

Temafloracinの外科臨床治験

森本 健・木下博明・中谷守一
大阪市立大学医学部第二外科*

上田隆美
服部中央病院外科

藤本幹夫・大野耕一
市立藤井寺市民病院外科

平田早苗
大阪市立城北市民病院外科

山崎 修
大阪市立桃山市民病院外科

土居 進*
大阪市立北市民病院外科
(*現 大阪市立住吉市民病院)

久保正二**
芦原病院外科
(**現 大阪市立大学医学部第二外科)

外科的感染症57例にtemafloxacin(TMFX)を使用するとともに総胆管結石術後のT-tube drainage中の6例について本剤の胆汁移行を検討した。本剤300mg内服時の血清中濃度は内服後2~8時間で1.54~3.98 μ g/mlのピークレベルとなり、以後漸減し、24時間では1.24 μ g/ml以下となった。一方、胆汁中濃度は2~8時間で9.1~27.6 μ g/mlのピークレベルとなり、12~24時間の蓄積胆汁では1.4~7.3 μ g/mlのレベルとなった。臨床効果は皮膚軟部組織感染症を中心に57例について評価され、著効21例、有効25例、やや有効10例、無効1例、有効率81%の結果であった。そのうち軽症とされた11例中7例が著効で、著効率は中等症・重症例より高かった($p=0.046$)。宿主別に細菌学的効果判定が行われた41例では消失38例、減少2例、菌交代1例で消失率95%、分離菌別に細菌学的効果の判定が行われた54株では消失52株、減少1株、不変1株、消失率96%の結果であった。

検索対象の53株中49株92%のMICが6.25 μ g/ml以下で *Staphylococcus aureus* 1株, coagulase-negative staphylococci 1株, *Enterococcus faecalis* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株で12.5 μ g/ml以上を示した。副作用としては81歳の女性に嘔気を認めたが、減量し継続が可能であった。以上より、本剤は重篤化していない外科感染症症例に有用性が期待できる。

Key words : temafloxacin, Quinolones, 外科領域感染症, 胆汁移行

Temafloracin(TMFX)は米国アボット社で創製されたnew quinolone剤である。oxoquinoline骨格からなり、

1位に2',4'-difluorophenyl基を有し、6位のフッ素が付け加えられ、7位に3'-methyl piperazinyl基を有するな

*〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

どにより、癌變誘発作用は極めて少ない薬剤として、またグラム陽性菌、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマなどに対する強い効果が期待され、臨床の場に供された。われわれは本剤を外科領域感染症に対して使用する機会を得たのでその成績を報告するとともに動物実験では十分に検索がなされていなかった胆汁移行をヒトについて検討し、その基礎的研究成果を含め、臨床使用成績から種々の外科領域感染症に対する有用性が期待される結果を得たのでその成績について報告する。

I. 胆汁移行に関する検討

1. 対象と方法

1990年6月から1992年3月の間に大阪市立大学医学部付属病院第二外科およびその関連施設に入院した肝機能のほぼ正常なT-tube drainage施行中6例(男4例, 女2例, 53~82歳)を胆汁移行検討の対象とした(Table 1)。TMFX錠150mgを1回2錠内服させ、内服前の数時間のコントロール胆汁と内服後は1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間の間にT-tubeより流出した胆汁を全量回収し、その残渣除去物を、また、原則として内服直前と内服後1, 2, 4, 6, 8, 12, 24時間に採血し、その血清を、それぞれ速やかに凍結し、測定まで保存した。検体中TMFXの濃度測定はHPLC法を用いた。検体の前処理は内部標準物質 A57084 0.2~0.4 µg/ml, 0.5mlと1/15M phosphate buffer(pH7.0)を加えて1mlとして攪拌・限外ろ過し、移動相25~50 µlに移し、測定に供した。移動相にはA; アセトニトリル, B; 緩衝液(0.08Mリン酸, 0.02Mリン酸一ナトリウム, 0.4%ラウリル硫酸ナトリウム, 0.01Mアセトヒドロキサム酸)をA:B=45:55で用いた。未変化体を測定すると同時に水酸化ナトリウムによる加水分解過程を加えglucuronide体量を測定した。

なお、本試験は患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、書面な

いし、口頭による承諾を得、遂行された。

2. 結果

今回胆汁移行の検討対象となった6例についてその背景因子をTable 1に示した。全例が総胆管結石術後でT-tube drainage中の症例で本試験実施時、症例2, 3, 6ではALP値の上昇、症例1, 2, 6ではtransaminaseの軽度の上昇を認めるなどの異常を認めたが、正常値上限の2倍以内で薬物動態試験には大きな問題はないと考えられた。胆汁と血清中濃度とについてはTable 2に示した。TMFXの血清中濃度は内服後2~8時間で1.54~3.98 µg/mlのピークレベルとなり、以後漸減し、24時間では測定限界以下から1.24 µg/mlであった。胆汁中濃度は2~8時間で9.1~27.6 µg/mlのピークレベルとなり、12~24時間の蓄積胆汁では1.4~7.3 µg/mlのレベルを認めた。glucuronide体は症例によって差を認めるものの、症例2, 3, 5では無視できないレベルで分泌されていた。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1990年6月から1991年9月までに大阪市立大学医学部第二外科およびその関連施設に入院中あるいは外来受診中の外科的感染症58症例の個別に感染症の治療効果が評価可能な59件にTMFX150mg錠1錠あるいは2錠を1日2~3回(300~900mg)、3日間以上投与し、臨床効果、細菌学的効果、および安全性を検討した。以下1感染症1症例として示した。但し、59症例のうち、1例では抗結核剤の併用があったため、また他の1例は感染巣に対するgentamycin軟膏処置が施行されていたため、臨床効果や安全性の評価などより除外し、57例(男性34例, 女性23例)を対象とした。その年齢は15~81歳, 平均48歳(男48歳, 女49歳)であった。

臨床効果の判定は大阪市立大学第二外科の抗生剤の感染症治療効果判定基準にしたがった。すなわち、著効: 投与開始3日以内に2/3以上の炎症症状が消失し

Table 1. Characteristics of patients with choledocholithiasis in pharmacokinetic study

Case no.	Sex	Age (yr)	BW (kg)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT ($\times 10^4$ /mm ³)	T.Bil (mg/dl)	AST GOT (IU)	ALT GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	M	76	52	81	467	13.2	42.1	37.2	1.6	68	89	239	13	1.1
2	M	53	68	72	388	11.7	35.5	50.4	0.6	60	126	317	8	1.0
3	M	68	58	54	364	11.8	33.3	41.1	0.7	40	56	326	12	1.1
4	M	63	50	66	445	14.9	40.6	17.1	0.7	49	45	234	8	0.6
5	F	82	46	50	341	12.2	34.9	14.4	0.3	14	18	237	10	0.6
6	F	64	46	92	467	14.2	41.1	36.7	0.3	47	64	457	13	0.5

Bile was sampled from T-tube drains.

