

Temafloracinの呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本二郎・木村雅司・岸本寿男・角 優・二本芳人・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科*

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤であるtemafloracin(TMFX)について、抗菌力に関する検討ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1. TMFXの *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Escherichia coli*に対するMIC₉₀は0.0125~0.39μg/mlと優れた抗菌力を有し、いずれもciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX)やceftem pivoxil (CFTM-PI)に勝るとも劣らない成績であった。またmethicillin-resistant *S. aureus*に対してもCPFX, OFLX, CFTM-PIに勝る抗菌力を有しており、*Pseudomonas aeruginosa*に対するMICはOFLXとほぼ同等であった。

2. *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*に対するMICは0.25~0.5μg/mlであり、tosufloxacinにはやや劣るもののOFLX, CPFX, fleroxacin, lomefloxacin, norfloxacinに勝る成績であった。

3. 呼吸器感染症12例を対象にTMFXを使用した結果、臨床効果は有効9例、やや有効1例、無効2例で、75%の有効率であった。副作用は、発熱が1例に、臨床検査値異常は、好酸球増多が1例に認められた。

Key words : temafloracin, ニューキノロン, 呼吸器感染症

Temafloracin(TMFX)は、アボット社で開発され、わが国では田辺製薬株式会社およびダイナボット株式会社において臨床試験が行われた新しい経口用ピリドンカルボン酸系抗菌剤である。その特徴として、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを示し、グラム陽性菌および嫌気性菌に対しては既存薬剤より強く、グラム陰性菌に対しては既存薬剤と同程度の抗菌力を有する。また、動物実験において中枢神経系に対する作用は既存薬剤に比し、少ないことが確認されている。今回私どもは、このTMFXについて各種臨床分離株およびクラミジアに対するMICを測定し、併せて呼吸器感染症12例に本剤を使用して、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 研究方法

1) 抗菌力

①臨床分離株

使用菌株は臨床分離*Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*各50株, *Haemophilus influenzae* 46株, *Moraxella catarrhalis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*

30株, *Streptococcus pneumoniae* 25株である。MICの測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC 2000 systemを用いて微量液体希釈法で行った。同時にciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), ceftem pivoxil (CFTM-PI)のMICを測定し、比較検討した。

②クラミジア

使用菌株は、*Chlamydia pneumoniae* (TW-183株), *Chlamydia psittaci* (Budgerigar株), *Chlamydia trachomatis* (D)である。MICの測定は、Hela229細胞を用いて日本化学療法学会標準法に従って行った。TMFXと同時に、tosufloxacin (TFLX), OFLX, CPFX, fleroxacin (FLRX), lomefloxacin (LFLX), norfloxacin (NFLX)のMICを測定し比較検討した。

2) 臨床的検討

対象は平成元年10月から平成2年6月までに川崎医科大学呼吸器内科を受診した呼吸器感染症患者12例で、男性5例、女性7例、年齢は34歳から77歳であった。疾患の内訳は、肺炎4例、気管支拡張症4例、肺線維症に下気道感染症を併発した2例、陈旧性肺結核および肺気腫に下気道感染症を併発した各々1例である。これらに対し、TMFX 1回150~300mgを、1日2

*〒701-01 倉敷市松島577

回、4~14日間使用し臨床的有用性を検討した。臨床効果は発熱、喀痰性状、胸部X線所見、赤沈値、CRP値、白血球数の改善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)および無効(poor)の4段階に判定した¹⁾。さらに本剤投与中の自他覚症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し、安全性を評価した。

II. 成績

1) 抗菌力

①臨床分離株(Table 1-1, 1-2)

S. aureus, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. cloacae*, *A. calcoaceticus*に対するMIC₉₀は0.39 µg/ml以下であり、いずれもCPFX, OFLXやCFTM-PIより優れていた。*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*に対するMIC₉₀はそれぞれ0.20および0.39 µg/mlであり、CFTM-PIよりやや劣るもののOFLXより優れていた。*S. marcescens*, *E. coli*に対しては、すべての株が3.13 µg/ml以下で発育が阻害され、CPFX, OFLXにはやや劣るものの優れた抗菌力を示した。MRSAに対するMIC₅₀は0.78 µg/dlであり、他剤に比し優れた抗菌力を有していた。*P. aeruginosa*に対するMICは、0.20~12.5 µg/dlに分布し、CPFXにはやや劣るものの、OFLXと同等以上の抗菌力を示した。

②クラミジア(Table 2)

