

マイコプラズマ肺炎に対するtemafloxacinの臨床評価

松本慶蔵^{1, 2)}・宇都宮嘉明
長崎大学熱帯医学研究所内科*

宍戸晴美・永井英明・佐藤紘二
赤川志のぶ
国立療養所東京病院呼吸器科

渡辺 彰[#]
東北大学抗酸菌病研究所内科*
(*現 東北大学加齢医学研究所内科)

大泉耕太郎・矢野敬文
久留米大学医学部第一内科

本間光信
市立秋田総合病院第三内科

光武良幸・東 敏寛
甘木朝倉医師会病院内科

今野 淳
公立学校共済組合東北中央病院内科

川原正士・最所正純
雪の聖母会聖マリア病院内科

荒井秀夫・下田 茂
国家公務員等共済組合連合会宮城野病院内科

高橋 寛・伊勢忠男・小松茂夫
光ヶ丘スベルマン病院

宇塚良夫
帝京大学市原病院内科

荒井澄夫³⁾
久留米大学医学部細菌学教室

¹⁾論文執筆者, ²⁾世話人, ³⁾細菌学的検討

新しく開発されたニューキノロン系抗菌剤temafloxacin(TMFX, TA-167)のマイコプラズマ肺炎に対する有用性を全国11施設の共同研究により検討した。

投与方法は600mg(分2), 7~14日間連続経口投与を原則とした。

総投与症例28例のうち, *Mycoplasma pneumoniae*が分離され血中マイコプラズマ抗体価も陽性であった9例と, 血中マイコプラズマ抗体価のみ陽性であった6例の計15例をマイコプラズマ肺炎と確定診断し, TMFXの有効性評価対象とした。

これら15例に対する臨床効果は, 著効6例, 有効8例, やや有効1例であり, 93.3%の有効率であった。

*M. pneumoniae*が分離された9例ではいずれもTMFX投与後に*M. pneumoniae*は消失していた。

副作用は28例中2例に認められ, その内容は, めまい1例, めまい・胃腸障害1例であった。しかし, 前者は試験期間中に, 後者は試験中止後3日目に消失した。また, 臨床検査値の異常変動は尿蛋白増加と血清K増加が各1例認められた。しかし, いずれも試験終了3日後には正常に復した。これらの症状, 変動は重篤なものではなかった。

以上の成績より, TMFXはマイコプラズマ肺炎に対して有用な薬剤であると考えられる。

Key words : temafloxacin, TA-167, マイコプラズマ肺炎, *M. pneumoniae*の分離培養

Temafloxacin (TMFX, TA-167)は米国アボット社にて新しく開発されたニューキノロン系の経口合成抗菌剤である。日本国内では, 田辺製薬(株)およびダイナボ

ット(株)の両社により共同開発が進められている。その化学構造は, 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

ニル基を配している¹⁾。本剤の抗菌力について既存のニューキノロン系抗菌剤である ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) 等と比較すると、グラム陰性菌では同程度であるが、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌および *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対してはより強い抗菌力を示し、呼吸器系感染症より分離される *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* 等にも非常に優れた抗菌力を有している²⁻⁶⁾。

一方、*Mycoplasma pneumoniae* による上気道、下気道の感染症は、急性呼吸器感染症の10~20%を占め、その治療には従来よりマクロライド系やテトラサイクリン系抗生剤が用いられていた。

最近、荒井ら^{6,7)}はTMFXやある種のニューキノロン系抗菌剤が、他の細菌に対すると同じ様に、*M. pneumoniae* に対しても殺菌的に作用すること、また、マクロライド系抗生剤は *M. pneumoniae* に対し静菌的に作用することを *in vitro* の系で明らかにした。また、*M. pneumoniae* のハムスター感染系でもTMFXが強い除菌効果を有することを報告した⁸⁾。

今回我々は、抗マイコプラズマ活性を有するニューキノロン系抗菌剤TMFXを、実際にマイコプラズマ肺炎患者に投与し、その臨床効果を検討した。なお、マイコプラズマ肺炎の診断については、ベア血清による *M. pneumoniae* に対する特異抗体の上昇の確認および薬剤の効果判定をより客観的に検討するために *M. pneumoniae* を分離同定し、さらにDNAハイブリダイゼーションによる検出を遂行した。

