

婦人科領域感染症に対するtemafloxacinの治療効果についての検討

上原茂樹・赤井由紀子・岡村州博・矢嶋 聰

東北大学医学部産科婦人科学教室*

浜崎洋一

東北厚生年金病院産婦人科

那須一郎・和田裕一

東北NTT病院産婦人科

涌坂俊明

仙台社会保険病院産婦人科

新しいニューキノロン系抗菌剤であるアリルフロロキノロン誘導体の1つであるtemafloxacinの婦人科領域感染症に対する効果をみるため、バルトリン腺感染症8例、骨盤内感染症3例、クラミジア頸管炎1例の合計12例に本剤を投与した。

その結果総投与量は最少1.5g、最多7.2gと幅があったものの、12例全例で自他覚症状と臨床検査値の改善が得られ、さらに6例で同定された分離菌の全てが消失したことから、本剤の有効性が確認された。しかも副作用は1例に軽微な嘔気が出現したのみで、血液所見、肝・腎機能、尿所見に悪影響がなかったことから、本剤は婦人科領域感染症に対し臨床上有用であることが示唆された。

Key words : temafloxacin, アリルフロロキノロン, 産婦人科感染症

Temafloxacin hydrochlorideはアボット社で開発されたアリルフロロキノロン誘導体¹⁾で一般名はtemafloxacin(TMFX)というニューキノロン系抗菌剤の一つである。

本剤の化学式は1-(2, 4-difluorophenyl)-6-fluoro-7-(3-methylpiperazinyl)-1, 4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid hydrochlorideで分子式 $C_{21}H_{18}F_3N_3O_3 \cdot HCl$ 分子量453.85の物質である。

これまでの報告²⁾によれば、グラム陽性菌、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等の抗菌力を有する。また、マウス実験感染症に対する *in vivo* 効果は既存薬剤より優れ、経口投与により高い血中濃度を得ることができ、それが持続するほか、各組織内への移行も良いとされている。さらに動物実験により既存薬剤と同様の安全性が認められているばかりでなく、中枢神経系への作用は既存薬剤より少ないという特徴を有する。したがって、本剤は既存の薬剤より優れた部分が多く、臨床的に高い有用性が期待できる。

今回我々は、婦人科領域の感染症に対して本剤を投与し、その臨床効果を検討すると同時に、副作用、臨床検査値の変動についても検討を加えたので、その結果を報告する。

なお、本剤投与に先立って、患者に対しその有用性、起こりえる副作用を十分に説明し、同意を得た。

投与対象は平成2年6月より3年3月までの間に東北大学医学部附属病院産婦人科あるいは関連病院産婦人科の外来を受診したか、入院した婦人科領域感染症患者12名を対象とした。

その疾患別内訳は、バルトリン腺膿瘍7例、バルトリン腺炎1例、骨盤腹膜炎2例、卵管留膿腫1例、クラミジア頸管炎1例であった。

臨床効果の判定は、主要自他覚症状の改善度を主にし、炎症に付随する白血球増加やCRP値の上昇などの臨床検査値の改善度も考慮して行った。具体的には、主要自他覚症状が3日以内に改善し、治癒した場合を著効とし、その後治癒した場合を有効、それ以外を無効とした。なお、手術や切開、排膿などの外科的処置

*〒980 仙台市青葉区星陵町1-1

を併行した場合は著効の範疇に入る場合でも有効とした。

細菌学的効果については、消失、減少、不変、菌交代および不明の5段階で判定した。

また、薬剤の有用性に関しては、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思わない、好ましくない、不明の6段階で評価した。

