

【原著・臨床】

ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼吸器感染症に対する
注射用 ciprofloxacin とカルバペネム系薬の臨床成績の比較河野 茂¹⁾・柳原 克紀¹⁾・朝野 和典²⁾・飴嶋 慎吾³⁾・出村 芳樹³⁾・石崎 武志⁴⁾
山口佳寿博⁵⁾・渡邊 秀生⁵⁾・塚田 弘樹⁶⁾・鈴木 榮一⁷⁾・下条 文武⁶⁾¹⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学(病態生理制御学分野)*²⁾大阪大学大学院医学系研究科感染制御部, ³⁾福井大学医学部第3内科⁴⁾福井大学医学部看護学科基礎看護学, ⁵⁾慶應義塾大学医学部内科学⁶⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科臨床感染制御学分野⁷⁾新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部

(平成16年4月7日受付・平成16年4月30日受理)

背景:注射用ニューキノロン系薬(ciprofloxacin, CPMX)が本邦でも臨床使用が可能となり,感染症治療の新しい選択肢として注目されている。しかしながら,本薬の臨床的位置づけは明確にされていない。

目的:呼吸器感染症における CPMX の臨床的位置づけを明確にすることを目的とした。

対象および方法:ペニシリン系またはセフェム系薬にて効果不十分の肺炎および慢性呼吸器感染症の急性増悪例を対象とし,封筒法にて無作為に CPMX 300 mg, 1日2回点滴静注群と,カルバペネム系薬 0.3~0.5 g, 1日2回点滴静注群に分け有効性,安全性,治療期間,抗菌化学療法日数を比較した。

結果:試験期間中,83例が登録され,そのうち基準を満たす78例を安全性評価対象,68例を有効性評価対象とした。両群の年齢,性別,感染症診断名,重症度,前治療抗菌薬など背景因子はいずれも同等であった。有効率は CPMX 群 82.7%(24/29例),カルバペネム群 71.0%(22/31例)と両群同等であったものの,1週間以内に試験薬の投与が終了できた早期改善例は CPMX 群のほうが高い傾向がみられた($p < 0.05$)。なお,入院日数および化学療法日数は両群間に有意差は認められなかった。因果関係を否定しえない有害事象は CPMX 群 13.5%(5/37例),カルバペネム群 12.2%(5/41例)であり,いずれも重篤なものはみられなかった。

考察:ペニシリン系またはセフェム系薬にて十分な効果が得られない呼吸器感染症に対して,CPMX は少なくともカルバペネム系薬と同等以上の臨床効果が得られ,早期改善効果が高かった。この結果から β ラクタム系薬無効の CPMX は呼吸器感染症治療の新しい選択肢として期待されることが示唆された。

Key words: pneumonia, respiratory tract infection, intravenous new quinolone, carbapenem, randomized controlled trial

従来,わが国におけるニューキノロン系薬は経口薬のみ承認されており,その臨床使用は制限されていたが,近年,各科領域感染症における注射用ニューキノロン系薬の臨床試験の実施により,その有効性,安全性が認められ承認されるにいたった¹⁻³⁾。本系統は呼吸器系組織への移行性が良好であり⁴⁾,幅広い抗菌域を有し,特に,緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌活性を示す。さらに, β ラクタム系薬では抗菌活性を示さないマイコプラズマ,レジオネラ,クラミジアなど非定型病原体に対しても抗菌活性を示す

のが特徴である。また,わが国において汎用されている β ラクタム系薬とは異なる作用機序を有することから,交差耐性を示さず呼吸器感染症治療の新しい選択肢として注目されている⁵⁾。

2000年11月,日本呼吸器学会から市中肺炎診療ガイドライン「成人市中肺炎診療の基本的考え方」,2002年3月には院内肺炎診療ガイドライン,さらに,2003年6月には「成人気道感染症診療の基本的考え方」が相次いで提唱され⁶⁻⁸⁾,注射用ニューキノロン系薬は重要な薬剤の1つに位置づけられて

*長崎県長崎市坂本171

いる。市中肺炎診療ガイドラインでは、主に非定型肺炎をカバーする目的で、その頻度が高い若年者重症例のエンピリック治療の選択肢として、また、院内肺炎診療ガイドラインでは、緑膿菌などグラム陰性桿菌が主な原因菌となることから、注射用ニューキノロン系薬の重要性はさらに高まり、エンピリック治療においては、第3世代および第4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬などに加えて推奨されている。特に、III群(中等症で危険因子あり、または重症)およびIV群(免疫低下例などの特殊病態下)においては、注射用ニューキノロン系薬は有効な治療の選択肢の1つになると考えられる。さらに、原因菌が推定可能な場合で、緑膿菌や耐性グラム陰性菌などが疑われる場合、また、 β ラクタム系薬の効果が期待できないレジオネラが疑われる場合には、有力な治療の選択肢として推奨されている。しかしながら、わが国における注射用ニューキノロン系薬の臨床経験は乏しく、果たして、カルバペネム系薬など広域で強力な抗菌薬と同様の位置づけとして、臨床使用に耐えうるかどうかは明らかにされていない。