た場合、有効：5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効：5日以内では2/3に満たないものの7日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、無効：全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合とした(Tabel 3)。

細菌学的効果は病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変の4段階で評価した。なお排膿がなくなるなど治癒軽快により、菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失とした。また、分離菌の本剤に対するMICは日本化学療法学会標準法¹⁾により測定した。

なお、2種類の属性による階級によりTable内に示した各度数について排反事象を設定できるときは2×2分割表としてFisherの直接確率計算法を用い、発現

状況の有意性を検討した。

また、本試験は薬物動態研究と同様、患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシキ宣言に沿って進められ、書面ないし、口頭による承諾を得、遂行された。

2. 結果

59例に本剤を投与し、57例で臨床効果、臨床検査値の変動を含む安全性を、41例に細菌学的効果を評価した。57例に対する本剤の投与期間は4～28日、平均9±4.5日であった。本剤の総投与量は1.5～16.8gで平均4.8±2.9gであった。

1) 臨床効果

各症例ごとの要約はTable 4-1～4-4に示した。疾患別の臨床効果はTable 5-1に示した。臨床効果判定の

Table 2. Levels (μg/ml) of temafloxacin (TMFX) in serum and of TMFX and its glucuronide in bile after oral administration of 300 mg

Case no.	Serum Bile	Sampling time							
		0 h	1 h 0～1 h	2 h 1～2 h	4 h 2～4 h	6 h 4～6 h	8 h 6～8 h	12 h 8～12 h	24 h 12～24 h
1	Serum	ND	0.31	1.96	3.81	3.09	2.65	2.11	1.24
	Bile		ND	0.3	11.0	22.8	19.3	13.5	7.3
	Glucuronide		ND	ND	1.2	0.7	ND	ND	ND
2	Serum	ND	ND	0.06	1.52	2.29	2.35	1.48	0.52
	Bile		ND	ND	2.9	9.6	15.0	8.6	2.0
	Glucuronide		ND	ND	ND	6.9	8.4	7.5	4.9
3	Serum	ND	0.02	3.98	2.79	2.35	1.75	1.31	0.43
	Bile		ND	ND	25.0	18.2	10.9	9.7	5.1
	Glucuronide		ND	ND	1.8	1.2	3.4	2.3	1.8
4	Serum	ND	ND	0.50	1.54	9.1	0.92	2.7	0.09
	Bile			ND	3.7		5.4		1.4
	Glucuronide			ND	0.6		ND		0.3
5	Serum	ND	ND	ND	1.47	27.6	1.96	8.7	0.39
	Bile			ND	1.7		19.3		3.7
	Glucuronide			ND	0.6		18.0		3.9
6	Serum	ND	ND	0.70	2.79	19.2	3.05	13.3	0.33
	Bile			4.0	13.3		16.7		4.2
	Glucuronide			ND	0.4		ND		0.4

Blanks were 'not tested'; ND, not detected.

Table 3. Grading of response to therapy for surgical infections

Excellent:	Two-thirds or more of the signs and symptoms disappeared within 3 days after the start of treatment
Good :	Two-thirds or more of the signs and symptoms disappeared within 5 days after the start of treatment
Fair :	Any one sign or symptom disappeared within 7 days after the start of treatment, although less than two-thirds disappeared within 5 days
Poor :	None of the signs or symptoms disappeared, or else they worsened, by 7 days after the start of treatment

Table 4-1. Summary of patients treated with temafloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Disease, site	Organism	MIC	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
1	15	M	Cellulitis, knee (r)	<i>S. aureus</i> ↓ —	0.1	0.15 × 3	6	2.7	Eradicated	Excellent	—
2	21	F	Cellulitis, instep of foot (r)	<i>S. aureus</i> ↓ —	0.1	0.15 × 3	5	2.25	Eradicated	Good	—
3	66	M	Cellulitis buttock (l)	<i>S. aureus</i> ↓ —	0.1	0.3 × 2	5	3.0	Unknown	Good	—
4	56	M	Folliculitis, nose	<i>S. epidermidis</i> ↓ —	0.39	0.15 × 2	8	2.1	Eradicated	Excellent	—
5	46	F	Furuncle, axilla (r)	<i>S. epidermidis</i> ↓ —	0.2	0.3 × 2	4	2.4	Eradicated	Excellent	—
6	35	M	Furuncle, face	<i>S. epidermidis</i> ↓ —		0.3 × 2	7	4.2	Eradicated	Excellent	—
7	29	M	Furuncle, buttock	<i>S. agalactiae</i> Coagulase-negative staphylococci ↓ —	0.39 0.1	0.3 × 2	7	4.2	Eradicated	Good	—
8	32	F	Furuncle, face	<i>S. aureus</i> ↓ —	0.2	0.15 × 3	8	3.15	Eradicated	Excellent	—
9	43	M	Furuncle, face	<i>S. epidermidis</i> ↓ —	0.1	0.15 × 3	9	4.05	Eradicated	Good	—
10	31	M	Chest wall abscess, axilla (l)	<i>Candida</i> sp. ↓ —		0.3 × 2	28	16.8	Unknown	Fair	—
11	80	F	Periungual abscess, thumb tip (l)	<i>S. agalactiae</i> <i>C. albicans</i> ↓ —	0.39	0.15 × 2	5	1.5	Eradicated	Good	—
12	21	F	Subdermal abscess, axilla (l)	<i>S. epidermidis</i> ↓ —	0.2	0.3 × 2	8	4.8	Eradicated	Good	—
13	29	M	Subdermal abscess, auricle (r)	<i>S. epidermidis</i> ↓ —	0.1	0.15 × 3	5	2.25	Eradicated	Good	—
14	41	M	Subdermal abscess, buttock	<i>S. epidermidis</i> ↓ —	0.2	0.15 × 3	5	2.25	Eradicated	Excellent	—
15	64	F	Subdermal abscess, buttock	<i>P. asaccharolyticus</i> ↓ —	0.2	0.3 × 2	7	4.2	Eradicated	Excellent	—
16	67	M	Infected atheroma, back	Coagulase-negative staphylococci NFR ↓ —	6.25 6.25	0.15 × 2	7	2.1	Unknown	Excellent	—

