

オフロキサシンの前立腺組織内移行

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡辺 決教授)

河内 明宏, 鴨井 和実, 大嶺 卓司, 今田 直樹

北森 伴人, 寺崎 豊博, 渡辺 決

OFLOXACIN CONCENTRATION IN PROSTATIC TISSUE

Akihiro Kawauchi, Kazumi Kamoi, Takuji Ohne,
Naoki Imada, Tomohito Kitamori, Toyohiro Terasaki
and Hiroki Watanabe*From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine*

The concentration of ofloxacin in prostatic tissue and serum was determined in order to evaluate the permeability of ofloxacin into prostatic tissue in patients with benign prostatic hypertrophy. Ofloxacin was administered orally at a dose of 200 mg several hours before subcapsular prostatectomy. The determination was performed in the surgically removed adenoma and in the serum taken one hour before and at the removal of the adenoma. The peak level in the prostatic tissue was 1.46 $\mu\text{g/g}$ at 4.5 hour after the administration. The ratio of prostatic tissue level to the serum level was 1.00.

In conclusion, ofloxacin was thought to be very useful for the treatment of acute and chronic prostatitis.

(Acta Urol. Jpn. 39: 1191-1193, 1993)

Key words: Ofloxacin, Concentration in prostatic tissue

緒 言

今回私たちは、オフロキサシンの前立腺肥大症患者における前立腺組織内移行および血清中濃度を検討し、若干の知見をえたので報告する。

対象および方法

1990年2月から1991年4月までの期間に京都府立医科大学泌尿器科で入院加療した前立腺肥大症患者15例を対象とした (Table 1)。年齢は59歳から80歳 (平均70.4歳) で、全例腎機能正常者であった。手術法は全例恥骨後式前立腺被膜下摘出術で、手術前48時間以内はいかなる抗菌剤も使用せず、腺腫摘出3時間~10時間前にオフロキサシン 200 mg を経口投与した。腺腫摘出1時間前および摘出時に採血し、血清分離後測定まで -20°C で保存した。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洗浄後、測定用ブロックを右葉、中葉、左葉別々に採取し、 -20°C に凍結保存した。以上の試料のオフロキサシン濃度を HPLC 法にて測定した。

成 績

オフロキサシン経口投与より前立腺摘出までの時間

は、3.0時間3例、3.5時間1例、4.5時間3例、5.0時間2例、6.0時間1例、7.0時間3例、7.5時間1例、10.5時間1例となり、それぞれにおける誤差は15分以内であった。

オフロキサシンの血清濃度と投与時間との関係を Fig. 1 に示した。オフロキサシン血清濃度はオフロキサシン 200 mg 内服2時間後、1.88 $\mu\text{g/ml}$ をピークとし、その後漸減傾向を見せた。

オフロキサシンの前立腺組織内濃度は、右葉、中葉、左葉の3者間においては有意な差は認められなかったため、前立腺各組織の平均濃度を Fig. 2 に示した。前立腺組織と投与時間との関係は、血清濃度にやや遅れる傾向が認められ、4.5時間後において 1.46 $\mu\text{g/g}$ のピークを示し、のち漸減した。

血清濃度に対する前立腺濃度比は、Table 1 より計算すると約 100%で、オフロキサシンの前立腺組織への移行は良好であった。

考 察

前立腺炎の治療に用いる抗菌剤の条件としては、原因となる各種病原微生物に対して強い抗菌力を示すことと、前立腺組織内または前立腺液への移行性がよいことが挙げられる¹⁾。前立腺への移行にすぐれ、前立

