

【市販後調査】

慢性閉塞性肺疾患症例の急性増悪に対するニューキノロン系抗菌薬と
 β -ラクタム系抗菌薬の有用性東山 康仁¹⁾・渡辺 彰²⁾・青木 信樹³⁾・二木 芳人⁴⁾・河野 茂⁵⁾¹⁾ 北松中央病院呼吸器科*²⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門³⁾ 信楽園病院呼吸器内科⁴⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座⁵⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座（第二内科）

（平成 19 年 10 月 4 日受付・平成 19 年 11 月 29 日受理）

NICE Study の結果, 本邦における COPD の患者数は約 530 万人であり, 欧米と同様に罹患率が高いことが明らかになったが, その多くは潜在患者であり, 実際に COPD と診断されている患者数は 20 万人程度である。

今回, われわれは, 使用実態下において, すでに COPD と診断されている患者のうち, 外来治療が可能な急性増悪患者を対象に, 本邦のガイドラインで推奨されている経口ニューキノロン系抗菌薬 (levofloxacin : LVFX) と経口 β -ラクタム系抗菌薬の有用性を比較検討した。

臨床効果解析例 249 例の有効率は LVFX 投与群で 81.2% (155/191), β -ラクタム系抗菌薬投与群 48.3% (28/58) であり, 両群間に有意差が認められた。各臨床症状の改善率を比較した結果, LVFX 投与群の喀痰量, 喀痰色調, 咳嗽の改善率は β -ラクタム系抗菌薬投与群に比べ有意に高く, QOL 改善効果においても, LVFX 投与群は有意に高い改善効果を示した。また, 急性増悪の症状が改善しないため再受診した患者の割合は, LVFX 投与群 10.5% (20/191), β -ラクタム系抗菌薬投与群 22.4% (13/58) であり, LVFX 投与群の再診率は有意に低かった。

原因菌は 40.0% (32/80) で検出され, 主な原因菌は *Streptococcus pneumoniae* (8.8%), *Haemophilus influenzae* (10.0%), *Moraxella catarrhalis* (15.0%) であった。*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* の陽性率はおおの 1.1% (1/95), 0% (0/95), インフルエンザウイルス, アデノウイルス, RS ウイルスの陽性率はおおの 9.0% (8/89), 1.2% (1/83), 1.2% (1/83) であった。

副作用発現率は LVFX 投与群で 2.4% (7/296), β -ラクタム系抗菌薬投与群 4.5% (4/88) であり, 各投与群とも重篤な副作用は認められなかった。また, 約半数が 75 歳以上の後期高齢者であったが, 各投与群とも高齢者で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

以上より, 本調査は使用実態下で行ったため, 無作為比較試験ではないものの, 本調査で対象とした COPD の急性増悪患者に対しては, 強い抗菌力と良好な喀痰内移行性を有する LVFX を優先して選択すべきと考えられた。

Key words: COPD, levofloxacin, β -lactam, efficacy, safety

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 以下 COPD) の患者数は喫煙習慣の増加や人口の高齢化等に伴い, 今後さらに増加が予測されており, 2020 年には世界における死亡原因の第 3 位になるといわれている¹⁾。現在, 本邦において病院を受診している COPD の患者数は 20 万人程度であるが, 2001 年に実施された疫学調査 (NICE Study) の結果²⁾から, 40 歳以上の 8.5%, 約 530 万人が COPD に罹患していることが明らかとなり, 本邦においても欧米と同様に

COPD の罹患率が高いことが報告されている。

COPD は急性増悪を繰り返すことにより, 病態が進行し, 予後を悪化させるため, 安定期に適切な管理を行い急性増悪を回避するとともに, 急性増悪時には適切な治療により症状を早期に改善させることが重要である。急性増悪の主な原因は, 細菌^{3~8)}やウイルス^{9~13)}による気道感染と考えられており, 海外の報告では, 喀痰量の増加や膿性度の悪化, 発熱を認めた場合に, 抗菌薬治療の有用性が報告されている^{14~16)}。一方, 本

*長崎県北松浦郡江迎町赤坂免 299

Table 1. Assessment schedule

Parameters		Acute exacerbation phase					Re-treatment	
		At initiation of study treatment	Day 2	...	Day 7	...	Day 14	Stable phase
Patient characteristics		●						
Symptoms/ clinical signs	Body temperature	●	○	○	○	○	○	●
	Sputum volume	●	○	○	○	○	○	●
	Sputum color	●	○	○	○	○	○	●
	Cough	●	○	○	○	○	○	●
QOL		○	○	○	○	○	○	○
Bacteriological examination		▲						▲
<i>Mycoplasma/Chlamydia</i> antibody titer		▲					▲	
Viral antigen tests		▲						
Clinical laboratory tests		▲					▲	▲
Adverse events		← Typically, on a daily basis →						

● : Assessment by the investigator ○ : Assessment by the patient ▲ : Done whenever possible
 □ : Assessed and recorded in the "Treatment Diary" by the patient once daily

邦では慢性肺疾患の感染性増悪として数多くの臨床研究が行われてきたが、GOLD¹⁷⁾で定義された COPD の急性増悪を対象とした臨床研究は行われていない。

今回、われわれは、使用実態下において外来治療が可能な COPD の急性増悪患者を対象に本邦のガイドライン¹⁸⁾で推奨されている経口抗菌薬であるニューキノロン系抗菌薬と β -ラクタム系抗菌薬の有用性を比較検討したので報告する。

なお、本調査は「医薬品の市販後調査の基準に関する省令 (GPMS)」(平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号) を遵守し、特別調査として実施した。

I. 対象と方法

1. 対象患者

2003 年 11 月から 2005 年 9 月の期間に全国 139 施設を受診し COPD の急性増悪と診断された患者のうち、次の選択基準をすべて満たす患者を対象とした。選択基準は、①安定期の 1 秒率 (FEV_{1.0}/FVC) が 70% 未満のもの、②喀痰量の増加および膿性度の悪化を認めたもの、③ 37.0°C 以上の発熱または CRP の増加 (0.7 mg/dL 以上あるいは施設の上限值を超えるもの) を認めたもの、④外来にて治療が可能なもの (ただし、経口抗菌薬にて治療が可能な場合は入院患者を対象とすることも可能)、⑤経口または注射によるステロイド剤の追加治療を必要としないもの、⑥ 16 歳以上のものとした。

また、①調査抗菌薬の成分およびその同系統の薬剤に過敏症の既往のある患者、②妊娠または妊娠している可能性のある患者、③高度の腎機能障害のある患者、④てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある患者、⑤その他、調査担当医師が本調査の対象として不適当と判断した患者、以上のいずれかに該当する症例は除外症例とした。

2. 調査抗菌薬の選択、投与方法および投与期間

調査薬剤は経口ニューキノロン系抗菌薬と経口 β -ラクタム系抗菌薬 (主に第三世代セフェム系抗菌薬およびペニシリン系抗菌薬) とした。経口ニューキノロン系抗菌薬については levofloxacin を用いた。調査薬剤の選択および経口 β -ラクタム系抗菌薬の抗菌薬選択は調査担当医師に一任した。また、投与方法、投与期間は levofloxacin、経口 β -ラクタム系抗菌薬とも承認されている用法・用量にて、原則として 7 日間投与とした。

3. 調査項目および調査時期

調査項目および調査時期は Table 1 に示した内容で実施した。臨床症状は調査抗菌薬投与開始時と再診時に体温、咳嗽、喀痰量、喀痰色調を観察した。なお、再発は、調査抗菌薬投与開始時の急性増悪の症状は改善または消失したが、再度、喀痰量の増加および膿性度の悪化を認めた場合とした。治療日誌には、体温、咳嗽、喀痰量、QOL について、抗菌薬投与開始時から 14 日間毎日記入した。なお、QOL については、VAS (Visual analogue scale) で評価した。

臨床検査は、調査抗菌薬投与開始時と再診時に、白血球数、白血球分画 (好中球、桿状核球、分葉核球)、CRP、呼吸機能 (1 秒率、1 秒量、%1 秒量)、動脈血液ガス (PaO₂, PaCO₂, SpO₂) を測定した。

細菌学的検査は調査抗菌薬投与開始時と再発時に次のとおり実施した。実施施設にて採取した喀痰を採取容器に封入し、ラベル (採取日など記載) を貼付して冷蔵保存した。その容器を株式会社三菱化学メディエンスが回収し、Manual of Clinical Microbiology¹⁹⁾に従い菌株の分離培養・同定検査を行った。原因菌については日本化学療法学会標準法²⁰⁾に従い、levofloxacin (LVFX)、cefcap-

ene pivoxil (CFPN-PI), cefditoren pivoxil (CDTR-PI), cefdinir (CFDN), ampicillin (ABPC), amoxicillin-clavulanic acid (CVA/AMPC) の MIC を測定した。また、急性増悪時と再発時に同一菌種が検出された場合は、バルスフィールドゲル電気泳動法にて遺伝子学的検査を行い、同一遺伝子パターンを示す株であるか否かを確認した。

