

呼吸器感染症に対するtemafloxacinの基礎的ならびに臨床的検討

山下祐子・光武耕太郎・東山康仁・宮崎治子・宮崎義継

岩本雅典・田中研一・前崎繁文・古賀宏延

河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部第二内科*

餅田親子・菅原和行・賀来満夫

長崎大学附属病院検査部細菌室

須山尚史・伊藤直美・河野浩太・奥野一裕

長崎大学医学部第二内科関連施設

新キノロン系抗菌剤temafloxacinについて、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株15菌種483株に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、他3薬剤〔ofloxacin(OFLX), ciprofloxacin(CPFX), norfloxacin(NFLX)〕と比較検討した。その結果、本剤はグラム陽性菌に対しては、OFLXおよびNFLXと比較するとはるかに優れた成績であり、CPFXと比較しても同等かそれ以上に優れていた。グラム陰性菌に対する抗菌力は様々で、*Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は弱かったが、これら以外のグラム陰性菌に対しては、CPFXよりやや劣るものの他の2剤とほぼ同等の良好な成績であった。

2. 体液内濃度：慢性気道感染症患者2例において、本剤300mg経口投与後の血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法にて測定した。最高血中濃度は2.98 $\mu\text{g/ml}$ および1.80 $\mu\text{g/ml}$ 、最高喀痰中濃度は3.38 $\mu\text{g/ml}$ および1.45 $\mu\text{g/ml}$ で、喀痰中移行率は、それぞれ113.4%、80.6%であった。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症26例に対し本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。26例中、著効2例、有効17例、やや有効5例、無効1例、判定不能1例で、有効率は76.0%と良好な成績が示された。副作用は胃部不快感が1例にみられ、臨床検査値異常はGPTの上昇が1例、白血球減少が1例、GOT、GPT、およびALPの上昇が1例に認められた。いずれも軽度の異常で、本剤の安全性が確認された。

Key words : temafloxacin, TMFX, 抗菌力, 喀痰中移行, 呼吸器感染症

Temafloracin(TMFX)は米国アボット社で開発された新キノロン系合成抗菌剤で、その構造は、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を有するアリルフロロキノロン誘導体である。グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌および嫌気性菌に対して強い抗菌力をもつことが特徴である¹⁻³⁾。

今回我々は基礎的検討として、呼吸器感染症において重要と思われる各種細菌に対する本剤の抗菌力を測

定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度をHPLC法にて測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症患者26例に本剤を投与し、その臨床的効果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌150株〔Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30

*〒852 長崎市坂本町7-1

株, methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 30 株, *Streptococcus pneumoniae* 30 株, *Streptococcus pyogenes* 30 株, *Enterococcus faecalis* 30 株] と, グラム陰性菌 333 株 (*Haemophilus influenzae* 30 株, *Moraxella catarrhalis* 35 株, *Escherichia coli* 30 株, *Morganella morganii* 29 株, *Klebsiella pneumoniae* 30 株, *Enterobacter cloacae* 30 株, *Citrobacter freundii* 30 株, *Proteus mirabilis* 30 株, *Proteus vulgaris* 29 株, *Pseudomonas aeruginosa* 30 株, *Acinetobacter anitratus* 30 株) の計 483 株を用いて, TMFX および他 3 剤 [ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX)] の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し比較検討した。MIC の測定は MIC2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し, 接種菌量は 10^5 CFU/ml となるよう調整した。なお, 本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法による MIC 値測定法との間にはきわめて良好な相関性がみとめられている¹⁾。

2) 実験成績

臨床材料分離株 15 菌種 483 株に対する本剤および他 3 薬剤の抗菌活性の成績を, MIC 域, MIC₅₀ および MIC₉₀ 値で Table 1-1, 1-2 に示した。

