

呼吸器感染症に対するtemafloxacinの臨床的研究

林 泉・桜井雅紀・一木昌郎・大橋泰彦
癌研究会附属病院内科*

呼吸器感染症にtemafloxacin(TMFX)を投与し、臨床的有用性について検討した。

肺炎3例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎9例、気管支拡張症の感染4例であり、TMFX 150mg 1日2回を8例に、150mg 1日3回を3例に、300mg 1日2回を6例に食後に経口投与した。

細菌学的効果は*Haemophilus influenzae* 5株中4株、*Pseudomonas aeruginosa* 3株中2株、*Streptococcus pneumoniae* 2株中2株、*Klebsiella pneumoniae* 2株中1株、*Staphylococcus aureus* 1株中1株、*Acinetobacter calcoaceticus* 1株中1株、合計14株中11株が消失し(除菌率78.6%)、2株が減少、1株が不変であった。

臨床効果は16例が評価可能であり、著効2例、有効13例、やや有効1例(有効率93.8%)であった。

1例に眠気、めまい、吐き気を感じたため3日間(1日150mg 1日2回、合計4回)の投与で中止したものがあった。また、好酸球増多を来したものが2例あった。

Key words : temafloxacin, 呼吸器感染症

1991年4月から8月までの間に癌研究会附属病院内科を受診し、本試験に先だち同意の得られた呼吸器感染症患者17例にtemafloxacin(TMFX)を投与した。患者の内訳は(Table 1-1, 1-2), 男性6例, 女性11例で, 年齢は27歳から72歳, 平均54.3歳であり, これらの感染症は肺炎3例, 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎9例, 気管支拡張症の感染4例であった。これらにTMFXを

150mg 1日2回8例に, 150mg 1日3回3例に, 300mg 1日2回6例に食後に経口投与した。投与期間は副作用のため3日間(合計4回の投与)で中止した1例を除き3日間1例, 7日間3例, 10日間4例, 14日間7例, 17日間1例であった。

本剤投与前, 喀痰から分離された細菌は*Haemophilus influenzae* 5株, *Pseudomonas aeruginosa* 3株,

Table 1-1. Clinical summary of temafloxacin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Daily dose and duration (mg × times × days)	Isolated organism	Clinical finding			Effect		Side effects
					species	fever (°C)	cough	sputum	clinical	bacteriological	
1	72	F	pneumonia middle lobe syndrome	300 × 2 × 10	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	38.3 ↓ 36.5	++ ↓ -	++(P) ↓ -	good	eradicated	eosino. ↑
2	67	F	pneumonia middle lobe syndrome	300 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	38.3 ↓ 36.5	++ ↓ -	++(P) ↓ -	good	decreased	(-)
3	57	M	pneumonia -	150 × 3 × 10	NF ↓ NF	37.3 ↓ 36.5	+ ↓ -	+(PM) ↓ -	good	unknown	(-)