マイコプラズマ、クラミジア抗体価検査は次のとおり実施した。調査抗菌薬投与開始時と投与開始から 14 日目以降に 2 回採血を行い、遠心分離後、血清を冷凍にて保存した。血清を株式会社三菱化学メディエンスが回収し、*Mycoplasma pneumoniae* については CF 抗体価と PA 抗体価、*Chlamydia pneumoniae* については Micro-immunofluorescence (MIF) 法による IgG と IgM を測定した。また、マイコプラズマ、クラミジア抗体価検査が実施可能な施設は、各施設の測定方法に従い実施した。

ウイルス検査は調査抗菌薬投与開始時に市販されている迅速診断キットを用い、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、RS ウイルスの検査を実施した。

4. 評価

1) COPD 重症度

GOLD¹⁷⁾ の重症度分類に従い、「軽症」、「中等症」、「重症」、「最重症」の 4 段階で判定した。

2) 感染症重症度

体温、白血球数、CRP が測定されている症例については、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」の感染症重症度分類²¹⁾に準じ、「軽症」、「中等症」、「重症」の 3 段階で判定した。

3) 臨床効果

(1) 有効性判定

治療日誌の内容より、喀痰量、喀痰色調、咳嗽がいずれも改善し、体温が 37℃ 未満に低下した場合を「有効」と判定した。また、投与開始時の体温が 37℃ 未満の場合は、喀痰量、喀痰色調、咳嗽がいずれも改善し、37℃ 以上への体温の上昇が認められない場合を「有効」と判定した。

(2) 喀痰量、喀痰色調、咳嗽、体温の改善判定

喀痰量、喀痰色調、咳嗽については、治療日誌の内容よりそれぞれの症状の程度が改善した場合を「改善」と判定した。また、体温については 37℃ 未満に低下した場合を「改善」と判定した。

(3) QOL

VAS (体の調子) を 0 (非常に悪い) ~ 100 (非常に良い) で数値化し評価した。

4) 微生物学的検査

(1) 原因菌の判定

Geckler 分類で grade 4 または 5 に分類された検体のうち、菌量が簡易定量で 2+ 以上 (1,000 倍鏡検で菌量が 1 視野あたり 6~99 以上) 検出された菌を原因菌と判定

した。

(2) *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* の判定

M. pneumoniae はペア血清で CF 抗体価あるいは PA 抗体価の上昇が 4 倍以上、または単血清で CF 抗体価が 64 倍以上あるいは PA 抗体価が 320 倍以上の場合を「陽性」と判定した。*C. pneumoniae* については、ペア血清で MIF 法による IgG または IgM の上昇が 320 倍以上の場合を「陽性」と判定した。

(3) ウイルスの判定

インフルエンザウイルス抗原用試薬、アデノウイルス抗原用試薬、RS ウイルス抗原用試薬を用いて、「陽性」、「陰性」を判定した。

5) 有害事象

調査薬剤との因果関係を「確実」、「可能性大」、「可能性小」、「不明」、「なし」の 5 段階で判定し、「なし」以外の有害事象を副作用と判定した。

5. 統計解析

臨床効果の有効率、症状の改善率については COX 回帰分析を用い、QOL については Wilcoxon 順位和検定および repeated measure ANOVA を用い抗菌薬群間の比較を行った。患者背景、再診率、副作用発現率の比較については、フィッシャーの直接確立計算法または t 検定を用いた。これらの検定は両側検定で行い、有意水準は 0.05 とした。

II. 成 績

1. 症例構成

解析対象症例の症例構成を Fig. 1 に示す。調査期間内に全国 139 施設から登録された症例は 408 例 (LVFX 投与群: 318 例, β -ラクタム系抗菌薬投与群: 90 例) であった。そのうち、契約期間外症例 6 例、調査票収集不能症例 15 例、調査薬剤違反薬 (アジスロマイシン) 投与症例 1 例、初診以降来院しなかった 2 例の計 24 例を除く 384 例 (LVFX 投与群: 296 例, β -ラクタム系抗菌薬投与群: 88 例) を安全性解析対象とした。

安全性解析対象のうち、患者選択基準違反症例 80 例、治療日誌未回収症例 55 例を除く 249 例 (LVFX 投与群: 191 例, β -ラクタム系抗菌薬投与群: 58 例) を臨床効果解析対象とした。そのうち QOL 評価が未記載の 32 例を除く、217 例を QOL 解析対象 (LVFX 投与群: 167 例, β -ラクタム系抗菌薬投与群: 50 例) とした。

2. 患者背景

臨床効果解析対象 249 例における患者背景を Table 2 に示す。両群間で有意差が認められた項目は、感染症重症度 (主治医判定) の 1 項目であった。 β -ラクタム系抗菌薬投与群の軽症例は 73.7% (42/57) であり、LVFX 投与群の 53.4% (102/191) に比べ有意に高かったが、日本化学療法学会の感染症重症度基準²¹⁾では両群間に有意差は認められなかった。

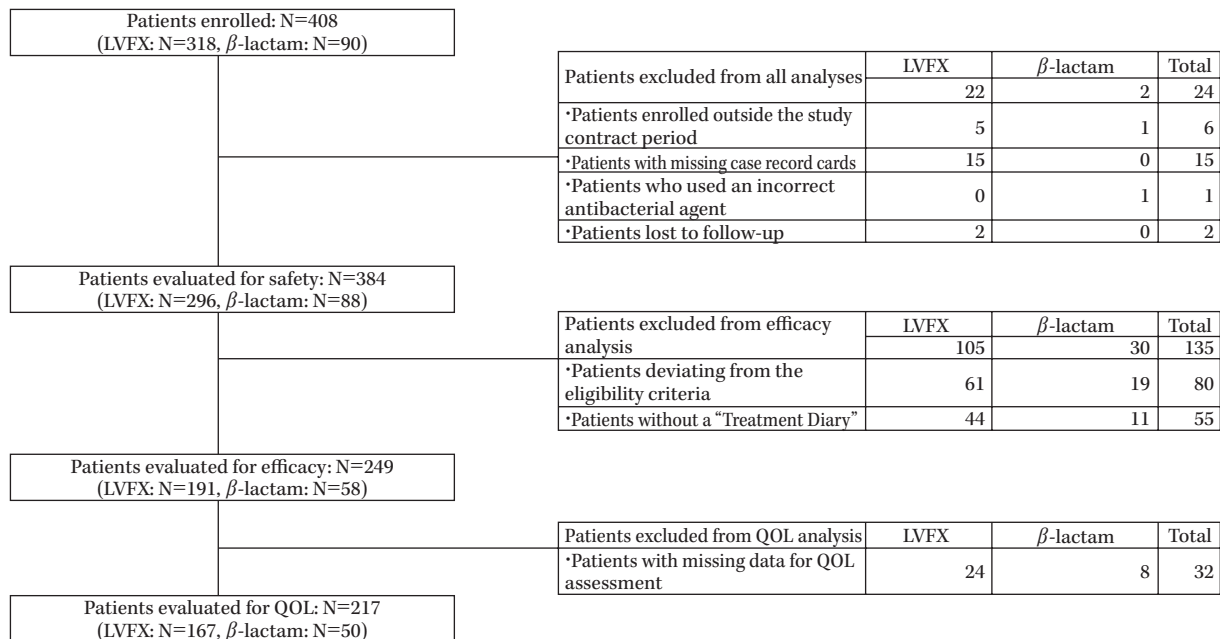


Fig. 1. Disposition of the patients.

また、本調査に登録された症例の平均年齢は 72.0 ± 9.2 歳であり、75歳以上の後期高齢者は44.6%であった。喫煙歴は85.8%に認められ、平均喫煙指数は $1,057.9 \pm 648.9$ であった。COPD重症度は軽症が10.6%、中等症が33.7%、重症が39.0%、最重症が16.7%で、マクロライド少量長期投与の症例は14.6%であった。

LVFX投与群191例のLVFX1日投与量は、300mg分3が79例(41.4%)、400mg分2が103例(53.9%)、600mg分3が6例(3.1%)、その他が3例(1.6%)であった。

また、 β -ラクタム系抗菌薬群の内訳はセフェム系抗菌薬が46例(セフカペンピボキシル:22例、セフジトレンピボキシル:12例、セフジニル:7例、セフポドキシムプロキセチル:4例、セフテラムピボキシル:1例)、ペニシリン系抗菌薬が10例(スルタミシリン:5例、クラブラン酸・アモキシシリン:4例、アンピシリン:1例)、ベネム系抗菌薬(ファロベネム)が2例であった。

3. 臨床効果

臨床効果解析対象249例(LVFX投与群:191例、 β -ラクタム系抗菌薬投与群:58例)の有効率をFig.2に示す。LVFX投与群は β -ラクタム系抗菌薬投与群に比べ有意に高い有効率を示した(LVFX:81.2% vs. β -ラクタム系抗菌薬:48.3%, $P < 0.001$)。また、喀痰量の改善率(LVFX:90.5% vs. β -ラクタム系抗菌薬:72.4%, $P < 0.001$)、喀痰色調の改善率(LVFX:93.7% vs. β -ラクタム系抗菌薬:69.0%, $P < 0.001$)、咳嗽の改善率(LVFX:84.7% vs. β -ラクタム系抗菌薬:62.1%, $P < 0.001$)はいずれも β -ラクタム系抗菌薬群に比べ、LVFX投与群の

方が有意に高かった(Fig.3)。体温については、14日時点の改善率は両群で同様であったが、LVFX投与群の方が β -ラクタム系抗菌薬群に比べ、早期に改善する傾向がみられた。この傾向は急性増悪時の体温が 37.5°C 以上の群でより明確であった(Fig.4)。

