

Sparfloxacin の前立腺組織移行に関する薬動学的解析

竹内敏視*・山本直樹・高橋義人・篠田育男

伊藤康久・兼松 稔・坂 義人・河田幸道

岐阜大学泌尿器科

(*現岐阜県立岐阜病院泌尿器科*)

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である sparfloxacin (SPFX) 200 mg を前立腺肥大症 38 例に対し、術前 2 時間から 24 時間の 6 群の投与時間を設け、1 回経口投与を行い、前立腺摘出時の血清内濃度と前立腺組織内濃度を bioassay 法により測定した。また program MULTI を用い、one compartment model および well-stirred model により、血清および前立腺組織の濃度推移を薬動学的に解析した。

1. 本剤 200 mg 投与 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後の平均血清内濃度 ($\mu\text{g/ml}$) は、0.79, 0.73, 1.10, 0.90, 0.78, 0.43 であった。
 2. 平均前立腺組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$) はそれぞれ 0.81, 0.92, 1.35, 0.94, 1.15, 0.53 であった。
 3. 本剤の前立腺組織/血清濃度 (P/S) 比は 1.03 より 1.54 であった。
 4. One compartment model における本剤の血清中の薬動学的パラメーターは $T_{1/2}$ 14.1 h, T_{max} 5.6 h, C_{max} 0.96 $\mu\text{g/ml}$, C_{24h} 0.44 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-24h} 16.76 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。
 5. Well-stirred model による前立腺組織の薬動学的パラメーターは $T_{1/2}$ 13.6 h, T_{max} 6.7 h, C_{max} 1.14 $\mu\text{g/g}$, C_{24h} 0.55 $\mu\text{g/g}$, AUC_{0-24h} 21.36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ であった。
- 以上、本剤は優れた前立腺組織内移行を示す薬剤と考えられた。

Key words : SPFX, 前立腺移行, 尿路・性器感染症

大日本製薬(株)総合研究所によって新しく合成された sparfloxacin (SPFX) は血中半減期が長い¹⁾ため、1 日 1 回の投与で十分な臨床効果が期待される経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である。本剤は広範囲のグラム陰性桿菌および陽性球菌に対して強い抗菌力を有し、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤では低感受性であったクラミジア、ウレアプラズマおよびマイコプラズマなどの菌種に対しても強い抗菌力を示すという特徴を有している²⁾ので、尿道炎や前立腺炎などの性器感染症にも有用な薬剤と考えられる。そこで、本剤の前立腺移行を検討する目的で、多群の術前投与時間を設け、前立腺肥大症組織内濃度を測定し、薬動学的解析を試みた。

I. 対象および方法

昭和 63 年 8 月から平成 1 年 12 月の間に岐阜大学附属病院泌尿器科に入院した前立腺肥大症のうち、腎および

肝機能検査で異常を認めず、本研究に同意の得られた 51 歳から 84 歳 (平均年齢 68.7 歳) の 38 例 (Table 1) に対し、術前に SPFX 200 mg を 1 回経口投与した。なお、2 時間から 24 時間までの 6 群の術前投与時間をあらかじめ設定したうえで、経口投与を行った。経尿道的あるいは開放性前立腺摘出術により前立腺組織を採取し、また前立腺摘出時の血液も採取し、遠心分離した血清および前立腺組織は可及的速やかに -40°C で保存した。得られた検体の SPFX 濃度は *Escherichiacoli* Kp 株を検定菌とした microbial agar well diffusion method による bioassay 法により測定した。

さらに SPFX の血清および前立腺組織における薬動学的パラメーターを検索するため、program MULTI³⁾ を用い、血清では one compartment model, 前立腺組織では well-stirred model により、両者の濃度推移を解析した。

Table 1. Clinical details (1) on 38 patients with benign prostatic hypertrophy orally administered 200 mg of sparfloxacin before prostatectomy
— background characteristic —

No. examined (pts)	38	
Method of operation (pts):		
transurethral resection	27	
open prostatectomy	11	
Age (y)	68.7* ¹	(51-84)* ²
Body weight (kg)	54.0	(40-74)
Laboratory data :		
total protein (g/dl)	6.5	(5.4-8.1)
GOT (IU/l)	22.3	(14-39)
GPT (IU/l)	18.3	(7-32)
BUN (mg/dl)	16.1	(7.7-28.6)
creatinine (mg/dl)	1.2	(0.9-1.8)

No significant difference was observed in background characteristics of the patients among each group.

