

【症例報告】

Pazufloxacin が奏効したレジオネラ肺炎の1症例

板橋 繁

みやぎ県南中核病院呼吸器科*

(平成17年6月14日受付・平成17年9月29日受理)

レジオネラ肺炎は進行が急速なため、早期に適切な抗菌薬の選択が必要である。今回、レジオネラ肺炎患者に対して、注射用ニューキノロン系薬のメシル酸パズフロキサシン (PZFX) を1回500 mg, 1日2回, 7日間単独投与して奏効した例を経験した。喀痰培養で *Legionella pneumophila* group 1 が検出され, PZFX の MIC は 0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好であった。レジオネラ肺炎は時に重症化するため, その第一選択薬は注射薬であり, わが国においてレジオネラ菌への適応を取得している抗菌薬は, 注射薬では PZFX とミノサイクリンのみである。PZFX はレジオネラ属に対する抗菌力も良好で, 喀痰や肺組織への移行も優れているため, レジオネラ肺炎の治療に有用である。

Key words: pazufloxacin, *Legionella pneumophila*, MIC, quinolone, pneumonia

レジオネラ肺炎は環境中の *Legionella* 属の細菌を主としてエアロゾルの形で吸入することによって発症する感染症であり, 市中肺炎のなかの頻度としては世界的には3~10%とされている¹⁾。従来より本疾患はその診断が難しく, かつ症状の進行が急激で, 適切な抗菌薬が選択されないと高率に死亡する重篤な疾患である。治療薬としてはマクロライド系薬, テトラサイクリン, リファンピシン, ニューキノロン系薬が推奨されている。

今回, 温泉旅行を契機に本症を発症し, 注射用ニューキノロン系薬であるメシル酸パズフロキサシン (PZFX) により治療せしめた症例を経験した。先行の注射用ニューキノロン系薬である塩酸シプロフロキサシン (CPF) に比べて PZFX によるレジオネラ肺炎の治療例の報告はまだ少ないので, ここに呈示する。

I. 症 例

症例は67歳男性, 特筆すべき既往歴なし。喫煙歴なし。

12月2日より38 度の発熱と湿性咳嗽あり, 4日に近医受診, 感冒として解熱薬を処方(この時, 抗菌薬は処方されなかった)されるも効なく, 38 度前後の発熱と湿性咳嗽が続き, 呼吸困難感も伴ってきたため, 6日に同院外来を再診し, 当院紹介となった。

来院時, 意識清明, 血圧142/90 mmHg, 脈拍98回/分, 整, 呼吸数20回/分, 体温39.2 度で, 呼吸困難感と全身倦怠感の訴えがあった。眼瞼結膜に黄疸・貧血なし, 口唇チアノーゼなし, 頸部リンパ節触知せず, 心雑音なし, 両下肺野に rhonchi を聴取した。腹部所見に異常なし, 発疹なし, 神経学的異常所見なし。白血球数10,000/ μL , CRP 20.85 mg/dL, 胸部X線写真で右上肺野に浸潤影 (Fig. 1) を認めた。以上の所見と経過・臨床症状より, 市

中肺炎と診断した。入院時諸検査を Table 1 に示す。喀痰は Miller & Jones 分類の M2 のものしか採取できず, グラム染色で菌は認められなかった。そこで市中肺炎の empiric therapy としてピペラシリン (PIPC) 4 g/day を開始した²⁾。

しかし翌日には呼吸困難感が増強して経口摂取ができなくなり, 体温は40 度に上昇し, 呼吸数30回/分と頻呼吸の状態となった。血液ガス分析でも room air で, 動脈血酸素分圧は62.0 Torr に低下した。そこで改めて病歴を聴取し直したところ, 11月28日(発症4日前)に温泉に一泊旅行をしていることが判明した。尿中抗原を検索 (Binax NOW) したところ, レジオネラ抗原が陽性であった。そこで抗菌薬を PIPC から変更し, PZFX 500 mg を1時間で1日2回の点滴静注を開始した。PZFX 投与3日後には解熱し, 呼吸困難・咳嗽・全身倦怠感の改善が認められ, 動脈血酸素分圧も96 Torr (room air) と正常化し, 炎症反応も改善傾向を示した。経過を Fig. 2 に示す。PZFX は投与7日間で終了した。胸部X線写真上の陰影は残存するものの改善傾向を示し (Fig. 3), 全経過10日間で退院となった。胸部X線写真上の陰影は後に完全に消失した (Fig. 4)。

WYO 培地による培養では *Legionella pneumophila* group 1 が検出され, 尿中抗原の結果と一致するものであった。

猿渡らの方法³⁾に従い, B-SYE 培地にて測定した本菌に対する PZFX を含む抗菌薬の MIC を Table 2 に示す。PZFX の MIC は 0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好な感受性を示した。

