

成人市中肺炎に対する cefpodoxime proxetil の有効性

二木 芳人¹⁾・川西 正泰²⁾

¹⁾川崎医科大学呼吸器内科*

²⁾医療法人社団緑社会金田病院内科

(平成 16 年 12 月 10 日受付・平成 17 年 6 月 14 日受理)

日本感染症学会・日本化学療法学会編集の「抗菌薬使用の手引き（以下、本手引き）」において、成人市中肺炎に対する治療指針が示されている。今回、本手引き中で、外来治療可能な I、II 群に分類される細菌性肺炎に対する第一選択薬の一つとされる cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) を用いて、一般市中病院を主体とした CPDX-PR の成人市中肺炎に対する有効性を本手引きの有効性判定指標に基づき調査するとともに、本手引きの治療指針としての適格性を検討した。

CPDX-PR 投与 3～6 日目の有効性判定の結果、有効性解析対象症例 247 例中、判定不能を除いた有効率は 83.1% (133/160) であった。「有効」と判定された 133 例について、原則 CPDX-PR 投与開始 7～10 日目に、肺炎に対する投与終了後の効果判定を行った結果、判定不能の 30 例を除いた 103 例中 102 例は、「治癒・改善」であり、治癒改善率は 99.0% (102/103) であった。また、「無効」と判定された 27 例中 11 例は他の抗菌薬への切替えがされず CPDX-PR の投与継続もしくは投与が終了されていた。その 11 例のうち判定不能の 2 例を除く、全例が最終的な肺炎に対する投与終了後の効果判定で「治癒・改善」であった。副作用発現症例は、安全性解析対象症例 263 例中、軽度の GOT、GPT 上昇の 1 例のみであり、CPDX-PR 投与中止にて速やかな回復が認められた。

以上より、細菌性成人市中肺炎に対する CPDX-PR の高い臨床効果と安全性が確認された。また、本手引きの有効性判定は、早期に治癒・改善例を見極めるには適格であることが確認された。一方、有効性判定「無効」の症例のうち、他の抗菌薬への切替えがされずに、CPDX-PR の投与で、肺炎が治癒・改善した症例も一部認められたことより、治療薬剤の切替え基準の見直しにより、本手引きがより適格になると考えられた。

Key words: community-acquired pneumonia, cefpodoxime proxetil, efficacy

CPDX-PR (商品名：パナン[®]錠) は、1989 年に三共株式会社によって発売された経口用セフェム系抗菌薬であり、活性体 cefpodoxime (CPDX) を 1-(isopropoxycarbonyloxy) ethyl ester 誘導体とすることで経口投与を可能にしたプロドラッグである。CPDX は、グラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと良好な抗菌活性を有し、また各種 β -lactamase に高い安定性を示すことを特長とする¹⁻⁶⁾。CPDX-PR は、発売から現在にいたるまで軽症～中等症の細菌性市中肺炎に対する第一選択薬として使用される機会が多く、標準的治療薬として今後も幅広く使用されることが期待される。しかし、抗菌薬は常に耐性化が問題となり、適切な薬剤を選択するうえで最新の有効性・安全性を把握しておくことが臨床重要である。

2001 年 10 月に公表された日本感染症学会・日本化学療法学会による「抗菌薬使用の手引き（以下、本手引き）」⁷⁾ は、抗菌薬化学療法の特徴ともいえる標的微生物の変遷を考慮し、耐

性菌動向をふまえたうえで今日における抗菌薬化学療法のあり方の指針を示したものである。また、肺炎は 2003 年の厚生労働省「人口動態統計」において、主要死因別の死亡率が第 4 位であり⁸⁾、現在でも多くの患者の生命を奪う疾病の一つであるため、より慎重に患者状態や病態を把握のうえ、適切な抗菌薬化学療法を早期から開始することが望ましいとされている。本手引きの中でも呼吸器感染症の項に、成人市中肺炎に対する治療指針が示されており、この中で外来治療が可能な I、II 群に分類される細菌性肺炎に対しては CPDX-PR が第一選択薬の一つとされている。

そこで今回、適正使用情報として資することを目的に使用実態下における CPDX-PR の成人の細菌性市中肺炎に対する有効性、安全性を本手引きに基づき検討する調査を計画した。また、併せて本手引きの成人市中肺炎に対する治療指針としての適格性についても検討を行ったので、その結果を報告する。

