

産婦人科領域におけるtemafloxacinの基礎的・臨床的検討

長 南薫・木村武彦・清水 篤・市川敬二・荒木日出之助
昭和大学藤が丘病院産婦人科*

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

小林寅吉

三菱油化ビーシーエル

新しいキノロン系合成抗菌剤temafloxacin(TMFX)について、産婦人科領域で抗菌力、組織移行性の基礎的検討と産婦人科領域感染症に対する臨床効果、副作用等を検討し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株(グラム陽性球菌5菌種120株，グラム陰性桿菌6菌種170株，嫌気性菌2菌種60株)計350株に対するMIC分布を測定し，norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, enoxacinと比較した。そのMIC₅₀は0.1～1.56μg/ml，MIC₉₀は0.1～50μg/mlに分布した。

2. 組織移行性：本剤300mg経口投与後2～10時間45分にわたる合計27例の骨盤内組織内濃度を測定し，子宮動脈血清中に0.2～4.48μg/ml，組織中に0.8～8.6μg/mlが認められ，長時間持続した。

3. 臨床試験：子宮内感染14例，子宮内膜炎兼付属器炎1例，子宮付属器炎3例，バルトリン腺膿瘍5例，クラミジア頸管炎4例，乳腺炎4例，腹壁膿瘍1例，計32例に対し，本剤1日300mg～600mg，3～14日間投与し30例(93.8%)に臨床効果を認めた。

また，32例中23例から細菌が検出され，全例が消失し，副作用もなかった。

4. 以上の諸成績から産婦人科感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

Key words : temafloxacin, 産婦人科感染症, 抗菌力, 女性性器組織内濃度

Temafloxacin(TMFX)はアボット社において開発されたアリルフロロキノロン系誘導体である。化学的にはキノロン環の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新しい合成抗菌剤である^{1, 2)}。

本剤は広域な抗菌スペクトルを有し，グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては既存薬剤より強く，グラム陰性菌に対しては既存薬剤と同程度の抗菌力を有する。また，経口投与により高い血中濃度と持続性を有し，かつ，組織移行性も良好とされている²⁾。

マウスの実験的感染症に対しても既存薬剤より優れている^{1, 2)}。

我々は，本剤の産婦人科領域での基礎的，臨床的研

究を行い，以下の結果を得たので報告する。

I. 試験管内抗菌力

1. 方法

TMFXの試験管内抗菌力は，産婦人科感染症由来(1990年分離)の臨床分離保存株13菌種350株について，日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度(MIC)を norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), enoxacin(ENX)を比較薬剤として検討した。

2. 成績 (Table 1)

Staphylococcus aureus 30株に対するTMFXの抗菌力は5剤中最も優れ，そのMIC₅₀は0.1μg/ml，MIC₉₀は0.2μg/mlであった。

*〒227 横浜市緑区藤が丘1丁目30

Table 1. MIC₅₀ and MIC₉₀ of temafloxacin and related agents against clinical isolates (10⁶ cell/ml)

Organisms	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (30 strains)	temafloxacin	0.05 - 6.25	0.1	0.2
	norfloxacin	0.2 - > 100	0.39	0.78
	ofloxacin	0.1 - 25	0.2	0.39
	ciprofloxacin	0.1 - 100	0.2	0.39
	enoxacin	0.78 - 100	0.78	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (30 strains)	temafloxacin	0.1 - 100	0.1	3.13
	norfloxacin	0.2 - > 100	0.39	6.25
	ofloxacin	0.2 - > 100	0.2	3.13
	ciprofloxacin	0.1 - 50	0.1	6.25
	enoxacin	0.39 - 50	0.78	12.5
<i>Enterococcus faecalis</i> (20 strains)	temafloxacin	0.78 - 50	0.78	1.56
	norfloxacin	3.13 - 50	3.13	12.5
	ofloxacin	1.56 - 50	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78 - 25	0.78	3.13
	enoxacin	3.13 - 25	6.25	12.5
<i>Enterococcus faecium</i> (20 strains)	temafloxacin	0.2 - 6.25	0.78	3.13
	norfloxacin	0.39 - 50	3.13	6.25
	ofloxacin	0.39 - 6.25	1.56	6.25
	ciprofloxacin	0.2 - 6.25	0.78	3.13
	enoxacin	1.56 - 50	6.25	12.5
<i>Enterococcus avium</i> (20 strains)	temafloxacin	0.39 - 50	1.56	50
	norfloxacin	0.78 - > 100	3.13	12.5
	ofloxacin	0.78 - 100	3.13	25
	ciprofloxacin	0.39 - 100	0.78	6.25
	enoxacin	3.13 - 100	6.25	25
<i>Escherichia coli</i> (30 strains)	temafloxacin	$\leq 0.025 - 0.78$	0.1	0.1
	norfloxacin	$\leq 0.025 - 0.2$	0.05	0.05
	ofloxacin	$\leq 0.025 - 0.39$	0.05	0.1
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 - 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
	enoxacin	0.05 - 0.39	0.2	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30 strains)	temafloxacin	0.1 - 1.56	0.1	0.39
	norfloxacin	0.1 - 3.13	0.1	0.78
	ofloxacin	0.05 - 0.78	0.1	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 - 0.39$	≤ 0.025	0.2
	enoxacin	0.2 - 3.13	0.39	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> (20 strains)	temafloxacin	0.05 - 0.78	0.1	0.78
	norfloxacin	0.05 - 0.2	0.1	0.2
	ofloxacin	0.05 - 0.39	0.1	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 - 0.05$	≤ 0.025	0.05
	enoxacin	0.1 - 0.39	0.2	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> (30 strains)	temafloxacin	0.2 - 0.78	0.39	0.39
	norfloxacin	$\leq 0.025 - 0.2$	≤ 0.025	0.1
	ofloxacin	0.1 - 0.2	0.1	0.2
	ciprofloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	enoxacin	0.2 - 0.39	0.2	0.39
Indole (+) <i>Proteus</i> (30 strains)	temafloxacin	0.05 - 0.78	0.2	0.78
	norfloxacin	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	ofloxacin	0.05 - 0.2	0.1	0.2
	ciprofloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	enoxacin	0.1 - 0.39	0.2	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30 strains)	temafloxacin	0.2 - 100	1.56	25
	norfloxacin	0.39 - 100	1.56	25
	ofloxacin	0.78 - > 100	3.13	25
	ciprofloxacin	0.1 - 50	0.39	6.25
	enoxacin	0.39 - > 100	1.56	12.5
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30 strains)	temafloxacin	0.05 - 6.25	0.39	3.13
	norfloxacin	0.39 - 25	3.13	6.25
	ofloxacin	0.1 - 25	0.78	12.5
	ciprofloxacin	0.1 - 6.25	0.39	3.13
	enoxacin	0.2 - 12.5	1.56	6.25
<i>Bacteroides</i> spp. (30 strains)	temafloxacin	0.1 - 12.5	0.78	6.25
	norfloxacin	0.1 - > 100	25	50
	ofloxacin	0.2 - 100	1.56	6.25
	ciprofloxacin	0.1 - 100	1.56	6.25
	enoxacin	1.56 - 50	6.25	50