II. 考 察

L. pneumophila を代表とする *Legionella* 属の細菌に

*宮城県柴田郡大河原町字西 38 1

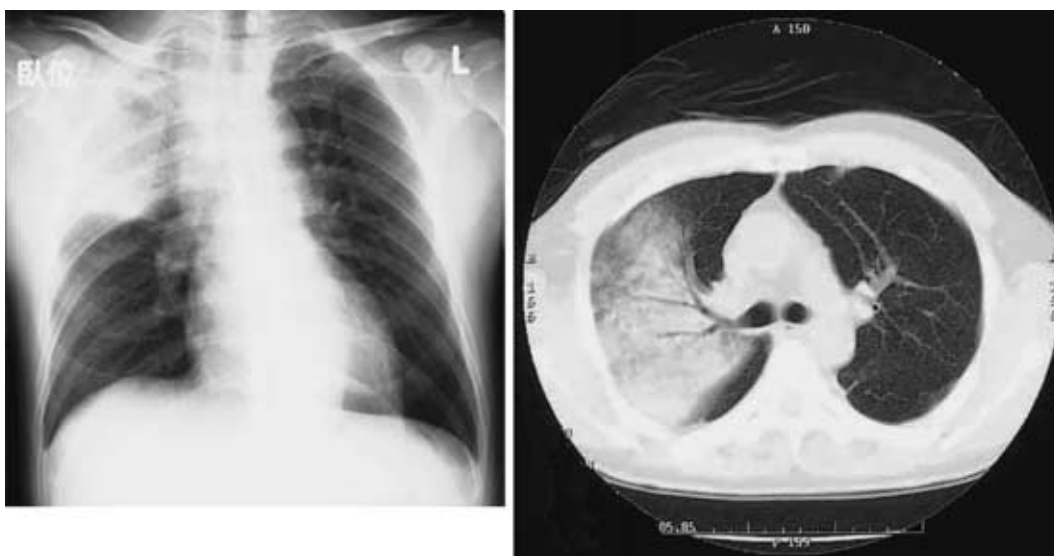


Fig. 1. Chest X-ray and CT scan on December 6. Chest X-ray and CT scan on admission showing a massive pneumonia shadow with air bronchogram in right upper lobe.

Table 1. Laboratory findings

| | | | |
|-------------------------|--------------------|---------------------------------------|-----------|
| WBC (/ μ L) | 10,000 | TP (g/dL) | 6.25 |
| Neutrophils | 85.4 % | ALB (g/dL) | 3.72 |
| RBC (/mm ³) | 417×10^4 | Na (mEq/L) | 138 |
| Hb (g/dL) | 12.9 | K (mEq/L) | 3.8 |
| PLT (/mm ³) | 17.3×10^4 | Cl (mEq/L) | 99 |
| CRP (mg/dL) | 20.85 | ABGs (room air) | |
| T-Bil (mg/dL) | 0.95 | pH | 7.461 |
| AST (IU/L) | 94 | PCO ₂ | 34.5 Torr |
| ALT (IU/L) | 106 | PO ₂ | 84.3 Torr |
| LDH (IU/L) | 284 | HCO ₃ ⁻ | 24.2 mM/L |
| ALP (IU/L) | 370 | Bacterial culture | |
| -GTP (IU/L) | 87 | <i>Legionella pneumophila</i> group 1 | |
| | | (WYO medium) | |
| | | No growth | |
| | | (usual medium) | |

よる感染症であるレジオネラ症はレジオネラ肺炎とポンティアック熱とに分類される。後者は生命予後良好な比較的軽症な疾患であるが、レジオネラ肺炎は急激な経過をとり、適切な抗菌薬治療がなされなければ60~70%の、有効な抗菌薬が投与されても10~20%の致死率がある¹⁾。従来、本疾患の診断は困難とされていたが、今日では尿中抗原によってその診断を迅速に下すことができるようになった。しかしながら尿中のレジオネラ抗原の検査はルーチンの検査とはいえず、病歴等により本疾患の可能性を思いつくか否かが診断・治療、あるいは救命の大きな分岐点となる。

今回の症例においても病歴を再聴取することにより温泉旅行の既往を聞き出し、尿中レジオネラ抗原検査に

よって診断にいたった。入院2日目の白血球数やCRP値は初日より悪化しているわけではないが(Fig. 2)、臨床検査値や画像所見が悪化する前にレジオネラ肺炎の診断がなされ、かつそれに対してPZFXが奏効したことが、本症例の治療が比較的短期間(PZFX投与日数7日、全入院日数10日)で終了した大きな理由の一つであろう。

