

尿路感染症におけるtemafloxacinの基礎的・臨床的検討

後藤俊弘・小濱康彦・山内大司・大井好忠
鹿児島大学泌尿器科*

川原和也・江田晋一
鹿児島県立大島病院泌尿器科

尾立源昭・永田進一
佐賀県立病院好生館泌尿器科

牧之瀬信一
国立指宿病院泌尿器科

島田 剛
国立都城病院泌尿器科

川島尚志
今給黎総合病院泌尿器科

新しいキノロン系抗菌薬であるtemafloxacin(TMFX)の尿路感染症分離菌に対する抗菌力、髄液移行、尿路感染症(UTI)に対する有効性、安全性を検討した。

Coagulase-negative staphylococci(CNS), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*各30株に対するTMFXのMIC₉₀はそれぞれ12.5, 50, 12.5, 0.39, 6.25, 0.20, 3.13, 50, 0.78, 0.78, >100 μ g/mlであり、グラム陽性菌に対してtosufloxacin(TFLX)とほぼ同等、ofloxacin(OFLX)と同等以上の、グラム陰性菌に対してはTFLX, OFLXとほぼ同等の抗菌力を示した。

TMFX 150mgを単回投与後3時間目の血清中濃度、髄液中濃度、髄液中移行率は7名の平均値でそれぞれ1.49 μ g/ml, 0.28 μ g/ml, 19%, 300mg単回投与後3時間目(n=3)で1.80 μ g/ml, 0.34 μ g/ml, 19%であった。

急性単純性膀胱炎(AUC)14例、複雑性UTI 27例、尿道炎3例、急性精巣上体炎8例に対するTMFXの有効率は主治医判定でそれぞれ93%, 70%, 100%, 100%であり、UTI薬効評価基準に合致したAUC 8例、複雑性UTI 22例、尿道炎3例に対する有効率はそれぞれ100%, 82%, 100%, 細菌消失率はそれぞれ89%, 83%, 100%であった。本剤を投与した52例における副作用ならびに本剤との関連性を疑わせる臨床検査値の異常(30例で検討)は認められなかった。

Key words : TMFX, 髄液移行, 尿路感染症

米国アボット社で開発された新しいニューキノロン系抗菌薬であるtemafloxacin(TMFX)は、既存の同系抗菌薬と比較しさらに幅広い抗菌スペクトルを持ち、良

好な吸収性、持続性が特徴とされる¹⁾。

今回、TMFXの尿路感染症(UTI)分離菌に対する抗菌力、髄液中移行、尿路感染症に対する有効性、安全

*〒890 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

性を検討したのでその成績を報告する。

I. 材料および方法

1. 抗菌力

1988年1月から1990年6月に尿路感染症(UTI)患者から分離されたcoagulase-negative staphylococci(CNS), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* 各30株, 計330株に対するTMFXの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法(agar dilution method)²⁾に従って測定し, 対照薬としたtosufloxacin(TFLX), ofloxacin(OFLX)のMICと比較した。

2. 髄液中移行

泌尿器科疾患のため腰椎麻酔下に手術の必要な腎機能障害の認められない患者で, 臨床試験ならびに髄液採取の承諾が得られた18名を対象に, TMFX 150~300mgを単回または連続投与後, 2~6時間目の髄液ならびに血清中濃度を*E. coli* Kpを検定菌としたbio-assay法(agar well method)により測定しTMFXの髄液中移行を検討した。本法によるTMFXの髄液および血清中濃度の測定限界値はそれぞれ0.12 μ g/ml, 0.078 μ g/mlであった。

3. 臨床的検討

1990年6月から1992年2月までに鹿児島大学医学部泌尿器科ならびに関連施設を受診した患者で臨床試験の承諾が得られた急性単純性膀胱炎(AUC)14例, 複雑性UTI 27例, 尿道炎3例, 急性精巣上体炎8例, 計52例を対象にTMFXを1回150~300mg, 1日1~2回, 3~14日間経口投与し, 有効性, 安全性を検討した。AUC 14例はいずれも女性で, その平均年齢は44歳で

