

呼吸器感染症におけるtemafloxacinの効果 および血清・喀痰中の薬動学的検討

中谷龍王・坪井永保・成井浩司・中森祥隆・中田紘一郎
虎の門病院呼吸器科*

杉 裕子
虎の門病院細菌検査室

谷本普一
東京慈恵会医科大学第四内科

呼吸器感染症12例にtemafloxacin(TMFX)を投与し、その臨床効果と安全性を検討した。対象は肺炎、マイコプラズマ肺炎、感染性嚢胞各1例、気道感染症9例であった。気道感染症の内訳は気管支拡張症8例、びまん性汎細気管支炎1例であった。投与量は100mgないし300mgを1日2ないし3回投与した。

臨床効果は、12例中有効8例、やや有効2例、無効2例で有効率は67%であった。細菌学的効果は、*Haemophilus influenzae* 2株は消失、*Pseudomonas aeruginosa* 3株中1株減少、2株は存続した。ブドウ糖非発酵菌1株も存続した。副作用、臨床検査値異常はみられなかった。

びまん性汎細気管支炎2例において本剤の血清・喀痰中の薬動学的検討を行った。本剤300mg 1回投与後の薬動学的パラメータは、血清および喀痰中で類似しており、本剤は喀痰中に血清とほぼ同一相で移行していると考えられた。

TMFXの喀痰中移行は良好であり、呼吸器感染症に対する有効性が示唆された。

Key words : 呼吸器感染症, temafloxacin, 血清・喀痰中濃度, 薬動学的解析

Temafloxacin(TMFX)はピリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌剤であり、一般細菌のみならず*Chlamydia*や*Mycoplasma*などにも幅広い抗菌スペクトラムを有し、血中半減期が長いなどの特徴を備えている¹⁾。Phase II studyにおいて呼吸器感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果および副作用について検討し、併せて本剤投与後の血中および喀痰中濃度を測定して薬動学的解析を行った。

I. 対象患者

対象患者は1990年7月から1991年2月までの間に当科および慈恵会医科大学第4内科を受診し、本剤投与の同意の得られた24歳から82歳(平均年齢63歳)の男性6例、女性6例の計12例である。対象は肺炎2例(その内1例はマイコプラズマ肺炎)、感染性嚢胞1例、気道感染症9例であり、基礎疾患の内訳は多発性肺嚢症1例、気管支拡張症8例、びまん性汎細気管支炎1例である(Table 1)。

薬動学的解析については1日痰量が約50ml以上の入院症例を対象として上記以外のびまん性汎細気管支炎2例について検討した。

II. 研究方法

TMFXの投与量および用法は1回100mg 1日2回投与2例(内1例は1日3回に増量)、1回150mg 1日2回投与1例、1回300mg 1日2回投与9例であった。投与期間は9~53日間(平均17日間)、総投与量は2.8~15g(平均8.3g)であった。

薬動学的解析においては300mg 1日1回投与2例で検討した。食後経口投与とし、アルミゲル等の制酸剤の併用は行わなかった。投与後0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間まで経時的に静脈血の採血および喀痰の採取を同時に行い、検体は測定時まで-20℃で凍結保存した。喀痰の採取にあたっては直前に口腔内の唾液を排出しないしは燕下させ、なるべく唾液の混入を少なくするように努めた。薬剤濃度は三菱油化BCLに

*〒105 東京都港区虎ノ門2-2-2

においてhigh-performance liquid chromatography (HPLC) によって測定した。測定感度限界は0.005 μ g/mlであった。

実測値よりone compartment modelによる解析を行い、血清および喀痰中の薬物動態を検討した。

臨床成績の治療効果判定基準は、胸部X線、一日痰量、痰性状、痰中細菌、臨床所見、血沈、CRP、白血球数などを指標として判定した。なお喀痰中細菌は培地の3分の2(+)以上検出されたものを有意とみなした。

