

Lomefloxacin (NY-198) の前立腺組織 ならびに前立腺液移行

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 大森弘之教授)

那須 良次, 西谷 嘉夫, 山田 大介

早田 俊司, 津川 昌也, 岸 幹雄

水野 全裕, 公文 裕巳, 大森 弘之

岡山市民病院泌尿器科 (部長 : 難波克一)

難 波 克 一

PROSTATIC TISSUE AND FLUID LEVELS OF LOMEFLOXACIN (NY-198)

Yoshitsugu NASU, Yoshio NISHITANI, Daisuke YAMADA,

Syunji HAYATA, Masaya TSUGAWA, Mikio KISHI,

Akihiro MIZUNO, Hiromi KUMON and Hiroyuki OHMORI

From the Department of Urology, Okayama University, Medical School

Katsuichi NANBA

From the Department of Urology, Okayama Municipal Hospital

The concentration of Lomefloxacin (NY-198), a new quinolone, in human prostatic tissue and fluid was examined.

Lomefloxacin was concentrated in prostatic gland and the mean ratios of prostatic tissue levels to serum levels (P/S) were 1.39~1.83 during 2 to 6 hrs after administration. Concerning prostatic fluid concentrations, there were no significant differences between healthy volunteers and patients with chronic prostatitis. The mean ratios of prostatic fluid levels to serum levels (Pf/S) were 0.36~0.77 during 1 to 4 hrs after administration. The concentration of Lomefloxacin in the prostatic tissue and fluid is high enough to eradicate the majority of pathogens causing bacterial prostatitis.

(Acta Urol. Jpn. 35: 551-556, 1989)

Key words: Lomefloxacin (NY-198), Bacterial prostatitis, Prostatic tissue, Prostatic fluid

緒 言

感染症の治療における化学療法剤の選択にあたっては、薬剤の抗菌力と並んで、target organ¹⁾への薬剤の移行性は最も重要な問題となる。したがって、細菌性前立腺炎に対する薬剤の有用性を評価する場合に、薬剤の前立腺への移行性を考慮する必要がある。われわれはこれまで各種化学療法剤の移行性を検討してきたが¹⁻⁵⁾、その中でもニューキノロン剤は強い抗菌力と良好な前立腺への移行性を有し、細菌性前立腺炎の

治療上有用な薬剤と考えられる²⁾。

Lomefloxacin (NY-198) は北陸製薬³⁾研究所にて開発された新規ニューキノロン剤であり、Fig. 1 に示す化学構造を有する。既に、われわれは、グラム陽性菌からグラム陰性菌に及ぶ本剤の強い抗菌力ならびに尿路感染症の治療上における有用性について報告した⁶⁾。

今回、本剤の前立腺組織ならびに前立腺液への移行性を検討したので報告する。

対象と方法

1. 前立腺組織移行

1986年1月から1987年6月までの期間に岡山大学泌尿器科および岡山市民病院泌尿器科に入院した前立腺肥大症患者15名を対象とした (Table 1). 年齢は58歳～80歳, 平均72.1歳, 腎機能は全例ほぼ正常であった. 手術前48時間内にはいかなる抗菌剤も使用せず, 腺腫摘出2, 4, 6時間前に本剤 200 mg を内服し, 恥骨上式前立腺摘除術を施行した. 摘出した前立腺は表面に付着した血液を生食ガーゼで拭いた後, 右葉と左葉を別々にして組織内濃度測定を行った. 組織内濃度測定用ブロックは, 採取後, 薬剤濃度測定まで -20°C に保存した. また, 薬剤の血中濃度測定用として, 前立腺摘出時に採血し, 血清分離後, -20°C に保存した (Fig. 2).

2. 前立腺液移行

慢性前立腺炎患者10人ならびに健常人ボランティア12人を対象として, 1時間群8例, 2時間群11例, 4時間群3例に分け, 本剤 200 mg を経口投与した (Table 2). 各時間経過後に前立腺マッサージを行い前立腺液を採取して -20°C に保存した. また, 薬剤の血中濃度測定用として, 前立腺マッサージ施行時に採血し, 血清分離後, -20°C に保存した (Fig. 2).

