

オフロキサシン (OFLX) を中心とした各種ニューキノロン剤投与後の血清ならびに前立腺組織内濃度

群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 山中英寿 教授)

今井 強一, 鈴木 和浩, 山中 英寿

公立富岡総合病院泌尿器科

牧 野 武 雄

前橋赤十字病院泌尿器科

矢 島 久 徳

利根中央病院泌尿器科

竹 沢 豊

桐生厚生総合病院泌尿器科

北 浦 宏 一

本島病院泌尿器科

塩 野 昭 彦

群馬県立がんセンター・泌尿器科

佐 藤 仁

館林厚生病院泌尿器科

加 藤 宣 雄

CONCENTRATIONS OF NEW QUINOLONE AGENTS IN SERUM AND PROSTATE TISSUE

Kyoichi Imai, Kazuhiro Suzuki and Hidetoshi Yamanaka

From the Department of Urology, Gunma University School of Medicine

Takeo Makino

From the Department of Urology, Tomioka General Hospital

Hisanori Yazima

From the Department of Urology, Maebashi Red Cross Hospital

Yutaka Takezawa

From the Department of Urology, Tone Chuo Hospital

Koichi Kitaura

From the Department of Urology, Kiryu Kosei General Hospital

Akihiko Shiono

From the Department of Urology, Motojima Hospital

Jin Sato

From the Department of Urology, Gunma Cancer Center Hospital

Nobuo Kato

From the Department of Urology, Tatebayashi Kosei Hospital

Twenty five patients with benign prostate hypertrophy were administered ofloxacin (OFLX) simultaneously with norfloxacin (NFLX) in 6 patients, ciprofloxacin (CPFX) in 10, tosufloxacin (TFLX) in 5 and enoxacin (ENX) in 4 patients. The dose of these new quinolones was 100 mg (except 150 mg of TFLX). Their concentrations in the serum and the prostate tissue were measured by high performance liquid chromatography (HPLC).

The serum concentration of OFLX was significantly higher than that of NFLX, CPFX, TFLX or ENX. The prostate tissue concentration of OFLX was significantly higher than that of CPFX or TFLX. The ratio of tissue versus serum concentration of each new quinolone agent was not significantly different. The high OFLX tissue concentration appeared to be caused by the high serum concentration.

(Acta Urol. Jpn. 40: 401-406, 1994)

Key words: New quinolone, Prostatectomy, TUR, Benign prostate hypertrophy

緒 言

ニューキノロン剤 (NQ 剤) は広い抗菌スペクトル・強い抗菌力・良好な尿中排泄・経口投与が可能・少ない副作用等の理由により、泌尿器科領域の感染症にも広く使用されている薬剤である。われわれは前立腺生検を始めとして、小手術後の感染症予防目的に好んで使用しているが、どの NQ 剤がこの目的に最も適うのか、薬剤間での比較報告が少なく不明である。2 剤間の組織内濃度の比較検討は、厳密には二重盲検法で比較されるべきであるが、2 剤の NQ 剤を同時投与した場合の分別測定は bioassay 法では今のところ不可能である。そこで、NQ 剤を同一の分析系にて同時定量できる高速液体クロマトグラム (high performance liquid chromatography, HPLC) 法¹⁾を用いて、2 種の NQ 剤を同時投与時における血清ならびに前立腺組織における濃度を比較検討した。

対 象 と 方 法

前立腺被膜下摘除、あるいは経尿道的前立腺切除術 (TURP) を受けた25例の前立腺肥大症を対象とした。平均年齢は69.5 (範囲57から87, SD は±7.3) 歳であった。被膜下摘除の場合は摘出腺腫の中心部より組織を、TURP の場合はなるべく大きな組織片を用いた。検討した NQ 剤はオフロキサシン (OFLX)、ノルフロキサシン (NFLX)、シプロフロキサシン (CPFX)、トスフロキサシン (TFLX)、エノキサシン (ENX) であった。OFLX を全例に投与し、他の NQ

