

尿路感染症に対するtemafloxacinの臨床的検討

熊澤浄一・松本哲朗・安増哲生

魚住二郎・田中正利

尾形信雄・水之江義充・高橋康一

原岡正志・久保周太

九州大学医学部泌尿器科*

平野 遙・永芳弘之

新日鐵(株)八幡製鐵所病院泌尿器科

佐藤伸一

福岡県済生会八幡総合病院泌尿器科

中牟田誠一

福岡市民病院泌尿器科

尾本徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

石井 龍・大島一寛・坂本公孝

福岡大学医学部泌尿器科

鷺山和幸・山口秋人・原 三信

三信会原病院泌尿器科

井口厚司・真崎善二郎

佐賀医科大学外科学泌尿器科

河野博巳

筑豊労災病院泌尿器科

大藤哲郎・長田幸夫

宮崎医科大学泌尿器科

養田 優

県立宮崎病院泌尿器科

倉本 博

門司労災病院泌尿器科

棚田敏文

原田内科泌尿器科病院

伊東健治

九州労災病院泌尿器科

急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症にtemafloxacin (TMFX)を投与し、臨床効果、安全性および有用性を検討し以下の結果を得た。なお、臨床効果の判定は、UTI薬効評価基準(第3版)により判定し、別に主治医による独自の判定も行った。

- 1) 急性単純性膀胱炎では、4例中著効4例で100%の総合臨床効果であった。
- 2) 複雑性尿路感染症では、23例中著効11例、有効9例、無効3例で総合臨床効果は87%であった。
- 3) 細菌学的効果は、急性単純性膀胱炎では、*Escherichia coli*の4株は、本剤投与後全て消失し、複雑性尿路感染症では、31株中28株(90%)が消失した。
- 4) 主治医による判定では、急性単純性尿路感染症に対しては100%、複雑性尿路感染症に対しては72%の有効率であった。
- 5) 自他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常は、1例にGOT、GPT、 γ -GTP、ALPの上昇が認められた。

以上より、TMFXは、急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に有用性のある薬剤と考えられた。

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

Temafloxacin (TMFX)は、米国アボット社において開発されたニューキノロン系合成抗菌剤で、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-メチルピペラジニル基を有する。その抗菌力は、既存のニューキノロン系薬剤に比して、グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては強く、グラム陰性菌に対しては同程度であった^{1,2)}。また、経口投与で高い血中濃度が得られ、持続的で、尿中排泄も良好である³⁾。第一相臨床試験成績では、自他覚的副作用や臨床検査値異常も認められていない。

このような特徴を有する本剤を、急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に使用し、臨床効果の判定、安全性および有用性を検討したので、その成績を報告する。

I. 投与対象と投与方法

1989年1月より1990年3月までに、九州大学、福岡大学、佐賀医科大学、宮崎医科大学泌尿器科および関連10施設において、UTI薬効評価基準(第3版)³⁾の患者条件に従って急性単純性膀胱炎または複雑性尿路感染症と診断され、本臨床試験に同意を得られた45例を対象とした。

投与方法は、TMFXを1回150mgまたは300mgを1日2回、3日間または5日間の経口投与とした。

II. 臨床効果の判定、安全性および有用性の検討

UTI薬効評価基準(第3版)³⁾(UTI判定)に従って臨床効果の判定を行い、安全性および有用性の検討を行った。臨床効果は、急性単純性膀胱炎では、排尿痛、膿尿、細菌尿を指標とし投与3日目に判定し、複雑性尿路感染症では、膿尿、細菌尿を指標とし投与5日目に判定した。また、参考として臨床症状、尿所見等をもとに主治医による判定(主治医判定)を行った。安全性は、随伴症状と臨床検査値異常により検討し、有用性は臨床効果と安全性等を考慮して非常に不満を0、非常に満足を100mmとしたアナログスケール上に印を記載し検討した。

