

尿路感染症に対するtemafloxacinの基礎的・臨床的検討

押 正也・阿曾佳郎

東京大学医学部泌尿器科学教室*

平野美和・富永登志・西村洋司

三井記念病院泌尿器科

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

基礎的検討として教室保存の尿路感染症患者の尿中から分離した6菌種148株に対するTMFXのMIC値をnorfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX)との間で比較した。グラム陽性球菌である*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*に対して, TMFXは他の比較薬と比べて優れた抗菌力を示した。一方, グラム陰性桿菌である*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては, 他薬剤とは同等の抗菌力であった。

臨床的検討は急性単純性膀胱炎5例, 淋菌性尿道炎1例およびカテーテル非留置の複雑性尿路感染症18例を対象として行った。UTI薬効評価基準に準じた総合臨床効果は, 急性単純性膀胱炎の2例は著効, 複雑性尿路感染症の15例では著効10例, 有効3例, 無効2例で87%の有効率であった。淋菌性尿道炎の1例は主治医判定により著効であった。副作用は24例中1例に皮疹を認めたが, 服用中止により症状は消失した。また臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。以上より本剤は尿路感染症の治療に有用な薬剤と考えられた。

Key words : temafloxacin, 抗菌力, 尿路感染症

Temafloxacin(TMFX)は米国アボット社で創製されたニューキノロン系合成抗菌剤であり, キノロン環の1位に2, 4-ジフロロフェニル基, 6位にフッ素原子, 7位に3-メチルピペラジン基を有する。本剤は殺菌的に作用し, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌などに対して幅広い抗菌スペクトルを有する。特にグラム陽性菌, 嫌気性菌, クラミジア, マイコプラズマなどに対して非常に強い抗菌力を有している¹⁾。本剤の血中濃度推移は明らかな用量相関を示し, 血中半減期は約7時間であること¹⁾から1日2回の投与が可能であると考えられる。

今回我々は本剤に対する基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 基礎的検討

尿路感染症患者の尿より分離された当教室保存株 *Staphylococcus aureus* 25株, *Enterococcus faecalis* 24株, *Escherichia coli* 25株, *Klebsiella pneumoniae* 25株, *Ser-*

ratia marcescens 24株, *Pseudomonas aeruginosa* 25株の6菌種, 148株に対する本剤およびnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, 比較検討した。MICの測定は日本化学療法学会標準法に従い, 寒天平板希釈法²⁾で行い, 接種菌量は 10^6 CFU/mlとした。

2. 臨床的検討

1990年6月より1991年6月まで東京大学医学部附属病院泌尿器科および三井記念病院泌尿器科外来を受診した尿路感染症患者で, 本治験参加に同意の得られた患者を対象とした。投与症例は年齢22歳から78歳の男子7例, 女子17例の計24例で, その内訳は, 急性単純性膀胱炎5例, 淋菌性尿道炎1例, 慢性複雑性腎盂腎炎8例, 慢性複雑性膀胱炎10例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患としては, 腎結石6例, 神経因性膀胱5例, 前立腺肥大症2例, 尿管狭窄, 尿道狭窄, 膀胱腫瘍, 前立腺癌, 膀胱尿管逆流が各々1例ずつであった。

*〒113 東京都文京区本郷7-3-1

本剤の投与方法は、急性単純性膀胱炎では1回150mgを1日2回3日間投与4例、1回300mg 1日2回5日間投与が1例であった。淋菌性尿道炎の1例は1回150mgを1日2回3日間投与を行った。複雑性尿路感染症では1回150mgを1日2回5日間投与が13例、1回300mg 1日2回5日間投与が3例、1回150mg 1日3回5日間投与が1例、1回300mg 1日2回4日間投与が1例であった。効果判定は投与終了時に主治医判定とUTI薬効評価基準³⁾に準じて行った。副作用に関しては、投与終了時に自覚的副作用の有無を調査し、また投与前後の血液一般・肝機能・腎機能等について検討した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

各菌種に対する本剤のMICのrange, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

*S. aureus*では本剤のMICは0.10~100 μ g/mlと広いが、MIC₅₀が6.25 μ g/ml, MIC₉₀が12.5 μ g/mlと比較薬剤と比べて優れた抗菌力を示した。*E. faecalis*では本剤のMICは0.78~50.0 μ g/mlで、MIC₅₀が1.56 μ g/ml,

