

呼吸器感染症に対するtemafloxacinの臨床的検討

丹野恭夫・西岡きよ・佐藤るり子・荻原央子・佐藤裕子・滝島 任
東北大学医学部第一内科*

Temafloracin(TMFX)はアボット社で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤であるが、従来のニューキノロン剤が弱点とする*Streptococcus pneumoniae*に対する抗菌力が改良されている。

今回、本剤を11例の呼吸器感染症に投与しその有用性と安全性を検討した。また、3例において本剤の血中および喀痰中濃度を測定した。

方法：呼吸器感染症11例に対し、TMFX 150mgまたは300mgを1日2回、7～17日間投与し、以下の成績を得た。

細菌学的効果：起炎菌で消失したのは、*Haemophilus influenzae* 3株全て、*Moraxella catarrhalis* 2株全て、*Staphylococcus aureus*、*S. pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*各々2株中1株、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter cloacae*各々1株全てで、消失率は76.9%であった。1例に常在菌から*S. pneumoniae*への菌交代がみられた。

臨床的効果：著効2例(急性咽頭炎、急性気管支炎各々1例)、有効5例(急性気管支炎・慢性気管支炎各々2例、急性扁桃炎1例)、やや有効2例(肺炎、慢性肺気腫各々1例)、無効2例(気管支拡張症2例)で、有効率は63.6%であった。自覚的副作用はなかったが、臨床検査値で2例にGOT・GPT、1例にBUNの軽度上昇がみられた。

慢性肺気腫3例に150mg(1例)または300mg(2例)1回投与したところ、最高血中濃度(Bioassay)はそれぞれ1.36, 2.47, 1.70 μ g/mlで、喀痰中最高濃度は各々1.33, 1.79, 2.43 μ g/mlでいずれも2～4時間にpeakに達した(移行率各々97.8, 72.5, 142.9%)。

Key words : temafloracin, 呼吸器感染症, 臨床効果, 喀痰内濃度

Temafloracin(TMFX)はアボット社で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌薬であるが、従来のニューキノロン剤が弱点とする*Streptococcus pneumoniae*に対する抗菌力が改良されている¹⁾。

今回、我々は本剤を11例の呼吸器感染症に投与しその有用性と安全性を検討した。また、3例において本剤の血中および喀痰中濃度を測定したので報告する。

I. 方 法

1. 体液中濃度測定

肺気腫(59歳, 63歳, 64歳いずれも男性)3症例において、食後本剤150mgまたは300mgを1回投与し、その後で経時的に採血および採痰を行い、血清中および喀痰中の濃度をBioassay法により測定した。

(検定菌：*Escherichia coli* kp, ハートインフュージョン寒天培地、ペーパーディスク法)。

2. 臨床的検討

1) 対象

平成2年6月～平成3年3月の期間に当科外来通院中の患者11名(男性6名, 女性5名)で、年齢は15～79歳であった。

疾患内訳はTable 1に示す如く、急性気管支炎3例、慢性気管支炎、気管支拡張症各2例、急性咽頭炎、急性扁桃炎、肺炎、肺気腫各1例であった。

重症度別は軽症4例、中等症7例である。喀痰定量培養で 10^6 CFU/ml以上分離されたものを起炎菌とした。起炎菌はTable 1に示す如く、*Haemophilus influenzae* 3株、*Staphylococcus aureus*、*S. pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis*、*Pseudomonas aeruginosa*各2株、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter cloacae*各1株が分離された。症例5と症例8は複数感染例で、症例1～4はnormal floraか、不明である。分離した起炎菌については本剤のMICを測定した。

2) 投与方法：TMFX 1回150mg(9例)ないし300mg(2例)を1日2回、朝夕食後経口投与した。投与期間は7～17日間で、投与総量は2.1～8.4gであった。

