

## Temafloxacinの抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と 呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・本田芳宏・徳江 豊・北村直人  
庄司 聡・菊地宏明・本宮雅吉  
東北大学抗酸菌病研究所内科学部門\*  
(\*現 東北大学加齢医学研究所内科学部門)

本間光信

市立秋田総合病院第三内科

Temafloxacin(TMFX)の抗酸菌を含む呼吸器由来9菌種に対する*in vitro*抗菌力をofloxacin(OFLX)等のキノロン系抗菌剤と比較検討すると共に、呼吸器感染症8例に本剤を投与してその臨床効果、細菌学的効果並びに安全性を検討した。*Staphylococcus aureus* (MSSA及びMRSA), *Haemophilus influenzae*, 腸内細菌科各菌種(*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, 及び*Mycobacterium avium*に対するTMFXの抗菌力はOFLXとほぼ同等であった。急性気管支炎2, マイコプラズマ肺炎1, 急性肺炎5の計8例にTMFXを1日300mg(3例)あるいは600mg(5例), 8~21日間投与して全例で有効の成績を取めた(有効率100%)。TMFXの投与前に*S. aureus* 1, *Streptococcus pneumoniae* 2, *H. influenzae* 2の計5株を分離し、投与後に4株が消失し、1株(*S. aureus*)は菌数が減少した。臨床的副作用は1例も認めなかった。トランスアミナーゼ値の上昇2例(1例でRBCとHbの低下を合併), 蛋白尿1例を認めたが、投与終了時にいずれも改善した。各種病原細菌に強い抗菌力を有するTMFXは呼吸器感染症に対する第一次選択薬剤の一つと考えられる。

**Key words** : ニューキノロン, 抗酸菌, Temafloxacin, 抗菌力, 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る。本剤は化学構造上、キノロン環の1位に2, 4-ジフロフェニル基, 6位にフッ素原子, 7位に3-メチルピペラジン基を有し、グラム陽性菌, グラム陰性菌及び嫌気性菌などに対して広範な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強い抗菌活性を有するとされる<sup>1)</sup>。また本剤は、既存のニューキノロン剤と比較して痙攣誘発活性が極めて弱いこと, 経口投与後の吸収が良好で血中半減期も約7時間と長いこと, など優れた特徴を示すとされる<sup>1)</sup>が、これが臨床成績にどのように反映するか, 検討に値する問題と思われる。

今回私共は、ヒト型結核菌の抗酸菌を含む呼吸器由来の各種病原細菌に対するTMFXの抗菌力を測定して他剤と比較検討すると共に、種々の呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果及び副作用を検討して、呼吸器感染症に対する本剤の臨床的位置付けについて

考察を加えたので以下に報告する。

### I. 対象と方法

#### 1. 抗菌力測定

MIC2000システム(Dynatech Laboratories Inc.)を用いたマイクロブイオン法によりTMFX, ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX)及びtosufloxacin(TFLX)の計4剤のMICを測定した。MICを測定した対象は東北大学抗酸菌病研究所付属病院と仙台厚生病院で分離されたmethicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium avium*の各20株と*Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*の各18株の計196株である。Mueller-Hinton broth(MHB, Difco)による各薬剤の倍数希釈系列を作成し、MIC2000システムのディスペンサーにより96個(8×12)のウェルを有するマイクロタイター・プレートに無菌的に0.1mlずつ分注した。一方、

\*〒980 仙台市青葉区星陵町4番1号

上記の株をMHBで37℃、20時間培養し、その10倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに0.0015mlずつ接種した。この場合の接種菌量はグラム陽性球菌で $10^6$ CFU/ml、グラム陰性桿菌で $10^6$ CFU/mlとなる。菌液接種後、37℃、20時間培養し、各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。なお、*H. influenzae*では5% Fildes enrichment(Difco)加MHBを培地として用いた。また、*M. avium*及び*M. tuberculosis*ではDubos液体培地を用いて対照薬剤にはsparfloxacin(SPFX)とrifampicin(RFP)を加え、通常の試験管法を用いて、前培養液の1白金耳量を接種し、

37℃で28日間培養後にMICを測定した。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象と薬剤投与方法・量