III. 分離菌の最小発育阻止濃度(MIC)の測定

本剤投与前の起炎菌に対するMICを化学療法学会標準法⁴⁾に従って、TMFX, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX)について、三菱油化ビーシーエル薬業部において測定した。

IV. 成績

1) 患者背景

対象患者は、急性単純性膀胱炎の14例、複雑性尿路感染症の31例、計45例であり、症例の背景をTable 1にまとめた。このうち解析対象症例は、UTI判定例では、起炎菌陰性および菌量不足5例、真菌1例、投

Table 1. Patients' background characteristics

Diagnosis		AUC	Complicated UTI
Sex	male	0	20
	female	14	11
Age (yr)	~ 19	0	0
	20 ~ 29	4	0
	30 ~ 39	0	2
	40 ~ 49	1	1
	50 ~ 59	3	10
	60 ~ 69	1	6
	70 ~ 79	5	9
	80 ~ 89	0	3
Body weight (kg)	30 ~ 39	1	0
	40 ~ 49	4	9
	50 ~ 59	3	12
	60 ~ 69	0	5
	70 ~ 79	0	0
	unknown	6	5

AUC: acute uncomplicated cystitis UTI: urinary tract infection

疾患病態群別では、第4群は15例中著効8例、有効5例、無効2例で、第5群は著効、無効各1例で、第6群は著効2例、有効4例であった(Table 6)。カテーテル留置例は2例で、著効1例、無効1例で、カテーテル非留置例は21例で、著効10例、有効9例、無効2例であった。

Table 4. Bacteriological response to temafloxacin in acute uncomplicated cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	4	4		
Total	4	4		

Table 5. Overall clinical efficacy of temafloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		11	2	5	18 (78%)
Decreased					0
Replaced		2			2 (9%)
Unchanged		1		2	3 (13%)
Efficacy on pyuria		14 (61%)	2 (9%)	7 (30%)	23 (100%)
	Excellent		11 (48%)	overall effectiveness rate 20/23 (87%)	
	Moderate		9 (39%)		
	Poor (including failure)		3 (13%)		

Table 6. Overall clinical efficacy of temafloxacin classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness
Monomicrobial infection	1st group (indwelling catheter)	0				—
	2nd group (post prostatectomy)	0				—
	3rd group (upper UTI)	0				—
	4th group (lower UTI)	15 (65%)	8	5	2	87%
	sub total	15 (65%)	8	5	2	87%
Polymicrobial infection	5th group (indwelling catheter)	2 (9%)	1		1	
	6th group (no indwelling catheter)	6 (26%)	2	4		
	sub total	8 (35%)	3	4	1	
Total		23 (100%)	11	9	3	87%

Indwelling catheter		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness
Yes		2 (9%)	1		1	
No		21 (91%)	10	9	2	90%
Total		23 (100%)	11	9	3	87%

投与量別に比較すると、一日300mg(分2) 12例では、著効7例、有効3例、無効2例(総合臨床効果83%)で、600mg(分3)の1例は有効で、600mg(分2) 10例では、著効4例、有効5例、無効1例(総合臨床効果90%)であった(Table 7)。

細菌学的には、グラム陽性球菌は10株中9株消失し、グラム陰性桿菌は21株中19株消失し、消失率は90%で、*Enterococcus faecalis*, *Citrobacter diversus*, *Pseudomonas aeruginosa*の3株が存続し、*C. diversus*, *Yeast*の2株が投与後に出現した(Table 8)。

MICの分布は31株中27株は3.13μg/ml以下で、50μg/mlが2株、100μg/mlが2株であった。存続した*E. faecalis*と*P. aeruginosa*は50μg/mlであり、*C. diversus*は0.39μg/mlであった(Table 9)。

3) 主治医判定
主治医判定による臨床効果は、急性単純性膀胱炎では、14例中著効10例、有効4例で総合臨床効果100%

であった。複雑性膀胱炎では、28例中著効10例、有効8例、やや有効5例、無効3例、不明2例で、複雑性腎盂腎炎の3例は、著効1例、有効2例であり、複雑性尿路感染症の総合臨床効果は72%であった。