COPDの重症度別(「軽症+中等症」, 「重症+最重症」)に各群の有効率を検討した結果, 「軽症+中等症」, 「重症+最重症」のいずれにおいても, LVFX投与群は β -ラクタム系抗菌薬群に比べ有意に有効率が高かった(Fig.5)。

4. QOL評価

今回の調査では, QOLについてはVASを用い, 「体の調子」を0(非常に悪い)~100(非常に良い)で評価した。LVFX投与群は β -ラクタム系抗菌薬投与群に比べ, 有意に高いQOL改善を示した(Fig.6)。

また, COPD重症度別に各群のQOL改善を検討したところ, 「重症+最重症」では有意にLVFX投与群が高い改善を示した。「軽症+中等症」では有意差は認められなかったもののLVFX投与群は β -ラクタム系抗菌薬投与群に比べ高いQOL改善を示した(Fig.7)。

5. 再診率

臨床効果解析対象249例のうち, 調査薬剤投与開始時の急性増悪の症状が改善しないため再受診した患者の割合(再診率)をTable3に示す。LVFX投与群と β -ラクタム系抗菌薬群の再診率は, おおの10.5%(20/191), 22.4%(13/58)で再診率はLVFX投与群の方が有意に低かった。また, 再診時に抗菌薬を再投与した症例の割合を比較した結果, LVFX投与群は6.3%(12/191), β -ラ

Table 2. Baseline characteristics of the patients

Variables		Total (%)	LVFX (%)	β -lactam (%)	Statistical Test ^{a)}
Gender	Male	213 (85.5)	163 (85.3)	50 (86.2)	Pe = 0.8694
	Female	36 (14.5)	28 (14.7)	8 (13.8)	
Age	< 65	43 (17.3)	37 (19.4)	6 (10.3)	Pe = 0.1248
	$\geq 65 < 75$	95 (38.2)	75 (39.3)	20 (34.5)	
	≥ 75	111 (44.6)	79 (41.4)	32 (55.2)	
Height	Mean \pm SD	160.6 \pm 7.4	160.8 \pm 7.2	160.1 \pm 7.9	Pt = 0.5661
Weight	Mean \pm SD	54.2 \pm 8.9	54.4 \pm 8.5	53.5 \pm 10.3	Pt = 0.5234
Inpatient/outpatient	Outpatient	223 (89.9)	169 (88.9)	54 (93.1)	Pe = 0.4599
	Inpatient	25 (10.1)	21 (11.1)	4 (6.9)	
	Unknown	1	1	0	
History of smoking	No	32 (14.2)	28 (16.2)	4 (7.7)	Pe = 0.1241
	Yes	193 (85.8)	145 (83.8)	48 (92.3)	
	Unknown	24	18	6	
Smoking index	Mean \pm SD	1,057.9 \pm 648.9	1,076.3 \pm 689.2	997.1 \pm 462.2	Pt = 0.2131
Severity of the infection (according to the investigator)	Mild	144 (58.1)	102 (53.4)	42 (73.7)	Pe = 0.0184
	Moderate	99 (39.9)	85 (44.5)	14 (24.6)	
	Severe	5 (2.0)	4 (2.1)	1 (1.8)	
	Unknown	1	0	1	
Severity of the infection (according to the Severity Criteria of the Japanese Society of Chemotherapy)	Mild	67 (32.1)	47 (28.8)	20 (43.5)	Pe = 0.0738
	Moderate	142 (67.9)	116 (71.2)	26 (56.5)	
	Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Unknown	40	28	12	
Severity of COPD	Mild	26 (10.6)	21 (11.1)	5 (8.8)	Pe = 0.7101
	Moderate	83 (33.7)	62 (32.8)	21 (36.8)	
	Severe	96 (39.0)	72 (38.1)	24 (42.1)	
	Very Severe	41 (16.7)	34 (18.0)	7 (12.3)	
	Unknown	3	2	1	
Duration of COPD (years)	Mean \pm SD	7.5 \pm 5.5	7.3 \pm 5.6	8.2 \pm 5.5	Pt = 0.2714
Concomitant drugs	No	24 (9.6)	17 (6.8)	7 (2.8)	Pe = 0.4546
	Yes	225 (90.4)	174 (69.9)	51 (20.5)	
Antibacterial medication within 7 days prior to study treatment	No	242 (98.8)	187 (98.9)	55 (98.2)	Pe = 0.6637
	Yes	3 (1.2)	2 (1.1)	1 (1.8)	
	Unknown	4	2	2	
Low dose long-term macrolide therapy	No	211 (85.4)	162 (85.3)	49 (86.0)	Pe = 0.8952
	Yes	36 (14.6)	28 (14.7)	8 (14.0)	
	Unknown	2	1	1	
Concurrent disease	No	77 (30.9)	61 (31.9)	16 (27.6)	Pe = 0.6272
	Yes	172 (69.1)	130 (68.1)	42 (72.4)	
Home oxygen therapy	No	171 (70.1)	134 (70.9)	37 (67.3)	Pe = 0.6184
	Yes	73 (29.9)	55 (29.1)	18 (32.7)	
	Unknown	5	2	3	
History of vaccination	No	132 (61.4)	99 (61.5)	33 (61.1)	Pe = 0.9604
	Yes	83 (38.6)	62 (38.5)	21 (38.9)	
	Unknown	34	30	4	
Respiratory physiotherapy	No	220 (90.5)	170 (90.9)	50 (89.3)	Pe = 0.7948
	Yes	23 (9.5)	17 (9.1)	6 (10.7)	
	Unknown	6	4	2	
Body temperature	< 37.0	44 (17.7)	28 (14.7)	16 (27.6)	Pe = 0.0742
	$\geq 37.0 < 37.5$	87 (34.9)	65 (34.0)	22 (37.9)	
	$\geq 37.5 < 39.0$	111 (44.6)	92 (48.2)	19 (32.8)	
	≥ 39.0	7 (2.8)	6 (3.1)	1 (1.7)	
Cough	Severe	114 (45.8)	90 (47.1)	24 (41.4)	Pe = 0.2509
	Slight	129 (51.8)	98 (51.3)	31 (53.4)	
	None	6 (2.4)	3 (1.6)	3 (5.2)	

(Continued)

Table 2. (Continued)

Variables		Total (%)	LVFX (%)	β -lactam (%)	Statistical Test ^{a)}
Sputum volume	Marked	30 (12.0)	21 (11.0)	9 (15.5)	Pe = 0.2699
	Moderate	153 (61.4)	122 (63.9)	31 (53.4)	
	Slight	66 (26.5)	48 (25.1)	18 (31.0)	
	None	0.0	0.0	0.0	
Sputum color	Yellow-green	20 (8.0)	17 (8.9)	3 (5.2)	Pe = 0.2629
	Yellow	128 (51.4)	103 (53.9)	25 (43.1)	
	Light yellow	61 (24.5)	44 (23.0)	17 (29.3)	
	White or clear	40 (16.1)	27 (14.1)	13 (22.4)	
WBC (/mm ³)	< 8,000	98 (46.7)	75 (45.7)	23 (50.0)	Pe = 0.3005
	\geq 8,000 < 10,000	50 (23.8)	37 (22.6)	13 (28.3)	
	\geq 10,000 < 15,000	53 (25.2)	46 (28.0)	7 (15.2)	
	\geq 15,000	9 (4.3)	6 (3.7)	3 (6.5)	
	Not determined	39	27	12	
CRP (mg/dL)	< 0.7	20 (9.5)	18 (11.0)	2 (4.3)	Pe = 0.0657
	\geq 0.7 < 5.0	119 (56.7)	86 (52.4)	33 (71.7)	
	\geq 5.0 < 10	38 (18.1)	30 (18.3)	8 (17.4)	
	\geq 10	33 (15.7)	30 (18.3)	3 (6.5)	
	Not determined	39	27	12	

^{a)} Pe: Fisher's exact probability test, Pt: t-test

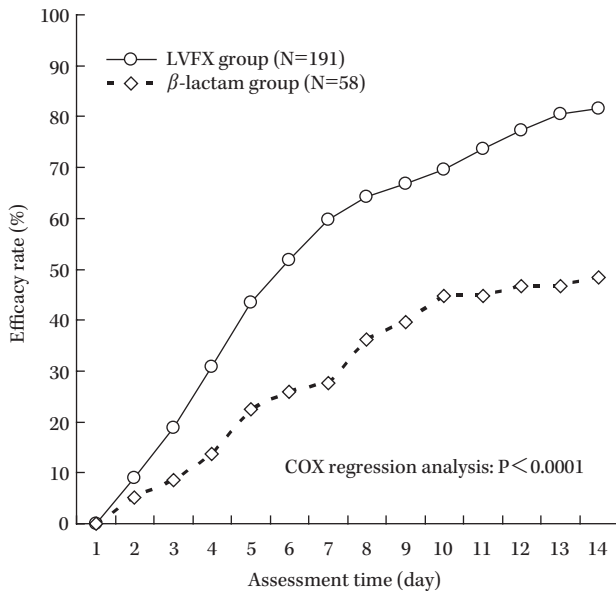


Fig. 2. Time course of the efficacy rates.