剤との間で血清中ならびに前立腺組織中濃度を比較した (Table 1)。術前に OFLX ともう1種の NQ 剤をそれぞれ 100mg (TFLX のみは 150mg) 経口投与した。投与時間、採血時間ならびに組織摘出時間を記載した。NQ 剤投与は手術開始2から4時間前を原則とし、手術開始時採血を行い、血清分離後すみやかに凍結保存した。組織内濃度は誤操作のあった2例と組織量が不十分であった1例を除いた22例において測定し、これらの組織は採取後速やかにその一部を凍結保存した。

組織の調製は、その重量の3倍量の 100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えホモジネート後、1,600×g にて10分遠心分離した上清を使用した。血清あるいは組織上清は 200 μ l に 200 μ l の内部標準物質溶液 (1.5 μ g/ml ビベミド酸をリン酸緩衝液に溶解) と 5ml のジクロロメタンを添加し、15分間混和後に 1,600×g にて遠心分離し、ジクロロメタン層 4ml を採取した。この採取液を窒素ガスにて乾固後、200 μ l の移動相液である [20 mM 硫酸水素 テトラブチルアンモニウムを含む 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) およびアセトニトリルの混液 (10:1, v/v)] を加え、サーモミキサーと超音波処理を行った。こうしてえられた分析資料中の NQ 剤濃度を HPLC 法¹⁾により測定した。HPLC には日本分光工業株式会社 800 シリーズと YMC-Pack ODS-AM カラム (5 μ m, 6.0 mm I.D.×150 mm) を使用し、流速は 1.3 ml/min, 温度条件は 30°C とした。ただし、TFLX の測定は以下の様な処理を行った。500 μ l の組織上清 (またはは

Table 1. Operation methods and new quinolones studied

		NFLX	CPFX	TFLX	ENX
Operation	prostatectomy	3	8	3	2
	TURP	3	2	2	2
Number of patients		6	10	5	4

OFLX was simultaneously administered to all patients.

血清)に 200 μ l の 100mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) と 4ml のジクロロメタンを添加し, 5 分間混和後に遠心分離と乾固操作を行い, 5%酢酸 200 μ l を用いて溶解した. これを HPLC に 50 μ l 注入し, 移動相液には [10mM 硫酸水素テトラブチルアンモニウムを含む 10mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) およびアセトトリルの混液 (5:1, v/v)] を使用した.

結 果

多くの血液採取は投薬後 2 から 5 時間後に行われたが, 6 時間を越える症例も 2 例あった (Fig. 1). OFLX の血清中濃度は 1 μ g/ml 前後を多くの症例で示した. 6 時間後に採血した 1 例は測定限界値以下の濃度であったので, 0 μ g/ml として扱った. 全体として採取した時間内であれば, OFLX 濃度に大きな変化は認めなかった ($r=0.1214$). 他の NQ 剤濃度もこの時間内であれば, 特に投薬後の時間との間に明らかな関係はなかった (結果割愛).

組織内の OFLX 濃度に術式 (TURP と被膜下摘除) と組織採取時間がおよぼす影響について検討した (Fig. 2). 被膜下摘除術によってえられた組織中の OFLX 濃度は 1.47 ± 1.22 (平均 $\pm$ SD) μ g/g であり, TURP によってえられた組織中濃度の 0.84 ± 0.41 μ g/g より高い傾向にあったが, 有意の差はなかった. 組織採取時間と組織内濃度に明らかな相関性を認めなかった ($r=0.1577$). 他の NQ 剤濃度もこの時間内では特に組織採取法と明らかな関係はなかった (結果割愛).

OFLX と NFLX の同時投与例における, 投薬から血清ならびに組織採取までの時間は 3 から 4 時間であった. OFLX の血清中濃度は NFLX より約 3 倍高かった ($p<0.01$). 組織内濃度では明らかな差はなかった. 5 例中 1 例において OFLX と NFLX 濃度が 5.45 と 5.84 と非常に高かった. この 1 例を除くと OFLX の組織内濃度は 1.23 ± 0.17 μ g/g, NFLX は 0.51 ± 0.21 μ g/g となり, 濃度差は 2 倍以上となった ($p<0.01$). 血清濃度と組織濃度比 (TS 比) は有意の差はないものの, 逆に OFLX の値の方が低かった. 組織内濃度が非常に高かった 1 例を除いても 1.18 ± 0.15 と 1.85 ± 1.03 とその傾向は変らなかった.

