

内科領域におけるtemafloxacinの臨床的検討

小西一樹・守 義明・毛利英満・田村昌士
岩手医科大学第三内科学教室*

毛利 孝
八戸赤十字病院第三内科

佐藤正男
岩手県立宮古病院内科

新キノロンカルボン酸系の合成抗菌剤temafloxacinを呼吸器感染症患者に投与し臨床的検討を行った。

1) 呼吸器感染症に対する臨床効果は、著効2例、有効14例、やや有効4例、無効2例であった。

2) 細菌学的効果では9例で原因菌が分離され、3株の*Haemophilus influenzae*は消失2例、不明1例、*Streptococcus pneumoniae* 3株は消失、*Enterococcus faecalis* 1株は消失、*Proteus mirabilis* 1株は消失、*Staphylococcus aureus* 1株は消失であった。

3) 本薬投与による副作用はなく、臨床検査値の異常は γ -GTP、S-GPTの上昇がそれぞれ1例であった。

Key words : temafloxacin, 呼吸器感染症

Temafloxacin(TMFX)は既存のニューキノロン剤に比べ脳脊髄液移行性が低く、また痙攣誘発等の中枢神経系に対する作用が弱いことが基礎実験で認められている。抗菌スペクトラムは広範囲で、特にグラム陽性菌、嫌気性菌に対し強い抗菌力を持つ。本薬の消化管からの吸収は良好で、半減期が約7時間のため、1日2回経口投与で十分臨床効果が得られることが期待出来る¹⁾。今回、本薬を呼吸器感染症患者に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

対象患者は平成2年5月～平成2年10月までの期間に岩手医科大学第三内科およびその関連施設を受診し、同意の得られた23歳から84歳までの男性14例、女性8例計22例である。その内訳は急性気管支炎9例、細菌性肺炎11例、気道感染1例、肺のう胞感染1例である。方法は本薬を1回150mgないし300mgを原則として1日2回朝・夕食後7～14日間経口投与した。なお、他の抗菌薬剤および効果判定に影響をおよぼすと考えられる併用薬剤、処置は原則として避けた。

臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰(性状、量)などの臨床症状と胸部X線所見および白血球数、CRP、赤沈値などの検査値の改善度を参考にし、著効

(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階で行った。細菌学的効果の判定は原因菌と推定される検出菌について「消失」、「減少」または「一部消失」、「菌交代」、「不変」の4段階、および不明で判定した。副作用の確認は、本薬投与後の自覚症状と臨床検査値の異常値出現の有無により行った。以上臨床効果、細菌学的効果、副作用の有無、および臨床検査値の推移等により総合的観察を行い、有用性に関し、「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段階および「不明」で評価した。

試験成績をTable 1に示した。本薬投与前に原因菌が明らかにされた症例は9例あり、*Haemophilus influenzae* 3株、*Streptococcus pneumoniae* 3株、*Enterococcus faecalis* 1株、*Proteus mirabilis* 1株、*Staphylococcus aureus* 1株であった。臨床的效果は著効2例、有効14例、やや有効4例、無効2例であり、有効率は72.7%であった。

臨床的效果を疾患別にみると、急性気管支炎では9例中有効6例、やや有効2例、無効1例で、細菌性肺炎では11例中著効2例、有効7例、やや有効1例、無効1

例であった。

原因菌を明かにし得た9症例では、*H. influenzae*の1株で細菌学的効果が不明であった他は、全例で除菌された。効果不明の1例も、臨床的には有効と判定され、満足すべき成績を示した。

本薬投与の前後における臨床検査異常の有無を検討した結果をTable 2-1, 2-2に示した。本薬との関連が否定出来ない臨床検査値の異常は症例16の γ -GTPの上昇と症例19のS-GPTの上昇で、関連性はそれぞれ「関係あるかもしれない」、「たぶん関係あり」とされたが、臨床的には問題なかった。また、副作用に関わる自他覚症状の発現もなく安全性については全く問題がなか

った。以上より、各症例について臨床効果、細菌学的効果、副作用の有無および臨床検査値の推移等を勘案した結果、有用性は「極めて有用」2例、「有用」14例、「やや有用」4例、「有用とは思われない」2例であった。

TMFXの抗菌作用については、すでに多くの検討がなされ、広い抗菌スペクトラムを有し特にグラム陽性菌および嫌気性菌に強い抗菌力を示すことが認められている。また基礎試験では吸収も良好で、組織移行性もよく、持続的であることが認められている。一方、問題となりうる中枢作用については、ラット大脳皮質へのGABA特異的阻害作用が極めて弱く、 IC_{50} は1000 μ M以上であること、また単独およびfenbufen併用時