本臨床研究では、注射用ニューキノロン系薬の呼吸器感染症における臨床的位置づけを明らかにすることを目的として、その有効性、安全性、治療期間についてカルバペネム系薬を対照薬として比較検討した。

I. 対象および方法

1. 対象

平成13年10月から平成15年6月までに本試験に参加した全国施設を受診し、経口または注射用ペニシリン系もしくはセフェム系薬の投与にもかかわらず効果が不十分と判定され、次の基準を満たす肺炎および慢性呼吸器感染症の急性増悪例(肺実質に炎症が認められた症例)を対象とした。

20歳以上の入院患者(試験薬投与時)

主治医の判断により注射用抗菌薬による治療が必要と判断された症例

自由意志による試験参加の同意が文書にて得られた症例

ただし、次のいずれかの項目に該当した場合には対象から除外した。

てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある症例

ニューキノロン系薬または β ラクタム系薬にアレルギーまたは重篤な副作用の既往歴がある症例

試験薬による皮内反応試験が陽性の症例

妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある婦人

試験薬の効果が期待しがたいと判断された症例

その他、試験担当医師が不適当と判断した症例

2. 試験薬剤の割付および投与方法、期間

封筒法により注射用ニューキノロン群とカルバペネム群との無作為割付を行い、注射用ニューキノロン群には ciprofloxacin(CPFX)300 mg を1日2回、カルバペネム

群は imipenem/cilastatin (IPM/CS), panipenem/betamipron (PAPM/BP), meropenem (MEPM), biapenem (BIPM)のいずれかを主治医が任意に選択し、IPM/CS, PAPM/BP, MEPM を選択した場合には0.5 g 1日2回、BIPM を選択した場合には0.3 g 1日2回点滴静注することとした。また、原則として試験薬の投与期間は14日を限度とした。

3. 併用薬

試験薬の効果が判明するまでの間(投与開始から3日間程度)は、他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド薬、 γ グロブリン製剤、白血球増殖因子製剤、抗炎症薬、解熱鎮痛薬など、試験薬の臨床効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤の新たな併用は行わないこととし、試験開始以前から、すでにこれらが使用されている場合は、原則として、その薬剤の種類、用法・用量を試験期間中に変更しないこととした。

さらに、ニューキノロン系薬との相互作用が報告されているテオフィリン、アミノフィリンを併用する場合には減量するなど適切な処置を行うこととし、フェンブフェン、ケトプロフェンの併用禁止、他のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド系消炎鎮痛薬の併用は原則避けることとした。また、カルバペネム系薬との相互作用が報告されているバルプロ酸ナトリウムとの併用は禁止することとした。

4. 観察および検査

1) 患者背景

被験者のイニシャル、カルテ番号、性別、年齢、体重、感染症診断名(重症度、病型など)、基礎疾患・合併症(重症度など)、現病歴、既往歴、薬剤アレルギー・過敏症等既往歴および試験薬投与直前の抗菌化学療法(薬剤名、投与期間、投与量、中止理由など)などについて調査することとした。

なお、肺炎の重症度は日本呼吸器学会による院内または市中肺炎診療ガイドラインの重症度分類にて評価し、慢性呼吸器疾患の二次感染の重症度は、院外発症の場合には市中肺炎診療ガイドラインを、院内発症の場合には院内肺炎診療ガイドラインの重症度分類を用いることとした^{6,7)}。

2) 臨床症状・所見の観察

試験開始前、試験中および試験終了時において、臨床症状の観察(体温、血圧、脈拍数、呼吸数、咳嗽、喀痰の量および性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、胸部X線造影)、血液一般検査、血液生化学検査、細菌学的検査、随伴症状を実施し、可能な場合には試験終了後の経過観察時まで観察し、これらの所見に基づき臨床効果および細菌学的効果の判定を行った。

