

【原著・臨床】

Levofloxacin および sparfloxacin の前立腺組織内移行の検討

上田 陽彦¹⁾・鈴木 俊明²⁾・金原 裕則²⁾・伊藤 奏²⁾山本 員久²⁾・高崎 登²⁾・勝岡 洋治²⁾¹⁾ 済生会茨木病院泌尿器科*²⁾ 大阪医科大学泌尿器科学教室

(平成 10 年 1 月 27 日受付・平成 10 年 2 月 25 日受理)

前立腺肥大症患者を対象に levofloxacin (LVFX) と sparfloxacin (SPFX) の前立腺組織内移行を検討した。LVFX, SPFX は、200 mg を各々、経尿道的前立腺切除術の 2 時間前、6 時間前に投与した。血清中薬剤濃度は LVFX 投与群では、SPFX 投与群に比較して有意に高値を示した (LVFX: $2.42 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$, SPFX: $0.63 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.01$)。前立腺組織内濃度は LVFX 投与群では SPFX 投与群と比較して有意に高値を示した (LVFX: $3.25 \pm 0.87 \mu\text{g/g}$, SPFX: $0.68 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$, $P < 0.01$)。血清に対する前立腺組織内濃度の比 (対血清比) は、LVFX 投与群 1.43 ± 0.48 , SPFX 投与群 1.07 ± 0.45 であり、両者に有意差は認められなかった。LVFX, SPFX ともに対血清比からみると、前立腺への移行は良好で、前立腺炎の治療に有効な薬剤であると考えられた。

Key words: levofloxacin, sparfloxacin, 前立腺組織内濃度

各種炎症に対して抗菌剤が有効であるためには、原因菌に対する抗菌力が強いことと、薬剤の臓器への移行性が良好であることが必要である。

前立腺炎は、薬剤によっては抵抗性を示し、慢性化しやすい疾患である。また、経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) をはじめとする各種前立腺手術後の尿路感染症も、しばしば遷延化しやすい。その理由として、薬剤の前立腺への移行の低さが指摘されている¹⁾。そのため前立腺における炎症性疾患に対しては、抗菌力が強く、前立腺への移行が優れた薬剤が第一選択薬となる。今回、我々はニューキノロン系抗菌剤の中でも、比較的新しく、幅広い抗菌力を有する levofloxacin (LVFX) および sparfloxacin (SPFX) の前立腺組織内への移行について両者を比較検討した。

LVFX はラセミ体である ofloxacin (OFLX) の一方の光学活性 S(-) 体であり、嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌のいずれに対しても OFLX の 2 倍の抗菌活性を有する。体内では、代謝を殆ど受けず未変化体のまま大部分 (約 85%) が尿中に排泄される。分子量は 370.38 で、投与後 2 時間で血中濃度は最高値となる²⁾。

SPFX は、化学構造式としてオキソキノリン骨格の 5 位にアミノ酸基を、6 位と 8 位にフッ素を、7 位に 3,5-ジメチルピペラジニル基を有している。本剤はグラム陽性菌をはじめ、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する。血中消失半減期が 16 時間と長いため、1 日 1 回投与が可能な薬剤である。グルクロン酸抱合体として約 30%、未変化体として約 10% の合計約 40% が尿中に排泄さ

れ、糞便中には投与量の約 51% が、未変化体として排泄される。分子量は、392.41 で、投与後 6 時間で血中濃度が最高値となる³⁾。

I. 対象および方法

大阪医科大学附属病院泌尿器科にて、前立腺肥大症のために経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を受けた 26 例を対象とした。

患者の年齢は 60 歳から 88 歳で、平均 71.5 ± 6.7 歳であった。

全症例とも重篤な基礎疾患は存在せず、腎機能にも異常は認められなかった。手術前 48 時間は抗生物質あるいは抗菌剤を投与しなかった。

LVFX 投与群は 13 例、SPFX 投与群は 13 例であった。原則的に、症例は順次交互に選択した。前者の患者平均年齢は 73.6 ± 7.6 歳、後者は 69.5 ± 5.2 歳で、両者間に有意差は認められなかった。