Staphylococcus epidermidis 30株についても本剤の抗菌力は5剤中最も優れ、そのMIC₅₀は0.1 μ g/ml、MIC₉₀は3.13 μ g/mlであった。

Enterococcus faecalis 20株に対しては本剤の感受性は最も優れ、そのMIC₅₀は0.78 μ g/ml、MIC₉₀は1.56 μ g/mlであった。

Enterococcus faecium 20株に対しては本剤のMIC₅₀は0.78 μ g/ml、MIC₉₀は3.13 μ g/mlで、他剤との比較ではTMFX \equiv CPFX>OFLX>NFLX>ENXの順であった。

Enterococcus avium 20株に対する本剤のMIC₅₀は1.56 μ g/ml、MIC₉₀は50 μ g/mlで、他剤との比較ではCPFX>TMFX>OFLX>NFLX>ENXの順であった。

Escherichia coli 30株については本剤はMIC₅₀、MIC₉₀とも0.1 μ g/mlで、他剤との比較ではCPFX>NFLX \equiv OFLX>TMFX>ENXの順であった。

Klebsiella pneumoniae 30株に対する本剤のMIC₅₀は0.1 μ g/ml、MIC₉₀は0.39 μ g/mlで、他剤との比較ではCPFX>OFLX=TMFX>NFLX>ENXの順であった。

Citrobacter freundii 20株に対しては本剤のMIC₅₀は0.1 μ g/ml、MIC₉₀は0.78 μ g/mlで、他剤との比較ではCPFX>NFLX>OFLX>TMFX>ENXの順であった。

Proteus mirabilis 30株については本剤はMIC₅₀、MIC₉₀とも0.39 μ g/mlで、他剤との比較ではCPFX>NFLX>OFLX>ENX>TMFXの順であった。

Indol(+) *Proteus* 30株に対しては本剤のMIC₅₀は0.2 μ g/ml、MIC₉₀は0.78 μ g/mlで、5剤の比較ではCPFX>NFLX>OFLX>ENX>TMFXの順であった。

Pseudomonas aeruginosa 30株に対しては本剤のMIC₅₀は1.56 μ g/mlで、MIC₉₀は25 μ g/mlで、5剤の比較ではCPFXが最も優れ、他の4剤は殆ど同程度であった。

Peptostreptococcus spp.30株については本剤のMIC₅₀は0.39 μ g/ml、MIC₉₀は3.13 μ g/mlで、他剤との比較ではTMFX>CPFX>OFLX>ENX>NFLXの順であった。

Bacteroides spp.30株に対する本剤のMIC₅₀は、0.78 μ g/ml、MIC₉₀は6.25 μ g/mlで、5剤中最も感受性が優れ、TMFX>OFLX \equiv CPFX>ENX>NFLXの順であった。

II. 骨盤内性器組織内濃度

1. 方法

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織移行を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘手術施行患者26例に同意を得て術前TMFX 300mgを経口投与して、一定時間後に臓器を摘出した。採取時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時とし、同時に子宮動脈、肘静脈から採

血して血清中濃度を測定した。臓器は摘出後、各部位を分離採取し、滅菌生理的食塩水で表面の血液を洗浄し、-20℃に凍結保存した。測定時、秤量後1/15Mのリン酸緩衝液を加え、ホモジナイザーで組織乳剤となし、遠心上清を測定した。TMFXの濃度測定法は、*E. coli* kp株を検定菌とするBioassay(disk法)および高津液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。

2. 成績(Table 2, Fig. 1, 2)

血清および組織内濃度の成績をTable 2に示した。本剤300mg経口投与後2時間から10時間45分にわたる27例について測定した。血清中濃度は子宮動脈血と肘静脈血とでは略一致し、0.2~4.48 μ g/mlが認められ、ピーク値は3.5時間の6.25~4.6 μ g/mlであり、10時間45分で2.3~4.6 μ g/mlが検出され、持続の長いことが示された。

III. 臨床成績

1. 対象および方法

平成2年7月より3年3月までの間に昭和大学藤が丘病院産婦人科関連施設に来院し同意を得た産婦人科領域感染症32例に使用した。その内訳は、子宮内感染症14例、子宮内膜炎兼付属器炎1例、子宮付属器炎3例、バルトリン腺膿瘍5例、クラミジア頸管炎4例、乳腺炎4例、腹壁膿瘍1例、計32例である。投与方法は1日300~600mg、1日2回食後投与とし、他の抗菌剤は併用しなかった。