本菌は自然界・人工環境に広く分布しており、特に温泉や24時間風呂(循環式風呂)の利用が本症のリスクではあるが、患者はこれらのことと肺炎を結びつけて考えていることはなく、通常の間診では明らかにされることは少ない。医療者側から積極的・具体的にこれらの要因を聴き出す必要がある。

本菌はグラム染色による発見は困難であり、培地も特

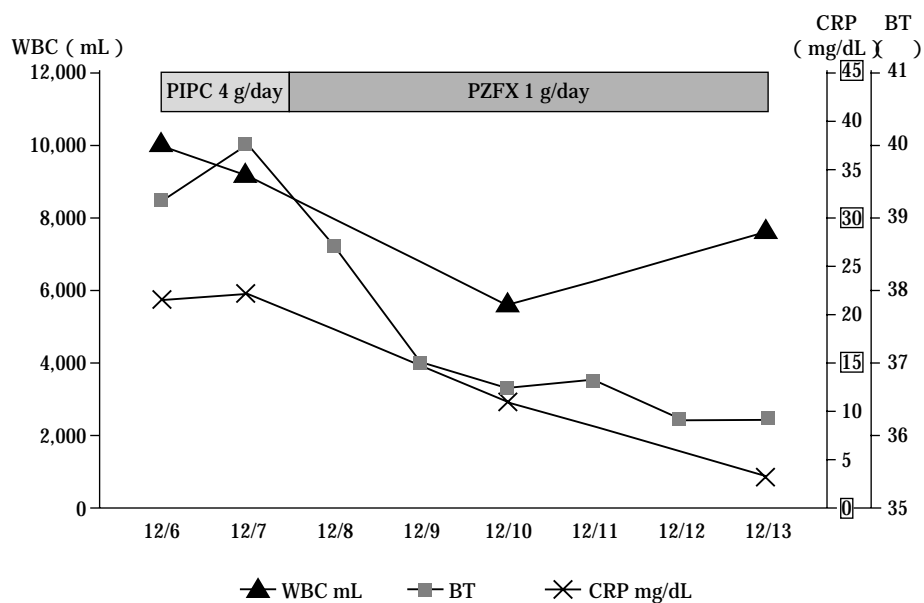


Fig. 2. Clinical course.



Fig. 3. Chest X-ray on December 13. Chest X-ray on Day 8, when PZFX therapy was completed, showing improvement of the pneumonia shadow.



Fig. 4. Chest X-ray on December 27. The pneumonia shadow had completely resolved two weeks after the completion of PZFX therapy.

Table 2. Antibacterial activity of pazufloxacin and other antibiotics against the clinical isolate

| Organism | Drug | MIC ($\mu\text{g/mL}$) |
|-------------------------------|------|--------------------------|
| <i>Legionella pneumophila</i> | CAM | 0.06 |
| | EM | 0.12 |
| | PZFX | 0.015 |
| | TFLX | 0.008 |

殊なものが必要で、かつ成長速度も遅い。今回使用した尿中抗原検査キットは尿中の *L. pneumophila* group 1 の抗原をイムノクロマトグラフィーにより特異的に検出するものである。その感度は *Legionella* 属全体に対して 80% 以上とされ、特に group 1 に対しては 95% 以上の感度を有す⁴⁾。こうした迅速診断のキットを有効に活用することにより、本症を経験する頻度は今後増加するものと思われる。欧米においてはレジオネラ菌は市中肺炎の主要な起炎菌の一つとしてあげられており⁵⁾、わが国でも市中肺炎の約 4% が本菌によるという報告⁴⁾もある。

本症の治療薬は従来、マクロライド系薬、テトラサイクリン、リファンピシンとされていたが、近年ここにニューキノロン系薬が加わった。本症は時に重症化するので、経口摂取が不可能な事態も考えられ、注射薬のないリファンピシンは使いにくい。注射用ニューキノロン系薬である PZFX は、高い血中濃度が得られ、喀痰や肺組織への移行も優れている。PZFX の最高血中濃度は、500 mg 30 分点滴静注で、11.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり⁶⁾、喀痰への移行は 2.49 ~ 6.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^{7,8)}、肺組織への移行は 3.49 ~ 12.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁹⁾と良好である。これに対し、テトラサイクリン系の塩酸ミノサイクリンの最高血中濃度は 200 mg 投与時で 4.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり¹⁰⁾、喀痰・肺の濃度もおのおの 0.53 ~ 5.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.85 ~ 6.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹¹⁾といずれも PZFX より低い値を示している。また、*Legionella* 属は細胞内で増殖するが¹⁾、PZFX は好中球・組織培養細胞への移行も良好なことから¹²⁾、*Legionella* 属に対して優れた効果が期待できる。満山らの報告¹³⁾によると、PZFX の *Legionella* 属に対する MIC₉₀ は 0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。マクロライド系薬のエリスロマイシンも組織内移行は良好であるが静菌的であり、*Legionella* 属に対する MIC₉₀ は 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と PZFX より高い値を示している¹⁴⁾。