OFLX と CPFX を同時投与した 10 例において, 投与から組織採取までの時間が 8 から 9 時間を要した症例が 2 例あった. この内の 1 例において, 血清 NQ 剤濃度は両者共に検出できなかった (Table 3). この 1 例の血清濃度は 0 μ g/ml として処置した. 組織量が不十分であった 1 例において, NQ 剤の組織内濃

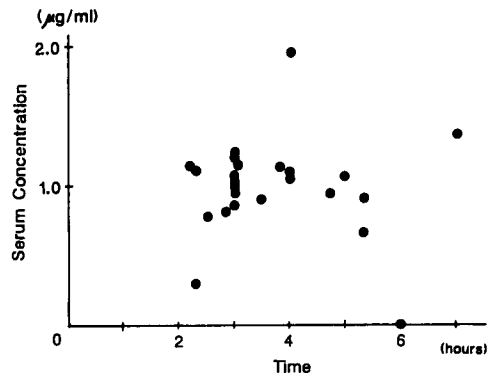


Fig. 1. Serum OFLX Concentration. Serum samples were obtained from 2 hours 20 minutes to 7 hours after OFLX administration.

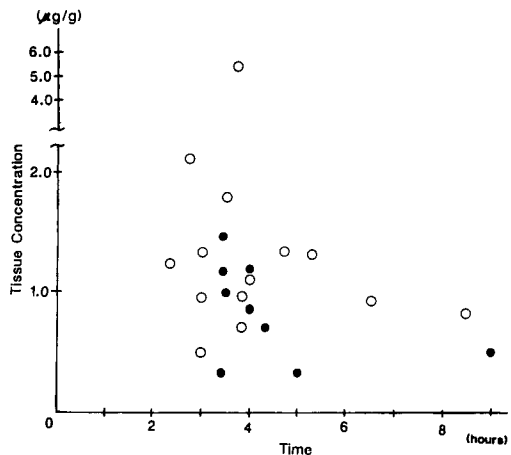


Fig. 2. Tissue OFLX Concentration. Tissue samples were obtained from 2 hours 20 minutes to 9 hours. Open circle: Open prostatectomy, Closed circle: TURP

度を測定できなかった. OFLX の血清ならびに組織内濃度は CPFX の濃度より約 3 倍高値であった (血清 $P<0.05$, 組織 $p<0.01$). 他の症例の投薬から組織採取までの時間は 2 時間 20 分から, 6 時間 30 分であった. 血清値が 0 μ g/ml の症例と組織内濃度を未測定 of 各 1 例を除いた 8 例で TS 比を比較した. CPFX 例に TS 比 37.30 の症例があったため, OFLX の TS 比よりも 5 倍高い値をしめしたが有意の差を認めなかった. この高値例を除いた時, 両者の平均 TS 比は 1.12 ± 0.71 と 1.08 ± 0.43 とほぼ同一の値を示した.

TFLX と同時投与した症例は 5 例 (Table 4), ENX とは 4 例であった (Table 5). OFLX 濃度は

Table 2. OFLX and NFLX concentration in the serum and prostate tissue

	OFLX	NFLX	t test
Serum concentration ^(a) ($\mu\text{g/ml}$)			
average	1.12	0.35	**
minimum	0.85	0.17	
maximum	1.28	0.60	
S.D.	0.16	0.16	
Tissue concentration ^(b) ($\mu\text{g/g}$)			
average	2.08	1.57	NS
minimum	1.09	0.21	
maximum	5.45	5.84	
S.D.	1.89	2.39	
Ratio of tissue to serum concentration			
average	1.79	4.40	NS
minimum	1.04	0.88	
maximum	4.26	14.60	
S.D.	1.39	5.77	

(a) : 6 patients, (b) : 5 patients

Table 3. OFLX and CPFX concentration in the serum and prostate tissue

	OFLX	CPFX	t test
Serum concentration ^(a) ($\mu\text{g/ml}$)			
average	0.94	0.28	*
minimum	0.00	0.00	
maximum	1.98	0.73	
S.D.	0.55	0.23	
Tissue concentration ^(b) ($\mu\text{g/g}$)			
average	0.93	0.36	**
minimum	0.32	0.08	
maximum	1.35	1.18	
S.D.	0.35	0.34	
Ratio of tissue to serum concentration ^(c)			
average	1.13	5.64	NS
minimum	0.60	0.70	
maximum	1.96	37.30	
S.D.	0.42	12.81	

