

【原著・臨床】

肺炎球菌性市中肺炎に対する tosufloxacin tosilate 治療効果

河野 茂¹⁾・柳原 克紀¹⁾・斎藤 厚²⁾・健山 正男²⁾・松島 敏春³⁾・二木 芳人⁴⁾
 渡辺 彰⁵⁾・朝野 和典⁶⁾・青木 信樹⁷⁾・新谷 博元⁸⁾・西 耕一⁹⁾・佐野 靖之¹⁰⁾
 鈴木 直仁¹⁰⁾・杉浦 宏詩¹¹⁾・酒井 茂利¹²⁾・飯塚 和弘¹³⁾・井田 隆¹⁴⁾・早川 啓史¹⁵⁾
 橋爪 一光¹⁶⁾・立花 昭生¹⁷⁾・有田 健一¹⁸⁾・沖本 二郎¹⁹⁾・石田 直²⁰⁾・河原 伸²¹⁾
 多田 敦彦²²⁾・谷向 健²³⁾・渡邊 正俊²⁴⁾・米山 浩英²⁵⁾・松本 行雄²⁶⁾・澤江 義郎²⁷⁾
 福田 正明²⁸⁾・橋口 浩二²⁸⁾・川村 純生²⁹⁾・崎戸 修³⁰⁾・井上 祐一³¹⁾・泉川 欣一³²⁾
 福島喜代康³³⁾・徳永 勝正³⁴⁾・福田 安嗣³⁵⁾・前田 篤志³⁶⁾・金城 俊一³⁷⁾・普天間光彦³⁷⁾
 大城 元³⁸⁾・伊良部勇栄³⁹⁾・東 正人⁴⁰⁾・大山 泰一⁴¹⁾・久手堅憲史⁴²⁾

¹⁾長崎大学医学部第二内科*，²⁾琉球大学医学部第一内科

³⁾淳風会倉敷第一病院呼吸器センター，⁴⁾川崎医科大学呼吸器内科

⁵⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野，⁶⁾大阪大学医学部感染制御部

⁷⁾新潟市社会事業協会信楽園病院内科，⁸⁾小松市民病院内科

⁹⁾石川県立中央病院呼吸器内科，¹⁰⁾同愛記念病院財団同愛記念病院アレルギー呼吸器科

¹¹⁾康和会久我山病院呼吸器内科，¹²⁾明晴会西部入間病院内科

¹³⁾飯塚病院，¹⁴⁾東京医療生活協同組合中野総合病院内科

¹⁵⁾国立病院機構天竜病院内科，¹⁶⁾県西部浜松医療センター呼吸器科

¹⁷⁾立花クリニック，¹⁸⁾広島赤十字・原爆病院呼吸器科

¹⁹⁾川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科，²⁰⁾倉敷中央病院呼吸器内科

²¹⁾河原内科医院，²²⁾国立病院機構南岡山医療センター内科

²³⁾健奉会谷向内科，²⁴⁾井上内科医院

²⁵⁾清和会笠岡第一病院内科，²⁶⁾労働者健康福祉機構山陰労災病院感染症内科

²⁷⁾国家公務員共済組合連合会新小倉病院内科，²⁸⁾日本赤十字社長崎原爆病院呼吸器科

²⁹⁾江迎町立北松浦医師会運営北松中央病院内科，³⁰⁾大村市立病院内科

³¹⁾健康保険諫早総合病院内科，³²⁾栄和会泉川病院内科

³³⁾長崎県立成人病センター多良見病院内科，³⁴⁾植木町国民健康保険植木病院内科

³⁵⁾尾崎内科医院，³⁶⁾前田内科医院

³⁷⁾かりゆし会ハートライフ病院呼吸器科，³⁸⁾信和会沖縄第一病院内科

³⁹⁾楽生会コザ病院内科，⁴⁰⁾北部地区医師会病院内科

⁴¹⁾禄寿会小禄病院内科，⁴²⁾琉球生命済生会琉生病院呼吸器内科

(平成 16 年 10 月 12 日受付・平成 17 年 1 月 5 日受理)

日本呼吸器学会の「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」(以下、「市中肺炎ガイドライン」)において、肺炎球菌検出時の推奨薬剤のひとつとして、tosufloxacin tosilate (TFLX) や sparfloxacin (SPFX) 等のフルオロキノロン薬がある。しかし、その臨床的検討はほとんどなされていない。そこで、今回、市中肺炎ガイドライン等を参考に、肺炎球菌性肺炎に対するフルオロキノロン薬 TFLX の有効性について検討した。

