \mu\text{g/ml}$  in the serum.

(Acta Urol. Jpn. 39: 97-99, 1993)

**Key words:** Lomefloxacin, Prostatic concentration

#### 緒 言

lomefloxacin (以下 LFLX と略す) は北陸製薬 (株) と塩野義製薬 (株) により共同開発された抗菌剤である。分子量は387.81で、Fig. 1 に示す構造式を持ち、水にやや溶けやす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およびグラム陰性菌群に対し広範囲の抗菌スペクトラムを有している<sup>1)</sup>。

われわれは前立腺肥大症患者を対象として、経尿道的な前立腺切除術 (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600mg 3日間で計1,800mg 投与し血清および前立腺組織に残留する濃度を測定し、いささかの知見をえたので報告する。

#### 対象とした症例

1991年1月初旬から約3カ月間に、当院においてTURを受けた症例は75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とくに障

害が認められなかった前立腺肥大症例44例を対象として測定した (Table 1, 2)。これら44例の年齢は52歳から86歳で、平均は72.8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行った。

#### 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2に分けて評価した。group 1は午前中にTUR-Pを施行した17例であるが (Table 1)、LFLX 200mgを1日3回、3日間で計1,800mg 投与し、最終投与後約17時間で血液5ml および前立腺約1gを採取した。group 2は午後にTUR-Pを施行した27例であるが (Table 2)、本剤200mg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200mgを服用させて、最終投与後5.5時間にて血液5ml および前立腺を約1g採取し、血清分離後これらをただちに凍結保存した。なお前立

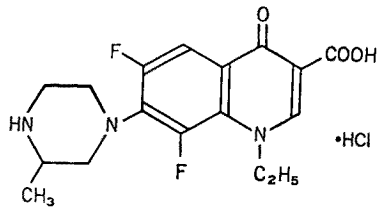


Fig. 1. LFLX の化学構造式

Table 1. LFLX (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 (μg/ml) | P (μg/g)  | P/S       |
|-----|------|------|-----------|-----------|-----------|
| 1.  | 75   | 12.3 | 1.37      | 2.77      | 2.02      |
| 2.  | 71   | 21.0 | 1.57      | 3.86      | 2.46      |
| 3.  | 71   | 5.2  | 2.43      | 4.58      | 1.88      |
| 4.  | 84   | 11.8 | 2.67      | 3.66      | 1.37      |
| 5.  | 63   | 14.0 | 0.94      | 1.67      | 1.78      |
| 6.  | 65   | 10.0 | 1.61      | 5.01      | 3.11      |
| 7.  | 67   | 10.3 | 1.30      | 3.86      | 2.97      |
| 8.  | 71   | 15.7 | 1.30      | 1.91      | 1.47      |
| 9.  | 52   | 19.7 | 1.14      | 2.07      | 1.82      |
| 10. | 75   | 33.2 | 1.01      | 3.10      | 3.07      |
| 11. | 69   | 48.5 | 1.30      | 2.14      | 1.65      |
| 12. | 78   | 4.9  | 2.12      | 3.50      | 1.65      |
| 13. | 82   | 19.4 | 1.56      | 2.43      | 1.56      |
| 14. | 81   | 9.7  | 2.31      | 4.85      | 2.10      |
| 15. | 82   | 6.8  | 2.68      | 5.61      | 2.09      |
| 16. | 75   | 9.5  | 1.34      | 2.24      | 1.67      |
| 17. | 82   | 28.7 | 2.24      | 2.96      | 1.32      |
| 平均  | 73.1 | 16.5 | 1.70±0.56 | 3.31±1.16 | 2.00±0.56 |

腺組織採取に当たっては、15切片を一気に切り取り、切除後1～2分で膀胱外に取りだし、滅菌乾燥ガーゼで手早く血液と灌流液を拭き取った。

### 測定法

塩野義製薬(株)研究所に検体を送付し、Escherichia coli 7437 を検定菌とした培地に Trypto-Soy agar を用いて、木村ら<sup>2)</sup>によって報告されている帯培養法(Band-culturing method)による bioassay 法で行った。

