

産婦人科感染症に対するtemafloxacinの使用成績

遠藤 紘・毛利裕之・高橋克幸・高屋りさ
 佐々木隆之・後藤順子・島 功・森塚威次郎
 国立仙台病院産婦人科*

Temafloracin(TMFX)は新しいピリドンカルボン酸系の抗菌剤で、今回産婦人科領域感染症14例に対し本剤の有効性並びに安全性について検討した。

対象疾患は産褥熱(1例)、産褥子宮内感染(2例)、子宮内膜炎(2例)、膣断端炎(3例)、バルトリン腺炎(2例)、バルトリン腺膿瘍(2例)、乳腺炎(2例)を対象に、TMFXを朝・夕2回(1日300mg)4~10日間投与した。

臨床効果は著効3例、有効11例で有効率は100%であった。細菌学的効果は11例の症例から15菌株が分離され、そのうち11例で菌の消失がみられ、2例で菌交代が見られた。また、本剤によると思われる自他覚的副作用並びに臨床検査値の異常は認められなかった。

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

Temafloracin(TMFX)は、アボット社において新規合成された経口用抗菌剤で、既存のニューキノロン系薬剤よりも広範囲な抗菌スペクトルを持ち、吸収が良く、かつ持続性があり、安全域の広い化合物の開発を目的として合成されたアリルフロロキノロン誘導体である。化学構造は、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。本剤は殺菌的に作用し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを示し、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、またマウス実験感染症に対する感染防御効果では同系統の既存薬剤より優れている。

今回、我々は産婦人科領域の感染症に対して、本剤の臨床効果と副作用について検討した。

試験対象は、平成2年4月より平成3年3月の期間に国立仙台病院産婦人科で、産婦人科感染症と診断され、本治療に対して同意を得た入院および外来通院患者を対象とした。

年齢は22歳~55歳であり、産褥熱1例、産褥子宮内感染2例、子宮内膜炎2例、膣断端炎3例、バルトリン腺炎2例、バルトリン腺膿瘍2例、乳腺炎2例の計14例であった。

投与方法は、本剤を原則として1日300mgを2回(朝・夕食後)に分けて投与した。投与期間は4~10日間で総投与量は1,200~3,000mgであった。

臨床効果の判定は、主要自他覚的症状の改善、臨床検査の変化などから総合的に判定した。

著効：主要自他覚的症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合

有効：主要自他覚的症状が治療期間中に改善し、治癒した場合

無効：主要自他覚的症状が治療期間中に改善されない場合

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は、著効とせず有効と判定した。

細菌学的効果は、消失、減少もしくは一部消失、菌交代、不変および不明の5段階で判定した。

TMFXを産婦人科領域感染症14例に使用した臨床成績をTable 1に示した。その成績は著効3例、有効11例で有効率100%であった。

産褥子宮内感染の3例は、いずれもTMFXを1日300mg 7日間投与で、下腹部痛、圧痛や発熱等の臨床症状の改善、臨床検査値(CRP)の陰性化が見られ、細菌学的にも起炎菌が消失し有効と判定した。

子宮内膜炎2例では、2例中1例に起炎菌の検出がされなかったが、臨床症状の改善が見られた。膣断端炎3例の内1例では、臨床症状が改善したものの、細菌学的効果では菌が陰性化せず菌交代が見られた。

バルトリン腺炎およびバルトリン腺膿瘍の4例中3例に、切開あるいは穿刺の外科的処置が行なわれ、発赤、腫脹等の症状は消失するも、1例ではTMFX投与前の細菌検索で菌は検出されず、また1例では投与後に菌交代が見られた。

