

呼吸器感染症に対するtemafloxacinの基礎的、臨床的研究

大道光秀・平賀洋明
JR札幌鉄道病院呼吸器科*

新たに開発されたニューキノロン系抗菌剤temafloxacinを呼吸器感染症に投与し、経時的な血清中、喀痰中移行および臨床的有用性について検討した。急性肺炎5例、慢性気管支炎6例、マイコプラズマ肺炎1例、びまん性汎細気管支炎1例、および慢性呼吸器疾患の二次感染2例の計15例に対し、1回150mgまたは300mgを1日2回、6～14日間経口投与した。

喀痰への移行は慢性気管支炎1例とびまん性汎細気管支炎1例の計2例に対して行い、1回300mgを1日2回、7日間投与し、開始日、4日目、7日目の喀痰中の濃度を測定した。

臨床効果は、著効3例、有効11例、やや有効1例で、有効率は93.3%であった。細菌学的効果は、分離された*Haemophilus influenzae* 4株全てが消失した。副作用は、下痢が1例に見られ、臨床検査値の異常は、好酸球増多の1例と、ALPおよび γ -GTPの同時上昇の1例の計2例に認められた。

喀痰濃度のピークは開始日、4日目、7日目とも投与後2～4時間後に見られ、その値は1.60, 3.01, 3.98 μ g/mlであった。血清より喀痰への移行率は72～120%と良好な値を示した。

Key words : temafloxacin, TA-167, 呼吸器感染症

Temafloxacin(TMFX)は、米国アボット社で創製されたニューキノロン系合成抗菌剤であり、その化学構造はキノロン環の1位に、2,4-ジフルオロフェニル基、6位にフッ素原子、7位に3-メチルピペラジニル基を有している。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌などに対し幅広い抗菌スペクトルを示し、特にグラム陽性菌、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマなどに対して非常に強い抗菌力を有しており、実験感染症でもMICをよく反映している¹⁾。また、本剤の痙攣誘発作用はきわめて弱く、既存のニューキノロン剤と比較しても最も弱いことが動物実験によっても確かめられている²⁾。

今回は本剤を呼吸器感染症に使用し、その有用性と喀痰中への移行について検討したので報告する。

1. 対象と使用方法

1. 喀痰内濃度および血清中濃度測定

入院中の慢性気管支炎およびびまん性汎細気管支炎の参加同意の得られた2例を対象として検討を行った。本剤1回300mgを1日2回、朝・夕食後7日間経口投与し、採血については、開始日は服薬後2時間、4時間、6時間、8時間、4日目、7日目は服薬直前および服薬後2時間、4時間に、喀痰については開始日の

服薬後2時間以内、2～4時間、4～6時間、6～8時間に、4日目、7日目は服薬前、服薬後2時間および4時間に採取した。これら血清および喀痰中の本剤の濃度を*Escherichia coli* kp. 株を検定菌とするagar well法で測定した。

2. 臨床的検討

平成2年7月から平成3年5月までに当科を受診し、同意の得られた呼吸器感染症患者を対象とした。膿性痰の喀出、発熱、咳嗽、CRP陽性化、白血球増多、胸部X線写真上異常陰影の増加などが明らかな急性肺炎5例、慢性気管支炎6例、びまん性汎細気管支炎1例、マイコプラズマ肺炎1例、慢性呼吸器疾患の二次感染2例の計15例であった。この中には妊婦、授乳中の婦人、重篤な腎および肝機能障害を有する症例、ピリドンカルボン酸系抗菌剤にアレルギーの既往のある患者、furosemideなどの利尿剤を使用している症例は含まれていない。

投与方法は1回150mgまたは300mgを1日2回、6～14日間経口投与した。投与期間はTable 1のとうりであり、総投与量では最低2.1g最高8.4gであった。性別、年齢は男性6例、女性9例、最低年齢は31歳で最高年齢は67歳であった。重症度別では軽症が8例、中等症が7

