

## 呼吸器感染症におけるtemafloxacinの喀痰中移行 ならびに臨床的有用性に関する研究

宍戸春美・永井英明・佐藤紘二・川上健司・赤川志のぶ  
国立療養所東京病院呼吸器科\*

慢性呼吸器感染症患者4名におけるtemafloxacin(TMFX)の喀痰中移行率(最高喀痰中濃度と最高血中濃度との比)は、102~145%, 平均121.8%と優れた移行性を示した。

呼吸器感染症38例(マイコプラズマ肺炎4例, クラミジア肺炎1例を含む)に対してTMFXの経口投与にて本剤の臨床的有用性を検討した。有効以上の有効率は94.7%と優れていた。細菌学的には *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus*属は全て消失したが, *Pseudomonas aeruginosa*では, 2株は消失し, 減少または存続が各1株であった。副作用は, 38例中1例に軽度のふらつきが認められた。検査値異常としては, S-GPT, S-GOTの上昇が2例に, 血小板数の減少が1例に認められた。

**Key words** : temafloxacin, ニューキノロン, マイコプラズマ肺炎, 喀痰中移行, 呼吸器感染症

Temafloracin(TMFX)は新しく開発されたニューキノロン薬(new quinolones, fluoroquinolones)のひとつであり, 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-メチルピペラジン基が導入されている。本剤は幅広い抗菌スペクトラムを示し, 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強い抗菌力を持っている<sup>1,2)</sup>。また, 本剤を経口投与したときの血中半減期は約7時間と長く, 組織移行も良好である<sup>3)</sup>。TMFXは呼吸器感染症に対する有用性が, 他のニューキノロン薬よりも高いと期待された。

今回, 私共は, TMFXを呼吸器感染症に対して臨床応用するため, 呼吸器感染症の病巣中濃度を推測できる喀痰中移行について検討するとともに臨床症例における本剤の有用性を検討したので報告する。

### I. 材料及び方法

以下に述べる患者に対する臨床試験では, 試験に先立ち患者本人に当該試験の説明を行った上で同意を得て実施した。

1. 呼吸器感染症の臨床例における体内濃度測定  
気管支拡張症2例, 慢性気管支炎1例, びまん性汎細気管支炎1例においてTMFXの1回150mgまたは300mgを食後経口投与後に血清中, 喀痰中濃度を測定した。血液は投与2, 4, 6, 8時間後に, 喀痰は患者が随意に喀出した検体を採取した。TMFX濃度はbioassay法<sup>3)</sup>により測定した。

### 2. 臨床的有用性の評価

#### 1) 対象症例

1990年(平成2年)6月から1991年(平成3年)10月までの期間に, 国立療養所東京病院呼吸器科の入院または外来受診の呼吸器感染症患者38例(肺炎10例, 急性気管支炎4例, 慢性気管支炎16例, 気管支拡張症7例, びまん性汎細気管支炎1例)を対象とした。年齢は19歳から80歳(平均49.6歳)であった。

#### 2) 投与方法, 投与量

全症例において1日2回, 朝夕食後経口投与とした。1回投与量は150mgが24例, 300mgが13例, 200mgから100mgに変更された症例が1例であった。投与期間は5日間から14日間であった。

#### 3) 臨床効果判定基準

起炎菌の消長, 自覚症状, 他覚所見, 臨床検査所見等に基づき, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階で判定した<sup>4)</sup>。

#### 4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに, 血液学的検査, 生化学的検査および尿検査を実施し, 副作用および臨床検査値異常の有無を検討した。

### II. 成績

#### 1. 臨床例における体内濃度測定成績

TMFXを1回150mg投与および1回300mg投与の各々2例について血清中濃度と喀痰中濃度を測定した成績をFig. 1~4に示す。

\*〒204 清瀬市竹丘3-1-1

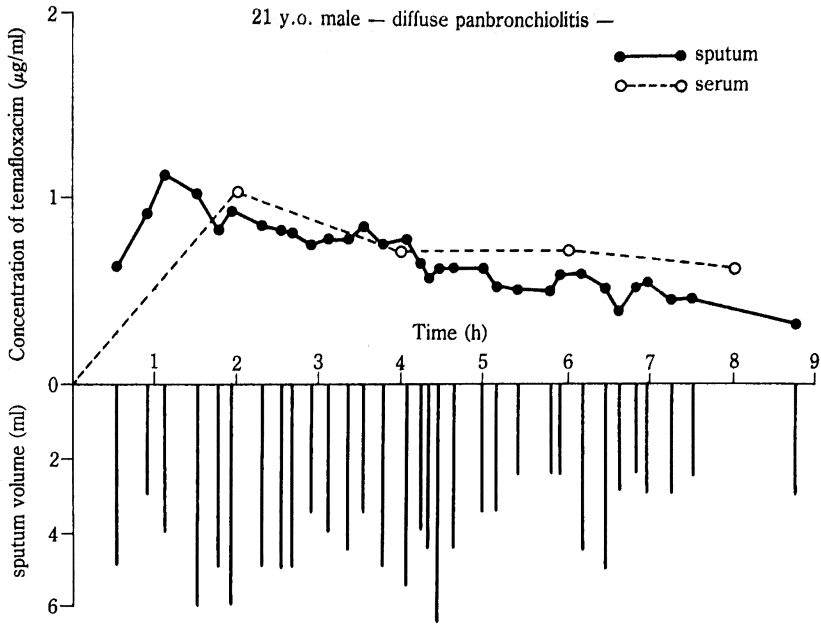


Fig. 1. Concentration of temafloxacin in serum and sputum (150 mg × 1).