2. 効果判定基準

効果は起炎菌の消長、自他覚症状、検査成績等から総合的に判定し、3日以内に菌の消失および症状、検査所見が著明に改善された場合を著効とし、諸症状の改善にそれ以上の日数を要したものを有効、自他覚症状の改善の明らかでないものを無効とした。細菌学的効果は、陰性化(消失)、一部消失および減少、菌交代、不変、不明の5段階で判定した。副作用は投与後の自他覚症状、検査成績によって判定した。

3. 疾患別臨床効果 (Table 3-1~3-3)

子宮内膜炎は13例あり、基礎疾患のないものが5例、自然流産が1例、人工流産後が7例である。人工流産例では3例に前投薬(bacampicillin)が1日1g、3~4日間投与されている。このうち治療前に細菌が検出されなかった症例が4例ある。これらの症例に対し、本剤を3~11日間投与し全例有効であった。産褥子宮内感染の症例(No. 14)は産褥第22日に発症した例で、発熱、下腹痛、子宮体圧痛、白血球増多、CRP増強、赤沈亢進等が認められたが本剤7日間投与で有効であった。No. 15~17の症例は卵管炎の症例でいずれも発熱、下腹痛、付属器および子宮圧痛の他、白血球増多、赤

Table 2. Serum and tissue concentrations of temafloxacin after a single oral 300 mg dose

Case no.	Age (yr)	Sampling time	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)							
			peripheral vein blood	uterine artery blood	oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	44	2 h	2.03 (2.48)	2.18 (2.44)	3.05 (2.4)	2.15 (NT)	3.55 (3.7)	3.20 (2.8)	2.35 (NT)	1.75 (1.6)
2	43	2 h	0.21 (0.14)	0.20 (0.16)			<0.80 (0.3)	<0.80 (0.3)	<0.80 (0.2)	<0.80 (0.2)
3	43	2 h	1.16 (1.20)	3.30 (3.99)			7.60 (5.6)	7.20 (5.0)	3.90 (3.1)	5.00 (3.5)
4	41	2 h	3.02 (3.53)	3.26 (3.88)			8.00 (5.5)	9.55 (5.4)	5.70 (3.8)	5.05 (3.2)
5	41	2 h	3.43 (3.91)	3.32 (3.50)			6.65 (4.7)	5.30 (3.8)	7.65 (4.5)	4.80 (4.5)
6	45	2 h	0.40 (0.33)	0.39 (0.34)	0.90 (0.5)	0.95 (NT)	0.85 (NT)	1.05 (0.4)	<0.80 (0.5)	0.85
7	48	2 h	2.68 (2.83)	2.56 (2.97)			6.70 (4.4)	6.40 (3.9)	5.70 (3.3)	5.05 (3.0)
8	41	2 h	2.61 (3.11)	2.97 (3.21)	4.80 (3.1)	6.65 (4.6)	5.05 (NT)	6.25 (4.2)	4.50 (3.3)	3.95 (2.6)
9	43	2 h	0.53 (0.68)	0.61 (0.72)	1.15 (0.9)	0.95 (0.8)	1.15 (NT)	1.10 (0.9)	0.95 (NT)	0.90 (0.7)
10	49	2 h 25 min	0.59 (0.74)	0.64 (0.72)				1.00 (1.0)	<0.80 (0.5)	0.85 (0.7)
11	44	2 h 37 min	2.39 (2.81)	2.76 (2.92)	5.05 (3.7)		6.20 (4.9)	5.90 (4.8)	6.15 (4.0)	5.20 (3.3)
12	33	2 h 40 min	0.20 (0.17)	0.27 (0.28)				<0.80 (0.4)	<0.80 (0.4)	<0.80 (0.4)
13	47	2 h 50 min	2.00 (2.40)	2.46 (2.33)	3.05 (2.6)		4.90 (3.7)	4.70 (3.4)	4.40 (3.0)	3.95 (2.6)
14	42	3 h 9 min	2.45 (2.64)	2.72 (2.59)	3.70 (3.1)		5.55 (5.2)	5.25 (4.9)	3.15 (2.8)	2.70 (2.5)
15	42	3 h 20 min	1.31 (1.47)	1.21 (1.46)			3.85 (2.7)	3.20 (2.4)	2.60 (2.1)	2.55 (1.9)
16	45	3 h 30 min	4.08 (3.46)	4.48 (3.65)	8.45 (4.6)	9.85 (6.0)	7.90 (5.2)	8.60 (5.4)	6.90 (4.2)	6.25 (4.0)
17	41	3 h 34 min	2.63 (3.18)	3.05 (1.52)	5.50 (4.8)	7.00 (6.2)	6.70 (6.5)	6.40 (6.0)	5.70 (2.8)	5.05 (3.1)
18	48	3 h 57 min	2.68 (2.75)	2.79 (2.85)	5.10 (4.2)		5.85 (5.3)	6.75 (4.7)	4.25 (3.6)	4.75 (3.6)
19	47	4 h 8 min	2.23 (2.50)	1.93 (2.51)	5.05 (4.0)	5.00 (5.1)	4.50 (4.3)	4.10 (4.2)	3.20 (2.7)	2.15 (2.2)
20	38	4 h 29 min	2.23 (2.50)	2.30 (2.79)	2.15 (2.3)		4.60 (4.7)	4.10 (4.7)	3.35 (2.8)	3.00 (3.1)
21	66	4 h 30 min	2.17 (3.18)	2.13 (3.27)	6.25 (5.4)	5.90 (4.7)	4.65 (2.4)	5.40 (4.3)	4.75 (3.9)	5.30 (3.6)
22	40	4 h 30 min	1.85 (1.76)	1.51 (1.7)			3.45 (2.9)	3.90 (2.8)	3.55 (2.1)	2.75 (2.2)
23	37	4 h 35 min	1.20 (1.32)	1.16 (1.31)			4.35 (2.6)	2.55 (2.0)	2.80 (1.8)	2.65 (1.7)
24	34	4 h 49 min	2.05 (2.18)	1.95 (2.12)			4.50 (3.6)	4.40 (3.1)	4.10 (2.6)	3.70 (2.9)
25	43	5 h 20 min	3.95 (4.05)	3.70 (3.50)			6.40 (7.3)	6.05 (6.6)	4.95 (4.8)	3.95 (3.9)
26	45	10 h 45 min	1.56 (1.64)	1.66 (1.72)	3.60 (2.2)	2.30 (1.7)	3.90 (2.9)	4.60 (2.9)	2.50 (2.0)	2.90 (2.5)