平成2年6月から平成3年2月にかけて当科を受診あるいは入院した種々の呼吸器感染症患者で、試験参加の同意の得られた症例にTMFXを投与した。内訳は、急性気管支炎2例、マイコプラズマ肺炎1例及び急性肺炎5例の計8例であった。有意の病原細菌が分離されなかった例も対象としているが、これらの例は膿性痰の出現や赤沈値亢進、白血球数増多、CRP陽性化等の所見から細菌感染の存在が確実であると考えられた

Table 1. MIC ranges, MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of temafloracin, ofloxacin, ciprofloxacin and tosufloxacin against eight different species

| Species                      | Number of strains | Agents        | MIC ( $\mu$ g/ml)      |                   |                   |
|------------------------------|-------------------|---------------|------------------------|-------------------|-------------------|
|                              |                   |               | range                  | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| <i>S. aureus</i><br>(MSSA*)  | 20                | temafloracin  | $\leq 0.12 \sim 0.5$   | 0.25              | 0.5               |
|                              |                   | ofloxacin     | $\leq 0.12 \sim 2$     | 0.25              | 0.5               |
|                              |                   | ciprofloxacin | $\leq 0.12 \sim 2$     | 0.25              | 1                 |
|                              |                   | tosufloxacin  | $\leq 0.12 \sim 0.25$  | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
| <i>S. aureus</i><br>(MRSA**) | 20                | temafloracin  | 0.5~32                 | 8                 | 16                |
|                              |                   | ofloxacin     | 0.5~32                 | 8                 | 16                |
|                              |                   | ciprofloxacin | 1~128                  | 8                 | 64                |
|                              |                   | tosufloxacin  | $\leq 0.12 \sim > 128$ | 8                 | >128              |
| <i>H. influenzae</i>         | 20                | temafloracin  | $\leq 0.12$            | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
|                              |                   | ofloxacin     | $\leq 0.12$            | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
|                              |                   | ciprofloxacin | $\leq 0.12$            | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
|                              |                   | tosufloxacin  | $\leq 0.12$            | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
| <i>E. coli</i>               | 20                | temafloracin  | $\leq 0.12$            | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
|                              |                   | ofloxacin     | $\leq 0.12$            | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
|                              |                   | ciprofloxacin | $\leq 0.12$            | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
|                              |                   | tosufloxacin  | $\leq 0.12$            | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
| <i>K. pneumoniae</i>         | 20                | temafloracin  | $\leq 0.12 \sim 2$     | $\leq 0.12$       | 1                 |
|                              |                   | ofloxacin     | $\leq 0.12 \sim 1$     | $\leq 0.12$       | 0.5               |
|                              |                   | ciprofloxacin | $\leq 0.12 \sim 0.25$  | $\leq 0.12$       | 0.25              |
|                              |                   | tosufloxacin  | $\leq 0.12 \sim 0.25$  | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
| <i>E. cloacae</i>            | 20                | temafloracin  | $\leq 0.12 \sim 2$     | $\leq 0.12$       | 0.5               |
|                              |                   | ofloxacin     | $\leq 0.12 \sim 2$     | $\leq 0.12$       | 0.5               |
|                              |                   | ciprofloxacin | $\leq 0.12 \sim 1$     | $\leq 0.12$       | 0.25              |
|                              |                   | tosufloxacin  | $\leq 0.12 \sim 0.5$   | $\leq 0.12$       | $\leq 0.12$       |
| <i>S. marcescens</i>         | 20                | temafloracin  | 0.5~4                  | 2                 | 2                 |
|                              |                   | ofloxacin     | $\leq 0.12 \sim 1$     | 0.25              | 0.5               |
|                              |                   | ciprofloxacin | $\leq 0.12 \sim 1$     | $\leq 0.12$       | 0.25              |
|                              |                   | tosufloxacin  | $\leq 0.12 \sim 1$     | 0.25              | 0.5               |
| <i>P. aeruginosa</i>         | 20                | temafloracin  | $\leq 0.12 \sim 8$     | 1                 | 4                 |
|                              |                   | ofloxacin     | $\leq 0.12 \sim 8$     | 0.5               | 2                 |
|                              |                   | ciprofloxacin | $\leq 0.12 \sim 1$     | $\leq 0.12$       | 0.5               |
|                              |                   | tosufloxacin  | $\leq 0.12 \sim 2$     | 0.25              | 1                 |