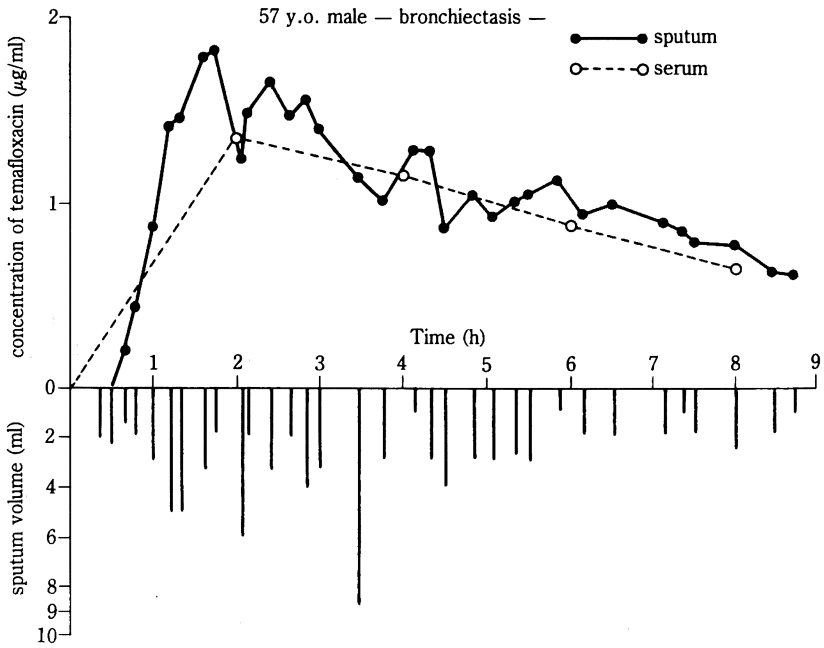


Fig. 2. Concentration of temafloxacin in serum and sputum (150 mg × 1).

本剤の最高喀痰中濃度、喀痰中移行率(ピーク血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比)は、各々、1回150mg投与例で1.81 $\mu$ g/ml, 135%; 1.11 $\mu$ g/ml, 102%であり、300mg投与例では3.03 $\mu$ g/ml, 145%; 5.85 $\mu$ g/ml, 105%と1回投与量に応じた喀痰中濃度の上

昇が認められ、かつ喀痰中移行が優れていた。

## 2. 臨床有用性に関する成績

本剤を投与した38例の概要をTable 1-1~1-3, 疾患別の臨床効果をTable 2, 細菌学的効果をTable 3に, 臨床検査成績をTable 4-1, 4-2に示した。

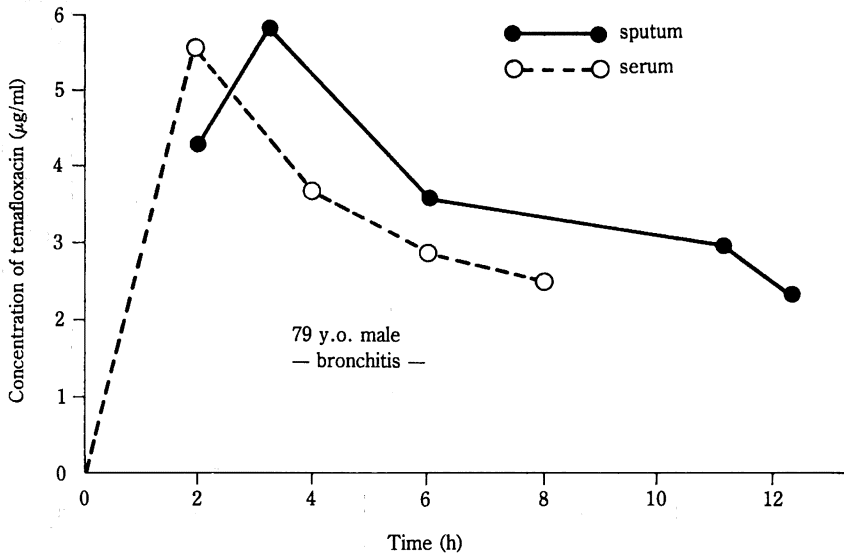


Fig. 3. Concentration of temafloracin in serum and sputum (300 mg  $\times$  1).

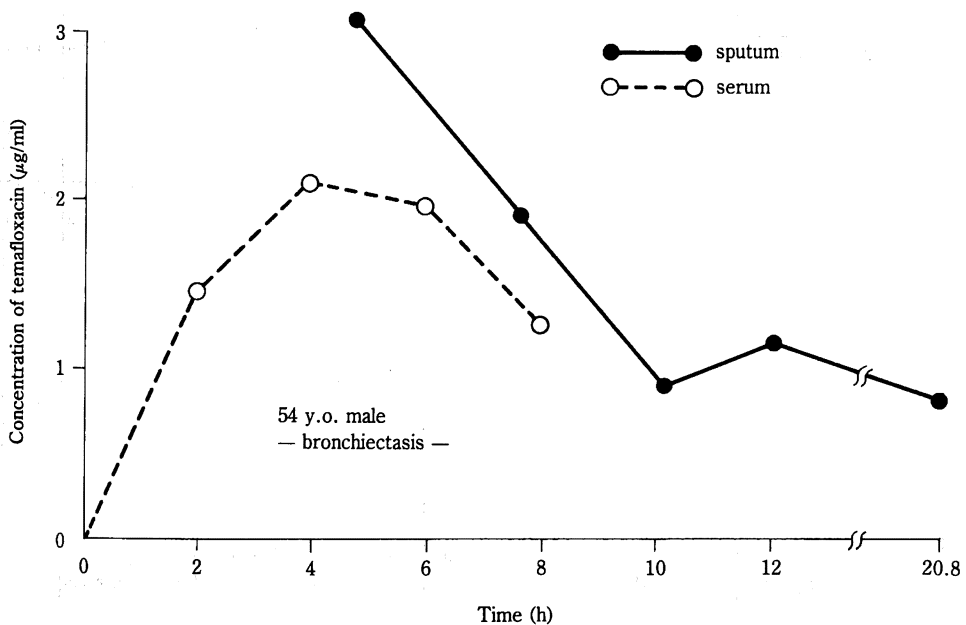


Fig. 4. Concentration of temafloracin in serum and sputum (300 mg  $\times$  1).