I. 方法

1. 対象症例

1990年11月から1992年6月までの期間に全国11施設を受診し、来院時の発熱、膿性痰の喀出、白血球増多、赤沈値亢進、CRP陽性、胸部X線像などから臨床、軽症~中等症のマイコプラズマ肺炎と診断される患者を対象とした。

また、本試験開始に先立って、試験の内容、試験薬剤の効果と副作用などについて患者または家族に十分説明し、試験参加の同意が得られた患者を対象とした。

2. 投与方法、投与量

原則としてTMFXを1回300mg、1日2回朝・夕食後に7~14日間経口投与した。

3. 観察・検査項目

1) 臨床症状

下記項目の観察・測定は、原則として毎日行うが、少なくとも投与前、投与3日後、7日後、14日後(または投与終了時)には必ず実施し、記録した。

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、その他の自他覚所見

2) 臨床検査

原則として、胸部X線撮影、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、マイコプラズマ抗体価の測定などの諸検査を本剤投与開始前と投与終了後に実施するが、可能な限り投与期間中にも実施した。

4. 検体の採取

原則として毎日採取するが、少なくとも本剤投与前、3日後、7日後、14日後(または投与終了時)には必ず実施した。

分離材料は、咽頭拭い液としたが、胸部X線撮影により陰影が明らかな場合には喀痰も採取した。

検体は、滅菌綿棒にて咽頭を拭い、直ちに分離材料採取用培地(PPLO broth + 1%BSA + PC[100U/ml])の入った容器に入れ凍結保存(-80℃)した。

喀痰の場合は、所定の喀痰採取容器に直接取り、そのまま凍結保存した。

5. *M. pneumoniae* の分離、同定

M. pneumoniae の分離、同定は久留米大学医学部細菌学教室で一括して行った。

M. pneumoniae の分離培養にはHayflickの寒天平板培地および二層培地を用いた。0.1mlの咽頭拭い液を寒天培地に接種し、湿度を保った箱に入れ、37℃で7日間培養しコロニーの有無を観察した。分離されたmycoplasmaは寒天平板上で2~3代継代、増菌後、mycoplasmaの抗血清を添加したDiscによる増殖阻止試験により同定した。

また、二層培地で3週間以上培養し、pHが低下したのものについて寒天平板上に100 μ l接種し、コロニーの発育の有無を検討した⁹⁾。

6. DNAプローブハイブリダイゼーション法による *M. pneumoniae* の検出

久留米大学医学部第一内科にて検討した症例においては、DNAプローブハイブリダイゼーション法による *M. pneumoniae* の検出も併せて行った。

検体は、前述の咽頭拭い液を用い、*M. pneumoniae* が持つリポソームRNAを滅菌処理により菌体より遊離させ、遊離したリポソームRNAを¹²⁵I標識DNAプローブと結合させ、安定なRNA-DNAハイブリッドを形成する。次いで、ヒドロキシアパタイトに吸着させ、未反応のDNAプローブを洗浄操作によりRNA-DNAハイブリッドから分離させ、¹²⁵I:RNA-DNAハイブリッドの放射能を γ -カウンターで測定し、陰性コントロールの放射能に対する比(陰性コントロール比)として求

め、この値(cut off値)が3.0以上を陽性として判定した。

7. マイコプラズマ肺炎の確定診断

試験終了後、世話人、細菌学的検討担当者および担当医師による症例検討会を開催し、血中マイコプラズマ抗体価および*M. pneumoniae*の分離、同定結果等から、マイコプラズマ肺炎としての診断の妥当性が討議された。すなわち、血中マイコプラズマ抗体価による診断では、急性期と回復期のペア血清で補体結合反応(complement fixation test, CF抗体価)または、間接赤血球凝集反応(indirect hemagglutination, IHA抗体価)が4倍以上の上昇を認めた場合、または単一血清ではCF抗体価で64倍以上、IHA抗体価で320倍以上の上昇を示した症例をマイコプラズマ肺炎例と判断した。