NT: Not tested

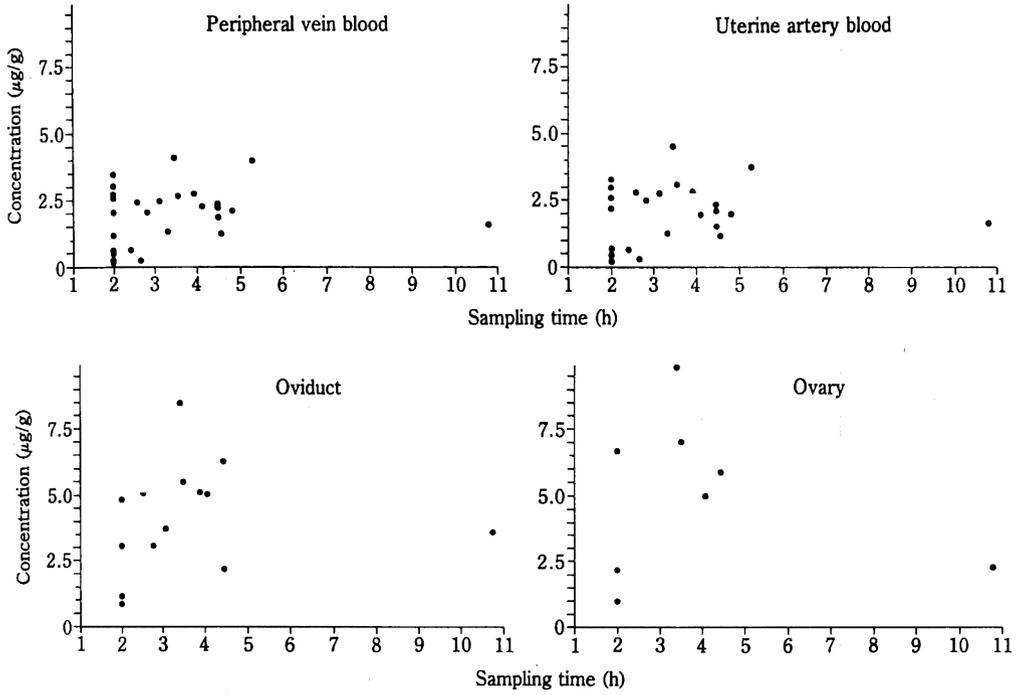


Fig. 1. Serum and tissue concentrations of temafloxacin after a single 300 mg oral dose.

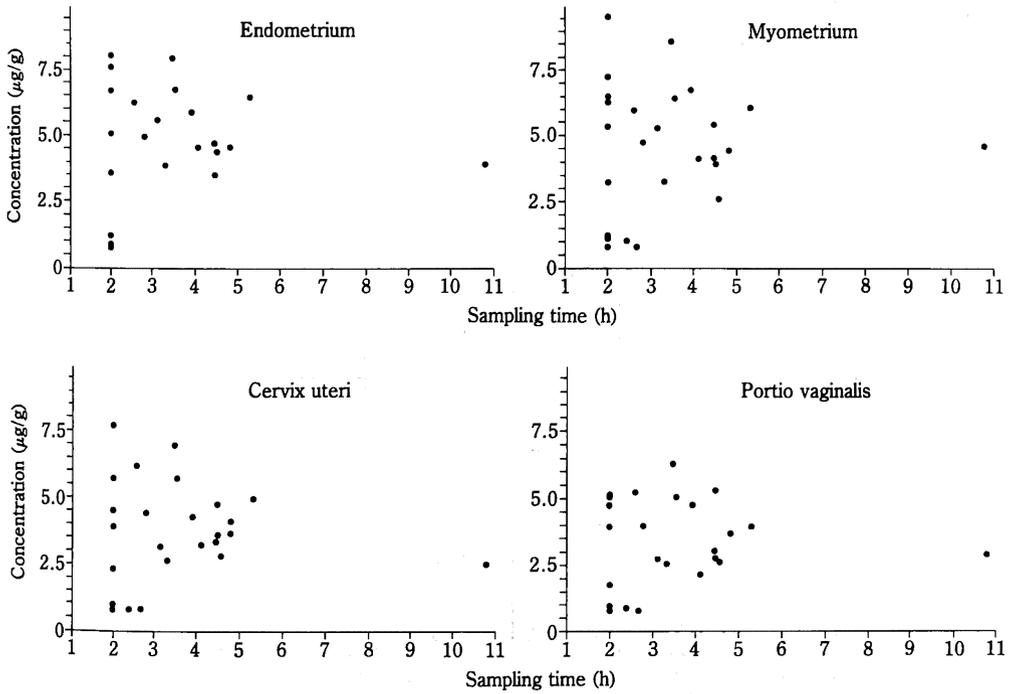


Fig. 2. Tissue concentrations of temafloxacin after a single 300 mg oral dose.