I. 対象および方法

1. 調査方法

本調査は、使用実態下での市販後調査として実施した。対象の選択にあたり、無作為性を確保するために、対象患者について本薬剤投与開始日を含め2日以内に登録センターへFAXにて登録する中央登録方式を用いた。

2. 参加施設と調査期間

参加施設はTable 1に示す一般市中病院を中心に全国87施設であり、本調査は、2002年10月1日から2003年5月31日までに行われた。また、川崎医科大学呼吸器内科 二木芳人、医療法人社団緑社会金田病院内科 川西正泰が、医学専門家として本調査に参画した。

3. 対象患者

対象患者は、①15歳以上の成人患者、②外来患者、③胸部単純X線所見にて新たな浸潤影が認められ、軽症～中等症の細菌性市中肺炎が疑われた患者、④CPDX-PRの適応菌種による（ことが疑われる）市中肺炎患者のすべてを満す患者とした。

また、①入院患者、②他の抗菌薬を併用している患者、③すでに他の抗菌薬が使用されている患者は本調査の対象患者から除外した。

4. 症例数の設定

CPDX-PRの有効率を70%と仮定し、二項分布の正規近似に基づく95%信頼区間を±7.5%で算出可能な症例数は144例であり、有効性解析対象症例を150例以上確保することとした。

5. 薬剤投与と調査項目

主治医の判断で承認された用法・用量を基準にCPDX-PRを投与することとした。

また、本調査では、患者背景、CPDX-PR投与期間中の併用薬剤、併用療法、CPDX-PR投与前・有効性判定時の臨床所見、CPDX-PR投与前・投与後の細菌学的検査、臨床検査成績を調査した。

また、有効性判定で無効とされた症例については、CPDX-PRからの切替え抗菌薬の投与状況・効果についても調査した。

6. 症例の取り扱い

収集されたデータの成績を取りまとめるにあたり、問題症例の取り扱いについて、医学専門家が医学的見地から検討を行い、決定した。

7. 臨床効果判定

CPDX-PR投与開始3～6日目に有効性判定を行った。「有効」と判定された症例については、CPDX-PR投与後（原則、投与開始7～10日目）に、投与終了後の効果判定を行った。

1) 有効性効果判定

有効性判定には、本手引きにおいて、示されている成人市中肺炎に対する治療指針の有効性判定指標Table 2を用いることとした。本手引きにおいての有効性判定は、

抗菌薬投与3～5日目に行うこととされているが、外来患者を対象とした使用実態下の本調査では、5日間服用し、6日目に来院した患者が多かったこと、また、本手引きにおいて外来患者について、3～5日後の来院を促す記載があることから、本調査ではCPDX-PR投与3～6日目の効果判定を採用することとした。

2) 投与終了後の効果判定

有効性判定で「有効」と判定された症例について、本手引きに示されている治療期間の目安に従い、CPDX-PR投与後（原則、投与開始7～10日目）に、体温、咳嗽、喀痰、胸痛、呼吸困難、胸部X線所見、末梢血白血球数、CRP等の臨床所見を参考に主治医が総合的に①治療・改善、②不変、③悪化、④判定不能に判定した。

8. 安全性

CPDX-PRとの因果関係の有無にかかわらず、本薬剤の投与中または投与終了後に発現した医学的に好ましくないすべての事象を有害事象とし、その症状、発現日、重篤度、症状に対する処置、転帰、転帰日、本薬剤との因果関係、被疑薬と考えられる併用薬剤、コメントを記録・評価した。また、有害事象が回復するまで、可能な限り追跡調査を行うこととした。

なお、「副作用」とは有害事象のうちCPDX-PRとの因果関係「関係なし」を除いたものとした。

9. 解析方法

解析はSAS release 8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC)により行った。

1) 有効性

有効率、治療・改善率について95%信頼区間を用いて評価した。なお「有効率」とはCPDX-PR投与3～6日目に有効性判定において「有効」または「無効」と判定された患者のうち「有効」と判定された患者の割合とした。同様に「治療・改善率」とは、投与終了後の効果判定において「治療・改善」、「不変」または「悪化」と判定された患者のうち「治療・改善」と判定された患者の割合とした。

2) 安全性

副作用に関する集計を行った。

II. 結 果

1. 症例構成

症例構成をFig. 1に示す。登録症例268例のうち、安全性解析除外症例5例を除いた263例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例のうち有効性解析除外症例16例を除いた247例を有効性解析対象症例とした。