Table 1-1. Clinical summary of temafloxacin treatment

Case no.	Age, Sex	Diagnosis Underlying disease and complication	Daily dose and duration (mg × times × days)	Causative organism	MICs (µg/ml: 10 <sup>6</sup> CFU/ml)				Effect		Side effects
					TMFX	NFLX	OFLX	CPFX	clinical	bacterio- logical	
1	63 M	chronic bronchitis chronic pulmonary emphysema	150 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	NT	NT	NT	NT	good	eradicated	(-)
2	30 F	chronic bronchitis —	150 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	≤0.025	0.1	0.05	≤0.025	excellent	eradicated	(-)
3	26 F	pneumonia —	200 × 2 × 7 100 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	NT	NT	NT	NT	excellent	eradicated	dizziness S-GPT 11-47
4	21 M	diffuse panbronchiolitis —	150 × 2 × 14	<i>H. parainfluenzae</i> 5 × 10 <sup>9</sup> ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	≤0.025	0.05	≤0.025	≤0.025	excellent	super- infected	(-)
5	26 F	acute bronchitis hepatitis C	150 × 2 × 5	<i>H. parainfluenzae</i> 10 <sup>7</sup> <i>S. aureus</i> (MSSA) 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	0.1 0.1	0.2 0.78	0.2 0.39	0.05 0.2	good	eradicated	(-)
6	55 M	bronchiectasis —	300 × 2 × 7	<i>M. catarrhalis</i> 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	0.2	NT	0.78	NT	excellent	eradicated	(-)
7	59 M	pneumonia silicosis	150 × 2 × 7	<i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>8</sup> ↓ (-)	0.1	0.78	0.2	0.1	good	eradicated	(-)
8	76 F	chronic bronchitis —	150 × 2 × 8	<i>S. pneumoniae</i> 3 × 10 <sup>8</sup> ↓ (-)	0.78	6.25	1.56	0.78	excellent	eradicated	(-)
9	60 M	pneumonia alcoholic liver injury old tbc	150 × 2 × 9	<i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	1.56	12.5	3.13	1.56	excellent	eradicated	(-)
10	79 M	chronic bronchitis old cerebral infarction	150 × 2 × 7	<i>K. pneumoniae</i> 8 × 10 <sup>9</sup> ↓ <i>K. pneumoniae</i> 6 × 10 <sup>8</sup>	6.25 NT	6.25 NT	3.13 NT	1.56 NT	fair	persisted	(-)
11	79 M	chronic bronchitis old cerebral infarction	150 × 2 × 7	<i>K. pneumoniae</i> 6 × 10 <sup>8</sup> ↓ <i>K. pneumoniae</i> 2 × 10 <sup>7</sup>	NT 1.56	NT 1.56	NT 1.56	NT 0.39	good	decreased	(-)
12	80 M	chronic bronchitis old cerebral infarction	150 × 2 × 9	<i>K. pneumoniae</i> 5 × 10 <sup>8</sup> ↓ <i>K. pneumoniae</i> 8 × 10 <sup>9</sup>	6.25	6.25	3.13	1.56	good	decreased	(-)
13	57 M	bronchiectasis cerebral palsy	150 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i> 8 × 10 <sup>9</sup> ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup>	3.13 0.78	3.13 3.13	3.13 1.56	0.78 0.78	good	decreased	(-)
14	57 M	bronchiectasis —	150 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i> 8 × 10 <sup>9</sup> ↓ <i>P. aeruginosa</i> 8 × 10 <sup>9</sup>	25 12.5	12.5 12.5	12.5 25	6.25 6.25	fair	persisted	(-)
15	72 F	bronchiectasis bronchial asthma	300 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i> 5 × 10 <sup>8</sup> ↓ (-)	1.56	0.78	1.56	0.39	excellent	eradicated	(-)

TMFX: temafloxacin NFLX: norfloxacin OFLX: ofloxacin CPFX: ciprofloxacin  
tbc: tuberculosis NF: normal flora NT: not tested

Table 1-2. Clinical summary of temafloxacin treatment

Case no.	Age, Sex	Diagnosis Underlying disease and complication	Daily dose and duration (mg × times × days)	Causative organism	MICs (μg/ml: 10 <sup>6</sup> CFU/ml)				Effect		Side effects
					TMFX	NFLX	OFLX	CPFX	clinical	bacterio- logical	
16	55 F	chronic bronchitis —	150 × 2 × 9	<i>P. aeruginosa</i> 8 × 10 <sup>8</sup> ↓ (-)	NT	NT	NT	NT	excellent	eradicated	(-)
17	70 M	chronic bronchitis bronchial asthma	300 × 2 × 14	<i>S. aureus</i> (MRSA) 3 × 10 <sup>5</sup> ↓ (-)	12.5	100	12.5	50	good	eradicated	(-)
18	61 M	chronic bronchitis chronic pulmonary emphysema	150 × 2 × 7	NF ↓ NF					excellent	unknown	(-)
19	73 M	acute bronchitis pulmonary fibrosis	150 × 2 × 7	NF ↓ NF					good	unknown	(-)
20	54 M	bronchiectasis sinusitis	150 × 2 × 9	NF ↓ NF					excellent	unknown	(-)
21	29 F	acute bronchitis —	150 × 2 × 8	NF ↓ NF					good	unknown	(-)
22	56 F	chronic bronchitis —	150 × 2 × 14	NF ↓ NF					good	unknown	(-)
23	24 F	chronic bronchitis bronchial asthma	150 × 2 × 8	NF ↓ NF					good	unknown	(-)
24	41 F	pneumonia —	300 × 2 × 10	<i>S. aureus</i> (MRSA) 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	NT	NT	NT	NT	excellent	eradicated	(-)
25	77 M	chronic bronchitis chronic pulmonary emphysema diabetes mellitus	300 × 2 × 14	NF ↓ NF					good	unknown	S-GOT 23→78 S-GPT 14→63
26	41 M	bronchiectasis —	300 × 2 × 6	NF ↓ NF					excellent	unknown	(-)
27	79 M	chronic bronchitis chronic pulmonary emphysema chronic respiratory failure	150 × 2 × 7	NF ↓ NF					excellent	unknown	(-)
28	66 M	chronic bronchitis old tbc	150 × 2 × 7	NF ↓ NF					good	unknown	(-)
29	21 F	chronic bronchitis —	150 × 2 × 6	NF ↓ NF					good	unknown	(-)
30	32 F	bronchiectasis —	300 × 2 × 8	NF ↓ NF					good	unknown	platelets 16.7→9.8

TMFX: temafloxacin NFLX: norfloxacin OFLX: ofloxacin CPFX: ciprofloxacin  
tbc: tuberculosis NF: normal flora NT: not tested