TMFXの*C. psittaci*に対するMICは0.25 µg/ml、*C. pneumoniae*, *C. trachomatis*に対するMICは0.5 µg/mlとTFLXには劣るものの、OFLX, CPFX, FLRX, LFLX, NFLXに比し優れた抗菌力を示した。

2) 臨床的検討(Table 3, 4)

症例1~4の肺炎の4例では、TMFX 1回150~300mgを1日2回、4~14日間使用した。臨床的には有効3例、無効1例であった。細菌学的には、症例1で*E. coli*が分離されたが、本剤投与により除菌された。

症例5~8の気管支拡張症の4例、肺線維症に下気道感染症を併発した2例、陳旧性肺結核および肺気腫に下気道感染症を併発した各々1例では、本剤1回150~300mgを1日2回、7~14日間使用し、臨床的には有効6例、やや有効1例、無効1例であった。細菌学的には、症例5で*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, 症例6で*S. pneumoniae*, 症例7で*H. influenzae*, 症例9で*S. aureus*, 症例11でβ-*Streptococcus*, 症例12で*S. pneumoniae*が分離されたが、β-*Streptococcus*を除き、いずれも本剤投与により除菌された。

副作用は、症例9で発熱を認めたが、本剤投与中止後すみやかに解熱した。

臨床検査値の異常は、症例5で好酸球増多を認めた。

III. 考察

TMFXは、*S. pneumoniae*, MRSAを含むグラム陽性菌、*P. aeruginosa*, *Serratia*を含むグラム陰性菌、ブドウ糖非発酵菌、嫌気性菌、レジオネラ、マイコプラズマ、クラミジアなどに広く抗菌作用を示すとされている。

私どもの抗菌力を検討した結果においても、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *A. calcoaceticus*, *E. coli*に対して、既存のCPFX, OFLXと同等もしくはそれ以上の優れた抗菌力を有していた。また、最近院内感染の起炎菌の一つとして問題となっているMRSA²⁾に対しても、MIC₅₀が0.78 µg/mlとCPFX,

Table 1-1. Antimicrobial activity of temafloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	Range	MIC (µg/ml)	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> (25)	temafloxacin	0.0125~0.39	0.1	0.20
	ciprofloxacin	0.05~1.56	0.39	1.56
	ofloxacin	0.05~1.56	0.78	0.78
	ceftaram pivoxil	0.0125~0.1	0.0125	0.0125
<i>S. aureus</i> MSSA (50)	temafloxacin	0.0125~0.78	0.1	0.20
	ciprofloxacin	0.05~3.13	0.39	0.78
	ofloxacin	0.1~1.56	0.39	0.39
	ceftaram pivoxil	0.78~6.25	3.13	3.13
<i>S. aureus</i> MRSA (50)	temafloxacin	0.1~50	0.78	12.5
	ciprofloxacin	0.20~200	6.25	50
	ofloxacin	0.39~100	1.56	12.5
	ceftaram pivoxil	50~>200	>200	>200

Table 1-2. Antimicrobial activity of temafloracin and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. catarrhalis</i> (30)	temafloracin	0.0125 ~ 0.1	0.0125	0.025
	ciprofloxacin	0.0125 ~ 0.39	0.0125	0.025
	ofloxacin	0.0125 ~ 1.56	0.05	0.05
	cefteram pivoxil	0.0125 ~ 0.78	0.05	0.39
<i>H. influenzae</i> (46)	temafloracin	0.0125	0.0125	0.0125
	ciprofloxacin	0.0125	0.0125	0.0125
	ofloxacin	0.0125 ~ 0.025	0.0125	0.0125
	cefteram pivoxil	0.0125	0.0125	0.0125
<i>K. pneumoniae</i> (50)	temafloracin	0.0125 ~ 6.25	0.1	0.39
	ciprofloxacin	0.0125 ~ 3.13	0.0125	0.025
	ofloxacin	0.0125 ~ 12.5	0.1	0.78
	cefteram pivoxil	0.0125 ~ 0.39	0.025	0.1
<i>S. marcescens</i> (30)	temafloracin	0.1 ~ 3.13	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.025 ~ 0.78	0.05	0.1
	ofloxacin	0.1 ~ 1.56	0.1	0.20
	cefteram pivoxil	0.39 ~ >200	1.56	12.5
<i>E. cloacae</i> (30)	temafloracin	0.0125 ~ 0.78	0.025	0.20
	ciprofloxacin	0.0125 ~ 0.78	0.025	0.39
	ofloxacin	0.05 ~ 1.56	0.1	0.39
	cefteram pivoxil	0.39 ~ >200	1.56	>200
<i>A. calcoaceticus</i> (50)	temafloracin	0.025 ~ 0.78	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.05 ~ 3.13	0.39	1.56
	ofloxacin	0.05 ~ 3.13	0.39	0.78
	cefteram pivoxil	12.5 ~ >200	50	100
<i>E. coli</i> (50)	temafloracin	0.0125 ~ 3.13	0.05	0.1
	ciprofloxacin	0.0125 ~ 0.39	0.0125	0.0125
	ofloxacin	0.0125 ~ 1.56	0.1	0.1
	cefteram pivoxil	0.125 ~ 0.20	0.05	0.1
<i>P. aeruginosa</i> (50)	temafloracin	0.20 ~ 12.5	0.78	3.13
	ciprofloxacin	0.05 ~ 3.13	0.39	1.56
	ofloxacin	0.20 ~ 12.5	0.78	6.25
	cefteram pivoxil	12.5 ~ >200	>200	>200