乳腺炎の2例に対しては、TMFXは発赤、疼痛、発

*〒983 仙台市宮城野区宮城野2丁目8-8

Table 1. Clinical evaluation of temafloxacin

Case no.	Age (yr)	Diagnosis	Daily dose & duration (mg × times × days) Total	Isolated organisms before after	Clinical response	Clinical effect bacteriological effect	Side-effects
1	31	puerperal fever	150 × 2 × 7 2,100 mg	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>E. faecalis</i></u> (-)	lower abdominal pain ↘ tenderness ↘ CRP (8.6) → (0.5) fever 40.0 → 36.7	<u>excellent</u> eradicated	(-)
2	28	puerperal uterine infection	150 × 2 × 7 2,100 mg	<u><i>S. epidermidis</i></u> (-)	lower abdominal pain ↘ tenderness ↘ CRP (8.1) → (0.8) fever 37.9 → 36.5	<u>good</u> eradicated	(-)
3	22	purperal uterine infection	150 × 2 × 7 2,100 mg	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>E. faecalis</i></u> (-)	tenderness ↘ CRP (2.4) → (0.3) fever 38.1 → 36.4	<u>excellent</u> eradicated	(-)
4	22	endometritis	150 × 2 × 7 2,100 mg	(-) (-)	lower abdominal pain ↘ tenderness ↘	<u>good</u> unknown	(-)
5	22	endometritis	150 × 2 × 7 2,100 mg	<u><i>Clostridium sp.</i></u> (-)	lower abdominal pain ↘ tenderness ↘ CRP (2.1) → (<0.3)	<u>good</u> eradicated	(-)
6	45	vaginal stump infection	150 × 1 × 1 150 × 2 × 6 1,950 mg	(-) (-)	tenderness ↘	<u>good</u> unknown	(-)
7	48	vaginal stump infection	150 × 2 × 10 3,000 mg	<u><i>S. aureus</i></u> <u><i>K. pneumoniae</i></u> <u><i>S. agalactiae</i></u>	lower abdominal pain ↘ tenderness ↘ CRP (1.7) → (<0.3)	<u>good</u> replaced	(-)
8	55	vaginal stump infection	150 × 2 × 7 2,100 mg	<u><i>C. freundii</i></u> <u><i>E. faecalis</i></u> (-)	redness (+) → (-) CRP (2.4) → (1.0) ESR (124) → (79)	<u>good</u> eradicated	(-)
9	43	bartholinitis	150 × 2 × 1 150 × 3 × 4 2,100 mg	<u><i>S. epidermidis</i></u> γ-haemolytic streptococci	redness (+) → (-) swelling (+) → (-) pain (+) → (-)	<u>good</u> replaced	(-)
10	50	bartholinitis	150 × 2 × 7 2,100 mg	(-) (-)	swelling (+) → (-) pain (+) → (-)	<u>good</u> unknown	(-)
11	34	bartholinian abscess	150 × 2 × 7 2,100 mg	<u><i>E. coli</i></u> (-)	redness (+) → (-) swelling (+) → (-) pain (+) → (-)	<u>good</u> eradicated	(-)
12	41	bartholinian abscess	150 × 2 × 7 2,100 mg	<u><i>S. epidermidis</i></u> (-)	redness (+) → (-) swelling (+) → (-) pain (+) → (-)	<u>good</u> eradicated	(-)
13	29	mastitis	150 × 2 × 4 1,200 mg	<u><i>S. bovis</i></u> (-)	redness (+) → (-) pain (+) → (-) fever 39.8 → 36.2	<u>good</u> eradicated	(-)
14	35	mastitis	150 × 2 × 7 2,100 mg	<u><i>S. aureus</i></u> (-)	redness (+) → (-) pain (+) → (-) fever 38.0 → 36.9	<u>excellent</u> eradicated	(-)