NF: normal flora ND: not done P: purulent M: mucous

*〒170 東京都豊島区上池袋1-37-1

Table 1-2. Clinical summary of temafloxacin treatment

Case no.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying disease and complication	Daily dose and duration (mg × times × days)	Isolated organism	Clinical finding			Effect		Side effects
					species	fever (°C)	cough	sputum	clinical	bacterio- logical	
4	27	F	acute bronchitis bronchial asthma iron deficiency anemia	150 × 2 × 3	NF ↓ ND	37.1 ↓ 37.3	+	+ (PM) ↓ -	not evaluable	unknown	somnolence vertigo nausea WBC ↓
5	54	F	chronic bronchitis -	300 × 2 × 14	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	37.4 ↓ 36.7	++ ↓ -	++ (P) ↓ + (M)	good	eradi- cated	(-)
6	54	F	chronic bronchitis chronic hepatitis	150 × 2 × 14	<i>A. calcoaceticus</i> ↓ (-)	37.4 ↓ 36.5	++ ↓ -	++ (P) ↓ -	good	eradi- cated	(-)
7	65	M	chronic bronchitis chronic pulmonary emphysema, DM	150 × 3 × 10	NF ↓ NF	37.4 ↓ 36.5	++ ↓ -	++ (P) ↓ -	good	unknown	(-)
8	56	F	chronic bronchitis bronchial asthma	150 × 2 × 7	NF ↓ NF	37.4 ↓ 36.6	++ ↓ -	++ (P) ↓ -	good	unknown	(-)
9	43	F	chronic bronchitis bronchial asthma	150 × 2 × 3	NF ↓ NF	36.8 ↓ 36.6	++ ↓ -	++ (PM) ↓ -	good	unknown	(-)
10	43	F	chronic bronchitis middle lobe-lingular syndrome	300 × 2 × 17	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	37.6 ↓ 36.5	++ ↓ -	++ (P) ↓ -	good	eradi- cated	(-)
11	72	M	chronic bronchitis -	150 × 2 × 14	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	37.4 ↓ 36.4	++ ↓ -	++ (P) ↓ -	good	eradi- cated	(-)
12	65	F	chronic bronchitis middle lobe syndrome	150 × 3 × 14	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	37.3 ↓ 36.4	+	++ (P) ↓ + (M)	good	decreased	(-)
13	41	M	chronic bronchitis bronchial asthma	150 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>H. influenzae</i>	37.8 ↓ 36.8	++ ↓ -	++ (P) ↓ + (PM)	fair	persisted	(-)
14	64	F	bronchiectasis + infection bronchiectasis	300 × 2 × 10	<i>S. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	38.2 ↓ 36.4	++ ↓ -	++ (P) ↓ + (M)	excel- lent	eradi- cated	(-)
15	41	F	bronchiectasis + infection bronchiectasis	150 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	38.4 ↓ 36.4	++ ↓ -	++ (P) ↓ -	excel- lent	eradi- cated	(-)
16	62	M	bronchiectasis + infection bronchiectasis	150 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	37.6 ↓ 36.4	++ ↓ -	++ (P) ↓ + (M)	good	eradi- cated	(-)
17	40	M	bronchiectasis + infection bronchiectasis	300 × 2 × 14	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	37.6 ↓ 36.4	++ ↓ -	++ (P) ↓ -	good	eradi- cated	eosino. †

DM: diabetes mellitus NF: normal flora ND: not done P: purulent M: mucous

Streptococcus pneumoniae 2株, *Klebsiella pneumoniae* 2株, *Staphylococcus aureus* 1株, *Acinetobacter calcoaceticus* 1株, 計14株あった。本剤の投与により11株が消失し, 2株が減少, 1株が不変であった(除菌率78.6%; Table 2)。本剤投与による臨床効果判定基準を以下に示す。

著効: 起炎菌が単独菌の場合, 3日以内に消失すること, 複数菌の場合, 主要菌が3日以内に消失し, 他菌も7日以内に消失すること。さらに, 咳, 痰, 熱, 呼吸困難などの臨床症状が3日以内に著明に改善するもの。

有効: 最終的に菌が消失し, 臨床症状が7日以内に急性増悪以前の状態に戻るか, それ以上に改善するもの, または菌の一部が残存しても著明に減少しており, しかも臨床症状が14日以内に改善したもの。

やや有効: 最終的に菌が消失しても臨床症状が14日以上改善されなかったもの, または7日以上経過し臨床症状が改善されても菌が減少するにとどまったもの。

無効: 最終的に菌も消失せず, 臨床症状の改善も見られなかったもの。または悪化したもの。

疾患別臨床効果をTable 3に示す。肺炎は3例中3例が有効, 慢性気管支炎は9例中8例が有効, 1例がやや有効であった。気管支拡張症の感染4例中2例が著効, 2例が有効であった。評価可能16例中15例が有効以上であった。有効率は93.8%であった。