肺炎患者のうち塗抹染色で肺炎球菌が疑われた症例(以下、塗抹染色陽性例)とその中で *Streptococcus pneumoniae* が検出された症例(以下、肺炎球菌検出例)を対象とした。塗抹染色陽性例 68 例と肺炎球菌検出例 36 例の患者背景に差は認められなかった。臨床効果は塗抹染色陽性例で 1 日量 450 mg 投薬(以下、450 mg 群)が 92.6% (25/27) の有効率を示し、600 mg 投薬(以下、600 群)が 35 例全例有効であった。無効の 2 例は市中肺炎ガイドラインにおける中等症であった。肺炎球菌検出例では 450

mg 群が 93.6% (15/16), 600 mg 群が 16 例全例有効であった。*S. pneumoniae* の消失率は 450 mg 群が 94.1% (16/17), 600 mg 群が 93.8% (15/16) であった。今回分離された *S. pneumoniae* に対する TFLX の MIC₉₀ は 0.25 μg/mL であり, 健康成人の血中濃度から求めた 1 日 AUC をもとに算出した AUC/MIC ratio (AUC) は 450 mg 投与が 46.4, 600 mg 投与が 62.0 であった。

TFLX は肺炎球菌性肺炎に対し, 臨床的検討, 抗菌力および体内動態の基礎的な面から有効性が認められ, 抗肺炎球菌活性の強いレスピラトリーキノロンであることが確認された。

TFLX を肺炎球菌性肺炎に使用する際は, 軽症から中等症を対象とし 1 日 450 mg または 600 mg を投薬する。また, 中等症でも臨床症状や各種検査所見から炎症反応が強い場合には, 高用量の 600 mg 投薬が望ましいと考えられた。ただし, 最近, キノロン耐性肺炎球菌の増加が報告されており, 安易な使用は避けるべきである。

Key words: tosylloxacin tosylate, TFLX, *Streptococcus pneumoniae*, community-acquired pneumonia, post marketing surveillance

近年, 肺炎球菌においては成人呼吸器感染症でもペニシリン耐性菌が増加している¹²⁾。さらに, ペニシリン耐性肺炎球菌は高齢者や基礎疾患を有する患者から多く検出されると報告されている³⁾。このような現状において, 2000 年に日本呼吸器学会から公表された「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」⁴⁾(以下「市中肺炎ガイドライン」)では, 肺炎球菌検出時には, ペニシリン耐性株に対しても強い抗菌活性を有する tosylloxacin tosylate (TFLX) や sparfloxacin (SPFX) 等のフルオロキノロン系薬の使用も推奨している。

フルオロキノロン薬は, 作用機序が核酸合成阻害であるため, ペニシリン結合蛋白が変異することにより耐性を獲得したペニシリン耐性肺炎球菌にも有効であり⁵⁾, 肺炎球菌感染症の重要な治療薬として期待されている。しかし, ペニシリン耐性肺炎球菌感染症に対するフルオロキノロン薬の臨床的有効性に関しては, 開発時を含めほとんど検討されておらず, その有用性は抗菌力から判断されたものである。

そこで今回, 肺炎球菌のみならず, グラム陽性菌から陰性菌, 嫌気性菌まで優れた抗菌力を有する⁶⁻⁸⁾TFLX について, 肺炎球菌性肺炎を対象にその臨床的有効性を検討した。

I. 対象と方法

1. 参加施設および調査期間

地域および施設による偏りをなくするため, 中央登録による 38 施設参加の共同特別調査とし, 2000 年 10 月から 2002 年 7 月に実施した。

2. 対象患者

担当医師が「市中肺炎ガイドライン」に基づき経口薬の治療対象と考えた成人市中肺炎患者のうち, 喀痰の塗抹染色により肺炎球菌が疑われる微生物が観察された患者(以下 塗抹染色陽性例)を調査対象とした。さらに, 胸部 X 線等の画像検査で急性に新たに出現したと考えられる浸潤影が認められる患者で, 1 側肺の 2/3 を越えない患者, 発熱を認める患者を対象とし, 重症な基礎疾患・合併症を有する患者や高度の肝障害・腎障害を有する患者は対象から除いた。

塗抹染色陽性例のうち, 施設で *S. pneumoniae* が分離され, 小委員会で *S. pneumoniae* が原因菌とされた症例を原因菌検出例(以下, 肺炎球菌検出例)とした。

なお, 調査にあたってはデータ公表に関する同意を文書または口頭により患者から得た。

3. 投薬量および投薬期間

TFLX(オゼックス[®]錠)の投薬量は, 承認された用法用量である 1 日量 450 mg 分 3 あるいは 600 mg 分 2 の食後服用とした。投薬期間は原則 7~14 日とし, 担当医師が臨床所見などを参考に投薬終了を判断した。

4. 併用薬剤

併用薬剤は特に制限しなかったが, 他の抗菌薬およびステロイド薬の併用は行わないこととした。ただし, マクロライド系薬の少量長期投薬およびプレドニゾロン換算で 1 日 10 mg 以下のステロイド投薬は投薬量を変更しない場合に限り継続投薬を認めた。

5. 効果判定(担当医師による判定)

1) 臨床効果判定

担当医師が「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」⁹⁾(以下, 臨床評価法)を参考に投薬終了時に「有効」, 「無効」の 2 段階判定および「判定不能」とした。すなわち, 体温, 胸部 X 線, 末梢血白血球数, CRP より明らかに症状の改善がみられるものを「有効」, 明確な症状の改善がみられないものを「無効」, 得られた観察結果から判定できない場合を「判定不能」とした(Table 1)。