グラム陽性菌では, MRSA に対する MIC 域は 0.1 ~ 25 μ g/ml と幅広く分布していたが, MIC₉₀ 値は 6.25

μ g/ml で, 他の 3 剤より 1 ~ 3 管優れていた。MSSA に対する MIC 域は 0.1 ~ 0.2 μ g/ml, MIC₉₀ 値は 0.2 μ g/ml であり, 他の 3 剤より 1 ~ 3 管優れていた。*S. pneumoniae* に対する MIC 域は 0.39 ~ 1.56 μ g/ml, MIC₉₀ 値は 0.78 μ g/ml であり, OFLX, CPFX より 1 ~ 2 管, NFLX より 4 管優れていた。*S. pyogenes* に対しては MIC 域 0.2 ~ 3.13 μ g/ml, MIC₉₀ 値 1.56 μ g/ml で CPFX と同等であり, 他の 2 剤より 1 ~ 3 管優れていた。*E. faecalis* に対しても, MIC 域 0.39 ~ 3.13 μ g/ml, MIC₉₀ 値 1.56 μ g/ml で, CPFX と同等であり, 他の 2 剤より 1 ~ 2 管優れていた。以上のように, グラム陽性菌に対する本剤の MIC は, OFLX および NFLX と比較するとはるかに優れた成績であり, CPFX と比較しても同等かそれ以上に優れていた。

グラム陰性菌では, *H. influenzae* に対する MIC 域は ≤ 0.025 ~ 0.1 μ g/ml, MIC₉₀ 値は ≤ 0.025 μ g/ml であり, CPFX と共に最も優れた成績であった。*M. catarrhalis* に対する MIC 域は ≤ 0.025 ~ 0.2 μ g/ml, MIC₉₀ 値は 0.1 μ g/ml であり, CPFX より 1 管劣るものの, 他の 2 剤より 1 ~ 2 管優れていた。*E. coli* に対する MIC 域は ≤ 0.05 ~ 1.56 μ g/ml, MIC₉₀ 値は 0.39 μ g/ml で, CPFX より 2 管劣るものの, 他の 2 剤と同等であった。*M. morganii* に対する MIC 域は ≤ 0.05 ~ 50 μ g/ml と幅広く分布し,

Table 1-1. Antibacterial activities of temafloxacin and reference compounds against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC (μ g/ml)		
		range	50%	90%
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (30)	temafloxacin	0.1 ~ 25	0.2	6.25
	ofloxacin	0.39 ~ 25	0.39	12.5
	ciprofloxacin	0.1 ~ > 50	0.39	12.5
	norfloxacin	0.39 ~ > 50	3.13	50
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (30)	temafloxacin	0.1 ~ 0.2	0.2	0.2
	ofloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.1 ~ 3.13	0.2	0.39
	norfloxacin	0.39 ~ 12.5	0.78	1.56
<i>S. pneumoniae</i> (30)	temafloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
	ofloxacin	1.56 ~ 25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78 ~ 6.25	0.78	1.56
	norfloxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
<i>S. pyogenes</i> (30)	temafloxacin	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
	ofloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
	norfloxacin	0.78 ~ 25	3.13	12.5
<i>E. faecalis</i> (30)	temafloxacin	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
	ofloxacin	1.56 ~ 12.5	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56
	norfloxacin	3.13 ~ 50	6.25	6.25

Table 1-2. Antibacterial activities of temafloxacin and reference compounds against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>H. influenzae</i> (30)	temafloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	≤ 0.025
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.1$	0.05	0.05
	ciprofloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	norfloxacin	0.05 \sim 0.1	0.05	0.1
<i>M. catarrhalis</i> (35)	temafloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	0.05	0.1
	ofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.2	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.2$	0.05	0.05
	norfloxacin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.39	0.39
<i>E. coli</i> (30)	temafloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.20$	≤ 0.05	0.1
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.1	0.39
<i>M. morgani</i> (29)	temafloxacin	$\leq 0.05 \sim 50$	0.39	50
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.1	12.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	≤ 0.05	6.25
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim 25$	≤ 0.05	12.5
<i>K. pneumoniae</i> (30)	temafloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.1	0.2
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	≤ 0.05
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.1	0.2
<i>E. cloacae</i> (30)	temafloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.1	0.2
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.2
<i>C. freundii</i> (30)	temafloxacin	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.78	6.25
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 100$	0.78	3.13
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 50$	≤ 0.05	0.78
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.2	3.13
<i>P. mirabilis</i> (30)	temafloxacin	0.2 \sim 0.78	0.39	0.39
	ofloxacin	0.1 \sim 0.39	0.2	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.1	0.2
<i>P. vulgaris</i> (29)	temafloxacin	0.1 \sim > 100	50	> 100
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim > 100$	25	> 100
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim > 100$	12.5	> 100
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim > 100$	50	> 100
<i>P. aeruginosa</i> (30)	temafloxacin	0.1 \sim 50	1.56	25
	ofloxacin	0.2 \sim 100	1.56	12.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.2	1.56
	norfloxacin	0.1 \sim 25	0.78	6.25
<i>A. amitratus</i> (30)	temafloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.1	0.2
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.2	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.2
	norfloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	1.56	3.13