Table 1. Clinical results of temafloxacin in respiratory infections

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Dosage		Isolated organism			WBC	CRP	ESR	Effect		Adverse effects	Remarks
			(mg \times times \times days)	g	before	count	MIC (μ g/ml)				clinical	bacteriological		
					after									
1	65 F	pneumonia	150 \times 2 \times 19	5.7	ND NF	—	—	10400 ↓ 8500	3+ ↓ 2+	45 ↓ 32	poor	unknown	(-)	
2	24 M	mycoplasma pneumonia	300 \times 2 \times 8.5	5.1	NF ND	—	—	4700 ↓ 4700	6+ ↓ -	61 ↓ 36	good	unknown	(-)	mycoplasma CF 8-512 CHA 12-512
3	78 F	bronchiectasis	100 \times 2 \times 14	2.8	<i>H. influenzae</i> NF	++	—	11000 ↓ 8600	+ ↓ -	67 ↓ 22	good	eradicated	(-)	
4	46 F	bronchiectasis	300 \times 2 \times 14	8.4	<i>H. influenzae</i> NF	++	—	10100 ↓ 6700	2+ ↓ -	44 ↓ 9	good	eradicated	(-)	
5	68 F	bronchiectasis	300 \times 2 \times 14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> (mucoid) <i>P. aeruginosa</i> (mucoid)	++ a few	1.56	6400 ↓ 7500	- ↓ -	21 ↓ 25	good	decreased	(-)	
6	82 M	bronchiectasis	300 \times 2 \times 12.5	7.5	<i>P. aeruginosa</i> ND	+	—	11400 ↓ 11400	3+ ↓ 2+	68 ↓ 86	fair	unknown	(-)	
7	64 M	bronchiectasis	300 \times 2 \times 14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> (mucoid) <i>P. aeruginosa</i> (mucoid)	## ++	0.2	7300 ↓ 6600	- ↓ -	17 ↓ 14	good	persisted	(-)	
8	72 M	bronchiectasis	300 \times 2 \times 14	8.4	NF NF	—	—	13000 ↓ 14200	5+ ↓ ±	105 ↓ 64	good	unknown	(-)	
9	68 F	bronchiectasis	300 \times 2 \times 14	8.4	<i>S. aureus</i> GNF-GNR	a few a few	—	6600 ↓ 6500	± ↓ ±	32 ↓ 25	good	unknown	(-)	
10	69 F	bronchiectasis	300 \times 2 \times 21	12.6	GNF-GNR (mucoid) <i>P. aeruginosa</i> (mucoid)	## ##	0.78 6.25	7700 ↓ 7900	± ↓ ±	36 ↓ 34	fair	persisted	(-)	
11	56 M	DPB	300 \times 2 \times 14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	++ ++	1.56 1.56	8500 ↓ 7500	↓ ↓	5 ↓ 4	poor	persisted	(-)	
12	66 M	infected bullae	100 \times 2 \times 7 100 \times 3 \times 45 100 \times 1 \times 1	15	NF NF	—	—	9300 ↓ 6100	2+ ↓ ↓	130 ↓ 71	good	unknown	(-)	

DPB: diffuse panbronchiolitis ND: not done NF: normal flora GNF-GNR: glucose-nonfermenting gram-negative rod

Ⅲ. 臨床成績

肺炎1例は無効, マイコプラズマ肺炎・感染性肺嚢胞各1例は有効であった。気道感染症では9例中有効6例, やや有効2例, 無効1例, 全体では12例中8例, 67%の有効率であった。

分離菌別の臨床効果は*Haemophilus influenzae* 2例は有効, *Pseudomonas aeruginosa* 3例中2例は有効, 1例は無効であった。無効の1例は本剤投与後ciprofloxacin(CPFX)を投与したが, やはり無効であった。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌1例はやや有効であった。

細菌学的効果は*H. influenzae* 2株はいずれも消失, *P. aeruginosa*は1株減少, 2株は存続した。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌1株は存続した。

副作用および臨床検査値異常は見られなかった。

Ⅳ. 症例呈示

症例呈示: 24歳 女性(症例2)