8. 判定

主治医は独自の判断により、対象感染症および基礎疾患・合併症の重症度を軽症、中等症、重症の3段階で、臨床症状の改善度を参考に臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能で、起炎菌の消長により細菌学的効果を判定した。さらに、臨床効果、細菌学的効果、副作用の有無および臨床検査値の推移などにより試験薬の有用性を極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくないの5段階で判定した。

II. 成績

1. 症例構成

臨床的にマイコプラズマによる感染症と主治医が判断した28例に対して、TMFXの投与を行った(Table 1-1~1-3)。全例、血中マイコプラズマ抗体価(CF, IHA)の測定を各施設にて実施し、喀痰または咽頭拭い液からの*M. pneumoniae*分離、同定は24例について行った。また、このうち15例はDNAプローブハイブリダイゼーション法による検討を行った。

検討会での各症例毎の検討の結果、*M. pneumoniae*が分離され血中マイコプラズマ抗体価も陽性であった9例と、血中マイコプラズマ抗体価のみ陽性であった6例の計15例をマイコプラズマ肺炎と確定診断し、TMFXの有効性評価対象とした(Table 2)。

安全性については、28例全例を評価対象とした。

また、有用性については、有効性評価症例である15例と副作用等の発現により安全性に問題のあった3例の計18例を評価対象とした。

2. 背景因子

有効性評価対象の15例の背景因子別例数分布をTable 3に示した。

診断名別ではマイコプラズマ肺炎13例、マイコプラズマ気管支肺炎2例、性別は男性7例、女性8例、年

齢は20歳未満が5例、20歳~29歳が6例と若年層が多かった(平均25.1歳)。感染症重症度別では軽症7例、中等症7例、重症1例であった。

3. 臨床効果

Table 1-1~1-3に示すごとく、本剤投与による臨床効果は著効6例、有効8例、やや有効1例で、93.3%の有効率であった。やや有効の1例は、投与前に咳嗽が++(睡眠が障害される程度)と微熱があり、本剤300mgを1日2回、7日間投与し、咳嗽は+となったが、微熱が続いた症例であった。

4. 細菌学的効果

本剤投与開始前もしくは投与開始当初に*M. pneumoniae*が分離された症例は9例であった。このうち、本剤投与開始3~7日後に7例が、10日後に1例、11日後に1例が消失し、*M. pneumoniae*に対する消失率は100%であった(Table 1-1)。

5. DNAプローブハイブリダイゼーション法による*M. pneumoniae*の検出

Table 1-1, 1-2に示すごとく、有効性評価対象15例中8例でDNAプローブハイブリダイゼーション法による*M. pneumoniae*検出を試みたが、陽性が4例、陰性が4例であった。

また、有効性の評価から除かれた13例中7例についてもDNAハイブリダイゼーション法による検討を行ったが、陽性を示したものが5例、陰性のものが2例であった(Table 1-2, 1-3)。

6. 安全性

本剤が投与された28例中2例に副作用が認められた。その内容は、めまい1例とめまい・胃腸障害1例であった。前者は本剤投与翌日に軽度のめまいが出現したが試験を中止することなく、投与開始6日目に消失した。また後者は投与開始3日目にめまいと胃腸障害(ともに軽度)が出現したため、試験を中止した。中止後3日目には症状は消失した。いずれも本剤との関連性は「関係あるかもしれない」とされた(Table 1-2, 1-3)。

また、臨床検査値異常が28例中2例に認められた。1例は尿蛋白が、投与前(-)、投与7日後(±)、投与13日後(試験終了日)は(+)と変動し、試験終了3日後(-)に復した。もう1例は血清K値が投与前4.3mEq/l、投与9日後5.3mEq/l、投与11日後(試験終了日)4.9mEq/lと変動し、試験終了3日後は4.2mEq/lであった。いずれも本剤との関連性は「関係あるかもしれない」とされた(Table 1-1, 1-3)。