5. 有効性および安全性の評価方法

1) 臨床効果

臨床症状、検査所見などの推移をもとに、以下の3段

Table 1. Patient profiles

		Ciprofloxacin	Carbapenem	p	
Patients		33	35	X	
Age		65.9 ± 17.1	70.0 ± 14.8	0.289 ¹⁾	
Gender	Male	23	26	0.880 ²⁾	
	Female	10	9		
Diagnosis	Community-acquired pneumonia	26	25	0.656 ³⁾	
	Hospital-acquired pneumonia	2	7		
	Secondary infection due to chronic respiratory disease	5	3		
Severity *	Mild	2	3	0.656 ³⁾	
	Moderate	14	10		
	Severe	17	19		
Underlying disease	No	3	7	0.328 ²⁾	
	Yes	30	27		
	Influence **	No	8	3	0.250 ²⁾
		Yes	22	24	
Ventilator	No	30	33	0.946 ²⁾	
	Yes	3	2		
Clinical and laboratory findings	Body temperature ()	37.8 ± 0.9	37.7 ± 0.9	0.508 ¹⁾	
	WBC (/mm ³)	13,277 ± 24,461	10,335 ± 4,442	0.308 ¹⁾	
	CRP (mg/mL)	11.3 ± 7.0	13.3 ± 8.4	0.487 ¹⁾	
	SpO ₂ (%)	93.2 ± 7.3	94.5 ± 5.2	0.480 ¹⁾	
First-line antibiotic therapy	Penicillin	po	5	0.590 ²⁾	
		iv	7		9
	Cephem iv	1st Cephem	1		5
		2nd Cephem	7		4
		3rd Cephem	10		13
	Cephem po		7		7
	Combination ***	No	25		29
Yes		8	6		

* Classification is as follows:

For outpatients suffering from secondary infection due to a chronic respiratory disease, severity was categorized based on guidelines for community-acquired pneumonia (CAP) established by the Japanese Respiratory Society (JRS)

Severity of infection for inpatients (same underlying disease) was categorized based on guidelines for hospital-acquired pneumonia established by the JRS.

** Risk factor assessment included in CAP guidelines established by the JRS were used to evaluate the influence of the underlying disease on respiratory infection.

*** Including the cases that are used penicillin or cephem with clindamycin, macrolide or monobactam.

1) t-test, 2) chi-square test, 3) Wilcoxon test

階で判定することとし、①、②に該当する症例を有効と評価することとした。

- ① 試験薬により改善が認められ、投与 7 日以内に試験薬の投与を終了でき、その後、経口抗菌薬の投与または無治療で治癒した症例
- ② 試験薬により改善が認められ、投与 14 日以内に試験薬の投与を終了でき、その後、経口抗菌薬の投与または無治療で治癒した症例
- ③ 試験薬により十分な改善が認められないまたは改善が期待できないため、他の抗菌薬への変更または追加併用がなされた症例

④ 判定不能：治療効果が判断できる以前に、副作用などの理由により投与を中止した症例

2) 入院日数および化学療法日数

対象疾患治療に関わる総入院日数および抗菌化学療法の静注日数および総抗菌化学療法に費やした日数を記録した。なお、院内発症例や基礎疾患による入院が必要であった症例の入院日数は注射薬による抗菌化学療法が行われた日数とした。

3) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長により、下記の分類で判定することとした。

- ①消失（起炎菌が消失，または症状の著明な改善のため喀痰がなくなったもの）
- ②減少・一部消失（起炎菌が減少，または複数菌感染において一部の起炎菌が消失したもの）
- ③不変（起炎菌が減少しなかったもの）
- ④菌交代

4) 安全性

安全性の評価は，随伴症状または臨床的に有意と判断される臨床検査値の異常変動が認められた場合，患者状態，既往歴，併用薬，投薬と発症の時間関係などを勘案して，投与薬剤との因果関係を判定した。

6. 統計解析手法

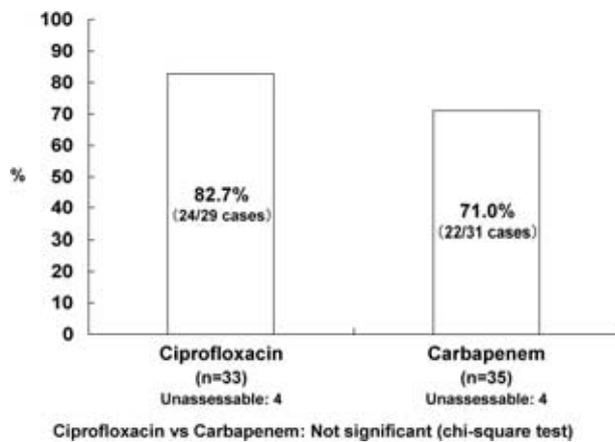


Fig. 1. Clinical efficacy of ciprofloxacin and carbapenem

両群の背景因子については，有意水準 15% で比較した。有効性，細菌学的効果および安全性の群間比較については，chi-square 検定，比率の chi-square 検定および Wilcoxon の順位和検定を用いた。入院日数，化学療法日数の群間比較には Student's t 検定を用いた。