*¹mean value *²range

Table 2. Clinical details (2) on 38 patients with benign prostatic hypertrophy orally administered 200 mg of sparfloxacin before prostatectomy

	Time after administration (h)					
	2	4	6	8	12	24
No. examined (pts)	6	6	7	8	6	5
Method of operation (pts) :						
transurethral resection	4	4	5	5	4	2
open prostatectomy	2	2	2	3	2	3
Actual time after administration (h):						
mean	2.1	4.1	5.7	7.8	11.8	24.0
SD	0.2	0.4	0.4	0.4	0.9	0.2
Resected weight (g) :						
mean	16.5	9.5	13.0	10.2	8.6	11.4
SD	10.8	7.2	13.7	8.8	6.4	8.8
Pathological diagnosis (pts) :						
fibromuscular	3	3	2	3	2	1
glandular	1	0	1	0	0	0
mixed	2	3	4	5	4	4

II. 結 果

6群の手術法、実際の投与後の採取時間 (TUR-Pあるいは腺腫剝離の開始時間)、摘出重量および摘出標本の病理学的所見の詳細を Table 2 に示した。あらか

じめ設定された6群の術前投与時間と実際投与後の採取時間はそれぞれ 2.1 ± 0.2 , 4.1 ± 0.4 , 5.7 ± 0.4 , 7.8 ± 0.4 , 11.8 ± 0.9 , 24.0 ± 0.2 時間であった。摘出重量にやや偏りがみられたものの、各採取時間における手術

Table 3. Concentration of sparfloxacin in serum

	Time after administration(h)					
	2	4	6	8	12	24
No. examined (pts)	6	6	7	8	6	5
Sparfloxacin concentrations ($\mu\text{g/ml}$):						
min	0.22	0.20	0.19	0.11	0.46	0.16
max	1.80	1.15	2.64	2.00	1.50	0.87
mean	0.79	0.73	1.10	0.90	0.78	0.43
SE	0.24	0.16	0.30	0.19	0.16	0.12

Table 4. Concentration of sparfloxacin in prostatic tissue

	Time after administration (h)					
	2	4	6	8	12	24
No. examined (pts)	6	6	7	8	6	5
Sparfloxacin concentrations ($\mu\text{g/g}$):						
min	0.37	0.24	0.21	0.14	0.50	0.21
max	1.64	1.71	2.31	2.35	2.61	1.20
mean	0.81	0.92	1.35	0.94	1.15	0.53
SE	0.21	0.25	0.31	0.28	0.32	0.18

Table 5. Prostate/serum ratio of sparfloxacin concentration

	Time after administration (h)					
	2	4	6	8	12	24
No. examined (pts)	6	6	7	8	6	5
P/S ratio:						
min	0.47	0.69	0.82	0.54	0.64	0.42
max	2.17	1.73	2.72	2.10	2.86	1.95
mean	1.22	1.26	1.37	1.03	1.54	1.29
SE	0.25	0.20	0.25	0.17	0.32	0.25

P/S ratio : prostate/serum ratio of sparfloxacin concentration

法や病理学的所見の違いは明らかではなかった。

SPFX 200 mg 投与, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後の血清内濃度 (mean \pm SE) は 0.79 \pm 0.24, 0.73 \pm 0.16, 1.10 \pm 0.30, 0.90 \pm 0.19, 0.78 \pm 0.16, 0.43 \pm 0.12 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。またそれぞれの前立腺組織内濃度は, 0.81 \pm 0.21, 0.92 \pm 0.25, 1.35 \pm 0.31, 0.94 \pm 0.28, 1.15 \pm 0.32, 0.53 \pm 0.18 $\mu\text{g/g}$ であった (Table 4)。また SPFX の前立腺組織/血清濃