7. 有用性

有用性については評価対象症例18例中、極めて有用6例、有用9例、やや有用2例、有用とは思われない1

Table 1-1. Clinical response of mycoplasmal pneumonia to tefamoxacin

No.	Age Sex Name	Clinical diagnosis Severity of illness (Underlying disease)	Tefamoxacin doses duration	Days after infection with <i>M. pneumoniae</i> (days)	Days after tefamoxacin treatment (days)	Laboratory data				Serum reaction		Isolation of ^{a)} <i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i> -DNA hybridization method ^{b)} (negative control ratio)	Clinical efficacy	Side effects
						WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	cold aggluti- nation	CF	IHA				
1	16 M Y.M.	mycoplasmal pneumonia moderate (-)	300 mg x 2 11 days	6	0	5100	15	3.82	8	16	80	+	+ (4.24)	Excellent	(-)
				10	4							-	- (2.9)		
				13	7	5000	8	0.02	256	128	320	-	- (2.45)		
				23	17							-	+ (3.83)		
				24	18	6100	6	0	64	128	2500				
				30	24							-			
				58	52						- (1.6)				
2	14 M T.M.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg x 2 7 days	6	0	4100	5	0	128	16	<40	-	+ (3.29)	Good	(-)
				10	4							+	+ (5.99)		
				16	10							-	+ (4.3)		
				18	12	4800			128	16	80				
				43	37							-	- (1.5)		
3	16 F T.U.	mycoplasmal pneumonia moderate (exudative otitis media)	300 mg x 2 14 days	2 weeks	-1	6000	31	8.83	128		80			Excellent	(-)
					0							+	- (1.15)		
					4							-	- (0.87)		
				3 weeks	7	5600	9	0.13	2048		640				
					10							-			
				4 weeks	15	4600	8	0.00	512		1280				
	21										- (1.44)				
4	21 F Y.M.	mycoplasmal pneumonia moderate (-)	300 mg x 2 8 days	9	-1	4500	38	0.42	1024	4	160	+	- (1.12)	Good	(-)
				17	7	4000	25	0				-			
				23	13	3400	8	0	1024	256	320	-	- (1.30)		
				32	22	5100	6	0	1024		640				
5	20 F K.S.	mycoplasmal pneumonia moderate (-)	300 mg x 2 10 days	24	0		14			256	5120	+		Good	(-)
				25	1							+			
				26	2							+			
				30	6							-			
				33	9	6000			128	256	5120				
6	17 F T.W.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg x 2 14 days	6	0	7700	70	7.2			<40	+		Good	(-)
				9	3							-			
				11	5										
				13	7	6600	80	0.5			320				
				20	14	7500	28	0.4			640				
7	22 F K.S.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg x 2 13 days	4	-1	7400	29	6.7	32		<40	+		Good	urinary protein ↑ (↓ ± ↓ ↑)
				6	1							+			
				12	7	7600	9	<0.2	256		320				
				16	11							-			
				18	13	7200	7	<0.2	128		320				
8	32 M M.I.	mycoplasmal bronchopneumonia moderate (-)	300 mg x 2 28 days	11	-2							+		Good	(-)
				13	0	10200	33	4.7	>512	256					
				16	3							+			
				20	7	5400	50	0.3	512	256					
9	66 F K.S.	mycoplasmal pneumonia severe (hypertension)	300 mg x 2 14 days	9	-1	13200	107	35.2	64		1280			Excellent	(-)
				10	0							+			
				11	1							+			
				16	6							-			
				17	7	11300	113	3.1			2560				
				24	14	8100	116	2.7			5120				
				25	15										

CF: complement fixation test IHA: indirect hemagglutination
a) positive by agar medium and diphasic culture medium b) positive more than threefold (3.0) by negative control

