

呼吸器感染症におけるtemafloxacinの基礎的・臨床的検討

宇都宮嘉明・松本慶蔵・カムルディン・アハメド・渡辺貴和雄・田尾 操
大石和徳・石川秀文・高橋 淳・永武 毅
長崎大学熱帯医学研究所内科*

吉田俊昭
長崎労災病院内科

田中宏史・山内壮一郎
嵯峨公立病院内科

野口行雄
埼玉県立癌センター呼吸器内科

宇塚良夫
帝京大学市原病院呼吸器内科

経口新キノロン剤であるtemafloxacin(TMFX)の基礎的・臨床的研究を行なった。

呼吸器病原性の明確な菌株に対するTMFXのMIC₇₀はmethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* 0.10 µg/ml, methicillin-resistant *S. aureus* 50 µg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 0.78 µg/ml, *Haemophilus influenzae* 0.05 µg/ml, *Branhamella catarrhalis* 0.05 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 6.25 µg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.10 µg/mlであった。

慢性呼吸器感染症患者において150mg連続投与後の最高喀痰中濃度は0.86 µg/mlと1.05 µg/mlであった。300mgを連続および単回投与後の最高喀痰中濃度は3.20 µg/mlと3.00 µg/mlで、喀痰中移行率(最高喀痰中濃度/最高血中濃度×100)は100%であった。血中半減期は9.9時間、7.1時間と長かった。

TMFXを慢性呼吸器感染症19例に用いた。その臨床的有效率は78.9%であった。細菌学的効果では*P. aeruginosa* 4株は除菌されなかったが、他の菌(*S. pneumoniae* 2株, *H. influenzae* 4株, *B. catarrhalis* 6株, *Escherichia coli* 1株)は全て除菌された。全体の除菌率は76.5%であった。副作用は1例もみられなかった。

TMFXによる*B. catarrhalis*の形態変化を観察した。1/2MICにおいて29%にfimbriaeの異常が認められた。Ofloxacin sub MICではfimbriaeには変化は認められなかった。

以上の結果よりTMFXは*S. pneumoniae*を含む細菌性呼吸器感染症において1日2回の投与ですぐれた臨床効果の期待できる新キノロン剤であると結論される。

Key words: temafloxacin, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*

Temafloxacin(TMFX)は米国アボット社で合成された新規のキノロン系合成抗菌剤で、quinoline環の6位にフッ素、7位に3-methyl piperazinyl基を有する他、1位に2, 4-difluorophenyl基を有している¹⁾。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクト

ルを有し、特に従来の新キノロン系抗菌剤では効果が弱かった嫌気性菌、レジオネラに対してもすぐれた抗菌力を有する¹⁻³⁾他、マイコプラズマ、クラミジア等に対しても強い抗菌力を有する^{3,4)}。また水に溶けやすく、血中の半減期は既存のキノロン系抗菌剤より長い

という特徴を有する^{1,3)}。

今回我々はTMFXを呼吸器感染症に臨床応用するため、当科の呼吸器感染症患者由来の呼吸器病原菌に対して*in vitro* 抗菌力を測定し、慢性気道感染症患者に対し経口投与後の血中濃度および喀痰中濃度を測定し、基礎的検討を行なった。また本剤を慢性気道感染症の患者に治療のために用い臨床的有用性の検討を行ない、呼吸器感染症患者に対する投与量、投与回数について考察を加えた。

さらに呼吸器感染症の起炎菌として1980年以降急増している*Branhamella catarrhalis*^{5,6)}のTMFXによる形態変化をみるため、MIC以下の濃度で*B. catarrhalis*と接触させ、電子顕微鏡を用いて形態を観察し、新しい知見を得たのであわせて報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する*in vitro* 抗菌力

喀痰定量培養法を用いて、呼吸器感染症の患者の喀痰より 10^7 cfu/ml^{7,8)}以上に分離された呼吸器病原性の明確な菌株のうち、1988年1月から1990年1月に分離された菌株を用いてTMFXの*in vitro* 抗菌力を検討した。

菌株は*Haemophilus influenzae*が⁵41株、*Streptococcus pneumoniae* 41株、*B. catarrhalis* 38株、*Pseudomonas aeruginosa* 48株、*Staphylococcus aureus* 48株、*Klebsiella pneumoniae* 23株を用い、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

被検菌株は*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*は5%ウマ脱繊維素血液加Mueller-Hinton broth(BBL)、*H. influenzae*では5%ウマ消化血液加Mueller-Hinton broth(BBL)を用い、その他の菌種ではMueller-Hinton broth(BBL)を用い、37℃、18時間培養した菌液を同一の新鮮培養液にて希釈し 10^6 cfu/mlに調整したものを接種菌液とした。これらの被検菌株をタイプングアパレーターD型にてMIC測定用薬剤含有寒天培地に接種した。この寒天培地は、*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*には5%ウマ脱繊維素血液加Mueller-Hinton broth(BBL)、*H. influenzae*には5%ウマ消化血液加Mueller-Hinton broth(BBL)、その他の菌種にはMueller-Hinton broth(BBL)を使用した。

2. 体内濃度測定

TMFXの体内濃度測定法には、*Escherichia coli* Kpを検定菌とし、検定培地にはHeart infusion agar(BBL)を用いて、薄層cup法によるbioassayを行なった。測定検体は血清と喀痰で、-80℃に冷凍保存したものを融解後、homogenizeしたものを検体とした。喀痰に

はN-acetyl cystein溶液は加えなかった。標準液の希釈系列作製にはMoni-trol(DADE)およびリン酸緩衝液(PBS: pH7.0, 1/15M)を用い、血中濃度と喀痰中濃度の測定には前者を用いた。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

長崎大学熱帯医学研究所内科に平成2年1月から平成3年4月までの期間に入院または外来受診した患者のうち臨床症状・血液検査所見・喀痰塗抹グラム染色所見より、明らかな細菌性呼吸器感染症が疑われた19症例で、かつ本試験参加の同意の得られた、慢性気管支炎11例、気管支拡張症5例、びまん性汎細気管支炎(DPB)1例、慢性肺気腫2例である。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対するTMFXの投与は、本剤の*in vitro* 抗菌力、喀痰中移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。1回150mgの1日2回投与と1回300mgの1日2回投与を行ない、臨床的有効性の検討を行なった。

3) 効果判定基準

自覚症状、他覚所見、臨床検査所見、起炎菌の消長等に基づき、既報⁹⁾に準じて著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。

4. TMFXによる*B. catarrhalis*の形態変化の観察

*B. catarrhalis*は慢性呼吸器感染症の患者より分離された病原性が明確でfimbriaeを有する菌株(B87-75)を用いた。Mueller-Hinton broth(BBL)を用いてTMFXの希釈系列を作成し、各々に菌を接種し37℃で18時間培養した。培養結果よりTMFXのMICを決定したのち、1/2MIC、1/4MIC、1/8MICの薬剤濃度の菌液から一部採取し、室温で20分間1,200gで遠心した。収集した菌はnegative stainingのために既報^{10,11)}に示した方法で処理を行ない、80kVの電圧にて透過型電子顕微鏡(JEM 100CX, JEOL Ltd., Tokyo)で観察した。コントロールには抗菌剤に接触させなかった菌を用い、ofloxacin(OFLX)による菌の形態変化と比較した。