MIC₉₀が12.5 μ g/mlであり、他剤と比べて優れた抗菌力を示した。*E. coli*では全株とも6.25 μ g/ml以下のMICで、MIC₉₀も0.39 μ g/mlと他剤と同様に優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae*では0.05~25.0 μ g/mlのMICで、MIC₉₀が3.13 μ g/mlで他剤とほぼ同等の抗菌力を示した。*S. marcescens*では、MICのrangeは0.10~>100 μ g/mlと幅広いが、MIC₅₀が1.56 μ g/mlと比較的良好な抗菌力を示した。*P. aeruginosa*では0.39~>100 μ g/mlと幅広いrangeを示し、MIC₅₀が6.25 μ g/ml, MIC₉₀が>100 μ g/mlであり、他剤とほぼ同等な抗菌力を示した。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

対象症例の臨床成績を一括してTable 2に示した。本剤を投与した5例中、UTI薬効評価基準に合致した症例は2例であった。2例とも起炎菌は*E. coli*で、本剤投与後排尿痛・膿尿・細菌尿とも消失し著効であった。他の2例は本剤投与前の尿培養が陰性で、1例は効果判定が5日目であった為脱落症例となった。これらの症例でも排尿痛・膿尿は消失した。

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of temafloxacin against clinical isolates

Test organism (no. of strain)	Antibiotic	MIC (μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (25)	temafloxacin	0.10 ~ 100	6.25	12.5
	norfloxacin	0.78 ~ >100	100	>100
	ofloxacin	0.20 ~ >100	25.0	50.0
	enoxacin	0.39 ~ >100	50.0	50.0
<i>E. faecalis</i> (24)	temafloxacin	0.78 ~ 50.0	1.56	12.5
	norfloxacin	1.56 ~ 50.0	6.25	25.5
	ofloxacin	0.78 ~ 50.0	3.13	25.0
	enoxacin	3.13 ~ 25.0	1.56	25.0
<i>E. coli</i> (25)	temafloxacin	0.025 ~ 6.25	0.05	0.39
	norfloxacin	0.025 ~ 12.5	0.10	0.78
	ofloxacin	0.025 ~ 6.25	0.05	0.78
	enoxacin	0.05 ~ 50.0	0.10	3.13
<i>K. pneumoniae</i> (25)	temafloxacin	0.05 ~ 25.0	0.10	3.13
	norfloxacin	0.05 ~ 50.0	0.10	6.25
	ofloxacin	0.05 ~ 25.0	0.10	1.56
	enoxacin	0.10 ~ 50.0	0.20	12.5
<i>S. marcescens</i> (24)	temafloxacin	0.10 ~ >100	1.56	>100
	norfloxacin	0.05 ~ >100	6.25	>100
	ofloxacin	0.10 ~ >100	3.13	100
	enoxacin	0.10 ~ >100	3.13	>100
<i>P. aeruginosa</i> (25)	temafloxacin	0.39 ~ >100	6.25	>100
	norfloxacin	0.78 ~ >100	6.25	100
	ofloxacin	0.78 ~ 100	12.5	100
	enoxacin	0.39 ~ >100	6.25	>100

2) 淋菌性尿道炎の1例では本剤1回150mg 1日2回3日間投与にて排膿・膿尿が消失し、*Neisseria gonorrhoea*も陰性化した。

3) 複雑性尿路感染症

対象症例の臨床成績を一括してTable 3に示した。全てカテーテル非留置症例であった。複雑性尿路感染症18例の主治医判定による成績は、著効9例、有効5例、やや有効3例、無効1例で有効率77.8%であった。3例が本剤投与前の尿培養で細菌陰性あるいは菌数不足でUTI薬効評価基準に合致しなかった。

UTI薬効評価基準に合致した15例の総合臨床効果をTable 4に示した。本剤の投与により膿尿の消失11例(73%)、減少1例、不変3例であり、細菌尿の陰性化12例(80%)、減少1例、菌交代1例、不変1例であった。よって総合臨床効果は著効10例(67%)、有効3例、無効2例で、87%の有効率であった。病態群別にみると単独菌感染症14例は7例が上部尿路感染症、7例が下部尿路感染症であり、著効10例、有効2例、無効2例で有効率86%であった。一方、複数菌感染症は1例であり有効であった(Table 5)。

細菌学的効果をTable 6に示した。*E. coli* 7株、*Streptococcus agalactiae* 2株、*K. pneumoniae* 2株、*S. aureus*, CNS, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* 各1株は消失した。存続した*Enterobacter aerogenes*, *E. faecalis* のMICは各々50 μ g/ml, 1.56 μ g/mlであった。消失した菌株ではCNS 1株が50 μ g/mlであったが、投与前10³CFU/ml未満であった。その他の菌株のMICは3.13 μ g/ml以下であった。本剤投与後出現株として

GPR, *Staphylococcus epidermidis* 各1株が認められた。自覚的副作用としては24例中1例(4.2%)に発疹が見られたが、本剤内服中止後速やかに改善した。本剤投与前後における臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。