Table 1に臨床成績の結果を示したが、総投与量は、もっとも少ない例で1.5g、もっとも多い例で7.2gであった。

各疾患別に投与効果を見ると、バルトリン腺感染症では疼痛、発赤が全例で消失し、腫脹を含めた骨盤内

感染症でも下腹痛、圧痛、発熱の諸症状の改善をみたほか、クラミジア頸管炎によるびらん、発赤も消失した。

しかし、外科的処置を施行しなかった症例において3日以内に治癒したものはなく、したがって本剤の臨床効果は全例で有効と判定、有用性についても有用とした。

細菌学的効果はTable 1に示したように、本剤投与前における細菌学的検索により、12例中6例で分離菌が同定された。その内訳は、*Staphylococcus epidermidis* 1例、*Escherichia coli* 1例、*Bacteroides disiens*、*Bacteroides evalis*が各々1例、*Bacteroides bivius*と β -haemoly-

Table 1. Clinical evaluation of temafloracin

No	Age (yr)	Diagnosis	Premedication (g/day × days)	Daily dose & duration (mg × times × days) Total	Isolated organism		Clinical response	Clinical effect bacteriological effect	Surgical treatment	
					before	after				
1	47	Pyosalpinx	SBT/CPZ 2.0 × 2	300 × 2 × 11 6.6 g	pus: (-)	(-)	lower abdominal pain fever (°C) 39.5 → 36.3 tenderness	++- - +- -	good unknown	laparotomy
2	40	PID	none	300 × 2 × 7 4.2 g	abdominal dropsy: (-)	(-)	lower abdominal pain tenderness	++- +- +- -	good unknown	(-)
3	20	PID	none	300 × 2 × 7 4.2 g	abdominal dropsy: <i>S. disiens</i> (+)	(-)	lower abdominal pain tenderness	+ +- +- +- -	good eradicated	(-)
4	53	Bartholinitis	none	300 × 2 × 7 4.2 g	pus: (-)	(-)	pain swelling	+ +- +- +- -	good unknown	puncture
5	33	Bartholin's abscess	none	300 × 3 × 8 7.2 g	pus: (-)	(-)	redness swelling pain	+ +- +- +- +- -	good unknown	puncture
6	38	Bartholin's abscess	none	150 × 2 × 7 2.1 g	pus: (-)	(-)	redness swelling pain	+ +- +- +- +- -	good unknown	puncture
7	62	Bartholin's abscess	none	150 × 2 × 7 2.1 g	pus: <i>E. coli</i> (++)	(-)	redness swelling pain	+ +- +- +- +- -	good eradicated	incision
8	25	Bartholin's abscess	none	300 × 2 × 7 4.2 g	pus: (-)	(-)	swelling pain	+ +- +- +- -	good unknown	puncture
9	42	Bartholin's abscess	none	150 × 2 × 10 3.0 g	pus: β -haemolytic streptococcus (+) <i>B. bivius</i> (++)	(-)	redness swelling pain	+ +- +- +- +- -	good eradicated	puncture
10	25	Bartholin's abscess	none	150 × 2 × 5 1.5 g	pus: <i>S. epidermidis</i>	(-)	redness swelling pain	+ +- +- +- +- -	good eradicated	puncture
11	28	Bartholin's abscess	none	150 × 2 × 7 2.1 g	pus: <i>B. evalis</i>	(-)	redness swelling pain	+ +- +- +- +- -	good eradicated	incision
12	29	Cervicitis	none	300 × 3 × 8 7.2 g	cervical secretion: <i>C. trachomatis</i>	(-)	erosion, redness	+ +- -	good eradicated	(-)

PID: pelvic inflammatory disease SBT/CPZ: subactam/cefoperazone

tic streptococcusの混合感染1例, *Chlamydia trachomatis* 1例であった。これらの分離菌は本剤の投与によって全例で消失した。

副作用の成績はTable 2に示すように、1例で嘔気の出現がみられたものの、これは投与開始日より始まった軽度なもので、投与中止の必要はないとの判断で投与は継続されたが、次第に症状は軽減した。したがって対象とした12例中副作用によって投与中止に至った例はなかった。

また、臨床検査値の変動についてはTable 2に示したが炎症に伴う白血球数、CRPの値は概ね改善し、その他の検査値(血液所見、肝機能、腎機能、尿所見)では本剤投与によると思われる異常値はなかった。