\*MSSA = methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

\*\*MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

例である。全8例の年齢分布は18歳から88歳、平均61.3歳、体重は33kgから68.5kg、平均49.7kgであり、男女比は6対2であった。外来治療例は3例である。TMFXは3例で1回150mg、5例で1回300mgをいずれも1日2回投与したが、投与日数は8日から21日にわたり、平均13.6日であった。総投与量は2.1gから12.6gに分布し平均6.9gであった。

## 2) 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定では臨床症状(咳嗽, 喀痰, 発熱, 胸痛, 呼吸困難, 胸部ラ音等)および臨床検査成績(細菌学的所見, 赤沈値, 白血球数, CRP, 胸部X線写真所見等)の改善を目標としたが、私共は従来から呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。著効は、喀痰から病原細菌が消失して臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向が強く認められた例あるいはこれに準ずる例とし、有効は喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められた例あるいはほぼこれに準ずる例とした。やや有効は細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかった例あるいは細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られた例とし、無効は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例あるいは悪化した例とした。細菌学的効果の明確でなかった症例について

も上記の判定基準に準じて効果判定を行なっている。

## II. 成 績

### 1. 抗菌力

一般細菌に対するMICの分布範囲とMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>及び*M. tuberculosis*と*M. avium*に対するMICの分布をTable 1~3に示した。*S. marcescens*と*P. aeruginosa*に対するTMFXのMIC分布はOFLXよりわずかに劣るが、それ以外の菌種に対する抗菌力はOFLXとほぼ同等であった。*M. tuberculosis*に対する抗菌力はOFLXとほぼ同等であったが、*M. avium*に対してはOFLXより1管優れ、CPFxとほぼ同等であった。

### 2. 臨床成績

1) 臨床効果: Table 4に症例の一覧を示し、Table 5に疾患別の総合臨床効果を示した。本剤を投与した8例でいずれも有効の成績が得られ、有効率は100%であった。

2) 細菌学的効果: Table 6に菌種別細菌学的効果を示した。*S. aureus* 1, *S. pneumoniae* 2及び*H. influenzae* 2の計5株が分離され、本剤の投与により4株の菌消失が得られた。症例2の*S. aureus*は菌数減少に止まったが、この例は臨床症状・所見は改善して有効が得られた例である。

3) 副作用: 本剤投与に伴う副作用及び臨床検査成績に与える影響について検討し、Table 7には臨床検

Table 2. MICs of temafloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin and rifampicin against 18 strains of *Mycobacterium tuberculosis*

### (2-a) 10 strains of rifampicin-susceptible *M. tuberculosis*

| Agents        | MIC (µg/ml)* |     |      |     |   |   |    |    |     |  |
|---------------|--------------|-----|------|-----|---|---|----|----|-----|--|
|               | ≤0.05        | 0.1 | 0.25 | 0.5 | 1 | 5 | 10 | 50 | >50 |  |
| Temafloxacin  |              |     | 6    | 4   |   |   |    |    |     |  |
| Ofloxacin     |              |     | 6    | 3   | 1 |   |    |    |     |  |
| Ciprofloxacin |              |     | 4    | 5   | 1 |   |    |    |     |  |
| Sparfloxacin  |              | 10  |      |     |   |   |    |    |     |  |
| Rifampicin    |              |     |      |     | 1 | 2 | 7  |    |     |  |

### (2-b) 8 strains of rifampicin-resistant *M. tuberculosis*

| Agents        | MIC (µg/ml)* |     |      |     |   |   |    |    |     |  |
|---------------|--------------|-----|------|-----|---|---|----|----|-----|--|
|               | ≤0.05        | 0.1 | 0.25 | 0.5 | 1 | 5 | 10 | 50 | >50 |  |
| Temafloxacin  |              |     | 3    | 1   |   | 3 | 1  |    |     |  |
| Ofloxacin     |              |     | 2    | 2   |   | 4 |    |    |     |  |
| Ciprofloxacin |              |     | 3    | 1   |   | 2 | 2  |    |     |  |
| Sparfloxacin  | 3            | 1   |      | 1   | 1 | 2 |    |    |     |  |
| Rifampicin    |              |     |      |     |   |   |    | 5  | 3   |  |

