

Temafloxacinの基礎的・臨床的検討

大谷津 功・斧 康雄・野末則夫・青木ますみ・芳賀敏昭
 宮司厚子・宮下 琢・山口守道・徳村保昌・杉山 肇
 西谷 肇・国井乙彦・宮下英夫
 帝京大学医学部第二内科*

新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬temafloxacin(TMFX)の臨床分離株に対する抗菌力をnorfloxacin(NFLX), ciprofloxacin(CPFX)と比較し、また内科領域感染症に対する臨床的有用性について検討した。

臨床分離のmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 10株に対しては全株0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され他の2剤より優れていた。Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 10株に対して3剤とも抗菌力は弱かった。*Escherichia coli* 10株に対する抗菌力はMIC₉₀で0.39 $\mu\text{g/ml}$ とCPFXと同等でNFLXより優れていた。*Klebsiella pneumoniae* 10株に対する抗菌力はCPFXより劣り、NFLXとほぼ同等だった。*Pseudomonas aeruginosa* 20株に対する抗菌力はCPFX, NFLXよりやや劣っていた。*Acinetobacter calcoaceticus* 9株に対しては、CPFXにはやや劣っていたが、NFLXより優れた抗菌力を示した。

臨床的には、急性腸炎2例、急性胃腸炎1例、急性扁桃腺炎3例、急性気管支炎1例、肺炎1例の計8例に本剤を1回150~300mg, 1日2回, 4~9日間投与した。臨床成績は著効3例、有効4例、やや有効1例であった。細菌学的効果は3例で判定し得たが*Campylobacter*の1例は除菌、*Haemophilus influenzae*が分離された症例では、本菌は除菌されたが*Streptococcus pneumoniae*が菌交代して検出された。MRSAの1例は除菌できなかった。

副作用は、1例で一過性の軽度のふらつきが出現したが、その日のうちに消失し薬剤は継続投与可能であり、本剤との因果関係は否定できないと思われた。臨床検査値の異常変動についてはGOT, GPTの軽度上昇が1例に認められた。

Key words : temafloxacin, ニューキノロン剤, 内科領域感染症

Temafloxacin(TMFX)は新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬である。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示すと報告されている¹⁾。

健康成人に本剤を100mg~600mg単回経口投与した場合、その血中濃度推移は明らかな用量相関性を示し、血中半減期は約7時間、尿中排泄率は約70~80%であると報告されている¹⁾。今回我々は、当院における各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力と、内科的感染症に対する臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

I. 感受性試験

1. 方法

当院中央検査部検査室にて各種臨床材料より分離さ

れたmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 10株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 10株, *Escherichia coli* 10株, *Klebsiella pneumoniae* 10株, *Pseudomonas aeruginosa* 20株, *Acinetobacter calcoaceticus* 9株に対する本剤の感受性を日本化学療法学会標準法²⁾に準じて施行し, norfloxacin(NFLX), ciprofloxacin(CPFX)の感受性と比較した。培地はheart infusion agarを使用し接種菌量は10⁶ CFU/mlで行った。

2. 成績(Table 1)

MSSA 10株に対する本剤のMICは全て0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、他の2剤より優れていた。

MRSA 10株に対する本剤のMIC₅₀, MIC₉₀は各々12.5 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ で、他剤でも同じ結果であった。

E. coli 10株に対しては、MIC₉₀ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ でCPFXと同等でNFLXより、3段階優れていた。

K. pneumoniae 10株では、MIC₅₀, MIC₉₀は各々0.39

*〒173 東京都板橋区加賀2-11-1

μg/ml, 0.78 μg/mlで, CFPXより劣ったが, NFLXと同等であった。

P. aeruginosa 20株に対する抗菌力は, MIC₅₀ 1.56 μg/ml, MIC₉₀ 25 μg/mlとCFPXやNFLXよりやや劣っていた。

A. calcoaceticus 9株ではMIC₅₀ 0.2 μg/ml, MIC₉₀ 1.56 μg/mlとCFPXよりMIC₉₀にてやや劣るが, NFLXより優れていた。

II. 臨床的検討

1. 対象及び方法

1990年7月から1991年2月に当科外来通院または入院中の, 急性腸炎2例, 急性胃腸炎1例, 急性扁桃腺炎3例, 気管支炎1例, 肺炎1例の計8例(男性5例, 女性3例, 年齢19~68歳, 平均35.9歳)を対象とし, 本剤150~300mgを1日2回4~9日間経口投与した(Table 2)。

臨床効果の判定は, 自覚的症候, 胸部X線像, 体温, 白血球数, CRP, 赤沈等の炎症所見の改善度から著効, 有効, やや有効, 無効の4段階にて判定した。また, 喀痰, 咽頭ぬぐい液および便を材料とし, 細菌学的検査も行った。