Table 3-1. Clinical results of temafloxacin therapy

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Isolated organisms before (-) after (-)	Examined material	Clinical findings (before → after)						Dose (mg × times/day × days)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	
						fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm)	L-abd pain	tenderness					oppressive pain
1	26	48	Endometritis	(-) (-)	uterine content	37.4 ↓ 36.3	9100 ↓ 6000	0.3 ↓ 0.2	13 ↓ 10	+ ↓ -	+ ↓ -	+ ↓ -	150 × 2 × 7	good	not clear	-
2	39	45	Endometritis	(-) (-)	uterine content	37.2 ↓ 36.4	8000 ↓ 6700	<0.2 ↓ <0.2	6 ↓ 5	+ ↓ -	+ ↓ -	++ ↓ -	150 × 2 × 7	good	not clear	-
3	29	48	Endometritis	(-) (-)	uterine content	37.1 ↓ 36.3	7600 ↓ ↓	2.3 ↓ <0.2	20 ↓ 18	+ ↓ +	+ ↓ +	+ ↓ +	150 × 2 × 11	good	not clear	-
4	50		Endometritis Myoma	(-) (-)	uterine content	37.5 ↓ 36.5	9900 ↓ 7900	0.4 ↓ 0.5	22 ↓ 28	+ ↓ -	+ ↓ -	+ ↓ -	150 × 2 × 10	good	not clear	-
5	29	55.4	Endometritis	(-) (-)	uterine content	37.2 ↓ 36.4	8880 ↓ 7490	2.0 ↓ 0.1	15 ↓ 5	++ ↓ ↓	++ ↓ ↓	++ ↓ -	150 × 2 × 12	good	not clear	-
6	23	50	Endometritis Interrupted pregnancy	<i>P. anaerobius</i> (-)	uterine content	37.8 ↓ 36.5	9600 ↓ 4700	+ ↓ -	25 ↓ 27	+ ↓ -	# ↓ -	++ ↓ -	300 × 2 × 3	good	eradicated	-
7	21	49	Endometritis	<i>E. coli</i> <i>B. biviaus</i> (-)	uterine content	37.9 ↓ 36.5	18300 ↓ 7600	+ ↓ -	18 ↓ 12	+ ↓ -	+ ↓ -	++ ↓ -	150 × 2 × 7	good	eradicated	-
8	31	50	Endometritis	<i>S. epidermidis</i> (-)	uterine content	37.8 ↓ 36.4	9000 ↓ 6200	+ ↓ ↓	20 ↓ 12	+ ↓ -	+ ↓ -	++ ↓ -	150 × 2 × 7	good	eradicated	-
9	30	69	Endometritis	<i>E. faecalis</i> (-)	uterine content	37.7 ↓ 36.4	9500 ↓ 7200	+ ↓ ↓	8 ↓ 16	+ ↓ -	++ ↓ ↓	++ ↓ -	300 × 2 × 3	good	eradicated	-
10	20	60	Endometritis	<i>S. epidermidis</i> (-)	uterine content	37.9 ↓ 36.4	9600 ↓ 7200	± ↓ ↓	28 ↓ 21	+ ↓ ↓	++ ↓ ↓	+ ↓ -	300 × 2 × 3	good	eradicated	-
11	24	46	Endometritis	CNS (-)	uterine content	38.0 ↓ 36.4	15600 ↓ 5800	3+ ↓ ↓	15 ↓ 17	++ ↓ -	+ ↓ ↓	++ ↓ -	150 × 2 × 7	good	eradicated	-
12	25	50.0	Endometritis	<i>B. biviaus</i> (-)	uterine content	38.2 ↓ 36.4	9600 ↓ 6700	1+ ↓ -	24 ↓ 12	++ ↓ -	++ ↓ -	# ↓ -	300 × 2 × 6	good	eradicated	-
13	38	53	Endometritis	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (-)	uterine content	37.3 ↓ 36.6	6800 ↓ 7000	<0.2 ↓ 0.2	↓ ↓ 11	+ ↓ -	+ ↓ -	++ ↓ +	150 × 2 × 8	good	eradicated	-
14	28	53	Intrauterine infection	<i>S. aureus</i> <i>P. asaccharolyticus</i> (-)	uterine content	37.9 ↓ 36.5	9200 ↓ 6900	1+ ↓ -	40 ↓ 18	+ ↓ -	+ ↓ -	++ ↓ -	300 × 2 × 7	good	eradicated	-

Fever (c), L-abd pain: lower abdominal pain CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 3-2. Clinical results of terafloxacin therapy