MIC₉₀値は50 μ g/mlと他の3剤より2~3管劣っていた。*K. pneumoniae*および*E. cloacae*に対しては、ともにMIC域 ≤ 0.05 ~3.13 μ g/ml, MIC₉₀値0.2 μ g/mlと、CPFXより2管劣るものの、他の2剤と同等であった。*C. freundii*に対するMIC域は ≤ 0.05 ~>100 μ g/mlと幅広く分布し、MIC₉₀値は6.25 μ g/mlで、他の3剤より1~3管劣っていた。*P. mirabilis*に対しては、他の3剤より1~3管劣るもののMIC域0.2~0.78 μ g/ml, MIC₉₀値0.39 μ g/mlと良好な成績であった。*P. vulgaris*に対しては、MIC域は0.1~>100 μ g/mlと幅広く、MIC₉₀値は>100 μ g/mlと他の3剤と同様に抗菌活性は認められなかった。*P. aeruginosa*に対するMIC域は0.1~50 μ g/ml, MIC₉₀値は25 μ g/mlで、他の3剤より1~4管劣っていた。*A. anitratus*に対しては、MIC域 ≤ 0.05 ~0.78 μ g/ml, MIC₉₀値0.2 μ g/mlと、CPFXと共に最も優れた成績であった。以上のように、グラム陰性菌においては、*M. morgani*, *C. freundii*, *P. vulgaris*, および*P. aeruginosa*に対する抗菌力は弱かったが、これら以外のグラム陰性菌に対しては、CPFXよりやや劣るものの他の2剤とほぼ同等の良好な成績であった。

2. 血中および喀痰中濃度

1) 測定方法

慢性気道感染症患者2例に対して、本剤300 mgを経

口投与し、投与後1時間、2時間、4時間、6時間、8時間目に採血した。また同時に、投与後8時間目まで1時間毎に全喀痰を採取した。これら血中および喀痰中の本剤の濃度をHPLC法を用いて測定した。

2) 測定成績

最高血中濃度は、症例1において2.98 μ g/ml(投与後4時間)、症例2において1.80 μ g/ml(投与後4時間)で、8時間後にはそれぞれ1.93 μ g/ml, 1.27 μ g/mlであった(Table 2, Fig. 1)。喀痰中濃度は、症例1では3時間後に3.38 μ g/ml, 症例2では4時間後に1.45 μ g/mlのピークを示し、8時間後ではそれぞれ1.64 μ g/ml, 0.96 μ g/mlの濃度であった。喀痰中移行率(Penetration ratio)は、症例1は113.4%, 症例2は80.6%であった。

Table 2. Penetration rate of temafloxacin

Dosage (mg)	Case no.	Sample	Peak levels (μ g/ml)	Penetration rate (%)
300	1	serum	2.98	113.4
		sputum	3.38	
	2	serum	1.80	80.6
		sputum	1.45	