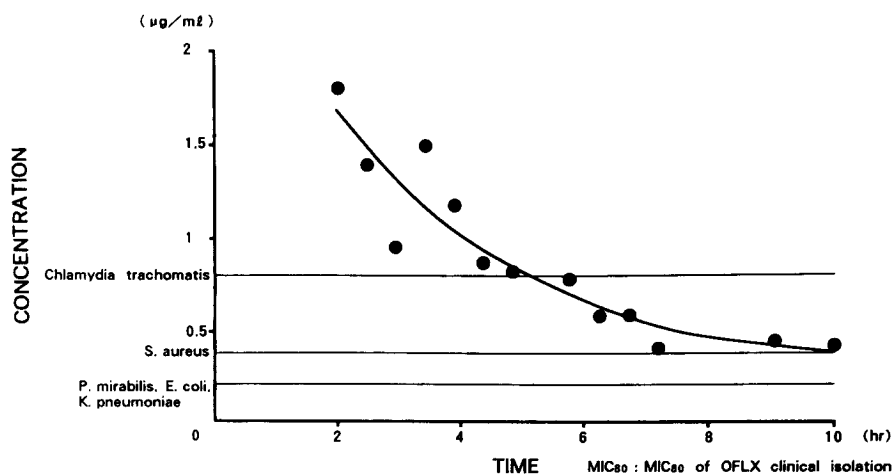


Fig. 1. Change of serum level of OFLX.

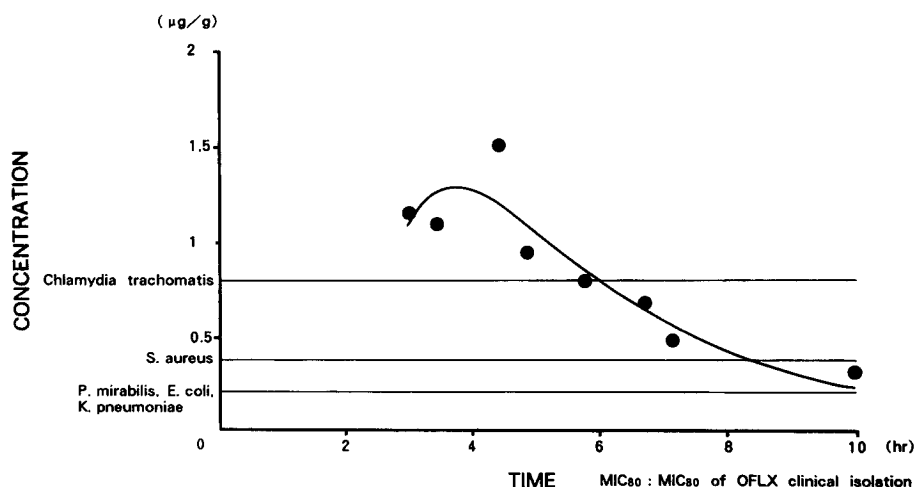


Fig. 2. Change of prostatic tissue level of OFLX (average).

腺液内濃度が高くなる条件としては、脂溶性の塩基で解離定数 (PKa) が7以上であり、蛋白結合率が低いことなどが指摘されている。従来、トリメトプリムやマクロライド系薬剤がこれらの条件に合致するとされていた。しかし、これらの薬剤の前立腺移行がよいとの成績は、Stamey らが前立腺液の pH が6.4前後の犬を用いてえた結果であり²⁾、pH が8以上の著明なアルカリ性に傾く人間の前立腺においては、必ずしもこの実験と同様な傾向が認められなかった。またマクロライド系薬剤は、前立腺炎の主要原因菌であるグラム陰性桿菌に対して抗菌力が弱く、現状では、原因微生物に対して抗菌力の強いセフェム系薬剤やニューキ

ロン剤の中から、より前立腺への移行性が良好な薬剤を選択し、治療薬の適否を決めている。

オフロキサシンについて伊藤らは、200 mg 1回内服後1.5時間～6.0時間において前立腺組織内濃度が血清濃度の2倍以上となるという成績を報告しており³⁾、森田らは連続投与を行った場合は組織内濃度は若干高くなり、組織内濃度の持続も延長すると報告している⁴⁾。また組織内濃度が用量依存性に高くなることも報告されている⁵⁾。一方本剤の前立腺液内濃度は、200 mg 1回内服1.5時間後に平均3.79、2.5時間後に2.53、4時間後に2.02 μg/g、対血清濃度比は165～192%と報告されており⁶⁾、いずれも血清濃度を上回る前立腺