Table 1-3. Clinical summary of temafloxacin treatment

Case no.	Age, Sex	Diagnosis Underlying disease and complication	Daily dose and duration (mg × times × days)	Causative organism	Effect		Side effects	
					clinical	bacterio- logical		
31	30 F	pneumonia —	300 × 2 × 14	NF ↓ NF		good	unknown	(-)
32	32 M	mycoplasmal pneumonia —	300 × 2 × 8	NF ↓ NF	<i>M. pneumoniae</i> Ab. ↑	excellent	unknown	(-)
33	34 M	mycoplasmal pneumonia bronchial asthma	300 × 2 × 14	NF ↓ NF	<i>M. pneumoniae</i> Ab. ↑	good	unknown	(-)
34	32 M	mycoplasmal pneumonia —	300 × 2 × 14	NF ↓ NF	<i>M. pneumoniae</i> Ab. ↑	good	unknown	(-)
35	20 F	mycoplasmal pneumonia —	300 × 2 × 10	NF ↓ NF	<i>M. pneumoniae</i> Ab. ↑	excellent	unknown	(-)
36	50 F	<i>C. psittaci</i> pneumonia —	300 × 2 × 14	NF ↓ NF	<i>C. psittaci</i> Ab. ↑	excellent	unknown	(-)
37	19 F	acute bronchitis —	150 × 2 × 10	<i>S. aureus</i> *		good	unknown	(-)
38	78 F	chronic bronchitis —	150 × 2 × 7	<i>S. aureus</i> *		good	unknown	(-)

NF: normal flora \* : isolated organism

Table 2. Clinical efficacy of temafloxacin

Diagnosis	Total	Clinical effect				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	5	3	2			93.4
Mycoplasma pneumonia	4	2	2			
Chlamydia pneumonia	1	1				
Acute bronchitis	4		4			
Chronic bronchitis	16	5	10	1		
Bronchiectasis	7	4	2	1		
Diffuse panbronchiolitis	1	1				
	38	16	20	2		94.7

\* excellent + good/total

Table 3. Bacteriological effect of temafloxacin

Isolated organism	Eradicated	Decreased	Persisted	Super- infected	Rate of eradication
<i>S. aureus</i>	3				3/3
<i>S. pneumoniae</i>	3				3/3
<i>M. catarrhalis</i>	1				1/1
<i>H. influenzae</i>	3				3/3
<i>H. parainfluenzae</i>	2				2/2
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	1	2/4
<i>K. pneumoniae</i>		2	1		0/3
Total	14	3	2	1	73.7

Table 4-1. Laboratory findings in patients before and after administration of temafloxacin

Case no.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Eosino. (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR [60 min]	CRP
1	B	439	7400	13.4	2	25.7	11	7	185	16.1	0.7	45	0.3
	A	468	7500	14.3	3	21.4	20	10	202	18.1	0.8	39	<0.2
2	B	423	7700	10.4	2	35.0	12	3	130	6.6	0.5		12.5
	A	426	5200	10.2	3	34.0	17	9	104	12.2	0.5		0.2
3	B	514	6400	14.7	0	13.1	29	11	102	12.8	0.9	32	20.4
	A	479	6200	12.9	3	34.2	32	47	113	7.0	0.6	10	0.3
4	B	519	19300	15.7	0	27.0	19	5	176	9.2	0.8		13.7
	A	548	10100	16.6	0	24.9	16	2	152	8.0	0.8		0.2
5	B	428	7200	13.4	1	15.9	72	127	266	12.0	0.6	30	0.8
	A	403	3800	12.2	2	21.2	40	69	245	12.9	0.7	27	0.4
6	B	472	5800	15.5	0	19.9	35	24	164	8.7	0.8	25	1.3
	A	446	4100	14.3	1	24.0	30	18	138	8.2	0.8	12	0.2
7	B	417	2800	13.3	17	19.7	36	19	307	8.5	0.9	47	0.7
	A	451	4500	14.0	1	22.8	28	16	287	12.2	0.9	32	0.4
8	B	449	7700	13.9	3	14.6	19	8	312	13.0	0.7	31	0.3
	A	432	4200	13.4	1	17.8	18	5	276	17.5	0.8	38	<0.2
9	B	471	9800	16.0	1	20.7	73	69	200	12.1	0.6	18	0.4
	A	479	6200	16.2	2	23.3	90	75	189	14.7	0.6	3	<0.2
10	B	479	5400	10.3	1	25.9	48	24	304	13.0	0.9	83	3.1
	A	496	5600	10.3	3	28.4	47	22	311	14.9	0.9	62	1.9
11	B	497	5500	11.1	1	25.0	61	28	448	6.9	0.8	52	5.3
	A	493	5100	11.1	3	25.2	58	26	394	1.1	0.8	53	2.1
12	B	534	7000	12.7	0	23.8	42	22	286	7.8	0.8		12.6
	A	473	5000	11.5	2	31.0	39	16	242	11.7	0.8		1.7
13	B	440	10500	11.9	1	14.5	25	16	161	8.7	0.4		6.3
	A	459	5900	12.2	1	25.7	26	15	154	13.6	0.4		0.4
14	B	551	8100	17.1	4	24.9	18	7	142	10.9	0.8		6.7
	A	534	6900	16.6	11	26.9	24	15	124	12.5	0.7		0.9
15	B	434	6900	12.8	0	30.3	25	14	293	7.7	0.7	66	4.2
	A	430	7500	12.8	1	33.2	35	19	216	13.4	0.7	21	<0.2
16	B	464	7700	14.0	1	36.6	22	12	210	3.3	0.7		2.1
	A	437	5500	12.9	0	36.2	19	13	196	12.2	0.7		<0.2
17	B	489	8100	15.6	8	29.3	34	17	234	15.6	1.2	9	1.9
	A	498	6300	15.9	6	31.9	26	16	231	12.6	1.2	5	0.7
18	B	466	5600	12.4	0	24.6	20	10	190			30	0.9
	A	430	5200	12.0	5	24.6	23	10	155			11	0.2
19	B	430	6900	13.8	4	22.0	24	9	162	8.8	0.6		3.1
	A	417	6200	13.1	8	33.0	25	11	176	7.8	0.5		0.5

B: before A: after

Table 4-2. Laboratory findings in patients before and after administration of temafloxacin