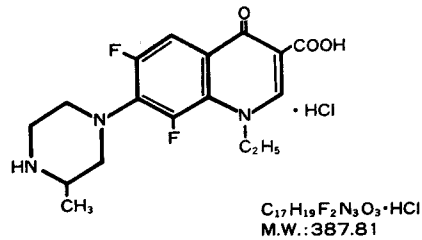


Fig. 1. Chemical structure of Lomefloxacin (NY-198)

薬剤濃度の測定は, *E. coli* Kp を検定菌とする bioassay 法で行った. 前立腺組織内濃度測定には, 摘出組織の重量を測定した後, 1/15 M リン酸緩衝液 (PBS, pH 7.0) を加えてホモジナイズし, 3,000 rpm, 15分間遠心した上清を用いた. 測定培地はミューラートン培地 (栄研) を使用し, 標準溶液は, 血清の場合にはコンセーラ (日水), 前立腺組織, 前立腺液の場合には 1/15 M PBS (pH 7.0) を使用し, inoculum size は 10^6 cells/ml で測定した.

結 果

1. 前立腺組織移行

前立腺組織移行を検討した15例における本剤の前立腺組織内濃度, 血清濃度ならびに血清濃度に対する組

Table 1. Serum and prostatic tissue level of Lomefloxacin after a single oral administration at a dosage of 200 mg

Case No.	Age (year)	Time after administration (hr)	Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)		P/S ratio*
			Serum	Prostatic tissue	
1	75	2	0.97	(R) 2.38 (L) 2.34	2.45 2.41
2	78	2	0.82	(R) 1.27 (L) 1.27	1.55 1.55
3	78	2	1.49	(R) 1.51 (L) 1.54	1.01 1.03
4	80	2	0.97	(R) 1.10 (L) 1.19	1.13 1.23
5	77	2	0.81	(R) 1.26 (L) 1.32	1.56 1.63
6	72	2	1.04	(R) 1.54 (L) 1.89	1.48 1.82
(Mean $\pm$ S.D.)			1.02 $\pm$ 0.25	1.55 $\pm$ 0.43	1.57 $\pm$ 0.47
7	66	4	0.66	(R) 0.94 (L) 0.90	1.42 1.36
8	71	4	0.61	(R) 1.47 (L) 1.43	2.41 2.34
9	71	4	1.24	(R) 1.65 (L) 1.50	1.33 1.21
10	58	4	1.50	(R) 2.51 (L) 2.90	1.67 1.93
11	73	4	0.99	(R) 1.83 (L) 1.32	1.85 1.33
12	68	4	1.65	(R) 4.65 (L) 3.74	2.82 2.27
(Mean $\pm$ S.D.)			1.11 $\pm$ 0.43	2.07 $\pm$ 1.16	1.83 $\pm$ 0.53
13	72	6	1.27	(R) 1.74 (L) 1.73	1.37 1.36
14	73	6	0.94	(R) 1.25 (L) 1.27	1.33 1.35
15	69	6	0.93	(R) 1.36 (L) 1.36	1.46 1.46
(Mean $\pm$ S.D.)			1.05 $\pm$ 0.19	1.45 $\pm$ 0.22	1.39 $\pm$ 0.06

* : Prostatic tissue level/Serum level

織内濃度比 (以下 P/S 比と略す) を Table 1, Fig. 3 に示す. 組織内濃度は, 内服 2 時間後に $1.55 \pm 0.43 \mu\text{g/g}$ (mean $\pm$ SD), 4 時間後に最高値 $2.07 \pm 1.16 \mu\text{g/g}$ に達し, 6 時間後には $1.45 \pm 0.22 \mu\text{g/g}$ に低下していた. 一方, 血清濃度は, 内服 2 時間後 $1.02 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $1.11 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$ に達し, 6 時間後 $1.05 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ とほぼ一定していた. したがって, P/S 比は, 内服 2 時間後 1.57 ± 0.47 , 4 時間後 1.83 ± 0.53 , 6 時間後 1.39 ± 0.06 と内服 4 時間後に最高値を示した.