本菌の尿中抗原の検査が保険診療の対象として承認され、今後は本疾患と診断される症例は増えてくるものと思われる。したがって注射薬で本症に対して承認された PZFX は、*Legionella* 肺炎に対する新たな治療手段として今後の活用が期待できる。

文 献

- 1) 斎藤 厚：レジオネラ症。感染症の診断・治療ガイドライン(日本医師会感染症危機管理対策室・厚生省保健医療局結核感染症課 監修), p. 178 ~ 181, 日本医師会, 東京, 1999
- 2) 板橋 繁, 渡辺 彰, 賀来満夫, 他：市中肺炎に対する piperacillin の有効性と安全性。日化療会誌 53: 259 ~ 267, 2005
- 3) 猿渡克比孔, 伊藤直美, 長沢正夫, 他：Legionella に対する新しい薬剤感受性用培地 (B-SYE 寒天培地) について。Chemotherapy 32: 718 ~ 723, 1984
- 4) 斎藤 厚：レジオネラ肺炎の診断と治療 新たに保険適用となったレジオネラ尿中抗原検査 (Biotest 社) を含めて。化学療法の領域 19: 1645 ~ 1652, 2003
- 5) Fiellids B S, Benson R F, Besser R E: Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. Clinical Microbiology Reviews 15: 506 ~ 526, 2002
- 6) 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 他：Pazufloxacin 注射薬の臨床第 I 相試験。日化療会誌 47(Suppl 1) 141 ~ 175, 1999
- 7) 島田 馨, 岡 慎一, 佐野靖之, 他：呼吸器感染症に対する Pazufloxacin 注射薬の第 II 相試験。日化療会誌 47(Suppl 1) 176 ~ 195, 1999
- 8) 谷村 弘, 村上浩一, 内山和久, 他：Pazufloxacin 注射薬の外科感染症における臨床効果および体液・組織移行性の検討。日化療会誌 47(Suppl 1) 227 ~ 241, 1999
- 9) 谷村 弘, 内山和久, 遠藤重厚, 他：外科領域感染症における Pazufloxacin 注射薬の臨床効果および体内動態。日化療会誌 48: 353 ~ 374, 2000
- 10) 点滴静注用ミノマイシン添付文書
- 11) 渡辺 彰, 安西吉行, 新妻一直, 他：塩酸ミノサイクリン注の肺組織、喀痰中および血清中移行に関する研究。日化療会誌 46(Suppl A) 174, 1998
- 12) 三上秀忠, 恒田礼子, 堀富美子, 他：Pazufloxacin のヒト細胞内移行性と細胞内感染菌に対する殺菌効果。日化療会誌 43(Suppl 2) 120 ~ 125, 1995
- 13) 満山順一, 高畑正裕, 山城芳子, 他：Pazufloxacin 注射薬の細菌学的検討。日化療会誌 47(Suppl 1) 37 ~ 64, 1999
- 14) 山口恵三, 宮崎修一, 岡本博樹：Telithromycin の *in vitro* 抗菌活性および *in vivo* 感染防御効果 臨牀分離株に対する *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 感染防御効果。日化療会誌 51(Suppl 1) 55 ~ 65, 2003

Pazufloxacin mesilate therapy of Legionella pneumonia case report

Shigeru Itabashi

Department of Respiratory Medicine, South Miyagi Medical Center,
38-1 Aza Nishi, Ohgawara, Shibata-gun, Miyagi, Japan

Clinicians need to select an appropriate antibacterial agent as soon as possible to stop the rapid progression of Legionella pneumonia. We report the case of a Legionella pneumonia patient who respond well to treatment with pazufloxacin (PZFX) mesilate, a new quinolone antibacterial agent. We treated the patient with PZFX mesilate by intravenous injection twice a day (500 mg/dose) for seven days. Sputum specimens were cultured, and *Legionella pneumophila* group 1 was detected later. The MIC of PZFX was maintained at 0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$, which is enough to treat *Legionella* infection. Because Legionella pneumonia can occasionally become exacerbated, the most effective antibacterial injection should be selected as the drug of first choice. The only antibacterial injections approved in Japan for the treatment of *Legionella* infection are PZFX and minocycline. We conclude that PZFX, which is effective against *Legionella* species and has been designed to be transferred to the sputum and lung tissues, is useful and effective in treating Legionella pneumonia.