II. 結果

1. 症例構成

本試験期間中 83 例（CPFVX 群：39 例，カルバペネム群：44 例）が登録された。そのうち，被験者の同意が未取得であった 5 例を除く 78 例（CPFVX 群：37 例，カルバペネム群：41 例）を安全性評価対象として，さらに，前投与薬違反 7 例，併用薬違反 1 例，対象疾患違反 2 例の計 10 例を除く 68 例（CPFVX 群：33 例，カルバペネム群：35 例）を有効性および細菌学的効果の評価対象とした。

2. 背景因子

有効性解析対象である CPFVX 群 33 例およびカルバペネム群 35 例の背景因子について検討した結果，年齢，性別，感染症診断名，重症度，基礎疾患，人工呼吸器の装着の有無，試験薬投与開始時の検査所見（体温・白血球数・CRP・SpO₂），初期治療抗菌薬の使用は，両群の間に有意な偏りは認められなかった。なお，carbapenem 群 35 例のうち，3 例は呼吸器学会診療ガイドラインの重症度判定項目の一部が未評価であったため判定不能であった（Table 1）。

3. 有効性

両群における判定不能例 8 例（CPFVX 群，カルバペネム

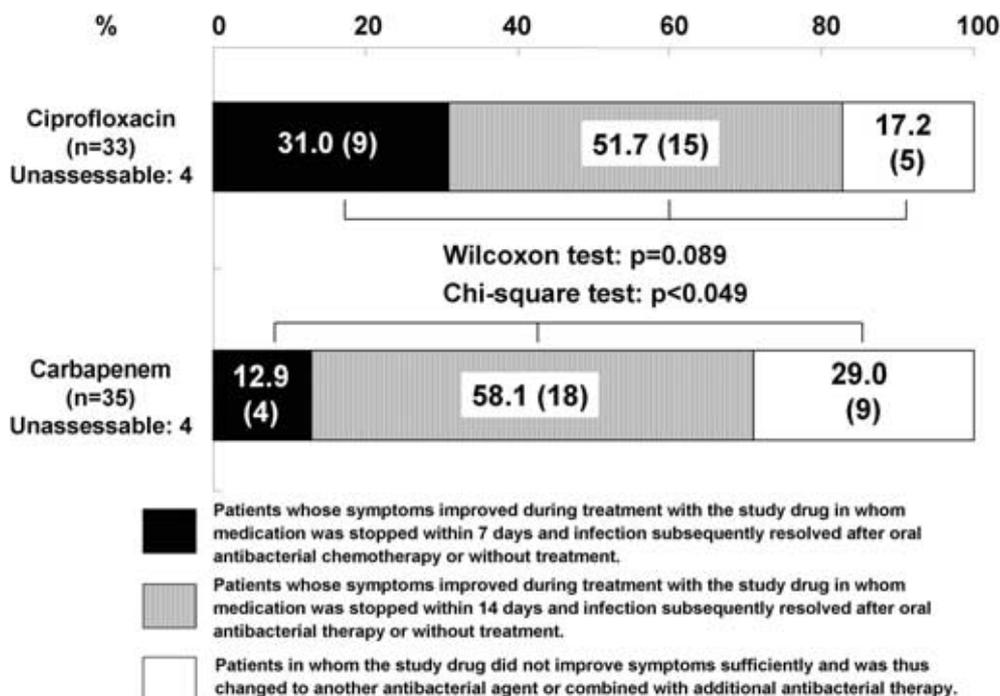


Fig. 2. clinical efficacy of ciprofloxacin and carbapenem

Table 2. Bacteriological efficacy

	No.	Causative pathogens	Bacteriological efficacy
Ciprofloxacin	1	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted
	2	<i>H. influenzae</i>	Eliminated
	3	- <i>Streptococcus</i>	Eliminated
	4	<i>E. coli</i>	Eliminated
	5	<i>Streptococcus</i> sp.	Eliminated
	6	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Decreased
Carbapenem	1	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted
	2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Eliminated
	3	<i>H. influenzae</i>	Eliminated
	4	<i>P. aeruginosa</i>	Decreased

Table 3. Duration of antibiotic therapy and hospitalization

	Ciprofloxacin (n=31)	Carbapenem (n=33)	t-test
Duration of antibiotic therapy (total)	15.1 ± 8.3	14.5 ± 10.5	0.797
Duration of antibiotic therapy (iv)	11.4 ± 6.2	13.0 ± 9.8	0.451
Duration of hospitalization	17.7 ± 8.9	20.4 ± 11.7	0.224