\*28-day-old culture in Dubos medium was used for the determination of the MICs

Table 3. MICs of temafloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin and rifampicin against 20 strains of *Mycobacterium avium*

| Agents        | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )* |     |      |     |   |   |    |    |        |
|---------------|---------------------------|-----|------|-----|---|---|----|----|--------|
|               | $\leq 0.05$               | 0.1 | 0.25 | 0.5 | 1 | 5 | 10 | 50 | $> 50$ |
| Temafloxacin  |                           |     |      | 4   | 4 | 6 | 6  |    |        |
| Ofloxacin     |                           |     |      |     | 3 | 9 | 8  |    |        |
| Ciprofloxacin |                           |     |      | 3   | 5 | 7 | 4  |    |        |
| Sparfloxacin  |                           |     | 7    | 3   | 2 | 6 | 2  |    |        |
| Rifampicin    |                           |     |      |     | 9 | 8 | 1  |    | 2      |

\*28-day-old culture in Dubos medium was used for the determination of the MICs

Table 4. Therapeutic effects of temafloxacin on respiratory tract infections

| No. | Age (ys.)<br>Sex<br>BW (kg) | Diagnosis<br>underlying<br>disease | Daily dose<br>$\times$ duration<br>(total dose) | Bacteriological<br>effects<br>(MIC: $\mu\text{g/ml}$ ) | Body<br>temp.<br>( $^{\circ}\text{C}$ ) | BSR<br>(mm/h)       | CRP                  | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Clinical<br>effect | Adverse<br>reactions                  |
|-----|-----------------------------|------------------------------------|---|--|---|---------------------|----------------------|----------------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 1   | 71<br>M                     | acute bronchitis                   | 150 mg $\times$ 2/day                           | <i>H. influenzae</i> (##)                              | 36.3                                    | 10                  | 1+                   | 10,000                     | good               | —                                     |
|     | 64                          | (-)                                | $\times$ 8 days<br>(2.1 g)                      | $\downarrow$<br>(-)                                    | $\downarrow$<br>36.5                    | $\downarrow$<br>ND* | $\downarrow$<br>—    | $\downarrow$<br>6,800      |                    |                                       |
| 2   | 62<br>F                     | acute bronchitis                   | 150 mg $\times$ 2/day                           | <i>S. aureus</i> $2 \times 10^5/\text{ml}$             | 37.0                                    | 8                   | 0.85                 | 8,500                      | good               | —                                     |
|     | 64                          | cystic lung                        | $\times$ 10 days<br>(3.0 g)                     | (0.2)<br><i>S. aureus</i> $3 \times 10^3/\text{ml}$    | $\downarrow$<br>36.4                    | $\downarrow$<br>4   | $\downarrow$<br>0.70 | $\downarrow$<br>8,000      |                    |                                       |
| 3   | 18<br>F                     | <i>M. pneumoniae</i>               | 300 mg $\times$ 2/day                           | normal flora   | 37.2                                    | 55                  | 1.40                 | 4,800                      | good               | proteinuria                           |
|     | 43                          | pneumonia<br>(-)                   | $\times$ 14 days<br>(8.4 g)                     | $\downarrow$<br>normal flora                           | $\downarrow$<br>37.0                    | $\downarrow$<br>17  | $\downarrow$<br><0.2 | $\downarrow$<br>4,900      |                    |                                       |
| 4   | 88<br>M                     | acute pneumonia                    | 300 mg $\times$ 2/day                           | not tested   | 38.2                                    | 75                  | 9.60                 | 9,400                      | good               | —                                     |
|     | 40                          | (-)                                | $\times$ 14 days<br>(8.4 g)                     | $\downarrow$<br>normal flora                           | $\downarrow$<br>36.6                    | $\downarrow$<br>67  | $\downarrow$<br><0.2 | $\downarrow$<br>7,100      |                    |                                       |
| 5   | 27<br>M                     | acute pneumonia                    | 300 mg $\times$ 2/day                           | <i>S. pneumoniae</i> (#)                               | 38.8                                    | 60                  | 11.70                | 13,000                     | good               | GOT $\uparrow$<br>GPT $\uparrow$      |
|     | 68.5                        | (-)                                | $\times$ 14 days<br>(8.4 g)                     | $\downarrow$<br>(-)                                    | $\downarrow$<br>36.5                    | $\downarrow$<br>9   | $\downarrow$<br><0.2 | $\downarrow$<br>6,900      |                    |                                       |
| 6   | 75<br>M                     | acute pneumonia                    | 300 mg $\times$ 2/day                           | normal flora   | 37.6                                    | 68                  | 2.6                  | 18,200                     | good               | GOT $\uparrow$<br>RBC-Hb $\downarrow$ |
|     | 43                          | cerebral<br>infarction             | $\times$ 14 days<br>(8.4 g)                     | $\downarrow$<br>not tested                             | $\downarrow$<br>36.3                    | $\downarrow$<br>55  | $\downarrow$<br>0.2  | $\downarrow$<br>4,900      |                    |                                       |
| 7   | 74<br>M                     | acute pneumonia                    | 150 mg $\times$ 2/day                           | <i>H. influenzae</i> (++)                              | 38.9                                    | 130                 | 2.1                  | 8,000                      | good               | —                                     |
|     | 33                          | pulmonary<br>emphysema             | $\times$ 14 days<br>(4.2 g)                     | <i>S. pneumoniae</i> (++)<br>$\rightarrow$ (-)         | $\downarrow$<br>35.7                    | $\downarrow$<br>68  | $\downarrow$<br>0.4  | $\downarrow$<br>6,700      |                    |                                       |
| 8   | 75<br>M                     | acute pneumonia                    | 300 mg $\times$ 2/day                           | normal flora   | 36.7                                    | 72                  | 16.8                 | 14,300                     | good               | —                                     |
|     | 42                          | pulmonary<br>emphysema             | $\times$ 21 days<br>(12.6 g)                    | $\downarrow$<br>normal flora                           | $\downarrow$<br>36.5                    | $\downarrow$<br>50  | $\downarrow$<br>0.8  | $\downarrow$<br>8,300      |                    |                                       |