2) 細菌学的効果判定

原因菌の消長をもとに投薬終了時に「消失」減少または一部消失「菌交代」存続または再出現」の 4 段階判定および「判定不能」とした。また, 投薬終了時に喀痰が消失し採取できない症例は, 推定消失(消失)とした。

6. 判定の統一化(小委員会による検討)

小委員会により以下を検討し, 全収集症例の統一化を計った。

1) 胸部 X 線陰影の点数化

Table 1. Judgment standard of the clinical efficacy

	Effective conditions
Temperature	It improves at < 37 degree C.
A spread of the chest X-rays shade	It improves to 70% or less before therapy
WBC	The improvement to < 9,000/mm ³ , or the improvement to the normal value of an institution
CRP	It improves to 30% or less before therapy

Evaluate as "Good" when at least three of the following four items are satisfied and there was no aggravation even in the remaining one item. Evaluate as "Poor" when the criteria are not met. Describe as "Unevaluable" when it is impossible to evaluate any of these items.

「臨床評価法」の胸部 X 線陰影点数に準じて全症例の肺炎の拡がりを 0～10 点の肺炎スコアに点数化した。

2) 症例の採否判定

「臨床評価法」に準じて、胸部 X 線検査において急性に新たに出現した浸潤影が認められ、かつ血液検査で好中球増多または CRP 増加、あるいは発熱を認める細菌性肺炎患者を評価対象とした。脱水を認める患者、慢性呼吸器疾患の二次感染と考えられる患者、基礎疾患・合併症が重症あるいはその影響が強く、不適と考えられる患者を解析対象から除いた。

3) 重症度判定

「市中肺炎ガイドライン」に準じて重症度を判定した。すなわち、胸部 X 線写真陰影の拡がり、体温、脈拍、呼吸数、脱水の状況に応じて、重症度を判定した。また、これら 5 項目のいずれかが確認されていない場合は、白血球数、CRP、PaO₂ を考慮して判定した。なお、65 歳以上の入院症例については市中肺炎ガイドラインに従い一段階重く判定した。

4) 有効性判定

Table 1 を参考に担当医師判定を確認した。投薬開始時および終了時の検査がなされず、4 項目を満たさない場合は、咳そう、喀痰性状・量、呼吸困難の程度等をもとに総合的に判定した。また、TFLX 投薬中止・終了後、後続して他の抗菌薬が使用されている場合は、「無効」と判定した。なお、担当医師の判定と異なる場合は担当医師と協議し、判定を統一した。

5) *S. pneumoniae* の消長

細菌学的効果をもとに感染症状の経過を考慮し、*S. pneumoniae* の消長を判定した。

7. 有害事象

本薬投薬中または投薬終了後に有害事象の有無を観察し、有害事象が発現した場合は、症状、重症度、発現日、転帰、本薬との因果関係を記録した。有害事象のうち担当医師が TFLX との因果関係を否定した事象以外を副作用として集計した。副作用および臨床検査値の異常変動は日本化学療法学会の判定基準に従い判定した¹⁰⁾¹¹⁾。

8. *S. pneumoniae* の再同定と抗菌力測定

施設にて原因菌と同定された *S. pneumoniae* を可能な限り集中検査機関（三菱化学ビーシーエル）に送付した。集中検査機関では再同定を行い、最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration 以下、MIC）を National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 法^{12,13)}に準じて測定した。測定薬剤は TFLX、levofloxacin (LVFX)、gatifloxacin (GFLX) とし、penicillin G (PCG) の MIC よりペニシリン耐性を確認した。

9. AUC/MIC ratio (AUC) の算出

Phase I 試験¹⁴⁾における TFLX 150 mg の食後単回投薬の血漿中濃度をもとにシミュレートし、450 mg 投与および 600 mg 投与の 24 時間血漿中濃度曲線下面積（1 日 AUC）を算出した。MIC₉₀ は今回得られた菌株の累積感受性分布より算出した。

II. 結 果

1. 患者背景

塗抹染色にて肺炎球菌感染が疑われ登録された例数は、300 mg 群 2 例、450 mg 群 39 例、600 mg 群 47 例、900 mg 群 1 例の計 89 例であり、安全性解析は 89 例全例を対象とした。塗抹染色陽性例の有効性解析は、投薬前に脱水が認められた 2 例、慢性呼吸器疾患の二次感染 11 例、非結核性抗酸菌症 1 例、重症の基礎疾患を有した 4 例、および有害事象あるいは患者の都合により投薬期間が 3 日未満であった 3 例の合計 21 例を除いた 68 例で行った。投薬量の内訳は、300 mg 群 1 例、450 mg 群 28 例、600 mg 群 38 例、900 mg 群 1 例であった。年齢は 17 歳から 87 歳、平均 58 ± 19 歳であり、65 歳以上の高齢者が全体の 44.1% (30/68 例) であった。入院・外来は、入院 31 例 (45.6%)、外来 37 例 (54.4%) でほぼ同数であった。投薬期間は、4～7 日間投薬が 32 例 (47.1%)、8～14 日間投薬 31 例 (45.6%) で大部分を占めていた。重症度は、軽症 43 例 (63.2%)、中等症 20 例 (29.4%) で、中等症以下の症例が 90% 以上を占めた (Table 2)。