NFR, glucose non-fermentative gram-negative rod

Table 4-2. Summary of patients treated with temafloracin

Case no.	Age (yr)	Sex	Disease, site	Organism	MIC	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
17	46	M	Infected atheroma, back	Coagulase-negative staphylococci <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ —	≤0.025 0.39	0.15 × 2	8	2.25	Eradicated	Good	—
18	25	F	Infected atheroma, buttock	<i>S. aureus</i> ↓ —	0.39 0.1	0.15 × 2 0.15 × 3	8 17	2.1 7.65	Eradicated Unknown	Fair Excellent	—
19	32	M	Infected atheroma, buttock (r)	<i>Peptostreptococcus</i> sp. ↓ —							
20	58	M	Infected atheroma, back	<i>S. epidermidis</i> ↓ —	0.2	0.3 × 2 0.15 × 2	7	3.9	Eradicated	Excellent	—
21	49	M	Infected atheroma, abdominal wall	<i>P. prevotii</i> <i>Bacteroides</i> sp. ↓ —	0.1 0.78	0.3 × 2	8	4.8	Eradicated	Good	—
22	53	F	Infected healed scar, epigastral wound	<i>E. aerogenes</i> ↓ —	0.2	0.3 × 2	7	4.2	Eradicated	Excellent	—
23	62	F	Infected healed scar, epigastral wound	γ-streptococcus <i>Bacteroides</i> sp. ↓ —	0.2 ≤0.025	0.3 × 2	8	4.8	Eradicated	Excellent	—
24	61	F	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i> ↓ —	≤0.025	0.3 × 2	4	2.1	Eradicated	Excellent	—
25	53	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>		0.3 × 2	16	9.6	Eradicated	Fair	—
26	75	M	Periproctal abscess	<i>K. pneumoniae</i> γ-streptococcus ↓ —	0.1 0.39	0.3 × 2	10	6.0	Eradicated	Fair	—
27	47	M	Periproctal abscess	<i>P. aeruginosa</i> ↓ —	1.56	0.3 × 2	7	4.2	Eradicated	Excellent	—
28	30	F	Periproctal abscess	Coagulase-negative staphylococci ↓ —	0.1	0.3 × 2	7	4.2	Eradicated	Excellent	—
29	47	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> ↓ —	0.1 50	0.3 × 2	5	3.0	Eradicated	Good	—
30	35	M	Periproctal abscess	<i>Clostridium</i> sp. ↓ —	1.56	0.15 × 3	10	4.35	Eradicated	Good	—

NFR, glucose non-fermentative gram-negative rod

Table 4-3. Summary of patients treated with temafloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Disease, site	Organism	MIC	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
31	51	M	Peristomal abscess, sigmoid colostomy	<i>Klebsiella</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>		0.3 × 2	12	7.2	Decreased	Excellent	—
32	52	F	Mastitis, breast (r)			0.15 × 3	14	6.3	Unknown	Excellent	—
33	34	F	Mastitis, breast (l)	<i>P. asaccharolyticus</i> <i>B. bivius</i> ↓ —	6.25 6.25	0.3 × 2	25	14.7	Unknown	Fair	—
34	48	F	Mastitis, breast (l)	<i>S. epidermidis</i> ↓ —		0.3 × 2	12	7.2	Eradicated	Excellent	—
35	37	F	Mastitis, breast (l)	<i>B. bivius</i> ↓ <i>P. acnes</i>	0.78	0.15 × 2	14	4.2	Replaced	Excellent	—
36	33	M	Mastitis, breast (l)			0.15 × 3	7	3.15	Unknown	Good	—
37	31	F	Mastitis, breast (r)			0.3 × 2	10	6.0	Unknown	Fair	—
38	56	F	Mastitis, breast (l)			0.15 × 3	7	3.15	Unknown	Good	—
39	49	F	Mastitis, breast (r)			0.15 × 2	6	1.8	Unknown	Fair	—
40	29	F	Mastitis, breast	<i>S. aureus</i> ↓ —	0.2	0.15 × 2	10	3.0	Eradicated	Good	—
41	40	M	Cholecystitis			0.3 × 2	7	4.2	Unknown	Good	—
42	63	M	Cholangitis			0.3 × 3	10	9.0	Unknown	Fair	—
43	64	M	Cholangitis PTCD	<i>X. maltophilia</i> ↓ —	0.39	0.3 × 2	10	6.0	Eradicated	Good	—
44	64	M	Cholangitis PTCD	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	0.1	0.3 × 2	10	6.0	Decreased	Good	—
45	64	F	Traumatic infection, forearm (r) dog bite			0.3 × 2	15	9.0	Unknown	Fair	—
46	19	M	Traumatic infection, 5th toe (l foot)	<i>C. freundii</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ —	0.78 0.1	0.3 × 2	8	4.8	Eradicated	Fair	—
47	81	F	Traumatic infection, forearm (r) dog bite			0.30 × 2 0.15 × 2	8	3.0	Unknown	Good	Nausea
48	26	M	Traumatic infection, foot (l) excoriation	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> ↓ —	0.1 0.39	0.3 × 2	8	4.8	Eradicated	Excellent	—
49	78	F	Traumatic infection, forearm (l) excoriation	<i>S. agalactiae</i> ↓ —	0.78	0.3 × 2	12	7.2	Eradicated	Poor	—
50	79	M	Wound infection po, buttock	Coagulase-negative staphylococci ↓ —	50	0.3 × 2	7	4.2	Eradicated	Good	—

PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage; po, event occurred postoperatively

Table 4-4. Summary of patients treated with temafloxacin

Case no.	Age (yr)	Sex	Disease, site	Organism	MIC	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacterio-logical response	Clinical efficacy	Side effects
51	72	M	Wound infection po, perineum	<i>P. aeruginosa</i> ↓ —	0.78	0.3 × 2	5	3.0	Eradicated	Good	—
52	63	M	Wound infection po, epigastrium	<i>P. aeruginosa</i> ↓ —	0.39	0.3 × 2	5	3.0	Eradicated	Excellent	—
53	44	M	Wound infection po, appendectomy wound	<i>E. faecalis</i> ↓ —	1.56	0.3 × 2	8	4.8	Eradicated	Good	—
54	70	M	Wound infection po, thoracotomy wound	<i>P. aeruginosa</i> ↓ —	12.5	0.15 × 3	7	3.15	Eradicated	Good	—
55	51	M	Wound infection po, lower abdomen (r)	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ —	0.05 0.78	0.3 × 2	7	4.2	Eradicated	Good	—
56	40	M	Wound infection po, appendectomy wound	—		0.3 × 2	10	6.0	Unknown	Good	—
57	72	F	Infected decubitus, buttocks	<i>S. aureus</i>	12.5	0.3 × 2	15	9.0	Unknown	Good	—

po, event occurred postoperatively

Table 5-1. Clinical efficacy classified by different infections

Disease	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Cellulitis	1	2	0	0	3
Folliculitis	1	0	0	0	1
Furuncle	3	2	0	0	5
Chest wall abscess	0	0	1	0	1
Periungual abscess	0	1	0	0	1
Subdermal abscess	2	2	0	0	4
Infected atheroma	3	2	1	0	6
Infected healed scar	2	0	0	0	2
Periproctal abscess	3	2	2	0	7
Peristomal abscess	1	0	0	0	1
Mastitis	3	3	3	0	9
Cholecystitis	0	1	0	0	1
Cholangitis	0	0	1	0	1
Cholangitis PTCd	0	2	0	0	2
Traumatic infection	1	1	2	1	5
Wound infection po	1	6	0	0	7
Infected decubitus	0	1	0	0	1
Total	21 (37%)	25 (44%)	10 (18%)	1	57
Efficacy rate (81%)					

PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage; po, event occurred postoperatively

行われた57例では著効21例，有効25例，やや有効10例，無効1例，有効率81%の結果であった。蜂巣炎3例では著効1例，有効2例，毛嚢炎1例は著効，癰5例では著効3例，有効2例，胸壁膿瘍1例はやや有効，爪周囲膿瘍1例は有効，皮下膿瘍4例では著効2例，有効2例，感染性粉瘤6例では著効3例，有効2例，やや有効1例，感染性瘻痕2例では著効2例，肛門周囲膿瘍7例では著効3例，有効2例，やや有効2例，人工肛門周囲膿瘍1例は著効，乳腺炎9例では著効3例，有効3例，やや有効3例，胆嚢炎1例は有効，胆管炎1例はやや有効，PTCD中胆管炎2例では有効2例，外傷後感染5例では著効1例，有効1例，やや有効2例，無効1例，術後創感染7例では著効1例，有効6例，感染性褥創1例は有効の結果であった。

投与量別の臨床効果はTable 5-2に示した。300mg

投与9例では著効3例，有効4例，やや有効2例，450mg投与12例では著効5例，有効7例，有効率100%，600mg投与35例では著効13例，有効14例，やや有効7例，無効1例，有効率77%，900mg投与1例はやや有効の結果であった。

外科処置の有無別の臨床効果はTable 5-3に示した。外科的処置の行われなかった12例では著効2例，有効7例，やや有効2例，無効1例，切開処置の施行された40例では著効17例，有効17例，やや有効6例，有効率85%，穿刺処置の施行された2例では著効1例，有効1例，その他の処置の施行された3例では著効1例，やや有効2例の結果であった。外科処置の行われた症例に比べて，外科的処置が行われなかった症例の著効率は低かったが，有意差ではなかった。

重症度別の臨床効果はTable 5-4に示した。57例に

Table 5-2. Clinical efficacy classified by daily dose of temafloxacin

Daily dose (mg)	Clinical efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
300	3	4	2	0	9
450	5	7	0	0	12
600	13 (37%)	14 (40%)	7	1	35
900	0	0	1	0	1
Total	21 (37%)	25 (44%)	10 (18%)	1	57

Table 5-3. Clinical efficacy classified by surgical intervention

Surgical intervention	Clinical efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
None	2	7	2	1	12
Incision	17 (43%)	17 (43%)	6	0	40
Puncture	1	1	0	0	2
Other	1	0	2	0	3
Total	21 (37%)	25 (44%)	10 (18%)	1	57

Table 5-4. Clinical efficacy classified by severity

Severity	Clinical efficacy				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	7*	4	0	0	11
Moderate	13 (33%)	18 (45%)	8	1	40
Serious	1	3	2	0	6
Total	21 (37%)	25 (44%)	10 (18%)	1	57

*, $p=0.046$

ついて重症度別の臨床効果判定が行われた。軽症11例では著効7例、有効4例、有効率100%、中等症40例では著効13例、有効18例、やや有効8例、無効1例、有効率78%、重症6例では著効1例、有効3例、やや有効2例の結果であった。軽症例の著効率は中等症、重症例に比して高く、有意差を認めた($p=0.046$)。

2) 分離菌別の臨床効果

分離菌別の臨床効果はTable 6に示した。

単独菌感染32例では著効16例、有効14例、やや有効1例、無効1例、有効率94%の結果であった。Staphylococcus aureus感染7例では著効2例、有効4例、やや有効1例、Staphylococcus epidermidis感染9例では著効6例、有効3例、coagulase-negative staphylococci (CNS)感染2例では著効1例、有効1例、Streptococcus agalactiae感染2例では有効1例、無効1例、Enterococcus faecalis感染1例は有効、Clostridium sp.感染1例は有効、Peptostreptococcus asaccharolyticus感染1例は著効、Peptostreptococcus sp.感染1例は著効、Escherichia coli感染1例は著効、Pseudomonas aeruginosa感染4例では著効2例、有効2例、Xanthomonas maltophilia感染1例は有効、Bacteroides bivius感染1例は著効の結果であった。

複数菌感染ではCNSとglucose-nonfermentative gram-negative rod (NFR)の2株感染1例と、 γ -streptococcusとBacteroides sp.の2株感染1例と、Klebsiella sp.とP. aeruginosaの2株感染1例とS. aureusとStreptococcus pyogenesの2株感染1例では著効、S. agalactiaeとCNSの2株感染1例と、CNSとP. asaccharolyticusの2株感染1例と、Peptostreptococcus prevotiiとBacteroides sp.の2株感染1例と、E. coliとE. faecalisの2株感染1例と、E. faecalisとP. aeruginosaとKlebsiella pneumoniaeの3株感染1例とE. coliとBacteroides fragilisの2株感染1例では有効、E. coliとK. pneumoniaeの2株感染1例と、K. pneumoniaeと γ -streptococcusの2株感染1例と、Citrobacter freundiiとS. epidermidisの2株感染1例と、P. asaccharolyticusとB. biviusの2株感染1例ではやや有効の結果であった。複数菌感染全体14例では著効4例、有効6例、やや有効4例の結果であった。

3) 細菌学的効果

宿主別の細菌学的効果はTable 7に示した。宿主別に細菌学的効果判定が行われた場合、消失38例、減少2例、菌交代1例で消失率95%の結果であった。単数菌感染29例では消失28例、菌交代1例、消失率100%の結果であった。すなわち、S. aureus 5例、S. epidermidis 9例、CNS 2例、S. agalactiae 2例、E. faecalis 1例、Clostridium sp.1例、P. asaccharolyticus 1

例、E. coli 1例、E. aerogenes 1例、P. aeruginosa 4例、X. maltophilia 1例はそれぞれ、消失し、B. bivius 1例は菌交代の結果であった。複数菌感染12例では消失10例、減少2例の結果であった。

分離菌別の細菌学的効果はTable 8に示した。分離菌に細菌学的効果判定が行われた54株では消失52株、減少1株、不変1株、消失率96%の結果であった。S. aureus 6株、S. epidermidis 10株、CNS 4株、S. pyogenes 1株、S. agalactiae 3株、 γ -Streptococcus 2株ではそれぞれ、消失した。E. faecalis 3株のうち2株、Clostridium sp. 1株、P. asaccharolyticus 2株、P. prevotii 1株、E. coli 4株、C. freundii 1株、K. pneumoniae 3株、Klebsiella sp. 1株、E. aerogenes 1株、P. aeruginosa 6株のうち5株、X. maltophilia 1株、B. fragilis 1株、B. bivius 1株、Bacteroides sp. 2株では消失の結果であった。