度 (P/S) 比は 1.03 より 1.54 と高値を示すとともに, ほぼ一定の傾向を示した (Table 5)。

さらに program MULTI を用いた one compartment model による解析では, 血清内濃度は,

$$C = 1.42 (e^{-0.0492t} - e^{-0.488t})$$

と求められた。この薬動学的パラメーターは $T_{1/2}$ 14.1 h, T_{max} 5.6 h, C_{max} 0.96 $\mu\text{g/ml}$, C_{24h} 0.44 $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-24h} 16.76 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $AUC_{0-\infty}$ 25.50

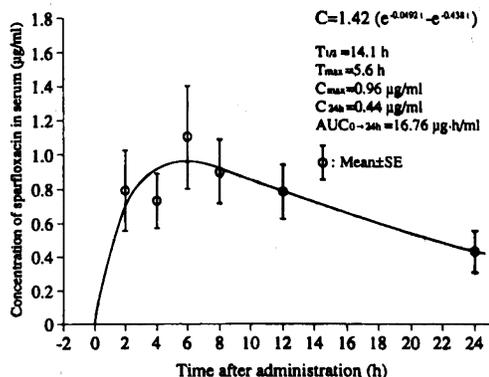


Fig. 1. Simulation curve of sparfloxacin in serum

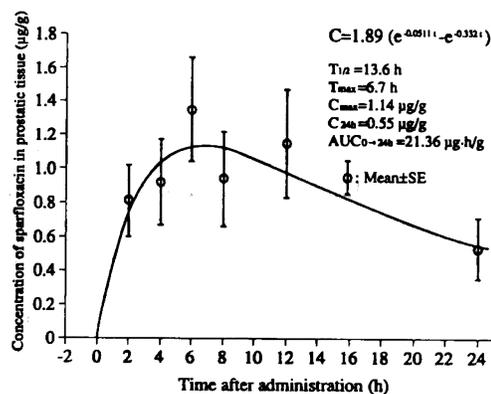


Fig. 2. Simulation curve of sparfloxacin in prostatic tissue

$\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ であった (Fig. 1)。また well-stirred model による解析では前立腺組織内濃度は

$$C = 1.89 (e^{-0.0511t} - e^{-0.3321t})$$

と求められ、このパラメーターは $T_{1/2}$ 13.6 h, T_{max} 6.7 h, C_{max} 1.14 $\mu\text{g}/\text{g}$, C_{24h} 0.55 $\mu\text{g}/\text{g}$, AUC_{0-24h} 21.36 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{g}$, $AUC_{0-\infty}$ 31.73 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{g}$ であった (Fig. 2)。なお Table 6 に前述の数式による血清および前立腺組織における理論値を示した。

III. 考 察

SPFX は血中濃度が長時間持続するのが特徴で、200 mg の経口投与時の半減期は 16 時間と報告されている¹⁾。一方、腸管より吸収された本剤は尿および胆汁より排泄され、未変化体および抱合体をあわせた 72 時間までの尿中回収率は約 40% で、約 58% は便中に排泄され、尿および便中への回収率は 98% と報告されてい

Table 6. Theoretical concentration in serum and prostatic tissue after an oral administration of 200 mg of sparfloxacin

Time after administration (h)	Sparfloxacin concentration	
	serum ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	prostatic tissue ($\mu\text{g}/\text{g}$)
1	0.44	0.44
2	0.70	0.73
3	0.85	0.92
4	0.92	1.04
5	0.95	1.10
6	0.96	1.13
7	0.94	1.14
8	0.92	1.12
9	0.89	1.10
10	0.85	1.07
11	0.82	1.03
12	0.78	0.99
13	0.75	0.95
14	0.71	0.91
15	0.68	0.87
16	0.65	0.83
17	0.62	0.79
18	0.59	0.75
19	0.56	0.71
20	0.53	0.68
21	0.51	0.64
22	0.48	0.61
23	0.46	0.58
24	0.44	0.55