なお、表には示さなかったが 450 mg 群と 600 mg 群の患者背景は類似しており、いずれの項目においても有意差は認められなかった (Wilcoxon 2 標本検定、有意水準両側 15%、データ未記載)。

Table 2. Patient background

Item		smear staining-positive patients	<i>S. pneumoniae</i> -isolated patients
Gender	male	38 (55.9)	21 (58.3)
	female	30 (44.1)	15 (41.7)
Age (years)	17 ~ 64	38 (55.9)	21 (58.3)
	65 ~ 74	16 (23.5)	10 (27.8)
	75 ~ 87	14 (20.6)	5
In-out patients	in	31 (45.6)	19 (52.8)
	out	37 (54.4)	17 (47.2)
Daily dose (mg)	300	1	1
	450	28 (41.2)	17 (47.2)
	600	38 (55.9)	17 (47.2)
	900	1	1
Duration of administration (days)	0 ~ 3	3	0
	4 ~ 7	32 (47.1)	19 (52.8)
	8 ~ 14	31 (45.6)	16 (44.4)
	20, 22	2	1
severity	mild	43 (63.2)	20 (55.6)
	moderate	20 (29.4)	12 (33.3)
	serious	5	4

(): %

Table 3. Clinical efficacy in smear staining-positive patients

Daily dose (mg)	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy rate (%)
		Good	Poor	
300	1	1		
450	27	25	2	92.6
600	35	35		100
900	1	1		
Total	64	62	2	96.9

S. pneumoniae が検出された(以下,肺炎球菌検出例)のは36例(52.9%)で,450 mg群17例,600 mg群17例であった(Table 2)。投薬期間は,4~7日間が19例(52.8%),8~14日間16例(44.4%)で大部分を占めた。重症度は,軽症20例(55.6%),中等症12例(33.3%)で,中等症以下の症例が88.9%を占めた(Table 2)。

なお,塗抹染色陽性例と肺炎球菌検出例の患者背景は類似しており,いずれの項目においても有意差は認められなかった(Wilcoxon 2 標本検定,有意水準両側15%,データ未記載)。

2. 臨床効果

1) 塗抹染色陽性例

有効性解析対象68例中,有害事象の発現あるいは本人の都合により投薬が中止され,その時点の観察が十分でなく,担当医師および小委員会において臨床効果判定不能とされた4症例を除く64例で有効率を算出した。全体の有効率は,96.9%(62/64例),450 mg群が92.6%(25/27例)であり,600 mg群では35例全例有効であった(Table 3)。重症度別では軽症100%(40/40例),中等症90.0%(18/20例),重症4例はいずれも有効であった(Ta-

Table 4. Clinical efficacy by the severity in smear staining-positive patients

Moderate	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy rate (%)
		Good	Poor	
Mild	40	40		100
Moderate	20	18	2	90.0
Serious	4	4		
Total	64	62	2	96.9

ble 4)。

450 mg群無効症例2例を提示する。

(1) 症例1:69歳・男性,肺炎(中等症),基礎疾患・合併症なし

TFLX投薬7日目に胸部X線陰影点数が4点から1点に改善したが,体温38.5,白血球数10,300/mm³,CRP 0.7 mg/dLであったため,imipenem/cilastatinに変更,14日間投薬により治癒した。なお,TFLX投薬前に*S. pneumoniae*(PISP:TFLXのMIC 0.12 μg/mL)が分離され,7日目には消失していた。

(2) 症例2:64歳・男性,肺炎(中等症),重症の脊髄損傷を合併

TFLX投薬3日目(3日未満)において胸部X線陰影点数が6点から3点に改善した他は,体温38.0,白血球数9,700/mm³,CRP 15.49 mg/dLで改善なく,入院治療に変更し,panipenem/betamipronとerythromycinの9日間投薬で治癒した。喀痰から原因菌は検出されていない。

2) 肺炎球菌検出例

有効性解析対象36例中判定不能を除く34例の有効率

Table 5. Clinical efficacy in *S. pneumoniae*-isolated patients

Daily dose (mg)	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy rate (%)
		Good	Poor	
300	1	1		
450	16	15	1	93.6
600	16	16		100
900	1	1		
Total	34	33	1	97.1

は、全体で 97.1% (33/34 例) であり、450 mg 群が 93.6% (15/16 例)、600 mg 群では 16 例全例有効であった (Table 5)。450 mg 群無効の 1 例は上記「症例 1」である。

3. *S. pneumoniae* の消長

S. pneumoniae が分離され、菌の消長が判定された 35 例において 94.3% (33/35 例) の高い消失率が認められた (Table 6)。投薬量別には 450 mg 投薬が 94.1% (16/17 例)、600 mg 投薬が 93.8% (15/16 例) であり、用量間に差は認められなかった。