LVFX, SPFX は、各々 200 mg を服用後、血中濃度が最高値となる 2 時間目、6 時間目に TUR-P を行い、前立腺組織を採取した。

前立腺組織は該当部位を約 0.5 g 採取した後、還流液や血液の混入による影響を除くため可及的速やかに洗浄し、 -80°C で凍結し薬剤の組織内濃度を測定した。また同一部位から約 0.2 g 追加採取し組織検査に供した。同時に採取した血液は血清に分離後約 1.5 ml を -20°C にて凍結保存し、薬剤の血清中濃度を測定した。

1. 前立腺組織内薬剤濃度

組織重量を測定し、重量の5倍相当の0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加え、ホモジナイズした。このホモジネートを1,500回転にて10分間遠心分離し、得られた上清を試料とした。組織中の薬剤濃度は下記の式にて計算した。

組織中濃度 ($\mu\text{g/g}$) = ホモジネート上清濃度 ($\mu\text{g/ml}$) \times (添加緩衝液量 + 組織重量) \div 組織重量 (g)

2. 血清中薬剤濃度

血清中の薬剤濃度は、高速液体クロマトグラフィー (High Performance Liquid Chromatography, HPLC) にて測定した (Fig. 1)。

3. 前立腺肥大症の組織型と薬剤の前立腺組織内移行性

採取した前立腺肥大症の組織を腺性優位 (Glandular type) と線維筋性優位 (Fibromuscular type), 混合型 (Mixed type) に分類し、薬剤の組織内濃度との関係を検討した。

本研究にさきだち、本調査の目的・方法と、予想される効果および副作用について患者に十分説明するとともに、本調査に対する自由意志による同意を得た。

4. 統計学的有意差検定

解析方法についてはLVFXとSPFXの血清中濃度、前立腺組織内濃度、前立腺組織内濃度/血中濃度および組織型の異なる腺腫への移行の比較は対応のないt検定を用いた。

数値は平均値 \pm SD で示した。検定の有意水準は両側5%とし、検定結果は、NS: 有意差なし, *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$, ***: $P < 0.001$ で示した。

II. 結 果

LVFX 投与群, SPFX 投与群における血清中薬剤濃度および前立腺組織内薬剤濃度を各々, Tables 1, 2 に示した。

1. LVFX 投与群 (Table 1)

1) 血清中薬剤濃度

LVFX 200 mg 投与後2時間目の血清中薬剤濃度は、1.61~3.66 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $2.42 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$) であった。

2) 前立腺組織内濃度

LVFX 200 mg 投与後2時間目の前立腺組織内濃度は、2.04~4.89 $\mu\text{g/g}$ (平均 $3.25 \pm 0.87 \mu\text{g/g}$) であった。

3) 対血清比 (前立腺組織内濃度/血清中濃度)

LVFX 200 mg 投与後2時間目の対血清比は、0.63~2.21 (平均 1.43 ± 0.48) であった。

2. SPFX 投与群 (Table 2)

1) 血清中薬剤濃度

SPFX 200 mg 投与後6時間目の血清中薬剤濃度は、0.22~1.26 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $0.63 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$) であった。

2) 前立腺組織内濃度

SPFX 200 mg 投与後6時間目の前立腺組織内濃度は、0.10~1.25 $\mu\text{g/g}$ (平均 $0.68 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$) であった。