本剤の安全性を検討する目的で, 投与中の患者の状態および症状を経過を追って観察した。また本剤投与

による臨床検査値異常の有無についても検討した(Table 3)。

2. 成績

臨床的効果をTable 2に示した。成績は著効3例, 有効4例, やや有効1例であった。

細菌学的効果については, 起炎菌と考えられる細菌が分離されたのは3例のみで*Campylobacter*は除菌, MRSAは不変, *Haemophilus influenzae*は除菌されたが, *Streptococcus pneumoniae*に菌交代がみられた。

副作用としては, 症例7で本剤投与中, 6日目に一過性の軽度のふらつきが出現したがその日のうちに消失し薬剤は継続投与可能であった。

臨床検査値の異常変動に関しては, 症例1でGOT, GPTの一過性軽度上昇をみとめた。

III. 考 察

TMFXは, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌, さらにマイコプラズマ, クラミジア, 抗酸菌およびレジオネラにわたる幅広い抗菌力が期待される新しいニューキノロン系抗菌薬である。今回の検討では, NFLX, CFPXとの比較で, 当院新鮮臨床分離株のMSSA, MRSAに対しては, 3剤中最も優れた抗菌力を示し, 一方*E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. calcoaceticus*, *P. aeruginosa*などのグラム陰性桿菌に対しては, CFPXに

Table 1. Antibacterial activity of temafloxacin against clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC (μg/ml)			
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>S. aureus</i> (methicillin-sensitive) (30)	temafloxacin	0.4~	0.8	0.39	0.78
	norfloxacin	0.8~	6.2	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.4~	3.1	0.78	1.56
<i>S. aureus</i> (methicillin-resistant) (30)	temafloxacin	0.4~	100	12.5	100
	norfloxacin	1.6~	>100	50.0	>100
	ciprofloxacin	0.8~	>100	12.5	>100
<i>E. coli</i> (30)	temafloxacin	<0.1~	1.6	0.20	0.39
	norfloxacin	<0.1~	3.1	0.20	3.16
	ciprofloxacin	<0.1~	1.6	<0.10	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (30)	temafloxacin	0.2~	0.8	0.39	0.78
	norfloxacin	0.2~	1.6	0.39	0.78
	ciprofloxacin	<0.1~	0.4	<0.10	0.20
<i>P. aeruginosa</i> (60)	temafloxacin	<0.1~	100	1.56	25.0
	norfloxacin	<0.1~	50	1.56	12.5
	ciprofloxacin	<0.1~	12.5	0.39	6.25
<i>A. calcoaceticus</i> (27)	temafloxacin	<0.1~	1.6	0.20	1.56
	norfloxacin	0.4~	6.2	3.13	3.13
	ciprofloxacin	<0.1~	0.4	0.39	0.39

Table 2. Clinical summary of temafloxacin therapy

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Terafloxacin			Isolated organism		Effect		Adverse effect	Remarks
				dose (mg × times)	duration (day)	total dose(g)	species	MIC (μg/ml)	clinical	bacteriological		
1	26	F	acute enteritis	150 × 2	8	2.40	<i>Campylobacter</i> ↓ (-)		excellent	eradicated	(-)	GOT↑ GPT↑
2	31	M	acute enteritis	150 × 2	5	1.20	NF ↓ NF		good	unknown	(-)	
3	33	F	acute gastroenteritis	300 × 2	9	5.10	NF ↓ NT		good	unknown	(-)	
4	19	F	acute pyotonsillitis	150 × 2	6	1.65	NF ↓ NF		excellent	unknown	(-)	
5	31	M	acute tonsillitis	150 × 2	6	1.65	NT ↓ NF		excellent	unknown	(-)	
6	35	M	acute tonsillitis	150 × 2	4	1.20	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)		good	replaced	(-)	
7	68	M	acute pneumonia	300 × 2	6	3.60	MRSA (+) ↓ MRSA (+)		fair	persisted	dizziness	
8	44	M	acute bronchitis	150 × 2	5	1.35	NF ↓ NT		good	unknown	(-)	

