

Ofloxacin 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 TUR 部門 (部長: 森田昌良)

森田昌良, 蓮田精之

OFLOXACIN CONCENTRATION IN HUMAN PROSTATIC TISSUE AFTER 3 DAYS ADMINISTRATION

Masayoshi MORITA and Akiyuki HASUDA

From the Department of TUR; One of the Parts of Urology, Sendai
Social Insurance Hospital,
(Chief: Dr. M. Morita)

The present study was undertaken to evaluate the penetration of ofloxacin into prostatic tissue. Thirty-one patients with benign prostatic hypertrophy were entered in the study. Ofloxacin 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 2 groups. In group 1, tissue sampling was done about 17 hours after the final drug administration. The mean concentration of ofloxacin was $6.88 \pm 3.98 \mu\text{g/g}$ in prostatic tissue and $2.14 \pm 0.81 \mu\text{g/ml}$ in serum. In group 2, sampling was done 5.5 hours after the final administration. The mean concentration of ofloxacin was $6.73 \pm 2.99 \mu\text{g/g}$ in prostatic tissue and $2.90 \pm 1.50 \mu\text{g/ml}$ in serum.

(Acta Urol. Jpn. 35: 187-190, 1989)

Key words: Ofloxacin, Prostatic concentration

緒 言

Ofloxacin (以下 OFLX と略す) は第一製薬㈱研究所において新たに合成されたピリドンカルボン酸系抗菌剤で, Fig. 1 に示す構造式を持つ。

OFLX は殺菌的な抗菌作用を示し, グラム陽性菌およびグラム陰性菌群に対し, 広域スペクトラムを示し, また nalidixic acid 耐性の *Enterobacteriaceae*, ampicillin 耐性の *N. gonorrhoeae* および clindamycin 耐性の *B. fragilis* に対し優れた活性を示すという特色がある¹⁾。

われわれは第一製薬 (株) より依頼を受け, 前立腺肥大症患者を対象として TUR-P にて採取した前立腺組織と血液を用いて, 本剤を 1 日 600 mg 3 日間, 計 1,800 mg 投与し血清および前立腺組織に残留する濃度を測定し, いささかの知見を得たと思われるので報告する。

対 象 症 例

1987 年 8 月からの 2 カ月半の間に, 当科において TUR を受けた症例は 47 症例であるが, これら症例のうち, 血液生化学検査上肝および腎機能に臨床上的特

障害が認められなかった前立腺肥大症症例 31 例を対象として測定した (Table 1, 2)。これら 31 例の年齢は 56 歳から 81 歳で平均は 70.8 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 9 例であるが (Table 1), OFLX 200 mg を 1 日 3 回 3 日間で計 1,800 mg 投与し, 最終投与後約 17 時間にて血液 5 ml および前立腺約 1 g を採取した。group 2 は午後に手術を施行した 22 例であるが (Table 2), 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 (計 1,800 mg) を服用せしめて最終投与後 5.5 時間にて血液 5 ml および前立腺を約 1 g 採取し, 血清分離後これらをただちに凍結保存した。

測 定 法

三菱油化メディカルサイエンスに依頼して大腸菌 kp 株を指示菌とする Agar well 法²⁾にて測定した。

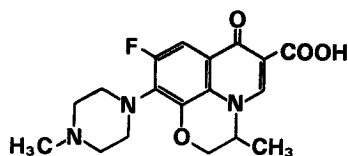


Fig. 1. OFLX の構造式

Table 1. OFLX (計 1,800 mg) 200 mg 最終投与後約17時間のデータ

症例	年令	体重	S (μg/ml)	P (μg/g)	P/S
1. T. N	69	55.8	2.64	5.46	2.07
2. T. M	74	45	2.61	6.13	2.35
3. N. T	74	69.6	1.58	3.12	1.97
4. S. Y	71	48.2	1.24	3.09	2.49
5. T. S	64	44	0.95	2.31	2.43
6. S. K	68	52.4	1.56	5.55	3.56
7. K. A	81	43.2	2.16	10.9	5.05
8. K. S	75	55.6	3.34	14.3	4.28
9. T. C	80	49.4	3.20	11.1	3.47
平均	72.8	51.5	2.14±0.81	6.88±3.98	3.07±1.01

結 果

Table 1 には午前中に手術を施行した9例 (group 1) について, OFLX の前立腺組織内濃度 (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 2.31~14.3 μg/g で, 平均 6.88±3.98 μg/g, S は 0.95~3.34 μg/ml で平均 2.14±0.81 μg/ml であった. P/S は 1.97~5.05 で平均 3.07±1.01 であった.

Table 2 には午後1時に手術を施行した22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 3.23~17.5 μg/g で平均 6.73±2.99 μg/g であり, S は 1.26~7.70 μg/ml で平均 2.90±1.50 μg/ml であった. P/S は 1.44~3.47 で平均 2.47±0.56 であった.