Table 1. Clinical results of temafloxacin treatment

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Temafoxacin			Isolated organism		Effect		Side effects
				dose (mg \times times)	duration (day)	total dose (g)	species	MIC (μ g/ml)	clinical	bacteriological	
1	61	M	acute bronchitis	300 \times 2	7	4.2	NF ^{a)}		poor	unknown	none
2	60	M	acute bronchitis	150 \times 2	7	2.1	<i>H. influenzae</i>	0.05	good	unknown	none
3	58	F	acute bronchitis	150 \times 2	9	2.7	NF		good	unknown	none
4	23	F	acute bronchitis	300 \times 2	8	4.8	ND ^{b)}		good	unknown	none
5	31	F	acute bronchitis	150 \times 2	3.5	1.05	NF		good	unknown	none
6	77	M	acute bronchitis	300 \times 2	14	8.4	ND		fair	unknown	none
7	69	F	acute bronchitis	150 \times 2	13	3.9	NF		good	unknown	none
8	63	M	acute bronchitis	150 \times 2	5	1.5	NF		good	unknown	none
9	68	F	acute bronchitis	300 \times 2	14	8.4	<i>E. faecalis</i>	1.56	fair	eradicated	none
10	55	F	pneumonia	300 \times 2	7	4.2	<i>P. mirabilis</i>	0.39	good	eradicated	none
11	32	M	pneumonia	300 \times 2	7	4.2	<i>S. aureus</i>	0.10	good	eradicated	none
12	57	F	pneumonia	150 \times 2	12	3.6	<i>H. influenzae</i>	≤ 0.025	good	eradicated	none
13	35	M	pneumonia	300 \times 2	11	6.6	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	excellent	eradicated	none
14	31	F	pneumonia	150 \times 2	9	2.7	<i>H. influenzae</i>	≤ 0.025	good	eradicated	none
15	61	M	pneumonia	150 \times 2	14	4.2	NF		good	unknown	none
16	84	M	pneumonia	150 \times 2	13.5	4.05	<i>S. pneumoniae</i>		excellent	eradicated	none
17	79	M	pneumonia	150 \times 2	21	6.3	NF		good	unknown	none
18	66	M	pneumonia	300 \times 2	7	4.2	NF		good	unknown	none
19	39	M	pneumonia	150 \times 2	7	2.1	ND		fair	unknown	none
20	66	M	pneumonia	300 \times 2	3	1.8	NF		poor	unknown	none
21	74	M	RTI	300 \times 2	14	8.4	<i>S. pneumoniae</i>	0.78	good	eradicated	none
22	60	M	infectious bulla	150 \times 2 300 \times 2	8.5 1.5	3.45	ND		fair	unknown	none

RTI: respiratory tract infection

^{a)}NF: normal flora, ^{b)}ND: not determined

Table 2-1. Laboratory findings before and after administration of temafloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plate ($\times 10^4$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-Pase (IU/l)	LDH (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	TC (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP
1	B	363	11.6	34.3	10500	25.6	8	3	7.6 (K.A)	274	11.4	141	0.4	20.3	0.8	3.31
	A	354	11.2	33.4	14500	26.4	18	10	8.8	322	9.9	148	0.4	19.1	0.8	2.99
2	B	461	15.0	44.6	7400	18.2	20	11	10.3 (K.A)	263	10.9	166	0.6	15.5	0.9	3.59
	A	459	14.7	44.3	6100	17.0	23	17	7.6	263	8.6	182	0.5	20.6	0.9	0.5<
3	B	470	14.3	43.7	8200	18.5	13	7	7.4 (K.A)	383	3.1	174	0.7	13.8	0.8	0.99
	A	486	14.6	48.6	6800	20.6	12	5	7.4	338	3.0	163	0.8	9.3	0.8	0.25<
4	B	444	12.2	39.0	10370	21.6	—	—	— (K.A)	—	—	—	—	—	—	3.88
	A	429	11.4	36.9	5400	19.6	13	6	5.4	262	2.8	109	0.4	11.5	0.8	0.5<
5	B	394	11.3	36.3	9300	20.7	14	11	8.5 (K.A)	322	5.5	—	0.4	9.4	0.7	4.3
	A	393	11.0	35.7	7000	29.6	13	8	7.8	329	5.5	—	0.3	13.7	0.8	1.13
6	B	428	11.6	35.9	6500	45.0	27	32	110	325	72	220	0.3	21.4	1.0	6.0
	A	393	10.5	32.4	7000	56.1	28	28	100	340	66	196	0.5	13.1	0.8	1.2
7	B	451	11.9	35.6	5330	31.7	18	12	4.3 (K.A)	300	13	144	0.6	21.0	1.1	28.2
	A	304	11.1	33.3	3540	22.5	19	8	3.4	269	10	143	0.38	13.0	0.8	0.25>
8	B	461	13.7	43.4	13600	24.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.14
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.5<
9	B	376	7.5	25.5	11800	61.7	35	18	8.9	414	5.1	148	0.3	22.3	1.1	4.49
	A	342	6.5	22.8	9600	46.1	19	8	9.9	397	3.5	134	0.4	29.8	1.3	3.20
10	B	451	13.0	41.8	4100	14.7	19	15	11.3 (K.A)	349	13.7	173	0.7	8.1	0.8	1.02
	A	446	12.7	39.6	4000	22.0	17	9	10.9	255	10.4	150	0.6	11.6	0.9	0.25<
11	B	479	14.9	45.6	7900	19.8	14	7	9.6	239	3.8	141	0.7	11.6	0.9	0.71
	A	470	14.7	44.4	5600	23.2	25	16	10.6	244	4.3	156	0.4	13.7	1.1	0.25<
12	B	467	13.1	40.4	14300	24.6	24	13	— (K.A)	442	3.2	—	—	9.5	0.9	1.86
	A	447	12.3	38.7	4600	34.2	23	11	13.1	376	3.6	144	0.3	13.9	1.0	0.62
13	B	533	17.2	52.6	16600	23.2	29	15	9.5 (K.A)	439	17.9	170	2.1	16.1	1.4	5.4
	A	518	16.2	50.3	5100	32.8	36	28	8.2	275	17.2	155	0.5	10.8	1.0	0.25<
14	B	453	13.3	41.3	16100	25.8	15	7	7.6 (K.A)	257	3.4	189	0.9	15.8	0.9	6.32
	A	414	12.0	38.1	3800	28.7	21	13	6.6	224	—	162	0.3	12.2	0.9	0.25<
15	B	483	14.4	45.0	9800	20.7	29	31	12.5 (K.A)	328	25.8	172	0.6	14.9	1.1	9.22
	A	522	15.8	48.3	5300	25.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.25
16	B	438	13.5	39.9	12710	17.8	19	10	4.6 (K.A)	415	8	125	0.81	18.0	1.1	8.8
	A	459	13.8	41.2	4880	23.9	23	21	9.5	425	76.0	162	0.47	24.0	1.2	0.26