クタム系抗菌薬群は 19.0% (11/58) で LVFX 投与群の方が有意に低かった。

6. 微生物学的検討

1) 細菌学的検査

臨床効果解析対象 249 例のうち、細菌学的検査を実施した症例は 135 例で、そのうちゲクラー分類で良質な検体 (グレード 4, 5) が収集された症例は 80 例 (59.3%) であった。原因菌の検出率は 40.0% (32/80) であり、主な原因菌は *Streptococcus pneumoniae* (8.8%), *Haemophilus influenzae* (10.0%), *Moraxella catarrhalis* (15.0%) であっ

た (Fig. 8)。 *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* に対する各抗菌薬の MIC を Table 4 に示す。 *S. pneumoniae* に対する MIC は LVFX が 1~4 mg/L, セフェム系抗菌薬が \leq 0.06~4 mg/L, ペニシリン系抗菌薬が \leq 0.06~2 mg/L であった。 *H. influenzae* に対する MIC は LVFX が全株 \leq 0.06 mg/L, セフェム系抗菌薬が \leq 0.06~16 mg/L, ペニシリン系抗菌薬が 0.25~ \geq 64 mg/L であった。なお、 *H. influenzae* のうち BLNAR (β -lactamase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*) は 50% (4/8) に認められた。 *M. catarrhalis* に対する MIC は LVFX が全株 \leq 0.06 mg/L, セフェム系抗菌薬が \leq 0.06~1 mg/L, ペニシリン系抗菌薬が \leq 0.06~16 mg/L であった。

急性増悪時に原因菌が検出された症例のうち、再発時に細菌学的検査を実施した症例は 7 例であった。急性増悪時と再発時で同じ原因菌が検出され、PFGE で同一遺伝子パターンを示した症例は、 *S. pneumoniae* が検出された 1 例のみであった (Table 5)。この症例は急性増悪時に LVFX で治療された症例であったが、再発時の LVFX に対する MIC は 1 mg/L から 2 mg/L に上昇していた。

2) マイコプラズマ, クラミジア抗体価検査

臨床効果解析対象 249 例のうち、株式会社三菱化学メディアエンスにてマイコプラズマ, クラミジア抗体価検査を集中測定した症例はおのおの 95 例であった。 *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* の陽性率はおのおの 1.1% (1/95), 0% (0/95) であった。また、マイコプラズマ, クラミジア抗体価検査を各施設で実施した症例は、おのおの 30 例, 23 例であった。 *Mycoplasma pneumoniae* の陽性率は 3.3% (1/30) で集中測定の結果と同様

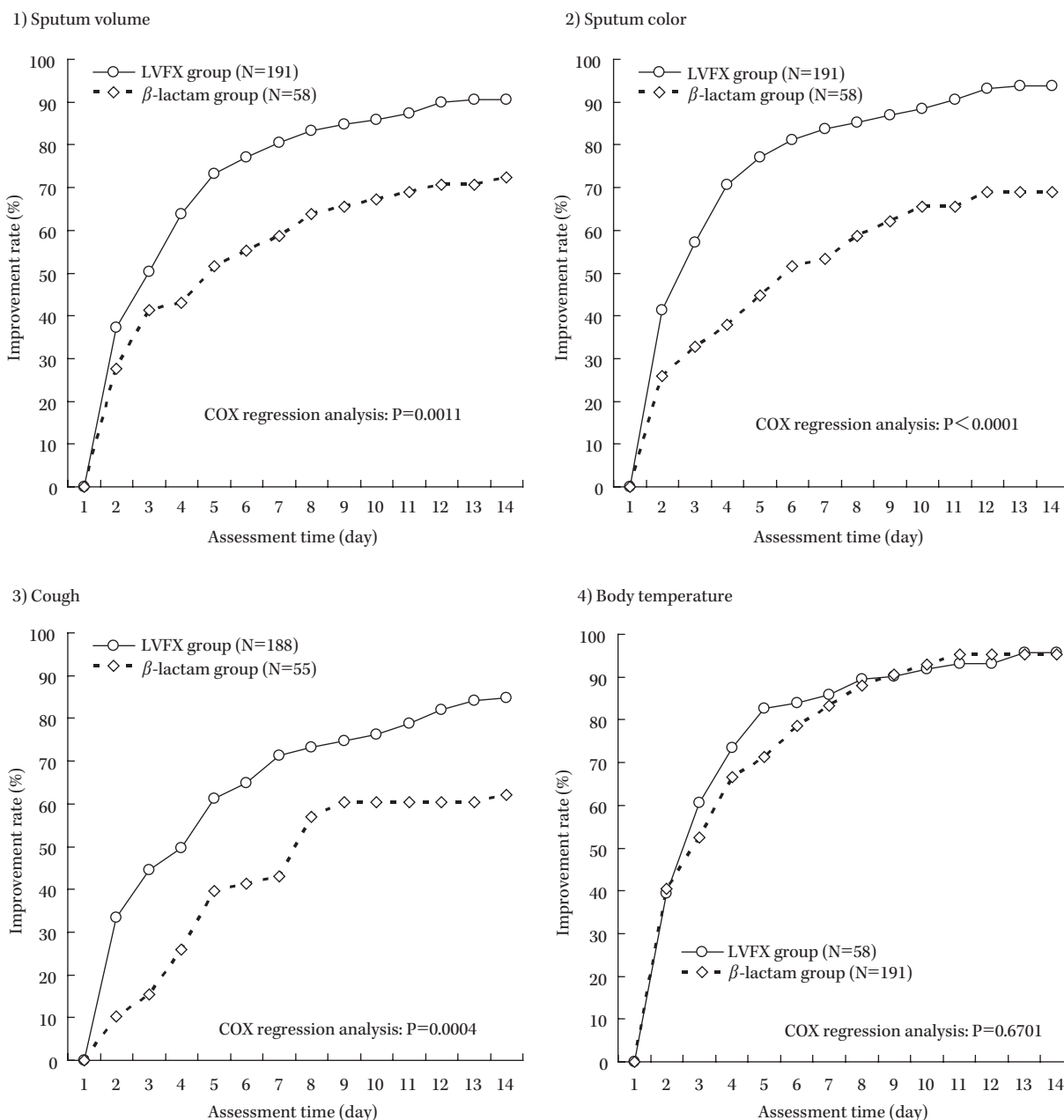


Fig. 3. Time course of improvement rates for specific symptoms (sputum volume, sputum color, cough, and body temperature).

の陽性率であったが、*Chlamydia pneumoniae* の陽性率は 65.2% (15/23) であり、集中測定結果と大きな乖離を示した。

3) ウイルス検査

臨床効果解析対象 249 例のうち、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、RS ウイルスの抗原検査を実施した症例はおのおの 89 例、83 例、83 例で、陽性率はインフルエンザウイルス 9.0% (8/89)、アデノウイルスは 1.2% (1/83)、RS ウイルスは 1.2% (1/83) であった。

7. 安全性

安全性解析対象 384 例 (LVFX 投与群：296 例、β-ラ

クタム系抗菌薬投与群：88 例) のうち、有害事象発現症例は 15 例であった。そのうち 3 例 (4 件：呼吸困難の悪化 1 件、BUN 増加 1 件、アナフィラクトイド紫斑 1 件、血圧低下 1 件) は基礎疾患・合併症によるものと推定され、調査薬剤の因果関係は否定された。

調査薬剤との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は、LVFX 投与群で 2.4% (7/296)、β-ラクタム系抗菌薬投与群で 4.5% (4/88) で、両群間に有意差は認められなかった (P=0.2816)。中等度の副作用は LVFX 投与群で肝機能異常 (1 件) が認められた他はすべて軽微の副作用であった (Table 6)。また、75 歳以上の

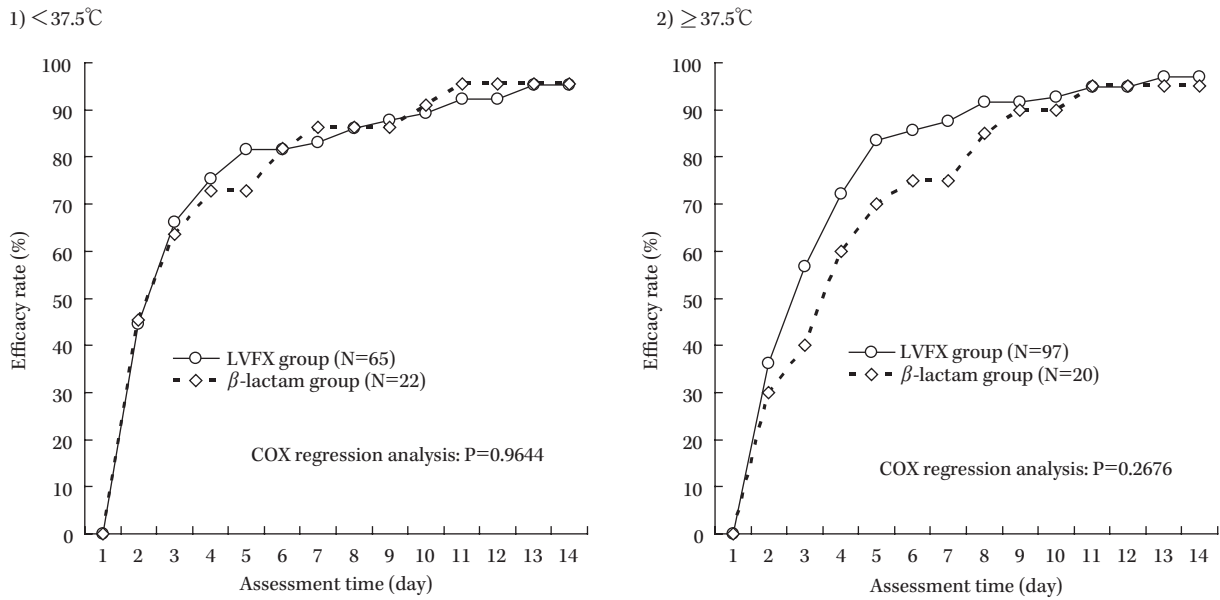


Fig. 4. Efficacy rates stratified by the baseline body temperature.