4) 安全性および有用性

自他覚的副作用は投与全例において認められなかった。臨床検査値の異常は1例において認められた。症例は、57歳女性で、GOT 43→76, GPT 101→171, γ-GTP 273→347, ALP 282→292へ上昇した。本剤との関係は、多分関係ありと判定した。

有用性の評価のスケールの印の平均は、急性単純性膀胱炎では100mmであり、複雑性尿路感染症では79mmであった。

V. 考 察

キノロン系合成抗菌剤は、古くより nalidixic acid, pipemidic acid など尿路感染症に用いられてきたが、*Serratia* sp.や*Pseudomonas* sp.などには抗菌活性が弱

Table 7. Clinical efficacy rate of temafloxacin against complicated UTI classified by dose

Dose (mg × /day)	No. of cases	Clinical efficacy			Efficacy rate (%)
		excellent	moderate	poor	
150 × 2	12	7	3	2	83
200 × 3	1	0	1	0	
300 × 2	10	4	5	1	90

Table 8. Bacteriological response to temafloxacin in complicated UTI

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
GPC	<i>S. aureus</i>	2	2		
	<i>S. auricularis</i>	1	1		
	Coagulase (–) <i>staphylococcus</i>	2	2		
	<i>E. faecalis</i>	5	4	1	
	sub total	10	9 (90%)	1	
GNR	<i>E. coli</i>	8	8		
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3		
	<i>C. diversus</i>	3	2	1	1
	<i>E. cloacae</i>	1	1		
	<i>S. marcescens</i>	1	1		
	<i>P. rettgeri</i>	1	1		
	<i>P. mirabilis</i>	1	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1	
	sub total	21	19 (90%)	2	
Yeast					1
Total		31	28 (90%)	3	2

GPC: Gram-positive cocci GNR: Gram-negative rods

Table 9. Bacteriological response classified by MIC

Organisms	MIC (μg/ml) Inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml													Total (%)
	≤0.05	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>S. aureus</i>					1/1	1/1								2/2
<i>S. auricularis</i>							1/1							1/1
Coagulase (-) <i>staphylococcus</i>				1/1		1/1								2/2
<i>E. faecalis</i>					1/1	2/2		1/1				0/1		4/5
<i>E. coli</i>	4/4	2/2		1/1		1/1								8/8
<i>K. pneumoniae</i>			2/2			1/1								3/3
<i>C. diversus</i>		2/2			0/1									2/3
<i>E. cloacae</i>												1/1		1/1
<i>S. marcescens</i>												1/1		1/1
<i>P. rettgeri</i>	1/1													1/1
<i>P. mirabilis</i>					1/1									1/1
<i>P. aeruginosa</i>			1/1	1/1								0/1		2/3
Total (eradication rate %)	5/5	4/4	3/3	3/3	3/4	6/6	1/1	1/1				0/2	2/2	28/31 (90)

く、複雑性尿路感染症の治療には、困難であった。1986年にnorfloxacinが発売されて以来、複雑性尿路感染症にも用いられ、臨床効果をあげた。それに続き、ニューキノロン系合成抗菌剤として、OFLX, enoxacin, CPFX, lomefloxacin, tosufloxacin⁵⁾が発売されており、尿路・性器感染症にも広く用いられている⁶⁾。更に数種類の薬剤が臨床治験中であり、本剤もその一つである。

基礎実験では、TMFXは各種臨床分離菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陽性菌および嫌気性菌には強かった⁷⁾。我々の症例の分離菌の本剤に対するMICでも、31株中27株は、3.13μg/ml以下で高い感受性を示し、菌の消失率も90%と良好であった。

吸収、分布、排泄試験では、経口投与で血中濃度ピーク値は高く、有効濃度の持続時間は長く、血中半減期は約7時間で、尿中排泄も約70～80%と良好であった⁷⁾。我々の治験結果もこれらの基礎成績と一致し、一日2回投与で複雑性尿路感染症においても、総合臨床効果87%と良好な臨床成績であった。また、一日2回投与方法は、complianceの面からも患者にとってメリットが有るものと思われる。