あった。複雑性UTI 27例の内訳は腎盂腎炎(CCP)5例, 膀胱炎(CCC) 22例であり, 性別では男性15名(平均年齢71歳), 女性12名(平均年齢67歳)であった。基礎疾患として前立腺肥大症9例, 神経因性膀胱7例, 膀胱腫瘍4例, 水腎症, 腎結石, 前立腺癌, その他の疾患が各2例で認められたが, 尿路にカテーテルの留置された症例は含まれていない。

II. 結 果

1. 抗菌力

検討した各菌種に対するTMFXのMIC range, MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀をTable 1-1, 1-2に示す。CNS, MRSA, *E. faecalis*に対するTMFXのMIC₉₀はそれぞれ12.5 μ g/ml, 50 μ g/ml, 12.5 μ g/mlであり, 対照薬のTFLXとほぼ同等, OFLXと同等以上の抗菌力を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*に対するTMFXのMIC₉₀はそれぞれ0.39 μ g/ml, 0.20 μ g/mlであり, TFLX, OFLXと同等の強い抗菌力を示した。*C. freundii*, *E. cloacae*に対するTMFXのMIC₉₀はそれぞれ6.25 μ g/ml, 3.13 μ g/mlであり, TFLX, OFLXと同等以上の抗菌力であった。*P. mirabilis*, *P. vulgaris*に対してもTMFXは強い抗菌力を示しそれぞれ1.56 μ g/ml, 0.78 μ g/mlで全株の発育を阻止したが, TFLX, OFLXに比べると1段階劣る成績であった。TMFXは*S. marcescens*に対してはTFLXと同等, OFLXより1段階優れ, *P. aeruginosa*に対してはTFLXより1段階劣り, OFLXと同等の抗菌力を示したが, いずれの薬剤に対しても25 μ g/ml以上のMICを示す株が*S. marcescens*で50%, *P. aeruginosa*で30%程度存在した。

2. 髄液中移行

TMFX投与後の血清中濃度, 髄液中濃度, 血清/髄液比の測定成績をTable 2に示す。単回投与3時間目の血清中濃度, 髄液中濃度, 髄液/血清比は, 150mg投

Table 1-1. *In vitro* activity of temafloxacin, tosufloxacin and ofloxacin against organisms isolated from patients with urinary tract infections

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agents	Range	MIC (μ g/ml)		
			50%	80%	90%
Coagulase- negative staphylococci (30)	temafloxacin	$\leq 0.10 \sim > 100$	0.20	6.25	12.5
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	0.20	12.5	25
	ofloxacin	0.39~50	0.78	12.5	25
Methicillin- resistant <i>S. aureus</i> (30)	temafloxacin	$\leq 0.10 \sim > 100$	12.5	25	50
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	25	50	100
	ofloxacin	0.39~50	25	50	50
<i>E. faecalis</i> (30)	temafloxacin	0.39~50	1.56	1.56	12.5
	tosufloxacin	0.20~25	0.78	3.13	25
	ofloxacin	0.78~50	3.13	3.13	25

Table 1-2. *In vitro* activity of temafloracin, tosufloxacin and ofloxacin against organisms isolated from patients with urinary tract infections

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agents	Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
			50%	80%	90%
<i>E. coli</i> (30)	temafloracin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	0.20	0.39
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.39
<i>C. freundii</i> (30)	temafloracin	$\leq 0.10 \sim 50$	0.78	3.13	6.25
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	0.78	6.25	12.5
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	0.78	3.13	6.25
<i>K. pneumoniae</i> (30)	temafloracin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	0.20	0.20
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	0.20	0.20
<i>E. cloacae</i> (30)	temafloracin	$\leq 0.10 \sim 50$	≤ 0.10	0.20	3.13
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	≤ 0.10	0.20	3.13
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	≤ 0.10	0.20	3.13
<i>S. marcescens</i> (30)	temafloracin	0.20 ~ 50	25	50	50
	tosufloxacin	0.20 ~ 50	50	50	50
	ofloxacin	0.20 ~ >100	12.5	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> (30)	temafloracin	$\leq 0.10 \sim 1.56$	0.39	0.39	0.78
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 1.56$	0.20	0.39	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 1.56$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
<i>P. vulgaris</i> (30)	temafloracin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	0.20	0.39	0.78
	tosufloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	0.20	0.39	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 1.56$	0.20	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> (30)	temafloracin	0.78 ~ >100	1.56	>100	>100
	tosufloxacin	0.39 ~ 100	1.56	50	50
	ofloxacin	0.39 ~ >100	6.25	100	>100