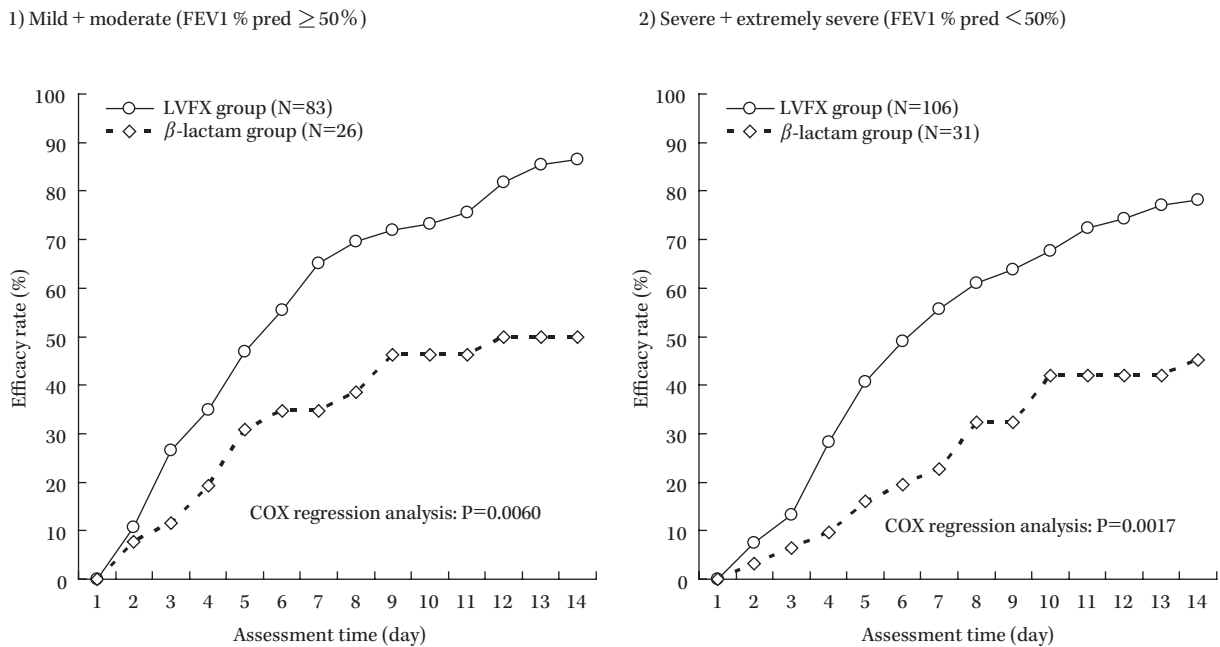


Fig. 5. Efficacy rates stratified by the severity of COPD.

後期高齢者に対する副作用発現率はLVFX投与群で1.5% (2/131), β -ラクタム系抗菌薬投与群で3.8% (2/52)であった (Table 7, P=0.3331)。

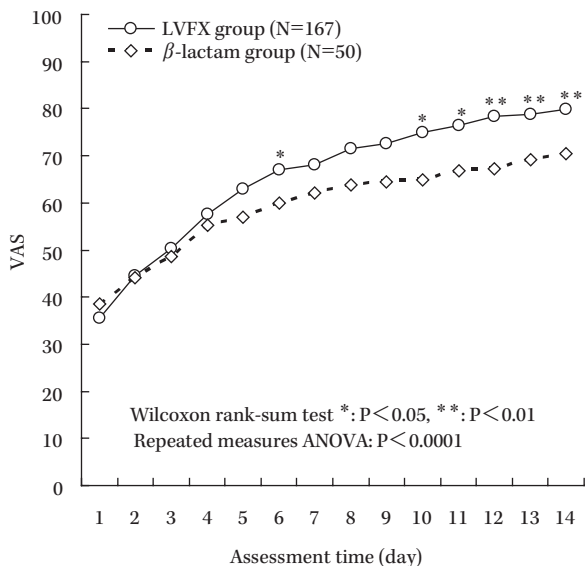
III. 考 察

今回、われわれは使用実態下において、外来治療が可能なCOPDの急性増悪患者を対象に本邦のガイドライン¹⁸⁾でも推奨されている経口抗菌薬であるニューキノロン系抗菌薬と β -ラクタム系抗菌薬の有用性を比較検討した。なお、ニューキノロン系抗菌薬については、本邦で最も汎用されているLVFXを調査薬剤とした。 β -ラ

クタム系抗菌薬については、汎用されている薬剤が多種あるため薬剤は特定しなかったが、呼吸器感染症の治療薬として臨床効果が期待される第三世代セフェム系抗菌薬およびペニシリン系抗菌薬を主として選択した。

本調査では、抗菌薬の臨床効果を可能な限り適切に評価するため、以下の2点について特に注意患者を選択した。Anthonisenら¹⁴⁾はCOPDの急性増悪に対し抗菌薬投与群とプラセボ投与群の治療効果を比較している。その結果、moderate (type2), severe (type1)では抗菌薬投与群で有意に高い臨床効果を示したが、mild (type

1) Time course of QOL



2) Improvement of QOL (QOL at each assessment-QOL on day 1)

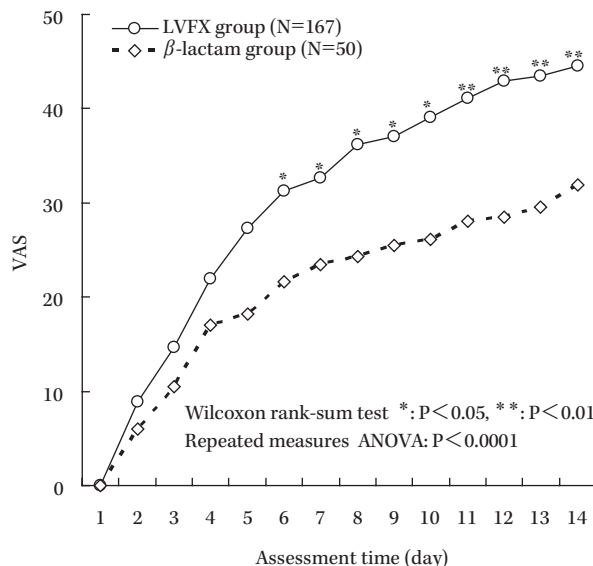
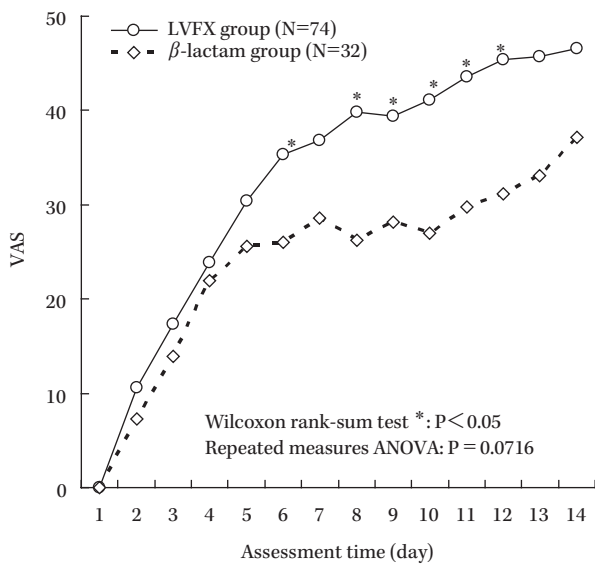


Fig. 6. Evaluation of QOL.

1) Mild + moderate (FEV1 % pred ≥ 50%)



2) Severe + extremely severe (FEV1 % pred < 50%)

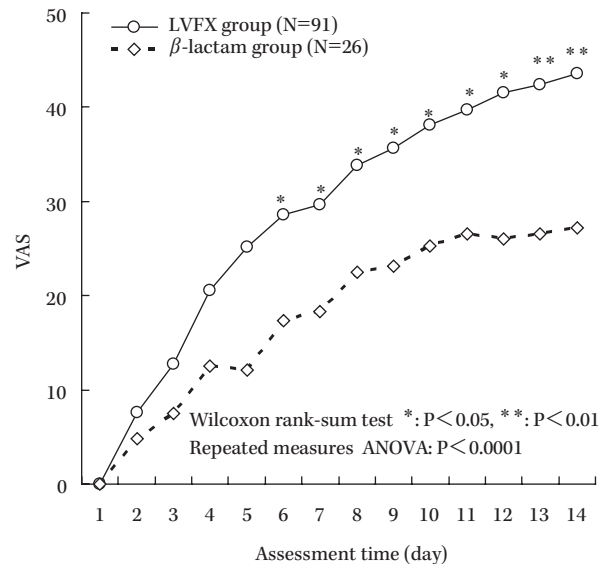


Fig. 7. Improvement of QOL stratified by the severity of COPD.