B: before treatment A: after treatment

Table 2-2. Laboratory findings before and after administration of temafloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plate ($\times 10^4$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-Pase (IU/l)	LDH (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	TC (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP
17	B	457	16.6	47.4	12890	18.1	38	20	10.6 (K.A)	328	103.0	102	1.30	32.0	0.9	9.91
	A	438	15.5	43.4	6870	16.2	30	19	8.0	262	28.0	138	0.73	13.0	1.0	0.25
18	B	512	15.3	47.2	7200	18.2	40	47	20.2 (K.A)	379	69.4	259	0.8	18.0	1.2	2.7
	A	492	14.8	44.8	8600	37.5	19	29	16.8	303	60.2	203	0.7	18.0	1.1	0.25<
19	B	450	14.4	43.4	22400	33.3	33	22	100	409	20.0	170	0.4	20.0	0.6	0.5
	A	464	14.3	42.7	8400	29.4	15	38	123	297	28.0	164	0.4	14.8	0.7	0.5
20	B	426	13.3	38.4	16520	32.5	37	71	32.3 (K.A)	232	307.0	112	0.59	19.0	0.9	13.2
	A	469	14.4	42.8	6920	43.6	40	61	24.8	288	181.0	145	0.48	12.0	1.0	4.87
21	B	472	13.4	41.8	10000	29.5	5	13	7.5 (K.A)	304	5.0	177	0.3	24.8	1.0	2.02
	A	471	13.2	40.4	7600	16.6	6	17	6.4	300	4.0	187	0.5	30.0	1.4	0.26
22	B	547	16.2	50.4	8200	17.2	13	10	8.6 (K.A)	273	4.6	193	0.9	14.1	0.9	1.63
	A	529	15.4	48.4	8100	18.9	12	11	8.1	223	5.0	170	1.0	13.7	1.2	1.30

B: before treatment A: after treatment

の痙攣誘発作用，および誘発痙攣増強作用は既存のニューキノロンに比べ非常に弱いことから，本薬の中樞作用は極めて弱いとされている¹⁾。今回，呼吸器感染症患者22例に対し本薬を投与し，有効率72.7%の成績をおさめ，その有用度は「有用」以上が22例中16例であった。また γ -GTP, S-GPTの上昇が2例みられたが，副作用に関わるものでなく，また問題となるような自覚症状の発現も認められなかった。

以上の成績から本薬は抗菌スペクトラム，抗菌力および高い安全性からみて呼吸器感染症の治療薬として極めて有用であると考ええる。

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。Temafloxacin(TA-167)，大分，1991

Clinical study on temafloxacin

Kazuki Konishi, Yoshiaki Mori, Hidemitsu Mouri and Masashi Tamura
Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

Takashi Mouri
Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

Masao Satou
Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Miyako Hospital

The clinical efficacy and safety of temafloxacin (TMFX), new quinolone derivative, were evaluated during the treatment of patients with respiratory tract infections.

1) The clinical efficacy of TMFX in the treatment of respiratory tract infections was judged as excellent in 2 patients, good in 14, fair in 4 and poor in 2.

2) In the bacteriological study, causative organisms were isolated from 9 patients: 2 of 3 strains of *Haemophilus influenzae* were eradicated, and 3 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 1 strain of *Enterococcus faecalis*, 1 strain of *Proteus mirabilis* and 1 strain of *Staphylococcus aureus* were eradicated.

3) No adverse reactions were observed in this trial; however, abnormal elevation of laboratory values was found in 2 cases: elevation of γ -GTP and serum GPT in 1 case each.