診断: マイコプラズマ肺炎(Fig.1)

主訴: 発熱, 咳嗽

現病歴: 1991年2月15日より発熱, 咳嗽が出現。2月17日, 発熱は39℃まで上昇, 18日近医でcefactor 1.5gを投与されたが反応なく, 20日には胸部X線で肺炎と診断され, flomoxef 1gの点滴を受けたが21日になっても解熱しないため, 当院を紹介された。胸部X線像および経過からマイコプラズマ肺炎を疑われ, 入

院となった(Fig. 2)。

入院時現症: 体温38.9℃, 刺激性の咳嗽があり, 咽頭に発赤が見られた。聴診上, ラ音は聴取されなかった。

胸部X線: 右上肺野に淡い浸潤影が見られた。

臨床検査所見: 白血球4700/mm³, 血沈61mm/時, CRP 9.6 (+6), GOT 22, GPT19, BUN 12mg/dl, Creatinin 0.9 mg/dlと炎症所見を認めた。

入院後経過: 入院当日よりTMFX 300mg 1日2回投与を開始した。投与2日後には解熱し, 咳嗽も軽減した。7日後には胸部X線写真は改善していた(Fig. 3)。入院時の喀痰からはマイコプラズマを含め, 病原菌は検出されなかったが, マイコプラズマCF抗体価は8倍, 7日後には512倍まで有意に上昇しており, 血清学的にマイコプラズマ肺炎と診断した。特に副作用や臨床検査値異常は見られなかった。

Ⅴ. 薬動学的解析

28歳および79歳のびまん性汎細気管支炎患者2例に本剤300mgを朝食後投与し, 血清および喀痰中濃度を経時的に測定した(Fig.4, 5)。薬剤濃度の最高濃度到達時間TmaxはCaseAでは4時間で血清と喀痰で同時間であった。CaseBでは血清濃度のピークはCaseAと同様4時間であったが, CaseAと異なり1時間目には殆ど血清・喀痰中の薬剤濃度は上昇せず, 吸収のタイムラグ

Case no. 2. Female, 24 yrs.

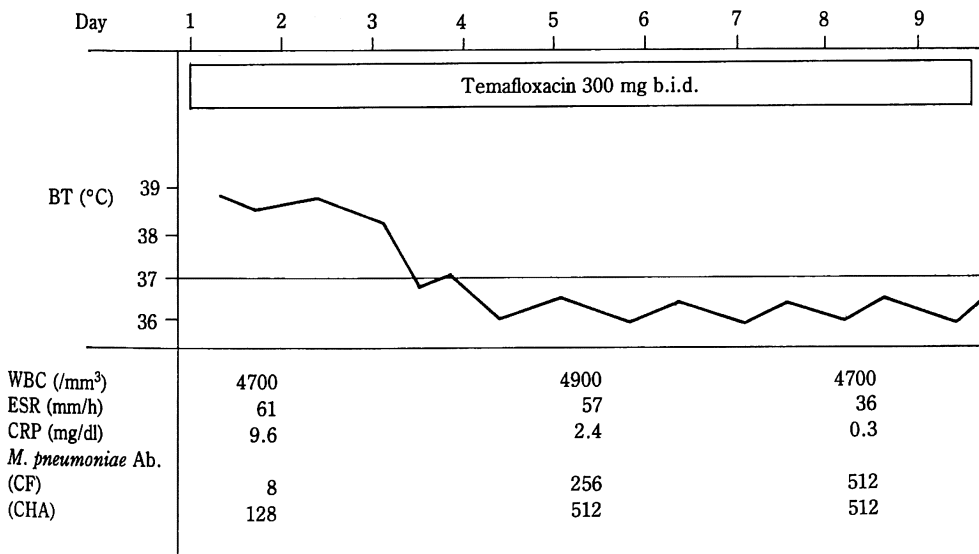


Fig. 1. A case of mycoplasmal pneumonia treated with temafloxacin.