Table 2. Antimicrobial activity of temafloracin and other drugs against *Chlamydia* sp.

Organism	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>	<i>C. trachomatis</i>
Strain	TW-183	Budgerigar	D
Drug			
Temafloracin	0.5	0.25	0.5
Tosufloxacin	0.125	0.06	0.125
Ofloxacin	0.5	0.5	0.5
Ciprofloxacin	1	1	0.5
Fleroxacin	2	2	2
Lomefloxacin	2	2	2
Norfloxacin	16	16	32

($\mu\text{g/ml}$)

OFLX, CFTM-PIに比しはるかに優れた抗菌力を示した。びまん性汎細気管炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である*P. aeruginosa*に対しても、CPFXにはやや劣るもののOFLXと同等以上の抗菌力を有していた。既存の化学療法剤で抗菌力の弱い菌種はMRSAと*P. aeruginosa*であり、これらの菌種に対して強い抗菌力を有する化学療法剤の開発が望まれているが、本剤はその一つになりえる薬剤と考えられる。

最近、急性呼吸器感染症や、慢性気道感染症の急性増悪の病原微生物のひとつとして注目されている*C. pneumoniae*³⁾をはじめとする各種クラミジアに対しても、TFLXにはやや劣るものの他の既存ニューキノロン系薬剤に比し優れた抗菌力を有していた。

臨床的検討の結果は、12症例中有効9例、やや有効

1例、無効2例であり、75%の有効率であった。細菌学的には、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*が各々2株、*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, β -*Streptococcus*が各々1株ずつ分離されたが、本剤投与後も存続したのは β -*Streptococcus*のみであった。特に、既存のピリドンカルボン酸系抗菌剤の弱点である*S. pneumoniae*の2株が本剤投与により消失したことは特記すべき事と考えられる。

副作用として発熱が1例に認められた。薬熱のニューキノロン剤における頻度として、sparfloxacin (AT-4140)では2754例中2例(0.07%)⁴⁾、levofloxacin (DR-3355)では3134例中1例(0.03%)⁵⁾、本剤では2458例中5例(0.2%)⁶⁾と報告されており、頻度は少ないものの注意すべき副作用であろう。

Table 3. Clinical efficacy of temafloxacin

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organisms	Daily dose and duration (mg \times times \times days)	Evaluation		Side effects
						bacteriological	clinical	
1	77 F	pneumonia	chronic bronchitis	<i>E. coli</i>	200 \times 2 \times 14	eradicated	good	—
2	34 M	pneumonia	—	NF	200 \times 2 \times 7	unknown	good	—
3	64 M	pneumonia	diabetes mellitus	NF	300 \times 2 \times 14	unknown	good	—
4	59 F	pneumonia	—	Unknown	150 \times 2 \times 4	unknown	poor	—
5	60 F	bronchiectasis with infection	—	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>	200 \times 2 \times 7	eradicated	good	eosino. \uparrow
6	73 M	bronchiectasis with infection	—	<i>S. pneumoniae</i>	300 \times 2 \times 14	replaced	good	—
7	55 F	bronchiectasis with infection	—	<i>H. influenzae</i>	150 \times 2 \times 7	replaced	good	—
8	48 F	bronchiectasis with infection	—	NF	300 \times 2 \times 10	unknown	good	—
9	43 F	lower RTI	pulmonary fibrosis	<i>S. aureus</i>	300 \times 2 \times 13	eradicated	good	drug fever
10	76 M	lower RTI	pulmonary fibrosis	NF	300 \times 2 \times 7	unknown	fair	—
11	61 F	old pulmonary tuberculosis with lower RTI	—	β - <i>Streptococcus</i>	300 \times 2 \times 7	persisted	poor	—
12	70 M	pulmonary emphysema with infection	—	<i>S. pneumoniae</i>	300 \times 2 \times 7	eradicated	good	—