4) 分離菌種別のMIC

本剤治療開始時の分離菌のMIC($\mu\text{g/ml}$)についてTable 9に示した。MICの測定された53株では0.025 $\mu\text{g/ml}$ 3株、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 1株、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 14株、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 9株、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 9株、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 6株、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 3株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 4株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 2株、50 $\mu\text{g/ml}$ 2株の結果であった。S. aureus 8株では0.1 $\mu\text{g/ml}$ 4株、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 2株、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 1株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1株、S. epidermidis 8株では0.1 $\mu\text{g/ml}$ 3株、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 4株、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 1株、CNS 5株では0.025 $\mu\text{g/ml}$ 1株、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 2株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1株、50 $\mu\text{g/ml}$ 1株、S. pyogenes 1株では0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、S. agalactiae 3株では0.39 $\mu\text{g/ml}$ 2株、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 1株、 γ -Streptococcus 2株では0.2 $\mu\text{g/ml}$ 1株、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 1株、E. faecalis 2株では1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1株、50 $\mu\text{g/ml}$ 1株、Clostridium sp. 1株では1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、P. asaccharolyticus 3株では0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 1株、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1株、P. prevotii 1株では0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、Peptostreptococcus sp. 1株では0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、E. coli 3株では0.025 $\mu\text{g/ml}$ 1株、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 1株、0.1 $\mu\text{g/ml}$ 1株、C. freundii 1株では0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、K. pneumoniae 2株では0.1 $\mu\text{g/ml}$ 2株、E. aerogenes 1株では0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、P. aeruginosa 4株では0.39 $\mu\text{g/ml}$ 1株、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 1株、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1株、X. maltophilia 1株では0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、NFR 1株では6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、B. fragilis 1株では0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、B. bivius 2株では0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1株、Bacteroides sp. 2株では0.025 $\mu\text{g/ml}$ 1株、0.78 $\mu\text{g/ml}$ 1株の結果であった。

5) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤の投与による自他覚的副作用としては1例に悪

Table 6. Clinical efficacy classified by different organisms for each patient

Bacterium	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Single microbial infection					
<i>S. aureus</i>	2	4	1	0	7
<i>S. epidermidis</i>	6	3	0	0	9
Coagulase-negative staphylococci	1	1	0	0	2
<i>S. agalactiae</i>	0	1	0	1	2
<i>E. faecalis</i>	0	1	0	0	1
<i>Clostridium</i> sp.	0	1	0	0	1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	0	0	0	1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	0	0	0	1
<i>E. coli</i>	1	0	0	0	1
<i>E. aerogenes</i>	1	0	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	0	0	4
<i>X. maltophilia</i>	0	1	0	0	1
<i>B. bivirus</i>	1	0	0	0	1
Sub total	16 (50%)	14 (44%)	1	1	32
Polymicrobial infection					
<i>S. agalactiae</i>		1			1
Coagulase-negative staphylococci					
Coagulase-negative staphylococci	1				1
NFR					
Coagulase-negative staphylococci		1			1
<i>P. asaccharolyticus</i>					
<i>P. prevotii</i>		1			1
<i>Bacteroides</i> sp.					
γ -streptococcus	1				1
<i>Bacteroides</i> sp.					
<i>E. coli</i>			1		1
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>K. pneumoniae</i>			1		1
γ -streptococcus					
<i>E. coli</i>		1			1
<i>E. faecalis</i>					
<i>Klebsiella</i> sp.	1				1
<i>P. aeruginosa</i>					
<i>P. asaccharolyticus</i>			1		1
<i>B. bivirus</i>					
<i>E. faecalis</i>					
<i>P. aeruginosa</i>		1			1
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>C. freundii</i>			1		1
<i>S. epidermidis</i>					
<i>S. aureus</i>	1				1
<i>S. pyogenes</i>					
<i>E. coli</i>		1			1
<i>B. fragilis</i>					
Sub total	4	6	4	0	14
Total	20 (43%)	20 (43%)	5	1	46

NFR, glucose non-fermentative gram-negative rod

Table 7. Bacteriological response classified by organisms in each patient

Bacterium	Bacteriological response				
	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Total
Single microbial infection					
<i>S. aureus</i>	5	0	0	0	5
<i>S. epidermidis</i>	9	0	0	0	9
Coagulase-negative staphylococci	2	0	0	0	2
<i>S. agalactiae</i>	2	0	0	0	2
<i>E. faecalis</i>	1	0	0	0	1
<i>Clostridium</i> sp.	1	0	0	0	1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	0	0	0	1
<i>E. coli</i>	1	0	0	0	1
<i>E. aerogenes</i>	1	0	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	0	0	0	4
<i>X. maltophilia</i>	1	0	0	0	1
<i>B. bivirus</i>	0	0	1	0	1
Sub total	28 (97%)	0	1	0	29
	Eradication rate (100%)				
Polymicrobial infection					
<i>S. agalactiae</i>	1				1
Coagulase-negative staphylococci					
Coagulase-negative staphylococci	1				1
<i>P. asaccharolyticus</i>					
<i>P. prevotii</i>	1				1
<i>Bacteroloes</i> sp.					
γ -streptococcus	1				1
<i>Bacteroloes</i> sp.					
<i>E. coli</i>	1				1
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>K. pneumoniae</i>	1				1
γ -streptococcus					
<i>E. coli</i>	1				1
<i>E. faecalis</i>					
<i>Klebsiella</i> sp.		1			1
<i>P. aeruginosa</i>					
<i>E. faecalis</i>		1			1
<i>P. aeruginosa</i>					
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>C. freundii</i>	1				1
<i>S. epidermidis</i>					
<i>S. aureus</i>	1				1
<i>S. pyogenes</i>					
<i>E. coli</i>	1				1
<i>B. fragilis</i>					
Sub total	10 (83%)	2	0	0	12
	Eradication rate (83%)				
Total	38 (93%)	2	1	0	41
	Eradication rate (95%)				

Table 8. Bacteriological response classified by bacterial species

Bacterium	Bacteriological response			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Total
<i>S. aureus</i>	6	0	0	6
<i>S. epidermidis</i>	10 (100%)	0	0	10
Coagulase-negative staphylococci	4	0	0	4
<i>S. pyogenes</i>	1	0	0	1
<i>S. agalactiae</i>	3	0	0	3
γ -streptococcus	2	0	0	2
<i>E. faecalis</i>	2	1	0	3
<i>Clostridium</i> sp.	1	0	0	1
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	0	0	2
<i>P. prevotii</i>	1	0	0	1
<i>E. coli</i>	4	0	0	4
<i>C. freundii</i>	1	0	0	1
<i>K. pneumoniae</i>	3	0	0	3
<i>Klebsiella</i> sp.	1	0	0	1
<i>E. aerogenes</i>	1	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	5	0	1	6
<i>X. maltophilia</i>	1	0	0	1
<i>B. fragilis</i>	1	0	0	1
<i>B. bivia</i>	1	0	0	1
<i>Bacteroides</i> sp.	2	0	0	2
Total	52 (96%)	1	1	54
Eradication rate (97%)				