### 結果

Table 1 には午前中に手術を施行した17例(group 1)について、LFLX 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1.67～5.61 μg/g で、平均3.31±1.16 μg/g で、Sは0.94～2.68 μg/ml で平均1.70±

Table 2. LFLX (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 (μg/ml) | P (μg/g)  | P/S       |
|-----|------|------|-----------|-----------|-----------|
| 1.  | 75   | 8.6  | 3.69      | 5.41      | 1.47      |
| 2.  | 63   | 11.5 | 1.87      | 5.20      | 2.78      |
| 3.  | 81   | 12.5 | 2.14      | 3.20      | 1.50      |
| 4.  | 69   | 2.5  | 1.93      | 3.71      | 1.92      |
| 5.  | 77   | 11.7 | 2.67      | 5.14      | 1.93      |
| 6.  | 65   | 10.6 | 2.18      | 6.30      | 2.89      |
| 7.  | 83   | 5.5  | 4.68      | 8.31      | 1.78      |
| 8.  | 75   | 65.7 | 1.94      | 5.44      | 2.80      |
| 9.  | 63   | 3.8  | 1.80      | 3.30      | 1.83      |
| 10. | 63   | 4.4  | 1.65      | 4.45      | 2.70      |
| 11. | 60   | 10.5 | 1.57      | 4.45      | 2.83      |
| 12. | 59   | 15.6 | 2.18      | 4.52      | 2.07      |
| 13. | 71   | 36.6 | 2.62      | 4.02      | 1.53      |
| 14. | 74   | 11.4 | 3.04      | 5.14      | 1.69      |
| 15. | 58   | 6.0  | 3.99      | 6.13      | 1.54      |
| 16. | 77   | 4.2  | 4.02      | 12.60     | 3.13      |
| 17. | 86   | 7.6  | 4.64      | 11.60     | 2.50      |
| 18. | 70   | 4.2  | 2.04      | 4.88      | 2.39      |
| 19. | 85   | 31.0 | 6.00      | 7.82      | 1.30      |
| 20. | 76   | 33.7 | 2.71      | 3.53      | 1.30      |
| 21. | 75   | 29.1 | 3.57      | 4.88      | 1.37      |
| 22. | 82   | 3.6  | 2.06      | 4.29      | 2.08      |
| 23. | 70   | 17.0 | 2.48      | 5.80      | 2.34      |
| 24. | 79   | 17.9 | 3.26      | 5.31      | 1.63      |
| 25. | 85   | 5.5  | 3.33      | 7.49      | 2.25      |
| 26. | 81   | 16.3 | 4.91      | 7.78      | 1.58      |
| 27. | 57   | 20.5 | 2.01      | 3.16      | 1.57      |
| 平均  | 72.6 | 15.1 | 2.93±1.14 | 5.70±2.28 | 2.03±0.55 |

0.56 μg/ml であった。また P/S は 1.32～3.11 で、平均2.00±0.56であった。

Table 2 には午後手術を施行した27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3.16～12.60 μg/g であり、平均5.70±2.28 μg/g で、Sは1.57～6.00 μg/ml で2.98±1.14 μg/ml であった。また P/S は1.30～3.13で、平均2.03±0.55であった。

### 考察

那須ら<sup>3)</sup>は前立腺肥大症患者15症例において、LFLX を 200 mg 単回投与し、内服後それぞれ2, 4, 6時間後の血清中の本剤の濃度Sと、恥骨上式前立腺摘除術にて摘出した前立腺にて前立腺組織内濃度Pを測定し、良好な前立腺移行性を有していると報告している。