NF: normal flora NT: not tested

Table 3. Laboratory findings before and after administration of temafloxacin

Case no.	Hb (g/dl)	WBC (/μl)	Eosino. (%)	Platelets (/μl)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	13.6	6600	—	—	—	20	10	96	5.2	0.7
	A	12.5	6000	2	38.2	22	24	32	101	—	—
2	B	18.0	11200	1	18.7	4	40	106	195	11.3	1.0
	A	16.1	5900	1	20.8	3	64	154	180	10.4	1.0
3	B	14.8	10300	1	25.9	17	50	72	364	28.4	1.2
	A	11.0	4700	1	32.2	19	23	32	211	14.2	0.7
4	B	12.9	7700	0	16.3	42	12	6	108	8.8	0.7
	A	12.8	4900	2	26.4	12	13	5	108	12.3	0.7
5	B	15.0	5200	6	17.1	3	27	37	177	13.2	1.2
	A	14.1	4600	5	18.6	7	29	45	162	12.4	1.0
6	B	13.7	9100	0	26.6	7	14	11	182	14.6	1.0
	A	14.1	8000	1	30.2	9	17	21	176	17.9	1.0
7	B	10.2	11000	1	21.1	61	16	11	255	12.6	1.0
	A	9.9	6300	2	23.6	87	14	11	262	13.1	0.9
8	B	13.9	10000	7	26.2	5	15	18	274	18.6	0.9
	A	14.2	6900	8	27.3	3	13	14	258	19.7	1.0

B: before A: after

比較してやや劣るが、緑膿菌を除けばNFLXと同等かやや優れる抗菌力を示した。このように、本剤は幅広い抗菌スペクトラムを有し、軽・中等度の多くの細菌感染症に対して、臨床的有用性が期待できると考えられる。今回、内科領域感染症に対して本剤を投与したところ、起炎菌の推定された3例中2例は除菌されたが、そのうち1例は、*S. pneumoniae*が菌交代して検出された。しかし、臨床的には改善しており新たな抗菌薬の投与は不要であった。MRSAが喀痰より分離された肺炎では、除菌はされなかったが、下熱、白血球数などの炎症所見の改善がみられ、臨床的にはやや有効であった。

ニューキノロン剤と消炎鎮痛剤の併用による痙攣、頭痛などの中枢神経系の副作用が近年注目されている³⁾。今回の試験においては痙攣、頭痛などは認められなかった。副作用としては軽度で、一過性のふらつ

きを1例に認めたが継続投与中に消失した。また、臨床検査の異常変動は、GOT、GPTの軽度上昇を1例に認めた。

以上の結果より、TMFXは各種内科領域感染症に対して、有効性と安全性が期待できる経口抗菌薬であると思われる。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 野崎正勝: 新しいキノロン剤治療の現状と将来「けいれんとの関係」。化学療法の領域7: 64~72, 1991

Basic and clinical studies on temafloxacin

Isao Ohyatsu, Yasuo Ono, Norio Nozue, Masumi Aoki, Toshiaki Haga, Atsuko Guji,
Taku Miyashita, Morimichi Yamaguchi, Yasumasa Tokumura, Hajime Sugiyama,
Hajime Nishiya, Otohiko Kunii and Hideo Miyashita

Second Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

Bacteriological and clinical studies were performed on temafloxacin (TMFX), a new quinolone derivative, and the following results were obtained.

The antibacterial activity of TMFX was compared with that of norfloxacin (NFLX) and ciprofloxacin (CPFEX).

Minimal inhibitory concentrations of the agent against 10 clinical isolates each of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, 20 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and 9 clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus* were determined according to the standard procedure described by the Japan Society of Chemotherapy.

The clinical isolates of MSSA were inhibited at TMFX concentrations of 0.8 $\mu\text{g/ml}$ or less. TMFX showed the highest activity against MSSA among these agents.

The antibacterial activity of TMFX against *E. coli* and *A. calcoaceticus* was superior to that of NFLX, its antibacterial activity against *K. pneumoniae* was equal to that of NFLX, and its antibacterial activity against *P. aeruginosa* was slightly inferior to that of NFLX.

The antibacterial activity of TMFX against *E. coli*, *P. aeruginosa*, and *A. calcoaceticus* was equal, slightly inferior and inferior, respectively, to that of CPFEX. The antibacterial activity of TMFX against MRSA was almost the same as that of NFLX and CPFEX.

TMFX was administered orally to 8 patients, 2 with acute enteritis, 1 with acute gastroenteritis, 3 with acute tonsillitis, 1 with acute pneumonia and 1 with acute bronchitis at a daily dose of 150 mg to 300 mg, 2 times a day for 4 to 9 days. The clinical effect was excellent in 3 cases, good in 4 cases and fair in 1 case.

In regard to the bacteriological effect after treatment, the causative organisms were eradicated in 1 patient, replaced in 1 patient and persisted in 1 patient.

Adverse reactions consisted of transient dizziness in 1 patient, which disappeared in a day without special treatment, and among the laboratory findings, of slight elevations in GOT and GPT in 1 patient.

Based on the above results, TMFX is considered a useful drug for the treatment of infections in the field of internal medicine.