群いずれも 4 例)を除く, CFX 群 29 例, カルバペネム群 31 例の有効率は, それぞれ, 82.7% (24/29 例) および 71.0% (22/31 例) であり, 両群の間に有意な差は認められなかった (Fig. 1)。

また, 比率の Chi-square 検定では両群が偏る傾向がみられ ($p = 0.049$), CFX 群はカルバペネム群に比し, 7 日以内に投与が終了できた率が高く, 無効例の少ない傾向がみられた (Fig. 2)。

4. 細菌学的効果

細菌学的検査により有意な原因菌が分離され, 投与後に細菌検査を実施したものは CFX 群 6 例, カルバペネム群 4 例であり, その主な分離菌は *Streptococcus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* であった。そのうち, CFX 群 6 例中 4 例, カルバペネム群 4 例中 2 例が消失と判定された (Table 2)。

5. 入院日数および抗菌化学療法日数

入院日数は CFX 群 15.1 ± 8.3 日, カルバペネム群 14.5 ± 10.5 日, 総抗菌化学療法日数は CFX 群 17.7 ± 8.9 日, カルバペネム群 20.4 ± 11.7 日, 抗菌化学療法日数 (静注) は CFX 群 11.4 ± 6.2 日, カルバペネム群 13.0 ± 9.8 日と, いずれも両群間に有意な差は認められなかった (Table 3)。

6. 安全性

CFX 群 37 例中 5 例 (13.5%), カルバペネム群 41

例中 5 例 (12.2%) に試験薬との因果関係が否定しえない有害事象がみられ, いずれも試験薬を中止または継続にて消失した。なお, いずれの群も既存のものであり未知の有害事象はみられなかった。両群の発現率の間に有意差は認められなかった (Table 4)。

III. 考察

肺炎は, わが国における死因の第 4 位となっており, 近年, さらに増加傾向をみせている。その背景として, 高齢化や悪性腫瘍患者の増加などが原因として考えられる。肺炎はそれら危険因子を有する患者, 特に院内で発症する肺炎は死亡率も高く, 海外では死亡率は 20 ~ 50%, ICU 入室例で 50 ~ 60%, ventilator-associated pneumonia (VAP) にいたっては 70% と報告されており, きわめて重要な疾患である⁹⁻¹²⁾。以上のことから肺炎に対する抗菌療法は, 細菌検査を基本としたターゲット療法が重要であり, 適切な抗菌薬を選択し, 早期治癒をはかるべきである。しかし, 原因菌が明らかにされずエンピリック治療を強いられる場合も少なくない。特に, 院内肺炎は予後も悪いことから, 当初からエンピリック治療にて広域で強力な抗菌薬を十分量使用することが大原則である。そのような場合には, 第 3 世代, 第 4 世代セフェム系薬, カルバペネム系薬がその主軸をなしているが, 近年, 第 3 世代, 第 4 世代セフェム系薬を分解する extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) 産生菌¹³⁾ またはカルバペネム系薬を分解する metallo-β-lactamase 産生菌¹⁴⁾ は増加傾向にある。そのような背景のなか, ようやくわが国においても, 注射用ニューキノロン系薬の臨床使用が可能となった。本系統は呼吸器系組織への移行性が良好であり⁴⁾, 幅広い抗菌域を有し, 特に, 緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌活性を示すことから⁵⁾, 第 3 世代, 第 4 世代セフェム系薬, カルバペネム系薬とならび, 重症または難治性呼吸器感染症の新しい治療の選択肢として注目される。しかしながら, 本系統の第 III 相比較試験における対照薬は ceftazidime (CAZ) のみであり¹⁾, カルバペネム系薬との比較試験成

Table 4. Adverse events

	Adverse event	Severity	Time of onset (day)	Causal relationship	Outcome
Ciprofloxacin 13.5% (5/37 cases)	Drug-induced skin rash (neck, upper arm, thigh)	Moderate	8	Probable	Resolved 2 days after withdrawal of study medication.
	Soft stool	Mild	8	Possible	Study medication was continued. The symptom was normalized by treatment with an intestinal remedy.
	Diarrhea, melena (hemorrhagic enteritis)	Moderate	5	Probable	Symptoms resolved 6 days after withdrawal of study medication.
	Increased GOT and GPT	Mild	12	Possible	Values were normalized at 12 days after withdrawal of study medication.
	Sensation of chest heat (only on Day 2)	Mild	5	Probable	Study medication was continued. The symptom resolved without additional treatment.
Carbapenem 12.2% (5/41 cases)	Hepatic dysfunction	Mild	4	Possible	Abnormality improved 12 days after withdrawal of study medication.
	Hepatic impairment	Mild	7	Possible	Abnormality improved 16 days after withdrawal of study medication.
	Pseudomembranous enterocolitis	Mild	9	Obvious	Resolved after 3 days of treatment with VCM following withdrawal of study medication.
	Fever and aggravated inflammation	Moderate	5	Possible	Improved 2 days after withdrawal of study medication without additional treatment.
	Increased GOT	Mild	9	Probable	Abnormality occurred at end of treatment and normalized without additional therapy.