\*ND = not determined

Table 5. Summary of clinical effects of temafloxacin

| Diagnosis                      | Number<br>of cases | Clinical effect |      |      |      |
|--------------------------------|--------------------|-----------------|------|------|------|
|                                |                    | excellent       | good | fair | poor |
| Total                          | 8                  |                 | 8    |      |      |
| Acute bronchitis               | 2                  |                 | 2    |      |      |
| <i>M. pneumoniae</i> pneumonia | 1                  |                 | 1    |      |      |
| Acute pneumonia                | 5                  |                 | 5    |      |      |

査成績の推移を示した。臨床的な副作用は全く認められなかった。症例3で蛋白尿の出現、症例5でGOTとGPTの上昇及び症例6で赤血球数とヘモグロビンの減少並びにGOTの軽度上昇を認めたが、いずれも本剤の投与終了後に改善した。これらの異常に関しては本剤投与との関連が考えられたが、いずれも軽度であった。

### Ⅲ. 考 察

キノロン系抗菌剤の近年の進歩は著しく、いわゆるニューキノロン剤が多数実用化されたが、開発の要点はグラム陽性球菌に対する抗菌力と体内動態の改善にある。TMFXに関しても優れた抗菌活性と体内動態の改善が同時に得られている。すなわち、TMFXの腸内細菌科や緑膿菌に対する抗菌力はOFLXやCPFVと同

Table 6. Bacteriological effects of temafloxacin

| Organism isolated    | Number of strains | Bacteriological effect |            |           |
|----------------------|-------------------|------------------------|------------|-----------|
|                      |                   | eliminated             | suppressed | unchanged |
| Total                | 5                 | 4                      | 1          |           |
| <i>S. aureus</i>     | 1                 |                        | 1          |           |
| <i>S. pneumoniae</i> | 2                 | 2                      |            |           |
| <i>H. influenzae</i> | 2                 | 2                      |            |           |