Table 1-2. Clinical response of mycoplasmal pneumonia to tetraflaxacin

No.	Age Sex Name	Clinical diagnosis Severity of illness (Underlying disease)	Tetraflaxacin doses duration	Days after infection with <i>M. pneumoniae</i> (days)	Days after tetraflaxacin treatment (days)	Laboratory data				Serum reaction		Isolation of ^{a)} <i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i> -DNA hybridization method ^{b)} (negative control ratio)	Clinical efficacy	Side effects		
						WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	cold aggluti- nation	CF	IHA						
10	24 M Y.S.	mycoplasmal pneumonia moderate (-)	300 mg × 2 11 days	5	-1							-	+ (4.15)	Excellent	(-)		
				6	0	5600	1	3.93	16	<4			-			- (1.44)	
				8	2								-				
				12	6								-				
				13	7	4000	4	0.50	512	512	1280						
				19	13	6400	6	0	256	256	1280					-	- (1.85)
				26	20											-	- (1.56)
101	95									-	+ (9.59)						
11	23 F N.S.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg × 2 7 days	1	0	3300	4	0	64		1280	-	+ (3.68)	Excellent	(-)		
				4	3	3000							-			- (0.77)	
				8	7	2600	5	0.05	128	32	1280		-			- (1.16)	
				22	21	3200	3	0	128	32	640						
12	32 M J.O.	mycoplasmal pneumonia moderate (-)	300 mg × 2 7 days	3	0	7600	14	8.4	8	<4	<40			Excellent	(-)		
				5	2	3400	35	7.2									
				10	7	3700	4	<0.2	32		160						
				18	15	3700		<0.2	32	32	160						
13	18 M K.T.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg × 2 7 days	4	0	5600	54	7.64	64	16	80		- (2.55)	Good	(-)		
				8	4	4200	22	2.22									
				18	14	4500	14	0.02	16	32	320						
14	22 F Y.M.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg × 2 7 days		-11								+ (3.92)	Fair	(-)		
				1 month	0	5700	7	0	64	64	160						
				7		4000	8	0	4	64	320						+ (4.9)
15	34 M Y.M.	mycoplasmal bronchopneumonia mild (bronchial asthma)	300 mg × 2 28 days	4	-1	4400	9	1.5	<8	40			Good	(-)			
				11	6	5800	11	<0.2	<8	160							
16	18 F S.N.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg × 2 7 days	8	-1								+ (3.95)	-	dizziness		
				9	0	4600	18	0	<4		<40	-					
				11	2	3900	9	0	<4		<40	-				+ (6.35)	
				15	6							-				+ (3.53)	
				25	16	5100	5	0	16	<4	<40	-				- (1.32)	
50	41							-		+ (3.9)							
17	20 M K.H.	mycoplasmal pneumonia moderate (bronchial asthma)	300 mg × 2 13 days	1 week	0	8800	2	0.05	<4		40		+ (3.71)	-	(-)		
					3								-			- (1.72)	
				2 weeks	7	6800											
				3 weeks	14	8500	0	0.04	<4		40	-				- (2.79)	
				5 weeks	28								-			- (0.74)	
18	46 F K.K.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg × 2 14 days		-10									-	(-)		
				1 month	-1	6500	17	0	4		40	-				+ (4.4)	
					6	3300	18	0	8		40	-				- (1.98)	
					17	3900	16	0	4		40						
					21											+ (3.1)	
2 months	37								-								
19	31 M N.T.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg × 2 7 days	6	0	4100	5	0.38	32		<40	-	- (2.89)	-	(-)		
				9	3							-				+ (5.3)	
				13	7												
				24	18	4700	6	0	<4		<40	-				- (0.99)	
				37	31								-			- (2.5)	

CF: complement fixation test IHA: indirect hemagglutination

a) positive by agar medium and diphasic culture medium b) positive more than threefold (3.0) by negative control