Ciprofloxacin vs carbapenem $p=0.869$ (not significant, chi-square test)

VCM: vancomycin

績は検討されていない。一方、欧米では主に院内肺炎を対象とした IPM/CS 1g 1日 2~3 回投与と注射用ニューキノロン系薬 CFX 400 mg 1日 2~3 回投与との randomized controlled trial (RCT) が実施され、CFX の臨床の有効率は IPM/CS と比較して少なくとも同等以上と報告されている^{15,16)}。そこで、今回、わが国における承認用法・用量にて、呼吸器感染症に対する CFX の有用性、臨床的位置づけを明確にすることを目的とし、カルバペネム系薬を対照薬として比較検討した。その結果、両群の有効率は同等であったものの、有効性分類の分布には偏りがみられ、CFX はカルバペネム系薬に比較して早期改善例が多い傾向がみられた。また、早期改善例については両群の背景因子に特記すべき差異はなかった。これはペニシリン系薬またはセフェム系薬投与にて無効の症例が対象であったことから、 β ラクタム系薬に対して耐性または低感受性菌に選択されており、交差耐性により同系統のカルバペネム系薬への感受性が低下していた可能性や、今回十分な検査はなされておらず確定診断された症例はなかったが、 β ラクタム系薬が無効のマイコプラズマ、クラミジア、レジオネラなど非定型病原体が関与した可能性がある。さらに、ニューキノロン系薬は肺組織への移行性、短時間殺菌力に優れていることも大きな要因である。われわれは *P. aeruginosa* による ventilator-associated pneumonia (VAP) 発症モデルに対して、CFX、IPM/CS および第 4 世代セフェム系薬 ceftazidime (CZOP) を投与したところ、CFX は他製剤

に比較して肺組織における薬剤移行が良好であり、その結果、肺組織における生菌数および炎症性変化は、CFX 群が他群に比し有意に少なかったことを報告している¹⁷⁾。

また、注射用 CFX の第 1 回特別調査(2001)では⁵⁾、臨床分離菌の抗菌薬交差耐性について検討されており、セフェム系薬である CAZ に耐性を示す *P. aeruginosa* のカルバペネム系薬 IPM/CS への耐性率は 41.2%、ニューキノロン系薬 CFX への耐性率は 17.6% と報告しており、明らかに系統の異なる CFX の β ラクタム系薬との交差耐性は少なく、 β ラクタム系薬前治療例に対する優れた効果が期待される。その結果、 β ラクタム系薬の使用量のコントロールにより、 β ラクタム系薬耐性化の抑制という付加的利点も得られる。最近、異なる作用機序の薬剤を一定期間使用する、つまり、サイクリング療法を行うことで、薬剤耐性化の抑制、耐性菌による感染症・死亡者数を減少させると報告されている^{18,19)}。これは未だコンセンサスは得られていないものの、「1 剤に偏らず多様な薬剤を選択する」という院内肺炎診療ガイドライン⁷⁾を支持するものであり、耐性菌対策という観点からも重要な知見である。われわれが実施した院内肺炎の疫学調査成績では、その治療薬としては、ペニシリン系薬、セフェム系薬に比し、カルバペネム系薬の奏効性が高いとの結果であったことから⁹⁾、特に中等症以上、または危険因子を有する院内肺炎に対して、カルバペネム系薬は重要な役割を担うと考えられる。しかしな

から、一系統の抗菌薬に偏る使用は、耐性化のリスクを増大させてしまう懸念があることから、 β ラクタム系薬と異なる作用機序を有する CPFX が、カルバペネム系薬と同様の位置づけとして、臨床使用に十分耐えうる結果が得られたことは大きな意義をもつ。

Caldwell らは²⁰⁾、主に院内肺炎を対象とした CPFX と IPM/CS との無作為比較試験において、医療経済効果に関するサブ解析を行い、CPFX は IPM/CS に比し、投与後の原因菌残存率が有意に低く、その結果、医療コストも IPM/CS 群に比較し低額であったと報告している。本研究においては、入院日数、抗菌化学療法日数について両群で有意な差はみられなかった理由として、対象疾患、基礎疾患の治療など背景因子が異なり、その他、各施設のさまざまな因子が加わり、正確な評価ができなかったことが考えられる。今後、抗菌薬の経済効果に関しては、対象疾患、診療科を限定し評価していくべきであろう。