本剤によると思われる臨床的副作用が1例に認められた(Table 1の第4症例)。

27歳女性で, 急性気管支炎の患者である。基礎疾患に気管支喘息を有し, 合併症として中等度の鉄欠乏性貧血を有する。小児喘息を経験しており, 最近6年位金属やプラスチックを削る仕事をしてきた。5月末頃から貧血によると思われる37℃台の微熱が続いており, 7月8日から咳と粘膿性痰を見るようになり7月15日当院を受診した。7月15日夕方, 食後30分に本剤150mgを内服したが特記すべきことはなかった。7月16日朝・夕内服, やはり特記すべきことがなかった。7月17日6時30分に米飯, トマト, 卵焼き, みそ汁の朝食をとり7時に本剤を内服, すぐに出勤した。電車の中で8時30分頃手足の力が抜ける感じと軽い吐き気を覚えた。起立性脳貧血の症状を伴った。頭痛は無く眠気が強かった。会社に着いて1時間半位眠った。その間会社の医務室から主治医に連絡があり, 休薬を指示した。眠った後症状はかなり改善したが, 退社した方が良いとされ, 12時頃電車で帰宅した。自宅に戻って16時頃まで眠った。その後神経症状は消失した。便意が3回あったが, 発疹, ケイレン, 嘔吐, 意識障害などはなかった。なお, 7月13日から7月17日は月経期間であった。性格として神経質なところは全く無い。結局4回の内服で中止したが, 中止後全く正常に戻った。

臨床検査値に異常を示したものが2例あった。好酸

Table 2. Bacteriological effect of temafloxacin

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>H. influenzae</i>	5	4		1	
<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1		
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			
<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1		
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1			

Table 3. Clinical efficacy of temafloxacin

Diagnosis	Total	Clinical effect					Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	not evaluable	
Pneumonia	3		3				
Acute bronchitis	1					1	
Chronic bronchitis	9		8	1			
Bronchiectasis + infection	4	2	2				
	17	2	13	1		1	93.8

*excellent + good/total - not evaluable

球が本剤投与中に2%から10%(実数560)そして終了時に8%へと戻ったもの、同じく好酸球が3%から投与後に10%(実数630)と軽度上昇し、その後2%へと戻った例である。その他の副作用又は臨床検査値に異常を来したものは無かった(Table 4)。

症例14 64歳女性 気管支拡張症+感染(Fig. 1)

1986年7月28日から気管支拡張症として管理中で

あったが、1991年4月5日から痰の増量と膿性化を来し、次第に発熱し、血痰を伴って来院した。略痰より *S. pneumoniae* 2×10^8 , *P. aeruginosa* 5×10^8 が証明された。4月11日から本剤300mgを1日2回食後に経口投与した。Fig. 1に示すごとく、38.2℃あった熱は2日後には平熱化し、1日200mlあった膿性痰は2日後には50ml粘膿性に、5日後には5個の粘性痰へと急速に改

Table 4. Laboratory findings in patients before and after administration of temafloxacin

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR [60 min]	CRP	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)
1	B	376	5700	11.5	2	12.6		0.4	24	13	256	16	0.5
	A	380	5500	11.5	8	11.7		0.5	22	13	276	18	0.6
2	B	456	7100	14.9	2	24.2	70	0.5	14	7	230	13	0.6
	A	488	6800	15.3	1	24.9	65	0.1	16	9	236	15	0.6
3	B	463	5400	14.3	2	27.8	12	4.0	20	9	284	13	0.9
	A	447	4400	14.0	2	24.6	7	0.1	21	9	275	13	0.8
4	B	391	4600	12.1	2	19.4			14	9	94	16	0.6
	A	395	2900	12.1	2	20.7			15	10	91	17	0.6
5	B	399	5100	12.2	0	27.7	34	0.1	14	13	109	15	0.5
	A	392	5100	12.1	0	24.6	25	0.1	25	26	106	15	0.6
6	B	453	7300	14.2	2	19.0	31	0.1	141	135	291	10	0.5
	A	444	7100	13.7	4	19.5	22	0.1	87	101	287	11	0.5
7	B	481	10800	14.4	1	30.4	107	4.1	14	14	293	24	1.1
	A	477	7900	14.4	2	38.8	43	0.1	16	16	263	17	0.8
8	B	404	8800	12.3	2	15.0	16	0.1	15	17	225	13	0.5
	A	419	5500	12.5	4	15.9	8	0.1	15	17	215	17	0.6
9	B	431	8200	13.4	9	29.8	80	2.8	31	39	191	9	0.6
	A	410	8200	12.6	2	34.7	30	0.2	11	11	177	15	0.6
10	B	455	5200	13.5	8	26.5	9	0.1	21	15	161	9	0.7
	A	448	5800	13.4	9	26.1	9	0.1	14	7	152	10	0.7
11	B	437	5800	14.1	2	20.4	26	0.3	17	14	149	16	0.7
	A	408	5600	13.1	2	23.9	11	0.1	18	15	134	14	0.7
12	B	350	4700	10.5	1	18.5		2.0	27	29	159	16	0.5
	A	347	4500	10.2	0	18.9		0.1	30	35	160	17	0.4
13	B	502	5500	15.9	4	24.7	56	1.3	18	18	265	13	0.9
	A	490	9300	15.2	3	33.3	48	3.9	16	23	286	19	0.9
14	B	443	7200	13.3	4	28.5	61	0.1	20	14	424	18	0.6
	A	428	6500	12.9	4	26.6	48	0.1	25	20	388	16	0.6
15	B	407	7600	12.5	0	34.9	22	4.2	14	8	108	9	0.4
	A	399	4600	12.0	2	31.8	25	0.1	13	6	108	9	0.5
16	B	386	4400	12.9	2	14.1		3.4	22	19	239	19	0.8
	A	354	4700	11.9	0	18.2		0.4	25	21	225	12	0.7
17	B	486	6000	15.1	3	28.0		0.8	15	11	192	17	1.0
	A	530	6300	16.0	10	23.8		0.2	22	20	187	12	1.1