複雑性尿路感染症において投与量別に比較した。少数例ではあったが、総合臨床効果は一日300mg投与が83%、600mgが90%で、症例によっては、一日

600mgが有効と思われた。これは、新薬シンボジウムの用量比較試験⁷⁾と一致した成績であった。

安全性に関しては、ニューキノロン系合成抗菌剤特有の中枢神経系の副作用も認められなかった。臨床検査値異常は、慢性肝炎を合併する1例の患者にGOT, GPT, γ-GTP, ALPが上昇したが重篤な経過ではなかった。

有用性の判定は、急性単純性膀胱炎では非常に満足であり、複雑性尿路感染症では満足であった。

以上より、TMFXは急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に対し有用性の期待される薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Barry A I and Jones R J : *In-vitro* activities of temafloxacin, tosufloxacin (A-61827) and five other fluoroquinolone agents. J Antimicrob Chemother 23 : 527～537, 1989
- 2) Nye K, Shi Y G, Andrews J M, Ashby J P and Wise R : The *in-vitro* activity, pharmacokinetics and tissue penetration of temafloxacin. J Antimicrob Chemother 24 : 415～425, 1989
- 3) UTI研究会(代表：大越正秋)：UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34 : 409～441, 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) 西野武志：特集・新しいキノロン剤治療の現況と将来総論。化学療法領域7：15～26, 1991
6) 熊澤浄一，松本哲朗：尿路感染症。キノロン薬（上田 泰，清水喜八郎，紺野昌俊，松本文夫

編），p.174～181，ライフ・サイエンス，東京，1991

- 7) 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), 1991, 大分

Clinical studies on temafloxacin in urinary tract infections

Joichi Kumazawa, Tetsuro Matsumoto, Tetsuo Yasumasu, Ziro Uozumi,
Masatoshi Tanaka, Nobuo Ogata, Yoshimitsu Mizunoe, Koichi Takahashi,
Masashi Haraoka and Shuta Kubo

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812, Japan

Seiichi Nakamuta

Department of Urology, Fukuoka City Hospital

Ryu Ishii, Kazuhiro Ohshima and Kimitaka Sakamoto

Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Atsushi Iguchi and Zenjiro Masaki

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

Tetsuro Ohfuji and Yukio Osada

Department of Urology, Miyazaki Medical College

Hiroshi Kuramoto

Department of Urology, Mozi Rosai Hospital

Kenji Itoh

Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

Haruka Hirano and Hiroyuki Nagayoshi

Department of Urology, Shin-Nittetsu Yahata Hospital

Shinichi Sato

Department of Urology, Saiseikai Yahata Hospital

Tetsuo Omoto

Department of Urology, Kyushu Kosei Nenkin Hospital

Kazuyuki Sagiya, Akito Yamaguchi and Sanshin Hara

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

Hiromi Kawano

Department of Urology, Chikuho Rousai Hospital

Masaru Minoda

Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

Toshifumi Tanada
Harada Internal & Urological Clinic

Temafloxacin (TMFX), a new quinolone, was administered to 45 patients with acute uncomplicated cystitis and complicated urinary tract infection (UTI), and the following results were obtained.

1) After 3 days of treatment, excellent responses were observed in all 4 patients with acute uncomplicated cystitis.

2) After 5 days' treatment of 23 patients with complicated UTI, excellent responses were observed in 11 cases, moderate in 9 and poor in 3.

The overall clinical efficacy rate was 87%.

3) Bacteriologically, all 4 strains of *Escherichia coli* from acute uncomplicated cystitis and 28 of 31 strains from complicated UTI were eliminated after treatment.

4) No side effects were observed, but abnormal laboratory findings were observed in one patient, who showed elevations of GOT, GPT, γ -GTP and ALP.

These data suggested that TMFX was an excellent drug for acute uncomplicated cystitis and complicated UTI.