われわれは、前立腺肥大症患者に LFLX を1日600 mg 3日間で計1,800 mg 投与し、実際に本剤が

治療上の目的で使用された場合に、前立腺組織にどの程度残留するかを調査した。那須ら<sup>3)</sup>が200 mg を単回投与して、6 時間後に測定した平均値と、われわれが3 日間で1,800 mg 投与し、200 mg 最終投与後5.5 時間の平均値とを比較してみよう。那須らのP の平均値は、 $1.45 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$  であり、S は  $1.05 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$  で、P/S は  $1.39 \pm 0.06$  であった。一方われわれのP の平均値は、 $5.70 \pm 2.28 \mu\text{g/g}$  であり、S は  $2.93 \pm 1.14 \mu\text{g/ml}$  で、P/S は  $2.03 \pm 0.55$  であった。

したがって、本剤は単回投与に比べて、治療上使われる投与方法により、血清中はもとより、前立腺内により高い濃度で蓄積されと考えられた。

われわれはすでに、本剤での検査法とまったく同様の方法で、治療的に投与されたピリドンカルボン酸系合成抗菌剤である、Enoxacin (ENX), Norfloxacin (NFLX), Ofloxacin (OFLX) および Ciprofloxacin (CPFX) 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た<sup>4-7)</sup>。

もちろん、組織内濃度だけで各種薬剤の優劣を判定することはできないが、前立腺組織内への移行性という点で、LFLX とこれらの4 剤を比較してみると、200 mg 最終投与後5.5 時間のP の値は、もっとも高濃度を示した OFLX では平均値で  $6.73 \pm 2.99 \mu\text{g/g}$  で、LFLX では  $5.70 \pm 2.28 \mu\text{g/g}$  であった。したがって OFLX とはほぼ比肩する値であったが、それよりも時間が経過した、200 mg 最終投与後約17 時間のP の値は、OFLX の平均値が  $6.88 \pm 3.98 \mu\text{g/g}$  であるのに対し、 $3.31 \pm 1.16 \mu\text{g/g}$  と OFLX の値のほぼ 1/2 に低下していて、大変興味深いことと考えられた。

すでに西野ら<sup>1)</sup>により報告されている、各種細菌の MIC と今回えられた LFLX のデータとを比較してみよう。

グラム陽性菌 ( $10^6$  cells/ml 16 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、11 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 にはおよばないものの、11 菌株の MIC をかなり上回っていた。その他の4 菌株の MIC にはわずかにおよばないものの、ほぼそれに近い値を示していた。

グラム陰性菌 ( $10^6$  cells/ml 30 菌株測定) では、本剤 200 mg 最終投与後約17 時間のP の平均値は、29 菌株

株に対する MIC をかなり大幅に上回っていた。*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 に対しては、MIC をわずかに上回る値であった。

200 mg 最終投与後5.5 時間のP の平均値は、30 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。

## 結 語

LFLX は治療的に連続して投与された場合に、単回投与に比べて、血中および前立腺組織内の濃度が上昇しているため、これらの組織内に蓄積される傾向があると考えられた。

LFLX 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、グラム陰性菌ほとんどすべての MIC を、200 mg 最終投与後約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。

## 文 献

- 1) 西野武志, 尾花芳樹, 谷野輝雄: NY-198 の in vitro および in vivo 抗菌力について. *Chemotherapy* 36 (S-2): 57-74, 1988
- 2) 木村靖夫, 中野雅雄, 吉田 正: 微生物学的定量法による Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の体液内濃度測定法に関する検討. *Chemotherapy* 35 (S-1): 129-136, 1987
- 3) 那須良次, 西谷嘉夫, 山田大介, ほか: Lomefloxacin (NY-198) の前立腺組織ならびに前立腺液移行. *泌尿紀要* 35: 551-556, 1989
- 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
- 7) 森田昌良, 中川晴夫, 鈴木駿一: Ciprofloxacin 三日間連続投与後の前立腺組織内濃度について. *泌尿紀要* 37: 563-566, 1991

(Received on August 3, 1992)  
(Accepted on October 9, 1992)

(迅速掲載)