Table 7. Laboratory findings before and after administration of temafloxacin

| No. | Age (ys.)<br>Sex<br>BW | Daily dose<br>× duration<br>(total dose) | RBC<br>(× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | Hb<br>(g/dl)        | Plt.<br>(× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Eos.<br>(%)     | GOT<br>(IU/l)  | GPT<br>(IU/l)   | ALP<br>(IU/l)   | BUN<br>(mg/dl)    | s-Cr.<br>(mg/dl) |
|-----|------------------------|--|--|---------------------|---|----------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------|------------------|
| 1   | 71<br>M<br>64 kg       | 150 mg × 2/day<br>× 8 days<br>(2.1 g)    | 461<br>↓<br>453                              | 15.1<br>↓<br>14.8   | 21.2<br>↓<br>22.9                             | 10,000<br>↓<br>6,800       | 2.5<br>↓<br>3.0 | ND*<br>↓<br>21 | ND*<br>↓<br>19  | ND*<br>↓<br>128 | ND*<br>↓<br>13.5  | ND*<br>↓<br>0.9  |
|     | 62<br>F<br>64 kg       | 150 mg × 2/day<br>× 10 days<br>(3.0 g)   | 466<br>↓<br>468                              | 15.2<br>↓<br>14.7   | 25.7<br>↓<br>24.8                             | 8,500<br>↓<br>8,000        | 0.5<br>↓<br>1.0 | 38<br>↓<br>31  | 27<br>↓<br>31   | 150<br>↓<br>171 | 17.0<br>↓<br>17.6 | 0.8<br>↓<br>0.7  |
| 3   | 18<br>F<br>43 kg       | 300 mg × 2/day<br>× 14 days<br>(8.4 g)   | 438<br>↓<br>401                              | 12.6<br>↓<br>11.8   | 27.0<br>↓<br>22.8                             | 4,800<br>↓<br>4,900        | 3.0<br>↓<br>3.0 | 17<br>↓<br>15  | 13<br>↓<br>16   | 193<br>↓<br>183 | 11.8<br>↓<br>10.7 | 0.6<br>↓<br>0.7  |
|     | 88<br>M<br>40 kg       | 300 mg × 2/day<br>× 14 days<br>(8.4 g)   | 311<br>↓<br>304                              | 11.2<br>↓<br>11.0   | 19.7<br>↓<br>35.7                             | 9,400<br>↓<br>7,100        | 0<br>↓<br>6.0   | 22<br>↓<br>26  | 15<br>↓<br>22   | 145<br>↓<br>137 | 30.7<br>↓<br>26.0 | 0.9<br>↓<br>0.9  |
| 5   | 27<br>M<br>68.5 kg     | 300 mg × 2/day<br>× 14 days<br>(8.4 g)   | 429<br>↓<br>445                              | 14.0<br>↓<br>14.4   | 30.5<br>↓<br>26.8                             | 13,000<br>↓<br>6,900       | 7.0<br>↓<br>3.0 | 23<br>38<br>19 | 15<br>159<br>19 | 157<br>↓<br>150 | 14.1<br>↓<br>13.7 | 0.7<br>↓<br>0.9  |
|     | 75<br>M<br>43 kg       | 300 mg × 2/day<br>× 14 days<br>(8.4 g)   | 364<br>296<br>344                            | 11.0<br>8.9<br>10.2 | 35.8<br>↓<br>34.2                             | 18,200<br>↓<br>4,900       | 0<br>↓<br>4.0   | 23<br>34<br>18 | 9<br>24<br>13   | 212<br>↓<br>203 | 15.9<br>↓<br>13.7 | 0.8<br>↓<br>0.7  |
| 7   | 74<br>M<br>33 kg       | 150 mg × 2/day<br>× 14 days<br>(4.2 g)   | 369<br>↓<br>336                              | 11.8<br>↓<br>11.2   | 28.1<br>↓<br>22.7                             | 8,000<br>↓<br>6,700        | 0<br>↓<br>3.0   | 14<br>↓<br>25  | 6<br>↓<br>12    | 284<br>↓<br>252 | 12.5<br>↓<br>12.6 | 0.9<br>↓<br>0.8  |
|     | 75<br>M<br>42 kg       | 300 mg × 2/day<br>× 21 days<br>(12.6 g)  | 440<br>↓<br>464                              | 13.0<br>↓<br>13.3   | 44.4<br>↓<br>26.8                             | 14,300<br>↓<br>8,300       | 2.0<br>↓<br>5.0 | 31<br>↓<br>25  | 11<br>↓<br>10   | 230<br>↓<br>232 | 19.5<br>↓<br>17.4 | 1.2<br>↓<br>1.2  |

