

【原著・臨床】

カルバペネム系および第3世代セフェム系注射薬無効肺炎に対する
ciprofloxacin 注射薬の臨床効果

沖本 二郎・栗原 武幸・本多 宣裕・浅岡 直子
藤田 和恵・大場 秀夫・中村 淳一

川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科*

(平成14年1月23日受付・平成14年3月20日受理)

カルバペネム系および第3世代セフェム系注射薬無効肺炎に対する ciprofloxacin (CPFX) 注射薬の臨床効果を検討した。カルバペネム系無効14例中6例, 第3世代セフェム系無効2例中2例, 計16例中8例が有効であり, 有効率は50%であった。以上の結果より, CPFX 注射薬はカルバペネム系や第3世代セフェム系注射薬無効肺炎に対して, 有効性を期待できる薬剤であると考えられた。

Key words: ciprofloxacin 注射薬, カルバペネム無効肺炎, 第3世代セフェム無効肺炎

Ciprofloxacin (CPFX) 注射薬は, わが国で使用できる唯一の注射用ニューキノロン系抗菌薬である。しかし, その適用は, 『他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系, 第3世代またはそれ以降の世代として開発された新しいセフェム系注射用抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で, かつ経口抗菌薬が投与不能の場合に限定すること』と, 厳しい制約がある。この制約にしたがって CPFX 注射薬を投与した場合, はたしてどれだけの臨床効果を示すのであろうか? そこで, カルバペネム系および第3世代セフェム系注射用抗菌薬無効肺炎患者に対して CPFX 注射薬を投与し, その臨床効果を検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象は, 平成13年4月から12月までのカルバペネム系および第3世代セフェム系注射用抗菌薬無効肺炎患者で, CPFX 注射薬を投与した16例である。

これら患者に対する CPFX 注射薬の臨床効果を retrospective に検討した。なお, 肺炎の重症度, 臨床効果は, 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)¹⁾にもとづいて判定した。

II. 結果 (Table 1)

1. 患者背景因子

年齢は32歳から90歳で, 男性9例, 女性7例であり, 市中肺炎が10例, 院内肺炎が6例であった。

基礎疾患として, 悪性腫瘍5例(胆管癌, 骨髄異形成症候群, 胃癌, 膀胱癌, 大腸癌各1例ずつ), 肺気腫3例, および陳旧性肺結核, 慢性気管支炎, 塵肺, 糖尿病, 脳硬塞をそれぞれ1例に認めた。

肺炎の重症度は, 中等症13例, 重症3例であった。

無効であった前投薬は, カルバペネム系14例(imipenem / cilastatin: IPM / CS 9例, panipenem /

betamipron: PAMP/BP 4例, meropenem: MEPM 1例), 第3世代セフェム系2例(ceftriaxone: CTRX 1例, ceftazidime: CAZ 1例)であった。

細菌学的には8例9株が同定され, *Haemophilus influenzae* と *Pseudomonas aeruginosa* が2株, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas cepacia* がそれぞれ1株ずつであった。

2. CPFX 注射薬の臨床効果

臨床効果は, 前投薬がカルバペネム系の14例中6例, 第3世代セフェム系の2例中2例, 計16例中8例が有効で, 無効は8例であり, 有効率は50%であった。

細菌学的効果は, 除菌5例5株(*P. aeruginosa* 2株, *H. influenzae*, *E. faecalis*, *E. aerogenes* それぞれ1株), 存続4例5株(*H. influenzae*, MSSA, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* それぞれ1株), methicillin-resistant *S. aureus* の出現が2例, 不明5例であった。

随伴症状は認めず, 臨床検査値異常として, GOT, GPTの上昇が2例に認められた。

III. 考察

CPFX 注射薬は, わが国で使用できる唯一の注射用ニューキノロン系抗菌薬であり, グラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有している^{2,3)}。

その臨床効果は, 中等症もしくは重症の細菌性肺炎に対する CAZ を対照薬とした第Ⅲ相臨床比較試験⁴⁾において, CPFX 群の有効率85.7%(78/91例), CAZ 群84.0%(63/75例)と, CPFX は CAZ と同等の臨床効果を示した。また, 重症あるいは難治性の慢性気道感染症に対しても, 71.7%(38/53例)の有効率を示している⁵⁾。

*岡山県岡山市中山下2-1-80

Table 1. Clinical evaluation of injectable ciprofloxacin in poor responders to carbapenems and injectable third-generation cepheems