S. pneumoniae が持続分離された 2 症例を提示する。

(1) 450 mg 投薬症例：70 歳・男性、肺炎 (重症)、基礎疾患・合併症なし

7 日間投薬により X 線陰影が 5 点から 3 点に、喀痰性状が PM 痰から M 痰に改善し、解熱したが、菌量が 3+ から 2+ に止まった。分離された *S. pneumoniae* の MIC は投薬前が 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (PSSP)、投薬後が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (PSSP) であった。

(2) 600 mg 投薬症例：69 歳・男性、肺炎 (軽症)、高血圧 (軽症) を合併

7 日間投薬により X 線陰影が 3 点から 2 点に、喀痰性状が P 痰から M 痰に改善したが、白血球数が 10,720/ mm^3 、菌量が 3+ のままであった。なお、*S. pneumoniae* の MIC は測定されていない。

4. 副作用

89 例中 7 例に副作用が認められた。その内訳と重症度は、450 mg 群で、好酸球増多 (軽度)、皮疹 (中等度)、皮疹・肝障害の (中等度) 3 例、600 mg 群では嘔吐・下痢 (中等度)、好酸球増多 (軽度) 2 例、皮疹の (中等度) 4 例であり、用量間に有意な差は認められなかった。

5. 抗菌力

今回の対象症例から分離された投薬前臨床分離株 25 株の MIC を Fig. 1 に示す。ペニシリン耐性の割合は、PSSP 48% (12 株)、PISP 28% (7 株)、PRSP 24% (6 株) であり、ペニシリン感受性、耐性がほぼ半数であった。それらに対する TFLX の抗菌力は、0.06 ~ > 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に推移し、MIC₉₀ は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。比較した他のキノロン薬の MIC₉₀ は LVFX 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、GFLX 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、TFLX の MIC が 2~8 倍強い値を示した。また、TFLX に対する MIC が > 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した株が 1

株認められた。この株は、LVFX、GFLX にもそれぞれ 16, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示しており、キノロン耐性株であったが、PCG の MIC は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の PISP であった (Fig. 1)。

6. AUC

TFLX の Phase I データより求めた AUC と、今回得た 25 株の MIC₉₀ 値を使用し、AUC を算出した (Table 7)。1 日 AUC は 450 mg 投与が 11.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、600 mg 投与が 15.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、AUC はそれぞれ 46.4, 62.0 であった。

III. 考 察

近年、呼吸器感染症においても肺炎球菌の耐性化が問題とされており、フルオロキノロン薬の位置づけは、きわめて重要な地位を占めている。

「市中肺炎ガイドライン」でも、肺炎球菌検出例においては、TFLX や SPFX 等の肺炎球菌に抗菌活性が強いフルオロキノロン薬の適正な使用法が重視されている。しかし、ペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎に対するフルオロキノロン薬の臨床的有用性に関する検討はあまりなされていない。そこで今回、フルオロキノロン薬の中から肺炎球菌に対する抗菌力が強く、呼吸器疾患に広く使用されている TFLX を選び、ペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌性肺炎に対する有効性を臨床的および基礎的に検討し、本薬の位置づけと適正な使用法について検討した。

検討にあたっては日本呼吸器学会の「市中肺炎ガイドライン」や日本化学療法学会の「臨床評価法」を参考に対象患者の選択と判定の統一をはかった。また、臨床現場を想定し、喀痰の塗抹染色により肺炎球菌が疑われる微生物が観察された患者を肺炎球菌性肺炎の調査対象とし、さらに、*S. pneumoniae* の培養による検出を行った。

塗抹染色陽性例 68 例と其中で *S. pneumoniae* が検出された 36 例の重症度は、ともに軽症が約 60%、中等症が約 30% を占め、経口薬の対象として適切な患者群であった。TFLX の臨床効果は塗抹染色陽性例では全体が 96.9% であり、450 mg 群が 92.6%、600 mg 群が 35 例全例有効であった。肺炎球菌検出例では全体が 97.1% であり、450 mg 群が 93.6%、600 mg 群が 16 例全例有効であった。また、*S. pneumoniae* の消失率は 450 mg 群が 94.1%、600 mg 群が 93.8% といずれも優れた成績であった。

塗抹染色陽性例中肺炎球菌が検出されたのは約半数であったが、塗抹染色陽性例の患者背景が肺炎球菌検出例に類似していたこと、TFLX がいずれの群においても高い有効性を示したことから、TFLX を投薬する場合には、塗抹染色陽性例を肺炎球菌性肺炎として治療することは適切であると考えられた。

TFLX の最高血中濃度は他のフルオロキノロン薬と比べて、若干低い。そこで、今回得た臨床分離株の MIC₉₀ と 450 mg 投与および 600 mg 投与での体内動態から

Table 6. Bacteriological efficacy by *S. pneumoniae*

Daily dose (mg)	No. of patients	Bacteriological efficacy			Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Continuation	
300	1	1			
450	17	16		1	94.1
600	16	15		1	93.8
900	1	1			
Total	35	33		2	94.3