RTI: respiratory tract infection NF: normal flora

Table 4. Laboratory findings before and after temafloxacin administration

Case	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Eosino. (%)		S-GOT (IU)		S-GPT (IU)		ALP (IU)		LDH (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	44.9	49.0	15.2	16.7	482	519	11800	9400	0	1	11	15	9	13	43	45	87	98	11	14	0.9	0.8	
2	43.0	45.7	14.6	15.6	478	509	8600	6400	3	3	12	17	12	20	47	49	99	88	11	11	1.0	1.2	
3	44.3	42.8	15.2	15.1	494	485	6800	5900	2	0	14	23	17	23	68	65	95	95	18	16	0.8	0.8	
4	37.1	38.0	12.3	12.4	377	379	11600	9000	0	5	10	9	13	11	41	45	156	106	14	17	0.8	0.9	
5	38.7	39.1	12.5	12.4	428	428	10200	5700	5	12	13	16	10	13	57	50	104	105	13	18	0.9	1.0	
6	33.9	35.4	11.7	12.3	354	374	10600	9800	0	1.3	12	18	8	14	54	58	84	100	23	19	1.1	1.2	
7	34.4	36.6	11.0	11.8	368	385	6900	3300	0.4	0	13	10	10	6	51	47	89	87	14	21	0.6	0.7	
8	44.2	40.6	14.7	13.9	467	434	3700	4500	2	0	14	12	13	15	47	40	112	115	10	11	0.8	0.8	
9	37.8	35.0	11.6	10.9	468	443	14700	4500	3	1	9	8	4	8	52	48	127	108	9	7	0.9	0.8	
10	42.4	39.0	14.2	13.3	432	413	5100	8000	2	0	15	10	9	7	89	68	114	120	10	10	0.8	0.7	
11	41.4	39.8	13.4	13.0	471	469	8200	7700	1	1.2	12	13	9	11	70	64	106	111	12	12	0.8	0.9	
12	38.4	37.4	12.7	12.5	400	394	6100	6100	2.8	1.6	14	14	13	11	64	58	109	111	12	12	0.8	0.9	

B: before A: after

また、臨床検査値の異常として1例に好酸球増多を認めたが、重篤なものではなかった。

以上の結果から本剤は*S. pneumoniae*, MRSAから*P. aeruginosa*, さらにクラミジアにいたるまで幅広い抗菌活性を有しており、臨床効果にも優れ、安全性も高い薬剤であることがうかがわれた。本剤は、急性呼吸器感染症から慢性気道感染症まで、極めて高い有用性と十分な安全性が期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 副島林造：本邦におけるこれからの臨床評価のあり方—特に呼吸器感染症について—。最新医学44: 2481～2489, 1989
- 2) 中浜 力, 黒川幸徳, 藤井千穂, 副島林造：MRSA院内流行と呼吸器感染。最新医学44:

2522～2530, 1989

- 3) 岸本寿男：*Chlamydia pneumoniae* (TWAR株)感染症に関する研究(第2報)-健康者および急性呼吸器感染症患者における血清疫学的検討-。感染症学雑誌64: 986～993, 1990
- 4) 原 耕平, 河田幸道：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, 1992
- 5) 那須 勝, 斎藤 厚：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。Levofloxacin (DR-3355), 大分, 1992
- 6) 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, 1992

Clinical study of temafloxacin on respiratory tract infections

Niro Okimoto, Masashi Kimura, Hisao Kishimoto, Masaru Sumi, Yoshihito Niki
and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

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

1) The MIC₉₀ of TMFX against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* and *Escherichia coli* were 0.0125~0.39 µg/ml, superior to those of ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) and ceftem pivoxil (CFTM-PI). The MIC against methicillin resistant *S. aureus* was superior to those of CPFX, OFLX and CFTM-PI.

The antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* was almost equal to that of OFLX.

2) The MICs against *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia trachomatis* were 0.25~0.5 µg/ml, superior to those of OFLX, CPFX, fleroxacin, lomefloxacin and norfloxacin.

3) Twelve patients with respiratory tract infection were treated with TMFX. Efficacy was good in 9, fair in 1 and poor in 2 cases. The overall clinical efficacy was 75%.

Side effect was observed in 1 patient, who had fever.

Abnormal laboratory finding was observed in 1 patient, who showed eosinophilia.