

## ピリドンカルボン酸合成抗菌剤の前立腺組織移行について

大阪市立北市民病院泌尿器科 (医長: 安本亮二)

安本亮二, 浅川正純

COMPARISON OF ENOXACIN, OFLOXACIN, AND  
NORFLOXACIN CONCENTRATION IN HUMAN  
BENIGN PROSTATIC TISSUE

Ryoji YASUMOTO and Masazumi ASAKAWA

*From the Department of Urology, Osaka Municipal Kita Citizen's Hospital  
(Chief. Dr. R. Yasumoto)*

The penetration of pyridone-carboxylic acid drugs into benign prostatic tissue was examined. Twenty-nine patients were studied; 11 for ofloxacin (OFLX) 10 for enoxacin (ENX); and 8 for norfloxacin (NFLX). These drugs were administered orally at a dose of 200 mg three times one day before and twice on the day of operation. Blood sample was taken 30 min before operation and prostatic tissue sample was taken during operation. The mean prostatic concentration of ENX, OFLX and NFLX was  $5.81 \pm 2.95 \mu\text{g/g}$  (range 2.99–7.92),  $5.51 \pm 1.79$  (3.62–7.19), and  $4.42 \pm 1.94$  (2.45–7.76), respectively. The mean serum concentration of ENX, OFLX and NFLX was  $4.87 \pm 1.39 \mu\text{g/ml}$  (3.13–7.44),  $5.36 \pm 1.28$  (3.12–8.24), and  $2.89 \pm 2.34$  (0.87–8.33), respectively. The mean ratio of prostatic concentration/serum concentration of ENX, OFLX and NFLX was  $1.21 \pm 0.63$  (0.82–3.00),  $1.06 \pm 0.31$ , (0.55–1.54) and  $2.06 \pm 1.36$  (0.93–4.26), respectively. Our findings suggested that the drugs ENX, OFLX and NFLX are useful for prostatic diseases, especially prostatitis.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1519-1521, 1988)

**Key words:** Enoxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Prostatic concentration

## はじめに

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 (エノキサシン, オフロキサシン) はグラム陽性菌や陰性菌など広範囲の抗菌スペクトラムを持ち, かつ殺菌作用を示すといわれており, 泌尿器科領域では非常に有用な抗菌剤とされている<sup>1,2)</sup>

本剤は経口剤のみで, 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が, これら三種類の抗菌剤の前立腺組織への移行性について, 同一方法で比較検討した報告はほとんど散見しない。今回, 私たちはノルフロキサシンを含めこれらの抗菌剤の前立腺組織への移行性について, 検討を行い若干の成績を得たので報告する。

## 対象および方法

## 1. 対象

大阪市立北市民病院泌尿器科に入院した全身性の合併症のない前立腺肥大症患者を対象とした。

2. ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 (エノキサシン, オフロキサシン, ノルフロキサシン) の投与方法とサンプルの採取方法

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 (エノキサシン, オフロキサシン, ノルフロキサシン) 600 mg を手術日前日には1日3回に分けて, 手術当日には午前7:00, 午前11:00にそれぞれ200 mg を服用させた。術前30分前に採血, 採尿を行ったのち, TUR-Pにて術前前立腺組織を1g採取した。これらサンプルは, ただちに必要な処置を行った後, 測定まで凍結保存した。

3. ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 (エノキサシン, オフロキサシン, ノルフロキサシン) の測定

a) エノキサシンの薬剤濃度測定は検定菌として *E. coli* Kp 株を用いる薄層平板カッピング法で行った。

b) オフロキサシン, ノルフロキサシンの薬剤濃度測定は検定菌として *E. coli* Kp 株を用いるアガーウエル法で行った。

Table 1. ピリドンカルボン酸合成抗菌剤の前立腺組織内濃度の比較

	前立腺組織内濃度( $\mu\text{g/g}$ )	血清内濃度( $\mu\text{g/ml}$ )	P/S 比
Ofloxacin (n=11)	5.51 $\pm$ 1.79	5.36 $\pm$ 1.28	1.06 $\pm$ 0.31
Enoxacin (n=10)	5.81 $\pm$ 2.95	4.87 $\pm$ 1.39	1.21 $\pm$ 0.63
Norfloxacin (n=8)	4.42 $\pm$ 1.94	2.89 $\pm$ 2.34	2.06 $\pm$ 1.36

