

尿路感染症に対するtemafloxacinの基礎的・臨床的検討

西村昌宏・広瀬崇興・小六幹夫・三上みどり・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科*

新しいニューキノロン系抗菌剤であるtemafloxacin (TMFX)について基礎的、臨床的検討を行った。

1) 基礎的検討：教室保存の尿路感染分離菌12菌種550株に対するTMFXのMIC値をMIC2000システムで測定し、ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX)との間で比較した。グラム陽性球菌であるmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*に対するTMFXのMIC₉₀値はすべて12.5μg/ml以下で、他の比較薬と比べて優れた抗菌力を示した。一方、グラム陰性桿菌に対するMIC₉₀値は*Pseudomonas aeruginosa*の100μg/ml, *Serratia marcescens*の12.5μg/mlを除いてはすべて3.13μg/ml以下であった。同時に検討した他の抗菌薬とのMIC₉₀値での比較では、*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*に対しては、CPFXにはやや劣るがOFLXとは同等の抗菌力を有した。また*Klebsiella pneumoniae*, Indole(+) *Proteus* spp., *S. marcescens*に対してはCPFXにはやや劣るがOFLXよりは優れた抗菌力を有した。さらに*Proteus mirabilis*に対しては他の比較薬に比してMIC₉₀値はやや高い値を示した。

2) 臨床的検討：急性単純性膀胱炎3例および複雑性尿路感染症18例の計21例に本薬を投与した。急性単純性膀胱炎3例はすべてUTI薬効評価基準により評価可能であり、3日目判定では全例が著効または有効であった。細菌学的効果は3株全株が消失していた。また複雑性尿路感染症では18例中12例がUTI薬効評価基準により評価可能であり、5日目判定で著効4例、有効4例、無効4例で有効率66.7%であった。無効例にはカテーテル留置例が2例、*Pseudomonas* sp.を含む複数菌感染例が1例含まれていた。

自覚的副作用および臨床検査値の異常変動は、今回TMFXを投与した21例全例で認められなかった。

Key words : temafloxacin, 抗菌力, 急性単純性膀胱炎, 複雑性尿路感染症

Temafloxacin (TMFX)は米国アボット社で開発された新しい経口用ニューキノロン系合成抗菌薬である。本薬はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌、嫌気性菌などに対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陽性球菌、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマなどに対して強い抗菌力を有している。また体内動態では血中半減期が約7時間と長い点が特徴である¹⁾。

今回我々は本薬の尿路感染症分離菌に対する抗菌力について基礎的検討を行うとともに単純性、複雑性尿路感染症に対する臨床的検討も行った。その結果を以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

尿路感染症の尿より分離した当教室保存株に対するTMFXの最小発育阻止濃度(MIC)の測定を行った。対

象とした菌種ならびに株数は、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 37株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 13株, *Staphylococcus epidermidis* 50株, *Enterococcus faecalis* 50株, *Enterococcus faecium* 50株, *Escherichia coli* 50株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, *Proteus mirabilis* 50株, Indole(+) *Proteus* spp. 50株, *Enterobacter* spp. 50株, *Serratia marcescens* 50株, *Pseudomonas aeruginosa* 50株である。

MICの測定はダイナテック社MIC2000システムにより、接種菌数10⁵CFU/mlにて行った²⁾。また同時にofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX)のMICを測定し、本薬との比較検討を行った。

2. 臨床的検討

1) 対象

1989年12月より、1991年4月までに札幌医科大学

*〒060 札幌市中央区南一条西16丁目

付属病院泌尿器科外来を受診した女子急性単純性膀胱炎3例(年齢:53~68歳), 複雑性尿路感染症18例(男子8例, 女子10例, 年齢:21~77歳)の計21例を対象とした。

2) 抗菌薬投与方法

急性単純性膀胱炎3例に対しては, TMFX300mgを1回(朝食後)のみ投与する単回投与療法を行った。また複雑性尿路感染症18例に対しては, 150mgを1日2回(朝夕食後)5日間投与例が15例, 300mgを1日1回(朝食後)5日間投与例が3例である。

臨床効果の判定は, 急性単純性膀胱炎では3日目と7日目に, 複雑性尿路感染症では投与開始後5日目と10日目にUTI薬効評価基準(第3版)⁹⁾に準じて行った。また今回の臨床的検討で分離された細菌のMIC測定は, 日本化学療法学会標準法¹⁰⁾により行った。