\*ND = not determined

□ — abnormal laboratory value probably related to administration of temafloxacin

等か若干弱いものの、キノロン剤の抗菌力が不十分であった黄色ブドウ球菌や連鎖球菌属に対する抗菌力はOFLXやCPFXT同等あるいは優れる<sup>2-4)</sup>ことが報告されている。また、従来のキノロン剤の抗菌力が不十分であった嫌気性菌に対しても抗菌力が改善される<sup>4)</sup>と共に、良好なPAE効果及びMSSAやMRSAにおける耐性菌出現頻度が低いことなども報告されている<sup>5)</sup>。動物における*in vivo*感染防御実験の成績を見ても、腸内細菌科や緑膿菌に対してはOFLXやCPFXTとほぼ同等である<sup>2)</sup>が、黄色ブドウ球菌や肺炎球菌に対してはこれらより優れ、CPFXTより5~10倍強い感染防御効果を示す<sup>3)</sup>ことが確認されている。また健康成人においてTMFXの100mg内服2~3時間後に約1 $\mu$ g/mlの最高血中濃度が得られ、血中半減期は約7~8時間<sup>6)</sup>と既存のキノロン系薬剤と比較して長く、良好なBioavailabilityが示唆される。かかる優れた特性が呼吸器感染症の化学療法の成績にどのように反映するか、検討に値する興味ある問題と思われる。

呼吸器感染症の領域では、慢性呼吸器疾患を基礎に有して頻回に感染を繰り返す慢性気道感染症に対する取組みが重要であるが、この疾患群では病巣への薬剤移行率が低い治療効果が劣り、その克服が求められている。経口剤では内服後の血中濃度を上昇させて長時間持続させ、ひいては病巣濃度を上昇させることが必要であるが、TMFXにおいては高い血中濃度が長時間持続する<sup>6)</sup>と共に、特に肺組織移行が良好である<sup>7)</sup>、という優れた特長が見られる。したがって、病巣移行が低率である慢性気道感染症や、続発性肺実質感染に対する本剤の有用性が期待される。

さて、今回の基礎検討ではTMFXの*in vitro*抗菌力はOFLXとほぼ同等と考えられた。したがって、私共の臨床検討において得られた有効率100%という優れた成績は、主にTMFXの優れた体内動態成績と優れた*in vivo*効果に負うところが大きであると思われた。TMFXの体内動態(血中濃度及び喀痰内濃度)に関する検討は行わなかったが、本剤が特に肺組織や肺泡マクロファージへ高率に移行するという成績<sup>7)</sup>は呼吸器感染症治療における本剤の有用性を強く示唆するものと言えよう。

今回TMFXを投与した8例中3例は肺のう胞症や肺気腫などの呼吸器基礎疾患を有する例であったが、呼吸器基礎疾患を保有しない群と同等の臨床効果が得られた。本剤はこのような慢性呼吸器疾患に合併する感染症に対する適応が特に優れているものと考えられた。このような症例群は、21世紀に向けて本邦の高齢者人口が増加しつつあり、かつ高齢者の有病率が増

加しつつあるので、今後増加する症例群と考えられる。細菌学的には5株の分離株中4株の菌消失を得た。特に肺炎球菌の2例がいずれも菌消失を得て、臨床的にも著効に近い有効性を示したことが特筆される。呼吸器感染症の起炎菌としてはほぼ最大多数を占める同菌に対する従来のニューキノロン剤の抗菌力は不十分であるか、あるいは、一部の薬剤で十分な抗菌力が得られたものの体内動態成績の不十分性のため臨床的には有用性が高いとは言えなかったが、本剤に至ってようやく肺炎球菌に対して高い有用性を示すキノロン剤が実用化されたものと言える。私共は本邦の肺炎球菌性呼吸器感染症例に対するニューキノロン剤のbreak pointは1.56 $\mu$ g/mlであると考えている<sup>8)</sup>が、本剤の同菌に対するMIC<sub>90</sub>は0.5あるいは1 $\mu$ g/mlと考えられる<sup>4)</sup>ので十分な抗菌力が期待される。黄色ブドウ球菌の1株は菌数減少にとどまったが、この例は臨床的には有効を得ており、満足すべき成績であった。副作用と臨床検査値の面では、今回の症例では重大な副作用は認められず、安全性に関して特に問題はないものとする。