近年、DNA gyrase阻害によりDNA合成能を抑制することで抗菌作用を示すニューキノロン系抗菌剤が開発され、例として、現に臨床上使用されているシプロ

フロキサシン(CPFX)、ノルフロキサシン(NFLX)などがあげられる。

ニューキノロン系薬剤の中にはアシルフロロキノロン誘導体群があり、ジフロロキサシン(DFLX)、TMFXが含まれる。アシルフロロキノロン誘導体としてまずDFLXが開発されたが、これは、*in vitro*, *in vivo* 実験系においても広い抗菌スペクトルを示し³⁾、高い血中濃度が維持されるものの⁴⁾、グラム陽性菌に対する作用がCPFXと比較してかなり劣ったため⁵⁾その点を改良したものとしてTMFXが開発された¹⁾。したがってTMFXはDFLXの持つ長所を維持し、かつ欠点を補った薬剤と言える。すなわち、広い抗菌スペクトルを示し、グラム陰性菌にも効果があり、水にかなり溶け易く、CPFXに比べ長い血中半減期を示す²⁾。

具体的には、*in vitro* 実験系でCPFXよりグラム陽性菌や緑膿菌への作用が若干劣ったが、*in vivo*において

Table 2. Side effects and laboratory findings in patients treated with temafloxacin

Case no.	Side-effects	B ¹⁾ A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plt. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	none	B	403	11.5	33.9	12800	25.3				8		140	3.6	NT
		A	411	11.5	34.7	5400	52.0	17	15	125	14	0.6	141	5.1	
2	none	B	400	12.7	37.2	7400	29.7	30	51	151	10	0.6	140	4.3	102
		A	390	12.7	36.3	10100	29.9	26	45	143	11	0.6	142	4.0	104
3	none	B	446	13.5	39.6	7100	23.9	18	12	195	11	0.6	143	3.9	105
		A	417	12.9	36.9	5400	16.0	22	13	181	11	0.6	140	3.9	103
4	none	B	434	12.2	36.2	5900	25.6	16	12	139	14	0.8	144	4.3	104
		A	420	12.0	35.1	5600	24.0	14	9	140	14	0.8	143	4.2	103
5	none	B	473	13.8	44.8	7500	NT	14	9	179	12	0.7	143	4.2	104
		A	456	14.2	43.0	5500		24	25	132	15	0.8	144	4.1	105
6	none	B	430	13.4	39.0	8760	16.2	13	18	NT	11	0.8	133	3.2	103
		A	422	12.9	39.0	4600	20.5	17	23		17	0.8	138	3.9	106
7	none	B	377	11.5	34.2	6500	21.0	23	12	82	16	0.6	147	3.9	108
		A	408	12.5	37.0	3300	26.5	28	12		9	0.6			
8	none	B	422	13.0	38.6	7200	25.1	15	2	74	13	0.5	NT	NT	NT
		A	410	12.8	37.2	6100	20.8	17	4	70	15	0.5			
9	none	B	459	12.9	38.7	7600	27.4	12	7	153	NT	NT	NT	NT	NT
		A	448	12.6	37.2	8700	35.3	13	12	160					
10	nausea	B	NT ²⁾	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
		A													
11	none	B	438	12.1	39.0	8800	29.4	12	11	NT	11	0.7	136	3.9	105
		A	445	12.3	38.0	6310	33.1	43	20		12	0.7	137	4.0	104
12	none	B	411	11.3	35.5	3000	24.9	23	15	93	14	0.6	145	4.6	106
		A	395	11.2	33.6	4700	23.7	20	11	91	13	0.7			

¹⁾B: before treatment, A: after treatment

²⁾NT: not tested

は薬効が長く維持されるため、それらの菌にもCPF_Xと同等の効果が見られ、グラム陽性菌には優れた効果を示した²⁾。また、動物実験において、中耳炎、肺炎に対する効果が示され、同時にその組織内濃度の検討でCPF_Xやオフロキサシン(OFLX)よりかなり高率に組織移行していたことが確認された⁶⁾。