III. 考 察

近年尿路感染症においてニューキノロン系薬剤の使用頻度の増加に伴い、その耐性菌の増加が注目されている。一方、第三世代セフェム系の開発と共にグラム陽性菌に対する抗菌力の低下が問題となっている。TMFXはグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌にも幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性球菌に対して、強い抗菌力を示すとされている¹⁾。また、TMFXは尿中排泄型であり、0~72時間で70~80%の尿中排泄率を示し、血中半減期は約7時間と比較的長い薬剤である¹⁾。これらよりTMFXは尿路感染症に対し、1日2回投与で十分に効果が期待できると考えられた。

我々が検討した臨床分離株に対するTMFXの抗菌力はグラム陽性球菌である*S. aureus*と*E. faecalis*に対して既存のニューキノロン系抗菌剤に比べてより強い抗菌力を示した。グラム陰性菌の*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*および*P. aeruginosa*に対してはほぼ同等かやや優れた抗菌力を示した。以上より近年尿路感染症の起炎菌として増加してきたグラム陽性球菌に対して特に治療効果が期待できると考えられた。

臨床的検討において、UTI薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎の2例では著効、淋菌性尿道炎1例

Table 2. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with temafloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom (before/after)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)			Evaluation		Side effects	Remarks
				dose (mg x times)	duration (days)			species	count (CFU/ml)	MIC (mcg/ml) 10 ⁶ CFU/ml	UTI	doctor		
1	43	F	AUC	150 x 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	≤0.025 -	excellent	excellent	-	
2	25	F	AUC	150 x 2	3	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	≤0.025 -	excellent	excellent	-	
3	70	F	AUC	150 x 2	3	## -	## -	- -	- -	- -	-	good	-	
4	22	F	AUC	150 x 2	3	## -	## -	- -	- -	- -	-	good	-	
5	77	F	AUC	300 x 2	5	## -	## -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁸ -	- -	-	excellent	-	

AUC: acute uncomplicated cystitis

Table 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with temafloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)			Evaluation		Side effects	Remarks
						dose (mg × times)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC (mcg/ml) 10 ⁶ CFU/ml	UTI	doctor		
1	53	F	CCP renal stone	—	G-3	150 × 2	5	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	0.78	excellent	excellent		
2	60	M	CCP renal stone	—	G-3	300 × 2	5	+ —	<i>E. aerogenes</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁵ 10 ⁵	50 50	poor	poor	—	
3	56	F	CCP renal stone	—	G-3	150 × 2	5	# ++	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.39	moderate	good	—	
4	41	F	CCP renal stone ureteral stone	—	G-3	300 × 2	5	++ ±	— —	— —	— —	—	good	—	
5	48	F	CCP renal stone	—	G-3	150 × 2	5	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	3.13	excellent	excellent	—	
6	59	F	CCP renal stone	—	G-3	300 × 2	5	++ —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁸ —	— —	excellent	excellent	—	
7	25	F	CCP ureteral stricture	—	G-3	150 × 2	5	+ ±	<i>E. coli</i> GPR	10 ⁵ 10 ³	0.05 —	poor	good	—	
8	74	F	CCP VUR	—	G-3	150 × 2	5	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.05	excellent	excellent		
9	75	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	150 × 2	5	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	0.05	excellent	excellent		
10	40	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	300 × 2	4	# #	— —	— —	—		fair	eruption	
11	73	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	150 × 2	5	++ —	<i>S. agalactiae</i> —	10 ⁶ —	0.78	excellent	good		
12	61	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	150 × 2	5	+ —	<i>C. freundii</i> —	10 ⁷ —	0.10	excellent	excellent	—	
13	78	F	CCC neurogenic bladder BPH	—	G-4	150 × 2	5	+ —	<i>S. aureus</i> —	10 ⁸ —	—	excellent	excellent	—	
14	62	M	CCC BPH	—	G-6	150 × 2	5	# ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.20 0.10	moderate	good	—	
15	78	M	CCC BPH	—	G-4	150 × 3	5	++ —	<i>S. agalactiae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁸ 10 ²	— —	excellent	excellent		
16	34	F	CCC bladder tumor	—	G-4	150 × 2	5	++ ++	CNS —	<10 ³ —	50	—	fair	—	
17	66	F	CCC urethral stricture	—	G-4	150 × 2	5	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	0.10	excellent	excellent		
18	59	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	150 × 2	5	+ ++	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ²	1.56 —	moderate	fair		