副作用に関しては, 投与終了後に自覚的副作用の有無を調査した。

II. 結 果

1. 基礎的検討(抗菌力)

1) MSSA (Table 1)

MSSAに対するMIC値は, 0.39 μ g/ml以下のものが81.1%(30/37)を占め, そのピーク値は0.05 μ g/mlであり, 他の2薬剤に比して優れた抗菌力を有した。

2) MRSA (Table 2)

MIC値は, 0.39 μ g/ml以下のものは本剤では76.9%(10/13)であり, OFLXの46.2%(6/13), CPFXの61.5%に比して低いMIC値を示す株が多かった。

3) *S. epidermidis* (Table 3)

*S. epidermidis*に対するMIC値は, 幅広い分布を示したが, ピーク値は0.1 μ g/mlでCPFXと同じであり, OFLXに比してやや優れた抗菌力を有した。

4) *E. faecalis* (Table 4)

*E. faecalis*に対するMIC値は, 0.2 μ g/ml以上のものが96%(48/50)と大多数を占めたが, ピーク値は0.78

Table 1. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	37	0	16	9	4	1	1	0	2	0	3	1	0	0	0
Ofloxacin	37	0	1	0	5	15	9	1	1	2	0	2	1	0	0
Ciprofloxacin	37	0	3	4	10	4	2	0	0	5	5	0	2	0	2

Table 2. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	13	0	3	1	2	4	0	1	1	0	1	0	0	0	0
Ofloxacin	13	0	0	0	1	5	4	0	0	0	1	1	0	1	0
Ciprofloxacin	13	0	0	1	3	4	0	0	0	1	0	1	0	0	3

Table 3. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Staphylococcus epidermidis*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	2	4	14	6	3	3	3	6	7	1	0	1	0	0
Ofloxacin	50	0	0	1	6	13	7	3	6	7	3	2	1	0	1
Ciprofloxacin	50	0	9	12	6	1	2	3	10	2	1	3	0	0	1

Table 4. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Enterococcus faecalis*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	2	0	0	1	10	22	7	1	3	0	3	1	0	0
Ofloxacin	50	0	0	0	0	0	5	24	13	2	1	0	4	1	0
Ciprofloxacin	50	0	0	0	5	10	24	4	0	1	0	3	3	0	0

$\mu\text{g/ml}$ とCPFXと同じであり、OFLXに比してやや優れた抗菌力を有した。

5) *E. faecium* (Table 5)

*E. faecium*に対するMIC値は、検討したすべての株が $0.2\mu\text{g/ml}$ 以上に分布していたが、ピーク値は $1.56\mu\text{g/ml}$ とCPFXと同じであり、OFLXに比してやや優れた抗菌力を有した。

6) *E. coli* (Table 6)

*E. coli*に対するMIC値は、 $25\mu\text{g/ml}$ を示した1株を除いてすべて $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、 $0.025\mu\text{g/ml}$ 以下のものが76%(38/50)を占め、OFLX、CPFXとほぼ同等の優れた抗菌力を有した。

7) *K. pneumoniae* (Table 7)

MIC $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下のものが94%(47/50)を占め、ピーク値は $0.05\mu\text{g/ml}$ とOFLXとほぼ同等、CPFXにはやや劣る抗菌力であった。

8) *P. mirabilis* (Table 8)

MIC $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下のものが90%(45/50)を占めているが、OFLXおよびCPFXに比して抗菌力はやや劣っていた。

9) Indole (+) *Proteus* spp. (Table 9)

Indole (+) *Proteus* spp.に対するMIC値は $0.05\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示し、OFLXに比しておよそ1段階、CPFXに比しておよそ2段階劣る抗菌力を示した。

Table 5. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Enterococcus faecium*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	0	0	0	1	5	11	18	10	0	1	1	3	0	0
Ofloxacin	50	0	0	0	0	0	2	6	26	6	1	2	4	1	2
Ciprofloxacin	50	0	0	0	2	3	3	18	11	2	1	6	4	0	0

Table 6. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Escherichia coli*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	38	9	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Ofloxacin	50	41	5	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Ciprofloxacin	50	47	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Table 7. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Klebsiella pneumoniae*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	1	23	10	8	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Ofloxacin	50	12	18	8	4	1	4	0	1	1	0	0	1	0	0
Ciprofloxacin	50	28	4	7	8	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0

Table 8. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Proteus mirabilis*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	0	2	20	20	3	4	1	0	0	0	0	0	0	0
Ofloxacin	50	8	9	16	14	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Ciprofloxacin	50	47	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Table 9. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against indole (+) *Proteus* spp.