*〒980 仙台市青葉区星陵町1-1

Table 1. Clinical results of temafloxacin therapy

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis (underlying disease or complication)	Isolated organisms (MIC μ g/ml)	Laboratory findings			Dosage (mg/time/day)	Total dose (mg)	Clinical effect	Side effects
				before after	WBC (/mm ³)	ESR (mm)	CRP (mg/dl)				
1	20	M	acute pharyngitis	NF NF	6,000 ↓ 5,600	40 ↓ 6	7.5 ↓ 0.0	150 × 1 × 7 150 × 2 × 4	2,250	excellent	none
2	25	M	acute tonsillitis	NF NF	8,300 ↓ 5,600	6 ↓ 2	2.4 ↓ 1.6	150 × 2 × 15	4,500	good	none
3	15	M	acute bronchitis	ND ND	5,800	15	0.0	150 × 2 × 7	2,100	excellent	none
4	50	F	acute bronchitis (intercostal neuralgia)	NF <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁷ (1.56)	4,400 ↓ 4,500	15 ↓ 14	0.5 ↓ 0.3	150 × 2 × 14	4,200	good	none
5	17	F	acute bronchitis tonsillitis	<i>S. aureus</i> 10 ⁶ (0.1) NF	9,400 ↓ 8,400	27 ↓ 17	0.9 ↓ 0.1	150 × 2 × 15	4,500	good	GOT (38→29→88) GPT (36→45→168)
6	79	F	bronchiectasis (pericarditis)	<i>K. oxytoca</i> 3 × 10 ⁷ (0.1) <i>E. cloacae</i> 2 × 10 ⁶ NF	3,600 ↓ 3,400	85 ↓ 95	2.2 ↓ 2.1	150 × 2 × 17	5,100	poor	BUN (18→22→25)
7	33	F	bronchiectasis	<i>S. aureus</i> 7 × 10 ⁶ (3.13) <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ (3.13) <i>S. aureus</i> 6 × 10 ⁶ (3.13) <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ (6.25)	16,800 ↓ 19,900	95 ↓ 95	5.8 ↓ 9.3	300 × 2 × 14	8,400	poor	none
8	63	M	pneumonia (after surgery for esophageal carcinoma)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸ NF	6,100 ↓ 5,200	↓ 20	0.5 ↓ 1.2	150 × 2 × 14	4,200	fair	none
9	58	F	chronic bronchitis (chronic sinusitis, hyperlipemia)	<i>H. influenzae</i> > 10 ⁸ (0.20) <i>M. catarrhalis</i> 2 × 10 ⁶ (0.05) NF	8,400 ↓ 7,500	↓ 15	0.4 ↓ 0.2	150 × 2 × 17	5,100	good	none
10	72	M	chronic bronchitis (transient ischemic attack)	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ (0.39) <i>H. influenzae</i> 5 × 10 ⁷ (0.05) NF	5,100 ↓ 4,700	23 ↓ 20	0.1 ↓ 0.0	300 × 1 × 1 300 × 2 × 6 150 × 2 × 7 150 × 1 × 1	6,150	good	GOT (18→52→30) GPT (14→75→27)
11	67	M	chronic pulmonary emphysema (bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ (0.78) <i>H. influenzae</i> 5 × 10 ⁷ (0.025) <i>M. catarrhalis</i> 4 × 10 ⁶ (0.05) <i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ (1.56)	8,000 ↓ 5,800	59 ↓ 45	1.7 ↓ 4.5	150 × 2 × 14	4,200	fair	none

NF: normal flora ND: not determined

3) 検討方法:投与前後において, 自覚症状(咳嗽, 喀痰, 呼吸困難など)と体温を症状日記に記録し, 臨床検査(血沈, 末梢血液像, CRP, 肝機能, 尿検査, 喀痰培養, 胸部X線など)を行った。効果は以下の基準に従い判定した。

著効:投与後3日以内に症状, 検査所見が改善し, 起炎菌の消失をみ, 投与中止後も再発をみないもの。

有効:上記の改善が1週間前後を要したもの。

やや有効:症状, 検査成績, 起炎菌のいずれかに改善が認められたもの。

無効:症状, 検査値ともに改善が全く認められなかったもの。

II. 結 果

1. 血清中および喀痰中濃度

Fig. 1に本剤の血中および喀痰中濃度の推移を示した。Fig. 1に示す如く, 血中濃度の最高値がそれぞれ1.36, 2.47, 1.70 μ g/mlで, その出現時間は各々, 4, 2, 4時間であった。