Case	Age	Gender	Place	Underlying disease	Severity	Pretreatment	Organism	Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Side effects
1	32	F	community	(-)	moderate	IPM/CS	<i>H. influenzae</i>	good	persistent	(-)
2	63	F	community	cholangiocarcinoma	moderate	PAPM/BP	<i>E. aerogenes</i>	good	eliminated	(-)
3	65	M	community	(-)	moderate	MEPM	<i>H. influenzae</i>	good	eliminated	GOT↑, GPT↑
4	73	F	community	old tuberculosis	moderate	CTRX	<i>E. faecalis</i>	good	eliminated	(-)
5	74	F	community	chronic bronchitis	moderate	IPM/CS	N.F.	good	unknown	(-)
6	78	M	hospital	pneumocystosis	moderate	IPM/CS	MSSA, <i>K. pneumoniae</i>	good	persistent	(-)
7	80	F	community	myelodysplastic synd.	moderate	IPM/CS	N.F.	good	unknown	(-)
8	81	M	community	emphysema	moderate	CAZ	<i>P. aeruginosa</i>	good	eliminated	(-)
9	74	M	hospital	gastric cancer	severe	IPM/CS	<i>P. aeruginosa</i>	poor	eliminated	(-)
10	76	F	hospital	(-)	severe	IPM/CS	N.F.	poor	unknown	(-)
11	76	M	community	emphysema	moderate	IPM/CS	N.F.	poor	→MRSA	GOT↑, GPT↑
12	77	M	community	bladder cancer	moderate	PAPM/BP	N.F.	poor	unknown	(-)
13	81	M	community	emphysema	moderate	IPM/CS	N.F.	poor	→MRSA	(-)
14	83	M	hospital	diabetes mellitus	severe	IPM/CS	<i>P. aeruginosa</i>	poor	persistent	(-)
15	88	M	hospital	colon cancer	moderate	PAPM/BP	<i>P. cepacia</i>	poor	persistent	(-)
16	90	F	hospital	cerebral infarction	moderate	PAPM/BP	N.F.	poor	unknown	(-)

IPM/CS: imipenem/cilastatin, PAPM/BP: panipenem/batamipron, MEPM: meropenem, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime

さらに、日本呼吸器学会の市中肺炎診療に関するガイドライン⁶⁾では、原因菌不明の重症肺炎に対する初期治療として、注射用ニューキノロン系抗菌薬を推奨している。

しかし、CPFX 市販後の保険適用では、『他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系、第3世代またはそれ以降の世代として開発された新しいセフェム系注射用抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で、かつ経口抗菌薬が投与不能の場合に限定すること』と規制され、初期治療には用いることができない。この厳しい制約にしたがって CPFX 注射薬を投与した場合、はたしてどれだけの臨床効果を示すのであろうか？

理論上 CPFX 注射薬のカルバペネム系抗菌薬に勝る点として、①*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性菌に対する強力な殺菌作用、②*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* などの非定型病原菌に対する優れた抗菌作用、③良好な病巣組織移行性、④濃度依存性殺菌作用、1日1~2回投与、⑤経口薬へのスイッチ療法ができる、などがあげられる⁷⁾。

医薬品インタビューフォームからみた臨床試験時の成績では、カルバペネム系抗菌薬無効肺炎5例中有効5例、第3世代セフェム系注射用抗菌薬無効肺炎5例中有効4例と、優れた臨床効果を示していた。

今回の検討では、16例中8例が有効で有効率は50%であった。カルバペネム系や第3世代セフェム系注射用抗菌薬が無効で、今回の対象症例に重篤な基礎疾患をもつ高齢者が多いことを考慮すると、優れた成績であると考えられる。

細菌学的には、5例5株 (*P. aeruginosa* 2株, *H. influenzae*, *E. faecalis*, *E. aerogenes* それぞれ1株) が除菌されており、グラム陰性菌に対する CPFX 注射薬の強い抗菌活性を反映していた。

今回の症例には含まれていないが、カルバペネム系や第3世代セフェム系注射用抗菌薬無効肺炎で忘れてはならないのが、*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* などの非定型病原菌による肺炎である。さきに述べたごとく CPFX 注射薬は、これら病原菌に対し優れた抗菌作用を有しており、カルバペネム系や第3世代セフェム系注射用抗菌薬無効肺炎に適用される理由のひとつであらう。

以上より、CPFX 注射薬はカルバペネム系や第3世代セフェム系注射用抗菌薬無効肺炎に対して、有効性を期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 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 45: 762~778, 1997
- 2) Campoli-Richards D M, Monk J P, Price A, et al.:

- Ciprofloxacin A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 35: 373~447, 1988
- 3) 河野 茂, 渡辺 彰, 二木芳人: 肺炎に対する抗菌化学療法における注射用シプロキサンの臨床的位置付け。呼吸 20: 169~176, 2001
 - 4) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 他: 細菌性肺炎に対する Ciprofloxacin 注射薬の臨床評価—Ceftazidime を対照薬とした第Ⅲ相臨床比較試験—。日化療会誌 45: 901~922, 1997
 - 5) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 他: 内科領域の重症あるいは難治性感染症に対する Ciprofloxacin 注射薬の臨床的検討。日化療会誌 45: 923~935, 1997
 - 6) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会: 成人市中肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」37~39, 2000
 - 7) 国内外の専門家による討論会より: 注射用シプロキサシン—欧米での使用と日本での臨床的位置づけについて—。化学療法の領域 17: 1664~1691, 2001

Clinical evaluation of injectable ciprofloxacin in poor responders to carbapenems and injectable third-generation cepheims

Niro Okimoto, Takeyuki Kurihara, Yoshihiro Honda, Naoko Asaoka,
Kazue Fujita, Hideo Ohba and Junichi Nakamura

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
Kawasaki Hospital, 2-1-80 Nakasange, Okayama 700-8505, Japan

We studied the clinical efficacy of injectable ciprofloxacin (CPFX) in 14 poor responders to carbapenems and 2 poor responders to injectable third-generation cepheims. Efficacy in poor responders to carbapenems was seen in 6 cases and in 2 cases of poor responders to injectable third-generation cepheims. Clinical efficacy was 50% (8/16 cases), indicating that injectable CPFX is a highly effective drug in treating poor responders to carbapenems and injeceable third-generation cepheims.