Table 1-3. Clinical response of mycoplasmal pneumonia to tefamoxacin

No.	Age Sex Name	Clinical diagnosis Severity of illness (Underlying disease)	Tefamoxacin doses duration	Days after infection with <i>M. pneumoniae</i> (days)	Days after tefamoxacin treatment (days)	Laboratory data				Serum reaction		Isolation of <i>M. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i> -DNA hybridization method ^{b)} (negative control ratio)	Clinical efficacy	Side effects	
						WBC (/mm ³)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	cold aggluti- nation	CF	IHA					
20	30 F Y.K.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg x 2 3 days	11	-1							-	- (1.55)	-	dizziness, gastro- intestinal disturbance	
				12	0	5000	8	1.43	16	8	<40					
				15	3											+ (3.2)
				18	6	4800	3	0	16		<40					+ (3.9)
21	41 M K.I.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg x 2 7 days		-7	7900	8	0.01	16		160		- (0.86)	-	(-)	
				1 month	0											- (0.90)
				11	7000	2	0.03	32		80						
22	32 F K.T.	mycoplasmal pneumonia suspected mild (-)	300 mg x 2 7 days	3	-1	4800	36	1.4		256		<40		-	(-)	
				4	0											
				7	3	4400	14	<0.2			<40					
				11	7	6200	12	<0.2			<40					
				13	9											
23	27 M M.S.	mycoplasmal pneumonia moderate (-)	300 mg x 2 10 days	7	0	9500		6.88	<4		<40		- (0.91)	-	(-)	
				10	3	4800										
				12	5											
				18	11	6100		0.02	128		80					
24	34 F Y.N.	mycoplasmal pneumonia mild (-)	300 mg x 2 10 days	3	-1	5400	67	12.1	8	16	40			-	(-)	
				4	0											
				6	2											
				10	6	4700	20	0.5								
				14	10	4900	18	0.6	16		40					
25	26 M Y.K.	mycoplasmal pneumonia moderate (-)	300 mg x 2 12 days	4	-1	5600	15	9.8	4	<40				-	Kf (4.3 ↓ 5.3 ↓ 4.9)	
				7	2											
				10	5											
				12	7											
				14	9	8500										
				16	11	5000	7	0.2	512	<40						
26	31 F T.N.	acute pneumonia mild (-)	300 mg x 2 14 days	23	0	8900	38	5.5	128		40			-	(-)	
				26	3											
				30	7	4900	14	1.1								
				36	13	5800	12	0.3	128		40					
				41	18											
27	17 M K.Y.	acute bronchitis mild (-)	300 mg x 2 14 days	6	-1									-	(-)	
				7	0	12000	5	1.9	16		<40					
				9	2											
				14	7	9600	1									
				21	14	7800		0.1	64		<40					
28	36 F M.O.	acute bronchitis mild (-)	300 mg x 2 8 days	9	0	7500	20	1.4						-	(-)	
				15	6	5500		0.11			<40					
				22	13						<40					

CF: complement fixation test IHA: indirect hemagglutination

a) positive by agar medium and diphasic culture medium b) positive more than threefold (3.0) by negative control

例で、有用率83.3%であった。

Ⅲ. 考 察

*M. pneumoniae*は形態学的に細胞壁を有さず、細胞壁に障害を与えて抗菌作用を示すペニシリン系およびセフェム系の抗生物質には感受性を持たない。従って、マイコプラズマ肺炎の治療には、これまで、蛋白合成

阻害剤としてのマクロライド系およびテトラサイクリン系抗生物質が用いられてきた¹⁰⁾。

一方、ニューキノロン系抗菌剤は、その合成技術の進歩に伴い、血中や肺組織への移行性が良好であり、グラム陰性や陽性菌に対し広い抗菌スペクトラムを示すと共に、殺菌的に作用するなど、その抗菌剤として

Table 2. Summary of mycoplasmal pneumonia judged by the committee on the basis of clinical specimens of patients

	Serum reaction ^{a)} (CF and/or IHA)	Isolation of <i>M. pneumoniae</i> by agar medium ^{b)}	<i>M. pneumoniae</i> — DNA hybridization method ^{c)}	Number of patients (Case numbers)
Judged to be mycoplasmal pneumonia (15 cases)	+	+	+	2 (No. 1, 2)
	+	+	-	7 (No. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)
	+	-	+	2 (No. 10, 11)
	+	-	-	4 (No. 12, 13, 14, 15)
Judged to be non-mycoplasmal pneumonia (13 cases)	-	-	+	5 (No. 16, 17, 18, 19, 20)
	-	-	-	8 (No. 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28)