安全性解析除外症例5例の内訳はすべて初回以降来院せずであった。有効性解析除外症例16例の内訳は登録時期違反症例1例、医学専門家が重症と判定した症例2例、登録後に細菌性市中肺炎以外（非定型肺炎、肺結核など）と判明した症例9例、他の抗菌薬併用症例4例であった。

Table 1. Participating Institutions

Institution	Physician	Institution	Physician
Hara Department of Internal Medicine Division of Digestive Apparatus General Hospital	Kenichi Hara	IHI Harima Hospital	Junya Ueda Takashi Fujisawa
So Department of Internal Medicine Clinic	Kenu So	Kano General Hospital	Keiko Kano
Okada Department of Internal Medicine Department of Respiratory Medicine Clinic	Haruo Okada	Kobe Adventist Hospital	Chishin Yang
Ohmichi Clinic of Internal and Respiratory Medicine	Mitsuhide Ohmichi	Kimura Clinic	Makoto Kimura
Kinoshita Department of Internal Medicine General Clinic	Shingo Kinoshita	Okayama Hakuaiikai Severance Hospital	Tetsuo Sarai
Jinseido General Hospital	Masahiko Shizuka	Kohama Clinic	Yoshiaki Kohama
Kurashiki Daiichi Hospital	Hiroki Hara Keiji Mouri	Kato Internal Medicine Clinic	Kunihiko Kato
Takada Central Hospital	Eiji Yamagata	Wakasa Clinic	Keisuke Kurokawa
Matsuzaka Clinic	Shigeru Matsuzaka	Kojima Clinic	Satoshi Kojima
Azamino Osakabe Clinic	Yoshimi Osakabe	Tsukuda General Hospital	Yasunari Tsukuda
Niwa Medical Clinic	Yoshikazu Niwa	Ueta General Hospital	Issui Ueta
Chuo Clinic	Masami Ito	Fujiyoshi Department of Internal Medicine General Hospital	Satoshi Fujiyoshi
Taihakukai Tanabe General Hospital	Hajime Tanabe	Nakaya Clinic	Yoshiaki Nakaya
Shukokai Department of Internal Medicine Sato Hospital	Shunya Sato	Genjinkai KATO Clinic	Kazuhiko Kato
Shionoya Clinic	Ryusaku Shionoya	Masuda Surgical Clinic	Hideo Masuda
Fukumura Department of Internal Medicine	Motoyuki Fukumura	Houya Hospital	Aturo Kato
Kamoi Department of Internal Medicine Gastroenterology	Mamoru Naito	Shuyoukai Ichikawa Department of Internal Medicine Clinic	Yoichiro Ichikawa
Arai Clinic	Tadashi Arai	Sawa Department of Internal Medicine Gastroenterology	Yasuhiko Sawa
Respiratory Medicine · Cardiology Tukasa Yoshida Department of Internal Medicine	Tukasa Yoshida	Matsuishi Department of Internal Medicine General Hospital	Taizo Matsuishi
Yamasawa Department of Internal Medicine	Masanori Yamasawa	Oosawa General Hospital	Hideki Oosawa
Ren Family Clinic	Kouki Yokoyama	Kumagai Clinic	Takao Kumagai
Takami Clinic	Kazuhide Takami	Seirei Numazu Hospital	Tokunao Amemiya
Kaneda Hospital	Masayoshi Kawanishi Takayuki Kamao	Nakamura Division of Respiratory Diseases General Hospital	Yoshihide Nakamura
Arai Clinic	Masuko Kogure	Sakamoto Internal Medicine	Kenichi Sakamoto
Takachiho National Health Insurance Hospital	Yasuhiro Tomino Nakayasu Wake Tomohiro Ikeda	Matsumura Department of Internal Medicine Pediatrics	Shigeru Matsumura
Okazaki South Hospital	Takeo Yamada	Tachikawa General Hospital	Misako Yamaguchi
Watanabe Clinic	Azuma Watanabe	Ashikaga Red Cross Hospital	Genichi Tani
Wada Pediatrics General Hospital	Noriyuki Wada	Miyao Clinic	Hiroyuki Miyao
Fujiya General Hospital	Shuichi Fujiya	Shinohara General Hospital	Toyohiko Shinohara
Mukai Clinic	Tomoyuki Mukai	Matsumura General Hospital	Kiichi Hasunuma
Hyuga Clinic	Masaaki Hyuga	Ohta Respiratory Medicine Clinic	Takashi Ohta
Yotsubashi Clinic	Kiyoshi Yasui	Tsukada General Hospital	Tomonari Tsukada
Ohta Clinic	Mitsushige Ohta	Koudoukai Nagano Hospital	Kuninori Tsukiyama
Jinaikai Nakagawa General Hospital	Motoko Nakagawa	Matsubara General Hospital	Ken Matsubara
Sakata General Hospital	Akira Sakata	Shichikashuku National Health Insurance Clinic	Shinya Hayasaka
Mitsukaido Sakura Hospital	Takashi Naito	Sudo General Hospital	Nobuhiro Sudo
Matsui Department of Internal Medicine General Hospital	Mikio Matsui	Kawanami Clinic	Chihiro Kawanami
Jinyukai Fujiki Clinic	Yoshiaki Fujiki	Taijukai Akeai Clinic	Tetsuo Takeuchi
Osugi Department of Internal Medicine General Hospital	Yukio Osugi	Kyoto University Hospital	Toyohiro Hirai
Hosoya Department of Internal Medicine General Hospital	Jun-ichiro Hosoya	Shinozaki Department of Internal Medicine Department of Respiratory Medicine Clinic	Shiro Shinozaki
Kasaoka Daiichi Hospital	Hirohide Yoneyama	Moriya Osamu Clinic	Osamu Moriya
		Shimada Clinic	Takehiro Shimada
		Imamura General Hospital	Youichi Imamura
		Ikeda Department of Internal Medicine Dermatology General Hospital	Hideo Ikeda
		Nishi Department of Internal Medicine Cardiology	Seiji Nishi
		Matsushima Clinic	Kensuke Matsushima

