

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

仙台社会保険病院泌尿器科 (部長: 加藤正和)
 森田 昌良, 加藤 正和, 久慈 了, 蓮田 精之

ENOXACIN CONCENTRATION IN HUMAN PROSTATIC TISSUE AFTER 3-DAY ADMINISTRATION

Masayoshi MORITA, Masakazu KATO,
 Satoru KUJI and Akiyuki HASUDA

From the Department of Urology, Sendai Social Insurance Hospital
 (Chief: Dr. M. Kato)

The penetration of enoxacin into prostatic tissue was examined. Thirty five patients with benign prostatic hypertrophy entered the study. Enoxacin 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 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 enoxacin in prostatic tissue was $1.87 \pm 1.23 \mu\text{g/g}$ and $1.05 \pm 0.458 \mu\text{g/ml}$ in serum. In group 2, sampling was done after 5.5 hours of final administration. The mean concentration of enoxacin in prostatic tissue was $2.51 \pm 0.725 \mu\text{g/g}$ and $1.78 \pm 0.586 \mu\text{g/ml}$ in serum.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1293-1296, 1988)

Key words: Enoxacin, Prostatic concentration

緒 言

エノキサシンはピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、グラム陽性菌や陰性菌などに広範囲の抗菌スペク

トラムを持ち、殺菌作用を有すると言われている。本剤は経口剤のみであるが、投与後の吸収は良好で血中濃度は長時間持続し、組織移行性も良好とされている。エノキサシンの前立腺組織への移行については

Table 1

患者	年 令	体 重	採取時間	血清濃度(S)	前立腺濃度(P)	濃度比(P/S)
	(才)	(kg)	(hr)	($\mu\text{g/ml}$)	($\mu\text{g/g}$)	(前立腺/血清)
1. S. S	78	73.0	17	0.589	0.986	1.67
2. S. I	58	43.6	17	0.422	1.16	2.75
3. S. S	61	62.0	17	0.526	0.666	1.27
4. K. Y	72	63.0	17	1.57	2.41	1.54
5. S. O	67	61.0	17	0.568	0.631	1.11
6. Y. U	65	45.5	17	1.39	1.62	1.17
7. T. S	73	72.0	17	1.21	1.47	1.21
8. T. S	58	63.0	17	0.904	1.37	1.52
9. H. O	68	57.6	17	1.61	2.96	1.84
10. U. H	68	67.6	17	1.28	2.47	1.93
11. K. W	68	46.5	17	1.48	4.78	3.23
平 均(M)				1.05	1.87	1.75
標準偏差(SD)				0.458	1.23	0.678

Rannikko ら¹⁾および安本ら²⁾の報告がみられる。

われわれは前立腺肥大症患者に対して本剤を1日600mg, 計3日間投与して前立腺組織残留織内および血中にする濃度を測定し, いささかの知見を得たと思われるので報告する。

対象とした症例

1986年10月と11月の2カ月間に, 本院でTURを施行した症例は46症例である。これら症例のうち, 肝機能および腎機能がほぼ正常であると思われた前立腺肥大症患者35例について, TUR-Pの際に採血と前立腺組織1gを採取した。これら35例の年齢は57歳から86歳で, 平均68.9歳であった。なお前立腺組織採取に関しては, 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 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, エノキサシン 200 mg を1日3回投与し, 最終投与後約17時間後に血液および前立腺1gを採取した。

Group 2 は午後に手術を施行した24例であるが, 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時間にて血液および前立腺を1g採取した。

Table 2

患者	年齢 (才)	体重 (kg)	採取時間 (hr)	血清濃度(S) ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	前立腺濃度(P) ($\mu\text{g}/\text{g}$)	濃度比(P/S) (前立腺/血清)
1. T, S	57	74.2	5.5	1.21	2.38	1.97
2. T, H	63	69.5	5.5	1.06	1.42	1.34
3. S, I	74	60.0	5.5	1.69	1.80	1.07
4. S, S	71	64.8	5.5	1.97	2.92	1.48
5. T, U	67	46.7	5.5	0.974	1.61	1.65
6. K, H	77	61.0	5.5	2.29	3.04	1.33
7. M, S	64	78.8	5.5	1.18	1.32	1.12
8. K, M	66	62.0	5.5	1.41	2.70	1.93
9. K, S	72	49.0	5.5	1.56	2.99	1.92
10. T, Y	80	55.0	5.5	2.33	2.61	1.12
11. T, S	70	60.0	5.5	1.84	2.45	1.33
12. S, W	62	70.0	5.5	0.957	0.884	0.924
13. T, N	58	59.0	5.5	2.12	3.28	1.55
14. S, I	73	67.0	5.5	2.51	3.34	1.33
15. T, S	68	68.5	5.5	2.27	2.49	1.10
16. S, A	81	44.0	5.5	2.65	3.64	1.37
17. S, N	63	57.0	5.5	1.02	2.59	2.54
18. S, T	86	50.0	5.5	1.92	2.27	1.18
19. H, N	75	59.0	5.5	2.93	3.02	1.03
20. Y, M	78	62.6	5.5	2.51	3.87	1.54
21. T, M	70	63.0	5.5	1.25	2.50	2.00
22. S, M	73	65.0	5.5	2.01	2.47	1.23
23. H, O	62	58.0	5.5	1.48	2.29	1.55
24. S, M	68	66.8	5.5	1.57	2.40	1.53
平均(M)				1.78	2.51	1.46
標準偏差(SD)				0.586	0.725	0.385