Table 9. Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$) of temafloxacin

Bacterium	No. of strains	MIC											
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>S. aureus</i>	8	0	0	4	2	1	0	0	0	0	1	0	0
<i>S. epidermidis</i>	8	0	0	3	4	1	0	0	0	0	0	0	0
Coagulase-negative staphylococci	5	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1
<i>S. pyogenes</i>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. agalactiae</i>	3	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
γ -streptococcus	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. faecalis</i>	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Clostridium</i> sp.	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>P. asaccharolyticus</i>	3	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
<i>P. prevotii</i>	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. freundii</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0
<i>X. maltophilia</i>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
NFR*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
<i>B. fragilis</i>	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>B. bivia</i>	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
<i>Bacteroides</i> sp.	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Total	53	3	1	14 (26%)	9	9	6	3	0	4	2	0	2

NFR, glucose non-fermentative gram-negative rod

心(症例47, 81歳女性)を認めた。犬咬傷後の二次感染に対して本剤1日量600mgで投与開始され、2日目に発現した。投与量を半減したところ、翌日には治癒軽快したとのことで内服が中止され、発現3日後では全く消失するといった経過をたどった。主治医は因果関係について関係あるかも知れないとした。

臨床検査値は投与前後で39例に検討された(Table 10.1~10.3)。投与前後に正常から異常、異常から増悪などの異常変動が3例に認められた。いずれも薬剤との関係は否定的であると判定された。すなわち、症例31では好酸球の増多5.5→8.4%、症例23でのtransaminaseの上昇、症例42でのalkaline phosphataseの上昇が認められた。しかし、好酸球の増多は500/mm³以下で、症例23は胃癌の肝転移、症例42では肝癌を有していた。

Ⅲ. 考 察

我が国では現在既にいくつかのnew quinolone剤の2相試験が終了し、有用性が確認されている²⁻⁷⁾。Chu DTWら⁸⁾はこれらについてグラム陽性菌に抗菌力がなく、主として尿路感染に使用されるnalidixic acidやoxolinic acidなどを第一世代、グラム陽性菌・陰性菌の両者に抗菌力を有し、尿路感染症同様全身感染にも使用されるciprofloxacin(CPFX)やenoxacinを第2世代とし、黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が強化され、さらに嫌気性菌、*Chlamydia*、抗酸菌などへの抗菌域が拡大され、しかも中枢神経毒性の低いtosufloxacin(TFLX)やTMFXを第3世代のキノロンと位置付けている。また、Neumanら⁹⁾はstreptococci-pneumococci-enterococci(SPE)に対する抗菌力とそれに伴ってTMFXなどの抗緑膿菌作用を有するキノロンと有しないキノロンとに区分し、本剤を前者に分類している。臨床効果にはin vitroの抗菌作用以外に種々の因子が関与しているが、最も信頼のおける有用性の指標である。本剤の新薬シンポジウム抗菌力のセクション¹⁰⁾で明らかにされたように*Staphylococcus*属に対する抗菌力は皮膚軟部組織感染を対象とする外科領域での臨床効果に重要な意味をもち81%の有効率につながったと考えられる。しかし、投与量、外科処置の有無による影響はないとしても対象となった疾患の重症度の影響は統計学的にも示された。

我々の試験で明らかにしたように比較的長時間維持される高い血清中濃度、良好な胆汁移行は胆管炎に対する有用性を示唆しており、我々の経験した胆道感染症では胆管内圧の上昇の無い例では総て有効であったことにつながったと考えられる。検索できた菌株53株ではMIC₉₀が6.25μg/ml以下であるのに対して、胆

汁中のピークレベルは検索できた6例のうち1例を除いて10μg/mlを越えており、しかも24時間後においても1.4~7.3μg/mlの高いレベルを維持していることも本剤の胆道感染に対する有用性を示唆するものといえよう。同様の長時間作用性のnew quinolone剤として著者らはfleroxacin¹¹⁾あるいはsparfloxacin¹²⁾の有用性を指摘したが、臨床上本剤との優劣を論ずる程の差ではない。またTFLXについて酒井ら¹³⁾は300mgの1回内服後2時間から4時間で血清中のピークレベル(1.0~2.4μg/ml)、胆汁中では5~6時間までにピークレベル(0.5~6.3μg/ml)を認めたと報告している。また、CPFXは1~1.5時間で血清中濃度のピークレベル(0.8~1.1μg/ml)、3~5時間で胆汁中濃度のピークレベル(1.9, 5.5μg/ml)であった¹⁴⁾。

さて、MICは薬剤自身がもっている抗菌作用を示す最も信頼できるパラメーターの一つである。本剤ではキノロン系の薬剤としては血清中濃度が長時間高濃度となるが、今回明らかにした体内動態試験の結果からは血漿中のピークレベルが1.54μg/mlの例もあることより、MIC1.56μg/mlの以上の起炎菌が関与する感染症では有効性に問題があると推定される。すなわち、*S. aureus*, *CNS*, *E. faecalis*, *Clostridium* sp., *P. asaccharolyticus*, *P. aeruginosa*, *B. biviaus*では細菌学的効果は消失判定されていたものの病巣内の本剤の濃度が血中濃度以下であれば抗菌力に大きく依存した結果とは考えがたい。最近、new quinolone剤にも耐性菌の出現が報告されている。後藤ら¹⁵⁾は1986~1988年にかけて全国19施設から14菌種4622株を集め、ofloxacin(OFLX)に対する耐性菌の出現状況を検討し、増加のみられたのは*S. aureus*で11%、このうち94%はmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)で、*P. aeruginosa*で44%、検体の如何によらなかったと報告している。中條ら¹⁶⁾はnew quinolone、主にOFLXを中心としてdisc法で尿路分離菌を1986年から4年間にわたって調査し、*S. aureus*, *P. aeruginosa*において耐性出現率の上昇を認めたと報告している。加藤ら¹⁷⁾は1987~1988年の間に群馬大学付属病院において分離された*P. aeruginosa*についてNFLXに対する耐性菌の出現状況を検討し、1.2%から21%までの増加を認め、血清型、ファージ型など特定はできず、院内感染を示唆するデータはえられなかったと報告している。出口ら¹⁸⁾は1985年、1988年でnew quinolone耐性の多くはMRSAにみられたが、増加はmethicillin-sensitive *S. aureus*にもみられ、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*に対するMICも2~4倍に上昇し、同シリーズで¹⁹⁾*P. aeruginosa*の耐性化は顕著かつ高度で、多剤耐性が進行してい