Case no.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Eosino. (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR [60 min]	CRP
20	B	449	9200	13.9	5	16.9	20	6	220	15.9	0.5	10.1
	A	461	5600	14.2	5	22.0	15	7	210	12.6	0.6	0.3
21	B	471	9400	13.8	3	32.0	16	14	84	10.9	0.5	27
	A	479	7200	14.2	4	28.0	16	10	84	9.8	0.5	4
22	B	408	7700	13.6	4	25.7	22	10	138	12.2	0.5	17
	A	398	4400	13.1	5	25.0	20	12	142	12.2	0.6	12
23	B	497	6900	14.4	5	23.3	22	14	145	15.9	0.7	9
	A	494	6200	14.0	7	19.4	21	11	148	10.4	0.7	7
24	B	477	6300	15.3	1	20.3	16	7	138	7.4	0.6	50
	A	486	4400	15.3	3	20.4	22	19	105	11.2	0.8	17
25	B	355	7600	10.8	0	21.4	23	14	175	30.6	1.9	10
	A	345	7500	10.3	1	24.6	78	63	202	28.8	1.8	14
26	B	425	7800	14.1	0	21.4	18	10	157	9.7	0.9	64
	A	441	7900	14.4	2	32.4	17	8	168	13.2	0.9	37
27	B	400	9400	12.4	0	16.8	22	31	117	29.0	1.1	15.3
	A	440	6300	13.5	1	21.4	24	14	131	28.3	1.0	1.8
28	B	479	5300	14.9	3	19.5	17	7	133	13.3	0.8	0.3
	A	469	4400	15.6	1	16.9	21	13	141	16.0	0.6	7
29	B	432	6400	13.4	1	21.2	9	6	102	3.7	0.7	<0.2
	A	433	7700	13.2	3	21.6	14	6	101	8.2	0.7	3
30	B	419	4600	13.3	5	16.7	20	9	97			0.4
	A	418	3900	13.2	7	9.8	19	9	94			<0.2
31	B	439	5500	13.6	3	27.6	17	11	117	8.9	0.6	26
	A	430	4400	13.3	1	23.8	20	13	117	11.5	0.6	23
32	B	476	7600	14.8	0	11.5	15	7	185	8.7	1.0	14
	A	548	3700	16.6	5	22.6	18	12	198	16.6	0.9	4
33	B	504	4400	16.6	0	18.5	36	27	130	9.5	0.9	9
	A	452	5800	14.5	0	25.4	34	41	103	10.6	0.8	11
34	B	487	10200	14.5	9	28.8	24	27	100	7.8	0.9	33
	A	476	5400	14.6	7	28.9	19	27	96	10.7	1.0	50
35	B	506	5200	14.9	0	22.5	24	13	147	9.6	0.7	15
	A	500	3100	13.9	0	28.3	14	11	147	7.5	0.6	8
36	B	529	6200	14.7	1	33.3	26	23	150	6.5	0.6	14
	A	491	6000	13.9	0	23.7	23	18	134	5.4	0.7	44
37	B	503	4300	14.6	0	22.6	19	7	151	3.7	0.6	38
	A	457	4800	13.3	4	24.9	24	9	121	6.9	0.6	6
38	B	438	8500	14.9	0	13.6	28	14	218	11.0	0.7	15
	A	433	4300	14.7	0	14.7	28	18	230	10.4	0.6	12

B: before A: after



## 1) 臨床効果

本剤の臨床効果は、38例中著効16例、有効20例、やや有効2例であり、有効以上の有効率は94.7% (36/38)であった。投与量別の有効率は、投与量を200mgから100mgに変更した症例を除き150mg 1日2回、300mg 1日2回投与で、それぞれ91.7%(22/24)、100%(13/13)であり、300mg 1日2回投与が優れた成績であった(t検定で $P < 0.1$ )。

## 2) 細菌学的効果

喀痰定量培養法により38例中17例において、起炎菌が決定された。17例の喀痰から分離された19株についての本剤の細菌学的効果(Table 3)は、グラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* の3株、*Streptococcus pneumoniae* の3株はすべて消失した。グラム陰性菌では *Haemophilus influenzae* の3株、*Haemophilus parainfluenzae* の2株および *Pseudomonas aeruginosa* の2株が消失した。*P. aeruginosa* の2株および *Klebsiella pneumoniae* の3株は減少または不変であった。*P. aeruginosa* の1株は交代菌として認められた。全体の細菌学的効果は、起炎菌の消失率が73.7%(14/19)であった。

## 3) 臨床症例の解析

① *Moraxella catarrhalis* による気管支拡張症

症例6 O.K. 55歳 男性(Fig. 5)

平成2年11月17日より悪寒、咳、膿性痰の増加と嘔声認められた。18日には38.0℃の発熱を伴い、翌

19日に当科を受診し、TMFXを1回300mg、朝夕の1日2回、食後投与にて治療を開始した。11月19日の喀痰定量培養により *M. catarrhalis* が $10^7$ CFU/ml分離され、起炎菌と判定した。TMFX投与により速やかな下熱と、咳嗽・喀痰量の減少ならびにCRP、ESRの改善、起炎菌(*M. catarrhalis*)の消失を認めたので著効と判定した。起炎菌に対するTMFXのMICは0.2 $\mu$ g/ml、ofloxacin (OFLX)のMICは0.78 $\mu$ g/mlであった。

② *S. pneumoniae* による慢性気管支炎

症例8 K.R. 76歳 女性(Fig. 6)

平成2年6月23日より発熱、咳嗽・喀痰量の増加および膿性痰の咯出があり、急性増悪と診断し、6月25日よりTMFXの1回150mg、1日2回、朝夕食後投与にて治療を開始した。起炎菌 *S. pneumoniae* の消失、速やかな喀痰量の減少、喀痰膿性度の改善ならびにラ音の消失を認めたので著効と判定した。起炎菌(*S. pneumoniae*)に対するMICは、TMFX 0.78 $\mu$ g/ml、norfloxacin (NFLX) 6.25 $\mu$ g/ml、enoxacin (ENX) 6.25 $\mu$ g/ml、ciprofloxacin (CPF) 0.78 $\mu$ g/ml、OFLX 1.56 $\mu$ g/mlと測定され、TMFXの *in vitro* 抗菌力は優れていた。

## ③ マイコプラズマ肺炎

症例32 K.J. 32歳 男性(Fig. 7)