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	0	9	15	13	4	5	2	1	1	0	0	0	0	0
Ofloxacin	50	14	14	8	6	0	0	3	2	0	0	1	2	0	0
Ciprofloxacin	50	41	2	1	0	2	1	0	1	0	0	1	1	0	0

10) *Enterobacter* spp. (Table 10)
Enterobacter spp.に対するMIC値は0.05~25 μ g/mlと幅広い分布を示し、OFLXとほぼ同等で、CPFXにはおよそ2段階劣る抗菌力を示した。

11) *S. marcescens* (Table 11)
*S. marcescens*に対するMIC値は、ピーク値が3.13 μ g/mlとOFLX, CPFXと同じであったが、MIC値分布はCPFXがやや低い方へ偏っていた。

12) *P. aeruginosa* (Table 12)
*P. aeruginosa*に対するMIC値は、 ≤ 0.025 μ g/mlから>100 μ g/mlまで幅広く分布していたが、ピーク値は0.39 μ g/mlでCPFXには劣るものの、OFLXに比して1段階優れていた。

13) MIC₅₀, MIC₉₀での抗菌力の比較(Table 13)
 グラム陽性球菌のMRSA, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*に対するMIC₅₀, MIC₉₀値は、いずれも今回比較した他の同系抗菌薬より低い値であり、グラム陽性球菌群に対する優れた臨床効果が期待された。一方、グラム陰性桿菌群においては*P. aeruginosa*, *S. marcescens*に対するMIC₉₀値がそれぞれ100 μ g/ml, 12.5 μ g/mlであった以外は、MIC₅₀, MIC₉₀とも3.13 μ g/ml以下とやはり優れた抗菌力を示した。他の2抗菌薬との比較ではOFLXに対してはほぼ同等または本剤がや

や優れ、CPFXに対しては同等かやや本剤が劣る成績であった。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

急性単純性膀胱炎3例の詳細と臨床成績をTable 14に示した。3例全例がUTI薬効評価基準の患者条件に合致し、3日目判定で、排尿痛は全例で消失、膿尿は2例で正常化、細菌尿は全例で陰性化しており、総合臨床効果は著効2例、有効1例と全例有効以上であった。

また3例より分離された細菌はいずれも*E. coli*であり、それらの株のMICはすべて0.2 μ g/ml以下であった。

2) 複雑性尿路感染症

各症例の詳細をTable 15-1, 15-2に示す。TMFXを投与した複雑性尿路感染症18例中、UTI薬効評価基準による薬効評価可能例は12例であった。病態群別では1群(カテーテル留置単数菌感染症例)が2例、3群(上部尿路単数菌感染症)が4例、4群(下部尿路単数菌感染症)が5例、6群(カテーテル非留置複数菌感染症)が1例であった。

5日間投与での総合臨床効果(Table 16)は、著効4例(33.3%)、有効4例(33.3%)、無効4例(33.3%)であり総合有効率は66.7%(8/12)であった。またそれを病態群

Table 10. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Enterobacter* spp.

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	0	5	4	1	4	10	17	5	2	0	2	0	0	0
Ofloxacin	50	4	8	1	2	2	19	8	2	2	0	0	2	0	0
Ciprofloxacin	50	8	5	4	16	10	3	2	0	0	1	0	1	0	0

Table 11. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Serratia marcescens*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	0	0	3	2	2	6	9	14	8	3	3	0	0	0
Ofloxacin	50	0	0	1	3	2	3	7	10	6	9	7	2	0	0
Ciprofloxacin	50	2	2	3	3	5	4	9	13	7	2	0	0	0	0

Table 12. MIC distribution of temafloxacin and other quinolones against *Pseudomonas aeruginosa*

Drug	No. of strains	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Temafloxacin	50	1	0	0	1	9	7	2	6	4	6	3	5	4	2
Ofloxacin	50	0	0	1	0	4	11	3	8	3	3	3	7	7	0
Ciprofloxacin	50	5	7	4	5	4	1	5	5	4	2	6	2	0	0

Table 13. MIC₅₀ and MIC₉₀ of temafloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)