*〒060 札幌市中央区北3条東1

例であった。基礎疾患を有しないもの6例，有するものが9例であり，基礎疾患の内訳は，気管支拡張症1例，気管支喘息1例，気管支喘息＋紫斑病性腎炎1例，陳旧性肺結核1例，心不全＋陳旧性肺結核1例，肺癌手術後遺症1例，高血圧1例，慢性肺炎1例，肝機能障害1例であった。起炎菌が確認できた症例はいずれも単独菌感染であり，*Haemophilus influenzae*が検出された症例の4例であった。

臨床症状は投与前および投与中は毎日観察し，臨床検査として，胸部X線写真，RBC，Hb，Ht，WBC，ALP，BUN，血清クレアチニン値等を投与前，中，後に測定

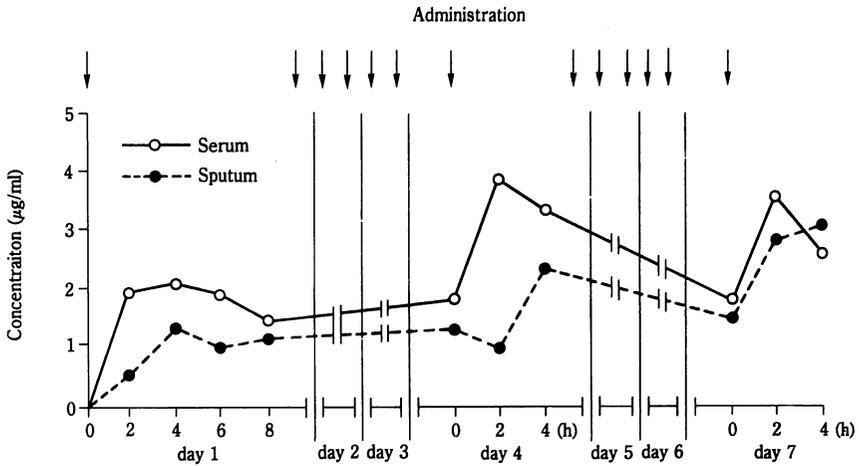
した。

効果判定は，三木²⁾，松本³⁾の治療効果評価方式の点数化に空洞，蓄水，密度，濃度変化を加えた平賀⁴⁾の様式により著効，有効，やや有効，無効，判定不能の5段階で判定した。有用性については副作用などを勘案して有用，やや有用，有用性なし，判定不能の5段階にて判定した。

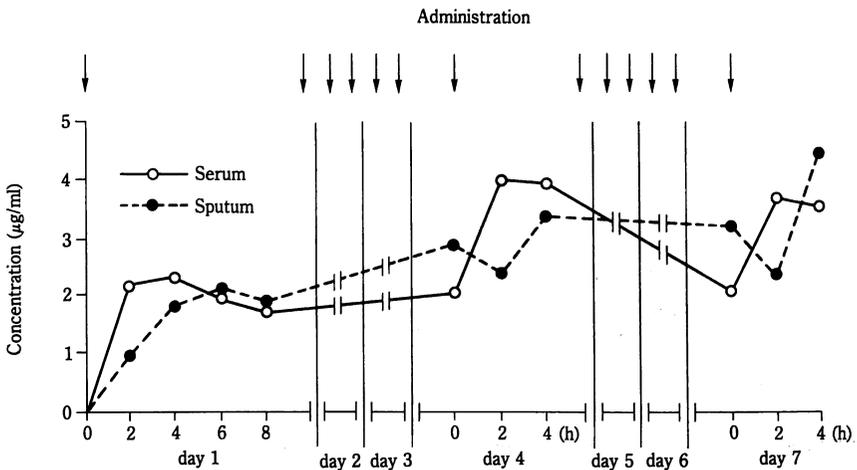
II. 成 績

1. 咯痰内移行および血清中濃度

Fig.1に本剤を1日600mg，7日間連続投与した時の血清中濃度，咯痰内濃度の推移を示した。開始日，4



Case 1. Chronic bronchitis (66, M)



Case 2. Diffuse panbronchiolitis (60, M)

Fig. 1. Concentration of temafloxacin in serum and sputum.