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器病原菌に対するTMFXとその他の経口抗菌薬の*in vitro*抗菌力の成績をTable 1に示した。*S. aureus*以外の菌株についてはTMFXと第3世代のセフェム系抗生物質の抗菌力を比較するため、cefmenoxime(CMX)またはceftazidime(CAZ)をとりあげた。

1) Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)

Methicillin感受性の*S. aureus* 25株に対するTMFXのMIC値は0.025 μg/ml以下から25 μg/mlに分布し、

MIC₅₀値とMIC₇₀値, MIC₉₀値はそれぞれ0.10 μ g/ml, 0.10 μ g/ml, 6.25 μ g/mlであった。本剤のMIC₇₀値は OFLXのそれより3管, ciprofloxacin(CPFX)より4管,

norfloxacinやcefactor(CCL)より5管もすぐれていた。

2) Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)

Methicillinに対するMIC値が12.5 μ g/ml以上の臨床

Table 1. Comparative *in vitro* activity of temafloxacin and other antimicrobial agents

Organisms (n)	Drugs	μ g/ml			
		range	MIC ₅₀	MIC ₇₀	MIC ₉₀
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (25)	temafloxacin	$\leq 0.025 \sim 25$	0.10	0.10	6.25
	ampicillin	0.10 \sim 25	3.13	12.5	25
	cefactor	0.78 \sim 100	1.56	3.13	25
	cefixime	100 \sim >100	>100	>100	>100
	norfloxacin	0.78 \sim >100	3.13	3.13	25
	ofloxacin	0.39 \sim 50	0.78	0.78	6.25
	ciprofloxacin	0.39 \sim 100	0.78	1.56	6.25
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (23)	temafloxacin	0.10 \sim 50	25	50	50
	ampicillin	0.78 \sim 100	50	50	100
	cefactor	0.78 \sim >100	100	>100	>100
	cefixime	>100	>100	>100	>100
	norfloxacin	1.56 \sim >100	>100	>100	>100
	ofloxacin	0.39 \sim 100	25	100	100
	ciprofloxacin	0.39 \sim >100	100	>100	>100
<i>S. pneumoniae</i> (41)	temafloxacin	0.39 \sim 3.13	0.78	0.78	1.56
	ampicillin	0.013 \sim 3.13	0.05	0.05	0.10
	cefactor	0.20 \sim >100	0.78	1.56	1.56
	cefixime	0.05 \sim 100	0.20	0.39	0.78
	cefmenoxime	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	≤ 0.025	0.10
	ofloxacin	0.78 \sim 25	1.56	3.13	3.13
<i>H. influenzae</i> (41)	temafloxacin	0.013 \sim 0.05	0.025	0.05	0.05
	ampicillin	0.20 \sim 25	0.78	0.78	1.56
	cefactor	0.78 \sim 25	6.25	6.25	12.5
	cefixime	$\leq 0.025 \sim 0.10$	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	cefmenoxime	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	ofloxacin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>B. catarrhalis</i> (38)	temafloxacin	0.025 \sim 0.10	0.05	0.05	0.05
	ampicillin	0.013 \sim 25	1.56	3.13	6.25
	cefactor	0.20 \sim 12.5	1.56	1.56	6.25
	cefixime	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.20	0.20	0.39
	cefmenoxime	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.20	0.39
	ofloxacin	0.05 \sim 0.10	0.10	0.10	0.10
<i>P. aeruginosa</i> (48)	temafloxacin	$\leq 0.025 \sim 50$	1.56	6.25	12.5
	ampicillin	25 \sim >100	>100	>100	>100
	cefactor	>100	>100	>100	>100
	cefixime	0.39 \sim >100	>100	>100	>100
	ceftazidime	0.39 \sim >100	6.25	12.5	50
	ofloxacin	0.20 \sim 25	3.13	6.25	12.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.39	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (23)	temafloxacin	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.10	0.20
	ampicillin	25 \sim >100	100	100	>100
	cefactor	0.78 \sim 3.13	0.78	0.78	3.13
	cefixime	0.10 \sim >100	0.39	0.39	0.78
	ceftazidime	0.20 \sim 1.56	0.39	0.39	0.78
	ofloxacin	0.20 \sim 1.56	0.20	0.20	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.05	0.10

分離株23株に対するTMFXのMIC値は0.10 μ g/mlから50 μ g/mlに分布し、MIC₉₀値は50 μ g/mlであった。その他の抗菌剤のMIC₉₀値はいずれも100 μ g/ml以上と、今回の試菌株は多剤に高度耐性を示した。

3) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae 41株に対する本剤のMIC₇₀値とMIC₉₀値はそれぞれ0.78 μ g/mlと1.56 μ g/mlでampicillin (ABPC)やcefixime(CFIX), CMXには劣るものの、CCLにはMIC₇₀で1管まさり、OFLXよりMIC₇₀で2管すぐれていた。

4) *H. influenzae*

H. influenzae 41株に対してMIC値は0.013 μ g/mlから0.05 μ g/mlに分布し、MIC₉₀値は0.05 μ g/mlでABPCに比しはるかによい成績であった。

5) *B. catarrhalis*

本剤の*B. catarrhalis* 38株に対するMIC値は0.025 μ g/mlから0.10 μ g/mlに分布し、MIC₉₀値の0.05 μ g/mlはABPCやCCLよりはるかによい成績であり、CFIXやCMXより3管、OFLXより1管すぐれていた。

6) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 48株に対するMIC値は、 \leq 0.025 μ g/mlから50 μ g/mlに分布し、本剤のMIC₅₀の1.56 μ g/mlとMIC₉₀の12.5 μ g/mlはCAZより2管すぐれ、OFLXとはほぼ同等であったが、CPFYよりは2管から3管劣っていた。

7) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae 23株に対するMIC₉₀値は0.20 μ g/mlでCFIXやCAZより2管、OFLXより1管すぐれていた。

2. 臨床症例における体内濃度測定成績

びまん性汎細気管支炎(DPB)症例(症例No.11)に本剤300mgを単回投与した際の血清中および喀痰中濃度をFig. 1に示した。血清ピーク値は服用後1時間の3.00 μ g/mlであり、喀痰中のピーク値は血清中濃度に1時間遅れて服用後2時間に3.00 μ g/mlに達した。血中半減期は7.1時間で、喀痰中移行率(喀痰中ピーク値/血清中ピーク値 \times 100)は100%であった。この症例においては血清中薬剤濃度の推移にほぼ一致して喀痰中の薬剤濃度が推移していた。

66歳の慢性気管支炎、肺気腫の患者(症例No.6)に300mgを投与した際の血清中濃度をFig. 2に示した。血清中のピーク値は服用後2時間の2.40 μ g/mlで血中半減期は9.9時間であった。Fig.には示さないが本剤300mgの連続投与における喀痰中濃度のピークは服用開始3日目の3.20 μ g/mlであった。