Table 2. Criteria for efficacy in guide

Criteria for efficacy	Clinical symptoms	1) tendency to defervescence or normal temperature ($\leq 38^{\circ}\text{C}$) 2) tendency to ameliorate coughing, expectoration, pectoralgia, dyspnea, and symptoms with complications
	Chest X-ray Shadow	3) tendency to improve X-ray shadow ($\geq 30\%$)
	Laboratory tests	4) tendency for WBC to normalize ($\geq 30\%$ (compared to previous value)) 5) tendency for CRP to improve ($\geq 30\%$ (compared to previous value))
	Complications or preexisting diseases	6) No apparent symptoms, findings, laboratory tests regarding new complications and/or exacerbation of preexisting diseases.

"effective": Four criteria with 1), 2) above are satisfied and not deteriorative in other criteria.

"ineffective": not applicable

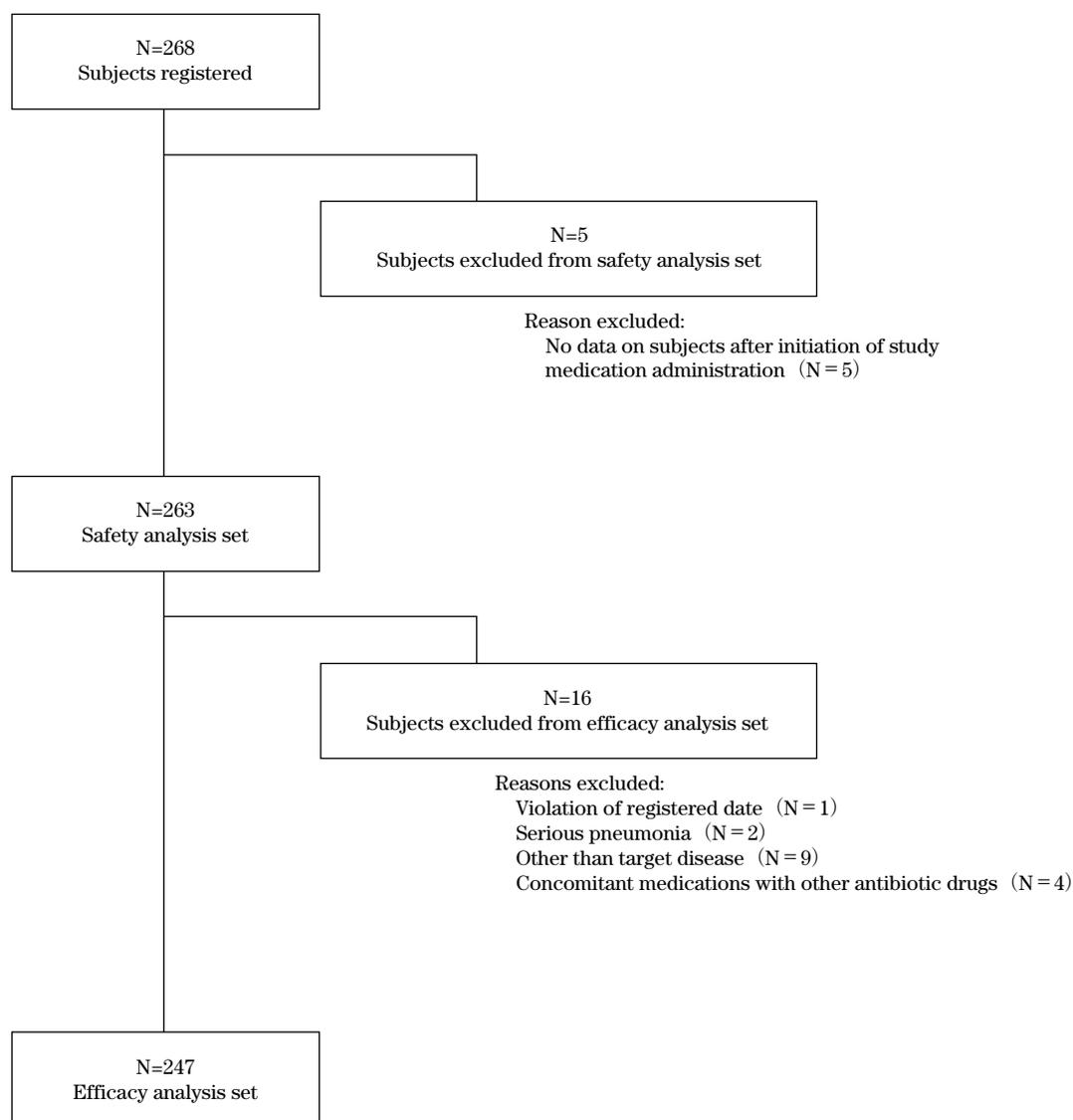


Fig. 1. Disposition of patients.

2. 患者背景

有効性解析対象症例の患者背景を Table 3 に示す。性別は男性 50.2% (124/247), 女性 49.8% (123/247) であった。年齢は平均 \pm 標準偏差で 58.2 ± 20.1 (歳) であり、最

年少 15 歳, 最高齢 94 歳であった。重症度は軽症が 72.9% (180/247) と多くみられた。基礎疾患・合併症をもつ症例は 38.9% (96/247) であり, 呼吸器疾患が 12.6% (31/247) と最も多かった。