- a) positive by complement fixation test (CF) and/or indirect hemagglutination (IHA)
 b) positive by agar medium and diphasic culture medium
 c) positive more than threefold by negative control

Table 3. Summary of patients judged to have mycoplasmal pneumonia by the committee

Diagnosis	Characteristics		No. of patients
	mycoplasmal pneumonia	mycoplasmal bronchopneumonia	
Sex	male		7
	female		8
Age (years)	14~19		5
	20~29		6
	30~39		3
	40~49		
	50~59		
Severity of illness ^{a)}	mild		7
	moderate		7
	severe		1
Underlying disease and/or complication	no		12
	yes		3

- a) judged by the doctor on the basis of clinical symptoms and laboratory findings

優れた特性を有している。このようなニューキノロン系抗菌剤のマイコプラズマ感染症に対する効果を、臨床症状の推移と細菌学的効果判定を基準にして検討した報告は見当たらない。

本論文は、*M. pneumoniae*に対して殺菌作用を示したTMFXを実際に*M. pneumoniae*感染患者に投与して、その有効性を検討した。TMFXの*in vitro*, *in vivo*にお

ける抗マイコプラズマ活性に関する一連の研究が荒井ら⁶⁻⁸⁾により報告されているが、それによるとTMFXの臨床分離株に対する抗菌力はMIC₅₀が0.39μg/ml, MIC₉₀が0.78μg/mlであり、その作用はニューキノロン系抗菌剤の他の細菌に対する作用と同様に殺菌的であり(MBC₅₀1.56μg/ml, MBC₉₀3.12μg/ml)さらに、ハムスター感染モデルでのTMFXの抗マイコプラズマ活

性は、CPFX, OFLXに比して強く⁸⁾、ヒトのマイコプラズマ肺炎に対する本剤の臨床的有用性を示唆している。

今回の我々の検討では、マイコプラズマ肺炎と確診された15例ではいずれもマイコプラズマ抗体価の上昇が認められていたが、そのうち9例では*M. pneumoniae*が分離、同定された。しかし、残る6例中*M. pneumoniae*の分離が試みられた3例については*M. pneumoniae*は分離されなかった。一般に*M. pneumoniae*の臨床材料からの分離率は高くない。その検出率はTully等の報告¹¹⁾では、60~70%であり、今回の成績とはほぼ一致する。またDNAハイブリダイゼーションによる検出率はKleemola等の報告¹²⁾では、75%であった。DNAハイブリダイゼーション法では*M. pneumoniae*が $10^2 \sim 10^3$ CFU必要であることが報告されているが今回の成績では50%であった。

一方、本研究では咽頭拭い液を同一患者から数回採取し、*M. pneumoniae*の消長を出来るだけ詳しく把握する様にした。その結果、TMFX投与後3日以内に菌の消失を認めた症例は1例/9例(11.1%)、7日以内にその消失を認めた症例は7例/9例(77.8%)であり、その抗マイコプラズマ活性は明らかであった。

この様にTMFXを含むニューキノロン系抗菌剤は、細菌性呼吸器感染症の上位を占める*M. pneumoniae*感染症に対しても有効であり、今後さらに症例数を増加して検討することが必要である。