一方, 喀痰中最高濃度は各々1.33, 1.79, 2.43 μ g/mlで, その到達時間はそれぞれ, 4, 2, 4時間であった。

喀痰中への移行率は各々, 97.8, 72.5, 142.9%であった。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症11例に投与した成績をTable 1に示した。著効2例, 有効5例, やや有効2例, 無効2例で, 有効以上の有効率は63.6%であった。また, 分離された起炎菌の消失は*H. influenzae* 3株全て, *M. catarrhalis* 2株全て, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*各々2株中1株, *K. oxytoca*, *E. cloacae*各々1株全てで, 除菌率は76.9%であった。1例に常在菌から*S. pneumoniae*への菌交代がみられた。

症例1は20歳男性で5日前に発熱(40 $^{\circ}$ C)咽頭痛で発症した急性咽頭炎症例で, 本剤1日300mgを投与したところ3日以内に解熱, 咽頭痛消失, 赤沈およびCRPも改善したため著効と判定した。

症例2は25歳男性の繰り返す急性扁桃炎症例で, 発熱(38.2 $^{\circ}$ C)と咽頭痛に対しciprofloxacin (CPFX) 3日間, cefotiam(CTM)点滴3日間投与されたが扁桃腫脹持続, CRP 2.4のため本剤1日300mg投与したところ, 11日目で咽頭痛消失, CRP, 白血球数正常化したので有効と判定した。

症例3は15歳男性で起炎菌不明の急性気管支炎症例で, 37 $^{\circ}$ C台の微熱, 咽頭痛, 喀痰に対し本剤1日300mg投与したところ, 3日以内に解熱し症状改善し

たため著効と判定した。

症例4は50歳女性の急性気管支炎症例で, 2週間前より咳, 痰出現し鎮咳剤服用するも改善しないため本剤1日300mg投与, 11日目で咳, 痰改善したため有効と判定した。しかし本剤投与前喀痰培養では常在菌のみであったが, 投与後14日目の培養では*S. pneumoniae*が 10^7 CFU/ml検出されたため菌交代と判定した。

症例5は17歳女性で急性気管支炎+扁桃炎の症例で4日前より咽頭痛, 38.6 $^{\circ}$ Cの発熱および膿性痰出現のため本剤1日300mgを投与したところ7日後に解熱, 咳, 痰, 咽頭痛改善し, *S. aureus*消失したため有効と判定した。本例は投与前より肝機能異常が見られたが, 投与後15日目にGOT, GPTが前値の2倍を越える上昇が認められたので関係あるかもしれないと判定した。

症例6は79歳女性の気管支拡張症例で, 心外膜炎で入院中に喀痰培養で*K. oxytoca*および*E. cloacae*が検出されたため, 本剤1日300mg 17日間投与したが, 咳, 痰などの症状改善せず, CRP, 赤沈も不変のため無効と判定した。一方, *K. oxytoca*および*E. cloacae*は消失した。また, 7日目の検査でBUNの軽度上昇がみられた。

症例7は33歳女性でやはり気管支拡張症例で, 咳, 痰増加し微熱, 全身倦怠感, 易疲労感出現し, 喀痰培養で*P. aeruginosa*および*S. aureus*が検出されたため, 本剤1日600mg 14日間投与したが, 症状改善せず, CRP・白血球数増加, 起炎菌不変のため無効と判定した。

症例8は63歳男性の食道癌術後の肺炎症例で, 胸部X線で下肺野に陰影および胸水貯留所見あり, cefuzonamおよびimipenem/cilastatin投与で改善し退院したが, 膿性痰, 咳嗽は持続し, 喀痰培養で*P. aeruginosa*が 10^6 CFU/ml検出されたため, 本剤1日300mg 14日間投与したところ, 咳, 痰は減少し, *P. aeruginosa*は消失したが痰性状, 胸部X線, CRP等は改善せずやや有効と判定した。

症例9は58歳女性の慢性気管支炎症例で, 痰培養で*M. catarrhalis*が 10^7 CFU/ml検出されたためceftoram pivoxil 14日間投与するも菌消失せず, *H. influenzae*+*M. catarrhalis*の複合感染になったため本剤1日300mg投与したところ, 1週間前後で喀痰量減少, 痰性状改善, 起炎菌が消失したため有効と判定した。

症例10は72歳男性の慢性気管支炎症例で, 約1年間休業していたところ, 発熱, 痰膿性化, 喀出困難, 咳嗽増加などの急性増悪症状出現し喀痰培養で*S. pneumoniae*および*H. influenzae*が検出されたため, 本剤1日600mg 7日間投与し経過観察したところ, 喀痰