2. 前立腺液移行

前立腺液移行を検討した 22 例における本剤の前立腺液内濃度, 血清濃度ならびに血清濃度に対する液内濃

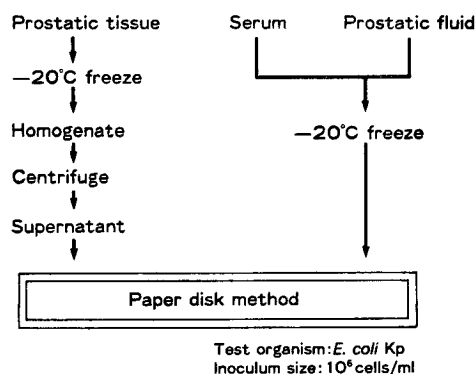


Fig. 2. Assay procedure for tissue and fluid level

Table 2. Serum and prostatic fluid level of Lomefloxacin after a single oral administration at a dosage of 200 mg

No.	Age (year)	Time after administration (hr)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Prostatic fluid level ($\mu\text{g/ml}$)	Pf/S ^a ratio
1 ^a	47	1	0.78	0.52	0.67
2 ^a	25	1	0.53	0.17	0.32
3 ^a	37	1	0.22	0.14	0.64
4 ^a	29	1	1.19	1.19	1.00
5	21	1	0.90	0.79	0.88
6	20	1	1.07	1.22	1.14
7	20	1	0.84	0.47	0.56
8	22	1	1.21	1.15	0.95
(Mean $\pm$ S.D.)			0.84 ± 0.34	0.71 ± 0.45	0.77 ± 0.27
9 ^a	23	2	1.36	1.42	1.04
10 ^a	53	2	1.98	1.29	0.65
11 ^a	48	2	0.98	0.68	0.69
12 ^a	25	2	0.91	0.47	0.52
13 ^a	60	2	0.41	0.20	0.49
14 ^a	34	2	0.89	0.38	0.43
15	21	2	1.11	0.88	0.79
16	20	2	1.03	0.61	0.59
17	22	2	0.83	0.81	0.98
18	21	2	0.90	0.68	0.76
19	21	2	0.83	0.34	0.41
(Mean $\pm$ S.D.)			1.02 ± 0.39	0.71 ± 0.38	0.67 ± 0.21
20	20	4	1.08	0.36	0.33
21	21	4	0.77	0.31	0.40
22	21	4	1.25	0.42	0.34
(Mean $\pm$ S.D.)			1.03 ± 0.24	0.36 ± 0.06	0.36 ± 0.04

^a : Prostatic fluid level/Serum level
^b : Patient with chronic prostatitis

度比 (以下 Pf/S 比と略す) を Table 2, Fig. 4 に示す. 液内濃度は, 内服 1 時間後 $0.71 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後 $0.71 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ であったが, 4 時間後には $0.36 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ に低下していた. 一方, 血清濃度は, 内服 1 時間後 $0.84 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ であったが, 2 時間後 $1.02 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $1.03 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$ とむしろ上昇していた. したがって, Pf/S 比は, 内服 1 時間後 0.77 ± 0.27 と最高値を示し, 時間の経過とともに低下し, 2 時間後 0.67 ± 0.21 , 4 時間後 0.36 ± 0.04 であった.

慢性前立腺炎患者群, 健康人ボランティア群に分けて検討した成績を Table 3 に示す. 内服 1 時間後の血清濃度にばらつきが認められたため, 前立腺液への移行性を示す Pf/S 比を両群間で比較した. Pf/S 比は 1 時間値, 2 時間値とも健康人ボランティア群の方がやや高値であったが, 統計学的に有意差は認められなかった.

考 察

前立腺炎は泌尿器科外来診療において比較的多く遭

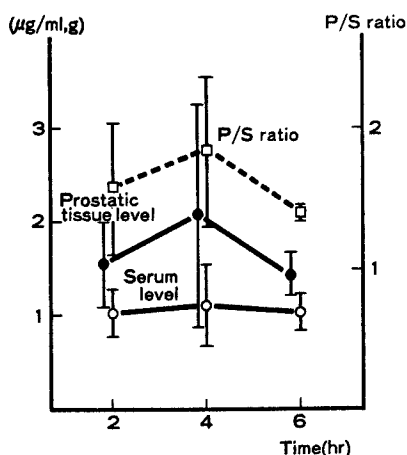


Fig. 3. Prostatic tissue and serum level of Lomefloxacin and P/S ratio after a single oral administration at a dosage of 200 mg