CCP: chronic complicated pyelonephritis

VUR: vesicoureteral reflux

CCC: chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

GPR: gram-positive rods

でも良好な治療成績であった。複雑性尿路感染症に対しては、1回150mg 1日2回投与12例において著効8例、有効3例、無効1例で91.6%の有効率と非常に良好な成績であった。新薬シンポジウムの報告によると¹⁾、急

性単純性膀胱炎に対して1回150mg1日2回投与の65例中65例(100%)が有効以上である。また、カテーテル非留置複雑性尿路感染症に対して、1回150mg1日2回5日間投与にて、87例中77例が有効以上で88.5%の有

Table 4. Overall clinical efficacy of temafloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		10	1	1	12 (80%)
Decreased				1	1 (7%)
Replaced				1	1 (7%)
Unchanged		1			1 (7%)
Effect on pyuria		11 (73%)	1 (7%)	3 (20%)	patient total 15
Excellent		10 (67%)		overall efficacy rate 13/15 (87%)	
Moderate		3			
Poor (including failure)		2			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
15	12 (80%)	3

* regardless of bacterial count

Table 5. Overall clinical efficacy of temafloxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 2 (post-prostatectomy)	0 (0%)				
	group 3 (upper UTI)	7 (47%)	4	1	2	71%
	group 4 (lower UTI)	7 (47%)	6	1	0	100%
	sub-total	14 (93%)	10	2	2	86%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 6 (no indwelling catheter)	1 (7%)	0	1	0	100%
	sub-total	1 (7%)	0	1	0	100%
Total		15 (100%)	10	3	2	87%

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	0 (0%)				
No	15 (100%)	10	3	2	87%
Total	15 (100%)	10	3	2	87%

Table 6. Bacteriological response to temafloxacin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
CNS	1	1 (100%)	0
<i>S. agalactiae</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. faecalis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	7	7 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0%)	1
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
Total	17	15 (88%)	2

CNS: coagulase-negative staphylococci *regardless of bacterial count

効率である。

これらより本剤は尿路感染症に対して1日2回投与で十分な治療効果が得られると考えられた。

細菌学的には複雑性尿路感染症において17株中15株(88%)が本剤投与後消失しており、良好な除菌率であった。菌種別にみると、グラム陽性球菌5株中1株(*E. faecalis*)が存続し、グラム陰性桿菌12株中1株(*E. aerogenes*)が存続した。この*E. faecalis*に対する本剤のMICは1.56 μ g/mlと比較的良好であったが、完全には除菌されなかった(10^2 CFU/ml)。このことは必ずしも抗菌力と除菌とが相関するものではなく、その患者の病態や背景因子が複雑に絡んでいることを示していると思われた。今回我々が検討した症例における起炎菌に対する本剤のMICは、2株において50 μ g/mlであったが、その他の15株に対しては0.10~3.13 μ g/mlと優れた抗菌力を示した。

副作用に関しては本剤投与24例中1例に発疹を認め

たが本剤服薬中止により速やかに改善した。また血液学的検査においても24例中1例も異常変動が認められず、本剤の安全性については特に問題はないと考えられた。

以上より本剤は尿路感染症に対して有効かつ安全な薬剤であり、尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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): 臨床, 泌尿器科, 大分, 1991
- 2) 日本化学療法学会MIC測定法改訂委員会: 最小発育濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 29(1): 76~79, 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

Fundamental and clinical studies on temafloxacin in urinary tract infections

Masaya Oshi and Yoshio Aso

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan

Yoshikazu Hirano, Takashi Tominaga and Youji Nishimura

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

Temafloxacin (TMFX), a new quinolone antimicrobial agent, was evaluated in terms of its MIC values against clinical isolates and for clinical efficacy in patients with urinary tract infections (UTI). The MIC values for 148 strains consisting of 6 species isolated from patients with UTI were compared against those of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) and enoxacin (ENX).

Against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*, the antibacterial activities of TMFX were superior to those of the comparative drugs.

Against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, antibacterial activities of TMFX were comparable to those of the other drugs tested.

The clinical efficacy of TMFX was evaluated for a total of 24 patients, 5 with acute uncomplicated cystitis (AUC), 1 with gonorrhoeal urethritis and 18 with complicated UTI but no indwelling catheter. Efficacy was judged according to the criteria of the Japanese UTI committee.

The clinical efficacy rate in the 2 evaluable cases with AUC was 100%.

The clinical response in the 15 evaluable cases with complicated UTI was excellent in 10 and moderate in 3, the efficacy rate being 87%.

As a side effect of TMFX, eruption was observed in one of the 24 cases, but disappeared upon discontinuation of TMFX. Abnormal laboratory findings were not observed in any of the 24 cases.

We conclude that TMFX is a useful drug in the treatment of urinary tract infections.