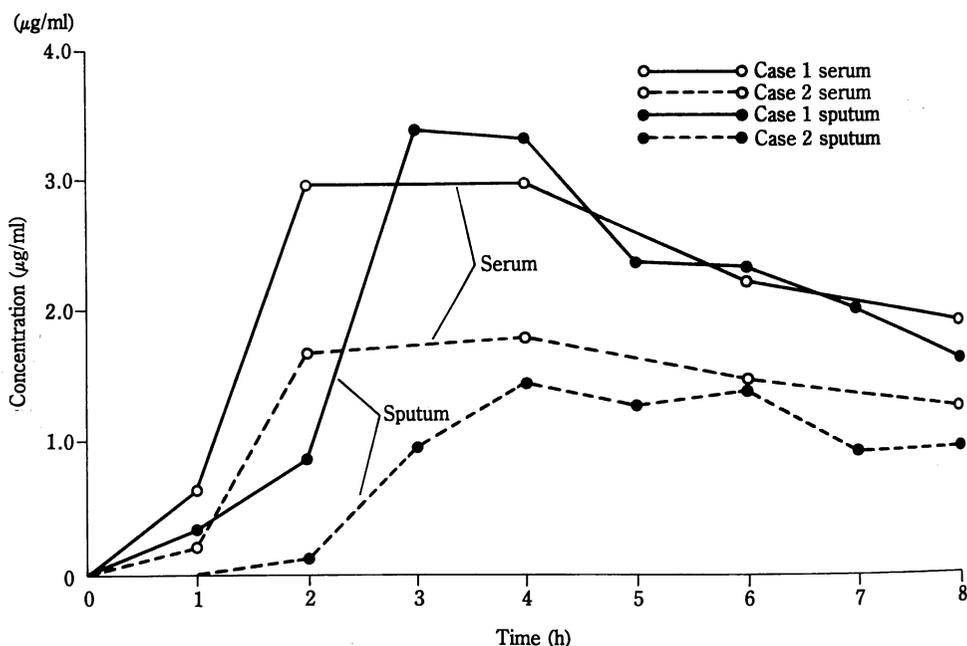


Fig. 1. Serum and sputum concentrations after administration.

II. 臨床的検討

1. 対象症例, 投与量

長崎大学医学部第二内科および関連施設において、1989年1月から1990年11月の間に入院あるいは外来にて診療した呼吸器感染症患者26例(男性12例, 女性

14例)を対象として、本剤の有効性を検討した。Table 3-1, 3-2に示した如く、症例の内訳は、肺炎16例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎3例、びまん性汎細気管支炎3例、肺嚢胞感染1例、気管支拡張症1例であった。

Table 3-1. Clinical and bacteriological effect of temafloxacin treatment

No.	Age, Sex, BW	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT, (°C)	WBC, (/mm ³)	CRP, (mm/1 h)	ESR (mm/1 h)	Effect	Side effects Remarks
1	37, M, 53	pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	normal flora ↓ normal flora	36.4 ↓ 36.5	5200 ↓ 6000	2+ ↓ -	35 ↓ 4	good	GPT 11→40
2	60, M, 56	pneumonia	300 mg × 2 (7) 4.2 g	<i>S. pneumoniae</i> (5 × 10 ⁴) ↓ normal flora	36.4 ↓ 36.3	5700 ↓ 5500	0.24 ↓ 0.05	45 ↓ 20	good	(-)
3	73, F, -	pneumonia	150 mg × 2 (9) 2.7 g	not examined ↓ not examined	36.8 ↓ 36.2	7200 ↓ 4000	12.6 ↓ <0.3	38 ↓ 28	good	(-)
4	22, F, -	pneumonia	300 mg × 2 (?) ? g	not examined ↓	↓	6500 ↓	1.11 ↓	32 ↓	not evaluated	not evaluated
5	30, M, -	pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	not examined ↓ not examined	36.4 ↓	5800 ↓ 3300	0.59 ↓ 0.46	5 ↓ 5	good	(-)
6	39, F, 48	pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	normal flora ↓ not examined	35.9 ↓	7000 ↓ 1800	0.41 ↓ 0.26	59 ↓ 46	good	WBC ↓
7	69, M, 43	pneumonia chronic pulmonary emphysema	300 mg × 2 (7) 4.2 g	normal flora ↓ not examined	37.5 ↓ 36.6	6200 ↓ 7700	18.5 ↓ 2.8	50 ↓ 41	good	GOT 18→67 GPT 22→79 ALP 10.9→11.5
8	57, F, -	pneumonia	150 mg × 3 (8) 3.6 g	normal flora ↓ not examined	39.0 ↓ 36.2	6300 ↓ 5400	10.9 ↓ 0.7	72 ↓ 32	good	(-)
9	29, F, -	pneumonia	300 mg × 3 (7) 6.3 g	<i>S. pneumoniae</i> (3 × 10 ⁷) ↓ no sputum	39.4 ↓ 36.0	21200 ↓ 6500	12.7 ↓ 1.1	100 ↓ 50	excellent	(-)
10	74, F, 42	acute bronchitis	300 mg × 2 (7) 4.2 g	normal flora ↓ not examined	38.1 ↓ 36.0	12500 ↓ 6500	10.9 ↓ 2.18	↓ ↓ 149	good	(-)
11	53, F, 54	acute bronchitis	300 mg × 3 (7) 6.0 g	normal flora ↓ not examined	37.4 ↓ 36.2	20000 ↓ 4400	5.4 ↓ ≤0.5	13 ↓ 10	good	stomach discomfort
12	71, M, 44	diffuse panbronchiolitis	100 mg × 3 (7) 2.1 g	<i>P. aeruginosa</i> (6 × 10 ⁷) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (4 × 10 ⁷)	39.9 ↓ 37.6	9100 ↓ 10200	3.56 ↓ 5.83	58 ↓ 69	fair	(-)
13	67, M, 61	bronchiectasis	300 mg × 2 (4) 2.4 g	<i>H. influenzae</i> (4 × 10 ⁸) MRSA (2 × 10 ⁶) ↓ not examined	39.0 ↓ 39.4	13100 ↓	2.66 ↓	60 ↓	poor	(-)