測定法

大腸菌 Kp 株を指示菌とする agar well 法³⁾にて大日本製薬㈱に依頼して測定した。

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, エノキサソンの前立腺組織内濃度 (以下 P と略す), 血清中の濃度 (以下 S と略す) および前立腺と血清中の濃度比 (以下 P/S と略す) を示した. 200 mg 最終投与後約17時間の P は 0.631~4.78 µg/g で, 平均 1.87±1.23 µg/g で, S は 0.422~1.61 µg/ml で平均 1.05±0.458 µg/ml であった. P/S は 1.11~3.23 で平均1.75±0.678であった.

Table 2 には午後1に手術を施行した24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 0.884~3.87 µg/g で, 平均 2.51±0.725 µg/g であり, S は 0.957~2.93 µg/ml で, 平均 1.78±0.586 µg/ml であった. また P/S は 0.924~2.54 で平均1.46±0.385であった.

考察

エノキサソンはピリドンカルボン酸系合成抗菌剤

で, グラム陽性菌や陰性菌などに広範囲の抗菌スペクトラムをもち, 殺菌作用を有するといわれている.

Rannikko ら¹⁾の報告によれば, 本剤 200 mg を1日2回3日間投与し最終投与後1.5~7.5時間で血液と前立腺組織を採取してそれぞれの濃度を測定し, P は 4.1±1.2 µg/g で S は 2.4±0.4 µg/ml と非常に前立腺組織移行性が良かったと述べている. また P/S は 2.1±0.6であった.

安本ら²⁾は本剤を手術前日には 200 mg を3回服用させ, 手術当日には 200 mg を2回服用させ, 最終投与後2.5時間で採取した P の濃度は平均 5.81±2.95 µg/g で, 最終投与後2時間で採取した S の濃度は 4.87±1.39 µg/ml であり, P/S は1.21±0.63であったと報告している.

今回われわれは, 本剤3日間投与後の P と S を測定した. Rannikko ら¹⁾や安本ら²⁾に比べると, 本剤 200 mg 最終投与後の時間は, group 1 では約17時間後であり, group 2 では5.5時間後とかなり時間が経過しているため, 本剤の濃度はそれぞれ P で平均 1.87±1.23 µg/g および 2.51±0.725 µg/g であり, S では 1.05±0.458 µg/ml および 1.78±0.586 µg/ml と値は低下している. しかし最終投与後の時間の経過を考えれば, 前立腺および血清中に本剤がかなり残留

Table 3

エノキサソンの抗菌スペクトル		(接種菌量: 10 ⁶ cells/ml)				
菌種	MIC(µg/ml)					
	ピリドンカルボン酸系 エノキサソン	NA	ABPC	β-ラクタム系 CCL	テトラサイクリン系 DOXY	
<i>Staphylococcus aureus</i> 209PJC-1	0.39	50	0.05	0.78	0.2	
グラム陽性菌 <i>S. epidermidis</i> 8	0.39	25	1.56	0.78	0.78	
<i>Streptococcus pyogenes</i> A65	3.13	>100	0.0125	0.05	0.39	
<i>Enterococcus faecalis</i> 2473	6.25	>100	1.56	25	25	
陰性菌 <i>Actinomyces pyogenes</i> C-21	0.78	100	0.2	1.56	0.2	
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.2	3.13	0.05	0.1	0.1	
<i>Escherichia coli</i> NIHJ, JC-2	0.1	1.56	3.13	1.56	3.13	
<i>E. coli</i> P-5101	0.05	1.56	3.13	3.13	1.56	
<i>Shigella flexneri</i> 2aEW10	0.2	3.13	3.13	1.56	0.78	
<i>S. sonnei</i> EW33	0.1	1.56	0.2	1.56	0.39	
<i>Salmonella enteritidis</i> 1981	0.1	1.56	0.2	0.39	0.78	
<i>S. typhimurium</i> S-9	0.1	3.13	0.39	0.78	1.56	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 13	0.2	3.13	25	0.78	25	
<i>Proteus vulgaris</i> OX ₁₉	0.2	3.13	1.56	1.56	0.78	
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849-4	0.78	12.5	1.56	1.56	>100	
グラム陰性菌 <i>Morganella morganii</i> Kono	0.2	3.13	50	50	3.13	
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	0.2	3.13	>100	100	6.25	
<i>E. aerogenes</i> ATCC13048	0.2	3.13	>100	6.25	1.56	
<i>Citrobacter freundii</i> P-6802	0.2	6.25	0.78	0.2	1.56	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchijima	0.78	50	>100	>100	6.25	
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.39	3.13	>100	100	12.5	
<i>Haemophilus influenzae</i> 6568	0.2	6.25	0.78	-	-	
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> S-1	0.2	1.56	>100	1.56	0.39	
<i>Yersinia enterocolitica</i> MY-79	0.2	1.56	12.5	12.5	3.13	
<i>Campylobacter jejuni</i> 170H	0.2	3.13	-	-	-	
<i>Xanthomonas maltophilia</i> P-5523	6.25	12.5	50	>100	3.13	
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> P-6901	1.56	12.5	25	50	0.39	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Mac	1.56	>100	-	-	-	