Table 1. Clinical and bacteriological effect of tefamloxacin

Case	Age, Sex, BW (yr) (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Side effects Remarks
										bacterio- logical	clinical	
1	47.F.45	mycoplasma pneumonia	300 mg × 2 (7) 4.2 g	normal flora ↓ normal flora	38.0 ↓ 36.8	8900 ↓ 5000	1.75 ↓ 0.2 ≥	81 ↓ 22	improved	unknown	good	—
2	37.F.54	acute pneumonia	150 mg × 2 (13) 3.9 g	normal flora ↓ normal flora	38.8 ↓ 36.4	10000 ↓ 8400	4.18 ↓ 0.2 ≥	26 ↓ 24	improved	unknown	good	—
3	35.F.58	acute pneumonia	150 mg × 2 (13) 3.9 g	normal flora ↓ (-)	37.4 ↓ 36.4	7700 ↓ 5300	0.72 ↓ 0.2 ≥	34 ↓ 17	improved	unknown	good	—
4	48.F.50	acute pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	normal flora ↓ (-)	37.4 ↓ 37.0	12200 ↓ 8600	0.93 ↓ 0.2 ≥	22 ↓ 12	improved	unknown	good	—
5	43.M.60	acute pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	normal flora ↓ (-)	38.0 ↓ 35.8	12400 ↓ 5400	9.00 ↓ 0.2 ≥	44 ↓ 12	improved	unknown	excel- lent	—
6	31.F.51	acute pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	normal flora ↓ (-)	38.0 ↓ 36.2	12100 ↓ 5400	4.49 ↓ 0.2 ≥	68 ↓ 20	improved	unknown	good	—
7	61.M.56	chronic bronchitis	150 mg × 2 (7) 2.1 g	normal flora ↓ normal flora	37.8 ↓ 36.5	10500 ↓ 7900	10.2 ↓ 1.73	87 ↓ 68	no change	unknown	good	—
8	58.F.46	chronic bronchitis	300 mg × 2 (7) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	37.4 ↓ 36.0	10200 ↓ 4100	1.91 ↓ 0.21	8 ↓ 2	no change	eradicated	good	—
9	64.M.67	chronic bronchitis	150 mg × 2 (8) 2.4 g	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 35.6	11300 ↓ 7300	0.27 ↓ 0.2 ≥	5 ↓ 5	no change	unknown	good	—
10	45.M.67	chronic bronchitis	300 mg × 2 (10) 6.0 g	normal flora ↓ (-)	37.2 ↓ 36.4	18400 ↓ 10000	1.21 ↓ 0.2 ≥	3 ↓ 4	no change	unknown	good	—
11	60.M.60	chronic bronchitis	300 mg × 2 (7) 4.2 g	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	39.4 ↓ 36.3	12000 ↓ 5500	13.8 ↓ 0.98	59 ↓ 51	no change	eradicated	excel- lent	—
12	66.F.50	chronic bronchitis	300 mg × 2 (14) 8.4 g	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.3	9200 ↓ 8300	0.82 ↓ 1.01	24 ↓ 45	no change	unknown	fair	—
13	67.F.40	diffuse panbronchiolitis	300 mg × 2 (11) 6.6 g	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	37.9 ↓ 36.4	23100 ↓ 5200	11.6 ↓ 0.2 ≥	64 ↓ 21	improved	eradicated	excel- lent	—
14	61.F.55	secondary infection to chronic respiratory disease	150 mg × 2 (7) 2.1 g	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	38.3 ↓ 36.2	8800 ↓ 5700	3.0 ↓ 0.2 ≥	72 ↓ 37	no change	eradicated	good	—
15	39.M.52	secondary infection to chronic respiratory disease	300 mg × 2 (6) 3.6 g	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.2	10400 ↓ 6400	0.35 ↓ 0.2 ≥	7 ↓ 5	no change	unknown	good	diarrhea

日目、7日目共に、概ね、投与後2～4時間に喀痰内最高濃度を示し、平均でそれぞれ1.60, 3.01, 3.98 μ g/mlであった。血清中と喀痰内最高濃度の比は72～120%と良好な喀痰内移行を示した。

2. 臨床成績

使用した15症例の概要は、Table1に示した。臨床効果では呼吸器感染症15例中、著効3例、有効11例、やや有効1例で、有効率は93.3%であった。各疾患別臨床効果は、Table2に示すとうりであった。細菌学的効果は、分離された4株の*H. influenzae*すべてが消失した。