Table 3-2. Clinical and bacteriological effect of temafloxacin treatment

No.	Age, Sex, BW	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT, (°C)	WBC, (/mm ³)	CRP, (mm/1 h)	ESR (mm/1 h)	Effect	Side effects Remarks
14	65, M, 52	pulmonary cyst + infection	300 mg × 2 (14) 8.4 g	<i>H. influenzae</i> (4×10^7) ↓ <i>H. influenzae</i> (6×10^7)	37.8 ↓ <37.0	8700 ↓ 10400	2.08 ↓ 1.01	31 ↓	fair	(-)
15	20, F, 48	pneumonia	200 mg × 2 (14) 5.6 g	<i>S. pneumoniae</i> (3×10^8) ↓ normal flora	39.4 ↓ 36.1	23600 ↓ 6300	24.17 ↓ 0.25	42 ↓ 13	excellent	(-)
16	70, F, —	pneumonia	200 mg × 2 (14) 5.6 g	normal flora ↓ normal flora	37.7 ↓ 37.4	9500 ↓ 7600	3.89 ↓ 0.78	40 ↓ 35	good	(-)
17	69, M, 48	pneumonia	300 mg × 2 (11) 6.0 g	normal flora ↓ normal flora	39.6 ↓ 38.3	11200 ↓ 20300	16.38 ↓ 12.90	122 ↓ 141	fair	(-)
18	69, F, 54	pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	<i>H. influenzae</i> ↓ no sputum	37.3 ↓ 36.4	9000 ↓ 6900	11.4 ↓ 0.29	92 ↓ 28	good	(-)
19	79, F, 48	pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	not examined ↓ not examined	<37.5 ↓ <37.0	3800 ↓ 6100	1.7 ↓ (-)	69 ↓ 59	good	(-)
20	27, M, 62	pneumonia	300 mg × 2 (14) 8.4 g	normal flora ↓ no sputum	36.8 ↓ 36.5	5200 ↓ 4300	(-) ↓ (-)	6 ↓ 4	good	(-)
21	62, F, 50	pneumonia	300 mg × 2 (16) 9.6 g	not examined ↓ no sputum	37.8 ↓ 36.4	11500 ↓ 5700	40.0 ↓ (-)	91 ↓ 40	good	(-)
22	76, M, 45	chronic bronchitis	300 mg × 2 (14) 8.4 g	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> ↓ no sputum	37.4 ↓ 36.2	11200 ↓ 7100	3.7 ↓ 2.9	66 ↓ 49	good	(-)
23	60, M, —	chronic bronchitis	300 mg × 2 (7) 4.2 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	37.6 ↓ 36.0	12400 ↓ 11900	3.2 ↓ 0.6	12 ↓ 10	good	(-)
24	63, F, 50	chronic bronchitis	200 mg × 2 (14) 5.6 g	<i>P. aeruginosa</i> (6×10^7) <i>S. pneumoniae</i> (2×10^7) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (2×10^8) MRSA (1×10^5)	39.0 ↓ 36.0	10.17 ↓ 5500	116 ↓	good	(-)	
25	31, M, —	diffuse panbronchiolitis	300 mg × 2 (16) 9.6 g	<i>H. influenzae</i> (1×10^8) <i>S. pneumoniae</i> (1×10^8) ↓ <i>H. influenzae</i> (1×10^8) <i>S. pneumoniae</i> (2×10^7)	39.6 ↓ 36.8	5200 ↓ 7800	7.74 ↓ 4.78	63 ↓ 57	fair	(-)
26	49, F, 47	diffuse panbronchiolitis	150 mg × 3 (7) 3.15 g	normal flora ↓ normal flora	35.4 ↓ 36.2	4100 ↓ 5500	1.12 ↓ 0.20	5 ↓	fair	(-)