考 察

OFLX 100 mg~400 mg を手術前1時間~8時間までの間に単回投与し, 前立腺肥大症治療の際に血清と前立腺組織を採取して, S, P および P/S を測定した報告³⁻⁵⁾は以下のごとくである.

伊藤ら³⁾によれば, 200 mg 投与後1.5~8時間の P の濃度のうち, 最も高濃度を示したものは投与後2時

Table 2. OFLX (計 1,800 mg) 200 mg 最終投与後5.5時間のデータ

症例	年令	体重	S (μg/ml)	P (μg/g)	P/S
1. Y. I	77	51.5	3.34	8.09	2.42
2. S. N	76	56	5.40	9.75	1.81
3. M. S	70	68	2.16	4.17	1.93
4. S. M	70	53.5	3.46	5.92	1.74
5. K. K	70	57	1.26	4.24	3.37
6. M. Y	80	59	3.20	4.61	1.44
7. Y. I	78	59	4.17	6.69	1.60
8. H. I	64	56	1.67	5.73	3.43
9. S. H	68	59.4	2.14	7.07	3.30
10. H. W	68	51.5	1.98	5.40	2.73
11. K. K	67	59	1.83	5.78	3.16
12. K. T	67	62	2.26	5.35	2.37
13. S. S	56	41.5	2.70	7.09	2.63
14. K. S	71	57	1.97	5.47	2.78
15. S. K	64	44	7.70	17.5	2.27
16. T. K	64	49	1.40	3.23	2.31
17. T. M	78	50	4.04	10.6	2.62
18. G. C	69	55	2.18	4.68	2.15
19. S. K	76	46	2.51	7.13	2.84
20. T. S	60	67.6	1.83	4.53	2.48
21. T. M	75	50	4.70	9.35	1.99
22. S. W	70	74	1.96	5.72	2.92
平均	69.9	55.7	2.90±1.50	6.73±2.99	2.47±0.56

間のもので, その値は 6.25±0.75 μg/g であり, P/S は 2.45±0.15 であった.

原ら⁴⁾は OFLX 300 mg を経口投与後1, 2, 3 時間での P を測定しそれぞれ 3.33±0.84 μg/g, 2.53±0.56 μg/g, 3.19±0.42 μg/g で, P/S はそれぞれ 1.01±0.04, 1.21±0.05, 0.97±0.04 であったと報告している.

また公文ら⁵⁾は 100, 200, 400 mg を経口投与し, 2.5 時間後に摘出した前立腺組織内の P を測定し, それぞれ 1.35±0.07 μg/g, 3.93±0.29 μg/g, 8.95±1.12 μg/g と報告している.

われわれは OFLX を3日間連続, 計 1,800 mg 経口投与し, 前立腺組織内に蓄積したこの濃度を測定してみた. その結果, 200 mg 最終投与後約17時間での P は平均 6.88±3.98 μg/g で, P/S は平均 3.07±1.01 であった. また 200 mg 最終投与後5.5時間での P は平均 6.73±2.99 μg/g であり, P/S は平均 2.47±0.56 であった.

これらのデータを文献 3~5) の報告と対比するた

Table 3. OFLX の各投与法による S, P, P/S の比較表

症例数	投与及び採取条件	S ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	P ($\mu\text{g}/\text{g}$)	P/S	文 献
9	3日間計 1,800 mg 200 mg 投与後 約17時間で採取	2.14 ± 0.81	6.88 ± 3.98	3.07 ± 1.01	本文中
22	3日間計 1,800 mg 200 mg 投与後 5.5時間で採取	2.90 ± 1.50	6.73 ± 2.99	2.47 ± 0.56	本文中
3	200 mg 投与後 6時間で採取	1.88 ± 0.49	4.45 ± 0.61	2.61 ± 1.19	伊藤ら ³⁾
6	300 mg 投与後 3時間で採取	3.25 ± 0.30	3.19 ± 0.42	0.97 ± 0.04	原ら ⁴⁾
5	400 mg 投与後 2.5時間で採取	4.95 ± 0.28	8.95 ± 1.12	1.73 ± 0.26	公文ら ⁵⁾

Table 4. OFLX のグラム陽性菌
に対する MIC

Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	O F L X	
	10 ^{**}	10 [*]
<i>S. aureus</i> 209P	0.20	0.20
<i>S. aureus</i> ATCC25923	1.56	0.78
<i>S. aureus</i> SMITH	0.20	0.20
<i>S. aureus</i> NEUMANN	0.39	0.20
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.39	0.39
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	0.78	0.39
<i>S. pyogenes</i> 1353	0.78	0.78
<i>S. pneumoniae</i> Type I	1.56	1.56
<i>S. pneumoniae</i> Type II	3.13	1.56
<i>S. pneumoniae</i> Type III	3.13	0.78
<i>S. faecalis</i> 216	3.13	1.56
<i>M. luteus</i> ATCC9341	3.13	3.13
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.10	0.10
<i>B. anthracis</i>	0.20	0.20
<i>C. diptheriae</i> NAGASAKI	3.13	0.39

* Inoculum size (cells/ml)