Table 3. Readmission rate

Group	LVFX	β-lactam	Statistical test ^{a)}
No. of subjects	191	58	—
Patients readmitted (%)	20 (10.5)	13 (22.4)	P = 0.0188
Patients given an antibacterial agent at readmission (%)	12 (6.3)	11 (19.0)	P = 0.0003

Reason for readmission: No improvement of baseline symptoms

^{a)} Fisher's exact probability test

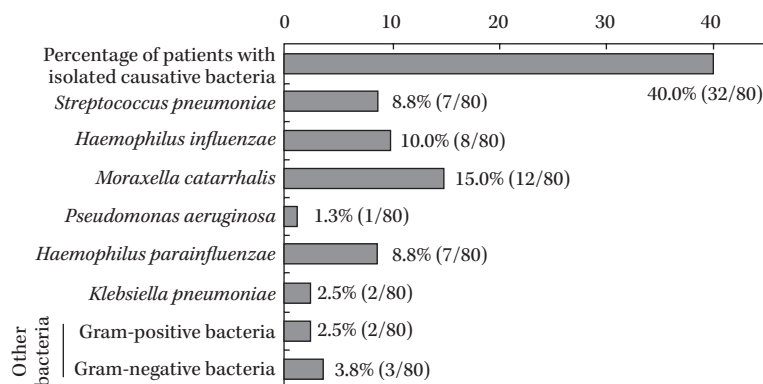


Fig. 8. Isolated causative bacteria and percentage of patients.

Table 4. MICs of antibacterial agents for the causative bacteria

1) *S. pneumoniae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64 \leq			
LVFX					5	1	1					1-4	1	4
CFPN-PI	2	3	1	1								$\leq 0.06-0.5$	0.12	0.5
CDTR-PI	4	1	1	1								$\leq 0.06-0.5$	0.12	0.5
CFDN	1	2	1	2				1				$\leq 0.06-4$	0.25	4
ABPC	4	1	1			1						$\leq 0.06-2$	≤ 0.06	2
CVA/AMPC	5	1			1							$\leq 0.06-1$	≤ 0.06	1

2) *H. influenzae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64 \leq			
LVFX	8											≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
CFPN-PI	4				1		3					$\leq 0.06-4$	0.12	4
CDTR-PI	4		1	3								$\leq 0.06-0.5$	0.12	0.5
CFDN				4			1	2	1			0.5-16	1	16
ABPC			1	1				5			1	0.25-64 \leq	8	64 \leq
CVA/AMPC				2	2			3	1			0.5-16	1	16

3) *M. catarrhalis*

Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64 \leq			
LVFX	12											≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
CFPN-PI	3		1	2	6							$\leq 0.06-1$	0.5	1
CDTR-PI	3	1	1	4	3							$\leq 0.06-1$	0.5	1
CFDN		1	8	3								0.12-0.5	0.25	0.5
ABPC					2	3	3	1	3			1-16	4	16
CVA/AMPC	3	4	3	2								$\leq 0.06-0.5$	0.12	0.5

3)では有意差は認めなかったと報告しており、本調査では Anthonisen らが提唱する重症度分類で moderate (type2), severe (type1) に該当する症例(略痰量の増加, 膿性度の増加をいずれも認めた患者)を対象とした。また, Wilson ら²²⁾は慢性気管支炎の急性増悪を対象としてモキシフロキサシンと標準治療薬の臨床効果を比較しているが, 両群間の有効率に有意差は認められておらず, ステロイドの併用を可能としたことがその原因と述べている。抗菌薬の薬効評価を行う上で, ステロイドは大きな影響を与える可能性が考えられるため, 本調査では急

性増悪時に経口および注射のステロイドの追加治療を必要としない症例を対象とした。

両群の患者背景を比較した結果, 有意差が認められた項目は「感染症重症度(主治医判定)」のみであり, 「年齢」や「COPD重症度」等のその他の患者背景について有意差は認められなかった。今回, 薬剤の選択は調査担当医師に一任したが, 両群の患者背景に大きな偏りはないものと考えられた。

調査開始後14日目の有効率はLVFX投与群が81.2%, β -ラクタム系抗菌薬投与群が48.3%と有意差が

Table 5. Causative bacteria detected at the time of acute exacerbation and recurrence

No.	Group	Exacerbation	Recurrence
1	LVFX	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
2	β -lactam	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Not detected
3	β -lactam	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
4	LVFX	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Not detected
5	LVFX	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
6	LVFX	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
7	LVFX	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>	Not detected

* The same genetic pattern was shown by PFGE.

Table 6. Incidence of adverse drug reactions

Group		LVFX	β -lactam
Patients evaluated for safety		296	88
Patients with adverse drug reactions		7	4
Incidence of adverse drug reactions		2.4%	4.5%
Classification	Skin	—	Redness/pruritus (mild: 1 event)
	Gastrointestinal	Nausea (mild: 1 event) Vomiting (mild: 1 event)	Diarrhea (mild: 2 event) Gastritis (mild: 1 event)
	CNS	Dull headache (mild: 1 event)	—
	Hepatic	Hepatic dysfunction (mild: 3 events) Hepatic dysfunction (moderate: 1 event)	—
	Renal	Renal dysfunction (mild: 1 event)	—
	Others	Epistaxis (mild: 1 event)	—

Table 7. Incidence of adverse drug reactions in elderly patients (≥ 75 years)

Group		LVFX	β -lactam
Patients evaluated for safety		131	52
Patients with adverse drug reactions		2	2
Incidence of adverse drug reactions		1.5%	3.8%
Classification	Skin	—	Redness/pruritus (mild: 1 event)
	Gastrointestinal	—	Gastritis (mild: 1 event)
	Hepatic	Hepatic dysfunction (mild: 1 event)	—
	Renal	Renal dysfunction (mild: 1 event)	—

認められた。その理由として、第一には急性増悪時の主要原因菌(*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*)に対するLVFXと β -ラクタム系抗菌薬の抗菌活性の違いが影響したものと考えられた。*S. pneumoniae*に対するLVFXのMICはセフェム系抗菌薬、ペニシリン系抗菌薬に比べ若干高かったが、*H. influenzae*, *M. catarrhalis*に対するLVFXのMICはいずれも全株0.06 μ g/mL以

下であり、セフェム系抗菌薬、ペニシリン系抗菌薬に比べわめて高い抗菌活性を示した。特に、*H. influenzae*に関しては近年急速に増加し、注目されているBLNARが50%に認められた。第二の理由として、両薬剤の喀痰内移行性の違いが臨床効果に影響したと考えられた。肺炎では肺実質への移行性が重要となるが、COPDなどの慢性肺疾患の急性増悪では、気道分泌液すなわち喀痰内

移行性も重要となる。LVFX は血中濃度と同等以上に喀痰へ移行するのに対し、経口 β -ラクタム系抗菌薬の喀痰移行性はきわめて低いことが知られている。各臨床症状の改善率を比較したが、喀痰量、喀痰色調、咳嗽の改善率で明らかな差が認められた。

また、COPD の患者は急性増悪を起こすことにより QOL が著しく低下することから、QOL を早期に改善させることも臨床効果の重要な指標と考えられる。本調査では COPD の QOL 評価指標である VAS-8²³⁾のうち、「体の調子」を QOL 指標とし評価した。その結果、QOL 改善効果についても、LVFX 投与群は β -ラクタム系抗菌薬投与群に比べ有意に高い改善効果を示した。さらに、急性増悪の症状が改善しないため再受診した患者の割合（再診率）を検討した結果、LVFX 投与群の再診率は β -ラクタム系抗菌薬投与群に比べ有意に低かった。これらの結果より、COPD の急性増悪の治療抗菌薬としてニューキノロン系抗菌薬である LVFX は臨床効果、QOL、再診率の点で β -ラクタム系抗菌薬に比べ優れていることが示唆された。

安全性については、両群とも重篤な副作用は報告されず、特に問題点は認められなかった。また、両群とも約半数が 75 歳以上の後期高齢者であったが、副作用発現率が高くなる傾向は認められず、副作用の種類、重篤度も含め問題点は認められなかった。

なお、NICE Study²⁾では、COPD の患者数は約 530 万人と報告されているが、その多くは潜在患者であり、実際に病院を受診している COPD の患者数は 20 万人程度である。本調査ではすでに病院を受診し COPD の治療を受けている患者を対象としているため、病態がかなり進行しているものと考えられる。本調査結果から、このような患者の急性増悪に対してはニューキノロン系抗菌薬である LVFX を選択することの優位性が示されたが、現在、急性上気道感染症等と診断され治療されている多くの潜在患者が急性増悪を起こした場合の抗菌薬の選択については、今後検討すべき重要な課題と考える。

