

【原著・臨床】

Levofloxacin の市中肺炎に対する1日400mg分2投与の検討

武田 博明・林 志文・渡辺慶太郎

済生会山形済生病院内科*

(平成14年4月3日受付・平成14年7月15日受理)

抗菌薬の進歩により、一般感染症に対する抗菌化学療法はより容易になってきている。しかしながら、一方では耐性菌の増加が報告されてきており、evidenceにもとづいた適正な薬剤選択と使用方法の再確認が必要と考えられるようになってきている。今回著者らは、薬剤の特徴をふまえた投与法の確立をめざして、levofloxacin (LVFX) 1日400mg分2投与を中等症までの市中肺炎例に試みた。その結果、検討した11例いずれにおいても、臨床所見は改善し有効であった。また、同定できた起炎菌はすべて消失した。したがって、LVFX 1日400mg分2投与法は有用であり、全身状態が保持されている、中等症までの市中肺炎例では外来管理が十分可能であると考えられた。

Key words: 市中肺炎, levofloxacin, 分2投与, 臨床効果, *Streptococcus pneumoniae*

近年における抗菌薬の著しい進歩は、日常臨床の場において、高頻度に遭遇する感染症である肺炎治療をより容易にし、的確な抗菌薬の選択により、速やかな治癒が得られる症例が多くなった。しかし一方では難治傾向が示され、治療に苦慮する症例も時として経験する。これら難治化要因は種々考えられているが、菌側要因のひとつとして、耐性菌増加の問題がある。

最近、抗菌化学療法の分野において、耐性菌を生み出さない使用方法についての検討がなされている。このなかではPharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD)を含め、その薬剤の特徴をふまえた投与法の確立が重要とされ¹⁾、日本でも成人市中肺炎に対する治療ガイドラインや²⁾、抗菌薬使用法の手引き³⁾などが制定されてきている。

今回著者らは、PK, PDの基礎的データをもとに、市中肺炎例に対しlevofloxacin (LVFX) 1日400mg, 分2投与を試み、その臨床的有用性・安全性について検討した。

I. 対象（症例背景）および方法

1. 対象

対象は11例（男性7名、女性4名）の市中肺炎例で、年齢分布は26歳から67歳（平均47.2歳）であった。何らかの基礎疾患を有する例が4例含まれていた。

これらの投与症例は、化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」⁴⁾を参考にした重症度分類上、軽症6例、中等症5例であり、基礎疾患の重篤度を加味しても、いずれの患者も経口薬による外来治療が可能な患者と考えられた（Table 1）。

2. 薬剤投与方法

LVFX 1日400mg, 分2投与（朝夕）とし、その投与期間は原則1週間とした。

鎮咳去痰剤の併用は行ったが、解熱剤は頓用のみの使用とした。

3. 観察項目

Table 1. Patient profiles

Case	Age	Gender	Underlying disease	Temperature (°C)	Xp scor	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dL)	Severity of pneumonia
1	26	F	(-)	38	2	6,500	4.2	mild
2	37	M	bronchial asthma	37.2	1	17,000	1.4	moderate
3	31	M	(-)	37.5	2	12,100	7.1	moderate
4	35	F	(-)	37.7	2	10,900	7.6	moderate
5	42	M	(-)	36.7	3	11,900	2.4	mild
6	41	M	bronchiectasis	37.1	4	7,800	8.3	mild
7	58	F	(-)	37.3	2	4,600	0.1	mild
8	61	M	(-)	37.3	4	13,700	16.2	moderate
9	61	M	duodenal ulcer	36.1	4	7,500	2.6	mild
10	60	F	(-)	36.3	4	5,000	6	mild
11	67	M	sick sinus syndrome	37.4	4	11,800	1.8	moderate

投与前と投与7日後に、自覚症状として、咳嗽、喀痰の程度と性状、そして発熱をチェックした。喀痰は外来時に採取可能であった例については、Miller-Jones⁵⁾およびGeckler分類⁶⁾にてその性状を分類した後グラム染色を施行し、貪食像の有無も加味し起炎菌の推定を行い、また培養を行い確認した。

胸部レ線および臨床検査を投与前後に行い、診断と効果判定および副作用発現の有無の参考にした。

4. 効果判定

臨床効果の判定は、化学療法学会新薬判定基準にもとづき行った⁴⁾。

投与終了1週間後に外来受診してもらい、再増悪の有無の確認を行った。

II. 成績

1. 臨床効果

今回検討した11例の市中肺炎は、LVFX投与後自覚症状、胸部レ線、臨床検査の改善が明らかであり、有効であった (Table 2)。

また、投与終了後に再増悪が認められた例はなかった。

2. 細菌学的効果

喀痰培養および喀痰グラム染色より、11例中6例について起炎と判定した。うちわけは、*Streptococcus*

pneumoniae が3例。そのうちペニシリン感受性菌 (PSSP)、ペニシリン低感受性菌 (PISP)、そしてペニシリン耐性菌 (PRSP) それぞれ1例であった。この3例のLVFXに対する感受性検査結果は、いずれの株も最小発育阻止濃度 (MIC) は1 µg/mLで感受性菌であった。また他の起炎菌として、*Haemophilus influenzae* 2例、*Klebsella pneumoniae* 1例が同定された。これらの菌もLVFXに感受性があり、LVFX投与7日後にはすべて消失していた (Table 3)。