B: before A: after

善し、激しかった咳嗽も3日後には喀痰排出時の軽いものに改善した。また、呼吸困難は1日後に消失し、胸部ラ音も3日後には弱いものになった。治療前証明された*S. pneumoniae*は4日後には消失し、*P. aeruginosa*は4日後にはわずかに証明されるのみとなり、11日後には消失した。著効と判定し、10日間の投与で終了とした。副作用、臨床検査値の異常化は認められなかった。

この症例に見られるように、慢性下気道感染症に対する効果はかなり期待できる結果が得られた。本剤300mg×2の投与が6例あり、全例有効以上、150mg×3が3例でも全て有効、150mg×2で7例中6例が有効であることから、投与量において明確な事が言えるわけではないが、本剤の化学療法学会における新薬シンポジウム¹⁾の成績によると150mg×2、300mg×2の内科領域での臨床効果はそれぞれ81.9%、82.8%と報告されており²⁾、両者共に差がないと思われる。また副作用についての検討で150mg×2と300mg×2との間にそれぞれ2.2%、2.7%の出現率、臨床検査値異常変動の検討で1日投与量300mg、600mgでそれぞれ4.7%、

4.8%と報告されており³⁾、この点においても両者間に差がなく、これらの結果から1日投与量は300mgが適切であろうと思われる。

ニューキノロン剤の副作用の中で神経症状および過敏症状が特徴的であるが、我々の検討症例17例中1例が神経症状をきたしたものの、2458例の検討結果では13例(0.53%)と多くはなく、程度も軽度ないし中等度であったと報告されている⁴⁾。一方日光過敏症の出現についても注意深く、事後もできる限り観察したが、1例にも認められず、シンポジウムでの結果⁵⁾も発疹、じんま疹などがわずかに認められたのみで、日光過敏症の発生する危険性は低いものと思われる。

ニューキノロン剤はnorfloxacin以来次第に進歩しつつあり、抗菌力、スペクトル、体内動態、安全性すべての面で改良されてきている。安全性を含めた総合的臨床効果の上でもTable 5に示す如く開発順に良くなる傾向である。今後は特に安全性を中心に改良されるであろうと思われるが、本剤は安全性の高いニューキノロン剤と言える。