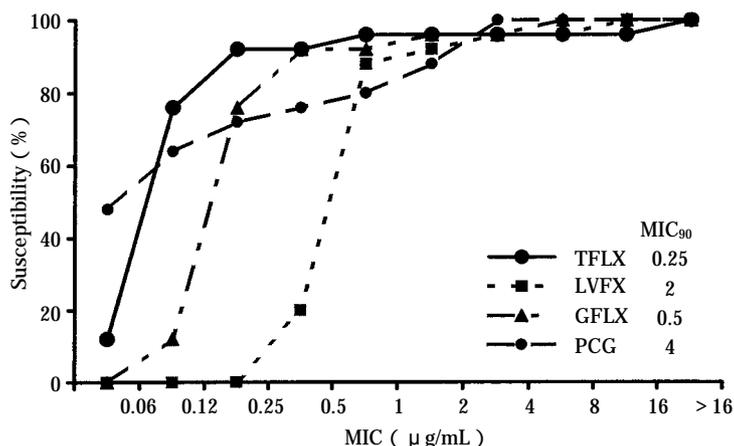
Fig. 1. Cumulative curves of 25 strain of *S. pneumoniae* isolated from pneumoniae.

Table 7. AUC/MIC

Parameter	Non-fasting	
	450 mg	600 mg
one dose (mg)	150	300
t _{1/2} (hr)	3.62	3.62
C _{ss} max (µg/mL)	0.750	1.302
T _{max} (hr)	1.47	1.47
AUC/day (µg·hr/mL)	11.6	15.5
MIC ₉₀ of TFLX against <i>S. pneumoniae</i> (25 strains)	0.25 (µg/mL)	
AUC/MIC	46.4	62.0

AUC を算出し、基礎的な面から臨床的有効性を検討した。450 mg 投与の AUC は 46.4, 600 mg 投与の AUC は 62.0 であった。Craig は肺炎球菌性市中肺炎に対し、80% 以上の有効性を得るには AUC₂₅ 以上が必要であると報告している¹⁵⁾。米国ではフルオロキノロン薬が 1 日量を単回で投薬されるのに対し、日本では 1 日量を 2 または 3 回に分割して投薬するため、日本においても AUC の 25 が適切な値なのかは、議論を呼ぶところではあるが、今回の検討で AUC が 25 を大きく上回ったことは、基礎的にも TFLX の有効性が確認されたといえよう。

MIC が測定できた *S. pneumoniae* 25 株において、PISP 7 株 (28%), PRSP 6 株 (24%) が分離された。

TFLX, GFLX, LVFX の抗菌力は PSSP, PISP, PRSP 間に差がなく、ペニシリン耐性の影響が認められなかった。なお、25 株中 1 株にキノロン耐性菌が認められた。本症例は基礎疾患を有さない重症例であり、TFLX の 450 mg 5 日間投薬により症状改善と菌消失が得られている。他診療科を含めて本薬投薬の直前でフルオロキノロン薬の投薬を受けておらず、耐性菌の由来は不明である。島田らは 2002 年 10 月～2003 年 9 月に下気道感染症患者から分離した *S. pneumoniae* に対する LVFX の抗菌力を検討し、MIC が 16 µg/mL の株を 1 株 (1.0%), 2 µg/mL の株を 7 株 (6.8%) 認めている¹⁶⁾。今後このようなキノロン耐性菌が増加する可能性があり、十分な注意が必要と思われた。

450 mg 群に 2 例無効が認められた。1 例からは *S. pneumoniae* (PISP) が検出されたが、7 日目には消失しており、もう 1 例では原因菌が検出されず、無効の原因を原因菌から説明することは困難であった。その他の要因として、2 例とも中等症であること、投薬前 X 線陰影が 4 点、6 点で陰影が比較的広がったこと、白血球数が 12,900, 11,500/mm³ と炎症所見が強い等があり、450 mg では用量不足であった可能性が考えられた。また、600 mg 投薬では全例有効であったこと、600 mg の AUC が 450 mg より 1.3 倍大きいこと、および開発時の基礎疾患を有する肺炎では 600 mg 群が 450 mg 群に比べ高い有

効率を示したことから¹⁷⁾、中等症でも炎症症状が強い症例には 600 mg 投薬が望ましいと思われた。この点に関してはさらに症例を重ねて検討する必要がある。

今回、89 例中 7 例(好酸球増多 3 例、皮疹 2 例、皮疹・肝障害 1 例、嘔吐・下痢 1 例)に副作用が認められたが、いずれも軽度から中等度であり、用量間に有意な差は認められなかった。

以上、TFLX は肺炎球菌性市中肺炎に十分な臨床効果を示すことが確認された。フルオロキノロン薬の中でも肺炎球菌に対する抗菌力が強く、臨床的に肺炎球菌性肺炎に有効性が期待できる薬剤をレスピラトリーキノロンと呼んでいる。今回、TFLX が臨床的にペニシリン耐性菌を含む肺炎球菌性肺炎に優れた成績を示し、抗菌力および体内動態の基礎的な面からも有効性が確認されたことは、TFLX がレスピラトリーキノロンであることを示している。