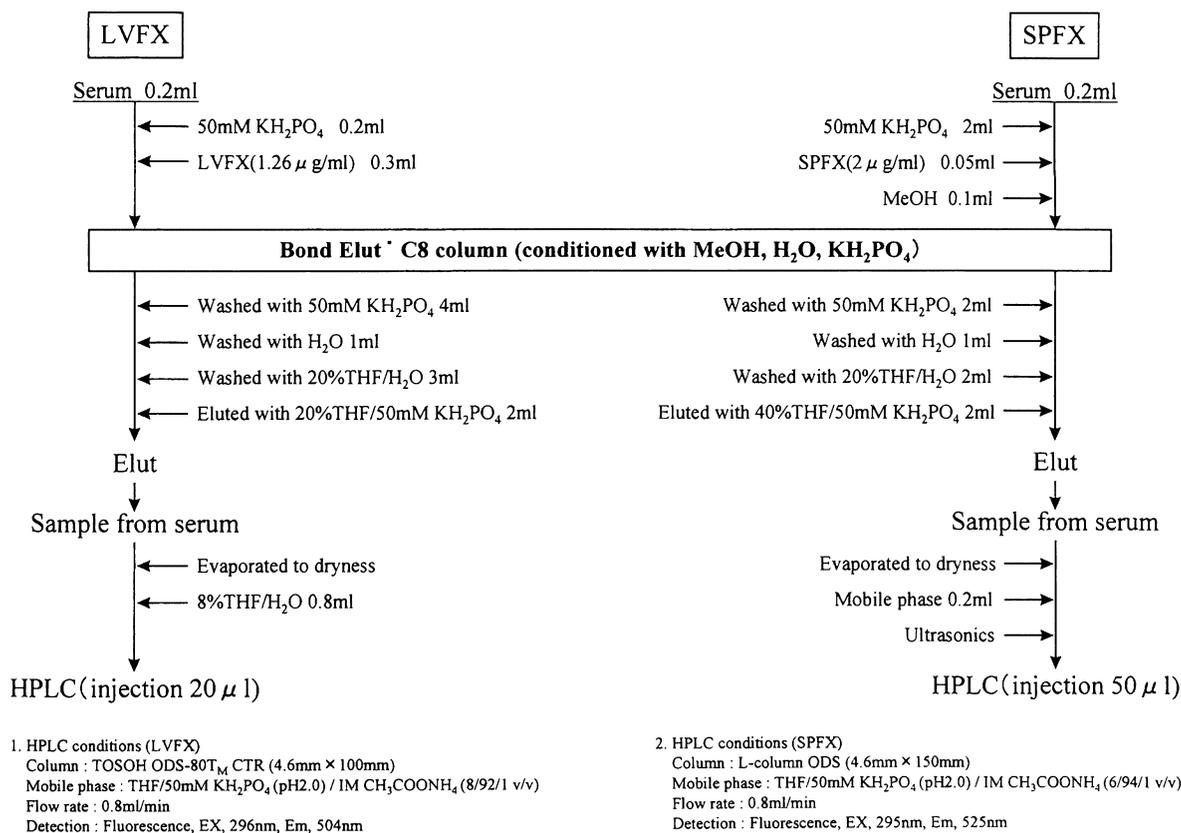


Fig. 1. Determination of concentrations of levofloxacin and sparfloxacin in serum.

Table 1. Levofloxacin levels in serum and prostatic tissues

Case no.	Age (y)	Serum level	Prostatic tissue level	P/S
		(S) ($\mu\text{g/ml}$)	(P) ($\mu\text{g/g}$)	
1	62	2.39	3.48	1.46
2	72	2.00	2.04	1.02
3	80	3.24	4.89	1.51
4	78	2.28	2.65	1.16
5	72	2.27	3.27	1.44
6	73	3.66	2.29	0.63
7	77	2.92	2.31	0.79
8	71	1.85	3.47	1.88
9	72	2.80	4.67	1.67
10	83	1.67	3.69	2.21
11	88	3.08	3.37	1.09
12	66	1.72	2.63	1.53
13	63	1.61	3.48	2.16
Mean \pm SD	73.6 \pm 7.6	2.42 \pm 0.66	3.25 \pm 0.87	1.43 \pm 0.48

Table 2. Sparfloxacin levels in serum and prostatic tissues

Case no.	Age (y)	Serum level	Prostatic tissue level	P/S
		(S) ($\mu\text{g/ml}$)	(P) ($\mu\text{g/g}$)	
1	72	0.49	0.49	1.00
2	63	0.42	0.52	0.24
3	72	0.22	0.10	0.45
4	76	0.89	0.71	0.80
5	72	0.65	0.60	0.92
6	75	0.73	1.22	1.67
7	72	0.64	1.07	1.67
8	60	0.47	0.21	0.45
9	64	0.50	0.55	1.10
10	71	1.26	0.80	0.63
11	75	0.48	0.76	1.58
12	65	0.81	1.25	1.54
13	66	0.65	0.51	0.78
Mean \pm SD	69.5 \pm 5.2	0.63 \pm 0.26	0.68 \pm 0.35	1.07 \pm 0.45

3) 対血清比 (前立腺組織内濃度/血清中濃度)

SPFX 200 mg 投与後 6 時間目の対血清比は 0.45~1.67 (平均 1.07 ± 0.45) であった。

血清中薬剤濃度および前立腺組織内濃度は、LVFX 投与群が SPFX 群と比較して、有意に高値を示した ($P < 0.001$) (Fig. 2)。対血清比は両者間で有意差を認めなかった (Fig. 3)。