Table 3. Baseline characteristics (efficacy analysis set N = 247)

Gender	Male	124 (50.2%)	Complications or preexisting diseases	No	151 (61.1%)
	Female	123 (49.8%)		Yes	96 (38.9%)
Age	Mean ± SD	58.2 ± 20.1	Respiratory disease	31 (12.6%)	
	15-29	27 (10.9%)	Chronic bronchitis	5 (2.0%)	
	30-44	48 (19.4%)	Bronchiectasis	2 (0.8%)	
	45-59	39 (15.8%)	Pneumonecstasia	7 (2.8%)	
	60-74	69 (27.9%)	Asthma	13 (5.3%)	
	75-	64 (25.9%)	Old pulmonary tuberculosis	3 (1.2%)	
Severity	Mild	180 (72.9%)	Others	3 (1.2%)	
	Moderate	67 (27.1%)	Diabetes mellitus	11 (4.5%)	
			Liver disease	5 (2.0%)	
			Renal disease	3 (1.2%)	
			Heart disease	14 (5.7%)	
			Cerebrovascular disease	8 (3.2%)	
			Malignant tumor	2 (0.8%)	
			Others	53 (21.5%)	

Table 4. CPDX-PR administration (efficacy analysis set N = 247)

Period of administration (days)	2	2 (0.8%)	Times administered at the first date	2	228 (92.3%)
	3-5	86 (34.8%)		3	18 (7.3%)
	6-10	114 (46.2%)		4	1 (0.4%)
	11+	45 (18.2%)			
Dose 1 (mg)	100	136 (55.1%)	Dose at the first date (mg)	200	117 (47.4%)
	200	111 (44.9%)		300	18 (7.3%)
				400	112 (45.3%)
			Dose Changed	Yes	16 (6.5%)
				No	231 (93.5%)