平成2年6月17日、発熱を認め、6月19日より咳嗽、咽頭痛および食欲不振をきたし、悪寒を伴う発熱が続くため、翌20日当科を受診し肺炎の診断にて入院と

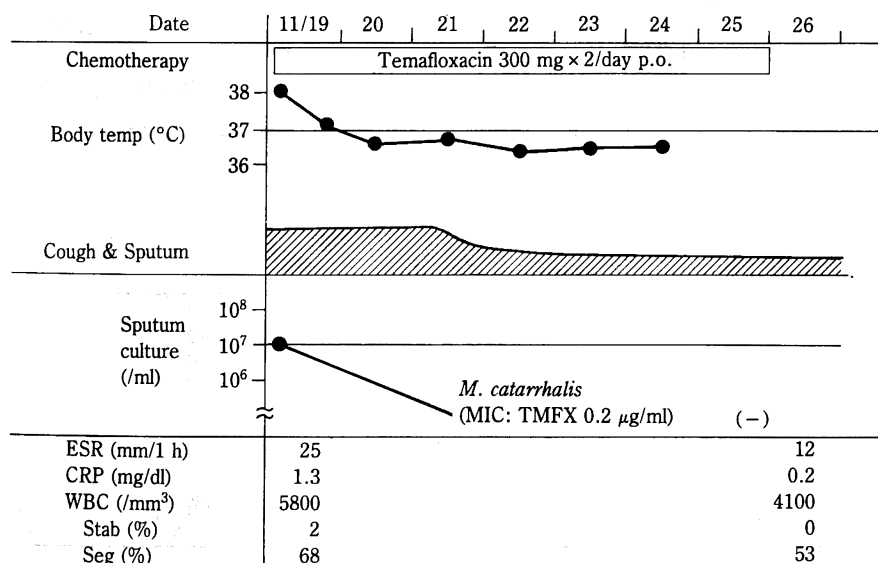


Fig. 5. *Moraxella catarrhalis* infection: Bronchiectasis (O.K. 55 y.o., M, 57 kg).

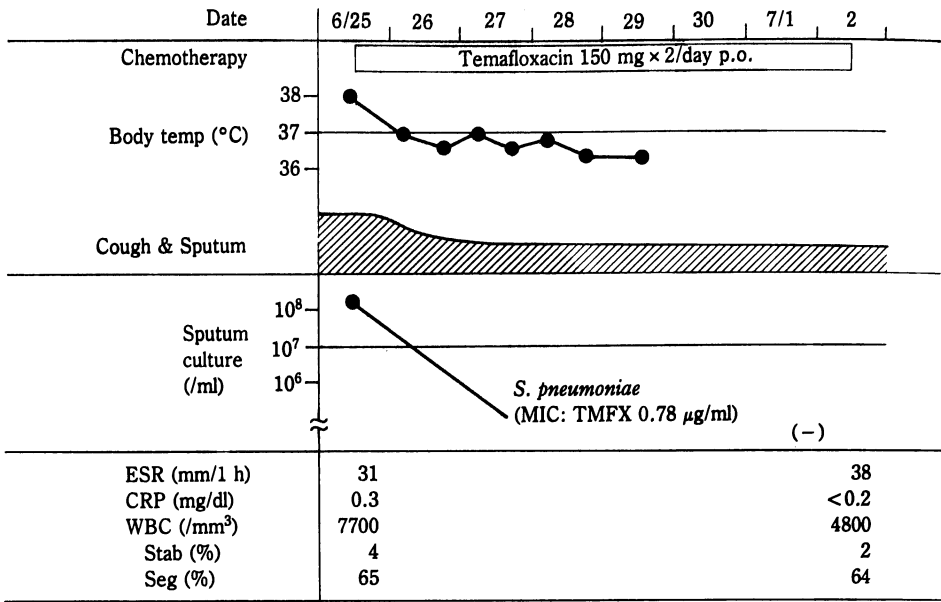


Fig. 6. *Streptococcus pneumoniae* infection: Chronic bronchitis (K.R. 76 y.o., F, 37 kg).

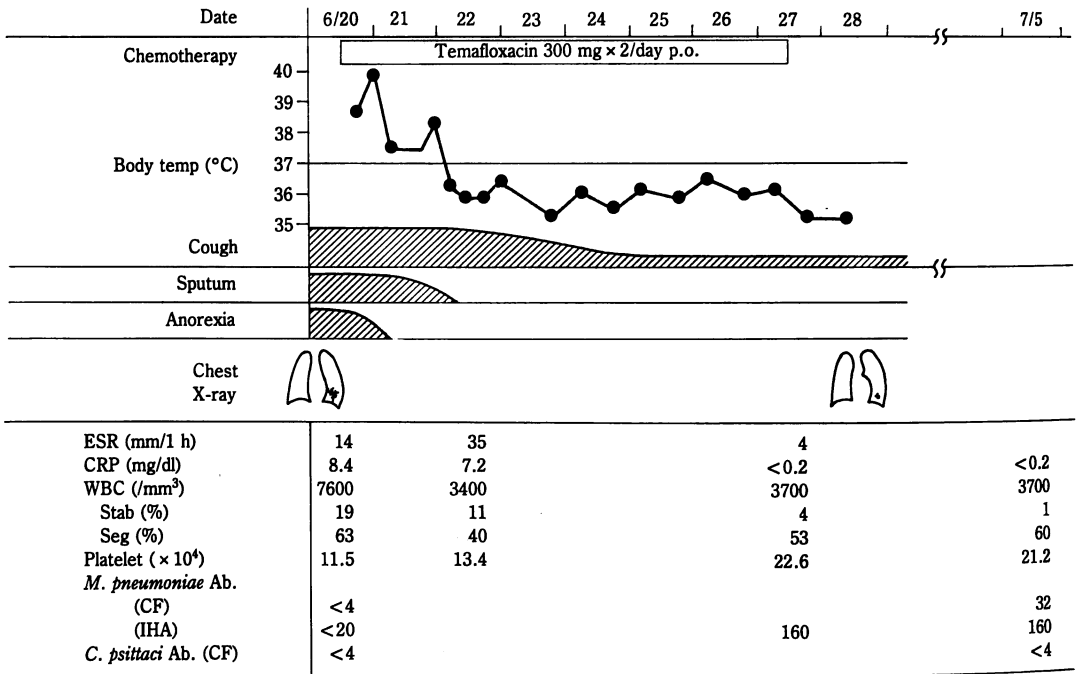


Fig. 7. *Mycoplasma pneumoniae*: Pneumonia (J.K. 32 y.o., M, 65 kg).