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Isolated organisms (before/after)	Examined material	Clinical findings (before→after)						Dose (mg × times/day × days)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	
						fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm)	L-abd pain	tenderness					oppressive pain
15	32	53	Salpingitis	<u><i>E. faecalis</i></u> (-)	cervical secretion	37.7	9400	5.5		++	+	++	300 × 2 × 5 150 × 2 × 3	good	eradicated	-
						↓ 36.9	↓ 2900	↓ 1.0	↓ 21	↓ ↓	↓ -	↓ -				
16	36	53	Salpingitis	(-) (-)	cervical secretion	37.0	10600	0.3	8	+	+	++	150 × 2 × 7	good	not clear	-
						↓ 36.9	↓ 6200	↓ <0.2	↓ 17	↓ +	↓ +	↓ -				
17	34	50	Salpingitis (anemia)	(-) (-)	cervical secretion	37.6	10500	0.6	18	+	+	++	150 × 2 × 7	good	not clear	-
						↓ 36.5	↓ 5400	↓ <0.2	↓ 8	↓ -	↓ -	↓ -				
18	43	50	Endometritis + Salpingitis (myoma)	(-) (-)		37.0	5300	<0.2	12	+	+	+	300 × 2 × 5 150 × 2 × 3	good	not clear	-
						↓ 36.4	↓ 4500	↓ <0.2	↓	↓	↓	↓				
19	30	55	Bartholin's abscess	<u>CNS</u> (-)	pus	37.2	14100	+	15	swell.		redness	150 × 2 × 4	good	eradicated	-
						↓ 36.6	↓ 6700	↓ -	↓ 11	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓				
20	43	55	Bartholin's abscess	<u><i>E. coli</i></u> (-)	pus	37.6	14200	+	17	swell.		redness	150 × 2 × 6	good	eradicated	-
						↓ 36.4	↓ 5700	↓ -	↓ 15	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓				
21	42	58	Bartholin's abscess	<u><i>B. vibrius</i></u> (-)	pus	36.2	9800	-	21	swell.		redness	150 × 2 × 8	poor	eradicated	-
						↓ 36.0	↓ 12900	↓ 0.8	↓ 42	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓				
22	53	45	Bartholin's abscess	(-) (-)	pus	37.2	7500	5.8	56	swell.		redness	150 × 2 × 4 300 × 2 × 5	good	not clear	-
						↓ 36.5	↓ 4500	↓ 0.6	↓ 51	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓				
23	54	56	Bartholin's abscess	<u><i>H. influenzae</i></u> (-)	pus	37.6	8100	42	+	swell.		redness	150 × 2 × 4	good	eradicated	-
						↓ 36.5	↓ 5900	↓ 23	↓ -	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓				
24	31	44.5	Cervicitis	<u><i>Chlamydia</i></u> (-)	cervical secretion		5720	0.1	5			redness	150 × 2 × 14	good	eradicated	-
							↓ 5120	↓ 0.1	↓ 5			↓ ↓				
25	20	48	Cervicitis	<u><i>Chlamydia</i></u> (-)	cervical secretion	36.9	7300		12			redness	150 × 2 × 11	good	eradicated	-
						↓ 36.5	↓ 5100	↓	↓ 4			↓ ↓				
26	37	54.8	Cervicitis	<u><i>Chlamydia</i></u> (-)	cervical secretion	35.8	5500	0.1	5			redness	150 × 2 × 14	good	eradicated	-
						↓ 35.8	↓ 4400	↓ 0.1	↓ 10			↓ ↓				

Table 3-3. Clinical results of temafloxacin therapy

Case no.	Age (yr)	BW (kg)	Diagnosis underlying disease	Isolated organisms (before/after)	Examined material	Clinical findings (before→after)						Dose (mg × times/day × days)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	
						fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm)	L-abd pain	tender-ness					oppressive pain
27	39	52.4	Cervicitis	<u>Chlamydia</u> (-)	cervical secretion		5500 ↓ 5100	0.1 ↓ 0.1	5 ↓ 5			redness + ↓ +	150 × 2 × 14	good	eradicated	-
28	25	63	Mastitis	<u>CNS</u> (-)	milk	38.9 ↓ 36.3	23700 ↓ 5900	3+ ↓ 1+	16 ↓ 28		+	redness ↓ + ↓ -	150 × 2 × 4	good	eradicated	-
29	40	55	Mastitis	<u>(-)</u> (-)	pus	38.2 ↓ 36.5	8500 ↓ 5700	+ ↓ -	26 ↓ 15		+	redness + ↓ -	300 × 2 × 3	good	not clear	-
30	31	57	Mastitis	<u>(-)</u> (-)	milk ↓ pus	37.2 ↓ 37.6	9500 ↓ 11300	+ ↓ ++	80 ↓ 40		+	redness + ↓ #	150 × 2 × 3	poor	not clear	-
31	38	63	Mastitis	<u>group D-streptococcus</u> <u>CNS</u> (-)	milk	38.0 ↓ 36.6	12400 ↓ 7400	+ ↓ ↓	11 ↓ 16		+	redness + ↓ -	150 × 2 × 4	excel- lent	eradicated	-
32	80	45	Abdominal abscess	<u>S. aureus</u> (-)	pus	37.4 ↓ 36.3	8000 ↓ 6200	5+ ↓ ↓	22 ↓ 17		+	redness + ↓ -	150 × 2 × 7	good	eradicated	-

沈亢進等が認められ、本剤7～8日間投与で、全例有効の結果であった。No. 18の症例は子宮内膜炎と付属器炎の合併した症例で、発熱、下腹痛の症状を有し本剤8日間投与で有効であった。

バルトリン腺膿瘍5例(No. 19～23)は、いずれも穿刺または切開が併用されているが、No. 21は2回穿刺にもかかわらず増悪して無効と判定された。他の4例は有効であった。

クラミジア頸管炎は4例(No. 24～27)あり、いずれも本剤14日間投与で陰性化し、有効であった。No. 28～31は産褥乳腺炎で、本剤3～4日間が投与されたがNo. 30は症状悪化し、無効であったが、他の3例は有効であった。腹壁膿瘍(No. 32)の1例は本剤7日間投与により有効であった。

以上、Table 4に示す如く、著効1例、有効29例、無効2例で有効率93.8%であった。

4. 疾患別細菌学的効果(Table 5)

Table 5に示すように32例中、細菌学的効果が判定

できたのは21例で、陰性化21例、不明11例の結果で、消失率100%であった。

5. 分離菌別細菌学的効果(Table 6)