(a) : 10 patients, (b) : 9 patients, (c) : 8 patients

* : $p < 0.05$, ** : $P < 0.01$, NS : not significant

TFLX より血清ならびに組織内で有意に、ENX よりは血清のみで有意に高かった (3 群間すべてにおいて, $p < 0.05$). ENX の組織中濃度のみが OFLX より高かったが、有意の差はなかった。

考 察

薬剤投与後の採血時応が一定でなかったことは、必ずしも好ましいことでないが、われわれが標本採取した時間内であれば、OFLX の濃度はほぼ安定した結果であった。OFLX の血清中の半減時間は10時間¹⁾と報告されているが、OFLX 投与後2から7時間の

間では血清における減衰より薬剤吸収・代謝などの個人差の方が血清濃度に大きな影響を与えるのかもしれない。いずれにせよ、OFLX と CPFX を同時投与し6時間後に採血した1例では両者は検出されなかったため、臨床場における本剤投与と手術開始までの時間は、6時間以内にするように努めた方が良いであろう。

OFLX の血清ならびに組織内濃度は他剤に比べ多くの場合有意に高かった (Table 2~5)。しかし、OFLX の TS 比が他剤に比べ必ずしも高くなかったことは、OFLX の高い前立腺組織内濃度は薬剤移行性

Table 4. OFLX and TFLX concentration in the serum and prostate tissue

	OFLX	TFLX	t test
Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
average	1.01	0.32	*
minimum	0.91	0.08	
maximum	1.13	0.87	
S.D.	0.09	0.33	
Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)			
average	1.04	0.15	*
minimum	0.50	0.05	
maximum	1.79	0.26	
S.D.	0.52	0.10	
Ratio of tissue to serum concentration			
average	1.07	0.87	NS
minimum	0.53	0.06	
maximum	1.97	1.73	
S.D.	0.61	0.65	

*: $p < 0.05$, NS: not significant

Table 5. OFLX and ENX concentration in the serum and prostate tissue

	OFLX	ENX	t test
Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
average	0.95	0.63	*
minimum	0.77	0.47	
maximum	1.08	0.77	
S.D.	0.14	0.12	

Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)			
average	1.04	1.23	NS
minimum	0.33	0.15	
maximum	2.14	3.28	
S.D.	0.78	1.40	

Ratio of tissue to serum concentration			
average	1.19	1.94	NS
minimum	0.36	0.32	
maximum	2.78	5.38	
S.D.	1.09	2.32	

*: $p < 0.05$, NS: not significant

ではなく、高い血清濃度により支えられたものと思われる。今回の結果より OFLX の TS 比は 1.0~2.0 と考えたが、植田等の報告の 1.22~1.99²⁾と一致した。NFLX 200 mg を投与した時の TURP 3 時間後の血清、組織ならびに TS 比は $0.48 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$, $1.16 \pm 0.68 \mu\text{g/g}$, 2.48 ± 1.24 と斎藤らは報告している³⁾。われわれの投与量は NFLX 100 mg であったので、血清濃度 $0.35 \mu\text{g/ml}$ は妥当な値と思えたが、組織内濃度の方は逆に $1.57 \mu\text{g/g}$ と高かった。このためか、TS 比も斎藤らの報告に比べ、約 2 倍程度の高値を示した。CPFX 1,800 mg を 3 日連続投与後に 5.5 時

間で標本採取を行った報告では⁴⁾、血清、組織ならびに TS 比は $0.27 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$, $0.61 \pm 0.40 \mu\text{g/g}$, 2.89 ± 2.86 であった。この報告に比べ、投与量が 100 mg と少ないわれわれの結果では血清濃度は変わらず、組織内濃度は $0.36 \mu\text{g/g}$ とやや低い傾向にあった。平均 TS 比は 5.64 とわれわれの結果の方が高かったが、TS 比が 37.3 の症例を除けば 1.08 と低かった (結果参照)。天野らは TFLX 300 mg を TURP 手術例に投与し、2~3 時間目の血清濃度 $0.355 \mu\text{g/ml}$ 、組織濃度 $1.225 \mu\text{g/g}$ と報告している⁵⁾。また、津川らは 150 mg 投与後 4 時間における組織内濃度を 0.245