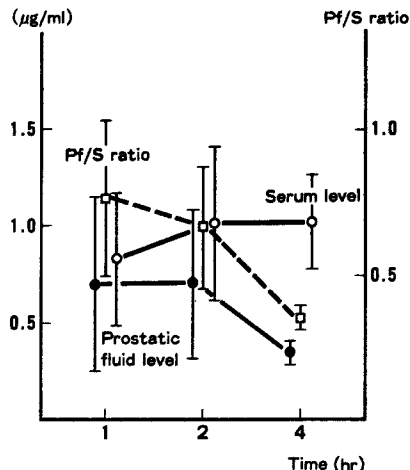


Fig. 4. Prostatic fluid and serum level of Lomefloxacin and Pf/S ratio after a single oral administration at a dosage of 200 mg

Table 3. Serum and prostatic fluid level of Lomefloxacin in patients with chronic prostatitis and healthy volunteers

	Time after administration (hr)	Serum level (μg/ml, mean±SD)	Prostatic fluid level (μg/ml, mean±SD)	Pf/S* ratio (mean±SD)
Patients (n=4)	1	0.68±0.41	0.51±0.49	0.66±0.28
Volunteers (n=4)	1	1.01±0.17	0.91±0.35	0.88±0.24
Patients (n=6)	2	1.09±0.53	0.74±0.50	0.64±0.22
Volunteers (n=5)	2	0.94±0.13	0.66±0.21	0.71±0.22

* : Prostatic fluid level/Serum level

遇する疾患であるが、単一の疾患というより種々の病態を包括する症候群と考えられる。現在、前立腺炎症候群は segmented test²⁾ に基づき、急性細菌性前立腺炎、慢性細菌性前立腺炎、慢性非細菌性前立腺炎、前立腺症の4型に分類されている⁹⁾。このうち細菌性前立腺炎は、前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion: EPS), あるいは尿から細菌が分離される症例であるが、慢性例を含めて、適切な化学療法によりほとんどが除菌可能であり、従来考えられていたほど難治例は存在しないことが明らかになった⁹⁾。前立腺炎症候群の治療に当たっては segmented test に基づき細菌性が否かを把握することが最も重要であり、細菌性の症例においては抗菌剤を中心とする従来の治療で効果が十分期待できるものと考えられる。

細菌性前立腺炎に対する抗菌剤の有用性を評価するにあたっては、薬剤の抗菌力と併せ、薬剤の前立腺への移行性を考慮する必要がある。Stamey らは、犬を用いた実験系より、理想的な前立腺炎治療薬の条件として脂溶性の塩基で pKa が8.6 以上であること、その抗

菌活性が pH 6.6 で最大であり、蛋白結合率が低いことを挙げているが^{10,11)}、実験の理論的基盤が必ずしもヒトに当てはまらないことから彼らの言う理想的薬剤の条件はあくまでもひとつの目安に過ぎないものと考えられる。したがって個々の薬剤の前立腺への移行性を明らかにする必要性があり²⁾、われわれはこれまで各種化学療法剤の移行性と化学的性状の関連性を検討してきた (Table 4)。これらの結果から、薬剤の化学的性状としては、塩基性ならびに両性の薬剤であることが良好な移行性の絶対条件であり、その上に蛋白結合率の低い薬剤、脂溶性の薬剤の移行性が優れるものと考えられた。本剤は脂溶性で pKa1 は6.0, pKa2 は9.0の解離定数を有する両性イオン形であり、蛋白結合率は24.4%と、OFLX, ENX に類似した化学的性状を有していた。前立腺組織ならびに前立腺液への移行性も OFLX, ENX など従来のニューキノロン剤と同様に優れていた。