3. 前立腺肥大症の組織型と薬剤の前立腺組織内移行性 (Fig. 4)。

1) LVFX 投与群

腺性優位の前立腺肥大症は 7 例、線維・筋性優位は 5 例、混合型 1 例であった。血清、前立腺内の薬剤濃度、対血清比は腺性、線維・筋性の両者間で有意差は認められなかった。

2) SPFX 投与群

腺性優位の前立腺肥大症は 10 例、線維・筋性優位は 3 例であった。血清、前立腺内の薬剤濃度、対血清比は、腺性の方が、線維・筋性に比較して有意に高値を示した。

III. 考 察

抗菌剤の前立腺組織への移行を検討する上で、正常前立腺を用いることは困難であるため、前立腺肥大症患者の組織が用いられる。肥大した前立腺組織への薬剤の移行性は、正常組織の場合と有意差はないとされているため、経尿道的前立腺切除術施行時の組織検体により測定するのが一般的である⁴⁾。

前立腺は、脂肪を含有する細胞層からなる壁により、外的な侵襲から保護されており、その分薬剤も到達しにくい⁵⁾。Stamy らは、犬を用いた実験の結果、前立腺組織への移行に優れ、前立腺液内濃度が高くなる薬剤

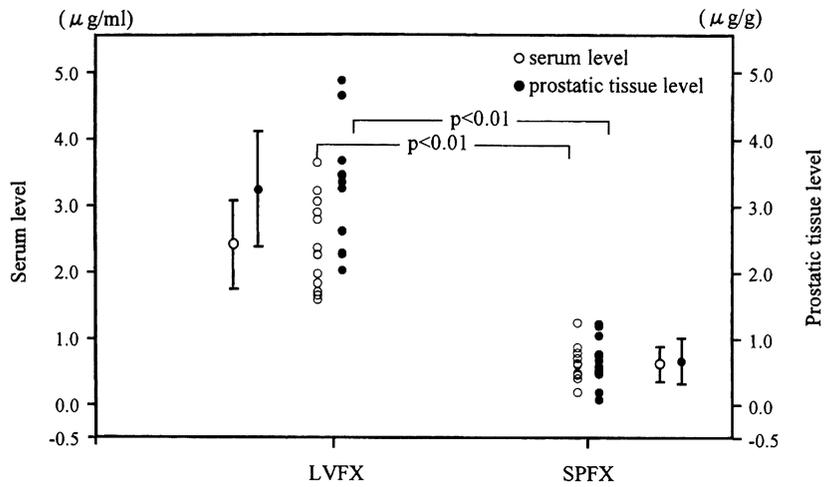


Fig. 2. Serum and prostatic tissue levels of levofloxacin and sparfloxacin.

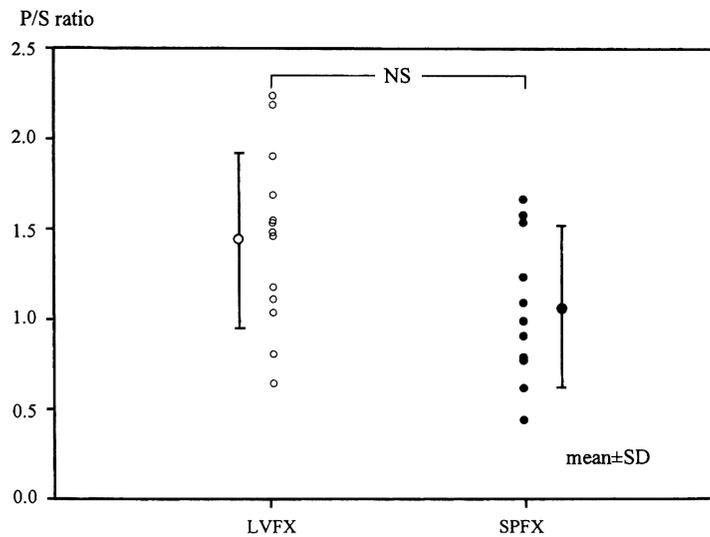


Fig. 3. Prostatic tissue level/serum level ratios (P/S).