Isolates	Drug	Temafloxacin	Ofloxacin	Ciprofloxacin
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i>	MIC ₅₀	0.1	0.39	0.39
	MIC ₉₀	12.5	6.25	50
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	MIC ₅₀	0.39	0.78	0.39
	MIC ₉₀	3.13	25	> 100
<i>S. epidermidis</i>	MIC ₅₀	0.2	0.78	0.20
	MIC ₉₀	6.25	12.5	6.25
<i>E. faecalis</i>	MIC ₅₀	0.78	1.56	0.78
	MIC ₉₀	6.25	12.5	25
<i>E. faecium</i>	MIC ₅₀	1.56	3.13	1.56
	MIC ₉₀	3.13	50	25
<i>E. coli</i>	MIC ₅₀	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	MIC ₉₀	0.05	0.05	≤ 0.025
<i>K. pneumoniae</i>	MIC ₅₀	0.1	0.05	≤ 0.025
	MIC ₉₀	0.39	0.78	0.2
<i>P. mirabilis</i>	MIC ₅₀	0.2	0.1	≤ 0.025
	MIC ₉₀	0.39	0.2	≤ 0.025
Indole-(+) <i>Proteus</i> spp.	MIC ₅₀	0.2	0.05	≤ 0.025
	MIC ₉₀	0.78	1.56	0.39
<i>Enterobacter</i> spp.	MIC ₅₀	1.56	0.78	0.2
	MIC ₉₀	3.13	3.13	0.78
<i>S. marcescens</i>	MIC ₅₀	3.13	3.13	1.56
	MIC ₉₀	12.5	25	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	MIC ₅₀	3.13	3.13	0.39
	MIC ₉₀	100	100	25

Table 14. Clinical summary of UTI cases treated with temafloxacin (uncomplicated UTI)

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria (Before/After)*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (mg x times)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC($\mu\text{g/ml}$) 10 ⁶ CFU/ml	UTI***	Doctor****		
1	53	F	acute cystitis	300 x 1	1	(++)	(++)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	excellent	excellent	(-)	
						(-)	(-)	(-)	(-)					
						/	/	/	/	/	/	/		
2	54	F	acute cystitis	300 x 1	1	(++)	(++)	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2	excellent	excellent	(-)	
						(-)	(-)	(-)	(-)					
						/	/	/	/	/	/	/		
3	68	F	acute cystitis	300 x 1	1	(++)	(++)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	good	good	(-)	
						(-)	(+)	(-)	(-)					
						/	/	/	/	/	/	/		

*before
day 3
day 7
day 14

**day 3
day 7
day 14

***UTI: criteria proposed by the Japanese Committee
Doctor: doctor's evaluation

別に分けて集計すると(Table 17), 3群の4例中3例, 4群の5例全てが有効以上であり, 3群の1例, 1群の2例, および6群の1例が無効であった。
5日間投与後の細菌学的効果および投与後出現菌を

Table 18に示した。本剤により13株中9株(69.2%)が消失しており, 残存したのは*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, および*Pseudomonas* sp.各一株であった。投与後出現菌は*E. faecalis*, *E. faecium*と*P. aeruginosa*の各1株

Table 15-1. Clinical summary of UTI cases treated with temafloxacin (complicated UTI)

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria (Before/After)*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg × times)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC(μg/ml) 10 ⁶ CFU/ml	UTI***	doctor***		
1	71	M	chronic cystitis prostatic cancer	(+)	G-1	150 × 2	5	(++)	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	25	poor	poor	(-)	
								(++)	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	25 1.56				
2	74	F	chronic cystitis bladder tumor	(+)	G-1	150 × 2	5	(++)	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	25	poor	poor	(-)	
								(++)	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	10 ³	25 12.5				
3	21	F	chronic pyelonephritis left ureteral stone	(-)	G-3	150 × 2	5	(#)	<i>S. saprophiticus</i>	10 ⁵	0.20	excellent	excellent	(-)	
								(-)	(-)	(-)					no recurrence
								(-)	(-)	(-)					
4	68	F	chronic pyelonephritis left hydronephrosis	(-)	G-3	150 × 2	5	(#)	CNS	10 ⁵	0.20	good	good	(-)	
								(#)	(-)	(-)					
								(#)							
5	56	F	chronic pyelonephritis left renal stone	(-)	G-3	300 × 1	5	(++)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.39	good	good	(-)	
								(+)	(-)	(-)					recurrence
								(±)	<i>E. coli</i>	10 ⁴	1.56				
6	65	F	chronic pyelonephritis neurogenic bladder	(-)	G-3	150 × 2	5	(#)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	poor	good	(-)	
								(±)	<i>E. coli</i>	10 ³					
7	69	F	chronic cystitis neurogenic bladder	(-)	G-4	150 × 2	5	(±)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	(-)	
								(-)	(-)	(-)					
8	24	M	chronic cystitis neurogenic bladder	(-)	G-4	150 × 2	5	(#)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	good	good	(-)	
								(#)	(-)	(-)					
9	75	M	chronic cystitis bladder tumor	(-)	G-4	150 × 2	5	(++)	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	0.10	good	good	(-)	
								(++)	(-)	(-)					