塗抹染色や迅速診断キットで肺炎球菌を原因菌と疑った場合、TFLX は第一選択薬のひとつとして十分選択しうる薬剤と考えられた。なお、使用する場合は「市中肺炎ガイドライン」の重症度判定を参考に軽症から中等症を対象とし 1 日 450 mg または 600 mg を投薬する。中等症でも、臨床症状や各種検査所見から炎症反応が強い場合には、高用量の 600 mg 投薬を選択すべきと考えられた。

一方、キノロン耐性肺炎球菌の増加が危惧されており、特に高齢者においては耐性の率が高いことが報告されている¹⁷⁾。このため、肺炎球菌による市中肺炎に対しては PRSP が疑われる場合や基礎疾患のある人に限って使用することが望ましい。

謝 辞

症例をご登録いただきました国立病院機構天竜病院内科 黒岩重城先生、川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科 栗原武幸先生、倉敷中央病院呼吸器内科 橋本徹先生、有田真知子先生に深謝します。

文 献

- 1) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 本邦における 1998 年から 2000 年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析 肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ。日化療会誌 51: 60 ~ 70, 2003

- 2) 賀来満夫: PC 耐性肺炎球菌感染症。臨床医 27: 1504 ~ 1508, 2001
- 3) 二木芳人, 玉田貞雄, 中島正光, 他: 成人における多剤耐性肺炎球菌呼吸器感染症の臨床的検討。日化療会誌 44: 19 ~ 24, 1996
- 4) 市中肺炎診療ガイドライン作成委員会 編: 「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
- 5) 前川仁子, 福田淑子, 杉浦陽子, 他: *Streptococcus pneumoniae* に対する tosufloxacin と各種抗菌薬の抗菌活性の経年変化。Jpn J Antibio 56: 27 ~ 35, 2003
- 6) 石原理加, 鈴木由美子, 田中節子, 他: 近年に検出した臨床分離株に対する Tosufloxacin の経年的抗菌活性。Jpn J Antibio 49: 715 ~ 742, 1996
- 7) 松崎 薫, 内野卯津樹, 村岡宏江, 他: Tosufloxacin と他のニューキノロン薬の新鮮臨床分離株に対する抗菌力の比較検討 11 か月にわたる精度管理下での測定結果。日化療会誌 44: 483 ~ 487, 1996
- 8) Yamaguchi K: Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of tosufloxacin tosilate. J Infect Chemother 7: 205 ~ 217, 2001
- 9) 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。抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告, 1997 年 6 月
- 10) 国井乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemother 39: 687 ~ 689, 1991
- 11) 紺野昌俊: 「抗菌薬による治療症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 12) Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard, sixth ed, NCCLS M7-A6, M100-S13, 2003
- 13) Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard, fifth ed, NCCLS M11-A5, 2001
- 14) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 他: T-3232 の臨床第 I 相試験。Chemother 36 (Suppl 9) 158 ~ 180, 1988
- 15) Craig W A: Re-evaluating vurrent antibiotic therapy. Respiratory Medicine 95 (Suppl A) S12 ~ S19, 2001
- 16) 島田 馨, 猪狩 淳, 小栗豊子, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について(2002 年)。Jpn J Antibio 57: 213 ~ 245, 2004
- 17) Kohno S: Clinical assessment of tosufloxacin tosilate. J Infect Chemother 8: 19 ~ 27, 2002
- 18) Yokota S, Sato K, Kuwahara O, et al: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. Antimicrob Agents Chemother 46: 3311 ~ 3315, 2002

The efficacy of tosufloxacin tosilate against with *Streptococcus pneumoniae* community-acquired pneumonia

Shigeru Kohno¹⁾, Katsunori Yanagihara¹⁾, Atsushi Saito²⁾, Masao Tateyama²⁾,
Toshiharu Matsushima³⁾, Yoshihito Niki⁴⁾, Akira Watanabe⁵⁾, Kazunori Tomono⁶⁾,
Nobuki Aoki⁷⁾, Hiromoto Shintani⁸⁾, Koichi Nishi⁹⁾, Yasuyuki Sano¹⁰⁾,
Naohito Suzuki¹⁰⁾, Hiroshi Sugiura¹¹⁾, Shigetoshi Sakai¹²⁾, Kazuhiro Iizuka¹³⁾,
Takashi Ida¹⁴⁾, Hiroshi Hayakawa¹⁵⁾, Ikko Hashizume¹⁶⁾, Akio Tachibana¹⁷⁾,
Ken-ichi Arita¹⁸⁾, Niro Okimoto¹⁹⁾, Tadashi Ishida²⁰⁾, Shin Kawahara²¹⁾,
Atsuhiko Tada²²⁾, Takeshi Tanimukai²³⁾, Masatoshi Watanabe²⁴⁾, Hirohide Yoneyama²⁵⁾,
Yukio Matsumoto²⁶⁾, Yoshiro Sawae²⁷⁾, Masaaki Fukuda²⁸⁾, Koji Hashiguchi²⁸⁾,
Sumio Kawamura²⁹⁾, Osamu Sakito³⁰⁾, Yuuichi Inoue³¹⁾, Kin-ichi Izumikawa³²⁾,
Kiyoyasu Fukushima³³⁾, Katsumasa Tokunaga³⁴⁾, Yasutsugu Fukuda³⁵⁾,
Atsushi Maeda³⁶⁾, Shun-ichi Kinjo³⁷⁾, Mitsuhiko Futenma³⁷⁾, Hajime Ohshiro³⁸⁾,
Yuuei Irabu³⁹⁾, Masato Azuma⁴⁰⁾, Taiichi Ohyama⁴¹⁾ and Norifumi Kudeken⁴²⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