Fig. 3には49歳女性で気管支拡張症症例(症例No.7)に本剤150mgを連続投与した際の喀痰中濃度を示した。本症例ではほとんどの喀痰中濃度は0.4 μ g/mlから0.9 μ g/mlに分布しているが、4日目のみ極めて低値を示しておりこれは本剤の服用忘れと一致した。

Fig. 5の中段に69歳男性で気管支拡張症の患者(症

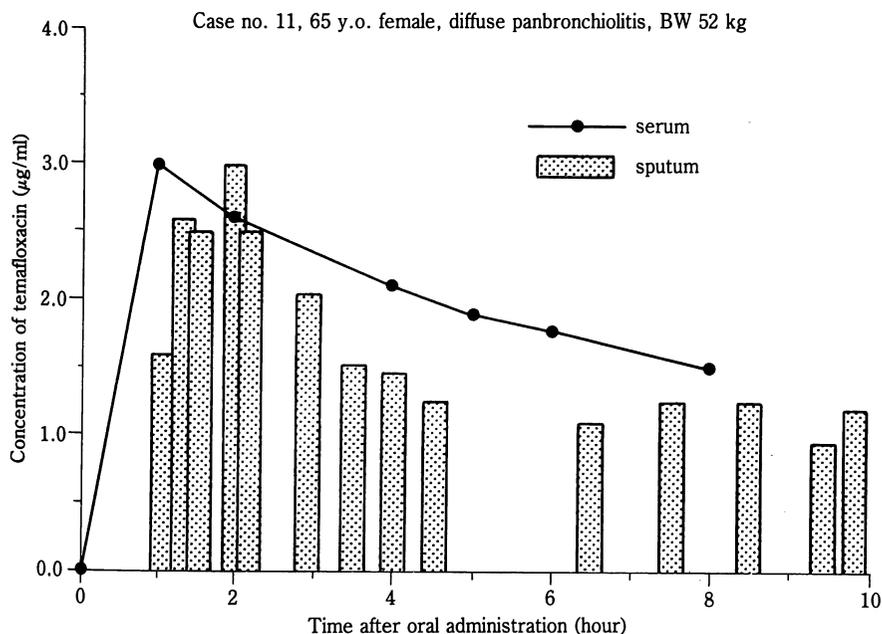


Fig. 1. Serum and sputum concentrations after oral administration of 300 mg of temafloxacin.

例No.10)に150mgを1日2回連日投与した際の喀痰中濃度を示した。大半が0.4 μ g/ml前後であったが、2日目に最高1.05 μ g/mlに達した。

Table 2に今回体内動態を検討した4症例のまとめを示した。

3. 臨床検討成績

本剤を投与した19例の概要をTable 3-1, 3-2に、臨

床検査成績の概要をTable 4に示した。いずれも1回150mgまたは300mgを経口投与した。投与期間は3日間から14日間で7日間前後の投与が最も多かった。

1) 臨床効果

疾患別の臨床効果をTable 5にまとめた。本剤の臨床効果は19例中著効3例、有効12例、やや有効2例、無効2例で有効以上の有効率は78.9%であった。有効

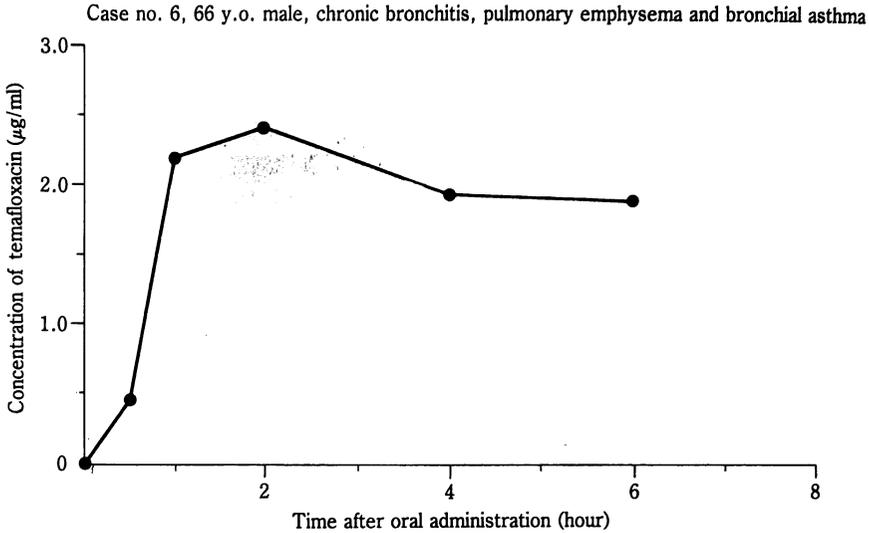


Fig. 2. Serum concentration after oral administration of 300 mg of temafloxacin.

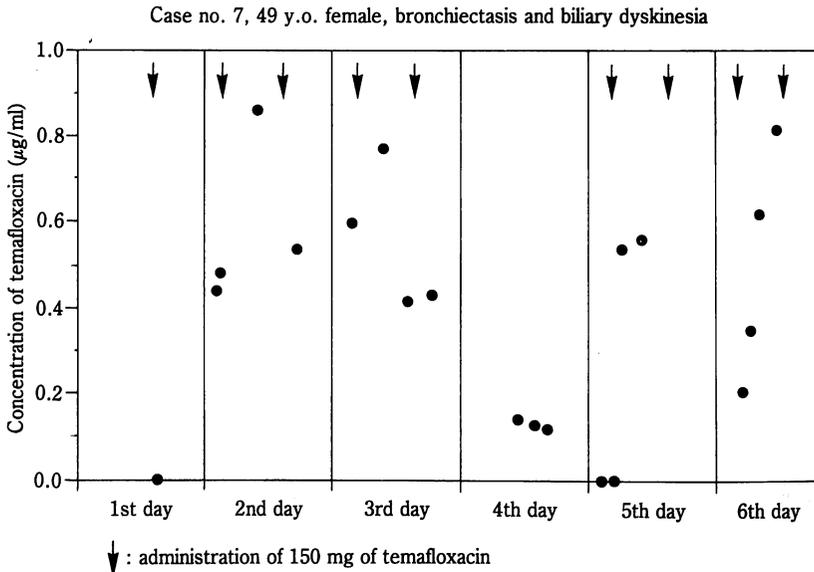


Fig. 3. Sputum concentration after oral administration of 150 mg of temafloxacin.