熱の症状および細菌学的にも有効であった。
 TMFXが有効であった2例をFig. 1, 2に示す。
 (症例1)M. O 31歳 産褥熱

平成2年7月23日妊娠40週で自然分娩す。産褥6日目より38~40℃の発熱および下腹部痛が発現す。内

診にて、子宮は手拳大で圧痛著明、悪露は膿赤色。産褥熱の診断でTMFXを1回150mgを朝夕2回7日間、計2100mgを経口投与した。

投与3日目には解熱し、下腹部痛も消失した。投与前の悪露の細菌培養で*Escherichia coli*と*Enterococcus*

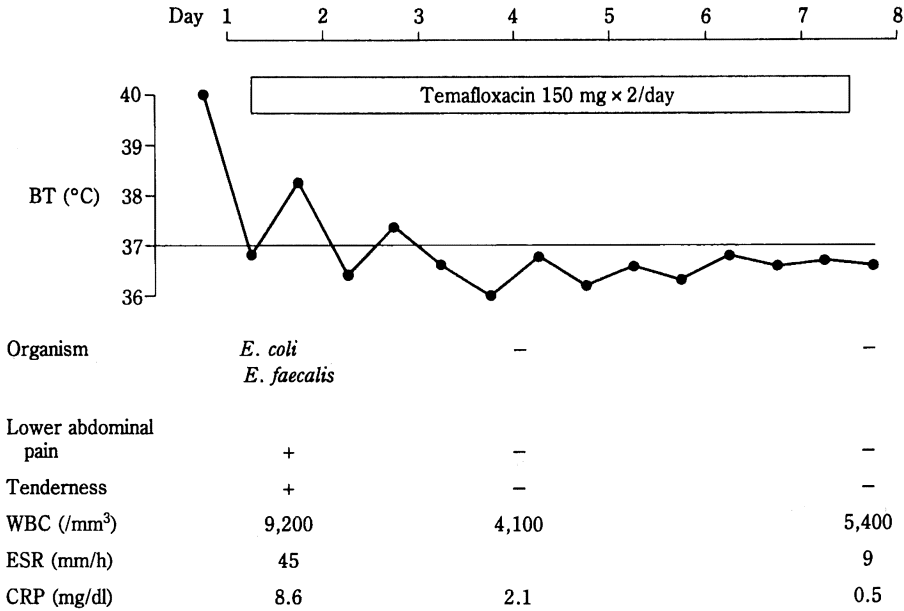


Fig. 1. Case no. 1. 31 yr, puerperal fever.

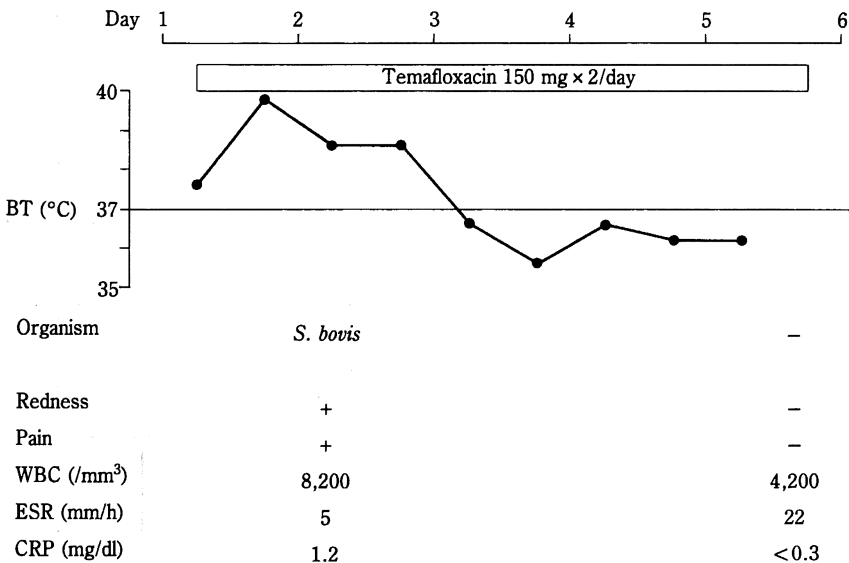


Fig. 2. Case no. 13. 29 yr, mastitis.

*faecalis*が検出されたが、投与後は消失をみた。臨床検査値も投与前の白血球数 $9200/\text{mm}^3$ 、赤沈値45mm、CRP 8.6mg/dlが投与後白血球数 $5400/\text{mm}^3$ 、赤沈値9mm、CRP 0.5mg/dlと正常化した。他の臨床検査値には投与前後で異常変動は認められなかった。

(症例13)M. O. 29歳 乳腺炎

分娩後1年目の授乳婦で、平成2年8月27日夕方より右乳房に直径5cm大の発赤、硬結を伴い疼痛があり、右乳腺炎と診断した。

TMFXを1回150mgを朝夕2回、300mgを4日間、計1,200mgを投与した。投与3日後には発赤、硬結は消失し痛みもなくなった。

投与前の乳汁の細菌培養で*Streptococcus bovis*が検出されたが、投与後には陰性となった。

検査値も投与前の白血球数 $8200/\text{mm}^3$ 、CRP 1.2mg/dlが投与後には正常値となった。

細菌学的には、*E. coli* 3株、*E. faecalis* 3株、*Staphylococcus epidermidis* 3株、*Staphylococcus aureus* 2株、*S.*

bovis 1株、 γ -haemolytic streptococci 1株、*Citrobacter freundii* 1株、*Klebsiella pneumoniae* 1株、および*Clostridium* sp. 1株が分離され、消失11例、菌交代2例であった。菌の消失率は100%であった。また全例に本剤によると思われる自覚的副作用は認められなかった。臨床検査値の成績をTable 2に示したが、投与前にGOT 38、GPT 98と高値を示したが、投与後はGOT 16、GPT 17と正常化した例が1例あった。残りの13例は投与前後で検査値の異常変動を認めなかった。