3. CPDX-PR 投薬状況

有効性解析対象症例の CPDX-PR 投薬状況を Table 4 に示す。投与期間は 6~10 日が 46.2% (114/247) と最も多く、1 回投与量 (初回) は 100 mg が 55.1% (136/247)、200 mg が 44.9% (111/247) であった。1 日投与回数 (初回) は 2 回が最も多く 92.3% (228/247) であり、1 日投与量 (初回) は 200 mg が 47.4% (117/247)、400 mg が 45.3% (112/247) であった。用量の変更は 6.5% (16/247) で行われた。

4. 併用薬・併用療法

有効性解析対象症例の併用薬剤の投薬状況は、78.1% (193/247) であり、主な内訳は去たん薬 51.0% (126/247)、鎮咳薬 30.8% (76/247)、解熱鎮痛消炎薬 25.5% (63/247) であった。また、副腎皮質ステロイド薬が、3.2% (8/247) 併用されていたが、1 例を除き全例プレドニゾロン相当量 10 mg 以下の投与であった。併用療法は 3.2% (8/247) で行われ、主な内訳は酸素吸入 1.6% (4/247)、薬剤吸入 1.2% (3/247) であった。

5. CPDX-PR の有効性判定

CPDX-PR の有効性判定結果を Table 5 に示す。有効性解析対象症例 247 例中、有効 133 例、無効 27 例、判定不能 87 例で、判定不能を除く有効率は 83.1% (133/160)、

95% 信頼区間は 76.4~88.6% であった。

判定不能 87 例の判定不能理由は、CPDX-PR 投与 3~6 日目に来院しなかったため判定不能となった症例が 73.6% (64/87)、胸部 X 線所見、末梢血白血球数、CRP の 3 項目とも未測定のため判定不能となった症例は 21.8% (19/87) であった。

有効性解析対象症例 247 例中、50 例に CPDX-PR 投与前の細菌学的検査が実施され、21 例に 21 株の原因菌が検出された。原因菌別有効性判定結果を Table 6 に示す。*Haemophilus influenzae* が 6 株、*Staphylococcus aureus* が 4 株、*Streptococcus pneumoniae* が 4 株であり、有効と判定されたものはそれぞれ 4 株、3 株、2 株であった。

6. 投与終了後の効果判定

CPDX-PR の有効性判定で有効であった 133 例に対し、投与終了後の効果判定を行った結果を Table 7 に示す。治癒・改善 102 例、不変 1 例、悪化 0 例、判定不能 30 例で、判定不能を除く治癒・改善率は 99.0% (102/103)、95% 信頼区間は 94.7~100.0% であった。また、投与終了後の効果判定を行った時期は、投与開始から平均 9.7 日目 (最短 4 日目、最長 22 日目) であった。

不変 1 例の判定理由は「体温、自覚症状は改善したが、胸部 X 線および胸部 CT 像は不変であったため」であっ

Table 5. CPDX-PR clinical efficacy assessment (efficacy analysis set N = 247)

Effective	Ineffective	Indeterminate	Efficacy assessment	
			Clinical efficacy (%)	95% CI *
133	27	87	83.1%	76.4-88.6

* 95% confidence interval (exact)

Table 6. CPDX-PR clinical efficacy assessment (patients detected causative bacteria N = 21 (21 strains))

Causative bacteria	Strains	Success	Failure	Indeterminate
<i>S. aureus</i>	4	3	1	0
MRSA	1	0	1	0
<i>Streptococcus</i> spp.	2	2	0	0
<i>S. pneumoniae</i>	4	2	1	1
PISP	1	1	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	1	2	0
<i>H. influenzae</i>	6	4	2	0

Table 7. CPDX-PR cured or improved assessment (CPDX-PR clinical efficacy assessment "Effective" N = 133)

Cure or Improvement	Persistence	Worsened	Indeterminate	Cured or improved assessment	
				Cured or Improved (%)	95% CI
102	1 *	0	30	99.0%	94.7-100.0

* Temperature and subjective symptoms cured but chest X-ray and chest CT persistent

Table 8. Species of other antibiotics and their efficacy (patients changing prescriptions to other antibacterial drugs in patients where CPDX-PR clinical efficacy assessment was judged "ineffective" N = 15)