投与前に検出された菌はTable 6に示すように11菌種21株で、治療によって、消失21株と全株が消失した。

6. 副作用

Table 3, 7-1, 7-2に示すように、本剤によるアレルギー反応や胃腸障害等の副作用は全例に認めなかった。また、臨床検査値異常化症例もなかった。

以上の臨床成績を総括すると、TMFXは産婦人科領域感染症に対し、臨床効果細菌学的効果が認められ、副作用もなかった。

IV. 考 察

TMFXはアボット社において新しく開発されたアリルフロロキノロン系誘導体である。本剤の抗菌活性の特徴は、グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては既存のキノロン系薬剤より強く、グラム陰性菌に対しては既存薬剤と同程度の抗菌力を有する。また、マウス実

Table 4. Clinical efficacy of terafloxacin by diagnosis

Diagnosis	No. of case	Excellent	Good	Poor	Clinical efficacy (%)
Intrauterine infection	1		1		
Endometritis	13		13		
Endometritis +	1		1		
Salpingitis					
Salpingitis	3		3		
Bartholin's abscess	5		4	1	
Cervicitis	4		4		
Mastitis	4	1	2	1	
Abdominal abscess	1		1		
Total	32	1	29	2	93.8

Table 5. Bacteriological response to terafloxacin by diagnosis

Diagnosis	No. of case	Eradicated	Decreased	Replaced	Not clear	Eradication rate (%)
Intrauterine infection	1	1				
Endometritis	13	8			5	
Endometritis +	1				1	
Salpingitis						
Salpingitis	3	1			2	
Bartholin's abscess	5	4			1	
Cervicitis	4	4				
Mastitis	4	2			2	
Abdominal abscess	1	1				
Total	32	21			11	66

Eradication rate (%) = [(eradicated + replaced)/(total)] × 100

Table 6. Bacteriological response to terafloxacin of isolated organisms

Organisms	No. of case	Eradicated	Replaced	Persisted	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	2	2			
<i>S. epidermidis</i>	2	2			
CNS	4	4			
Group-D-streptococcus	1	1			
<i>E. faecalis</i>	3	3			
<i>E. coli</i>	2	2			
<i>H. influenzae</i>	1	1			
<i>B. bivius</i>	3	3			
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1			
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1			
<i>P. anaerobius</i>	1	1			
Total	21	21			100
<i>C. trachomatis</i>	4	4			

Eradication rate (%) = [(eradicated + replaced)/(total)] × 100 CNS: coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 7-1. Laboratory findings in patients treated with temafloxacin

Case no.	B* A	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eos (%)	PLT (10 ⁴)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	413	12.7	9100	1	19.4	17	11	127	7.6	4.4
	A	388	11.7	6000	4		28	24	123	10.1	3.5
2	B	393	12.4	8000	1	24.5	15	13	59	12.2	0.5
	A	383	12.2	6700	1	22.3	15	11	60	9.5	0.5
3	B	346	10.9	7600		22.1	11	7	111	10.1	0.5
	A						15	7	104	11.7	0.5
4	B	502	12.9	9900		37.3	24	24	118	17.8	0.5
	A	472	12.2	7900	2						
5	B	150	15.2	8880	0.6	20.6					
	A	508	14.8	7490	0.6	26.1	13	9	195	10.0	0.6
6	B	413	13.9	9600	0	24.4	20	10	124	15.0	0.8
	A	404	14.2	4700	0	19.5	23	11	116	16.0	0.9
7	B	520	13.7	18300	0	29.0	20	7	157	10.0	0.9
	A	446	14.1	7600	1	24.3	14	4	140	9.0	1.0
8	B	444	12.0	9000	0	23.6	18	10	174	14.0	0.9
	A	464	12.2	6200	2	24.2	22	12	162	12.0	0.8
9	B	349	14.7	9500	0	24.8	14	6	112	15.0	0.8
	A	443	14.8	7200	0	26.1	16	8	124	14.0	0.8
10	B	456	14.2	9600	0	32.4	16	10	116	12.0	0.9
	A	460	14.8	7200	1	35.2	15	8	104	8.0	0.8
11	B	433	12.4	15600	0	20.5	12	11	112	12.0	0.8
	A	411	12.2	5800	2	22.4	14	14	103	13.0	0.9
12	B	414	13.1	9600	0	24.7	20	7	106	12.0	0.9
	A	401	12.5	6700	1	30.2	18	9	96	11.0	0.8
13	B	450	12.6	6800	0	13.4	18	12	86	12.8	0.5
	A	436	12.4	7000	0	14.7	20	13	78	13.0	0.5
14	B	436	13.0	9200	0	27.5	16	8	178	1.8	1.0
	A	407	12.7	6900	0	27.1	20	11	172	20.0	1.2
15	B	389	12.2	9400		21.6	16	9	84	12.9	0.6
	A										
16	B	442	12.7	16600		30.9	14	11	91	13.4	0.6
	A										

* B: before treatment, A: after treatment

験感染症に対する効果は既存薬剤より優れている¹⁾。

特に、MRSAを含む*S. aureus*, *Enterococcus* spp. 嫌気性菌などに対し良好な抗菌力を示すが、近年の産婦人科領域感染症からは、グラム陽性菌、嫌気性菌等、多くの菌種が検出されており、しかも複数菌がたびたび認められる。

このような観点から、本剤はその抗菌力の特徴上、産婦人科領域感染症に対して細菌学的適応を有し、効

果は期待できるものと考えられる。

抗菌力についての我々の成績は、これまでの諸報告¹⁾とほぼ一致し、検出頻度の高い諸菌種に対するMIC値を他剤と比較すると、グラム陽性菌、嫌気性菌では最も良く、グラム陰性菌ではOFLXと同程度で、この成績から細菌学的効果は相当期待出来るものとみられる。