る¹⁾。

一般に抗菌剤の前立腺組織への移行は不良で、長い間、臨床的に問題となっていたが、最近、盛んに経口あるいは静注製剤の組織移行の検討が行われている。しかしながら、従来よりこれらの組織内濃度の検討について種々の問題が指摘されており、組織採取方法、肥大病理組織型あるいは前立腺重量により、薬剤の組織内濃度が異なることが指摘されている^{4, 5)}。とくに前立腺肥大症の組織内濃度は本来の前立腺組織の濃度を反映しないともいわれる⁵⁾。しかし、肥大腺腫より被膜組織への薬剤の移行が良好といわれ⁵⁾、前立腺腺腫の濃度の検討は、正常前立腺組織への薬剤移行を知る一応の目安になると考えられている⁷⁾。今回の検討ではそれぞれの採取時間における摘出重量や組織型の違いによる SPFX 濃度の差は明らかではなかった。一方、従来、前立腺への移行が不良と考えられている薬剤においても急性前立腺炎の

際には炎症の程度により移行が増大する可能性も指摘されるようになった⁹⁾。

報告者により、薬剤の投与方法や組織採取方法に相違がみられるものの、一般的に静注セフェム系薬剤のP/S比は0.5未満と低値を示す傾向にあり、ceftizoxime (CZX) 0.431⁹⁾、cefoperazone (CPZ) 0.143⁹⁾、cefotaxime (CTX) 0.421⁹⁾、latamoxef (LMOX) 0.448¹⁰⁾、imipenem/cilastatin (IPM/CS) 0.238¹¹⁾と報告されている。一方、norfloxacin (NFLX) 2.45¹²⁾、ofloxacin (OFLX) 1.06¹³⁾、enoxacin (ENX) 1.21¹⁴⁾、ciprofloxacin (CPFX) 1.59～2.05¹⁵⁾と、ニューキノロン製剤のP/S比は1以上と、血清濃度以上に、前立腺内へ薬剤が到達することが報告されている。Stameyら¹⁶⁾はイヌの実験より、前立腺への薬剤拡散の条件として、脂溶性、イオン化率(高い解離定数)、蛋白結合率、分子量の大きさを挙げている。SPFXは分配係数 $\log P = -0.04$ 、解離定数 $pK_{a1} = 6.25$ 、 $pK_{a2} = 9.30$ 、分子量392.41、血中の蛋白結合率は42～46%といわれ¹⁷⁾、前立腺への移行において、物理・生化学的にも十分にStameyら¹⁶⁾の条件を具備した薬剤と考えられる。

今回、我々が行った薬剤単回投与による検討では、従来報告されている方法と異なり、2時間から24時間の6群の術前投与時間を設定し、SPFXの前立腺組織内の濃度推移を検討することにより、本剤の薬動学的解析を試みた。SPFXの前立腺組織/血清濃度(P/S)比は1.03より1.54と高値を示すとともに、ほぼ一定の傾向を示した。そこで一定の条件下で、薬剤が組織に拡散すると考えられ、well-stirred modelによる前立腺組織内濃度の解析を行った。この薬動学的パラメーターは、 $T_{1/2}$ 13.6 h、 T_{max} 6.7 h、 C_{max} 1.14 $\mu\text{g/g}$ 、 C_{24h} 0.55 $\mu\text{g/g}$ 、 AUC_{0-24h} 21.36 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 31.73 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ と、本剤は前立腺への良好な移行を示し、比較的高い前立腺組織内濃度を長時間にわたり維持することが証明された。一方、薬剤の前立腺移行のもうひとつの検討方法である前立腺液(prostatic fluid: PF)への移行に関する報告でもSPFXのPF/serum比は1.17といわれ、OFLX(PF/serum比:1.12)やENX(1.19)と同等で、NFLX(0.26)やCPFX(0.31)に比べ、良好な移行が明らかになっている¹⁸⁾。