喀痰より分離された4株に対する本剤と他のピリドンカルボン酸系抗菌剤についてMICを測定した。10⁶/ml接種によるその結果を、Table3に示した。本剤のMIC値は既存の薬剤と同等か、低い値であった。

有用性では極めて有用が3例、有用10例、やや有用2例であった。

副作用は下痢が1例に認められた。下痢の1例は、

Table 2. Clinical efficacy of temafloxacin treatment by disease

Diagnosis	Daily dose and efficacy rate		Total
	150 mg \times 2	300 mg \times 2	
Mycoplasma pneumonia		1/1	1/1
Acute pneumonia	2/2	3/3	5/5
Chronic bronchitis	2/2	3/4	5/6
Diffuse panbronchiolitis		1/1	1/1
Secondary infection to chronic respiratory disease	1/1	1/1	2/2
Total	5/5 (100%)	9/10 (90%)	14/15 (93%)

Table 3. MICs (μ g/ml) of temafloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin and enoxacin against isolated *Haemophilus influenzae*

Case no.	Organisms	Temafloxacin	Norfloxacin	Ofloxacincin	Ciprofloxacin	Enoxacin
8	<i>H. influenzae</i>	0.10	0.39	0.39	0.10	0.78
11	<i>H. influenzae</i>	0.025 \geq	0.10	0.05	0.025 \geq	0.20
13	<i>H. influenzae</i>	0.025 \geq	0.10	0.10	0.025 \geq	0.10
14	<i>H. influenzae</i>	0.025 \geq	0.10	0.05	0.025 \geq	0.20

本剤投与開始後5日目に出現したが主症状も改善したため、無処置で本剤投与を中止した。下痢の症状は7日目に消失した。臨床検査値の異常は、Table4に示した。 γ -GTP, 好酸球, ALPの上昇が見られたが軽度であり、無処置で1week後に正常化した。

Ⅲ. 考 案

本剤はグラム陽性菌、ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*等のグラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマなどに対して優れた抗菌作用を示す¹⁾。今回の我々の成績では、分離されたのは*H. influenzae* 4株であったが、全て除菌された。また、MICも、既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤と同等か、またはそれ以下の値を示した。今回我々は呼吸器感染症15例に対し、本剤1回150～300mgを1日2回投与した。臨床効果は*in vitro*の抗菌力の結果をよく反映し、15例中14例が有効以上で93.3%と高い有効率を示した。内科領域感染症の多数例の報告²⁾でも臨床効果解析対象の508例中、有効以上は423例で有効率は83.3%であり、急性気管支炎および肺炎に対しては、88.4%, 85.5%と高い有効率を示しており、本剤が呼吸器感染症の治療に有用性の高い薬剤であることが示された。

今回はわずか2例の検討であったが、本剤の喀痰中濃度は高く、そのピーク値は、血清中濃度の75～120%であった。本剤の良好な肺内あるいは喀痰中移行が示され、1日2回投与での有用性が示唆された。

安全性に関しては、我々の成績では本剤に起因すると思われる例は、下痢が1例に見られたが、程度は軽く、症状の改善と合わせ、投与中止後速やかに回復した。臨床検査値の異常は、好酸球増多、および γ -GTP, ALPの同時上昇の2例であったが、投与後正常化した。以上より本剤はグラム陽性菌、ならびにグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を有し、中等症以上の肺炎や慢性下気道感染症の治療において有用性のきわめて高い薬剤と思われる。

文 献

- 1) 那須 勝, 熊澤 淳一: 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) 三木文雄: 呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準 2. 肺炎・肺化膿症. *Chemotherapy* 28: 1416～1420, 1980
- 3) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性下気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判

Table 4. Clinical laboratory test data before and after administration of temafloxacin