Table 10-1. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	Eos. (%)	PLT ($\times 10^4$ /mm ³)	AST GOT (IU)	ALT GPT (IU)	ALP (KAU) (IU*)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	511	14.9	42.9	118		21.6	16	8	36.0		
	A	506	14.5	41.4	40		32.0	17	16	34.8		
3	B	467	14.1	40.9	64		21.9	12	12	117*	24	
	A											
4	B											
	A	391	12.4	37.8	70	2	20.6	38	20	8.4	17.8	0.8
5	B	403	12.2	36.1	67	0	22.9	20	9	5.2	10	0.9
	A	436	13.0	39	107		19.3	27	10	5.3	11	1.0
6	B	467	14.8	41.5	88	3	21	24	23	146*	15.3	1.1
	A	477	15.4	43.3	70	7	22.9	18	23	135*	17.2	1.2
7	B	487	16	45.9	93	0	29.1	23	22	133*	15.1	1.3
	A	514	16.5	48.7	78	0	24.3	21	19	120*	15.5	1.3
10	B	401	12.1	37.1	90	4	46	14	15	12.9	11.5	0.6
	A	462	13.5	41.9	62	2	26.9	10	9	7.9	14.5	0.8
11	B	402	13.5	39	67	7	28.8	32	17	5.3	20	0.9
	A	390	12.9	39.2	73	3	29.5	32	18	5	20	0.9
12	B	451	12.6	40.1	60		19.5	12	7	5.2		
	A											
15	B	398	12.4	39.3	65	0	20.0	16	13	6	18	0.9
	A	350	10.8	34.6	69	0	18.4	12	9	6.5	18	0.9
16	B	414	13.7	39.0	52	5	17.2	27	14	6.7	14	1.2
	A	429	14.0	40.6	52	4	19.5				16	1.3
17	B	447	15.5	43.3	120	2	31.9	18	15	6.9	16.1	0.9
	A	462	14.9	45.6	70	4	43.1	17	14	8.3	17.2	1
18	B	425	12.6	37.4	80	6	31.6	14	5	4.8	12.4	0.7
	A	427	12.6	37.6	41	6	33.4	16	8	4.5	12.4	0.8
20	B	460	15.1	46	67	2	13.3	31	24	105*		
	A	421	13.9	42	63	1	16.4	48	31	111*		
21	B	464	14.8	45.9	129	2	29.1	15	23	208*	18	0.9
	A							29	46	197*	13	0.9
22	B	508	14.8	46.6	122	1	37.3	34	44	11	11.3	0.6
	A	457	13.2	41.8	94	1	29.2	26	38	11.2	11.4	0.6
23	B	322	9.7	30.4	104	0	23	48	40	1126*	13	0.7
	A	284	9.3	29.4	125	2	19.6	99	56	1061*		
24	B	388	11.9	37	55	3	31	6	6	190*	22	0.5
	A											
25	B	459	14	43	166		24.9	38	72	334*		
	A	440	13	40	52			26	27	188*		
26	B	432	11.8	36.7	75	0	20	26	10	19.8	16.3	
	A	461	12.6	38.5	45	0	17.7				17.9	
29	B	515	15.6	49.6	81	0	25.6	24	23	8.5	14	0.9
	A	465	13.8	45.6	65	0	27.5	36	33	7.5	15	0.9

Table 10-2. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	Eos. (%)	PLT ($\times 10^4$ /mm ³)	AST GOT (IU)	ALT GPT (IU)	ALP (KAU) (IU*)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
31	B	477	13	39.4	45	6	20.2	17	13	11.3	7.4	0.4
	A	427	11.7	34.9	45	8	15.7	14	9	9.8	9	0.5
33	B	419	12.5	38.9	115		33.7	16	15	8.2	13.9	0.4
	A	400	11.9	35.8	79		27.4	17	14	6.7	12.8	0.5
34	B	408	12.2	37.4	67	4	29.6	15	9	6.9	9.9	0.5
	A	428	13.2	39.9	54			13	9	6.3	11.6	0.8
35	B	424	13.5	39.6	149	1	22.4	17	8	4.9	11	0.8
	A	420	13.5	39.4	85	1	23.6	17	8	4.6	9	0.9
36	B	482	15.6	46.2	79	0	27.9	19	16	6.3	12	0.9
	A	488	15.8	46.8	80	3	27.5	23	27	6.9	17	1.2
37	B	463	14.8	43.2	78		20.8	15	13	100*	10.1	
	A											
38	B	438	13.9	41.2	58	0	17.8	16	18	4.2	16	
	A											
39	B	441	13.7	41.1	90							
	A	416	13.1	38.5	66		23.6	27	30	12.3	8.1	0.5
40	B	420	12.1	37.0	77	4	31.8	21	22	9.7	14	0.6
	A	410	12.0	36.1	39	1	27.9	13	12	8.5	10	0.7
41	B	518	15.9	49.5	98	3	38.5	19	20	7.9	8	0.9
	A	488	15.2	45.4	66	4	33.4	23	23	6.9	9	1.1
42	B	413	13.5	39.1	61	2	10.4	119	95	550*	22.5	0.7
	A	359	11.9	34.7	51	5	12.0	115	76	890*	24.3	0.8
43	B	331	11.0	34.2	38	0	11.3	25	19	24.1	7	0.8
	A	307	10.4	31.2	48	0	13.3	28	19	37.7	7	0.8
44	B	408	12.5	37.4	61	0	39.7	29	32	31.7	14	0.7
	A	337	10.0	31.2	49	1	40.7	32	32	47.3	12	0.6
45	B	432	12.9	41.7	72		10.9	34	36	6.5	13.2	1.1
	A											
46	B	542	15.9	48.4	121		17.6	15	10	6		
	A											
47	B	466	11.3	34.7	47	4	20.0	15	6	10.1	6.9	1
	A	415	12.1	37.3	42	6	22.3	17	6	9.8	10.9	1.1
48	B	521	15.8	46.8	69	2		20	8	4.7	14	
	A											
49	B	372	10.9	34.3	68	0	17.7				15.2	
	A	368	11.1	33.7	58	2	28.3				12	
50	B	391	11.4	35	54	4	22.6	30	15	12	7.7	1
	A	382	11.6	34.2	53	2	21	29	15	11.1	9.3	1.1
51	B	417	11.5	36.8	71	0	26.4	95	103	6.5	13.3	1
	A	398	11.3	35.1	72	0	45.3	26	50	4.9	11.3	1
52	B	440	12.7	38.7	72	1	29.2	20	20	2.8	11.7	1
	A	408	12.2	33.6	36	0	26.4	21	11	2.5	17.9	1.2

Table 10-3. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ /mm ³)	Eos. (%)	PLT ($\times 10^4$ /mm ³)	AST GOT (IU)	ALT GPT (IU)	ALP (KAU) (IU*)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
53	B	457	14.2	42	116	0	36.5	55	90	6.9	11.5	1
	A	458	13.2	40.5	85	1	46.6	24	40	7	13.8	1
54	B	449	12.5	38.2	89	3	32.9	18	26	7.3	16	0.9
	A	391	11.1	35.3	57	4	32.3	17	17	6.1	11	0.9
55	B	525	16.7	50.8	124	0		68	170	11.4	12	0.9
	A	508	16	48.3	110	0		35	101	8.6	15	0.7
56	B	381	13.3	40.4	68	10	32.3	25	21	5.7	12	0.7
	A	390	14	40.1	62	2	36.5	30	20	6.2	11	0.9
57	B	348	11.3	35	130	2	24.9	9	7	230*	16	0.8
	A	365	9.5	30.5	97	3	48	11	9	210*	12	0.6