があると思われた。また、喀痰中濃度のピークは血清より2時間遅れていた。

血清・喀痰中最高濃度CmaxはCaseAではそれぞれ3.41 μg/ml, 4.32 μg/mlであり, CaseBではそれぞれ3.64 μg/ml, 3.11 μg/mlであった。血清中濃度に対する喀痰中濃度の比率はそれぞれ127%, 85%であった。

消失期半減期T_{1/2}はいずれも血清, 喀痰中でほぼ等しくCaseAではそれぞれ5.4, 5.8時間, CasaeBではや

や延長しそれぞれ7.6, 6.4時間であった。濃度-曲線下面積AUCはCaseAでは喀痰で53.3 μg・h/mlと血清の38.3 μg・h/mlより大きく, CaseBでは血清で喀痰より大きい値をとった。

実測値よりone compartment modelによる薬動学的解析法によって得られたパラメータとシミュレーションカーブを示す(Fig.6, 7)。CaseAでは実測値とシミュレーションカーブは血清・喀痰でそれぞれよく一致

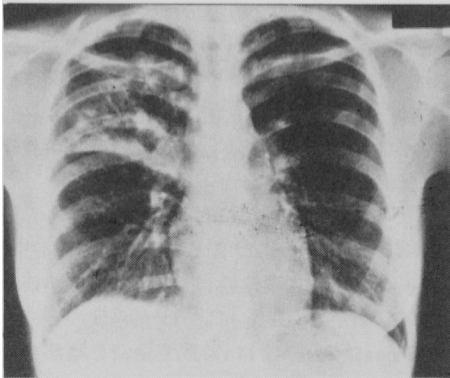


Fig. 2. Chest X-ray on admission revealed infiltrative shadows in the right upper lobe.

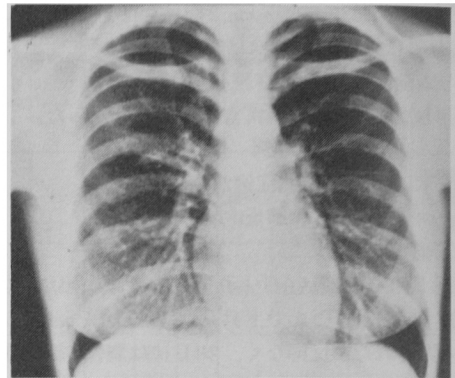
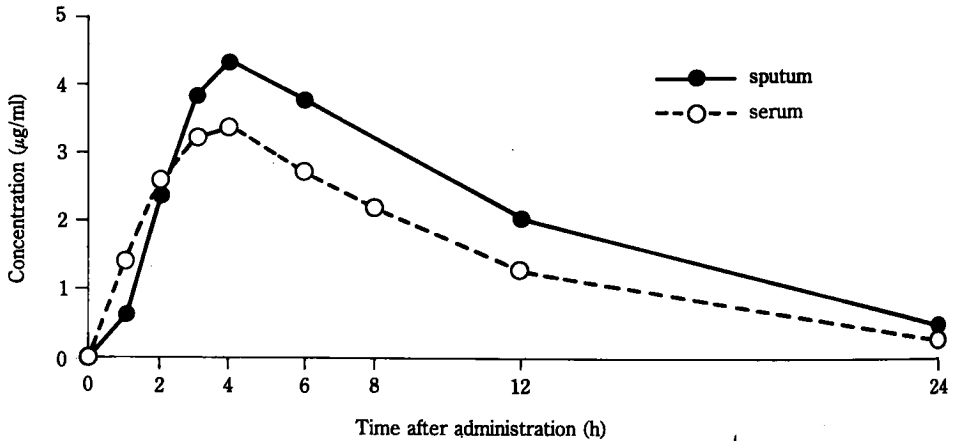


Fig. 3. Chest X-ray one week after admission showed much improvement.

Case A: Male, 28 yrs., diffuse panbronchiolitis.



