

尿路感染症に対するtemafloxacinの臨床的検討

大口泰助*・碓井 亞

広島大学医学部泌尿器科*

(主任：碓井 亞教授)

(*現 庄原赤十字病院泌尿器科)

小林勲勇**

双三中央病院泌尿器科

(**現 小林内科泌尿器科医院)

小深田義勝***

厚生連尾道総合病院泌尿器科

(***現 双三中央病院泌尿器科)

新規ニューキノロン系合成抗菌剤であるtemafloxacinを尿路感染症患者31例に投与し、その有用性を検討した。試験薬は原則として1回150～300mgを1日2回、3～14日間食後経口投与した。対象となった疾患は、急性単純性膀胱炎18例、複雑性腎盂腎炎2例、複雑性膀胱炎11例であった。このうちUTI薬効評価基準(第3版)に合致した急性単純性膀胱炎12例の臨床効果は、著効10例、有効2例で、有効率は100%、複雑性尿路感染症10例の臨床効果は著効7例、有効2例、無効1例で、有効率は90%であった。副作用は全例認められず、臨床検査値の異常変動はS-GOTの軽度上昇が1例に認められた。

Key words : temafloxacin, 尿路感染症

Temafloxacin(TMFX)は、田辺製薬株式会社およびダイナボット株式会社の両社にて共同開発されたピリドンカルボン酸の1位にジフルオロフェニル基、6位にフッ素、7位に3-メチルピペラジニル基を有する新規ニューキノロン系合成抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して既存のニューキノロン系抗菌剤に比し同等以上の抗菌力を有し¹⁾、第I相臨床試験において、尿中に未変化体のまま約70%が回収されることが確認され²⁾、また基礎実験にて中枢神経系に及ぼす作用が少ないことが利点としてあげられている³⁾。今回、我々は31例の尿路感染症に本剤を投与しその有用性を検討したので報告する。

対象は、1990年6月から1991年3月までの期間に広島大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連施設で経験した尿路感染症患者で本剤投与の同意がえられた31例である。その内訳は急性単純性膀胱炎18例、複雑性腎盂腎炎2例、複雑性膀胱炎11例であった。年齢は16歳～91歳で、男性9例、女性22例であった。1日

投与量は、1日300mg(分2)が24例、1日400mg(分2)が1例、1日450mg(分3)が1例、1日600mg(分2)が5例であり、投与日数は3日間投与11例、5日間投与9例、7日間投与8例、8～14日間投与3例であった。

臨床効果は、UTI薬効評価基準第3版⁴⁾(UTI基準)に従った。また、試験期間中自覚的副作用の有無を観察するとともに、臨床検査値の推移についても検討した。

単純性尿路感染症18例の臨床成績をTable 1に示す。全例とも急性単純性膀胱炎で、UTI基準にて評価可能な症例は12例あり細菌尿は全例消失したが、自覚症状は消失10例(84%)、軽快1例(8%)、不変1例(8%)、膿尿は正常化10例(84%)、改善1例(8%)、不変1例(8%)で総合臨床効果は著効10例、有効2例と有効率は100%であった。

複雑性尿路感染症13例の臨床成績をTable 2に示す。UTI基準にて評価可能な症例は10例であった。膿尿に対する効果は正常化7例、改善2例、不変1例で、細菌尿は陰性化9例、不変1例であった。総合臨床効

Table 1. Clinical summary of UTI cases treated with temafloxacin (uncomplicated UTI)