吸収についてこれまでの報告では、吸収は良好で、

Table 7-2. Laboratory findings in patients treated with temafloracin

Case no.	B* A	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eos (%)	PLT (10 ⁴)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
17	B	387	7.6	6200		37.1	11	3	96	20.0	0.8
	A	392	8.7	5400		31.3	11	10	85	19.1	0.6
18	B	420	13.2	5300	0	22.1	19	15	109	8.3	0.5
	A	440	13.9	4500	3		19	18	110	12.8	0.6
19	B	407	12.7	14100	0		14	12	158	13.0	0.9
	A	412	12.9	6700	2		12	10	162	12.0	0.9
20	B	455	14.0	14200	0	24.7	16	11	112	17.0	0.8
	A	458	13.0	5700	2	24.2	13	10	108	18.0	0.9
21	B	NT**	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
	A										
22	B	377	11.0	7500		26.8	18	12	195	4.5	0.4
	A	353	10.3	4500	3	34.2	20	11	130	18.2	0.6
23	B	444	13.1	8100	0	24.5	12	24	177	16.0	0.8
	A	458	13.3	5900	0	27.7	10	24	165	18.0	0.9
24	B	474	11.1	5720	1.0	36.7					
	A	465	11.0	5130	1.0	30.5	22	18	62	10.0	0.6
25	B	475	15.5	7300	1	27.5	17	2	107	10.0	0.8
	A	437	14.5	5100	2	26.3	13	4	115	9.0	0.8
26	B	392	11.9	5500	4.7	33.0	20	16	88	15.0	0.6
	A	371	12.4	4400	2.7	34.7	18	14	88	16.0	0.7
27	B	422	13.4	5500	6.0	19.8					
	A	432	12.7	5100	1.4	15.4	21	15	83	13.0	1.2
28	B	439	12.7	23700	0	21.6	10	5	112	12.0	0.9
	A	416	11.8	5900	2	25.1	7	2	97	13.0	0.9
29	B	396	12.8	8500	0	28.7	18	5	125	11.0	0.9
	A	405	12.9	5700	2	24.6	15	4	112	13.0	0.9
30	B	491	13.9	9500	0	33.6	12	10	212	15.0	0.9
	A	477	13.4	11300	0	30.0	10	9	194	14.0	0.9
31	B	475	14.7	12400	0	19.0	10	8	198	12.0	1.0
	A	436	13.8	7400	5	21.6	6	7	193	13.0	1.1
32	B	452	13.6	8000	0	23.7	12	9	112	18.0	1.0
	A	478	14.8	6200	1	20.9	15	10	104	19.0	1.0

* B: before treatment, A: after treatment

**NT: not tested

投与後1.3~2.3時間前後で血中濃度はピークに達し、半減期は6.5~7.3時間前後で持続性が長い、子宮、付属器等の骨盤内性器組織移行について我々の行った研究結果からは、多くの検出菌のMIC₉₀値をカバーする濃度が長時間にわたり組織中に存在することを認めたことから、局所における抗菌活性は期待出来るものとみられる。

臨床成績については、産婦人科領域感染症に対して

良好な臨床的、細菌学的効果が得られたが、これは新薬シンボジウムにおける集計成績と同程度であり、抗菌力を始めとする基礎的成績と一致している³⁾。

副作用については、我々の試験では全例で認められなかったが、新薬シンボジウムにおける集計では2.5%の発現頻度と報告されており、他の同系薬剤と同様の注意が必要と考えられる³⁾。

いわゆる外来治療を主とする軽症、中等症の性器感

染症に対する経口抗菌剤の必要性は高く、この観点から本剤はこれまでの諸成績を勘案すると、産婦人科領域における有用性があるものと考察された。

文 献

- 1) Hardy D J, Swanson R N, Hensey D M, Ramer N R, Bower R R, Hanson C W, Chu D T W and Fernandes P B: Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A62254) and two reference fluroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1768~1774, 1987
- 2) TA-167概要: 田辺製薬株式会社, ダイナボット株式会社
- 3) 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

Basic and clinical evaluation of temafloxacin in obstetrics and gynecology

Nankun Cho, Takehiko Kimura, Atsushi Shimizu, Keiji Ichikawa and Hidenosuke Araki

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, Fujigaoka Hospital

1-30 Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama 227, Japan

Kango Fukunaga

Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital

Katsuaki Kunii

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital

Intesu Kobayashi

Chemotherapy Division, Mitsubishi Yuka B. C. L

A newly developed synthetic quinolone derivative antibacterial agent, temafloxacin (TMFX), was investigated for its antibacterial activity, tissue penetration and clinical efficacy against obstetric and gynecologic infections, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity: MICs of TMFX for 350 strains of 13 species of clinical isolates from obstetric and gynecologic infections were determined and compared with those of norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and enoxacin. The MIC₅₀ of TMFX was 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ and its MIC₉₀ was 0.1~50 $\mu\text{g/ml}$.

2. Tissue penetration: Tissue penetration of the drug into intrapelvic genital organ tissues was found to be good, the level in uterine arterial serum being 0.2~4.48 $\mu\text{g/ml}$ and in the tissues being 0.8~8.6 $\mu\text{g/ml}$ after oral administration of 300 mg, and TMFX persisted for a long period.

3. Clinical results: TMFX was given to 32 patients with obstetric and gynecologic infections at a daily dose of 300~600 mg, and a clinical efficacy rate of 93.8% (30/32) and bacteriological response of 100% (21/21) were obtained. No side effects were detected. Based on these findings, we consider TMFX to be a useful antibacterial agent in obstetrics and gynecology.