$\mu\text{g/g}$ としている⁶⁾。われわれがえた $0.35 \mu\text{g/ml}$, $1.57 \mu\text{g/g}$ なる測定値は天野らの結果とはほぼ同一であったが、津川らの結果より高かった。われわれの投与量が 150 mg であったので、われわれが採用した HPLC 法では TFLX の測定値が高くなったのかもしれない。薬剤吸収等に個人差のあることを考慮するならば単純な比較は危険であるが、われわれの TFLX が実際より高値であったとしても、その血清ならびに組織内濃度は OFLX に比べ低いことには変りがないと思われる。ENX 200 mg を前日より TURP 開始 2 時間前まで総量 $1,000 \text{ mg}$ 服用させた報告⁷⁾によると、血清濃度 $4.87 \mu\text{g/ml}$, 組織内濃度 $5.81 \mu\text{g/g}$ TS 比 1.21 であった。この投与量と NQ 剤投与後から標本採取までの時間の差が血清濃度ならびに組織内濃度の差を生じた理由と思われる。われわれが測定した TS 比は 1.94 であった。

検討した NQ 剤の血清濃度は投与後 2～6 時間ではほぼ一定であり、手術開始時間が多少遅れても安定した抗菌力を発揮できることが期待される。中でも、OFLX は他の NQ 剤に比べ、その血清濃度は有意に高かった。前立腺手術後の感染予防薬剤としては前立腺組織での濃度も重要であると思われるが、今回検討した薬剤中で OFLX は TFLX や CPMX に比べ有意に高い濃度を示し、その差は 4 倍以上であった。尿路感染症の代表的起炎菌である大腸菌に対する各 NQ 剤の MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下と考えられるが⁸⁾、今回検討した各 NQ 剤の平均値は、TFLX の組織内濃度を除いて、この $0.2 \mu\text{g/ml}$ より高値を示していた。単回で、 100 mg (TFLX は 150 mg) 投与で行った今回の方法より、長期投与あるいは増量投与を行えば、いずれの薬剤も MIC 濃度より明らかに高くなり、諸家の報告のように臨床的には十分の効果を期待できるものと思われる^{5,9)}。

以上の結果より、今回の研究動機である「前立腺手術後における適切な薬剤は？」に対しては今回検討した NQ 剤の中では OFLX が前立腺組織への薬剤移行の点から最も適した薬剤と思われる、その投与は術前 6 時間以内に行うのが良いと推定された。

文 献

- 1) 原 弘, 石田 孝, 浦田和樹, ほか: 高速液体クロマトグラフィーによる Enoxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin の同時分析. 医と薬学 25: 125-128, 1991
- 2) 植田省吾, 松岡 啓, 吉武信行, ほか: 経尿道的前立腺切除時における Ofloxacin の体内動態と前立腺組織内分布. 西日泌尿 54: 465-468, 1992
- 3) 斎藤 功, 吉田雅彦, 田原達雄, ほか: Norfloxacin (NFLX) の前立腺組織内移行に関する検討. 基礎と臨 22: 209-212, 1988
- 4) 森田昌良, 中川晴夫, 鈴木麒一: Ciprofloxacin 3 日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
- 5) 天野正道, 中塚繁治, 山本省一, ほか: T-3262 の尿路性器感染症に対する臨床効果と前立腺, 精巣上体および精巣組織への移行性について. Chemotherapy 36: 1091-1099, 1988
- 6) 津川昌也, 山田大介, 那須良次, ほか: 泌尿器科領域における T-3262 の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 36: 1074-1086, 1986
- 7) 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
- 8) 守殿貞夫: 前立腺炎, 精巣上体炎. キノロン薬, 上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊ほか編. pp. 182-188, ライフサイエンス, 東京, 1991
- 9) 藤田公生, 松島 常, 宗像昭夫: 経尿道的前立腺切除例の術後膿尿. Chemotherapy 39: 989-991, 1991

(Received on August 25, 1993)
(Accepted on January 18, 1994)