BPH: benign prostatic hypertrophy
BNC: bladder neck contracture

* before treatment
5 days treatment
after treatment

** 5 days treatment
recurrence

***UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
doctor: doctor's evaluation

であり、12例中3例で認められた。12症例で分離された7菌種、13株に対する細菌学的効果とMICとの関係 (Table 19) をみると、6.25 µg/ml以下の中では0.05 µg/mlの *E. coli* 1株を除きすべて消失したが、12.5

µg/ml以上の4株はすべて残存した。

本薬によると思われる自覚的副作用および臨床検査値異常変動は投与した21例全例においては認められなかった。

Table 15-2. Clinical summary of UTI cases treated with temafloxacin (complicated UTI)

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria (Before/After)*			Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg x times)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC(µg/ml) 10 ⁶ CFU/ml	UTI***	doctor***		
10	70	F	chronic cystitis neurogenic bladder	(-)	G-4	150 x 2	5	(+)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	excellent	excellent	(-)	
								(-)	(-)	(-)					
								(+)	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵			recurrence		
11	71	M	chronic cystitis BPH	(-)	G-4	300 x 1	5	(+)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	excellent	excellent	(-)	
								(-)	(-)	(-)			no recurrence		
								(-)	(-)	(-)					
12	72	M	chronic cystitis neurogenic bladder	(-)	G-6	150 x 2	5	(+)	<i>M. morgani</i>	10 ⁷	0.10	poor	poor	(-)	
									<i>Pseudomonas sp.</i>		12.5				
								(+)	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5				
13	61	F	chronic cystitis urinary invasion of cervical cancer	(-)	G-4	300 x 1	5	(+)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05		good	(-)	testing time inappropriate
								(-)	(-)	(-)					
14	77	M	chronic cystitis urethral stricture	(-)	G-4	150 x 2	5	(#)	<i>Pseudomonas sp.</i>	10 ⁷	3.13		unknown	(-)	testing time inappropriate
										(-)					
								(#)	<i>Pseudomonas sp.</i>	10 ⁶	12.0				
15	64	M	chronic cystitis BPH	(-)		150 x 2	5	(#)	(-)	(-)			excellent	(-)	excluded due to bacteria negative
								(-)	(-)	(-)		no recurrence			
								(-)	(-)	(-)					
16	64	F	chronic cystitis neurogenic bladder	(-)		150 x 2	5	(±)	(-)	(-)			good	(-)	excluded due to bacteria negative
								(-)	(-)	(-)		no recurrence			
								(-)	(-)	(-)					
17	49	M	chronic cystitis BNC	(-)		150 x 2	5	(#)	(-)	(-)			good	(-)	excluded due to bacteria negative
								(-)	(-)	(-)					
									(-)	(-)		unknown			
18	41	F	chronic cystitis neurogenic bladder	(-)		150 x 2	5	(+)	(-)	(-)			good	(-)	excluded due to bacteria negative
								(-)	(-)	(-)		no recurrence			
								(-)	(-)	(-)					

BPH: benign prostatic hypertrophy
BNC: bladder neck contracture

* before treatment
5 days treatment
after treatment

** 5 days treatment
recurrence

***UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
doctor: doctor's evaluation

Ⅲ. 考 察

尿路感染症に対する治療薬としてニューキノロン系抗菌薬が広く用いられているが、近年半減期が数時間から10数時間と長いものが開発されてきている^{5,6)}。そしてこれらは、1日1回または2回の投与で十分な臨床効果が得られるという利点が考えられる。