Table 2. Concentration of temafloracin in serum and cerebrospinal fluid

Case no.	Age (yr)	Sex	BW (kg)	Dosing*	Dose (mg)	Sampling time (h)	Concentration**		C/S Ratio
							Serum	CSF	
1	55	F	53	S	150	2	1.00	<0.12	<0.12
2	52	M	61	S	150	3	1.90	0.25	0.14
3	79	M	54	S	150	3	1.86	0.64	0.34
4	59	M	45	S	150	3	2.42	0.29	0.12
5	74	F	47	S	150	3	1.56	0.30	0.19
6	81	M	53	S	150	3	0.68	<0.12	<0.18
7	61	M	57	S	150	3	1.30	0.13	0.10
8	68	M	46	S	150	3	0.75	0.15	0.20
9	59	M	52	S	150	3	1.45	0.22	0.22
10	53	M	56	S	150	6	0.39	0.12	<0.33
11	75	M	49	M	150	3	0.54	0.25	0.46
12	66	M	66	M	150	3	0.45	0.16	0.35
13	65	F	48	S	300	2	1.70	0.33	0.19
14	61	M	62	S	300	3	1.90	0.36	0.18
15	63	M	53	S	300	3	1.70	0.35	0.20
16	67	M	55	S	300	3	1.80	0.32	0.18
17	72	M	57	S	300	6	1.00	0.52	0.52
18	43	F	63	S	300	6	0.45	0.22	0.49

*Dosing, S: single dose, M: multiple dose, **Concentration $\mu\text{g/ml}$

与群(n=7)でそれぞれ1.49 μ g/ml, 0.28 μ g/ml, 0.19, 300mg投与群(n=3)で1.80 μ g/ml, 0.34 μ g/ml, 0.19であり両群間の移行率に差を認めなかった。また, 150mg連続投与群(n=2)の3時間目, ならびに300mg単回投与群(n=3)の6時間目の髄液/血清比はそれぞれ, 0.41, 0.51であった。

3. 臨床的検討

TMFXを投与した尿路感染症患者52例のうち, AUC, 複雑性UTIを除く尿道炎3例, 急性精巣上体炎8例の臨床経過をTable 3-1, 3-2に示した。

主治医判定による本剤の疾患別有効率は, AUC 92.9%, CCC 72.7%, CCP 60.0%, 尿道炎100%,

Table 3-1. Clinical summary of urethritis patients treated with temafloxacin

Patient No.	Age (yr)	Diagnosis	Treatment			Day of observation	Symptoms	Urethral discharge	WBC		<i>N. gonorrhoeae</i>		<i>C. trachomatis</i> (chlamydiazyme)	Evaluation		Side effects
			dose (mg \times /day)	route	duration (days)				smear	VB ₁	gram-stain	culture		UTI	Doctor	
42	28	GU	150 \times 2	p.o.	14	0	++	##	+	+	+		-	/	moderate	(-)
						3	+	+	+	+	-		moderate			
						7	-	+	+	+	-		moderate			
43	35	GU + CU	150 \times 2	p.o.	36	0	##	##	+	+	+	+	+	/	excellent	(-)
						3	+	++	+	+	-	-				
						7	+	+	+	+	-					
						14	-	-	-	0	-		excellent			
44	18	GU	150 \times 2	p.o.	3	0	++	##	+	+	+	+	-	/	excellent	(-)
						3	+	-	-	-	-	-	excellent			