一般に細菌性前立腺炎の起炎菌として*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis*の分離頻度が高いといわれる¹⁹⁾。我々が行ったSPFXの標準株に対する*in vitro*の抗菌力の検討では、*E. coli* NIHJ JC-2、*E. coli* Kp、*E. coli* ATCC 27166、*K.*

pneumoniae PCI 602、*K. pneumoniae* ATCC 29665、*P. mirabilis* ATCC 21100のMICはそれぞれ ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、 ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、0.10 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示している。また複雑性尿路感染症由来の臨床分離株の検討でも、*E. coli* 51株および*K. pneumoniae* 28株に対するSPFXのMIC₉₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、0.20 $\mu\text{g/ml}$ と、CPFXと同等の優れた抗菌力を示し、本剤に対する高度耐性菌は認められていない。*E. coli*および*Enterococcus faecalis*を起炎菌とするラット前立腺炎モデルにおいても、ENX、OFLX、CPFXなどのキノロン製剤に比べ、SPFXでは良好な除菌効果が報告されている²⁰⁾。さらにSPFXは従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤では比較的低感受性であったクラミジアおよびマイコプラズマなどの菌種に対しても強い抗菌力を示すのみならず、ウレアプラズマおよび淋菌に対しても強い抗菌力を有している²¹⁾。教室保存の尿道炎由来の*Chlamydia trachomatis* 8株ではすべてMIC 0.063 $\mu\text{g/ml}$ で、minocyclineにはやや劣るものの、CPFX、OFLX、erythromycin (EM)に比し、きわめて優れた抗菌力を示している²²⁾。このように本剤は前立腺炎を起こしうる一般細菌やクラミジアなどに対して強い抗菌力を有するとともに、前立腺組織への移行も良好と考えられ、これまでに臨床検討された急性および慢性前立腺炎症例に対するSPFXによる治療の有効率はそれぞれ90%、72%で、*in vivo*においても本剤が前立腺炎に有効であることが示されている²³⁾。本剤は前立腺手術後の感染症はもちろんのこと、細菌性あるいは非細菌性を問わず、急性および慢性前立腺炎の治療にも有効な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 嶋田甚五郎: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会(演)。新薬シンポジウム, Sparfloxacin (AT-4140), III. 吸収・分布・代謝・排泄, 岐阜, 1990
- 2) 西野武志: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会(演)。新薬シンポジウム, Sparfloxacin (AT-4140), II. 抗菌力, 岐阜, 1990
- 3) Yamaoka K, Tanigawa T, Nakagawa T and Uno T: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J Pharmacobio-Dyn* 4: 879-885, 1981
- 4) 川嶋敏文, 宮北英司, 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: 前立腺組織内抗菌薬濃度測定に及ぼす手術