産婦人科領域でも多くの抗生物質が使用されており、産褥熱、急性付属器炎のような重篤な感染症は著しく減少してきた。しかし、一方では易感染者に対する手術適応の拡大に伴う術後感染機会の増加や、耐性菌感染症の増加をもたらした。

TMFXは新しいピリドンカルボン酸系合成抗菌剤で、本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌からグラム陰性菌に広範な抗菌力を有する経口剤であり、吸排試験

Table 2. Laboratory findings of patients treated with temafloxacin

Case no.	B* A	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plt. ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	448	13.5	42.1	9200		14	9	90	12	0.7
	A	433	13.3	40.2	5400	32.2	12	10	94	13	0.7
2	B	397	12.4	37.2	13900	10.4	38	98	75	18	0.4
	A	358	11.1	33.0	4600	30.8	16	17	101	13	0.6
3	B	420	11.2	35.6	11300		10	6	116	16	0.4
	A	431	11.6	36.7	9700	27.5	10	6	110	19	0.5
5	B	451	13.1	42.1	7100		14	8	78	8	0.5
	A	469	13.4	42.4	6600		15	8	78	6	0.4
6	B	405	13.1	40.8	5700						
	A	383	13.1	38.4	4900						
7	B	400	12.0	38.3	6500	37.5	8	5	87	7	0.5
	A	406	12.1	38.5	6200	31.6	11	6	83	8	0.5
8	B	263	9.1	28.9	6800	35.5	12	9	88	46	1.4
	A	270	9.2	29.4	8200		18	8	92	30	1.0
9	B	388	11.1	35.6	6700						
	A	377	11.0	34.4	3300						
10	B	453	14.2	41.8	6500						
	A	427	13.4	40.2	6800						
11	B	412	12.1	40.1	11000						
	A	445	12.7	41.0	9500						
13	B	378	12.0	36.4	8200		12	7	85	10	0.4
	A	397	12.2	38.2	4200						
14	B	419	12.6	37.3	10500						
	A	387	11.1	33.0	4600						

*B: before A: after

の結果でも TMFX は ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) よりも高い血中および組織内濃度を維持し、48時間までの尿中回収率は70%と高い¹⁾。

我々の婦人科領域の感染症14例に対する成績をみると、臨床効果は著効3例を含み全例がいずれも有効であった。

細菌学的効果は、有効率100%と単独感染だけでなく症例1, 3, 8のような複数菌感染にも優れた効果を示した。

自覚的副作用は全例に認めず、臨床検査値の変動も投与により異常値を示した症例はなかった。

最近ニューキノロン系薬剤の重篤な副作用として中枢神経障害があり、enoxacin (ENX) と非ステロイド性

抗炎症剤の一種のfenbufenの併用で痙攣が誘発されることが報告されている²⁾。

本剤のマウスでの痙攣誘発作用試験では、ENX, OFLX, CPFXのように痙攣は誘発されなかったことから¹⁾、TMFXは痙攣誘発作用は少ないものと考えられる。したがってTMFXは既存のニューキノロン系薬剤に比較して臨床的に安全かつ有用性の高い薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 田辺製薬, ダイナボット: TA-167概要
- 2) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報。日本医事新報No. 3263, 101, 1986

Clinical efficacy of temafloracin in obstetric and gynecologic infections

Hiroshi Endo, Hiroyuki Mori, Katuyuki Takahashi, Risa Takaya,
Takayuki Sasaki, Junko Goto, Isao Shima and Takejiro Morizuka
Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai National Hospital
2-8-8 Miyagino, Miyagino-ku, Sendai 983, Japan

We performed clinical studies on temafloracin (TMFX), a new oral pyridone-carboxylic derivative, to assess its clinical efficacy in obstetric and gynecologic infections.

Daily doses of 300 mg of TMFX were administered orally for 4~10 days. TMFX was administered to a total of 14 patients, 1 with puerperal fever, 2 puerperal uterine infection, 2 endometritis, 3 vaginal stump infection, 2 bartholinitis, 2 bartholinian's abscess and 2 with mastitis, and the following results were obtained.

1. The clinical effect was excellent in 3 cases and good in 11, and the efficacy rate was 100%.
2. Bacteriologically, 15 strains were isolated from 11 patients. The causative organisms were eliminated in 11 cases and replaced in 2 cases. The eradication rate was 100%.
3. Neither subjective and objective side effects nor abnormal laboratory findings were observed.

TMFX is expected to be useful in the treatment of obstetric and gynecologic infections.