文 献

- 1) Hardy DJ, Swanson RN, Hensey DM, Ramer NR, Bower RR, Hanson CW, Chu DTW and Fernandes PB: Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1768~1774, 1987
- 2) Digranes A, Hardardottir H and Bottolfsen KL: Temafloxacin: *In vitro* comparison with five other antibacterial agents. *Chemother* 37: 98~105, 1991
- 3) Barry AL and Jones RN: *In-vitro* activities of temafloxacin, tosufloxacin (A-61827) and five other fluoroquinolone agents. *J Antimicrob Chemother* 23: 527~535, 1989
- 4) King A, Bethune L and Phillips I: The *in-vitro* activity of temafloxacin compared with other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 27: 769~779, 1991
- 5) Swanson RN, Hardy DJ, Chu DTW, Shipkowitz NL and Clement JJ: Activity of temafloxacin against respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 423~429, 1991
- 6) Arai S, Gohara Y, Kuwano K and Kawashima T: Antimycoplasmal activities of new quinolones, tetracyclines, and macrolides against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1322~1324, 1992
- 7) 合原幸子, 荒井澄夫, 桑野剛一, 川島貴雅, 松浦育子: New quinolone系抗菌剤の*Mycoplasma pneumoniae*に対する抗菌力。日本細菌学雑誌 47:387~393, 1992
- 8) Arai S, Gohara Y, Akashi A, Kuwano K, Nishimoto M, Yano T, Oizumi K, Takeda K and Yamaguchi T: Effects of new quinolones on *Mycoplasma pneumoniae*-infected hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 287~292, 1993
- 9) 荒井澄夫, 桑野剛一: 検査診断の進歩。臨床と微生物 17: 697~705, 1990
- 10) Wenzel RP, Hendley JO, Dodd WK and Gwaltney JM Jr.: Comparison of josamycin and erythromycin in the therapy of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 10: 899~901, 1976
- 11) Tully JG, et al: Enhancement isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from throat washings with a newly modified culture medium. *J Infect Dis* 139: 478~482, 1979
- 12) Kleemola SRM, Karjalainen JE and Raety RKH: Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical evaluation of a commercial probe test. *J Infect Dis* 162: 70~75, 1990

Clinical evaluation of temafloxacin in *Mycoplasma pneumoniae* infections

Keizo Matsumoto and Yoshiaki Utsunomiya

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
1-12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Akira Watanabe

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University*(*Department of Internal Medicine, The Institute of Development,
Aging and Cancer, Tohoku University)

Mitsunobu Honma

Third Department of Internal Medicine, Akita City General Hospital

Kiyoshi Konno

Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital

Hideo Arai and Shigeru Shimoda

Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital

Yoshio Uzuka

Department of Internal Medicine, Teikyo University Ichihara Hospital

Harumi Shishido, Hideaki Nagai, Kouji Satoh and Shinobu Akagawa

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Kotaro Oizumi and Takafumi Yano

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

Yoshiyuki Mitsutake and Toshihiro Higashi

Department of Internal Medicine, Amagi Asakura Hospital

Masashi Kawahara and Masazumi Saisho

Department of Internal Medicine, Saint Maria Hospital

Hiroshi Takahashi, Tadao Ise and Shigeo Komatsu

Department of Internal Medicine, Hikarigaoka Spelman Hospital

Sumio Arai

Department of Bacteriology, Kurume University School of Medicine

The clinical effect of temafloxacin (TMFX), a new quinolone antibacterial agent developed by Abbott Laboratories, was investigated in *Mycoplasma pneumoniae* infections.

Clinical specimens, throat swabs and sputum, were collected from 28 adult patients with acute respiratory tract infections, including infections by *M. pneumoniae*, in 11 hospitals in Japan. The patients were generally treated by oral administration of TMFX 300 mg twice a day for 7~14 days.

M. pneumoniae was isolated from 9 patients, and an increase in *M. pneumoniae* specific antibodies, such as indirect hemagglutinins and complement-fixing antibodies, was observed. An increase in antibodies was observed, in 6 cases, but the attempts at isolation were negative. The clinical evaluation of TMFX in *M. pneumoniae* infection was conducted in these 15 cases.

The clinical response to TMFX was excellent in 6 patients, good in 8 and fair in 1, and the clinical efficacy rate was 93.3%. Bacteriological studies showed that the clinical specimens from which *M. pneumoniae* was isolated became negative within 3~11 days after initiation of TMFX administration.

Side effects were observed in 2 cases; dizziness in one, and dizziness and gastrointestinal complaints in the other. Abnormal laboratory findings consisted of one case each of increase in urinary protein and increase in serum potassium. These side effects were transient in both cases.

On the basis of these results, it may be concluded that TMFX is a promising antimicrobial agent for the treatment of *M. pneumoniae* infections.