Time (h)	0	1	2	3	4	6	8	12	24
Serum	ND	1.39	2.57	3.22	3.41	2.71	2.20	1.28	0.27
Sputum	ND	0.61	2.38	3.85	4.32	3.80		2.03	0.45

ND: not detected

Fig. 4. Serum and sputum levels of temafloxacin after a single 300 mg dose.

していた。CaseBでは血清でのシミュレーションカーブと実測値との間にずれが見られ、パラメータも C_{max} , $T_{1/2}$, AUCで実測値より小さい値をとった。

TMFXの血清と喀痰中濃度の間には、相関係数 $r=0.893$ で有意の($P<0.01$)正の相関が見られた。

VI. 考 察

TMFXは *in vitro* では細菌のみならず *Mycoplasma pneumoniae* に対しても良好な発育阻止作用を有しており、そのMICは0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ である¹⁾。症例2はマイコプラズマ肺炎であったが本剤の投与により治癒し、マイコプラズマ肺炎に対する本剤の有効性を臨床的に裏付ける結果であった。

本剤の *H. influenzae* に対する抗菌力は他の新キノロン薬と同様に強力であり¹⁾、2例の *H. influenzae* 気道感染症に対する本剤の臨床効果はいずれも有効であり、2株とも除菌された。

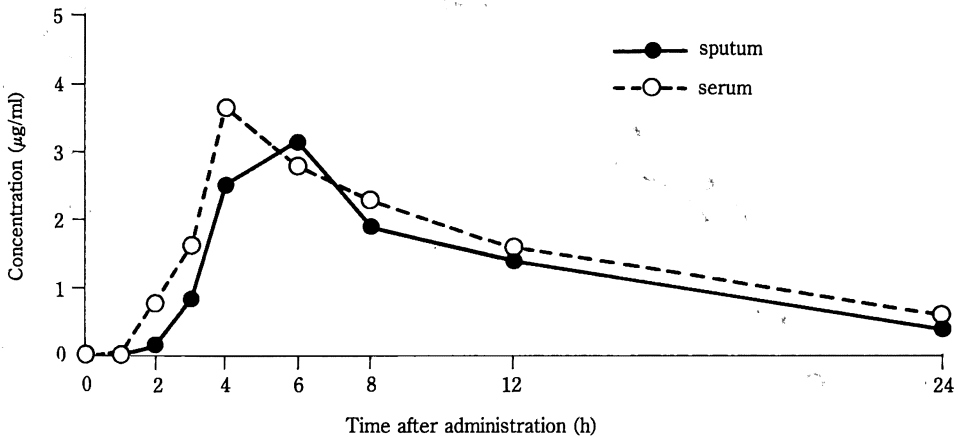
一方、*P. aeruginosa* 気道感染症に対してはいずれも300mg 1日2回投与がなされ、3例中2例が有効であった。細菌学的効果と検出菌に対する本剤のMICを見ると、症例5はMIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で菌は減少、症例7、症例11のMICはそれぞれ0.2, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で菌はいずれも存続した。症例11は、本剤が無効であったため、

CPFXに変更した。検出菌に対するCPFXのMICは0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、1日600mgを投与したが、やはり無効であった。

薬動学的解析を行った2例は、臨床効果を検討した対象例には含まれていないが、本剤1回300mg投与時の喀痰中濃度のピーク値は3~4 $\mu\text{g/ml}$ であった。この結果から考えると、対象例における本剤の喀痰中濃度は、検出された *P. aeruginosa* のMICを十分に上回っていたと考えられるが、実際には *P. aeruginosa* は3株とも消失しなかった。この原因として、喀痰中の薬剤濃度と気道炎症局所での薬剤濃度に差が存在することや、耐性菌の出現などが挙げられるが、詳細は不明である。症例10のブドウ糖非発酵菌では投与後に耐性菌が出現していた。

気道感染症に対する化学療法の評価にあたっては薬剤の抗菌力、血中動態とともに病巣局所の気管支分泌物中の薬物動態の解析が重要であり²⁾、このような解析を行うことによって初めて前述したような問題点の解決が可能となる。しかしながら、気管支内の分泌物を経時的に繰り返し採取することは患者に与える苦痛も大きく必ずしも容易ではない。このため、われわれは検体として繰り返し採取の容易な喀痰を用いて薬