Values are expressed as mean $\pm$ standard deviation

\* E:P<0.05 vs Enoxacin(E), \* O:P<0.05 vs Ofloxacin(O)

## 結 果

今回、測定したピリドンカルボン酸系合成抗菌剤(エノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン)の血清、尿および前立腺でのエノキサシン濃度を一括して表示する。

### 1) 血清中濃度と前立腺濃度について (Table 1)

最後の投薬後、2時間目の血清中濃度についてみるとエノキサシンでは3.13-7.44  $\mu\text{g/ml}$  (平均 4.87 $\pm$ 1.39  $\mu\text{g/ml}$ )、オフロキサシンでは3.12-8.24  $\mu\text{g/ml}$  (平均 5.36 $\pm$ 1.28  $\mu\text{g/ml}$ )、ノルフロキサシンでは0.87-8.33  $\mu\text{g/ml}$  (平均 2.89 $\pm$ 2.34  $\mu\text{g/ml}$ )であった。前立腺組織内濃度についてみるとエノキサシンでは2.99-7.92  $\mu\text{g/g}$  (平均 5.81 $\pm$ 2.95  $\mu\text{g/g}$ )、オフロキサシンでは3.62-7.19  $\mu\text{g/g}$  (平均 5.51 $\pm$ 1.79  $\mu\text{g/g}$ )、ノルフロキサシンでは2.45-7.76  $\mu\text{g/g}$  (平均 4.42 $\pm$ 1.94  $\mu\text{g/g}$ )であった。これら3剤の血清中濃度、前立腺内濃度について推計学的検討を加えると、前立腺内濃度については有意差を見出し得なかったが、血清内濃度についてみるとノルフロキサシンはエノキサシン、オフロキサシンより統計学的にみて低い値であった。

### 2) 対血清比(前立腺組織内濃度/血清中濃度)について (Table 1)

対血清比についてみると、それぞれエノキサシンでは1.21 $\pm$ 0.63、オフロキサシンでは1.06 $\pm$ 0.31、ノルフロキサシンでは2.06 $\pm$ 1.36を示した。これらの値の中でノルフロキサシンがオフロキサシンに比して高いP/S比を示したが、残りの薬剤間の組合わせによる推計学的処理では有意差はなかった。

## 考 察

新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤は、グラム陰性菌・陽性菌におよぶ広い抗菌スペクトラムと抗菌力を有し、他の系統の抗生物質との間に交差耐性のない、しかも組織移行性のよいなど<sup>3,4)</sup>を特徴とするも

ので臨床上よく投与されている。特に泌尿器科領域に対しては腎盂腎炎、膀胱炎、さらに前立腺炎を含め多くの尿路感染症に対しては幅広い適応を持っている。

まず、測定した方法について比較してみると、エノキサシンは検定菌として *E. coli* Kp 株を用いる薄層平板カップ法で行ったのに対し、オフロキサシン、ノルフロキサシンは検定菌として *E. coli* Kp 株を用いるアガーウエル法で行った。これらの測定方法の違いについて同一検体にて検討した結果、これら二者はお互いに直線性を示し、またその測定限界も似ていることより測定方法による違いはあまり考慮しなくてもよいと思われた (Fig. 1)。