投与方法は、1回100mgから300mgを1日2回から3回経口投与し、投与期間は4～16日間、総投与量は2100～9600mgであった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の自他覚症状、喀痰内細菌検査、白血球数、CRP、血沈、胸部X線などの検査所見を参考にして、総合的に、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階にて判定した。

3. 臨床成績

症例4は経過が不明のため判定不能とし、他の効果判定可能な25例の総合的な臨床成績をTable 4に示した。総合臨床効果判定は、25例中、著効2例、有効17例、やや有効5例、無効1例で、このうち有効以上は19例、有効率は76.0%であった。疾患別有効率は、肺炎で15例中14例が有効以上(93.3%)、急性気管支炎で2例中2例が有効(100%)、慢性気管支炎で3例中3例が有効(100%)という良好な成績であった。しかしびまん性汎細気管支炎3例、肺嚢胞感染1例に対する効果はやや不良であった。無効例が1例(症例13)にみられたが、この症例は気管支拡張症で、臨床症状、炎症所見、細菌検査に改善がみられなかったために無効とした。

細菌学的効果をTable 5に示した。起炎菌を同定で

きた11例のうち、MRSAが1例に分離されたが、除菌されたかどうかは不明であった。*S. pneumoniae*は6例に分離され、5例は除菌されたが、そのうち1例はMRSAへの菌交代が認められた。*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*が1例に分離されたが、本剤投与後速やかに除菌された。*H. influenzae*は4例に分離され、除菌されたのは1例のみで2例は不変、1例は不明であった。*P. aeruginosa*が2例に分離されたが、ともに不変であった。不明例を除いた12株のうち7株が消失し、消失率は58.3%であった。

Ⅲ. 副作用

Table 3の右端のカラムに、各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。自覚症状では胃部不快感が1例にみられ、臨床検査値異常はGPTの上昇が1例、白血球減少が1例、GOT、GPTおよびALPの上昇が1例に認められた。いずれも軽度かつ一過性の異常で、本剤の安全性が確認された。

Ⅳ. 考察

TMFXは米国アボット社で開発された新キノロン系合成抗菌剤で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する。特にグラム陽性菌および嫌気性菌に対しては、既存の新キノロン系薬剤に比べ、より強い抗菌力をもつことが特徴で、その他マイコプラズマ、クラミジア、抗酸菌およびレジオ

Table 4. Clinical efficacy of temafloxacin

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)*
Pneumonia	2	12	1		14/15 (93.3)
Acute bronchitis		2			2/2
Chronic bronchitis		3			3/3
Diffuse panbronchiolitis			3		0/3
Pulmonary cyst + infection			1		0/1
Bronchiectasis				1	0/1
Total	2	17	5	1	19/25 (76.0)

* (excellent + good)/total

Table 5. Bacteriological efficacy of temafloxacin

Isolated organism	Eliminated	Persisted	Replaced	Unknown	Elimination rate (%)*
MRSA				1	
<i>S. pneumoniae</i>	4	1	1		5/6
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	1				1/1
<i>H. influenzae</i>	1	2		1	1/3
<i>P. aeruginosa</i>		2			0/2
Total	6	5	1	2	7/12 (58.3)

* (eliminated + replaced)/total - unknown

ネラなどに対してもその有効性が報告されている¹⁻³⁾。本剤は経口投与により速やかに吸収され、血中半減期は約7時間、代謝経路は投与量の約52%が26時間内にそのままの形で尿中に排泄される³⁾。また、肺組織への移行が極めて良好なこと、長時間高濃度が保たれることが報告されている⁶⁾。