慢性前立腺炎では EPS の pH が健常者より高いこと、慢性炎症に伴う前立腺間質の繊維化が認められ

Table 4. Relationship between prostatic level and chemical property

Drug	Prostatic level		M.W.	Acidity	pKa	Protein binding (%)	Lipid solubility*		
	Tissue	Fluid					pH6	pH7	pH8
NA	—	Trace	233.24	Acid	5.9	94.0	∞	∞	10.6
TMP	—	High	290.32	Base	7.3	45.0	—	—	—
ENX	—	High	347.35	Amphoteric	6.1, 9.0	31.9	0.82	1.83	1.49
OFLX	High	High	361.37	Amphoteric	5.7, 7.9	20.0	3.50	6.64	4.10
CPFX	High	Low	385.82	Amphoteric	6.1, 8.3	23.0	2.26	1.15	1.21
NY-198	High	High	387.81	Amphoteric	6.0, 9.0	24.4	1.12	1.66	1.68
CEPR	Mod.	—	445.44	Acid	5.3	14.8	0.20	0.11	0.24
CPZ	Low	—	667.65	Acid	2.3	86.8	0.22	0.16	0.14
CAZ	Mod.	Low	636.6	Acid?	2.1, 4.1, ?	20.9	0.45	0.19	0.22
PIPC	Mod.	Low	539.54	Acid	2.3	21.2	0.39	0.41	0.38
AMK	High	High	585.61	Base	8.4	3.6	0.27	0.45	0.23
GM	High	High	449-477	Base	8.2	3.4	0.49	0.40	0.51
MINO	High	High	529.97	Amphoteric	2.8, 5.0, 7.8, 9.5	76.0	1.11	1.48	0.36

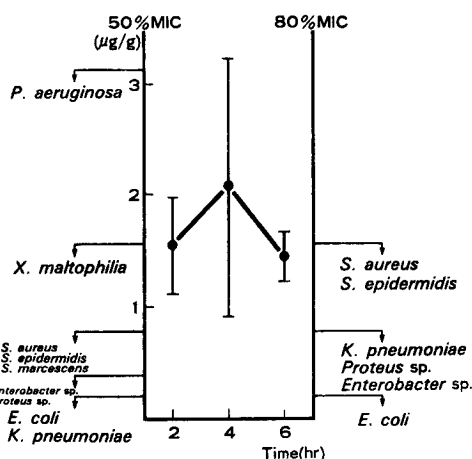
 * Partition coefficient (CHCl₃/H₂O)


Fig. 5. Relationship between MIC and prostatic tissue level after a single oral administration at a dosage of 200 mg

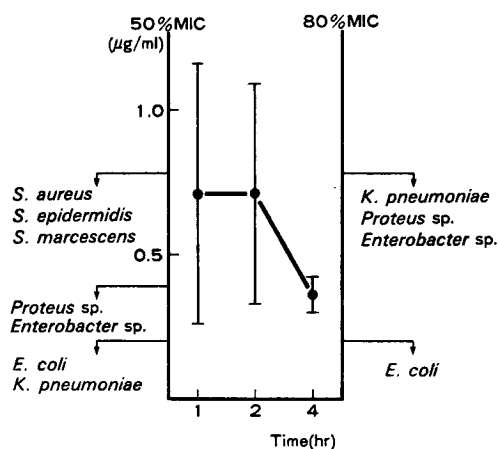


Fig. 6. Relationship between MIC and prostatic fluid level after a single oral administration at a dosage of 200 mg

ることなどにより、理論上は慢性前立腺炎患者では健常者に比べ、前立腺液移行が低下する可能性がある。今回の検討では慢性前立腺炎患者と健常者の両群間で本剤の前立腺液移行性を比較してみた。Pf/S 比は1時間値、2時間値とも健常人ボランティア群の方がやや高値であったが、統計学的に有意差は認められず、本剤に関しては慢性炎症の有無と液移行性との関連性はないものと考えられた。

Fig. 5, 6 に尿路から分離された各種細菌に対する本剤の50% MIC ならびに80% MIC¹²⁾ と前立腺組織内濃度ならびに液内濃度との関係を示した。急性細菌性前立腺炎の起炎菌の多くを占める *E. coli* に関し

ては各時間の組織内濃度、液内濃度とも80% MIC (0.2 μg/ml) を越えており十分な効果が期待できる。その他のグラム陰性桿菌については *K. pneumoniae*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp. も50% MIC を越える組織内濃度、液内濃度が得られた。しかしながら *P. aeruginosa* については組織内濃度、液内濃度とも50% MIC を越えていなかった。近年のニューキノロン剤耐性 *P. aeruginosa* の増加¹³⁾ を考えると本剤単独で臨床効果を得るのは難しいかもしれない。

細菌性前立腺炎におけるグラム陽性球菌の関与については未だ議論の余地があるが、当教室ではEPS中に10⁴個/ml以上検出された場合原因菌と考えている⁹⁾。慢性細菌性前立腺炎では *S. epidermidis* の分離頻度が