²⁾First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

³⁾Center of Respiratory Disease, Kurashiki First Hospital

⁴⁾Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medicine School

⁵⁾Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

⁶⁾Division of Infection Control, Osaka University Graduate School of Medicine

⁷⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁸⁾Department of Internal Medicine, Komatsu Municipal Hospital

⁹⁾Division of Respiratory Disease, Ishikawa Prefectural Central Hospital

¹⁰⁾Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

¹¹⁾Division of Respiratory Disease, Kugayama Hospital

¹²⁾Department of Internal Medicine, Seibuiruma Hospital, ¹³⁾Iizuka Clinic

¹⁴⁾Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Nakano General Hospital

¹⁵⁾Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Tenryu Hospital

¹⁶⁾Department Respiratory Disease, Hamamatsu Medical Center, ¹⁷⁾Tachibana Clinic

¹⁸⁾Department of Respiratory Disease, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-bomb Survivors Hospital

¹⁹⁾Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

²⁰⁾Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital, ²¹⁾Kawahara Internal Medicine

²²⁾Department of Internal Medicine, National Hospital Organization, Minami-Okayama Medical Center

²³⁾Tanimukai Internal Medicine, ²⁴⁾Inoue Clinic of Internal Medicine

²⁵⁾Department of Internal Medicine, Kasaoka First Hospital

²⁶⁾Department of Infectious Disease, Labour Welfare Corporation San-in Rosai Hospital

²⁷⁾Department of Internal Medicine, Sin-Kokura Hospital

²⁸⁾Department of Respiratory Disease, Japanese Red Cross Nagasaki Atomic Bomb Hospital

²⁹⁾Department of Internal Medicine, Hokushyo Central Hospital

³⁰⁾Department of Internal Medicine, Omura Municipal Hospital

³¹⁾Department of Internal Medicine, Isahaya General Hospital

³²⁾Department of Internal Medicine, Izumikawa Hospital

³³⁾Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefectural Tarami Hospital

³⁴⁾Department of Internal Medicine, Ueki Hospital

³⁵⁾Ozaki Internal Medicine, ³⁶⁾Maeda Internal Medicine

³⁷Department Respiratory Disease, Heart-life Hospital, ³⁸Department of Internal Medicine, Okinawa First Hospital

³⁹Department of Internal Medicine, Koza Hospital

⁴⁰Department of Internal Medicine, North Area Medical Associations Hospital

⁴¹Department of Internal Medicine, Oroku Hospital, ⁴²Division of Respiratory Disease, Ryusei Hospital

According to the “ Japanese Respiratory Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults ” (hereinafter referred to as “ the community-acquired pneumonia guidelines ”), fluoroquinolones, such as tosufloxacin tosilate(TFLX) and sparfloxacin(SPFX), are recommended when *Streptococcus pneumoniae*(*S. pneumoniae*) is detected. Few clinical studies have been performed, however, of the efficacy and other characteristics of these antimicrobials.

This study examined the efficacy of the fluoroquinolone TFLX against *S. pneumoniae*-related pneumonia with reference to the community-acquired pneumonia guidelines.

This study included pneumonia patients where the presence of *S. pneumoniae* was suspected by smear staining (smear staining-positive patients) and, of these positive patients, where *S. pneumoniae* was actually detected (*S. pneumoniae*-detected patients). There was no difference in background characteristics between 68 smear staining-positive patients and 36 *S. pneumoniae*-detected patients. The efficacy rate was 92.6% (25/27 patients) at a daily dose of 450 mg (450-mg group) and 100% (35/35 patients) at 600 mg (600-mg group) in the smear staining-positive patients. The two non-responders at 450 mg had moderate pneumonia. In *S. pneumoniae*-detected patients, the efficacy rate was 93.6%(15/16 patients)in the 450-mg group and 100%(16/16 patients) in the 600-mg group. *S. pneumoniae* disappeared in 94.1% (16/17 patients) in the 450-mg group and 93.8% (15/16 patients) in the 600-mg group. Against *S. pneumoniae* isolated in this study, MIC₉₀ of TFLX was 0.25 μg/mL. Based on the daily AUC from TFLX concentration in blood from healthy adults, the AUC/MIC ratio was 46.4 in the 450-mg dose and 62.0 in the 600-mg dose.

TFLX was effective against *S. pneumoniae*-related pneumonia in terms of basic aspects of clinical, antimicrobial and pharmacokinetic properties, showing that TFLX is a respiratory quinolone.

In patients with *S. pneumoniae*-related pneumonia, TFLX should be administered to patients with mild and moderate pneumonia at a daily dose of 450 or 600 mg. The higher dose of 600 mg is probably preferable in moderate cases with more potent inflammatory responses according to clinical symptoms and laboratory findings.