また、今回われわれは急性増悪時の原因微生物（一般細菌、非定型菌、ウイルス）について詳細に検討した。

原因菌の検出率は 40.0% (32/80) であり、主な原因菌は *S. pneumoniae* (8.8%), *H. influenzae* (10.0%), *M. catarrhalis* (15.0%) であった。Miravittles ら⁴⁾も急性増悪時の喀痰を用いた原因菌の種類と検出率を報告しているが、本調査と同様の結果であり、COPD の急性増悪にはこれらの細菌を念頭においた抗菌薬の選択の重要性を示唆していると考えられた。

ウイルス検査については、アデノウイルス、RS ウイルス、インフルエンザウイルスの陽性率がおのおの 1.2%, 1.2%, 9.0% であり、Greenberg ら⁹⁾の報告と同様、COPD の急性増悪にウイルスも関与していることが確認された。

非定型菌については、三菱化学メディエンスと各医療機関で測定を行った。三菱化学メディエンスで測定した *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* の陽性率はおのおの 1.1% (1/95), 0% (0/95) であったが、*Chlamydia pneumoniae* については各医療機関で実施した陽性率は 65.2% (15/23) と三菱化学メディエンスの測定結果と大きな乖離を示した。三菱化学メディエンスのクラミジア抗体価検査は海外で標準とされている MIF 法を用い、ペア血清で IgG, IgM の判定を行ったが、各医療機関では全例が EIA 法または ELISA 法によるシングル血清で IgA, IgG を判定し、ELISA 法による特異抗体測定キットが使用された症例がほとんどであった。最近、ELISA 法による特異抗体測定キットでは偽陽性が多いとの報告²⁶⁾もあり、各医療機関で陽性と判定された症例の多くが偽陽性であった可能性も考えられる。

COPD の急性増悪に *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* 等の非定型菌が 1~10% 程度関与していることが報告^{12, 13, 24~27)}されているが、これら非定型菌もカバーできるニューキノロン系抗菌薬の選択は、エンビリック・セラピーを行わざるをえない場合には有用であると考えられた。

また、最近行われた研究^{22, 29)}で急性増悪時の治療抗菌薬の違いにより、次回の増悪（再発）の発症までの期間に違いがあるか否かが検討され、その結果、ニューキノロン系抗菌薬は標準治療薬に比べ再発までの期間が延長したと報告されている。急性増悪時に処方された抗菌薬の違いにより、再発までの期間が異なるのであれば、急性増悪時の原因菌が再発時にも何らかの影響を与えている可能性が考えられる。そのため、本調査では 6 カ月間のフォロー期間を設け、再発時に細菌学的検査を行い、急性増悪時と再発時の原因菌に違いがあるか否か検討を行った。本調査で急性増悪時と再発時に原因菌が同定された症例は 7 例と少なかったため、明確な結論を示すことは困難であるが、急性増悪時と再発時で同じ原因菌が検出され PFGE で同一遺伝子パターンを示した症例は 1 例であり、急性増悪時のたびに別の原因菌が関与していることが多いものと考えられた。

以上の結果から、本調査は使用実態下で行ったため、無作為化比較試験ではないものの、本調査で対象とした COPD の急性増悪患者に対しては、強い抗菌力と良好な喀痰内移行性を有する LVFX を優先して選択すべきと考えられた。今後の課題としては、現在、急性上気道感染症と診断され治療されている多くの潜在患者が急性増悪を起こした場合の抗菌薬の選択について、無作為化比較試験にて明らかにしていく必要がある。

なお、本論文の要旨は、第 54 回日本化学療法学会西日本支部総会（2006 年、福岡）にて発表した。

謝 辞

本調査にご協力賜り、貴重な情報をご提供いただきま

した下記施設の調査責任医師の先生方に厚く御礼申し上げます。

医療法人社団小泉呼吸器科・内科クリニック（呼吸器内科）：小泉眞，医療法人社団みどり会たぐち内科クリニック（内科）：田口浩之，独立行政法人国立病院機構道北病院（呼吸器科）：山崎泰宏，医療法人社団憲仁会牧田病院（呼吸器内科）：今井純生，JA 北海道厚生農業協同組合連合会帯広厚生病院（第一内科）：山本真，JA 秋田県厚生農業協同組合連合会秋田組合総合病院（内科）：糸賀寛，独立行政法人労働者健康福祉機構東北労災病院（呼吸器科）：三浦元彦，坂本アレルギー呼吸器科医院（内科）：坂本祥一，盛岡赤十字病院（呼吸器科）：井上千恵子，公立藤田総合病院（内科）：鈴木修三，総合病院仙台赤十字病院（呼吸器科）：三木誠，医療法人本多友愛会仙南病院（内科）：阿部成房，国立大学法人東北大学病院（感染症・呼吸器内科）：小川浩正，宮城県立がんセンター（呼吸器科）：小犬丸貞裕，公立刈田総合病院（呼吸器内科）：内山美寧，置賜広域病院組合公立置賜総合病院（呼吸器科）：稲毛稔，公立志津川病院（内科）：西澤匡史，日本赤十字社栃木県支部芳賀赤十字病院（呼吸器科）：阿久津郁夫，茨城県厚生農業協同組合連合会総合病院取手協同病院（内科）：堀田浩一，国立大学法人群馬大学医学部附属病院（呼吸器・アレルギー内科）：土橋邦生，独立行政法人国立病院機構茨城東病院（呼吸器内科）：斎藤武文，新潟県立六日町病院（内科）：鈴木和夫，国立大学法人山梨大学医学部附属病院（第二内科）：西川圭一，富士重工工業健康保険組合総合太田病院（内科）：木暮勇人，東京医科大学霞ヶ浦病院（第五内科）：松岡健，医療法人開成日の出会竹内医院（内科）：竹内法明，医療法人立川メディカルセンター立川総合病院（呼吸器内科）：木口俊郎，日本医科大学千葉北総病院（内科）：日野光紀，富村内科・循環器医院（内科・循環器科）：富村正登，国保松戸市立病院（内科）：森谷哲郎，帝京大学ちば総合医療センター（第三内科）：秋月憲一，独立行政法人国立病院機構千葉医療センター（呼吸器科）：船橋秀光，医療法人喜光会さかもとクリニック（内科）：坂本公也，さいたま赤十字病院（内科）：竹沢信治，医療法人上村内科（内科）：上村隆志，医療法人社団拓明会エム・クリニック（内科・呼吸器科・アレルギー科）：松岡緑郎，帝京大学医学部附属病院（内科）：大田健，国家公務員共済組合連合会三宿病院（呼吸器科）：中森祥隆，日本医科大学呼吸ケアクリニック（呼吸器科）：木田厚瑞，国立大学法人東京大学医学部附属病院（検査部）：石井彰，東京都立大塚病院（内科）：馬場美智子，国立大学法人東京医科歯科大学医学部附属病院（呼吸器内科）：磯貝進，国立国際医療センター（呼吸器科）：小林信之，東京都立広尾病院（呼吸器科）：中村清一，独立行政法人国立病院機構東京病院（呼吸器科）：永井英明，社会福祉法人親善福祉協会国際親善総合病院（呼吸器内科）：吉村尚高，藤沢市民病院（呼吸器内

科）：西川正憲，昭和大学横浜市北部病院（呼吸器センター）：笠原慶太，昭和大学藤が丘病院（呼吸器内科）：富田尚吾，聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院（呼吸器内科）：駒瀬裕子，聖マリアンナ医科大学東横病院（内科）：新井基央，医療法人社団こうかん会こうかんクリニック（内科）：宮尾直樹，ぬまた内科呼吸器科（内科・呼吸器科・アレルギー科）：沼田博行，たかはし内科（内科）：高橋正光，富士宮市立病院（内科）：白井敏博，山田赤十字病院（呼吸器科）：谷川元昭，財団法人浜松市医療公社県西部浜松医療センター（呼吸器科）：橋爪一光，岐阜県厚生農業協同組合連合会久美愛厚生病院（内科）：横山敏之，愛知医科大学病院（呼吸器アレルギー内科）：山口悦郎，まじま医院（呼吸器科）：馬嶋邦通，山田医院（内科）：山田健司，日比野クリニック（内科）：丹羽直樹，トヨタ記念病院（呼吸器科）：川端厚，磐田市立総合病院（呼吸器科）：安田和雅，新城市民病院（呼吸器内科）：中根幸雄，北方ひまわりクリニック（内科）：柴垣友久，あらいクリニック（内科）：新井正，知多市民病院（内科）：岩本公一，財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院（内科）：高橋秀房，長浜赤十字病院（呼吸器科）：金森一紀，独立行政法人国立病院機構京都医療センター（呼吸器科）：佐々木義行，石川県立中央病院（呼吸器内科）：西耕一，独立行政法人国立病院機構金沢医療センター（呼吸器内科）：木部佳紀，独立行政法人労働者健康福祉機構富山労災病院（内科）：水橋啓一，滋賀県立成人病センター（呼吸器科）：島田一恵，京都大学医学部附属病院（呼吸器内科）：平井豊博，金沢市立病院（呼吸器科）：中積泰人，加藤クリニック（内科）：加藤弘文，奈良県立医科大学附属病院（第二内科）：福岡篤彦，医療法人平成記念病院（内科）：辻本正之，独立行政法人国立病院機構刀根山病院（呼吸器科）：前倉亮治，独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター（呼吸器科）：山本傑，財団法人天理よろづ相談所病院（呼吸器内科）：田口善夫，和歌山県立医科大学附属病院（第三内科学）：松永和人，独立行政法人国立病院機構奈良医療センター（内科）：田村猛夏，近畿大学医学部附属病院（呼吸器・アレルギー内科）：東田有智，市立伊丹病院（呼吸器内科）：関庚輝，公立豊岡病院組合立出石病院（内科）：西岡顕，寺田内科呼吸器科（内科）：寺田忠之，宝塚市立病院（呼吸器科）：松田良信，兵庫医科大学病院（呼吸器・RCU科）：中野孝司，独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院（呼吸器内科）：黒須功，田中クリニック（内科）：田中明，医療法人社団健裕会中谷病院（内科）：中谷裕司，西宮市立中央病院（内科）：原秀樹，益田赤十字病院（第一内科）：山崎整児，川崎医学振興財団川崎病院（呼吸器内科）：沖本二郎，山口県済生会下関総合病院（呼吸器内科）：小畑秀登，川崎医科大学附属病院（呼吸器内科）：松島敏春，守屋おさむクリニック（内科）：守屋修，財団法人淳風会倉敷第一病院（内科）：原宏紀，国立大学法人鳥取大学医学