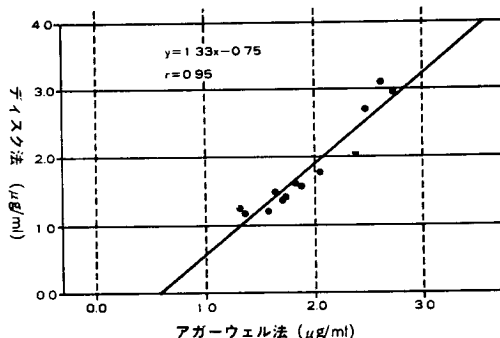


Fig. 1. アガーウエル法とディスク法の比較

さて、この3種類の合成抗菌剤の薬動学的パラメーターの検討では、他の $\beta$ -ラクタム経口剤に比して腸管からの吸収はさほど良くなく最高血中濃度も高くないが、比較的長い血中半減期と分布容積や平均組織内濃度の大きなのが薬動学的特色とされている<sup>5-8)</sup>。このうち、特に前立腺組織への移行の良いのが知られているが、これら3者と同じプロトコルにて比較したデータはほとんど散見されない。

今回、同一の方法で前立腺組織への移行を比較検討してみた結果、3者の前立腺組織での濃度は一般に報告されている平均組織内濃度を大きく上回っており、改めてこれら薬剤の前立腺への移行しやすさが確認で

きた。3剤における前立腺組織内濃度についてみると、エノキサシン>オフロキサシン>ノルフロキサシンの順で、推計学的検討では有意差は見出せなかったが、それらの濃度値はいずれも前立腺炎の起炎菌でのMICを大きく上回っていた。

一方、血清内濃度につまいてるとオフロキサシン>エノキサシン>ノルフロキサシンの順で、ノルフロキサシンは他の2製剤に比べて低い値であった。この要因の一つとして今回検討した投与方法が一般に報告されている薬剤1回投与方法の場合とは異なり、2日間で5回投与方法を用いた結果によるものか、薬剤の蓄積性が今後における問題点と思われた。これら数値より得られた対血清比についてはノルフロキサシン>エノキサシン>オフロキサシンの順で、推計学的検討にてノルフロキサシンはオフロキサシンより高いP/S値を示した。とくに、対血清比についてみると、セフェム系抗生物質では対血清比がセフトゾキシムでは平均0.431、セフォペラゾンでは平均0.143、セフトキシムでは平均0.421<sup>9)</sup>であったのに対し、オフロキサシンやエノキサシンの値が1以上を示したことは、この薬剤の前立腺への移行性がこれらの薬剤に比べ良好であることを証明しているものと思われる。

以上の点や多くの臨床成績の発表からみて、これら3種類の薬剤、特にオフロキサシンやエノキサシンは尿路感染症、特に前立腺炎などに適していると考えられる。

## 文 献

1) 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, 石神爽次: 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 (S-3): 776~795, 1984

- 2) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 各出頼男, 安藤浩二: 細菌性前立腺炎に対する ofloxacin の基礎的検討と臨床的評価. *泌尿紀要* 30: 1505-1518, 1984
- 3) 伊藤康久, 藤本佳則, 長谷川義和, 加藤直樹, 河田幸道, 西浦常雄: DL-8280 の前立腺組織内への移行. *Chemotherapy* 32 (S-1): 669-672, 1984
- 4) 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
- 5) 清水当尚, 中村信一, 黒部陽之, 高瀬善行: Pipemidic acid の吸収, 分布および排泄. *Chemotherapy* 23: 2724-2729, 1975
- 6) 安彦トヨ, 石浜淳美, 小川陽也, 内田 広, 村山哲, 平井啓二, 大森康男, 阿部泰夫, 入倉 勉: AM-715 の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 29 (S-4): 136-145, 1981
- 7) 山口俊和, 鈴木玲子, 関根 豊: AT-2266 の生体内動態 III, ヒトにおける AT-2266 と代謝物の血漿中濃度および尿中排泄. *Chemotherapy* 32 (S-3): 109, 1984
- 8) 一原規方, 立沢晴男, 津村光義, 采 孟, 佐藤敬善: DL-8280 の第一相臨床試験. *Chemotherapy* 32 (S-1): 118~149, 1984
- 9) 池田 滋, 石橋 晃, 小柴 健: Cefizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討. *泌尿紀要* 30: 1135~1142, 1984

(1988年2月9日迅速掲載受付)