GU: gonococcal urethritis CU: chlamydial urethritis

Table 3-2. Clinical summary of UTI cases treated with temafloxacin

Case No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms [before/after]		Pyuria (before/after)	Bacteriuria (before/after)			Doctor's evaluation	Side effects
				dose (mg \times times)	duration (day)	pain	fever		species	count (CFU/ml)	MIC (μ g/ml) 10 ⁶ CFU/ml		
45	37	M	acute epididymitis	300 \times 2	7	+	+	\pm	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	ND	moderate	(-)
46	72	M	acute epididymitis	150 \times 2	14	++	-	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	6.25	moderate	(-)
47	37	M	acute epididymitis	150 \times 2	7	++	++	++	-	-	-	moderate	(-)
48	31	M	acute epididymitis	150 \times 2	14	++	+	##	<i>C. trachomatis</i>	-	ND	moderate	(-)
49	62	M	acute epididymitis	300 \times 2	7	++	##	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	ND	excellent	(-)
50	73	M	acute epididymitis	150 \times 2	7	++	+	+	CNS	10 ²	ND	moderate	(-)
51	37	M	acute epididymitis	150 \times 2	7	++	++	++	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	0.10	excellent	(-)
52	69	M	acute epididymitis	150 \times 2	7	++	++	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	ND	excellent	(-)

CNS: coagulase-negative staphylococci ND: not done

急性精巣上体炎100%であった(Table 4)。

UTI薬効評価基準に合致したAUC 8例に対する総合臨床効果は、著効5例、有効3例で有効率100%であり、細菌学的には分離された*E. coli* 4株、CNS 3株、*K. pneumoniae* 1株、計8株中CNS 1株を除く7株(87.5%)が本剤の投与後消失した。UTI薬効評価基準に合致した複雑性UTI 22例に対しては膿尿に対する効果が消失40.9%、減少27.3%、不変31.8%、細菌尿に対する効果が消失72.7%、菌交代9.1%、不変18.2%であり、総合臨床効果は著効36.4%、有効45.4%、無効18.2%であった(Table 5)。疾患病態群別の検討では単独菌感染群21例(第3群4例、第4群17例)で80%、複数菌感染群1例で100%の有効率であった。細菌学的には本剤の投与により24株中20株(83.3%)が消失し*S. epidermidis*、CNS各3株、*S. aureus*、*E. faecalis*各1株、計8株が投与後出現菌として分離された(Table 6)。分離株に対するTMFXのMICと細菌消失率の検討では、6.25 μ g/ml以下の19株は全株消失したが、12.5 μ g/ml以上株は5株中1株が消失したのみであった。

尿道炎3例中2例が淋菌性、1例が淋菌とクラミジアの混合感染であったがいずれの微生物も本剤の投与により消失した。

急性精巣上体炎8例に対しても主治医判定で100%の有効率が得られた。

本剤を投与した52例に自他覚的副作用は認められず、血液検査を実施した30例においても本剤との関連が疑われる検査値の異常変動は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

強い抗菌力、幅広い抗菌スペクトル、良好な組織移行性を持ついわゆるニューキノロン系抗菌薬は、現在では細菌感染症の治療薬として欠かせない薬剤の一つであるが、さらにグラム陽性菌に対する抗菌力の増強、吸収性の改善、持続性の増強などを目標に新しい薬剤の開発が行われている。TMFXも既存の同系薬剤に比べ、幾つかの特徴を持つ薬剤である。

今回の抗菌力の検討では、TMFXのグラム陽性菌に対する抗菌力は対照薬としたTFLXと同等、OFLXと同等以上であり、グラム陰性菌に対してはTFLX、

Table 4. Clinical effect of temafloxacin

Diagnosis	Patient total	Excellent	Moderate	Fair	Poor	Efficacy rate
AUC	14	7	6		1	92.9%
CCC	22	13	3	1	5	72.7%
CCP	5	1	2		2	3/5
Acute epididymitis	8	3	5			8/8
Urethritis	3	2	1			3/3
Total	52	26	17	1	8	82.7%

AUC: acute uncomplicated cystitis CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis

Table 5. Overall clinical efficacy of temafloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	8	5	3	
Decreased					
Replaced	1	1			2 (9.1%)
Unchanged				4	4 (18.2%)
Effect on pyuria		9 (40.9%)	6 (27.3%)	7 (31.8%)	patient total 22
	Excellent	8 (36.4%)		overall efficacy rate 18/22 (81.8%)	
	Moderate	10 (45.4%)			
	Poor (including failure)	4 (18.2%)			

Table 6. Bacteriological response to temafloxacin in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>S. aureus</i>				1
<i>S. epidermidis</i>				3
CNS				3
<i>E. faecalis</i>	2	1/2	1	1
<i>E. coli</i>	12	12/12		
<i>C. freundii</i>	2	1/2	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1/1		
<i>E. cloacae</i>	3	3/3		
<i>E. aerogenes</i>	1	1/1		
<i>S. marcescens</i>	1	0/1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1/2	1	
Total	24	20 (83.3%)	4	8