部附属病院(第三内科):千酌浩樹,松江市立病院(呼吸器内科):小西龍也,日立製作所笠戸事業所附属日立病院(内科):小林洋三,山口県立総合医療センター(呼吸器内科):小田敏郎,医療法人尾崎医院(内科):尾崎敏夫,医療法人社団豊南会香川井下病院(内科):西谷一志,医療法人順天会放射線第一病院(内科):木本眞,医療法人喜久寿会木下病院(内科):益田昌俊,橋本吉弘,香川県立中央病院(呼吸器内科):宮脇裕史,徳島県厚生農業協同組合連合会阿波病院(内科):金川泰彦,徳島県立中央病院(呼吸器科):坂東弘康,医療法人社団にしかわクリニック(内科):西川清,国立大学法人九州大学病院(呼吸器科):藤田昌樹,医療法人原土井病院(内科):魚住祐毅,福岡大学病院(呼吸器科):渡辺憲太郎,医療法人西福岡病院(呼吸器科):原田泰子,北九州市立八幡病院(内科):橋口浩二,全国社会保険協会連合会佐賀社会保険病院(内科):加藤收,大分県医療生活協同組合大分健生病院(呼吸器科):栖原真由美,医療法人メディネット呼吸器・アレルギー平井医院(内科):平井一弘,国立大学法人長崎大学医学部・歯学部附属病院(第二内科):東山康仁,佐世保市立総合病院(呼吸器内科):山本善裕,医療法人栄和会泉川病院(内科):泉川欣一,長崎市立病院成人病センター(内科):須山尚史,日本赤十字社長崎県支部長崎原爆病院(呼吸器内科):福田正明,NTT西日本長崎病院(内科):夫津木要二,独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター(呼吸器科):田中宏典,長崎県離島医療圏組合五島中央病院(内科):塚本美鈴,長崎市立市民病院(呼吸器内科):道津安正,医療法人三俊会宮崎病院(内科):古賀宏延,公立新小浜病院(呼吸器内科):石崎驍,大村市立病院(内科):崎戸修,長崎県立成人病センター多良見病院(内科):福島喜代康,健康保険諫早総合病院(呼吸器内科):井上祐一,伊万里市立市民病院(内科):中村久助,国民健康保険松浦市民病院(内科):岩下徹二,社団法人全国社会保険協会連合会健康保険八代総合病院(内科):浦本秀志,地方独立行政法人北松中央病院(内科):川村純生(調査実施時の所属による)

文 献

- Murray C J, Lopez A: Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504
- Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology. *Respiology* 2004; 9: 458-65
- Stoller J K: Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 988-94
- Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos A, Maldonado A, Gallego M, et al: Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-6
- Sethi S: Infectious exacerbations of chronic bronchitis: diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 Suppl A: 97-105
- Sethi S, Murphy T F: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 336-63
- Monso E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1316-20
- Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, Staccioli D, Cecarini L, Bassotti C, et al: Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 262-7
- Greenberg S B, Allen M, Wilson J, Atmar R L: Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 167-73
- Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer T T, Gillissen A, et al: Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003; 58: 37-42
- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al: Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-23
- Buscho R O, Saxtan D, Shultz P S, Finch E, Mufson M A: Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978; 137: 377-83
- Smith C B, Golden C A, Kanner R E, Renzetti A D: Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 225-32
- Anthonisen N R, Manfreda J, Warren C P, Hershfield E S, Harding G K, Nelson N A, et al: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204
- Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D: Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *JAMA* 1995; 273: 957-60
- Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F: Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020-5
- NHLBI/WHO Workshop Report: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive summary, update 2006
- 日本呼吸器学会: 呼吸器感染症に関するガイドライン—成人気道感染症診療の基本的考え方, 2003
- Murray R P ed: *Manual of Clinical Microbiology* 8th,

- American Society for Microbiology Press, Washington D.C., 2003
- 20) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定検討委員会：微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法)—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 1990; 38: 102-5
 - 21) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)。日化療会誌 1997; 45: 762-78
 - 22) Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo J L, Jones P, Schaberg T, et al: Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2004; 125: 953-64
 - 23) Hiratsuka T, Kida K: Quality of life measurements using a linear analog scale for elderly patients with chronic lung disease. Intern Med 1993; 32: 832-6
 - 24) Blasi F, Legnani D, Lombardo V M, Negretto G G, Magliano E, Pozzoli R, et al: *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. Eur Respir J 1993; 6: 19-22
 - 25) Miyashita N, Niki Y, Nakajima M, Kawane H, Matsusima T, et al: *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. Chest 1998; 114: 969-71
 - 26) Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, et al: *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. Thorax 2002; 57: 672-6
 - 27) Seemungal T A, Wedzicha J A, MacCallum P K, Johnston S L, Lambert P A: *Chlamydia pneumoniae* and COPD exacerbation. Thorax 2002; 57: 1087-8; author reply 8-9
 - 28) Miyashita N, Obase Y, Fukuda M, Shoji H, Mouri K, Yagi S, et al: Evaluation of serological tests detecting *Chlamydia pneumoniae*-specific immunoglobulin M antibody. Intern Med 2006; 45: 1127-31
 - 29) Wilson R, Schentag J J, Ball P, Mandell L: A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. Clin Ther 2002; 24: 639-52

Clinical evaluation of levofloxacin versus oral β -lactams for acute exacerbation of COPD

Yasuhiro Higashiyama¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Nobuki Aoki³⁾,
Yoshihito Niki⁴⁾ and Shigeru Kohno⁵⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Hokusyo Central Hospital, 299 Akasakamen, Emukai, Kitamatsuura, Nagasaki, Japan

²⁾ Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

³⁾ Department of Respiratory Medicine, Shinrakuen Hospital

⁴⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

⁵⁾ Division of Molecular & Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology & Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

The NICE study suggested that there are approximately 5.3 million patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Japan. Therefore, morbidity due to COPD is also high in Japan as it is in the USA and Europe. However, the presence of COPD has not been detected in the majority of these potential Japanese patients, and there are only about 0.2 million patients with a diagnosis of COPD in Japan.

The Japanese treatment guidelines for COPD recommend oral therapy with new quinolones or β -lactams. We conducted the present study to compare the efficacy of a new quinolone (levofloxacin: LVFX) with that of β -lactams for the treatment of patients with acute exacerbation of COPD on an outpatient basis.

There were 249 patients evaluable for clinical efficacy, comprising 191 treated with LVFX and 58 treated with β -lactam therapy. Efficacy was noted in 81.2% (155/191 patients) of the LVFX group versus 48.3% (28/58 patients) of the β -lactam group, with the efficacy rate being significantly higher in the LVFX group. The improvement rates for sputum volume, sputum color, and cough were all significantly higher in the LVFX group than in the β -lactam group. Regarding the improvement of QOL, the efficacy rate achieved with LVFX was also significantly higher than that obtained with β -lactams. In 10.5% (20/191 patients) of the LVFX group and 22.4% (13/58 patients) of the β -lactam group, another treatment was requested due to lack of improvement of symptoms caused by the exacerbation of COPD, and the readmission rate was significantly lower in the LVFX group.

Causative bacteria were isolated in 40.0% (32/80). The most frequent isolates were *Streptococcus pneumoniae* (8.8%), *Haemophilus influenzae* (10.0%), and *Moraxella catarrhalis* (15.0%). Among the atypical bacteria, *Mycoplasma pneumoniae* was detected in 1.1% (1/95), while *Chlamydia pneumoniae* was not detected (0/95 patients). Influenza virus, adenovirus, and respiratory syncytial(RS) virus were found in 9.0% (8/89), 1.2% (1/83), and 1.2% (1/83) of the patients, respectively.

The incidence of adverse drug reactions was 2.4% (7/296) in the LVFX group and 4.5% (4/88) in the β -lactam group. None of the patients experienced serious adverse drug reactions. Although about a half of the present subjects were very elderly (≥ 75 years old), the incidence of adverse reactions was not increased in the elderly subgroups receiving either LVFX or β -lactam therapy.

These results suggest that LVFX, which exhibits strong antibacterial activity and effectively penetrates the sputum, may be the treatment of choice for Japanese patients with exacerbation of COPD.