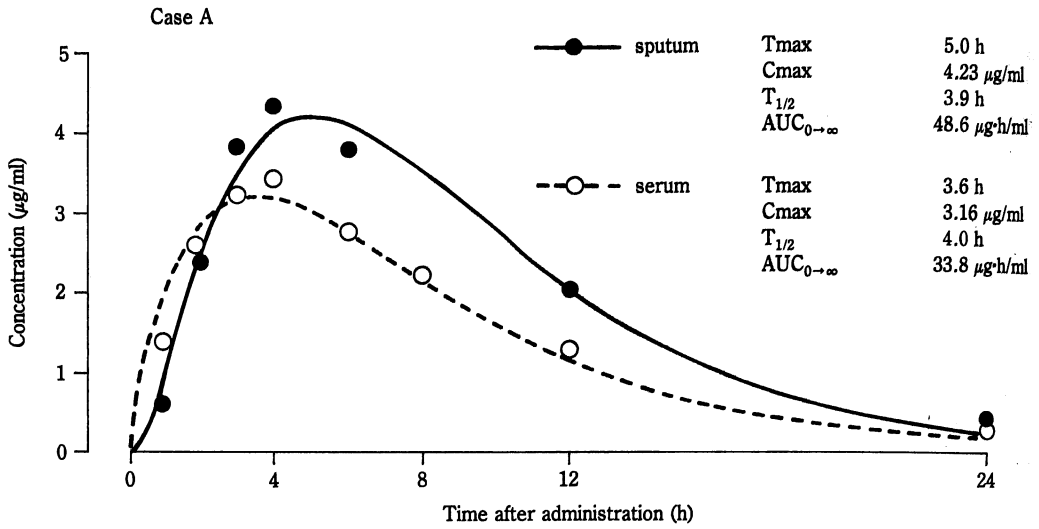
Case B: Male, 79 yrs., diffuse panbronchiolitis.



Time (h)	0	1	2	3	4	6	8	12	24
Serum	ND	0.02	0.75	1.59	3.64	2.80	2.25	1.54	0.56
Sputum	ND	ND	0.14	0.81	2.50	3.11	1.90	1.41	0.40

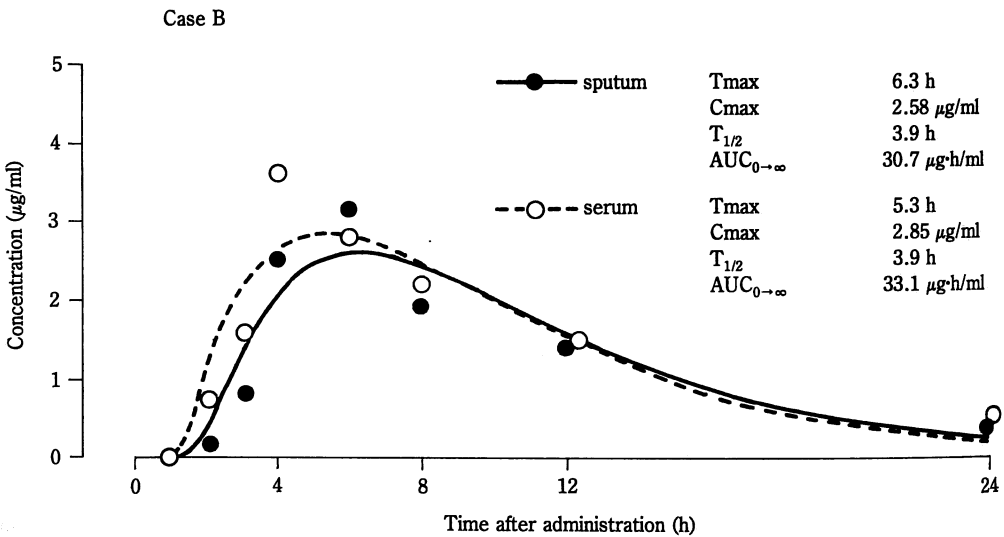
ND: not detected

Fig. 5. Serum and sputum levels of tefloxacin after a single 300 mg dose.