でなかった症例はいずれも*P. aeruginosa*感染症または途中から*P. aeruginosa*に菌交代をおこした症例であった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果のまとめをTable 6に示した。起炎菌が判明したのは19例中17症例89.5%であった。*P. aeruginosa* 4株はいずれも除菌できず、また症例No.10

は*B. catarrhalis*から*P. aeruginosa*へ菌交代をおこした。その他の菌株については*S. pneumoniae*の2株を含めて*H. influenzae* 4株、*B. catarrhalis* 6株、*E. coli* 1株は全て除菌された。全体としての除菌率は76.5%(13/17)であった。

3) 起炎菌に対する本剤の抗菌力

起炎菌が判明した17症例のうち本剤の抗菌力を測

Table 2. Summary of pharmacokinetics of temafloxacin in four patients with respiratory tract infection

Case no.	BW (kg)	Daily dose	Serum peak level (μg/ml)	Sputum peak level (μg/ml)	T _{1/2} (hours)
11	52	300 mg × 1	3.00	3.00	7.1
6	41.5	300 mg × 2	2.40	3.20	9.9
7	50	150 mg × 2	—	0.86	—
10	53.5	150 mg × 2	—	1.05	—

Table 3-1. Clinical evaluation of treatment with temafloxacin for respiratory infection

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Causative organisms (cfu/ml)	MIC (μg/ml)	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease							
1 Y.R.	55 M	chronic bronchitis pneumoconiosis chronic hepatitis	300 × 2	7	4.2	<i>B. catarrhalis</i> 2 × 10 ⁸ ↓ (-)	0.1	good	none
2 K.S.	69 M	chronic bronchitis hypertension	150 × 2	7	2.1	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁷ ↓ (-)	0.78	good	none
3 B.Y.	80 M	chronic bronchitis pneumoconiosis	150 × 2	5	1.5	<i>B. catarrhalis</i> 7 × 10 ⁷ ↓ (-)	0.05	good	none
4 T.T.	51 M	chronic bronchitis pneumoconiosis	150 × 2	7	2.1	<i>P. aeruginosa</i> 3 × 10 ⁷ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁷	12.5 12.5	fair	none
5 Y.Y.	70 M	chronic bronchitis angina pectoris	150 × 2	13	3.9	<i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁸ ↓ (-)	1.56	good	none
6 K.T.	66 M	chronic bronchitis CPE bronchial asthma	300 × 2	7	4.2	normal flora ↓ no sputum	NT	good	none
7 Y.U.	49 F	bronchiectasis chronic hepatitis biliary dyskinesia	150 × 2	7	1.65	<i>P. aeruginosa</i> 5 × 10 ⁷ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸	3.13 3.13	good	none
8 T.M.	65 M	chronic bronchitis CPE	150 × 2	7	2.1	<i>B. catarrhalis</i> 8 × 10 ⁶ ↓ (-)	0.78	excellent	none
9 K.I.	41 F	bronchiectasis none	150 × 2	7	1.95	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁹ ↓ (-)	<0.03	excellent	none

CPE: chronic pulmonary emphysema NT: not tested

定し得た13菌株に対する本剤の抗菌力をTable 3に示した。*H. influenzae*は1株のみ測定し、MICは0.03 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. pneumoniae* 2株のMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ と1.56 $\mu\text{g/ml}$ で*B. catarrhalis* 5株のMICはそれぞれ0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ および0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの結果は当教室保存菌株における基礎的検討と比較すると*B. catarrhalis*においてやや高いという結果であった。

4) 代表的症例の解析

① *S. pneumoniae*感染症

症例No.2(Fig. 4)は69歳で男性、慢性気管支炎の症例である。平成2年1月10日頃より咳嗽が増加し膿粘

性痰が出現した。来院時の喀痰は膿粘性痰でグラム染色にて多数の多核白血球とグラム陽性双球菌およびその貪食像を認めたため*S. pneumoniae*による急性増悪と考え、本剤150mgを1日2回、7日間の投与を行なった。その結果、咳嗽、膿粘性痰の明らかな減少と急性炎症所見の改善がみられた。治療前の喀痰培養にて*S. pneumoniae*が $1 \times 10^7/\text{ml}$ 検出された。本剤のMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤投与によって*S. pneumoniae*は消失した。

② *B. catarrhalis*感染症で*P. aeruginosa*に菌交代した症例

Fig. 5に69歳、男性で気管支拡張症の*B. catarrhalis*

Table 3-2. Clinical evaluation of treatment with temafloxacin for respiratory infection

No. Name	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Total dose (g)	Causative organisms (cfu/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Side effects
		Underlying disease							
10 T.I.	69 M	bronchiectasis cerebral infarction	150 \times 2	8	2.4	<i>B. catarrhalis</i> 4×10^7 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 2×10^6	0.39 6.25	poor	none
11 T.T.	65 F	DPB chronic paranasitis	300 \times 2	3	1.5	<i>P. aeruginosa</i> 5×10^6 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 3×10^5	25	fair	none
12 T.M.	63 M	chronic bronchitis CPE lung cancer	150 \times 2	5	1.5	<i>B. catarrhalis</i> 7×10^8 ↓ (-)	0.78	good	none
13 A.O.	56 M	bronchiectasis none	300 \times 2	14	8.4	<i>E. coli</i> 1×10^7 ↓ (-)	0.2	good	none
14 T.S.	70 F	chronic bronchitis none	300 \times 2	14	8.4	<i>P. aeruginosa</i> 10^7 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10^7	0.78 0.78	poor	none
15 Y.T.	64 F	bronchiectasis none	300 \times 2	7	4.2	normal flora ↓ no sputum	NT	excellent	none
16 T.E.	30 F	chronic bronchitis none	300 \times 2	7	4.2	<i>B. catarrhalis</i> 3+ ↓ (-)	NT	good	none
17 N.O.	74 M	CPE duodenal ulcer	300 \times 2	7	4.2	<i>H. influenzae</i> 3+ ↓ (-)	NT	good	none
18 N.M.	71 F	chronic bronchitis bronchial asthma	150 \times 2	7	2.1	<i>H. influenzae</i> 10^7 ↓ (-)	NT	good	none
19 S.M.	64 M	CPE none	300 \times 2	7	4.2	<i>H. influenzae</i> 10^7 ↓ (-)	NT	good	none

DPB: diffuse panbronchiolitis CPE: chronic pulmonary emphysema NT: not tested

による急性増悪の治療例を示した(症例No.10)。平成3年3月18日頃より咳嗽, 膿性痰の増加をみた。当科受診した際の喀痰は膿性痰でグラム染色にて多数の多核白血球とグラム陰性双球菌およびその貪食像を認めた

ため, *B. catarrhalis*による急性増悪を疑い, 本剤150mgを1日2回, 8日間投与した。本剤投与後当初は咳嗽, 膿性痰の明らかな減少がみられた。しかし本剤投与4日目より再び咳嗽, 膿性痰が増加した。本症例