<u>Levofloxacin group</u>			
Histology	Serum level	Prostatic level	P/S
Glandular type	2.39±0.68	3.38±0.83	1.49±0.47
Fibromusclar type	2.63±0.65	3.03±1.07	1.19±0.40
	NS	NS	NS
<u>Sparfloxacin group</u>			
Histology	Serum level	Prostatic level	P/S
Glandular type	0.71±0.24	0.80±0.29	1.17±0.41
Fibromusclar type	0.37±0.13	0.28±0.22	0.71±0.46
	*	*	NS

NS : Not Significant

* : p<0.05

Fig. 4. Effect of histological difference on drug concentration.

の条件として、脂溶性の塩基で、解離定数 (pKa) が 7 以上、蛋白結合率が低いことを指摘している⁶⁾。しかし彼らの成績は、前立腺の pH が 6.4 前後の犬を用いた結果であり、那須ら⁷⁾河内ら⁸⁾はヒトの前立腺液は pH 8 以上と著明にアルカリ性に傾いているため、Stamy らの結果が必ずしもヒトに当てはまらないとしているが、塩基性ならびに両性の薬剤であることが絶対条件であり、そのうえに蛋白結合率が低く、脂溶性であることが必要であるとしている。前立腺組織への移行の良否を対血清比 (p/s) で評価すると、セフェム系抗生物質では ceftizoxime (CZX) 平均 0.431, cefoperazone (CPZ) 平均 0.143, cefotaxime (CTX) 0.421 の報告があり^{14,15)}、latamoxef 0.38¹⁾と報告されており、前立腺への移行性は低いと考えられる。minocycline は 0.82 と、比較的高い前立腺移行性を示している¹⁶⁾。一方、ニューキノロン系薬剤の対血清比は enoxacin 1.21 ± 0.63 ⁹⁾, 1.67 ± 0.201 ¹⁰⁾, 1.58 ± 0.37 ¹¹⁾, OFLX 1.06 ± 0.31 ⁹⁾, 1.30 ± 0.36 ¹¹⁾, ciprofloxacin 1.56 ± 0.33 ¹²⁾, norfloxacin 1.68 ± 0.57 (2 h)¹³⁾, 2.48 ± 1.24 (3 h)¹³⁾と報告されている。今回の我々の検討では、LVFX および SPFX の対血清比は、各々 1.43 ± 0.48 , 1.07 ± 0.45 であり、他のニューキノロン系薬剤とほぼ同様の値を示し、前立腺組織内移行は良好であると考えられた。

前立腺組織内の薬剤の濃度を語る場合、病理組織型について報告している文献があるが組織像による移行差はないとするもの^{17,18)}、fibromuscular type に濃度移行が高いとするもの¹⁹⁾、腺腫の被膜下や上極に高濃度に移行するもの²⁰⁾など一定した見解は得られていない。今回の検討では、LVFX 投与群では、血清あるいは

は前立腺組織内濃度に組織型の違いによる差は認められなかったが、SPFX 投与群では、腺性優位の前立腺肥大症で、血清および前立腺組織内濃度が有意に高値を示した。我々の検討では、LVFX の血中濃度、前立腺組織内濃度は、いずれも SPFX のそれらを上回っていたが対血清比では、両者間に有意差は認められなかった。総合的な薬剤の効果の優劣を決定するためには、最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に考慮する必要がある。Fig. 5 に前立腺炎の臨床分離菌のうち主要な 8 菌種に対する、LVFX と SPFX の MIC₉₀ と、両薬剤の血中濃度および前立腺組織内濃度の関係を示した。LVFX および SPFX の両薬剤ともに、急性細菌性前立腺炎の起炎菌の多くを占める *Esherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* に関しては今回得られた血清および前立腺組織内濃度は、MIC₉₀ を大きく上回っており、十分な効果が期待できた。その他のグラム陰性、陽性菌に関しても、両者で MIC₉₀ を越える前立腺組織内濃度が得られた。しかし、LVFX では平均組織内濃度が *Enterococcus faecalis* に対する MIC₉₀ を十分越えていたが、SPFX では 0.68 $\mu\text{g/g}$ と MIC₉₀ を下回っていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、LVFX の組織内濃度 (3.25) がかるうじて MIC₉₀ を上回っていたが SPFX では組織内濃度は MIC₉₀ を下回っていた。また、慢性細菌性前立腺炎の起炎菌として比較的分離頻度が高い *Staphylococcus epidermidis* に関しては両者ともに十分効果が期待できた。いずれも今回の検討で明らかとなった血中濃度あるいは前立腺組織内濃度の範囲で、緑膿菌以外のすべての菌の発育を阻止することができ