また、今回、初期治療にて十分な効果が期待できない呼吸器感染症のみを対象としたが、今後、呼吸器感染症ガイドラインの妥当性の検証も踏まえ、第一選択薬としての注射用ニューキノロン系薬の臨床的位置づけについても評価していくべきと考えられる。

IV. 結 語

今回、ペニシリン系薬またはセフェム系薬による初期治療にも効果の得られない呼吸器感染症患者に対して、カルバペネム系薬を対照薬として CPFX の有用性について検討したところ、カルバペネム系薬と同等の臨床効果が得られ、さらに CPFX の早期改善効果を示唆する結果が得られた。したがって、CPFX は β ラクタム無効の呼吸器感染症治療の 1 つの選択肢として重要な役割を担うものであると考えられた。

謝 辞

症例の登録をいただきました以下の先生方に深謝する。

東北大学病院感染症呼吸器内科 芦野有悟先生、昭和大学医学部第一内科 堀地直也先生、東京医科大学第一内科 大屋敷一馬先生・水野耕介先生、東京慈恵会医科大学呼吸器内科 佐藤哲夫先生、日本大学医学部付属板橋病院内科学講座内科一部門 赤柴恒人先生・斉藤修先生・大森千春先生・小林朋子先生、千葉大学大学院医学研究院高齢医学・加齢呼吸器病態制御学 栗山喬之先生、千葉大学医学部附属病院感染症治療管理部 猪狩英俊先生、新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座 西堀武明先生・田邊嘉也先生、新潟県立がんセンター病院呼吸器内科 小原竜軌先生、済生会新潟第二病院呼吸器内科 伊藤和彦先生・石塚修先生、新潟県立加茂病院 藤森勝也先生、新潟県立新発田病院呼吸器内科 望月博史先生、厚生連長岡中央総合病院呼吸器センター内科 岩島明先生、長岡赤十字病院呼吸器内科 佐藤和弘先生、新田塚医療福祉センター福井総合病院内科 高

橋秀房先生、公立小浜病院内科 坪坂誠司先生、福井心臓血圧センター福井循環器病院呼吸器内科 若林聖伸先生、福井社会保険病院内科 門脇麻衣子先生、大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器病態制御内科学 平田一人先生、和歌山県立医科大学第三内科 南方良章先生、神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学 西村善博先生、国立療養所長崎病院呼吸器科 田中宏典先生、長崎県済生会病院呼吸器科 飯田桂子先生、長崎百合野病院呼吸器科 増山泰治先生、松浦市民病院内科 岩下徹二先生、三菱長崎造船病院内科 川上かおる先生、長崎北病院呼吸器科 福島千鶴先生、苓北医師会病院呼吸器科 小川和彦先生、肝属郡医師会立病院呼吸器科 是枝快房先生

文 献

- 1) 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
- 2) 小林宏行, 河合 伸, 押谷 浩, 他: Ciprofloxacin 注射薬の後期第 II 相臨床試験。日化療会誌 45: 846 ~ 871, 1997
- 3) 相川直樹, 佐々木淳一, 岩井重富, 他: 外科・婦人科領域の重症あるいは難治性感染症における ciprofloxacin 注射薬の臨床的検討。日化療会誌 45: 936 ~ 950, 1997
- 4) Dan M, Torossian K, Weissberg D, et al: The penetration of ciprofloxacin into bronchial mucosa, lung parenchyma, and pleural tissue after intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 44: 101 ~ 102, 1993
- 5) 山口恵三, 飯沼由嗣, 平瀧洋一, 他: 重症感染症臨床分離菌のシプロフロキサシンおよび各種注射用抗菌薬に対する感受性全国サーベイランス シプロキサシン注第 1 回特別調査(2001 年)。 *Jpn J Antibiotics* 56: 546 ~ 573, 2003
- 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: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2000
- 7) 日本呼吸器学会院内肺炎診療ガイドライン作成委員会: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2002
- 8) 日本呼吸器学会成人気道感染症診療ガイドライン作成委員会: 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。日本呼吸器学会, 東京, 2003
- 9) Ohi H, Yanagihara K, Kohno S, et al: Hospital acquired pneumonia in general wards of a Japanese tertiary hospital. *Respirology* 9: 120 ~ 124, 2004
- 10) Craven D E, Steger K A: Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest* 108: S1 ~ S16, 1995
- 11) Craven D E: Nosocomial pneumonia in the 1990s: Update of epidemiology and risk factors. *Semin Respir Infect* 5: 157 ~ 172, 1990
- 12) Craven D E, Steger K A: Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology

- and prevention in. *Semin Respir Infect* 11: 32 ~ 53, 1996
- 13) 小松 方, 木下承皓, 佐藤かおり, 他: 近畿地区における *Escherichia coli* および *Klebsiella* spp. 以外の腸内細菌科からの extended-spectrum β -lactamase 産生菌の分離調査. *日化療会誌* 50: 135 ~ 142, 2002
- 14) Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, et al: Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo- β -lactamase gene *blaIMP*. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2006 ~ 2011, 1998
- 15) Fink M P, Snyderman D R, Niederman M S, et al: Treatment of severe pneumonia in hospital patients: Results of multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 547 ~ 557, 1994
- 16) Torres A, Bauer T T, Leon-Gil C, et al: Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomized comparison of intravenous ciprofloxacin with imipenem/cilastatin. *Thorax* 55: 1033 ~ 1039, 2000
- 17) Kaneko Y, Yanagihara K, Kohno S, et al: Effects of parenterally administered ciprofloxacin in a murine model of pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection mimicking ventilator-associated pneumonia. *Chemotherapy* 47: 421 ~ 429, 2001
- 18) Raymond D P, Pletier S J, Crabtree T D, et al: Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 29: 1101 ~ 1108, 2001
- 19) Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al: Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence and susceptibilities of gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 31: 1908 ~ 1914, 2003
- 20) Caldwell J W, Singh S, Johnson R H: Clinical and economic evaluation of subsequent infection following intravenous ciprofloxacin or imipenem therapy in hospitalized patients with severe pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 43 (Suppl A) 129 ~ 134, 1999

Clinical efficacy of ciprofloxacin in patients with respiratory tract infection refractory to penicillin or cephem: carbapenem-controlled clinical study

Shigeru Kohno¹⁾, Katsunori Yanagihara¹⁾, Kazunori Tomono²⁾, Shingo Ameshima³⁾,
Yoshiki Demura³⁾, Takeshi Ishizaki⁴⁾, Kazuhiro Yamaguchi⁵⁾, Hideo Watanabe⁵⁾,
Hiroki Tsukada⁶⁾, Eiichi Suzuki⁷⁾ and Fumitake Gejo⁶⁾

¹⁾Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Medical Sciences, 1 7 1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

²⁾Division of Infection Control, Osaka University Graduate School of Medicine

³⁾Third Department of Internal Medicine and ⁴⁾Department of Fundamental Nursing, School of Nursing, University of Fukui

⁵⁾Department of Internal Medicine, Keio University, School of Medicine

⁶⁾Division of Clinical Infection Control and Prevention, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

⁷⁾General Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital

Background: Since an injectable new quinolone, ciprofloxacin(CPMX)was approved for clinical use in Japan, it has attracted attention as a new treatment option for infection. The clinical position of CPMX has yet to be established, however.

Objectives: To clarify the clinical position of CPMX in the treatment of respiratory tract infection.

Patients and Methods: Patients with pneumonia or exacerbated chronic respiratory tract infection refractory to penicillin or cephem antibacterial agents were randomized to be administered CPMX by intravenous infusion (300 mg bid) or carbapenem by intravenous infusion (0.3-0.5 g bid), and the efficacy, safety, duration of hospitalization, and duration of antibacterial therapy were compared between groups.

Results: Among 83 patients enrolled in the study. 78 complying with the protocol were evaluated for safety (safety analysis set)and 68 for efficacy(efficacy analysis set). The two groups were similar in age, gender ratio, infection diagnosis and severity, and prior antibacterial therapy. Efficacy was comparable between groups, at 82.7% (24/29 patients) in the CPMX group and 71.0% (22/31 patients) in the carbapenem group. The number of patients who improved early and could cease treatment with the study drug was greater in the CPMX group($p < 0.05$). No significant difference was noted between groups in duration of hospitalization or duration of therapy. The incidence of adverse drug reactions (adverse events for which a causal relationship to the study drug could not be ruled out)was 13.5% (5/37 patients)in the CPMX group and 12.2% (5/41 patients)in the carbapenem group, and none in either group experienced serious adverse reactions.

Discussion: In patients with respiratory tract infection refractory to penicillin or cephem antibiotics, CPMX showed at least comparable clinical efficacy to that of carbapenem and achieved a higher early improvement rate. These results suggest that CPMX is a viable option for the treatment of respiratory tract infection.