比較的高いが、本剤の前立腺組織内濃度は80% MICに匹敵し十分な薬効が期待できる。

E. faecalis の50% MIC は 6.25 µg/ml であり、本剤の組織内濃度、液内濃度とも50% MIC を下回っていた。

当教室では細菌性前立腺炎に対しニューキノロン剤を中心とした化学療法を施行し優れた治療効果を挙げてきた⁹⁾。Lomefloxacin (NY-198) は強い抗菌活性と良好な前立腺移行性を有しており、細菌性前立腺炎治療の first choice の薬剤のひとつになるものと考えられる。しかしながら、*P. aeruginosa*, *E. faecalis* 分離例においては本剤単独よりアミノ配糖体系薬剤、β-ラクタム系薬剤など他剤との併用が必要と考えられた。

結 語

新規ニューキノロン剤である Lomefloxacin 内服時の前立腺組織ならびに前立腺液への移行性について検討した。本剤 200 mg 内服時の組織内濃度は、内服2時間後 1.55 ± 0.43 µg/g (mean ± SD), 4時間後 2.07 ± 1.16 µg/g, 6時間後 1.45 ± 0.22 µg/g であり、対血清濃度比はそれぞれ 1.57 ± 0.47 , 1.83 ± 0.53 , 1.39 ± 0.06 であった。前立腺液移行は慢性前立腺炎患者と健常ボランティア群に分けて検討したが、両群間に有意差は認められなかった。本剤 200 mg 内服時の液内濃度は、内服1時間後 0.71 ± 0.45 µg/ml, 2時間後 0.71 ± 0.38 µg/ml, 4時間後には 0.36 ± 0.06 µg/ml であり、対血清濃度比はそれぞれ 0.77 ± 0.27 , 0.67 ± 0.21 , 0.36 ± 0.04 であった。本剤は既存のニューキノロン剤と同様優れた前立腺移行性を有していた。

文 献

- 1) 宮田和豊, 荒木 徹, 松村陽右, 石戸則孝, 棚橋豊子, 高本 均, 平野 学, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一, 片山泰弘: Cefoperazone の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 43: 413-418, 1981
- 2) 公文裕巳, 古川正隆, 水野全裕, 宮田和豊, 赤沢信幸, 大森弘之, 片山泰弘, 赤枝輝明: 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
- 3) 古川正隆, 岸 幹雄, 水野全裕, 宮田和豊, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 白神健志, 片山泰弘, 赤枝輝明, 高本 均: Piperacillin の前立腺移行に関する検討. 西日泌尿 47: 981-987, 1985
- 4) 岸 幹雄, 那須良次, 水野全裕, 宮田和豊, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 片山泰弘, 赤枝輝明, 高本 均: Amikacin および Gentamicin の前立腺組織ならびに前立腺液移行. 西日泌尿 49: 283-288, 1987
- 5) 岸 幹雄, 那須良次, 津川昌也, 水野全裕, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の前立腺組織移行. Chemotherapy 35: 724-727, 1987
- 6) 那須良次, 津川昌也, 岸 幹雄, 水野全裕, 公文裕巳, 大森弘之, 曾根淳史, 鈴木 学, 天野正道, 田中啓幹, 高田元敬, 近藤捷嘉, 近藤 淳, 難波克一, 白神健志, 片山泰弘, 赤枝輝明, 高本均, 赤沢信幸, 平井義一, 金政泰弘: NY-198 の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 36 (S-2): 974-998, 1988
- 7) Meares EM and Stamey TA: Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol 5: 492-518, 1968
- 8) Drach GW, Fair WR, Meares EM and Stamey TA: Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia. J Urol 120: 266, 1978
- 9) 公文裕巳: 前立腺炎症候群に関する臨床的検討. 西日泌尿 50: 401-408, 1988
- 10) Winningham DG, Nemoy NJ and Stamey TA: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. Nature 219: 139-143, 1968
- 11) Stamey TA, Meares EM and Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 103: 187-194, 1970
- 12) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (3), NY-198. 盛岡, 1987
- 13) 津川昌也, 山田大介, 那須良次, 岸 幹雄, 公文裕巳, 大森弘之: 複雑性尿路感染症由来緑膿菌に関する検討. 第36回日本化学療法学会総会講演抄録, 神戸, 1988

(1988年9月19日迅速掲載受付)