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with temafloxacin

Case no.	B	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hg (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K*&U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	B	418	13.8	42.3	9400	0	43	7	NT	NT	NT	NT	143	2.6	NT	3.0	15
	A	370	12.5	37.9	6500	0	14	11	4.7*	0.2	7.1	0.9	144	3.2	100	0.0	2
2	B	435	13.6	41.7	7000	1	19	11	182	0.6	15	1.0	144	4.7	105	0.40	13
	A	465	14.0	42.5	5100	4	21	13	176	0.5	15	1.1	144	4.2	107	0.09	11
3	B	402	11.3	34.4	6800	NT	8	4	4.4*	NT	13.5	1.0	133	4.1	NT	3.0	32
	A	410	11.3	35.5	6200	1	17	10	5.0*	0.4	15.7	1.4	132	4.0	96	1.4	37
4	B	401	13.0	38.7	8300	NT	13	7	8.4*	0.4	15.6	1.2	NT	NT	NT	4.0	140
	A	435	13.9	42.2	8200	NT	21	13	8.9*	0.8	11.7	1.3	138	3.6	99	1.0	120
5	B	451	14.6	44.9	7900	2	15	11	213	0.5	16	1.4	143	4.2	107	2.63	65
	A	421	13.6	42.3	7900	0	18	12	193	0.5	24	1.4	142	4.3	112	1.33	59
6	B	471	14.7	44.8	5200	5	14	8	179	0.4	7	0.8	144	3.1	97	0.14	NT
	A	428	13.5	40.4	4200	9	14	6	150	0.5	7	0.8	145	2.9	101	0.26	NT
7	B	367	11.8	35.3	7900	3	34	32	527	0.4	15	0.9	141	4.5	105	0.33	68
	A	371	12.1	35.5	8200	1	21	19	369	0.5	15	0.9	140	4.2	104	0.11	57
8	B	508	15.4	46.7	7100	2	13	6	178	0.9	14	0.9	139	3.8	100	13.81	33
	A	NT	NT	NT	NT	NT	18	12	184	0.6	12	1.0	142	4.2	103	0.24	26
9	B	431	12.9	39.2	10600	0	10	5	124	0.6	7	0.7	141	3.9	107	2.08	43
	A	440	13.5	40.7	5300	1	13	10	116	0.5	7	0.7	140	4.0	104	0.08	40
10	B	447	12.8	41.4	9800	2	15	15	152	0.4	9	0.8	141	3.7	100	0.96	55
	A	439	13.4	39.9	8400	1	24	14	148	0.4	10	0.9	140	3.8	102	0.56	NT
11	B	458	13.9	41.9	7800	3	20	12	146	0.4	17	0.8	143	4.3	102	3.50	42
	A	415	12.3	37.9	5700	4	19	13	111	0.4	18	0.8	141	4.7	102	2.92	48
12	B	402	12.9	38.1	5500	9	13	10	184	0.5	13	0.9	142	4.4	104	<0.01	NT
	A	435	13.5	41.3	6400	2	18	12	182	0.6	16	1.0	141	4.8	103	<0.01	40
13	B	458	13.4	43.6	13170	1	14	12	175	0.3	14	0.8	143	4.0	103	1.76	NT
	A	442	12.8	41.3	8430	1	14	13	208	0.3	13	0.8	140	3.7	102	0.90	NT
14	B	474	13.7	45.2	7390	1.9	19	5	171	0.4	16	0.6	144	4.1	104	(-)	NT
	A	385	11.7	37.7	4770	2.9	17	8	169	0.6	11	0.6	144	3.9	105	(-)	NT
15	B	434	12.3	38.3	8950	0.6	23	19	134	0.5	14	0.8	147	4.2	102	(-)	9
	A	425	12.5	40.4	6910	0.8	24	24	153	0.5	13	0.8	147	4.4	109	(-)	6
16	B	396	12.7	36.6	8200	0	14	16	116	0.9	11.9	0.6	142	3.9	102	1.20	15
	A	403	13.1	NT	4700	1	15	14	121	0.5	13.5	0.7	139	4.1	100	<0.31	12
17	B	362	11.7	35.9	6000	0	35	18	134	0.3	14.1	1.2	142	4.2	104	0.80	29
	A	373	11.1	35.8	5500	1	34	17	124	0.3	13.0	1.3	141	4.9	105	<0.31	21
18	B	426	13.2	40.8	12800	0	15	9	171	0.7	14.1	1.1	138	3.7	101	2.00	36
	A	419	13.5	41.6	7300	0	16	11	156	0.4	14.0	0.7	139	4.2	101	<0.31	22
19	B	428	15.2	42.8	8300	1	103	79	211	0.9	12.6	0.9	141	3.8	104	4.40	3
	A	422	15.1	43.5	6200	1	85	66	240	0.6	12.0	1.4	142	3.9	104	<0.31	5

B: before A: after NT: not tested

では治療前の喀痰培養にて*B. catarrhalis*が 4×10^7 /ml 検出されたが、治療後*P. aeruginosa*に菌交代を起こし再び増悪していたことが判明し、本剤は無効と判定した。本症例における喀痰中濃度は0.3~1.0 μ g/mlにと

どまっており、交代菌の*P. aeruginosa*のMIC 6.25 μ g/mlにははるかに及ばなかった。

③ 無効であった*P. aeruginosa*感染症

Fig. 6に65歳、女性で*P. aeruginosa*持続感染を伴う

Table 5. Clinical results of temafloxacin for respiratory infection

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	% satisfactory clinical response
Chronic bronchitis	11	1	8	1	1	81.8
Bronchiectasis	5	2	2		1	80.0
Diffuse panbronchiolitis	1			1		0
Chronic pulmonary emphysema	2		2			100
Total	19	3	12	2	2	78.9

Table 6. Bacteriological effect of temafloxacin in respiratory infection

Organisms	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Eradication rate (%)
<i>H. influenzae</i>	4	4			100
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			100
<i>B. catarrhalis</i>	6	6			100
<i>P. aeruginosa</i>	4			4	0
<i>E. coli</i>	1	1			100
Total	17	13		4	76.5

Superinfected: Case no. 10 (*B. catarrhalis* \rightarrow *P. aeruginosa*)

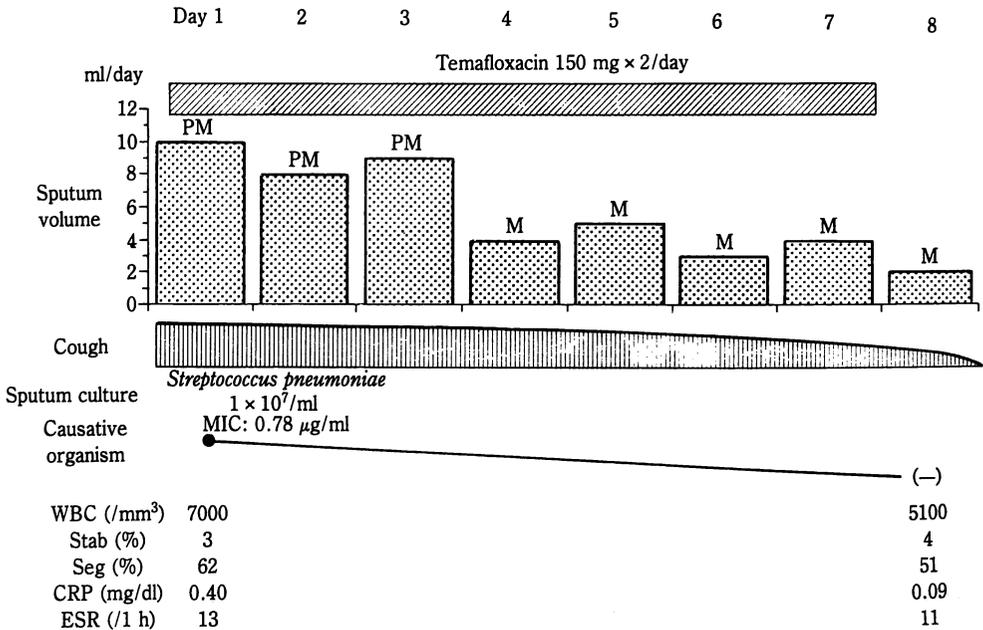


Fig. 4. Case no. 2, chronic bronchitis, 69 y.o. male.