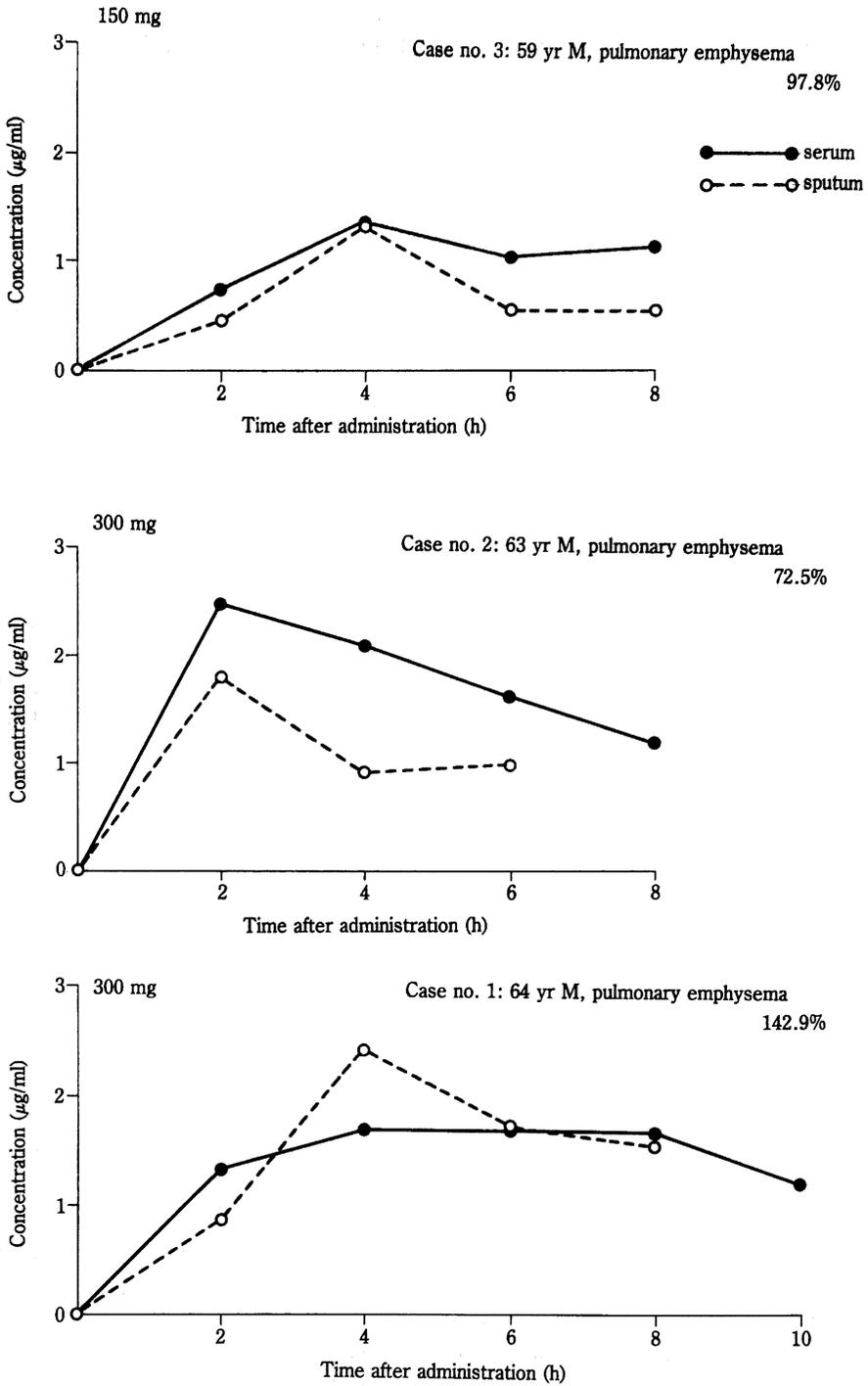


Fig. 1. Serum and sputum concentrations of temafloxacin after a single dose.