CNS: coagulase-negative staphylococci

OFLXとはほぼ同等の抗菌力を示した。しかしながら、*P. aeruginosa*と*S. marcescens*では、いずれの薬剤に対しても25 μ g/ml以上のMICを示す株がそれぞれ30%、50%認められており、耐性菌の増加を防止するため、これらの菌種が出現しやすいカテーテル留置例に対する抗菌剤の使用にあたっては、その適応や投与方法に十分な配慮が必要である。

一般に、ニューキノロン系抗菌薬は組織移行性に優れ、GABAのreceptorへの結合阻害作用を有するため、他系統の抗菌薬に比較すると中枢神経系の副作用の発現頻度が高い傾向にある^{4,9)}。TMFXは吸収性が高く、持続性のある薬剤である¹⁾が、今回の検討では、150mgまたは300mg単回投与3時間目の髄液移行率はいずれも19%であり、過去に検討した同系薬剤の中では、OFLX、FLRXとともに移行のよい薬剤と考えられた。今回の臨床的検討症例においては副作用の発現は認められなかったが、全国集計では2458例中13例(0.53%)に神経症状が認められていること¹⁾、ならびに今回の検討でも、150mg連続投与例における3時間目ならびに300mg単回投与例の6時間目の移行率はそれぞれ41%、51%と、単回投与3時間目よりも高い移行率を示したことから、消炎鎮痛薬との併用時、腎機能低下症例における投与時には神経症状の出現にも注意を払う必要がある。

今回の臨床的検討ではUTI薬効評価基準に合致したAUC 8例、複雑性UTI 22例、尿道炎3例に対する有効

率は100%、81.9%、100%と満足できる成績であった。本剤の体内動態の検討成績、ならびに今回の臨床的検討から、AUCには1回100mg、1日1~2回、カテーテル留置例やニューキノロン剤に耐性株の多い*P. aeruginosa*や*S. marcescens*の分離症例を除く複雑性UTIには1回150mg~300mg、1日2回の投与で十分な臨床効果が期待できると思われる。また、その強い抗菌力と良好な組織移行性から、今回の検討した尿道炎や精巣上体炎のみならず、前立腺炎に対しても十分な効果が期待できる薬剤と思われる。

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) 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
- 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) 川原和也: ニューキノロン剤の髄液中移行に関する研究. *Chemotherapy* 38: 461~476, 1990
- 5) 堀 誠治, 嶋田基五郎: 新キノロン剤の副作用とその対策/新キノロン剤の臨床. 上田 泰(編著), pp.167~174, ライフ・サイエンス, 東京, 1988

In vitro activity, penetration to the cerebrospinal fluid and clinical evaluation of temafloracin in urinary tract infections

Toshihiro Goto, Yasuhiko Obama, Daishi Yamauchi and Yoshitada Ohi
Department of Urology (Director: Prof. Y. Ohi), Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Kazuya Kawahara and Shinichi Eta
Division of Urology, Kagoshima Prefectural Ohsima Hospital

Tomoaki Odachi and Shinichi Nagata
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Shinichi Makinose
Division of Urology, National Hospital Ibusuki

Takeshi Shimada
Division of Urology, National Hospital Miyakonjojo

Takashi Kawabata
Division of Urology, Imakiire Hospital

The *in vitro* activity of temafloracin (TMFX) against 30 strains of 11 species isolated from patients with urinary tract infections (UTI) was measured by the agar dilution method with an inoculum size of 10^6 CFU/ml. The drug showed activity comparable with that of tosufloxacin and comparable with or superior to that of ofloxacin against most of the strains tested.

The mean ratio of cerebrospinal fluid level to serum level 3 hours after a single 150 mg or 300 mg oral dose was 0.19.

The clinical efficacy rates of the drug against 8 cases of acute simple cystitis, 22 cases of chronic complicated UTI, and 3 cases of gonococcal and/or chlamydial urethritis as judged by the criteria proposed by the Japanese UTI Committee were 100%, 82% and 100%, respectively. Neither adverse reactions nor abnormal changes in laboratory findings caused by the drug were observed.