OFLX のグラム陰性菌に対する
MIC

Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	O F L X	
	10 ^{**}	10 [*]
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.10
<i>E. coli</i> NIHJ	0.10	0.10
<i>E. coli</i> ATCC25922	0.10	0.10
<i>K. pneumoniae</i> IF03512	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>K. oxytoca</i> 1	0.20	0.20
<i>P. mirabilis</i> ATCC21100	0.10	0.05
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.10	0.05
<i>P. vulgaris</i> IF03851	0.10	0.10
<i>P. morganii</i> IF03848	0.10	0.10
<i>P. rettgeri</i> IF013501	0.05	0.05
<i>P. inconstans</i> IF012930	0.78	0.78
<i>S. typhi</i> S-60	0.10	0.05
<i>S. paratyphi</i> P.B.	0.10	0.05
<i>S. typhimurium</i> 11	0.10	0.10
<i>S. flexneri</i> 2a 2	0.10	0.10
<i>S. sonnei</i> 4	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i> IF012648	0.20	0.20
<i>E. cloacae</i> 1	1.56	0.78
<i>C. freundii</i> 2	0.20	0.10
<i>A. hydrophila</i> AC-3	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Y. enterocolitica</i> 2	0.10	0.05
<i>P. aeruginosa</i> IF03445	6.25	1.56
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	12.5	12.5
<i>P. fluorescens</i> IF03081	$0.20 \leq$	0.025
<i>P. cepacia</i> ATCC17759	3.13	3.13
<i>P. maltophilia</i> IID1167	3.13	1.56
<i>P. putida</i> ATCC17064	3.13	0.78
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC7844	0.78	0.10
<i>A. faecalis</i> NCTC655	6.25	1.56
<i>A. xylosoxydans</i> TMS73	25	25
<i>P. meningosepticum</i> TMS466	6.25	3.13
<i>H. influenzae</i> 215	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>V. cholerae</i> WLL	≤ 0.025	≤ 0.025

* Inoculum size (cells/ml)

め Table 3 にまとめてみた。その結果、計1,800 mg を3日間連続で投与したSに関してみると、5.5時間で採取したものに比して、約17時間後のものはやややや低下していた。しかしこれらのデータを200 mg

1回投与後6時間のものよりは高値であり、300 mg 1回投与後3時間のデータよりはやや低い数値であった。また400 mg 1回投与後2.5時間で採取したものよりもかなり値が低い。

一方、Pに関してみると 2 group のデータはほぼ同一と思われ、200 mg や 300 mg 単回投与群よりはかなり高いデータであった。しかし 400 mg 1 回投与後 2.5 時間での値には及ばなかった。

また、P/S で比較してみるとこの傾向はさらに強くなったことより、本剤は連続投与により前立腺組織内に蓄積されと考えられた。

また五島ら⁶⁾は本剤の *in vitro* および *in vivo* における各種菌に対する抗菌力を測定し報告している (Table 4)。われわれが測定した本剤 3 日間連続、計 1,800 mg 投与後の前立腺組織内濃度に関してこの報告と対比してみると、グラム陽性菌ではそのすべての菌種に対する MIC よりもはるかに高濃度に蓄積されており、グラム陰性菌に対しては比較的薬剤が効きにくい *P. aeruginosa* IFO 3,445 や *A. faecalis* NCTC 655 などの MIC にはほぼ匹敵するか、ややこれを上まわる位の濃度が得られた。しかし *P. aeruginosa* ATCC 27,853 や *A. xylosoxydans* TMS 73 の MIC にはおぼなかつた。

結 語

前立腺肥大症患者 31 例に対して、OFLX 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を測定した。その結果、200 mg 最終投与後 5.5 時間を経過した group では P は平均 $6.73 \pm 2.99 \mu\text{g/g}$ であり、約 17 時間を経過した group では平均 $6.88 \pm 3.98 \mu\text{g/g}$ であった。また、P/S はそれぞれ 2.47 ± 0.56 および 3.07 ± 1.01 であったことより、OFLX は血清よりも前立腺組織内に、より高濃度に残留して

いたと言える。

また、前立腺組織内濃度は、グラム陰性菌のごく一部の菌種を除いて、その他の大部分の菌種およびグラム陽性菌の MIC を大幅に上まわっていたことより、これら菌種による急性前立腺炎などに対する効果を示唆していると考えられた。

文 献

- 1) 佐藤謙一, 井上松久, 三橋 進: DL-8280 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性評価. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1-12, 1984
- 2) 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
- 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) 原 三信, 中州 肇: DL-8280 の前立腺液内, 前立腺組織内移行濃度, ならびに急性前立腺炎に対する臨床効果の検討. *感染症学雑誌* 58 (9): 921-931, 1984
- 5) 公文裕己, 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 (9): 1297-1305, 1984
- 6) 五島瑳智子, 藤元輝男, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新ペリドンカルボン酸系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* および *in vivo* における細菌学的評価. *Chemotherapy* 32: (s-1): 22-46, 1984

(1988年6月8日迅速掲載受付)