なり、TMFX 1回300mg, 朝夕の1日2回, 食後投与にて治療を開始した。速やかな下熱と胸部X線像, CRPの改善を認め著効と判定した。6月27日ならびに7月5日の肺炎マイコプラズマ抗体価の測定にてCF抗体32倍, IHA抗体160倍が認められ, 肺炎マイコプラズマによる肺炎であることが判明した

#### ④マイコプラズマ肺炎

症例35 S.K. 20歳 女性(Fig. 8)

平成3年9月20日より咳嗽, 翌24日より発熱が続いた。10月4日当科外来を受診にて肺炎と診断し, cefteram pivoxilによる治療を行うも軽快せず, 10月11日肺炎マイコプラズマ抗体価の測定にてCF抗体256倍が認められ, マイコプラズマ肺炎と判明した。10月14日にはCF抗体256倍, IHA抗体5120倍が認められ, TMFX 1回300mg, 朝夕の1日2回, 食後投与にて治療を開始した。速やかな喀痰量の減少と咳嗽の消失および胸部X線像の改善を認め, 著効とした。なお, 10月14日の喀痰および咽頭ぬぐいの培養により *Mycoplasma pneumoniae* が分離された。

#### 4) 副作用

38例中1例に軽度のふらつき(投与開始2日後, 症例3)が認められたが, 1回投与量を200mgから100mgに減量して消失した。本剤による検査値の異常は3例に認められた。症例3ではS-GPTの上昇, 症例25ではS-

GOTおよびS-GPTの上昇, 症例30では血小板数の減少が認められた。

### Ⅲ. 考 察

呼吸器感染症におけるTMFXの *in vitro* 抗菌力の特徴は, 第一に *S. pneumoniae* を含めた主要呼吸器感染症起炎菌に対するバランスのとれた抗菌スペクトラムを持つことである。今回の細菌学的効果では, これを裏付ける成績が得られた。即ち, 起炎菌となった *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. aureus* の全ての菌株が消失した。本剤の第二の注目すべき優れた *in vitro* 抗菌力を反映する特徴は, マイコプラズマ肺炎とクラミジア肺炎に対する有効性である。 *In vitro* では *M. pneumoniae* および *Chlamydia psittaci* に対する抗菌力は, 他のニューキノロン薬(CPFX, OFLX, NFLX, ENX)より優れていると報告された<sup>5)</sup>。これまでは, マイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎に対する臨床的有用性に関する報告はなく, 今回, TMFXはニューキノロン薬としては初めて, マイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎に対する臨床例における有効性が明確に示された抗菌薬であり, 今後の症例の蓄積によりTMFXの両肺炎に対する有用性が結論されよう。

キノロン系薬においてみられる中枢神経系(痙攣誘発能)への影響は, 基礎研究において他のキノロン薬より弱いとされている<sup>2)</sup>。TMFXの中枢神経系副作用

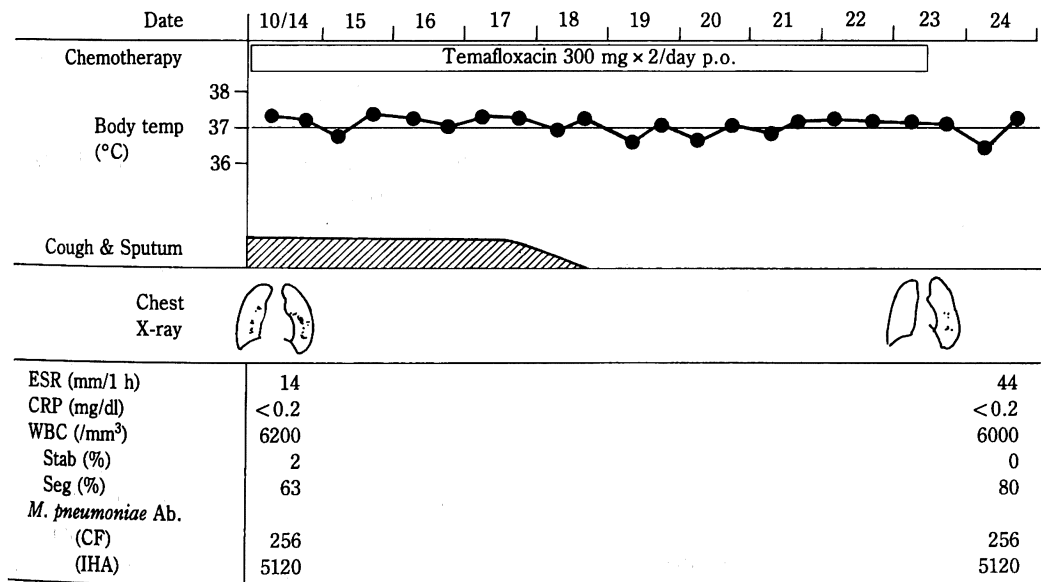


Fig. 8. *Mycoplasma pneumoniae*: Pneumonia (S.K. 20 y.o., F, 51 kg).