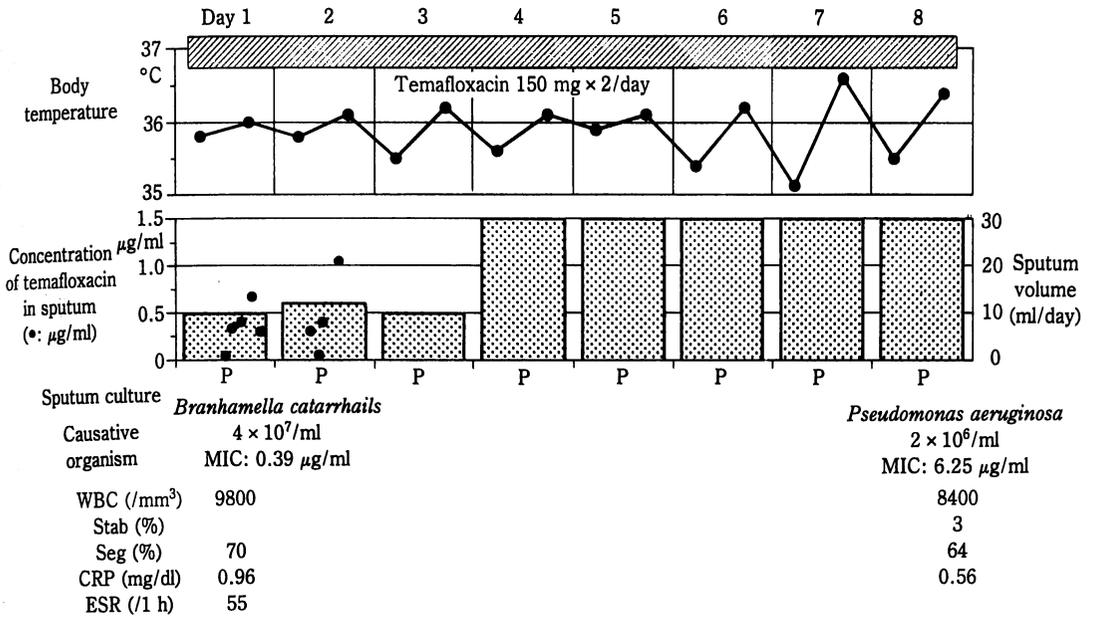


Fig. 5. Case no. 10, bronchiectasis, 69 y.o. male.

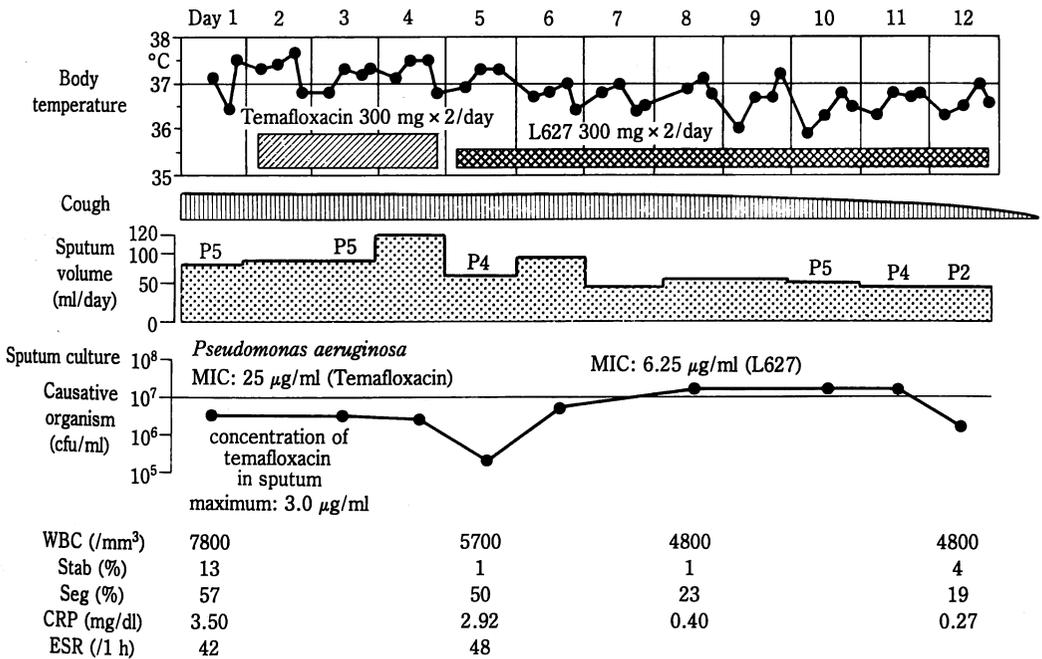


Fig. 6. Case no. 11, diffuse panbronchiolitis, 65 y.o. female.

DPB症例(症例No.11)を示した。平成3年3月23日頃より上気道炎症状に引き続き、咳嗽、喀痰が増加し、37度台に発熱した。喀痰は膿性で1日70ml以上に増加した。*P. aeruginosa*による急性増悪を疑い、かつ基礎疾患であるDPBを考慮し、本剤300mg、1日2回の投与を行なった。本剤開始後も解熱はみられず、咳嗽は不変で膿性痰はむしろ増加した。治療前の喀痰培養にて*P. aeruginosa*が 5×10^6 /mlが検出されていたが、治療後もほぼ不変であったため本剤投与3日目に無効と判定し、カルバペネム系の注射剤であるL627に変更した。L627開始後、細菌学的には*P. aeruginosa*は減少や消失はしなかったものの、解熱と膿性痰の減少、呼吸困難の改善ならびに炎症反応の改善をみ、L627は本症例に対して有効と判定した。本症例におけるTMFXの血清中濃度のピーク値および喀痰中のピーク値はともに $3.0 \mu\text{g/ml}$ (Fig. 1)であったのに対し、起炎菌となった*P. aeruginosa*のMICは $25 \mu\text{g/ml}$ であったため無効であったと考えられた。

5) 副作用

今回検討した19例について副作用および臨床検査値異常(Table 4)を認めた症例はなかった。

4. TMFXによる*B. catarrhalis*の形態変化

Fig. 7に*B. catarrhalis*の透過型電顕像を示した。(a)はコントロールで、細胞の外側に放射状のfimbriaeを認める。(b)はTMFX 1/2MIC(MIC: $0.25 \mu\text{g/ml}$)存在下の電顕像で、膨化したfimbriaeが認められる。本剤1/2MICの存在下の*B. catarrhalis*を100個観察したところ次のような結果を得た。膨化したfimbriaeを持つものが24個、異常に伸長したfimbriaeを持つものが5個に認められた。同様に本剤1/4MICでは3個においてのみfimbriaeの異常がみられ、1/8MICではわずか1個に伸長したfimbriaeが認められた。またOFLXでは1/2MIC(MIC: $0.10 \mu\text{g/ml}$)以下の濃度ではこの様な形態変化は確認できなかった。(c)はOFLX 1/4MIC存在下の*B. catarrhalis*の電顕像を示した。

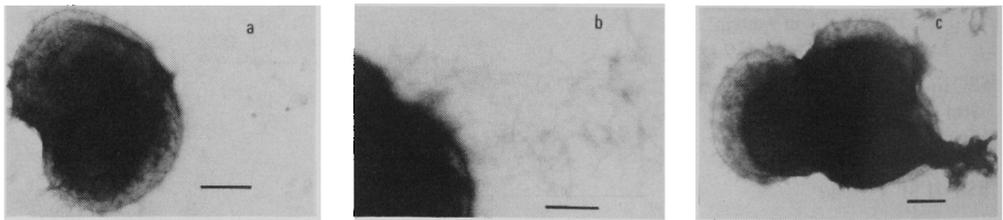


Fig. 7. Transmission electron microscopy of strain B87-75, a fimbriate strain of *Branhamella catarrhalis*, after negative staining. (a) control (antimicrobial free), (b) 1/2 MIC of temafloxacin and (c) 1/4 MIC of ofloxacin. Bar, 300 nm.