3. 副作用

今回の検討例においては、臨床検査値異常変動も含めて、副作用は認めなかった。

III. 考察

抗菌スペクトルの広いそして抗菌活性の強い薬剤の開発により、各種感染症に対する抗菌化学療法の有効性はきわめて高くなっている。しかしながら、一方では耐性菌の増加が問題となってきた⁷⁾。呼吸器感染症領域でも、市中肺炎の起炎菌として、通常もっとも分離頻度が高い *S. pneumoniae* のペニシリン耐性菌の増加が指摘されてきており⁸⁾、その分離頻度は40~50%と報告され⁹⁾、いかに耐性菌を作らないように治療を構築するかという点に関しての検討がなされてきているのが現状

Table 2. Changes in clinical data after levofloxacin and clinical efficacy

Case	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dL)	Xp scor	sputum	efficacy
1	6,500→6,100	4.2→0.5	2→0	M ₂ -3→(-)	good
2	17,000→8,100	1.4→0.1	1→0	M ₁ -3→(-)	good
3	12,100→7,700	7.1→0.2	2→0	(-)→(-)	good
4	10,900→8,200	7.6→0.1	2→0	P ₂ -3→(-)	good
5	11,900→8,200	2.4→0.2	3→0	(-)→(-)	good
6	7,800→7,000	8.3→6.4	4→2	(-)→(-)	good
7	4,600→3,750	0.1→0.3	2→1	P ₁ -5→(-)	good
8	13,700→7,000	16.2→0.4	4→1	M ₂ -3→(-)	good
9	7,500→6,100	2.6→0.4	4→1	M ₂ -5→(-)	good
10	6,000→2,950	6.0→0.3	4→1	(-)→(-)	good
11	11,800→6,500	1.8→1.7	4→2	P ₁ -5→M ₁ -5	good

Table 3. Bacteria isolated from sputum and MIC of levofloxacin

Case	Sputum	Phagocytosis	Isolated organisms	MIC of LVFX (µg/mL)
1	M ₂ -3	(+)	<i>H. influenzae</i>	≥0.06
2	M ₁ -3	(+)	<i>H. influenzae</i>	≥0.06
4	P ₂ -3	(+)	<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	1
7	P ₁ -5	(+)	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	1
9	M ₂ -5	(+)	<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	1
11	P ₁ -5	(+)	<i>K. pneumoniae</i>	0.13

LVFX: levofloxacin

である¹⁰⁾。これらの問題を解決するためのポイントのひとつとして、抗菌薬の体内動態の特徴や、その薬剤が時間依存型殺菌作用か濃度依存型殺菌作用かなど、それぞれの抗菌薬の有する特徴をふまえた投与を行う必要があるとされる。

LVFXはキノロン薬であり、アミノ配糖体とともにその殺菌効果は濃度依存性に発揮される薬剤であり、最高血中濃度が重要となる。すなわち、1回投与量の設定に際しては、安全な範囲でMICをできるだけ超える濃度を投与し、投与間隔を長くすることが望ましいとされる。

現在臨床現場でのLVFXの投与量は、300mg、1日3回投与が標準的使用法とされている。最近著者らの施設では、LVFX 300mg投与にても改善が得られないということで紹介された肺炎患者を2例経験した。これら患者は、抗菌薬が使用されていたためと思われるが、起炎菌決定のための喀痰培養は陰性であった。しかしグラム染色にて肺炎球菌の存在が疑われたため、肺炎球菌の尿中抗原検索を施行したところ陽性であった。すなわち、LVFX 300mg、1日3回投与ではその効果が不十分と考えられる肺炎球菌肺炎例が存在することが考えられた。

さらに近年、肺炎球菌はLVFXも含め、キノロン薬に対して低感受性化傾向が見られるつつあるという報告も散見されるようになってきており¹¹⁾、著者らも参加している東北呼吸器感染症研究会の平成12年の検討では、LVFXに対するMICが8 μ g/mLや16 μ g/mLという株の出現も報告されている。また、キノロン薬間で交差耐性が認められ、容易に耐性化する危険性も指摘されている¹²⁾。したがってわれわれは、LVFXを臨床的により有効に使用するための適正使用に関して、再検討すべきと考えたわけである。

田中ら¹³⁾は主要呼吸器感染症起炎菌を対象に、*in vitro*で血中濃度シミュレーションモデルを用い、LVFXの殺菌作用を検討し、特に*S. pneumoniae*において1回200mg、1日2回投与が、通常臨床的に使用される100mg 1日3回投与よりも、殺菌効果が良好であったことを報告している。また同時に、1回100mg 1日3回投与シミュレーションモデルでは静菌作用であったと述べている。