さらにヒトへの実験的経口投与によって、血中ピークが1.25～3.5時間で得られ、半減期は7.7時間であったほか、半分量が尿中に代謝されないで排泄されたと報告されている⁷⁾。このような特徴を有することから、TMFXは臨床で高い有用性が期待される薬剤と言える。

今回、我々が行ったTMFXの試験によって、バルトリン腺感染症、骨盤内感染症、クラミジア頸管炎を含む12症例全例で有効と判定され、その有効率は100%であったことより、TMFXは婦人科領域の感染症に対してよく奏効することが確認された。このことは、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌を含む分離菌すべてが消失したこと、炎症に伴う臨床検査値が概ね改善したことからも確かめられた。したがって本剤は広い抗菌スペクトルを有すると言える。また、経口投与による薬物療法が困難なことの多い骨盤腹膜炎、卵管留膿腫で有効であったこと、総投与量が1.5gの例でもバルトリン腺膿瘍が治癒したこと、組織移行性が良好であり、薬効がかなりの時間維持されるものと推察された。

副作用については、軽度の嘔気がみられたのみであり、ニューキノロン剤投与で心配されている中枢神経系への作用、特に痙攣は一切なく、また、血液所見、肝・腎機能に及ぼす悪影響もなかったことから、本剤が安全性という点も満足していることが確認された。

以上より、TMFXは婦人科領域感染症に対して、臨床で高い有用性の高い抗菌剤であることが示唆された。

文 献

- 1) Chu D T W, Fernandes P B, Claiborne A K, Pihuleac E, Nordeen C W, Maleczka R E and Pernet A G: Synthesis and structure activity relationship of novel arylfluroquinolone antibacterial agents. *J Med Chem* 28: 1558 ~ 1564, 1985
- 2) 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 temafloracin hydrochloride (A62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1768~1774, 1987
- 3) Cornett J B and Wentland M P: Quinolone antibacterial agents. *Ann. Rep. Med. Chem* 21: 139 ~148, 1986
- 4) Granneman G R, Snyder K M and Shu V S: Difloxacin metabolism and pharmacokinetics in humans after oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 689~693, 1986
- 5) Fernandes P B, Chu D T W, Bower R R, Jarvis K P, Ramer N R and Shipkowitz N: *In vitro* evaluation of A-56619 (difloxacin) and A-56620 new aryl-fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 201~208, 1986
- 6) Swanson R N, Hardy D J, Chu D T W, Shipkowitz N L and Clement J J: Activity of temafloracin against respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 423~429, 1991
- 7) Granneman C R, Carpenter P, Morrison P J and Pernet A G: Pharmacokinetics of temafloracin in humans after single oral doses. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 436~441, 1991

Clinical efficacy of temafloxacin in gynecological infections

Shigeki Uehara, Yukiko Akai, Kunihiro Okamura and Akira Yajima
Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine
1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Yoichi Hamazaki
Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku Kouseinenkin Hospital

Ichiro Nasu and Yuichi Wada
Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku NTT Hospital

Toshiaki Wakisaka
Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai Shakaihoken Hospital

Temafloxacin (TMFX) was administered to 8 patients with Bartholin's gland infection, 3 patients with intrapelvic infection and one patient with chlamydial cervicitis, and its clinical efficacy was evaluated. The symptoms and signs of all of the patients improved after administration of TMFX in doses ranging from 1.5 g to 7.2 g. Abnormal laboratory data, including the results of bacteriological tests, leukocyte counts and CRP values also improved in all cases. Adverse effects were found in only one patient who complained of mild nausea, and TMFX induced no abnormalities in blood cell counts, or the results of liver function, kidney function tests or electrolyte determinations.

These results indicate that TMFX is an efficacious and safe drug for patients with gynecological infections.