の多数例における検討では、0.53%<sup>2)</sup>の出現率であり、他のキノロン薬[NFLX 0.78%<sup>6)</sup>, lomefloxacin (LMFX) 0.86%<sup>7)</sup>, fleroxacin (FLRX) 1.8%<sup>8)</sup>およびsparfloxacin (SPFX) 0.62%<sup>9)</sup>]よりも低率であり、TMFXの中樞神経系への作用は弱い薬剤であると言える。

また、喀痰中移行率を考えた場合、近年開発された薬剤の喀痰中移行率はLMFX (64~118%)<sup>10)</sup>, tosufloxacin (TFLX) (30~225%)<sup>11)</sup>, FLRX (50.4%)<sup>12)</sup>, SPFX (89~242%)<sup>13)</sup>, CPFX (68.6~134.1%)<sup>14)</sup>, OFLX (45.6~49%)<sup>15)</sup>と比較してみても、TMFXの移行性は同等以上に良好であると考えられた。

本剤の血中半減期は約7時間<sup>2)</sup>であり、今回の成績では、本剤の1日2回投与中の薬剤投与前に相当する時間帯の喀痰中濃度は、主要呼吸器感染症起炎菌のMICをカバーできることから、本剤は、1日2回の投与で臨床的に十分であると考えられた。

今回の成績における細菌学的効果に関する問題点を考察を加える。*P. aeruginosa*は4株中2株、*K. pneumoniae*の3株は減少または不変であったが、TMFXに対するMICはいずれも3.13 $\mu$ g/ml以上であり、それらの症例に対するTMFXの1回投与量はいずれも150mgであった。TMFX 150mg 1回投与の喀痰中ピーク濃度(1.11~1.81 $\mu$ g/ml)より推測して、これら起炎菌の場合には投与量が不十分であったと考えられた。このうち*K. pneumoniae*が分離された症例10, 11および12は同一患者であり、いずれの感染エピソードでも、TMFXの投与により、ニューキノロン薬感受性の*K. pneumoniae*が減少してニューキノロン薬耐性の*K. pneumoniae*が増加してきたと推測される経過を辿った。*K. pneumoniae*の呼吸器感染症に対する起炎性、*K. pneumoniae*の耐性化、*K. pneumoniae*の耐性菌への菌交代など、今後検討すべき問題点である。

今回の喀痰中移行率に関する成績と呼吸器感染症起炎菌に対する*in vitro*抗菌力を考慮すると、*H. influenzae*, *M. catarrhalis*による呼吸器感染症に対しては1回150mg, 1日2回投与, グラム陽性球菌(*S. pneumoniae*, *S. aureus*), クラミジア肺炎, マイコプラズマ肺炎に対しては1回300mg, 1日2回投与が本剤の呼吸器感染症に対する適切な投与方法であると考えられる。従って、起炎菌不明例(または起炎菌判明まで)では、本剤は300mg, 1日2回経口投与とすべきである。

以上のTMFXの有効性と安全性に関する検討から、良好な腸管からの吸収性と優れた喀痰中移行性を反映して喀痰中濃度が高く、呼吸器感染症に優れた有効性と安全性が確認された。マイコプラズマ肺炎(4例)ならびに1例ではあるがクラミジア肺炎に対しても臨床

効果が優れ、急性ならびに慢性の呼吸器感染症に対して極めて有用性の高い抗菌薬であると結論される。さらに、在宅発症肺炎では、マイコプラズマ肺炎やクラミジア肺炎も否定できない症例によく遭遇するが、このような場合にも選択可能な薬剤であると言える。

## 文 献

- 1) Chin NX, Figueredo VM, Novelli A, et al: *In vitro* activity of temafloxacin a new difluoro quinolone antibacterial agent. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 58~63, 1988
- 2) 那須 勝, 熊澤浄一: 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
- 3) 武田勝男, 佐久間由光, 矢野 茂, 小山八重子, 山口東太郎: Temafloxacinのbioassay法による体液内濃度測定法. *Chemotherapy* 41 (S-5): 116~121, 1993
- 4) 松本慶蔵, 他: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究. *Chemotherapy* 34:316~330, 1986
- 5) 松下忠弘, 押田忠弘, 恩田時男, 内藤真智子, 山口東太郎: Temafloxacinの*in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 41 (S-5): 67~80, 1993
- 6) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. AM-715, 東京, 1980
- 7) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. NY-198, 盛岡, 1987
- 8) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. (AM-833) Fleroxacin, 和歌山, 1989
- 9) 河田幸道, 原 耕平: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
- 10) 永武 毅, 松本慶蔵, 宍戸春美, 他: 呼吸器感染症を場とするNY-198の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 36 (S-2): 763~773, 1988
- 11) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 他: 呼吸器感染症におけるT-3262の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 36(S-9): 675~693, 1988
- 12) 大石和徳, 松本慶蔵, 力富直人, 他: 呼吸器感染症におけるFleroxacinの基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 38(S-2): 437~446, 1990
- 13) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 他: 呼吸器感染症におけるsparfloxacinの有用性. *Chemotherapy* 39(S-4): 1991
- 14) 宍戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 他: 慢性呼吸

器感染症におけるBAYo 9867 (Ciprofloxacin)の  
*in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行, ならびに臨床的  
有用性に関する研究。Chemotherapy 33 (S-7):  
533~547, 1985

15) 松本慶藏, 宍戸春美, 高橋 淳, 他: Oxazine  
系合成抗菌剤DL-8280の*in vitro*抗菌力, 体内動  
態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Che-  
motherapy 32 (S-1): 509~525, 1984

### Sputum penetration and clinical evaluation of temafloracin in respiratory tract infections

Harumi Shishido, Hideaki Nagai, Koji Satoh, Kenji Kawakami, Shinobu Akagawa  
Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital  
3-1-1 Takeoka, Kiyose, Tokyo 204, Japan

The sputum penetration of temafloracin (TMFX), a novel quinolone synthetic antimicrobial, and its clinical utility were studied. The mean rate of penetration of TMFX to sputum (the maximum drug concentration ratio of sputum to peak serum concentration) in 4 patients with chronic respiratory infections was as high as 121.8%, with a range of 102% to 145%. TMFX was administered orally to 38 patients with respiratory tract infections in doses of 100 to 300 mg in a b.i.d. regimen to evaluate its clinical utility. The response was classified as excellent in 16, good in 20, and fair in 2 patients. The rate of effectiveness was rather high at 94.7%. Two of 4 isolated strains *Pseudomonas aeruginosa* disappeared after treatment. In one of the remaining 2 patients the bacterial count was decreased, while the other was left with persistent infection. Three strains of isolated *Klebsiella pneumoniae* were decreased or persisted. On the other hand, all strains of *Staphylococcus aureus* (3 strains), *Streptococcus pneumoniae* (3 strains), *Haemophilus influenzae* (3 strains), and *Haemophilus parainfluenzae* (2 strains) were eradicated. Mild lightheadness was experienced by 1 of 38 patients as a side effect of the test drug. Biochemical studies revealed abnormal increases in s-GPT and s-GOT in 2 patients and an abnormal decrease in platelet count in 1 patient.