Table 1. Prostatic tissue and serum levels of OFLX

No.	Age	Time (hr)	Serum level		Prostatic tissue ($\mu\text{g/g}$)
			[−1 hr] ($\mu\text{g/ml}$)	[0 hr] ($\mu\text{g/ml}$)	
1	68	3.0	2.06	1.23	*[R] 1.10 [M] 1.20 [L] 1.18
2	62	3.0	2.08	—	[R] 1.61 [M] 1.45 [L] 1.42
3	62	3.0	1.51	0.84	[R] 0.71 [M] 0.64 [L] 0.77
4	73	3.5	1.46	1.21	[R] 0.66 [M] 1.38 [L] 1.13
5	74	4.5	1.78	1.55	[R] 1.17 [M] 1.88 [L] 1.33
6	79	4.5	—	0.88	[R] 1.05 [M] 1.75 [L] 1.17
7	68	4.5	1.71	0.38	[R] 1.22 [M] 1.53 [L] 2.06
8	71	5.0	1.39	0.80	[R] 0.83 [M] 0.73 [L] 0.80
9	80	5.0	1.11	0.97	[R] 0.98 [M] 0.97 [L] 1.13
10	59	6.0	0.68	0.93	[R] 0.66 [M] 1.04 [L] 0.62
11	65	7.0	0.55	0.54	[R] 0.48 [M] 0.49 [L] 0.46
12	73	7.0	1.13	0.78	[R] 0.66 [M] 0.76 [L] 1.00
13	80	7.0	0.66	1.07	[R] 0.59 [M] 0.69 [L] 0.69
14	73	7.5	0.65	0.49	[R] 0.49 [M] 0.47 [L] 0.43
15	69	10.5	0.49	0.51	[R] 0.38 [M] 0.24 [L] 0.32

* [R] : Right, [M] : Middle, [L] : Left.

液内濃度がえられている。

私たちの今回の検討では、前立腺組織内濃度は血清濃度とほぼ同等であり、従来の報告に比し低い傾向が認められたが、他の薬剤に比べては高い値を示している。そして、*Chlamydia trachomatis*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* など代表的な病原微生物のいずれの MIC_{80} をも越える組織内濃度を示しており、これらによる前立腺炎に対して有効であると考えられる。

今回の検討は前立腺肥大症を対象としており、その結果が前立腺炎にそのまま当てはまるとはいえないが、オフロキサシンの前立腺疾患に対する有効性は、明らかになったといつてよからう。

結 語

前立腺肥大症15例に対し前立腺摘出術を行い、その際採取した前立腺組織内におけるオフロキサシンの移行性について検討した。オフロキサシンの血清濃度と前立腺組織内濃度はほぼ同等であり、前立腺炎のおもな臨床分離株の MIC_{80} を越える値を示し、急性・慢性前立腺炎に対しても有効であろうと考えられた。

文 献

- 1) Meares EM: Prostatitis syndromes: new perspectives about old woes. *J Urol* 123: 141-147, 1980
- 2) Stamey TA, Meares EM and Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* 103: 187-194, 1970
- 3) 伊藤康久, 藤本佳則, 長谷川義和, ほか: DL-8280 の前立腺組織内への移行. *Chemotherapy* 32: 669-672, 1984
- 4) 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
- 5) 公文裕巳, 古川正隆, 水野全裕, ほか: DL-8280 の前立腺組織ならびに前立腺液移行. *泌尿紀要* 30: 1297-1305, 1984

(Received on April 30, 1993)
(Accepted on June 25, 1993)