Pharmacokinetic analysis of temafloxacin using the one-compartment open model.

Fig. 6. Simulated curves and pharmacokinetic parameters of temafloxacin after a single 300 mg dose.



Pharmacokinetic analysis of temafloxacin using the one-compartment open model.

Fig. 7. Simulated curves and pharmacokinetic parameters of temafloxacin after a single 300 mg dose.

動学的検討を行ってきた^{3,4)}。患者の喀痰量が少ないと採取時刻に検体が十分に採取できないため、常時大量の痰を喀出している患者をその対象としている(50~100ml/日)。このことにより、蓄痰によるサンプルとは異なり、経時的な採血と同時に喀痰を採取することが可能であり、その検体を用いて血清および喀痰中の薬動学的解析を行った。

その結果、本剤の薬動学的パラメータは、これまでにわれわれが他の新キノロン薬について報告したと同様に、血清と喀痰でほとんどその値は類似していた。したがって、本剤の喀痰中濃度は、血中濃度とほぼ同一のプロフィールを描いて変化していることが示された。

本剤はマイコプラズマ肺炎を含めた呼吸器感染症に対して良好な臨床効果を示した。また、薬動学的検討において喀痰中への移行が良好なことが確認され、本剤の呼吸器感染症に対する有用性が示唆された。

文 献

- 1) 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
- 2) 松本慶蔵: 抗生物質, 抗菌剤の血中濃度と喀痰中, 気道分泌物中濃度。Annual Review呼吸器: 1990, 中外医学社, 1990
- 3) 中谷龍王, 成井浩司, 野口昌幸, 蝶名林直彦, 中森祥隆, 中田紘一郎, 杉 裕子, 谷本普一: 呼吸器感染症におけるfleroxacinの効果および喀痰中濃度の検討。Chemotherapy 38 (S-2): 396~402, 1990
- 4) 中谷龍王, 坪井永保, 成井浩司, 蝶名林直彦, 中森祥隆, 中田紘一郎, 杉 裕子, 谷本普一: 呼吸器感染症におけるsparfloxacinの効果および喀痰中の薬動学的検討。Chemotherapy 39 (S-4): 245~249, 1991

Clinical efficacy of temafloxacin in respiratory infections
and its pharmacokinetics in sputum

Tatsuo Nakatani, Eiyasu Tsuboi, Kouji Narui, Yoshitaka Nakamori and Koichiro Nakata
Division of Respiratory diseases, Toranomon Hospital,
2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo, Japan

Hiroko Sugi
Department of Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

Hiroichi Tanimoto
The Fourth Department of Internal Medicine,
The Jikei University, School of Medicine

We evaluated the clinical efficacy and safety of temafloxacin (TMFX) in a phase II study in a total of twelve patients with respiratory infections. TMFX was administered orally at a dose of 300 mg twice daily in most cases. The time course of the serum and sputum concentrations was evaluated after administering a single 300mg dose to two patients with copious mucopurulent sputum, and pharmacokinetic analysis was also performed. The subjects included one case each of pneumonia, mycoplasmal pneumonia, infected bullae, diffuse panbronchiolitis, and eight cases of bronchiectasis. Clinical response was good in eight cases, fair in two and poor in two. The overall clinical response rate was 67%. Two strains of *Haemophilus influenzae* were eradicated. Two of the 3 strains of *Pseudomonas aeruginosa* persisted and one decreased. No adverse effects were observed.

The average peak concentration of TMFX in serum was 3.53 $\mu\text{g/ml}$ and in sputum 3.72 $\mu\text{g/ml}$. The mean sputum/serum concentration ratio was 106%. The pharmacokinetic parameters in sputum were very similar to those in serum. The results indicate that TMFX penetrates into bronchial secretions well and is useful in the treatment of respiratory infections.