ることを示し、特に *P. aeruginosa* ではこの傾向が 1989・90 年の分離株においてはさらに進んでいることを示している²⁰⁾。本剤に対する耐性菌出現はなお明らかでないが、現在進行している各菌種の耐性化は薬剤の抗菌活性や体内動態以上に大きな障壁となるであろう。

新薬シンポジウム²¹⁾時に集積された2458例のうち副作用の出現をみたのは61例(2.5%)、臨床検査値の異常変動は90例(4.7%)で、他のnew quinolone剤と大差ないが、若干少ないようである。著者らも悪心を訴えた1例を経験したが、薬剤の減量により改善し、継続が可能であった。また本剤によると考えられる臨床検査値の異常変動は経験しなかった。

今後、new quinolone剤に対する耐性菌が増加する一方、さらにグラム陽性菌に対する抗菌力の上昇した薬剤²²⁾も開発されている。今後new quinolone剤は如何に使われねばならないかは課題であると考ええる。

文 献

- 1) 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
- 2) AT-2266(Enoxacin; ENX)論文特集号
Chemotherapy 32(S-3), 1984
- 3) AM-715(Norfloxacin; NFLX)論文特集号
Chemotherapy 29(S-4), 1981
- 4) DL-8280(Ofloxacin; OFLX)論文特集号
Chemotherapy 32(S-1), 1984
- 5) BAYo9867(Ciprofloxacin; CPFX)論文特集号
Chemotherapy 33(S-7), 1985
- 6) NY-198(Lomefloxacin)論文特集号

Chemotherapy 36(S-2), 1988

- 7) T-3262(Tosufloxacin; TFLX)論文特集号
Chemotherapy 36(S-9), 1988
- 8) Chu D T W and Fernandes P B: Recent developments in the field of quinolone antibacterial agents. Advances in Drug Research Vol. 21: pp 42～144, Academic Press Limited (1991)
- 9) Neuman M and Esanu A.: Gaps and perspectives of new fluoroquinolones. Drugs Exptl Clin Res 14(6): 385～391, 1988.
- 10) 五島瑛智子：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), II. 抗菌力，大分，1991
- 11) 森本 健，他：Fleroxacinの胆汁中移行および外科領域感染症に対する臨床使用経験。
Chemotherapy 38(S-2)：599～607, 1990
- 12) 森本 健，他：Sparfloxacin(SPFX)の胆汁・皮膚移行および外科領域感染症に対する臨床使用経験。Chemotherapy 39(S-4)：601～619, 1991
- 13) 酒井克治，他：外科領域感染症に対するT-3262の臨床使用成績。Chemotherapy 36(S-9)：804～813, 1984
- 14) 酒井克治，他：外科領域の感染症に対するBAYo9867(Ciprofloxacin)の臨床使用成績。
Chemotherapy 33(S-7)：911～926, 1985
- 15) 後藤 元，後藤美江子，岡 慎一，島田 馨，清水喜八郎，五島瑛智子，上野一恵，原 耕平：本邦におけるofloxacin耐性菌の現況，1986年から1988年にかけての分離状況と他の抗菌

- 薬に対する感受性。Chemotherapy 38:1~8, 1990
- 16) 中條俊博, 広瀬崇興, 熊本悦明, 塚本泰司, 上原信之, 丸田 浩, 小六幹夫, 松田啓子: 尿路分離菌におけるニューキノロン系抗菌薬に対する耐性菌出現状況—その使用量と耐性出現率の年次推移について—, 感染症学雑誌 64: 1416~1424, 1990
- 17) 加藤博行, 都築 博, 伊豫部志津子: 臨床由来緑膿菌のニューキノロン耐性変異について。Chemotherapy 38:1003~1012, 1990
- 18) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討 I。グラム陽性球菌。Chemotherapy 38:1013~1039, 1990
- 19) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討 IV。グラム陰性桿菌その3。Chemotherapy 38:1033~1038, 1990
- 20) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次: 臨床分離緑膿菌のNQ, CAZ, IPM耐性株における経年的推移, 第39回日本化学療法学会総会・浦安(1991) Chemotherapy 40: 388, 1992
- 21) 澤江義郎: 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。Temafloracin (TA-167), IV。臨床, 大分, 1991
- 22) Fortstall G J, Knapp C C and Washington J A: Activity of new quinolones against Ciprofloxacin-resistant staphylococci. Antimicrob Agents Chemother 35(8): 1679~1681, 1991

Temaflloxacin in the treatment of patients with surgical infections

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita and Shuichi Nakatani
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545

Takami Ueda
Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Mikio Fujimoto and Koh-ichi Ohno
Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

Sanae Hirata
Department of Surgery,
Osaka Municipal Shirokita Citizens' Hospital

Osamu Yamazaki
Department of Surgery, Momoyama Municipal Hospital of Osaka City

Susumu Doi
Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital
(present affiliation, Osaka City Sumiyoshi Hospital)

Shoji Kubo
Department of Surgery, Ashihara Hospital
(present affiliation, Second Department of Surgery,
Osaka City University Medical School)

We gave temaflloxacin (TMFX) (300 mg) orally to six patients with T-tube drainage after choledocholithotomy and studied the pharmacokinetics of the drug. Levels of the drug in serum and bile were high for long periods. The peak level in serum, 1.54~3.98 $\mu\text{g/ml}$, was reached at 2~8 hours, and decreased to 1.24 $\mu\text{g/ml}$ or less at 24 hours, in the six patients. The peak level in bile, 9.1~27.6 $\mu\text{g/ml}$, was reached at 2~8 hours, and decreased to 1.4~7.3 $\mu\text{g/ml}$ at 12~24 hours. We treated 57 surgical infections with the same drug and evaluated its clinical effects. The clinical efficacy of the drug was excellent in 21 patients, good in 25, fair in 10, and poor in one patient, an efficacy rate of 81%. Efficacy was excellent in seven of the 11 patients with mild infections, a significantly larger fraction than for the patients with moderate or serious infections ($p=0.046$). The bacteriological response could be evaluated in 41 of the 57 infections. The bacteria were eradicated in 38 patients, decreased in two patients, and replaced in one patient, an eradication rate of 95%. The bacteriological response for each organism isolated (54 bacterial strains) was evaluated. Fifty-two strains were eradicated, one strain decreased, and one strain persisted, an eradication rate of 96%. The MIC levels were calculated in 53 of the bacterial strains isolated. Forty-nine (92%) of the MICs were 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or less. MICs for one strain of *Staphylococcus aureus*, one strain of coagulase-negative staphylococci, one strain of *Enterococcus faecalis* and one

strain of *Pseudomonas aeruginosa*, were 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or more. Nausea was reported by an 81-year-old woman. The drug seemed to be effective for patients with surgical infections of mild severity.