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom before after	Pyuria before after	Bacteriuria (before/after)			Evaluation*		Side effects	Remarks
				Dose (mg × times)	Duration (days)			Species	Count (CFU/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶ /ml	UTI	Doctor		
1	16	F	AUC	150 × 2	7	++ -	++ -	<i>S. saprophyticus</i> -	10 ⁶	0.39	excellent	excellent	-	
2	16	F	AUC	150 × 2	2.5	++ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	-	
3	32	F	AUC	150 × 2	3	++ -	+ -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁵	0.20	excellent	excellent	-	
4	32	F	AUC	150 × 2	8	++ -	+ +	<i>E. coli</i> -	10 ³	≤0.025	-	excellent	-	
5	41	F	AUC	150 × 2	3	++ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵	0.10	excellent	excellent	-	
6	43	F	AUC	150 × 2	5	++ -	## -	<i>S. saprophyticus</i> -	10 ⁵	0.39	-	excellent	-	
7	49	F	AUC	150 × 2	3	- -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵	0.10	-	excellent	-	
8	60	F	AUC	150 × 2	7	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	-	
9	63	F	AUC	150 × 2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴	0.05	excellent	excellent	-	
10	63	F	AUC	150 × 2	3	+ -	## -	<i>E. faecalis</i> -	10 ⁶	0.78	excellent	excellent	-	
11	64	F	AUC	150 × 2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵	≤0.025	excellent	excellent	-	
12	66	F	AUC	150 × 2	3	- -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.10	-	excellent	-	
13	70	F	AUC	150 × 2	3	++ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.10	excellent	excellent	-	
14	70	F	AUC	150 × 2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵	≤0.025	-	excellent	-	
15	71	F	AUC	150 × 2	3	+ -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.10	excellent	excellent	-	
16	75	F	AUC	150 × 2	7	++ -	++ ±	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁶	0.78	good	good	-	
17	76	F	AUC	150 × 2	7	+ -	++ +	<i>E. coli</i> -	10 ⁴	0.05	good	excellent	-	
18	79	F	AUC	150 × 2	5	## -	## -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.05	-	excellent	-	

AUC: acute uncomplicated cystitis

*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

*Doctor: doctor's evaluation

果は、著効7例、有効2例、無効1例で、有効率90%であった(Table 3)。疾患病態群別の有効率は、単独菌感染例において著効5例、有効1例、無効1例、複数菌感染例において著効2例、有効1例であった(Table 4)。

主治医判定による臨床効果をTable 5にまとめた。

急性単純性膀胱炎では著効17例、有効1例であり、有効率は100%であった。複雑性尿路感染症では著効8例、有効3例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は85%であった。

細菌学的効果をTable 6に示す。急性単純性膀胱炎

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

Case no.	Age (y)	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 (μg/ml) 10 ⁶ /ml	UTI	Doctor		
1	55	M	CCC BPH		G-4	150 × 2	7	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.10	excellent	excellent	-	
2	59	M	CCC NB, BPH		G-4	300 × 2	5	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	-	
3	76	M	CCC BPH	-	G-4	150 × 2	13	++ +	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	≤0.025	moderate	excellent	-	
4	69	M	CCC BPH	-	G-4	300 × 2	5	±	<i>Klebsiella sp.</i> -	10 ⁷	6.25	excellent	excellent	-	
5	65	M	CCC BPH		G-4	150 × 2	7	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	-	
6	79	M	CCC BPH	-	G-4	150 × 2	7	++ ++	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	100 50	poor	fair	-	
7	82	M	CCC NB	-	G-4	300 × 2	5	++ -	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁴	0.20	excellent	excellent	-	
8	79	M	CCC NB	+	G-5	300 × 2	5	++ ++	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	0.10 0.05	moderate	good	-	
9	91	F	CCC BT	+	G-5	200 × 2	5	++ -	<i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i>	10 ⁷	12.5 1.56	excellent	excellent	-	
10	80	F	CCC NB	-	G-6	150 × 2	5	++ -	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	≤0.025 0.10	excellent	excellent	-	GOT: 34-49
11	61	F	CCP rt.-ureteral stenosis rt.-hydronephrosis	-	-	150 × 3	14	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	25 >100	-	poor	-	
12	65	F	CCP hydronephrosis	-	-	150 × 2	7	++ ++	<i>C. diversus</i> -	10 ⁵	0.10	-	good	-	
13	73	M	CCC BPH	+	-	300 × 2	5	++ ±	CNS -	10 ²	0.78	-	good	-	

CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis BPH: benign prostatic hypertrophy BT: bladder tumor

NB: neurogenic bladder CNS: coagulase-negative staphylococci rt.: right

*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

*Doctor: doctor's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of temafloxacin in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	7	1	1	9 (90%)
Decreased					
Replaced					
Unchanged			1	1 (10%)	
Effect on pyuria	7 (70%)	1 (10%)	2 (20%)	patient total 10	
	Excellent	7 (70%)		overall efficacy rate 9/10 (90%)	
	Moderate	2 (20%)			
	Poor (including failure)	1 (10%)			

Table 4. Overall clinical efficacy of temafloxacin classified by type of infection

Type of infection		No. of patients	Clinical efficacy			Overall efficacy rate (%)
			excellent	moderate	poor	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	7	5	1	1	6/ 7
	sub total	7	5	1	1	6/ 7
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2	1	1		2/ 2
	group 6 (no indwelling catheter)	1	1			1/ 1
	sub total	3	2	1		3/ 3
Total		10	7	2	1	9/10 (90)

Table 5. Clinical efficacy of temafloxacin in urinary tract infections by doctors in charge

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	unknown	
AUC	18	17	1				18/18 (100)
CCC	11	8	2	1			10/11 (91)
CCP	2		1		1		1/ 2
subtotal	13	8	3	1	1		11/13 (85)
Total	31	25	4	1	1		29/31 (94)

*excellent + good cases/(no. of cases - unknown cases)

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

Table 6. Bacteriological response to temafloxacin in uncomplicated and complicated UTI

Diagnosis	Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)
Uncomplicated UTI	<i>S. saprophyticus</i>	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	1	1	
	<i>E. coli</i>	8	8	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
	sub total	12	12 (100)	
Complicated UTI	<i>S. aureus</i>	1	1	
	<i>S. epidermidis</i>	2	1	1
	<i>E. faecalis</i>	1	1	
	<i>E. coli</i>	5	5	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>Klebsiella</i> sp.	1	1	
	<i>E. avium</i>	1	1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
	sub total	13	12 (92)	1 (8)
Total		25	24 (96)	1 (4)

では、4菌種12株の全てが消失しており除菌率は100%であった。複雑性尿路感染症においては8菌種13株中*Staphylococcus epidermidis* 1株を除いた12株が消失しており除菌率は92%、全体の除菌率は96%と良好であった。

本剤を投与した31例では自他覚的副作用はみられず、臨床検査を実施した29例中、臨床検査値の異常は1例でS-GOTの軽度上昇が認められたが、自覚症状は伴わなかった。

以上のごとく、TMFXは単純性尿路感染症では100%、複雑性尿路感染症でも92%の高い細菌学的効果がみられ、また総合臨床効果もそれぞれ100%、90%と高く自他覚的副作用のない点からも尿路感染症の治療に有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Hardy D J, et al: Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agent Chemother* 31: 1768~1774, 1987
- 2) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小菅和仁, 金丸光隆: Temafloxacinの臨床第I相試験. *Chemotherapy* 41 (S-5): 242~259, 1993
- 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
- 4) 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

Clinical efficacy of temafloracin on urinary tract infections

Taisuke Ohkuchi and Tsuguru Usui

Department of Urology, Hiroshima University, School of Medicine
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 743, Japan

Isao Kobayashi

Department of Urology, Futami Central Hospital

Yoshikatsu Kobukata

Department of Urology, Onomichi General Hospital

The clinical efficacy and safety of temafloracin, a new antibacterial agent, were evaluated in 31 patients with urinary tract infections (UTI). According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rates were 100% in uncomplicated UTI and 90% in complicated UTI. During treatment, there were no side effects. Slight elevation of GOT was observed as an abnormal laboratory test finding.