Antibiotics	N	Clinical efficacy		
		Effective	Ineffective	Indeterminate
Oral macrolide	3 (20.0%)	1	0	2
Oral tetracycline	1 (6.7%)	1	0	0
Oral fluoroquinolones	8 (53.3%)	7	0	1
Injectable cephem	2 (13.3%)	1	0	1
Injectable penicillin	2 (13.3%)	2	0	0
Injectable carbapenems	2 (13.3%)	2	0	0
Injectable aminoglycoside	1 (6.7%)	1	0	0

た。判定不能 30 例の内訳は、CPDX-PR 有効性判定日以降来院せず 3 例、投与終了後の効果判定が CPDX-PR 投与後に行われなかった 27 例であった。

7. 他の抗菌薬への切替え症例

CPDX-PR の有効性判定で無効であった 27 例に対し、その後の切替え状況は、他の抗菌薬に切替えなかった症例が 40.7% (11/27)、他の抗菌薬に切替えた症例が 55.6% (15/27)、不明な症例が 3.7% (1/27) であった。切替え抗菌薬の投薬状況および薬剤分類ごとの効果判定を Table 8 に示す。切替え抗菌薬は経口のニューキノロン系薬が 53.3% (8/15) と最も多くみられた。切替え抗菌薬の効果が判定不能の症例を除き、すべて有効であった。

8. 安全性

安全性解析対象症例 263 例中、副作用は 1 例 2 件みられ、発現率は 0.4% (1/263) であった。内容は GOT 上昇、GPT 上昇であり、ともに軽微であった。本薬剤の投与中止により回復した。

III. 考 察

抗菌薬投与を開始する際、①患者を治す(個人防衛)、②耐性菌を増やさない(集団防衛)、③医療資源の有効利用(社会防衛)の 3 つの観点から使用法を考慮する必要がある。第一の観点である個人防衛では、臨床所見と迅速診断検査結果のみから早期に原因菌を推定し、経験的に抗菌薬を選択する empiric therapy が求められる。第二

Table 9. Categorization of community-acquired pneumonia patient condition

Group	Patient condition
I	acceptable pg ambulatory cure, under 60 years of age, no preexisting diseases
II	ambulatory patients, over 60 years of age, no preexisting disease affecting course of infection
III	age irrelevant, patients preferably hospitalized short-term for follow-up in early stages, preexisting disease affecting course of infection
IV	Age irrelevant, patients requiring hospitalization Non severe patients not requiring intensive care control or respirator use
V	Age irrelevant, patients requiring hospitalization Severe patients requiring intensive care control or respirator use

の観点である集団防衛では、抗菌薬の多用という antibiotic pressure (進行論的な抗菌薬の淘汰圧)の中で生じる耐性菌の蔓延をいかに抑制し、現有の抗菌薬の寿命をいかに延ばすかが課題となる。第三の観点である社会防衛では、医療資源の浪費を最小限にするという医療経済的な観点であり、包括医療の導入により、薬剤選択が医療施設における経営にかかわってきている。抗菌薬の使用にあたっては、第一の個人防衛の観点を最重視しながら、同時に集団防衛、社会防衛的な観点をバランスよく組み合わせる慎重な抗菌薬選択が求められる。

本邦では肺炎治療に関して、日本呼吸器学会の「呼吸器感染症に関するガイドライン—成人市中肺炎治療の基本的考え方」⁹⁾と日本感染症学会と日本化学療法学会の合同で作成した「抗菌薬使用の手引き」⁷⁾の2つの治療指針がある。後者は、利用の対象を各領域の専門家ではなく、むしろ領域外の医師や若手の医師を考慮し作成されており、米国胸部医学会 (ATS) のガイドライン¹⁰⁾と類似している。日本呼吸器学会のガイドラインや米国感染症学会 (IDSA) のガイドライン¹¹⁾が、まず原因微生物を想定する理想的な作業を求めているのとは対照的に、ATS のガイドラインや本手引きはより現実的、実践的と考えられる¹²⁾。本手引きでは、第一に患者状態を把握し、ATS・IDSA のガイドラインに準じて、市中肺炎を5つの群に分類し (Table 9)、第二におおの群で想定される原因菌に応じた抗菌薬を、薬剤系統別ではなく同系統の抗菌薬の差別化を試み個々の薬剤名で示し、第三に抗菌薬投与3~5日後で第一選択薬の有効性判定を行うことを推奨している。しかし、これまで本手引きについて検証を行った実態調査は報告されていなかった。そこで今回、本手引きでI~II群に分類される市中肺炎の第一選択薬とされているCPDX-PRの使用実態下における成人の細菌性市中肺炎に対する有効性について、実際に本手引きを最も利用すると考えられる一般市中病院を中心に調査するとともに、本手引きの治療指針としての適格性を検討した。CPDX-PRの有効性については、本調査で登録された268例中、重症例や細菌性市中肺炎以外の症例などI~II群に分類されない症例等21例を除外した247例について解析を行った。247例のうち有効性判定が判定