-: 測定せず (大日本製薬資料)

していると考えられる。また P/S でみると35例中1例のみが0.924であったが、その他34例ではいずれも1以上で (Table 1, 2), 血清に比して前立腺組織内の濃度の方が高い結果が得られた。

荒川ら⁴⁾は健康成人に本剤 200 mg を内服させ、1時間後の S は平均 2.2 $\mu\text{g/ml}$ で T 1/2 は 3.9 \pm 1.4/h と報告している。また鈴木ら⁵⁾は本剤 200 mg 内服1時間での S は 1.42 $\mu\text{g/ml}$ で、前立腺液への移行は 1.69 $\mu\text{g/ml}$ であったと報告している。また宮田ら⁶⁾は健康成人に本剤 200 mg を内服させ2時間後の S の平均は 0.95 $\mu\text{g/ml}$, 前立腺液内の平均は 1.43 $\mu\text{g/ml}$ と報告している。

われわれが今回施行した 600 mg を3日間連続投与する方法では、200 mg を1回投与し1時間後に S を調べた方法に比べて、荒川ら⁴⁾のデータよりは S の値が低いものの 200 mg 最終投与後5.5時間の血清中に平均 1.78 \pm 0.586 $\mu\text{g/ml}$ 残留している。また200 mg 最終投与後約17時間のものでも、血清中に平均 1.05 \pm 0.458 $\mu\text{g/ml}$ が残留している。また P ではそれぞれ平均 2.51 \pm 0.725 $\mu\text{g/g}$, 1.87 \pm 1.23 $\mu\text{g/g}$ であった。これらより考えて本剤 600 mg を3日間連続投与した場合には、血清および前立腺組織内に、本剤がかなり蓄積され残留しているといえよう。

大日本製薬資料によれば (Table 3), *Enterococcus faecalis* 2473 や *Xanthomonas maltophilia* P-5523 などの MIC は 6.25 であるが、その他の大部分の菌種は MIC が 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であるので、本剤を1日 600 mg 3日間連続投与した場合には、200 mg 最終投与後5.5時間および約17時間後の血清および前立腺組織内には、なお優に各種菌に対する MIC と同等あるいはそれ以上の薬剤が残留していると考えられ、本剤の前立腺炎などに対する有効性が示唆されていると考えられた。

結 語

前立腺肥大症患者 35 例に対してエノキサシン1日

600 mg を3日間経口投与し、2 group に分けて前立腺組織内濃度および血清中の濃度を測定した。その結果 200 mg 最終投与後約17時間を経過した group において P は 1.87 \pm 1.23 $\mu\text{g/g}$ で、S は 1.05 \pm 0.458 $\mu\text{g/ml}$ であり、5.5時間を経過した group では P は 2.51 \pm 0.725 $\mu\text{g/g}$ で、S は 1.78 \pm 0.586 $\mu\text{g/ml}$ であった。また P/S はそれぞれ 1.75 \pm 0.678 および 1.46 \pm 0.385 で、1例を除いて1以上であり、血清よりも前立腺組織内により高濃度に残留していた。

また前立腺組織内濃度は大多数の菌種の MIC と同等あるいはそれ以上の濃度であるため、前立腺炎などに対して十分に期待できる薬剤であると思われる。

文 献

- 1) Rannikko S and Malmberg AS: Enoxacin concentration in human prostatic tissue after oral administration: Recent advance in chemotherapy. Antimicrobial section 2, pp. 1737~1738, Univ. Tokyo Press, 1985
- 2) 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: 147-1473, 1986
- 3) 芦原義久, 湯本土朗, 小林紀彦, 浅田裕啓: Bioassay 法による BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の体液内濃度測定法に関する研究. Chemotherapy 76: 76-80, 1985
- 4) 荒川創一, 藤井 明, 北野喜彦, 田寺成範, 原田益善, 片岡陳正, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における AT-2266 の基礎的および臨床的検討. Chemotherapy 32: 776-794, 1984
- 5) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 藤田民夫, 小川忠, 柳岡正範: 新経口合成抗菌剤 AT 2266 のヒト前立腺液移行と尿路感染症に対する臨床的検討. Chemotherapy 32: 724-740, 1984
- 6) 宮田和豊, 吉川正隆, 沖宗正明, 石戸則孝, 赤沢信幸, 公文裕己, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一: 泌尿器科領域における AT-2266 の基礎的検討. Chemotherapy 32: 796-809, 1984

(1987年6月3日受付)