本剤の抗菌活性に関する我々の検討でも良好な成績が得られ、特にグラム陽性球菌に対しては、今回検討した全菌種に対して最も優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌に対する抗菌力は様々で、*M. morgani*, *C. freundii*, *P. vulgaris*および*P. aeruginosa*に対する抗菌力は弱かったが、これら以外のグラム陰性菌に対しては、CPFXよりやや劣るものの、OFLXやNFLXとほぼ同等の良好な成績であった。

慢性気道感染症患者2例における本剤300mg投与後の血中および喀痰中濃度の測定にて、喀痰中移行率が113.4%および80.6%と良好な喀痰内移行が示唆された。

呼吸器感染症患者26例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、有効率76%と良好な成績が示された。また細菌学的な効果のみをみると、グラム陽性菌に対して、*S. pneumoniae*の1例および経過不明のMRSAの1例を除き、速やかな除菌効果が認められた。一方、グラム陰性菌の*H. influenzae*, *P. aeruginosa*に対する除菌効果は不十分であった。

副作用としては胃部不快感が1例(4%)にみられ

た。臨床検査値異常は3例(13%)にみられ、そのうち、白血球減少が1例(4%)、肝機能異常が2例(9%)にみられた。しかしいずれも軽度であり、重篤な症状をきたしたものはなく、本剤の安全性が示唆された。

以上述べたごとく、TMFXは安全性も高く、特にグラム陽性菌の関与する呼吸器感染症の治療において極めて有用性の高い優れた抗菌剤であることが示唆された。

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。Temafoxacin(TA-167), 大分, 1991
- 2) Barry A L and Jones R N: *In vitro* activities of temafloxacin, tosufloxacin(A-61827) and five other fluoroquinolone agents. *J Antimicrob Chemother* 23: 527~535, 1989
- 3) Nye K, et al: The *in vitro* activity, pharmacokinetics and tissue penetration of temafloxacin: *J Antimicrob Chemother* 24: 415~424, 1989
- 4) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。 *Chemotherapy* 30: 15f5~15f6, 1982
- 5) Sunder-Plassmann L, et al: Penetration of temafloxacin into lung tissue. 3rd Int Symp New Quinolones, Abstract 42, Vancouver, July 12~14, 1990

Laboratory and clinical studies on temafloxacin

Yuko Yamashita, Kotaro Mitsutake, Yasuhito Higashiyama, Haruko Miyazaki,
Yoshitsugu Miyazaki, Masanori Iwamoto, Kenichi Tanaka, Shigefumi Maesaki,
Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki-shi 852, Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Naofumi Suyama, Naomi Ito, Kouta Kohno and Kazuhiro Okuno
Affiliate Hospital of the Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

The newly developed broad-spectrum fluoroquinolone, temafloxacin (TMFX), was evaluated *in vitro* and *in vivo* in comparison with ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and norfloxacin (NFLX). The results were as follows:

1. Antimicrobial activity: Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 483 clinical isolates including 15 different species were determined by the microbroth dilution method.

TMFX showed excellent antimicrobial activity against gram-positive bacteria in particular. The MIC values for 3 species of gram-positive bacteria were superior to those of the other quinolones tested except against *Streptococcus pyogenes* and *Enterococcus faecalis*, for which TMFX was equal to CPFX.

The MIC values for gram-negative bacteria were below those of CPFX, especially for *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa*. TMFX, however, showed equal activity to OFLX and NFLX against the other gram-negative bacteria.

2. TMFX concentrations in serum and sputum: TMFX was orally administered at a single dose of 300 mg to two patients with chronic lower respiratory diseases, and the concentrations in serum and sputum were measured by HPLC. The peak concentrations of TMFX in the serum and sputum of one patient were 2.98 and 3.38 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and those of the other patient were 1.80 and 1.45 $\mu\text{g/ml}$, respectively. From these data, it was suggested that TMFX has good penetration into sputum.

3. Clinical efficacy and adverse reactions: Twenty-six patients with respiratory tract infections were treated with TMFX, and the overall efficacy rate was 76% (excellent in 2 cases, good in 17, fair in 5, poor in 1, and not evaluable in 1). Stomach discomfort was observed as a side effect in one patient. Although the elevation of GPT was observed in one case, leukopenia in 1 case and the elevation of GOT, GPT and ALP in 1 case, these abnormal laboratory findings were mild and improved rapidly after the completion of TMFX treatment.