また、LVFXは呼吸器感染症起炎菌として頻度の高い*H. influenzae*、*Moraxella catarrhalis*や、非定型病原体として多い*Mycoplasma pneumoniae*などに対しても、効果が期待できるため、いわゆるレスパイラトリーキノロンとして位置づけられ、第一選択薬剤としても使用可能と考えられている。

これら検討を基礎に、著者らは市中肺炎例に対してPK/PDも加味した投与方法として、1日400mg、分2投与を検討したわけであるが、起炎菌がPISPやPRSPをも含め、7日間投与により改善がえられ起炎菌もすべ

て消失し、臨床的有効性が示された。

LVFX 200mg投与時における血中最高濃度(C_{max})は2.08 μ g/mLと報告されており、さらに肺組織内濃度は3.19 μ g/mLとされる¹⁴⁾。また、200mg投与における喀痰中濃度は4時間後に4.36 μ g/mLに達したとの報告もある¹⁵⁾。これらデータは*S. pneumoniae*のMIC 1 μ g/mL以上であることなど、今回検出された起炎菌のMICを上まわっており、確実な菌の消失および治療効果発現に反映していると思われる。またこの確実な菌消失という事実は、耐性菌出現防止という観点からはきわめて好ましいことと考えられる。

すなわち、LVFX 1日400mg、分2投与は、患者状態が比較的良好に保たれている軽症から中等症までの、市中肺炎例においては、有効な治療法であると位置づけられるとともに、耐性菌出現防止の可能性も考えられよう。

本検討は、血中濃度や喀痰濃度測定などを施行できなかったため、必ずしも十分なevidenceを提供できなかった点もあるが、このような検討を集積することは、今後の抗菌薬の適正使用の参考になると考えられたため報告した。

文 献

- 1) William A C: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis* 26: 1~12, 1998
- 2) 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 編), 東京, 2000
- 3) 抗菌薬使用の手引き (日本感染症学会, 日本化学療法学会 編), 協和企画, 東京, 2001
- 4) 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微生物薬の臨床評価法. *Chemotherapy* 45: 762~778, 1997
- 5) Miller D L: A study of techniques for the examination of sputum in a field survey of chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis* 88: 473~483, 1963
- 6) Geckler R W, Gremillion D H, Mcallister C K, et al.: Microscopic and bacteriological Analysis of expectorated sputum. *Mayo. Clin. Proc.* 50: 339~344, 1977
- 7) 紺野昌俊, 荒川宜親: 薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症をめぐる国内外の状況. *日化療会誌* 48: 251~277, 2000
- 8) 當山真人: PRSP感染症の最近の動向. *日本臨牀* 59: 739~744, 2001
- 9) 山口恵三, 宮崎修一, 櫻谷総子, 他: 1998年に全国26施設から分離された臨床分離株5180株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jap J Antibio* 53: 387~408, 2000
- 10) 二木芳人, 吉田耕一郎: 市中肺炎の初期治療. *化学療法*の領域 10: 1758~1762, 2001
- 11) 福澤 滋, 森千佳子, 村上日奈子, 他: 肺炎球菌300株を用いた薬剤感受性の動向. *日本臨床微生物学雑誌* 11: 127, 2001
- 12) 石田雅巳, 渡辺英明, 長田昌美, 他: 北九州市立5病

- 院における肺炎球菌の検出状況。感染症学雑誌 73: 1117~1122, 1999
- 13) 田中真由美, 内田洋子, 吉田清美, 他: 血清中濃度シミュレーションモデルにおける levofloxacin の殺菌作用。日化療会誌 48: 325~332, 2000
- 14) 藤田 敦, 宮 敏路, 田中良太, 他: 呼吸器における Levofloxacin の血清, 喀痰および肺組織中濃度の検討: Breakpoint からみた有効性の評価。Jap J Antibio 52: 661~666, 1999
- 15) 中森祥隆, 坪井永保, 成井浩司, 他: Levofloxacin の喀痰内移行及び慢性下気道感染症に対する臨床効果。Jap J Antibio 45: 539~546, 1992

Efficacy of 400 mg of levofloxacin twice a day orally in community-acquired pneumonia

Hiroaki Takeda, Motofumi Ling and Keitaro Watanabe

Department of Internal Medicine, Saiseikai Yamagatasaise Hospital,
79-1 Okimachi, Yamagata 990-8545, Japan

The development of antimicrobial agents followed improvement in treatment of infections, but subsequent increase of drug-resistant bacteria has also been reported. We reconsidered the selection and usage of antimicrobial agents. Taking into consideration the characteristics of levofloxacin we orally administered 400 mg of levofloxacin (LVFX) twice a day for 7 days in 11 patients, 7 men and 4 women, with community-acquired pneumonia. We evaluated these patients clinically. This treatment proved efficacious, with detected pathogenic organisms eradicated, including penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PISP and PRSP). This indicated that treatment by LVFX at 400 mg twice a day is an optimal dosage regimen for community-acquired pneumonia with mild and moderate severity.