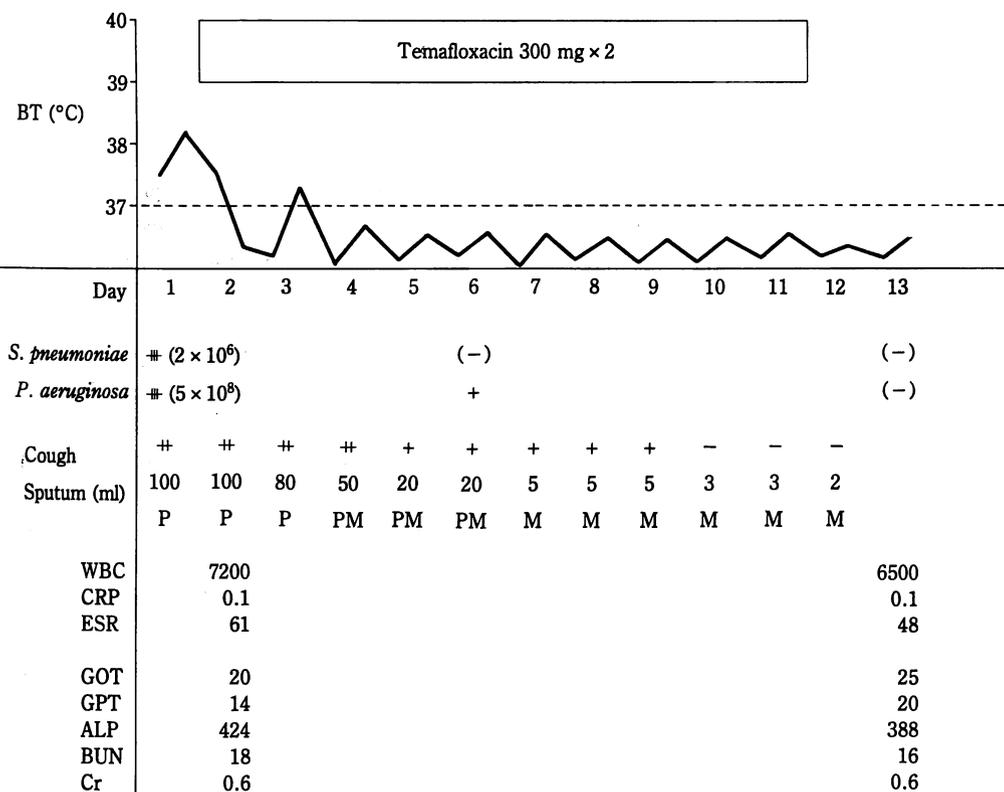


Fig. 1. Case No. 14 M.O. bronchiectasis + infection.

Table 5. Efficacy of new quinolones in respiratory tract infection

Durg	No. of cases	Efficacy rate (%)
Norfloxacin (Kyorin)	268	67.2
Ofloxacin (Daiichi)	509	76.8
Enoxacin (Dainihon)	473	72.1
Ciprofloxacin (Bayer)	717	73.8
Lomefloxacin (Hokuriku)	518	79.0
Tosufloxacin (Toyama)	591	80.0
Fleroxacin (Kyorin)	297	84.8
Sparfloxacin (Dainihon)	570	84.4
Levofloxacin (Daiichi)	388	84.9
Temafloxacin (Tanabe)	508	83.3

From New Drug Symposium

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, 1991Clinical studies on temafloxacin in the treatment
of respiratory tract infections

Izumi Hayashi, Masanori Sakurai, Masao Ichiki and Yasuhiko Ohashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170, Japan

A clinical investigation was carried out on temafloxacin (TMFX), a new quinolone.

Temafloxacin was administered to 17 patients with respiratory tract infections (3 with pneumonia, 1 with acute bronchitis, 9 with chronic bronchitis and 4 with bronchiectasis), at a daily dose of 300 mg (8 cases), 450 mg (3 cases) or 600 mg (6 cases) for 3~17 days.

Fourteen potential strains, 5 of *Haemophilus influenzae*, 3 of *Pseudomonas aeruginosa*, 2 of *Streptococcus pneumoniae*, 2 of *Klebsiella pneumoniae*, 1 of *Staphylococcus aureus* and 1 of *Acinetobacter calcoaceticus*, were isolated from sputum. Eleven strains (78.6%) were eradicated during the treatment with TMFX.

The clinical response of 16 cases to treatment with TMFX was excellent in 2 cases, good in 13 cases and fair in one case.

Somnolence, vertigo and nausea were observed in one patient, and low-grade eosinophilia was observed in two cases.