

呼吸器感染症におけるtemafloxacinの臨床的検討

美田誠二・松岡康夫・入交昭一郎

川崎市立川崎病院内科*

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤temafloxacinを急性扁桃炎7例, 急性気管支炎11例, 慢性気管支炎の急性増悪2例, 計20例に1回150mgまたは300mg, 1日2回, 7~14日間経口投与した。臨床効果判定は著効1例, 有効16例, やや有効3例であり, 有効以上の有効率は85%であった。本剤による副作用, 臨床検査値異常は認めなかった。

Key words : temafloxacin, 呼吸器感染症

Temafloxacin(TMFX)は近年, 米国アボット社で新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤であり, その化学構造式は, 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-メチルピペラジン基を有している。本剤は殺菌的に作用しグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌さらにマイコプラズマ, クラミジアなどに対し幅広い抗菌スペクトルを有している。また消化管からの吸収も良好で, 食事による影響は少なく, 血中半減期は約7時間, 連続投与による体内蓄積性は認められていないなど体内動態的に優れた特徴を有している。また中枢神経系の痙攣誘発性は極めて弱く, 既存のニューキノロン剤と比較し最も弱いとされている¹⁻³⁾。

我々はこのような基礎的評価をふまえて, 内科領域の呼吸器感染症における本剤の臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

対象は, 平成2年7月から平成3年2月までの間に川崎市立川崎病院内科に通院または新入院した患者で, 男性7例, 女性13例の計20例, 年齢は20歳から84歳にわたり, 平均42.4歳であった。呼吸器感染症の内訳は, 急性扁桃炎7例, 急性気管支炎11例, 慢性気管支炎の急性増悪2例であった。

TMFXは, 1回150mgまたは300mg, 1日2回経口投与し, 投与期間は7~14日間で, 総投与量は2.1~8.4gであった。

効果判定としては細菌学的には原因菌の消失をもって有効とし, 臨床的には発熱, 喀痰の量・性状などの臨床症状および胸部X線所見, 赤沈, CRP, 白血球数などの所見から, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階にて行った。なお, 本剤投与中に本剤による副作用としてアレルギー症状, 消化器症状, 中枢神経症状などの出現がないか否か検討

した。また, 本剤投与前後に末梢血, 肝機能, 腎機能などの臨床検査を施行し, 臨床検査値異常の有無をみた。MIC(minimal inhibitory concentration 最小発育阻止濃度)は, 日本化学療法学会MIC測定標準法(寒天平板希釈法)により測定した⁴⁾。

症例の一覧表をTable 1およびTable 2に示した。症例1から7までは急性扁桃炎例で, 原因菌は症例6の *Acinetobacter calcoaceticus* を除き不明であった。症例1は, 検査所見は改善したが, 微熱, 咽頭痛, 咳嗽が持続し臨床的にはやや有効と判定した。症例2, 3は, 臨床的に有効, 症例4は著効例, 症例5は有効例であった。症例6は本剤投与により *A. calcoaceticus* は除菌され臨床的にも有効であった。同様に症例7は有効例であった。症例8から18までは急性気管支炎例で, 原因菌は症例9, 14で喀痰培養にて *Haemophilus influenzae* を認めた以外は不明であった。症例8は基礎疾患として甲状腺機能低下症を有し, 咳嗽が持続し臨床的にはやや有効と判定した。症例9は, 本剤投与により *H. influenzae* は除菌され臨床的にも有効例であった。症例10, 11は臨床的に有効, 症例12は咳嗽が持続しやや有効であった。症例13から18までは1回300mgを1日2回投与例であるが, 症例13は臨床的に有効, 症例14は本剤投与後 *H. influenzae* は除菌され臨床的にも有効であった。症例15は有効, 症例16は気管支喘息を基礎疾患に持っていたが臨床的に有効, 同様に症例17, 18も有効であった。症例19, 20は慢性気管支炎の急性増悪例である。症例19は原因菌不明で臨床的には有効であった。症例20は合併症に脳梗塞を有しており, 喀痰培養で *Staphylococcus aureus* を検出した。本剤の *S. aureus* に対するMICは 10^6 /mlの inoculum sizeで $6.25 \mu\text{g/ml}$ と中等度感受性菌であった。本剤投与後も菌は消失しなかったが, 解熱, 膿性痰の消失, 白血球

増多の改善を認め、臨床的には有効であった。

以上をまとめると、臨床効果の判定上、急性扁桃炎7例では著効1例、有効5例、やや有効1例であった。急性気管支炎11例では有効9例、やや有効2例、また慢性気管支炎の急性増悪2例ではいずれも有効であり、計20例中有効以上の有効例は17例で、有効率は

85%であった。また原因菌が判明した4例中*H. influenzae*の2例、*A. calcoaceticus*の1例の計3例で除菌を認め、*S. aureus*の1例では消失せず、原因菌の消失率は75%であった。