Case no.		Hb (g/dl)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	PLT. (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eos. cell (%)	s-GOT (IU/l)	s-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ-GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	12.1	436	45.0	8900	0	21	26	290	104	12.9	0.48
	A	11.8	437	35.8	5000	2	21	17	203	86	18.0	0.65
2	B	13.1	439	23.6	10000	0	16	9	116	17	7.7	0.72
	A	12.5	426	33.8	8400	4	14	9	247	25	13.1	0.65
3	B	11.2	457	28.9	7700	2	17	11	119	19	7.7	0.46
	A	10.9	425	30.2	5300	1	17	13	109	16	9.6	0.48
4	B	13.5	416	22.7	12200	0	17	14	191	45	15.1	0.59
	A	13.7	420	20.4	8600	2	23	21	188	50	14.7	0.64
5	B	14.1	441	19.5	12400	0	76	92	287	130	11.1	0.85
	A	14.1	454	31.7	5400	0	33	43	245	88	13.4	0.89
6	B	13.0	450	22.8	12100	2	19	13	123	11	12.0	0.54
	A	11.3	384	23.5	5400	11	14	9	100	9	15.6	0.70
7	B	11.9	340	30.3	10500	4	21	15	99	41	16.6	0.77
	A	12.1	345	49.2	7900	9	31	27	102	41	15.5	0.58
8	B	13.5	458	30.1	10200	1	14	10	134	11	11.3	0.56
	A	12.6	441	25.6	4100	6	15	9	113	9	13.8	0.60
9	B	17.3	567	12.0	11300	2	25	17	122	15	17.6	0.83
	A	16.1	485	13.7	7300	1	25	14	112	13	16.2	0.92
10	B	16.7	518	20.1	18400	0	26	29	122	102	11.0	0.71
	A	16.1	504	20.2	10000	3	19	24	111	75	16.7	0.80
11	B	12.7	405	25.5	12000	0	25	19	232	21	12.9	0.86
	A	12.8	414	46.0	5500	2	28	36	536	72	14.6	0.90
12	B	14.2	471	33.9	9200	1	17	13	189	58	15.4	0.66
	A	13.7	457	29.5	8300	5	15	13	175	55	17.4	0.72
13	B	13.6	446	51.8	23100	0	29	52	369	37	22.0	0.67
	A	11.2	376	36.4	5200	12	19	16	178	17	12.3	0.72
14	B	13.3	430	23.9	8800	0	53	49	251	26	11.7	0.57
	A	13.1	432	21.1	5700	4	37	29	254	22	12.6	0.58
15	B	14.3	490	28.1	10400	2	43	25	169	216	12.3	0.63
	A	15.0	476	30.7	6400	3	31	18	177	197	20.3	0.78

B: before A: after

定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986

4) 平賀洋明, 阿部政次, 菊地弘毅, 中橋 勝: 他

剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシンの臨床的研究。Jap J Antibiotics 33: 1111~1124, 1980

Basic and clinical studies on temafloxacin in respiratory tract infections

Mitsuhide Ohmichi and Yohmei Hiraga

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
Higashi 1, Kita 3, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

We evaluated the penetration of temafloxacin (TMFX), a new oral quinolone, into serum and sputum and its clinical usefulness in respiratory tract infections.

A daily oral dose of 600 mg of TMFX was administered to 15 patients for 6~14 days. Five of the patients had pneumonia, 6 bronchitis, 1 mycoplasma pneumonia, 1 diffuse panbronchiolitis and 2 secondary infection to chronic respiratory disease.

A dose of 600 mg of TMFX was administered to 2 patients (1 with chronic bronchitis and 1 with diffuse panbronchiolitis).

Venous blood and sputum were collected on day 1, 4 and 7.

Clinical efficacy was excellent in 3 patients, good in 11 and fair in 1, with an efficacy rate of 93.3%.

Four strains of *Haemophilus influenzae* were identified as causative organisms, and all were eradicated by treatment with TMFX.

As regards safety, 1 case of diarrhea was observed among the 15 patients treated. Abnormal laboratory values was found in 2 cases; one consisted of a slight elevation in eosinophil count and the other a slight elevation of both ALP and γ -GTP.

The concentrations of TMFX in the sputum of the two patients with respiratory infections were highest 2~4 hours after oral administration on day 1, 4 and 7 (means: 1.60, 3.01 and 3.98 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively).

The penetration of TMFX from serum to sputum was 75~120%.