量、咳嗽が減少したため本剤を半量に減量し、さらに7日間投与したところ起炎菌も消失したので有効と判定した。

しかし、14日目の検査でGOT、GPTの軽度上昇があり、本剤中止後の検査で正常値に回復したので本剤と多分関係ありとした。

症例11は67歳男性の肺気腫＋感染の症例で、喀痰培養で*S. pneumoniae*、*H. influenzae*および*M. catarrhalis*の三菌種分離されたため、本剤1日300mg14日間投与したところ、起炎菌のうち*H. influenzae*と*M. catarrhalis*は消失したが、*S. pneumoniae*は持続し、咳嗽、息切れもやや改善にとどまり、やや有効と判定した。

自覚的副作用はいずれの症例でも認められなかった。

Table 2に主要な臨床検査値の推移をまとめた。1例にBUN、他の2例にGOT、GPTの軽度上昇が認められた。

Ⅲ. 考 察

まず、本剤の喀痰中移行についてみると、その移行率は慢性呼吸器感染症3例において、それぞれ、72.5%、97.8%、142.9%でありこの値は、先に当科で治験したlomefloxacin (LFLX)²⁾の値16.7～94.2%およびtosufloxacin (TFLX)³⁾の値19.8～900%と比較して、勝るとも劣らない成績であった。

次に本剤を呼吸器感染症11例に投与した臨床成績をみると、有効以上が7例で有効率63.6%であった。前回のLFLX (8例)およびTFLX (8例)の有効率はそれぞれ、62.5%および100%であり、また、ciprofloxacin (CPFX)の第二相試験(14例)⁴⁾および多施設治験(51例)⁵⁾の有効率はそれぞれ57.1%および64.4%であったことから、今回の有効率はLFLXおよびCPFXと同等の成績であったといえる。急性・慢性別にみると、急性で83.3%、慢性で40%の有効率と急性で良い成績であった。起炎菌別に本剤の効果をみると、*H. in-*

Table 2. Laboratory findings before and after administration of terafloxacin

Case no.	Before (B) & After (A)	Peripheral blood					Liver function			Renal function	
		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	464	15.1	44.4	6000	0	11	4	75	19	0.9
	A	485	15.7	46.6	5600	1	14	11	91	16	0.8
2	B	506	15.7	47.5	8300	1	21	14	82	19	0.8
	A	504	15.7	46.7	5400	0	20	27	75	15	0.9
3	B	528	16.0	47.0	5800	2	12	10	278	12	0.8
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4	B	412	12.1	35.9	4400	0	24	21	74	13	0.6
	A	408	11.9	35.2	4500	0	21	20	71	12	0.5
5	B	451	13.7	40.4	9400	0	38	36	142	16	0.6
	A	451	13.6	40.1	8400	0	88	168	140	16	0.7
6	B	316	10.6	31.8	3600	0	21	16	77	18	0.5
	A	322	10.7	32.1	3400	1	26	12	90	25	0.7
7	B	419	7.5	24.8	16800	0	11	4	63	8	0.5
	A	448	7.8	25.8	19900	0	10	10	64	8	0.5
8	B	424	13.4	40.2	6100	2	19	6	119	14	0.9
	A	422	13.5	40.1	5200	0	21	6	106	14	0.9
9	B	449	13.8	40.4	8400	1	18	12	78	23	0.7
	A	460	14.1	41.2	7500	2	15	13	82	14	0.7
10	B	418	13.7	40.5	5100	1	18	14	113	14	0.8
	A	406	13.1	39.4	5700	1	30	27	113	8	0.7
11	B	423	13.6	41.7	8000	1	44	21	123	15	0.8
	A	448	14.7	44.4	5800	4	42	15	140	15	0.9

NT: not tested

fluenzae 3株(MIC \leq 0.025~0.20 μ g/ml), *M. catarrhalis* 3株(同0.05 μ g/ml), *K. oxytoca*(同0.10 μ g/ml), *E. cloacae*各1株は全て除菌された。

一方, *S. aureus*(MIC 0.1, 3.13 μ g/ml), *S. pneumoniae*(同0.39, 0.78 μ g/ml), *P. aeruginosa*(同3.13 μ g/ml)各2株は除菌率50%であった。この除菌率は本剤のMICと喀痰中濃度から考えて妥当な結果であろう。