TMFXは約7時間という長い半減期を有し、かつグラム陰性桿菌およびMRSAを含めたグラム陽性球菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する。また消化管からの吸収が良好で比較的高い血中濃度が得られ、各組

織への移行性も良好であり、尿中へは活性体のまま排泄され高い尿中濃度が持続して得られることが特徴である⁷⁾。これらの点から本薬は尿路感染症の治療において高い有効性が期待され、教室保存の尿路感染症臨床分離株に対する抗菌力を検討するとともに臨床的検討を行った。

1. 基礎的検討

教室保存の尿中分離菌株に対するTMFXの抗菌力をMIC₉₀値によりOFLX, CPFXと比較した。グラム陽性球菌ではMIC₉₀値はすべて12.5 μ g/ml以下であり他の2

Table 16. Overall clinical efficacy of temafloxacin in complicated UTI
300 mg \times 1 or 150 mg \times 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		4		4	8 (66.7%)
Decreased					(%)
Replaced					(%)
Unchanged			1	3	4 (33.3%)
Efficacy on pyuria		4 (33.3%)	1 (8.3%)	7 (58.3%)	case total 12
	Excellent		4 (33.3%)		overall efficacy rate 8/12 (66.7%)
	Good		4 (33.3%)		
	Poor		4 (33.3%)		

Table 17. Overall clinical efficacy of temafloxacin classified by type of infection
300 mg \times 1 or 150 mg \times 2/day, 5 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	2 (16.7%)			2	0/2
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	4 (33.3%)	1	2	1	3/4
	group 4 (lower UTI)	5 (41.7%)	3	2	0	5/5
	sub total	11 (91.7%)	4	4	3	72.7%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	1 (8.3%)			1	0/1
	sub total	1 (8.3%)				
Total		12 (100%)	4	4	4	66.7%
No indwelling catheter		10 (83.3%)	4	4	2	80%
Indwelling catheter		2 (16.7%)			2	0/2

抗菌薬に比して低かった。特にMRSAに対しては、検討株数が13株と少ないが、MIC₉₀値が3.13 μ g/mlと、OFLX(MIC₉₀値：25 μ g/ml)よりも3段階、CPF_X(MIC₉₀値：>100 μ g/ml)よりも6段階低かった。また*E. faecium*に対してもMIC₉₀値が3.13 μ g/mlと他の2抗菌

薬に比して3~4段階低く、グラム陽性球菌に対して優れた抗菌力を有することが示された。

一方、グラム陰性桿菌に対するMIC₉₀値は*P. aeruginosa*で100 μ g/ml、*S. marcescens*で12.5 μ g/mlであるが、他のグラム陰性桿菌に対するMIC₉₀値はすべて3.13

Table 18. Bacteriological response to temafloxacin in complicated UTI
300 mg \times 1 or 150 mg \times 2/day, 5 days treatment (12 cases)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. aureus</i>	2	1/2	1	
<i>S. saprophyticus</i>	1	1/1		
CNS	1	1/1		
<i>E. faecalis</i>	1	0/1	1	1
<i>E. faecium</i>				1
<i>E. coli</i>	6	5/6	1	
<i>M. morgani</i>	1	1/1		
<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>				1
Total	13	9 (69.2%)	4 (30.8%)	3
			33.3% (4/12 cases)	25% (3/12 cases)
Percentage of persistently infected cases after treatment			33.3% (4/12 cases)	

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 19. Relation between MIC and bacteriological response to temafloxacin treatment in complicated UTI (5 days treatment)

Isolate	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10 ⁶ bacteria/ml										Not done	Total
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	≥ 25		
<i>S. aureus</i>		1/1								0/1		1/2
<i>S. saprophyticus</i>			1/1									1/1
CNS			1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>										0/1		0/1
<i>E. coli</i>	2/3	1/1		1/1				1/1				5/6
<i>M. morgani</i>		1/1										1/1
<i>Pseudomonas</i> sp.									0/1			0/1
Total	2/3	3/3	2/2	1/1				1/1	0/1	0/2		9/13 (69.2%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