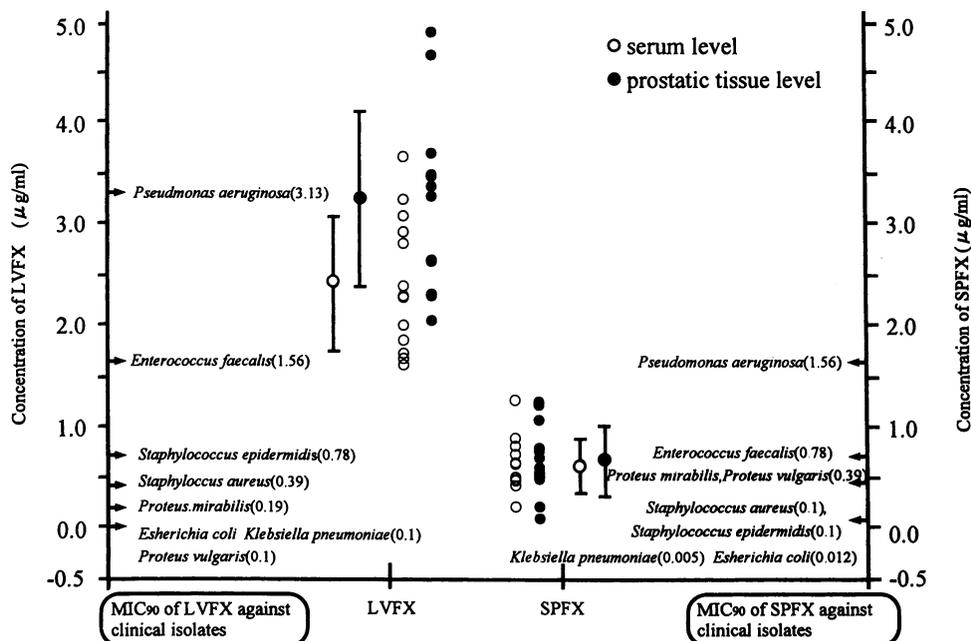


Fig. 5. Relationship of MIC to levels of levofloxacin and sparfloxacin in prostatic tissue versus serum.

た。臨床家が、薬剤を選択するうえで、前立腺組織内濃度がいかに速やかに高濃度に達するかということと、原因菌に対して低い MIC で効果が発揮できることが重要な因子となる。LVFX は SPFX に比較して前立腺組織内濃度は有意に高かった。一方、SPFX は LVFX に比較して低い MIC で十分効果が期待できた。これらのことより、前立腺組織内濃度と MIC を考慮すると、LVFX、SPFX のいずれも前立腺炎に対して有効な薬剤であると考えられた。

IV. 結 語

LVFX および SPFX の前立腺組織内移行について検討した。前立腺肥大症のため、経尿道的前立腺切除術を施行された患者 26 例に対し、LVFX を手術の 2 時間前、SPFX を 6 時間前に投与し、前立腺組織内濃度を検討した。LVFX および SPFX の血清濃度は各々 $2.42 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$, $0.63 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$, 前立腺組織内濃度は各々 $3.25 \pm 0.87 \mu\text{g/g}$, $0.68 \pm 0.35 \mu\text{g/g}$ であり、いずれも LVFX が SPFX に比較して有意に高かった。一方、対血清比は LVFX が 1.43 ± 0.48 , SPFX 1.07 ± 0.45 で両者間に有意差は認められず、ともに前立腺への移行性は良好であると考えられた。臨床分離菌に対する両薬剤の前立腺組織内濃度との関係を見ると、*P. aeruginosa* を除いて、細菌性前立腺炎の主たる起炎菌に対しては、十分な臨床効果が得られるものと考えられた。

本論文の要旨は第 45 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) 中田康信, 水永光博, 森川 満, 他: Latamoxef の前立腺および膀胱粘膜組織移行に関する検討。泌尿紀要 32: 289~293, 1987
- 2) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, et al.: Phase I study of Levofloxacin, (s)-(-) Ofloxacin. Jpn J Clin Pharmacol Ther 23: 515~520, 1992
- 3) 竹内敏視, 山本直樹, 高橋義人, 他: Sparfloxacin の前立腺組織移行に関する薬動学的解析。Chemotherapy 39: 138~144, 1991
- 4) 伊藤康久, 兼松 稔, 坂 義人, 他: 同時投与による Ceftizoxime (CZX) と Cefoperazone (CPZ) の前立腺組織移行の比較検討。Chemotherapy 33: 325~329, 1985