但し, 症例11の *S. pneumoniae* のMICは0.78 μ g/mlと低いにもかかわらず除菌されず, また, 症例4で *S. pneumoniae*(MIC 1.56 μ g/ml)への交代菌があったことは, *S. pneumoniae*に対する本系統抗菌剤の弱点を反映するものであり, 本剤で改善されたとはいえ, いまだ不十分であることを示唆している。

当科における呼吸器感染症起炎菌の動向を検討した結果⁹⁾では *S. pneumoniae* の増加が明らかで, 1989年には10年以上首位であった *H. influenzae* を抜いて本菌が第一位になっている。この点からも, 本系統薬剤の *S. pneumoniae* に対する抗菌力のなお一層の改良が望まれる。また, *S. aureus* および *P. aeruginosa* も除菌率が50%でMICが3.13 μ g/ml以上の耐性菌が見られた点も注意を要するところであろう。

安全性の面では臨床検査値でGOT, GPTおよびBUNの軽度上昇が見られた以外, 自他覚的副作用は認められず, 安全性は高いものと思われる。

以上の結果より, 本剤は特に *H. influenzae* および *M. catarrhalis* による呼吸器感染症において有用性を発揮するものと思われる。

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, Fernandes P B: Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1768~1774, 1987
- 2) 井田士朗, 進藤百合子, 滝島 任: 呼吸器感染症におけるNY-198の臨床治験成績。 *Chemotherapy* 36 (S-2): 480~485, 1988
- 3) 真宗るり子, 大野 勲, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症におけるT-3262の臨床的検討。 *Chemotherapy* 36 (S-9): 368~372, 1988
- 4) 大野 勲, 井田士朗, 西岡きよ, 滝島 任: 呼吸器感染症におけるBAYo 9867(Ciprofloxacin)の臨床治験成績。 *Chemotherapy* 33 (S-7): 220~225, 1985
- 5) 丹野恭夫, 三浦康子, 滝島 任, 杉山正春, 工藤国夫, 石井宗彦, 高橋 誠: 呼吸器感染症に対するCiprofloxacinの臨床的検討。 *Antibiotics Chemotherapy* 7: 103~107, 1991
- 6) 西岡きよ, 荻原央子, 丹野恭夫, 滝島 任: 近年の呼吸器感染症原因菌の動向と *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の抗生剤感受性1987~1989年の3年間の検討。 *Chemotherapy* 39: 443~451, 1991

Clinical trials of temafloracin in patients with respiratory tract infections

Yasuo Tanno, Kiyo Nishioka, Ruriko Sato, Hisako Ogiwara, Yuko Sato
and Tamotsu Takishima

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University.
1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Pharmacokinetic and clinical studies of temafloracin (TMFX), a new pyridonecarboxylic acid antibacterial agent, were performed, and the results obtained were as follows:

1) Pharmacokinetic study

Serum and sputum levels of TMFX were measured in three patients with chronic pulmonary emphysema treated with 150 mg (1 patient) or 300 mg (2 patients) orally. The peak serum levels were 1.36, and 2.47 and 1.70 $\mu\text{g/ml}$, 4, and 2 and 4 hours, respectively, after administration. The peak sputum levels were 1.33, and 1.79 and 2.43 $\mu\text{g/ml}$, 4, and 2 and 4 hours, respectively, after administration. The ratios of peak sputum levels to peak serum levels were 97.8, and 72.5 and 142.9%, respectively.

2) Clinical study

Eleven patients with respiratory tract infections (RTIs) (acute bronchitis 3, chronic bronchitis 2, bronchiectasis 2, acute pharyngitis 1, acute tonsillitis 1, pneumonia 1, chronic pulmonary emphysema 1) were given 300 or 600 mg per day orally for 7~17 days. The clinical efficacy rate was 63.6%. Ten of the thirteen causative organisms (3/3 *Haemophilus influenzae*, 2/2 *Moraxella catarrhalis*, 1/2 *Staphylococcus aureus*, 1/2 *Streptococcus pneumoniae*, 1/2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1/1 *Klebsiella oxytoca*, 1/1 *Enterobacter cloacae*) were eradicated.

No subjective side effects were observed, while transient, slight elevations of laboratory test values (GOT, GPT, BUN) were found in 3 patients.

Based on these results, we concluded that TMFX is an effective and useful oral antibacterial agent for the treatment of RTIs, particularly those caused by *H. influenzae* and *M. catarrhalis*.