μg/ml以下であった。他の2抗菌薬との比較では、*E. coli*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*に対してはCPFXには劣るものの、OFLXとは同等であった。また*K. pneumoniae*, Indole (+) *Proteus* spp., *S. marcescens*に対してはCPFXには劣るもののOFLXよりはMIC₉₀値は低かった。さらに*P. mirabilis*に対しては他の2抗菌薬に比してややMIC₉₀値は高かった。以上より、TMFXはグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌の双方に幅広い抗菌スペクトラムを有するが、特にグラム陽性球菌に対しては既存の同系2抗菌薬よりも抗菌力が強いことが示唆された。したがって、近年尿路感染症起炎菌として増加してきたグラム陽性球菌や、既存のニューキノロン系抗菌薬耐性菌による尿路感染症に対しても良好な治療成績が期待されると考えられる。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎に対しては検討症例数が3例と少ないが、全例有効以上で良好な成績であった。一方、複雑性尿路感染症に対してはUTI薬効評価基準による成績で、新薬シンポジウム¹¹⁾では総合有効率82.9% (155/187)と報告されているが、我々の検討成績では66.7% (8/12)と有効率がやや低かった。これは検討症例数が少ない中で、カテーテル留置例が2例、*Pseudomonas* sp.を伴った複数菌感染例が1例含まれていたことが影響したものと考えられた。

副作用および臨床検査値の異常変動は本抗菌薬を投与した21例ではみられず、安全性の点では問題を認

めなかった。

以上より、本薬はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌を起炎菌とする単純性および複雑性尿路感染症の治療薬として有効かつ安全であると考えられた。

文 献

- 1) 那須 勝, 熊澤浄一: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. Temafloxacin (TA-167), 大分, 1991
- 2) 藤井元広, 榊知果夫, 中野忠実, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC2000システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度(MIC)測定値の比較検討. *Chemotherapy* 29: 1424, 1981
- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 5) 高橋 悟, 長山義明, 辻野大二郎, 内藤 悟, 染谷一彦, 山田秀雄, 尾熊隆嘉, 島村健治: NY-198のヒトにおける薬物速度論的研究. *Chemotherapy* 36 (S-2): 240~250, 1988
- 6) 伊藤直樹, 広瀬崇興, 熊本悦明, 高塚慶次, 佐藤隆志, 渋谷秋彦: 尿路感染症に対するsparfloxacinの基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 39 (S-4): 466~480, 1991

Microbiological and clinical studies of temafloxacin in urinary tract infections

Masahiro Nishimura, Takaoki Hirose, Mikio Koroku, Midori Mikami
and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, Sapporo Medical College
Nishi 16, Minami 1-Jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Microbiological and clinical studies of temafloxacin (TMFX), a novel new quinolone antimicrobial agent, were carried out.

1) Microbiological Study: The MICs of TMFX against 550 strains of 12 species of clinical isolates preserved at our department were determined with the MIC2000 system, and compared with the antimicrobial activities of ofloxacin (OFLX) and ciprofloxacin (CPFX). The MIC₉₀'s of TMFX against such gram-positive cocci as methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* were all below 12.5 µg/ml. TMFX exhibited more powerful activity against these organisms than did the comparative drugs. On the other hand, the MIC₉₀'s of TMFX against gram-negative rods were below 3.13 µg/ml except for *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* against which its MIC₉₀'s were 100 µg/ml and 12.5 µg/ml, respectively. When compared with the other drugs tested in terms of MIC₉₀'s, TMFX was slightly less active against *Escherichia coli*, *Enterobacter* species, and *P. aeruginosa* than CPFX, but showed about the same activity as did OFLX. TMFX was slightly less active against *Klebsiella pneumoniae*, Indole (+) *Proteus* species, and *S. marcescens* than CPFX, but showed more powerful activity than did OFLX. Furthermore, TMFX showed a somewhat higher MIC₉₀ value against *Proteus mirabilis* than did either of the comparative drugs.

2) Clinical Study: TMFX was administered to 3 patients with acute uncomplicated cystitis and 18 patients with complicated urinary tract infection, 21 patients in all. All three cases of acute uncomplicated cystitis were evaluable according to the criteria of the Japanese UTI Committee, and the efficacy rate was 100%, as determined at day 3 of treatment. In these cases, all three strains were eliminated after treatment. Among 18 cases of complicated urinary tract infection, 12 were evaluable according to the criteria of the Japanese UTI Committee. At day 5 of treatment, the response was excellent in 4 cases, good in 4 cases, and poor in 4 cases, the efficacy rate being 66.7%. The nonresponders included 2 patients with an indwelling catheter and one with an infection with several species of organisms including *Pseudomonas* species.

No adverse drug reactions were observed in any of the 21 patients in our series.