- 操作の影響について。泌尿紀要 31:1657~1660, 1985
- 5) 鈴木恵三: 臓器内濃度および分泌物内濃度の測定とその意義。前立腺。化学療法領域 3: 837~845, 1987
 - 6) 吉田英機, 星野真希夫, 原口 忠, 小川良雄, 河合誠朗, 桜井秀樹, 石原八十士, 檜垣昌夫, 今村一男: Cefoperazone (CPZ) 大量投与による前立腺組織内移行について。泌尿紀要 31: 871~874, 1985
 - 7) 藤井敬三, 新堀大介, 岡村兼晴, 橋本 博, 徳中 荘八, 八竹 直, 小山内裕昭: Cefbuperazone (CBPZ) の前立腺組織内移行に関する検討。泌尿紀要 34: 932~936, 1988
 - 8) 加藤範夫, 杉山寿一, 小野佳成, 平林 聡: 急性前立腺炎における Cefmenoxime の前立腺液内移行に関する検討。泌尿紀要 36: 1287~1293, 1990
 - 9) 池田 滋, 石橋 晃, 小柴 健: Ceftizoxime (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
 - 10) 高尾雅也, 松崎章二, 青 輝昭, 長倉和彦, 藤岡俊夫, 昌 晶, 中村 宏, 早川正道: Latamoxef sodium (LMOX) の前立腺組織内濃度。泌尿紀要 31: 539~543, 1985
 - 11) 伊藤康久, 他: カルバペネム系抗菌剤 Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) のヒト腎・前立腺移行および複雑性尿路感染症に対する有用性について。Chemotherapy 33 (S-4): 825~833, 1985
 - 12) 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
 - 13) Asakawa M and Yasumoto R: Ofloxacin concentration in human benign prostatic tissue after oral administration. Acta Urol Jpn 34: 1097~1099, 1988
 - 14) 安本亮二, 小早川 等, 淺川正純: 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
 - 15) 藤本佳則, 伊藤康久, 張 邦光, 武田明久, 兼松稔, 坂 義人, 西浦常雄, 土井連郎, 林 秀治: BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の尿路感染症に対する抗菌力, 前立腺組織移行および尿路感染症に対する有用性について。Chemotherapy 33 (S-7): 671~683, 1985
 - 16) Stamey T A, Meares E M Jr. and Winningham D G: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 103: 187~194, 1970
 - 17) 原 耕平, 河田幸道: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会(演)。新薬シンポジウム, Sparfloxacin (AT-4140), I. Sparfloxacin の概要, 岐阜, 1990
 - 18) Suzuki K, Nagata Y and Horiba M: Pharmacokinetic study on distribution of sparfloxacin, a new quinolone derivative, into human prostatic fluid. 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, 1990
 - 19) Meares E M Jr. and Stamey T A: The diagnosis and management of bacterial prostatitis. Brit J Urol 44: 175~179, 1972
 - 20) Kamidono S, Nakata K, Arakawa S, Umezu K, Matsumoto O and Ishigami J: Sparfloxacin, new quinolone effective on bacterial prostatitis. 3rd Int Symp New Quinolones, Vancouver, 1990
 - 21) 河田幸道: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会(演)。新薬シンポジウム Sparfloxacin (AT-4140), IV. 臨床, 1. 泌尿器科, 岐阜, 1990

PHARMACOKINETIC ANALYSIS ON PENETRATION OF SPARFLOXACIN INTO PROSTATIC TISSUE

Toshimi Takeuchi, Naoki Yamamoto, Yoshito Takahashi,
Ikuro Shinoda, Yasuhisa Ito, Minoru Kanematsu, Yoshihito Ban
and Yukimichi Kawada

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

The concentration of sparfloxacin in the prostatic tissue and serum was measured in 38 patients with benign prostatic hypertrophy undergoing prostatectomy after preoperative oral administration of 200 mg of sparfloxacin. The mean concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of sparfloxacin in the serum were 0.79 at 2 hours, 0.73 at 4 hours, 1.10 at 6 hours, 0.90 at 8 hours, 0.78 at 12 hours, and 0.43 at 24 hours after administration. The corresponding concentrations ($\mu\text{g/g}$) in the prostatic tissue were 0.81, 0.92, 1.35, 0.94, 1.15, and 0.53 respectively. The concentrations of the drug in the prostatic tissue and serum were consistently close (the mean ratio of prostatic tissue concentration to serum concentration: 1.0-1.5). The pharmacokinetic parameters were analyzed by the program MULTI according to the one compartment model in serum and well-stirred model in prostatic tissue. The parameters in the serum were as follows: $T_{1/2}$, 14.1 hours; T_{max} , 5.6 hours; C_{max} , 0.96 $\mu\text{g/ml}$; $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, 16.76 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Those of prostatic tissue were as follows: $T_{1/2}$, 13.6 hours; T_{max} , 6.7 hours; C_{max} , 1.14 $\mu\text{g/g}$; $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, 21.36 $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$. This data suggested an effective penetration of sparfloxacin into the prostatic tissue.