Ⅲ. 考 察

現在の呼吸器感染症においては*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*が主要な起炎菌であり、特に前3者が中心的起炎菌である^{5,6,17)}。一般に新キノロン系抗菌剤は*S. pneumoniae*に対して抗菌力が弱い¹²⁻¹⁶⁾という共通の弱点を有しながら、その他の呼吸器主要病原菌とりわけ急性気管支炎においては特に重要である*H. influenzae*と*B. catarrhalis*¹⁷⁾に対してすぐれた抗菌力を有していること^{12-16, 18,19)}、経口剤としては初めて*P. aeruginosa*に対する抗菌力を有していること^{12-16, 18,19)}、一部のMRSAにも有効であること^{18,19)}、腸管からの吸収がよく病巣移行がよい^{12-16, 18,19)}ことなどの理由から現在呼吸器感染症の経口化学療法剤の中心的薬剤をなしている。特に*S. pneumoniae*に対する抗菌力が改善されたtosufloxacinが開発実用化¹⁸⁾されてからは重要性はより一層明確となっている。また今後の新キノロン剤の開発の動向としては従来の抗菌力に加え、*S. pneumoniae*などのグラム陽性菌に対する抗菌力を改善しながら長い血中半減期を有した新キノロン剤の開発があげられる。本剤も*S. pneumoniae*に対する抗菌力を有し、血中半減期が長いという特徴を有した新キノロン剤である。

今回の検討の目的は本剤の*in vitro*抗菌力、組織移行、血中半減期などの基礎的検討を十分行ない、実際の患者に用いて安全性および臨床の有用性を検討することにあつた。

当教室保存の呼吸器病原性の明確な菌株に対するTMFXの*in vitro*抗菌力を検討した結果、MRSAを除く、MSSA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*に対してはOFLXと同等以上のすぐれた抗菌力を有していることが確認された。*S. aureus*に対してはいずれの経口化学療法剤よりすぐれていたが、MRSAについてみると最も成績のよかつた本剤ですらMIC₅₀で $25 \mu\text{g/ml}$ であり、今日のMRSA感染症治療が如何に苦慮させられているかが推

察される。*S. pneumoniae*に対する抗菌力はOFLXよりすぐれ、CCLと同等であった。*P. aeruginosa*に対する本剤のMIC₅₀は1.56 µg/mlでCPFXより劣るもののOFLXをうわまわっていた。

また本剤の体内動態の結果より本剤150mgの内服にて最高喀痰中濃度は1 µg/ml前後、300mg内服では3 µg/ml前後が期待できる。150mgの内服にて喀痰中濃度はMSSA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae*のMIC₇₀をうわまわることができよう。*P. aeruginosa*に対しては300mgの内服にて最高喀痰中濃度はMIC₅₀をこえたと予想され、本剤は*P. aeruginosa*に対しては臨床的有用性が期待できる有望な経口抗菌剤の1つである。また本剤の血中の半減期は7時間以上と従来の新キノロンに比較し長いこと、1日2回の投与で十分な臨床効果を期待することができる。一方、症例No.7(Fig. 3)では血中濃度は測定できなかったものの連続投与下であっても喀痰中濃度は服用忘れの時期に一致してほぼ検出限界にまで低下していることが示された。症例No.11(Fig. 1)の血中濃度と喀痰中濃度の推移がほぼパラレルであったことから本剤の蓄積性についての危険性は著しく低いものと推察される。

実際に本剤を投与した臨床的検討においては起炎菌が*P. aeruginosa*であった症例を除くと、*S. pneumoniae*による感染症2例を含めて基礎疾患、1回投与量の如何にかかわらず93.3%(14/15)が有効であり、無効であった1例(症例No.10, Fig. 5)についても*B. catarrhalis*から*P. aeruginosa*に菌交代した症例であった。細菌学的には*P. aeruginosa*を除くと全例消失していた。

*S. pneumoniae*感染症の2例についてはともに150mgの1日2回投与例で臨床的には2例とも有効、細菌学的にはMICは0.78 µg/mlと1.56 µg/mlで2菌とも消失していた。しかし今回の研究で明らかになった教室保存の*S. pneumoniae*に対する抗菌力や体内動態の結果、および慢性呼吸器感染症における肺局所の血流の不均等を考慮すると確実な臨床効果を得るためには*S. pneumoniae*感染症に対しては300mgの1日2回投与が適切であると考えられる。

一方*P. aeruginosa*感染症に対しては臨床効果は4例中わずか1例(25%)にのみ有効で細菌学的には4例とも菌数不変であった。これら*P. aeruginosa*のMICは0.78~25 µg/mlであり、特に*P. aeruginosa*の持続感染例である症例No.14においては起炎菌のMICは治療前、治療後ともに0.78 µg/mlで、本剤1回300mgを1日2回と十分な投与をしていたにもかかわらず、菌量は不変で臨床効果も無効であった。本症例を含めて今回検討し

た*P. aeruginosa*感染症において治療前後の本剤のMICに変化はなく、以前に報告したCPFXによる治療前後でMICが上昇した¹⁰ことは異なっている。

*P. aeruginosa*持続感染例はDPBや進行した気管支拡張症に多くみられるが、これらの疾患では肺局所において菌と薬剤とが十分に接触していない可能性がある。その一方、同じく気管支拡張症で*P. aeruginosa*の持続感染症の症例No.7のように喀痰中濃度が*P. aeruginosa*のMICに到達できずとも有効な症例があるなど一部の*P. aeruginosa*感染症においては有効であることが示された。このように*P. aeruginosa*感染症の一部に対して本剤は臨床効果は少なからず期待はできるものの、多くの症例に完全な効果をもとめることは無理があるものと考えられた。

今回の臨床的検討では*S. aureus*感染症は含まれなかったが、教室保存の菌株に対する抗菌力からMSSA感染症に対しては有効な経口抗菌剤であると考えられる。しかしMRSA感染症に対しては多くの効果は期待できそうにない。

なお、今回我々の検討にマイコプラズマ、クラミジアによる呼吸器感染症例は含まれなかったが有用であるとの報告は多い^{3,4)}。

安全性の面では副作用および臨床検査値異常は全くみられず、本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた。