本剤投与による副作用はなく、また臨床検査値は全例について本剤投与前後に末梢血、肝機能、腎機能、

Table 1. Summary of cases treated with temafloxacin

Case no.	Age (y) Sex	Infection	Underlying disease	Administration			Isolates	Effect		Efficacy	Side effects
				dose (mg × times)	duration (day)	total dose (g)		bacteriological	clinical		
1	41 F	tonsillitis		150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	fair	fair	—
2	40 M	tonsillitis		150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	good	good	—
3	56 F	tonsillitis		150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	good	good	—
4	31 M	tonsillitis		150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	excellent	excellent	—
5	20 F	tonsillitis		150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	good	good	—
6	28 F	tonsillitis		300 × 2	7	4.2	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	eradicated	good	good	—
7	22 F	tonsillitis		300 × 2	7	4.2	normal flora	unknown	good	good	—
8	68 F	acute bronchitis	hypothyroidism	150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	fair	fair	—
9	34 M	acute bronchitis		150 × 2	14	4.2	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	good	—
10	65 F	acute bronchitis		150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	good	good	—
11	36 M	acute bronchitis		150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	good	good	—
12	35 M	acute bronchitis		150 × 2	7	2.1	normal flora	unknown	fair	fair	—
13	42 F	acute bronchitis		300 × 2	7	4.2	normal flora	unknown	good	good	—
14	32 F	acute bronchitis		300 × 2	7	4.2	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	good	—
15	48 M	acute bronchitis		300 × 2	7	4.2	normal flora	unknown	good	good	—
16	26 F	acute bronchitis	bronchial asthma	300 × 2	7	4.2	normal flora	unknown	good	good	—
17	29 F	acute bronchitis		300 × 2	7	4.2	normal flora	unknown	good	good	—
18	42 F	acute bronchitis		300 × 2	7	4.2	normal flora	unknown	good	good	—
19	84 F	acute exacerbation of chronic bronchitis		300 × 2	7	4.2	normal flora	unknown	good	good	—
20	68 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	cerebral infarction	300 × 2	14	8.4	<i>S. aureus</i>	unchanged	good	good	—

検尿所見について検討したが、本剤によると思われる異常値出現はいずれの例においても認めなかった。

今回、我々は本剤を20例の呼吸器感染症に対して使用し、臨床効果、副作用などにつき検討した。その結果、臨床効果は急性扁桃炎7例では著効1例、有効5例、やや有効1例、急性気管支炎11例では有効9例、やや有効2例、また慢性気管支炎の急性増悪2例では2例とも有効で、計20例中有効以上の有効例は17例、

有効率は85%と高率であった。原因菌の消失に関しては、*H. influenzae*, *A. calcoaceticus*は本剤投与により消失した。*A. calcoaceticus*については、通常immuno-compromised hostにおける日和見感染の原因菌とされることが多いが、今回は、急性扁桃炎の28歳女性の扁桃腺の培養で本菌を多数検出し、希れではあるが原因菌と成り得るものと考え、原因菌と推定した。