以上より、TMFXの呼吸器感染症の分野における役割として、特に慢性気道感染症の外來管理における第一選択薬剤としての臨床的位置付けが考えられよう。勿論、基礎疾患を認めない原発性の急性呼吸器感染症に対する有用性も高く、実際に今回の症例では満足すべき効果を挙げ得た。これらの急性呼吸器感染症の起炎菌として確率の高い肺炎球菌などの連鎖球菌属に対する高い有用性も確認されており、今後は、症例の病態と重症度を明確に確認しながら本剤を臨床応用したい。

## 文 献

- 1) 那須 勝, 熊澤淨一: 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) 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 temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1768~1774, 1987
- 3) Swanson RN, Hardy DJ, Chu DTW, Shipkowitz N L and Clement J J: Activity of temafloxacin against respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 423~429, 1991
- 4) Nye K, Shi Y G, Andrews J M, Ashby J P and Wise R: The *in vitro* activity, pharmacokinetics and tissue penetration of temafloxacin. *J Anti-*

- microb Chemother 24: 415~424, 1989
- 5) Hardy D J, Hanson C W, Beyer J, Hensey D M and Clement J J: *In vitro* activity of ciprofloxacin, ofloxacin and temafloxacin against methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Presented at 7th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Barcelona, May, 1990
- 6) Granneman G R, Carpentier P, Morrison P J and Pernet A G: Pharmacokinetics of temafloxacin in humans after single oral doses. Antimicrob Agents Chemother 35: 436~441, 1991
- 7) Baldwin D R, Wise R, Andrews J M and Honeybourne D: The bronchoalveolar distribution of temafloxacin. Presented at British Thoracic Society Meetings. December, 1991
- 8) 渡辺 彰: 我が国の呼吸器感染症に対する抗菌性薬剤のbreak pointに関する研究. Chemotherapy 40: 1162~1168, 1992

*In vitro* antimicrobial activity of temafloxacin  
and its therapeutic efficacy in respiratory infections

Akira Watanabe, Yoshihiro Honda, Yutaka Tokue, Naoto Kitamura,  
Satoru Shoji, Hiroaki Kikuchi and Masakichi Motomiya

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,  
Tohoku University\*

( \* Department of Internal Medicine, Institute of Department,  
Aging and Cancer, Tohoku University  
4-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi 980, Japan )

Mitsunobu Honma

Third Department of Internal Medicine, Akita City General Hospital

The *in vitro* antimicrobial activity of temafloxacin (TMFX), a new quinolone agent for oral use, was measured, and its therapeutic efficacy in respiratory infections was evaluated. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of TMFX, ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), sparfloxacin (SPFX) and rifampicin (RFP) against 20 strains each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Mycobacterium avium*, and 18 strains each of *Haemophilus influenzae* and *Mycobacterium tuberculosis* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by the MICs, TMFX was as active as OFLX against all of the species tested except *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and *M. avium*. TMFX was somewhat less active than OFLX against *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, and more active than OFLX against *M. avium*. A daily dose of 300 mg (3 cases) or 600 mg (5 cases) of TMFX was administered orally for 8~21 days (mean: 13.6 days) to 8 patients: 2 with acute bronchitis, one with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and 5 with acute pneumonia. The clinical effects were good in all cases. Five strains were identified as causative organisms. Four strains were eradicated and one strain (*S. aureus*) was decreased in number by administration of TMFX. No clinical adverse effects were observed during treatment with TMFX. Proteinuria was observed in one patient and a transient elevation of serum transaminase in another two patients, in one of whom anemia was also observed. These adverse effects resolved after the completion of therapy. We conclude from the above results that TMFX is one of the most useful quinolone agents for oral use as a drug of first choice in the treatment of respiratory infections, especially in outpatient clinics.