- 5) 片山泰弘, 山下良孝: Cefluprenam の前立腺組織内移行に関する検討。西日泌尿 57: 1171~1174, 1995
- 6) Stamy T A, Meares E M Jr, Winningham D G: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. J Urol 103: 187~194, 1970
- 7) 那須良次, 西谷嘉夫, 山田大介, 他: Lomefloxacin (NY-198) の前立腺組織ならびに前立腺液移行。泌尿紀要 35: 551~556, 1989
- 8) 河内明宏, 鴨井和美, 大嶺卓司, 他: オフロキサシンの前立腺組織内移行。泌尿紀要 39: 1191~1193, 1993
- 9) 安本亮二, 浅川正純: ピリドンカルボン酸合成抗菌剤の前立腺移行について。泌尿紀要 34: 1519~1521, 1988
- 10) 北村 温, 片梅善吾, 仲村寿一, 他: エノキサシンの前立腺組織移行の検討。泌尿紀要 36: 101~102, 1990
- 11) 日裏 勝, 武繩 淳, 龍治 修, 他: Ofloxacin と Enoxacin の前立腺移行について。和赤医誌 7: 91~95, 1989
- 12) 藤本佳則, 伊藤康久, 張 邦光, 他: BAY. 9867 (Ciprofloxacin) の尿路感染菌に対する抗菌力, 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: 671~683, 1985
- 13) 斎藤 功, 吉田雅彦, 田原達雄, 他: Norfloxacin (NFLX) の前立腺組織内移行に関する検討。基礎と臨床 22: 209~212, 1988
- 14) 鎌田日出男, 下村隆之, 姫井 成: Cefoperazone の尿路性器組織内濃度に関する検討。Chemotherapy 34: 530~535, 1986
- 15) 池田 滋, 石橋 晃, 小柴 健, 他: 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
- 16) 川嶋秀紀, 坂本 亘, 西島高明: Minocycline の前立腺組織移行に関する検討。泌尿紀要 34: 1683~1685, 1988
- 17) 公文裕巳, 古川正隆, 水野全裕, 他: 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
- 18) 岸 幹雄, 那須良次, 水野全裕, 他: 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
- 19) 松浦 治, 小野佳成, 竹内宜久, 他: セファセトリルの前立腺臓器内濃度の検討。日泌尿会誌 72: 1511, 1981
- 20) 福島修司, 三浦 猛, 近藤猪一郎, 他: Cefoperazone の前立腺組織内への移行。泌尿紀要 29: 82~93, 1983

Comparison of levofloxacin and sparfloxacin concentration in prostatic tissue

Haruhiko Ueda¹⁾, Toshiaki Suzuki²⁾, Hironori Kanehara²⁾, Susumu Itoh²⁾,
Kazuhisa Yamamoto²⁾, Noboru Takasaki²⁾ and Yoji Katsuoka²⁾

¹⁾ Department of Urology, Saiseikai Ibaraki Hospital, 1-2-4, Mitsukeyama, Ibaraki, Osaka 567, Japan

²⁾ Department of Urology, Osaka Medical College

We evaluated the permeability of levofloxacin (LVFX) and sparfloxacin (SPFX) into prostatic tissue in patients with benign prostatic hypertrophy. Twenty six patients were studied; 13 for LVFX and 13 for SPFX. LVFX and SPFX were orally administered at a dose of 200 mg two hours and six hours, respectively, before transurethral resection of the prostate. Blood sample and prostatic tissue samples were taken during the operation. The serum concentration of LVFX was significantly higher than that of SPFX ($2.42 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ in LVFX *vs.* $0.63 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ in SPFX, $p < 0.01$). The prostatic concentration of LVFX was significantly higher than that of SPFX ($3.25 \pm 0.87 \mu\text{g/gm}$ in LVFX *vs.* $0.68 \pm 0.35 \mu\text{g/gm}$ in SPFX, $p < 0.01$). The ratio of prostatic tissue level to serum level of LVFX and SPFX was 1.43 ± 0.48 and 1.07 ± 0.45 , respectively. There was no significant difference between the two drugs. Our study suggested that LVFX and SPFX are pharmacologically equivalent as treatments for prostatitis.