一方、*S. aureus*は除菌し得なかったが、この症例は

Table 2. Laboratory data

Case no.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts ($\times 10^4$ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	s-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Urinalysis			
												Prot.	Glu.	RBC (/HPF)	WBC (/HPF)
1 b	405	12.5	37.1	40.0	6400	2	24	26	164	0.5	10.6	-	-	-	-
a	412	12.8	37.5	36.4	5700	1	24	25	170	0.5	9.8	-	-	-	0~1
2 b	503	16.2	43.2	35.6	9800	2	31	17	219	0.8	16.0	-	-	-	-
a	481	15.4	46.1	34.5	9500	0	28	19	221	0.7	15.9	-	-	-	-
3 b	439	13.9	40.7	23.5	5900	1	18	13	163	0.6	16.0	-	-	1~2	5~10
a	429	13.6	39.8	25.2	6300	2	21	16	172	0.4	17.1	-	-	0~2	2~3
4 b	562	17.1	49.6	28.2	12800	1	21	19	113	0.9	12.9	±	-	-	-
a	542	16.5	48.1	35.2	7200	0	21	27	122	0.9	13.0	-	-	-	-
5 b	445	14.1	41.5	26.2	8000	2	10	7	107	0.6	6.2	±	-	-	1~2
a	436	14.0	40.7	31.7	6200	1	12	8	110	0.6	7.3	-	-	-	1~2
6 b	409	11.5	34.9	15.9	5200	0	18	20	162	0.7	11.8	±	-	0~1	1~2
a	412	11.8	35.1	16.8	4900	0	19	21	166	0.8	12.6	-	-	0~1	4~5
7 b	480	14.7	43.4	25.3	7100	3	14	9	125	0.7	10.3	-	-	1~2	5~10
a	478	14.8	43.4	27.8	5600	2	13	10	122	0.7	11.3	-	-	1~2	3~6
8 b	432	14.7	43.5	27.3	7200	4	24	13	146	0.7	13.9	±	-	1~3	2~5
a	431	15.0	43.9	28.7	6200	1	25	10	183	0.7	14.8	-	-	0~1	2~3
9 b	504	15.9	47.3	43.4	7500	3	36	19	226	0.7	9.7	-	-	-	-
a	514	16.1	47.9	37.9	7200	2	34	12	251	0.7	12.3	-	-	-	-
10 b	444	13.6	41.0	49.3	6800	15	11	115	115	0.6	19.8	-	-	1~3	2~3
a	444	13.6	40.9	43.6	6000	3	18	18	108	0.7	18.9	-	-	1~2	4~5
11 b	460	15.6	47.6	35.3	6600	1	19	11	182	0.8	17.1	-	-	-	-
a	465	15.8	48.1	33.8	5400	0	15	12	176	0.8	16.8	-	-	-	-
12 b	511	16.6	49.6	30.1	9100	3	33	35	226	1.0	13.2	-	-	-	-
a	520	16.8	49.6	33.5	6500	2	29	31	213	1.0	14.8	-	-	-	-
13 b	410	12.4	35.8	26.5	7200	2	18	18	88	0.7	13.4	±	-	0~1	2~4
a	432	12.5	37.2	22.7	4500	2	14	8	82	0.7	14.8	-	-	-	0~1
14 b	418	13.5	40.5	30.0	12300	0	11	11	131	0.5	7.9	-	-	0~1	1~2
a	416	13.1	39.9	38.1	6700	5	15	12	125	0.5	6.8	-	-	2~3	1~2
15 b	452	15.6	45.8	21.7	14700	1	33	21	180	0.7	10.1	-	-	0~1	2~4
a	434	15.0	43.7	35.8	10200	1	31	20	174	0.7	11.5	-	-	-	1~3
16 b	475	13.9	40.8	34.6	6900	4	13	7	158	0.7	16.3	+	-	0~1	0~1
a	456	13.2	40.3	36.4	5500	3	13	9	134	0.7	14.9	+	-	0~2	1~3
17 b	463	14.3	41.9	31.6	8100	3	16	13	178	0.6	8.5	-	-	-	-
a	459	14.2	42.0	39.4	7600	1	18	19	161	0.6	9.4	-	-	-	-
18 b	393	13.2	38.3	25.0	8400	0	17	16	132	0.6	9.8	-	-	-	1~2
a	412	13.8	39.7	28.9	6400	1	19	17	155	0.7	9.2	-	-	-	1~2
19 b	271	8.6	25.5	19.2	4800	3	17	9	192	0.9	24.7	-	-	0~1	2~3
a	290	9.4	27.7	24.8	5200	2	21	12	194	0.9	26.3	-	-	0~1	3~5
20 b	435	14.1	42.4	40.2	17700	4	25	24	147	0.6	21.0	-	-	1~4	2~5
a	412	13.7	41.0	35.6	8900	3	27	23	189	0.7	21.9	-	-	1~2	4~5

b: before a: after

慢性気管支炎の急性増悪例でしかも脳梗塞を合併症に有する、いわゆる immunocompromised host であるにもかかわらず臨床的には有効と判定し得た点を考慮すると本剤は有用であると考えられた。

本剤投与によると思われる副作用はなく、かつ本剤投与前後における臨床検査値で本剤によると思われる異常値出現も認めず、安全な薬剤と考えられた。

以上より、TMFXは今後呼吸器感染症に充分期待できる新しい抗菌剤であると思われた。

文 献

- 1) Chin N X, Figueredo V M, Novelli A and Neu H C: *In vitro* activity of Temafloxacin, a new difluoro quinolone antimicrobial agent. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 58~63, 1988
- 2) Hardy D J, Swanson R N, Hensey D M, Ramer N R, Bower R R, Hanson C W, Chu T W and Fernandes P B: Comparative antibacterial activities of Temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31 (11): 1768~1774, 1987
- 3) 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, 1992
- 4) 日本科学療法学会MIC小委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法(改訂)。*Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

Clinical study on temafloxacin in the treatment of respiratory tract infection

Seiji Mita, Yasuo Matsuoka and Shoichiro Irimajiri

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

12-1 Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki-city, Kanagawa 210, Japan

A new fluoroquinolone antimicrobial agent, temafloxacin (TMFX), was orally administered at a daily dose of 300~600 mg for 7~14 days, to 20 patients; 7 with acute tonsillitis, 11 with acute bronchitis and 2 with acute exacerbation of chronic bronchitis. The clinical response to TMFX was excellent in one case, good in 16 cases and fair in 3 cases. The total efficacy rate was 85%. No significant adverse reactions were observed in any of the patients receiving this therapy.