*B. catarrhalis*呼吸器感染症は1980年以降急増^{5,6)}しており、その病原性にはβ-lactamase獲得の他⁹⁾、アハメドらはfimbriaeが上皮に付着する際の因子として重要であり、病原性に関与している可能性を示唆した¹⁰⁾。またABPC, cefmetazoleおよびminocyclineのsub MIC存在下での*B. catarrhalis*の咽頭上皮付着に対する影響を検討したがfimbriaeに対する影響は見出すことはできなかった¹¹⁾。今回の検討においてOFLXのsub MICでは*B. catarrhalis*のfimbriaeには変化をきたさなかったものの、本剤sub MICの存在下でfimbriaeの形態変化が確認できたのは全くの新しい知見であった。本剤sub MIC存在下でfimbriaeの形態変化によって上皮細胞への付着が抑制され、宿主の菌の排除の一助になることが予想される点において極めて興味深い薬剤である。

これまで述べてきたようにTMFXはMRSA感染症と*P. aeruginosa*感染症に対しては問題が残るものの、急性、慢性の呼吸器感染症に対しては1日2回の投与ですぐれた臨床的効果の期待できる安全性の高い新キノロン剤であると結論づけられた。

文 献

- 1) Hardy D J, Swanson R N, Hensey D M, Ramer N R, Bower R R, Hanson C W, Chu D T W and Fernandes P B: Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1768~1774, 1987
- 2) Barry A L and Jones R N: *In-vitro* activities of temafloxacin, tosufloxacin (A-61872) and five other fluoroquinolone agents. *J Antimicrob Chemother* 23: 527~535, 1989
- 3) Nye K, Shi Y G, Andrews J M, Ashby J P and Wise R: The *In-vitro* activity, pharmacokinetics and tissue penetration of temafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 24: 415~424, 1989
- 4) 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
- 5) 松本慶蔵: 化学療法の変遷と感染症の変貌。日本細菌学雑誌43(4): 809~820, 1988
- 6) 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症の変貌と化学療法。学術研究の動向45(4): 318~324, 1992
- 7) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌叢定量培養法- 10^7 /mlの意義一。日胸疾会誌16(2): 77~89, 1978
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄, 隆杉正和, 力富直人, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 山内壮一郎: 喀痰内細菌叢定量培養法(喀痰定量培養法- $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討)メディアサークル Vol.29 No.5: 181~199, 1984
- 9) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 10) Ahmed K, Rikitomi N, Nagatake T and Matsumoto K: Electron microscopic observation of *Branhamella catarrhalis*. *Microbiol Immunol* 34 (112): 967~9775, 1990
- 11) Ahmed K, Matsumoto K, Rikitomi N, Nagatake T, Yoshida T and Watanabe K: Effect of ampicillin, cefmetazole and minocycline on the adherence of *Branhamella catarrhalis* to pharyngeal epithelial cells. *Tohoku J Exp Med* 161: 1~7, 1990
- 12) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 宍戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM-715に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4): 370~379, 1981
- 13) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翊, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine系合成抗菌剤DL-8280の*in vitro*の抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 32(S-1): 509~525, 1984
- 14) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 中島ひとみ, 渡辺貴和雄, 川内安二, 河野俊之, 詰坂純子: 呼吸器感染症におけるAT-2266の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32(S-3): 602~612, 1984
- 15) 宍戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力富直人, 宇塚良夫, 田口幹雄, 原田知行, 高橋 淳, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症におけるBAYo9867(ciprofloxacin)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。Chemotherapy 33(S-7): 533~547, 1985
- 16) 永武 毅, 松本慶蔵, 宍戸春美, 田尾 操, 力富直人, 隆杉正和, 坂本 翊, 高橋 淳, 大石和徳, ムバキ・ンシアラ, 渡辺貴和雄: 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
- 17) 隆杉正和, 松本慶蔵, 石川秀文, 宇都宮嘉明, 川上健司, 山内壮一郎: 急性気管支炎における二次的細菌感染と肺機能におよぼす影響。化学療法の領域6(7): 1399~1407, 1990
- 18) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 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
- 19) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 苑田文成, 永武 毅, 田中宏史, 山内壮一郎: 呼吸器感染症におけるsparfloxacinの有用性。Chemotherapy 39(S-4): 366~377, 1991

In vitro activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy
of temafloxacin

Yoshiaki Utsunomiya, Keizo Matsumoto, Kamruddin Ahmed, Kiwao Watanabe,
Misao Tao, Kazunori Oishi, Hidefumi Ishikawa,
Atsushi Takahashi and Tsuyoshi Nagatake
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
12-4 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Toshiaki Yoshida
Department of Internal Medicine, Nagasaki Rosai Hospital

Hirofumi Tanaka and Soichiro Yamauchi
Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Yukio Noguchi
Department of Respiratory Diseases, Cancer Center of Saitama Prefecture

Yoshio Uzuka
Department of Respiratory Diseases, Ichihara Hospital, Teikyo University

We evaluated the usefulness of temafloxacin (TMFX), a new quinolone derivative, in respiratory tract infections. The MIC of TMFX for 70% of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* was 0.10 $\mu\text{g/ml}$. It was 50 $\mu\text{g/ml}$ for methicillin-resistant *S. aureus*, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Streptococcus pneumoniae*, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ for *Haemophilus influenzae*, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ for *Branhamella catarrhalis*, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ for *Pseudomonas aeruginosa* and 0.10 $\mu\text{g/ml}$ for *Klebsiella pneumoniae* 0.10 $\mu\text{g/ml}$. The activity was comparable with or superior to that of ofloxacin (OFLX).

The pharmacokinetics of TMFX were studied in four chronic respiratory patients. The maximum sputum levels in two patients during a 150 mg oral administration two times per day were 0.86 $\mu\text{g/ml}$ and 1.05 $\mu\text{g/ml}$. The maximum sputum levels in two patients after an administration of 300 mg were 2.40 $\mu\text{g/ml}$ and 3.00 $\mu\text{g/ml}$, and the peak ratio (maximum sputum level/maximum serum level) was 100%. The serum elimination half-lives in two patients were 7.1 hours and 9.9 hours.

Nineteen patients with lower respiratory tract infections were studied for clinical evaluation of TMFX. TMFX was given orally at 300~600 mg per day for 3~14 days. The causative organisms were *S. pneumoniae* (4 cases), *H. influenzae* (4 cases), *B. catarrhalis* (6 cases), *P. aeruginosa* (4 cases) and *Escherichia coli* (1 case). The rate of clinical response was 78.9%. The rate of bacterial elimination in sputum samples was 76.5% (4 strains of *P. aeruginosa* were not eliminated). No reverse effect was observed.

The effects of subMICs of TMFX and OFLX on a fimbriate strain of *B. catarrhalis* from a patient with chronic respiratory tract infection was observed by transmission electron microscopy. Abnormal fimbriae were observed in 29% of *B. catarrhalis* at 1/2 MIC of TMFX, 3% at 1/4 MIC and 1% at 1/8 MIC. No abnormal fimbriae were observed at subMICs of OFLX.

We concluded that TMFX is a very useful oral antimicrobial agent for the treatment of respiratory tract infections.