不能の87例を除いた160例について、本手引きの有効性判定指標を用いた投与3~6日目のCPDX-PRの有効率は、83.1% (133/160)であった。さらに無効と判定されたが抗菌薬の切替えがされなかった11症例のうち、判定不能の2例を除く9例は治癒・改善していた。

今回の調査結果であるCPDX-PRの有効率83.1%は、承認時のCPDX-PRの呼吸器感染症に対する有効率83.2% (480/577)¹³⁾とほぼ同程度の高い成績であることが確認された。また、CPDX-PRの安全性については、特に重大な副作用は認められず、高い安全性が確認できた。

以上より、本手引きで規定されるI~II群に分類される市中肺炎に対し第一選択薬とされているCPDX-PRの高い有効性と安全性が確認された。

本手引きでは、投与3~5日目で第一選択薬の評価 (有効性判定)を行い、効果不十分と考えられる場合には治療内容の変更や修正をただちに考慮することとしている。また、有効性判定で「有効」の場合、選択された抗菌薬とその投与方法は正しいと評価して治療継続が認められる。本調査では投与6日目に来院する患者の割合が比較的高く、また、外来の経口薬であることも考慮し、投与3~6日目までの有効性判定を採用した。「有効」と判定された症例において、CPDX-PR投与継続により症状が悪化した症例はなく、またその治癒・改善率は判定不能を除き99.0% (102/103)であることから、本手引きの有効性判定指標が早期に投与継続を決定する指標として適格であることが確認された。なお、本調査は開業医中心の日常診療下で実施したため、投与終了後の効果判定は原則CPDX-PR投与開始7~10日目に行うこととし、判定基準を設けずに臨床所見を参考に主治医が総合的に判定することとした。投与終了後、経過観察を経て評価されるのが望ましいが、日常診療下のため投与終了時に判定がなされた症例もみられた。

また、本手引きでは「無効」の場合には治療内容の変更や修正をただちに考慮することとされているが、本調査で「無効」と判定された27例中11例は、主治医判断にてCPDX-PRから他の抗菌薬への切替えがなされず、CPDX-PRの継続処方もしくは治療が終了された。11例の投与終了後の効果判定結果は、治癒・改善9例、判定

Table 10. CPDX-PR clinical efficacy assessment in patients not changing to other antibacterial drugs (not changing to other antibacterial drugs in patients CPDX-PR clinical efficacy assessment "ineffective" N = 11)

Details	Improved	Persistence or Worsened		Not measured
		Persistence	Worsened	
① Maximum temperature	7	4 *		0
② Clinical symptoms	7	4		0
③ Chest X-ray	7	2	0	2
④ Peripheral WBC	7	2	1	1
⑤ CRP	5	0	5	1
Contents	None	(+)		Not noted
⑥ New complications, etc.	11	0		0

* Normal temperature since first visit N = 3

不能2例であり、不変や悪化の症例はなかった。これら11例の有効性判定時に用いられた評価項目の内訳をTable 10に示すが、CRPの悪化5例、最高体温、臨床症状の不変・悪化がそれぞれ4例ずつであった。軽症から中等症の細菌性市中肺炎の治療において、CRPが遅れて上昇してくる症例や、発熱を伴わない症例を日常診療でしばしば経験するが、11例の多くは、それらに該当すると思われる。事実、最高体温について、4例中3例は初診時より発熱がなかったため不変・悪化であった。

これより、本手引きの有効性判定指標の基準を見直しする、あるいは有効性判定で「無効」と判定された場合の投与継続に関する基準を設けることで、本手引きがより適切な治療指針になるものと考えられた。

以上より、CPDX-PRは、本手引きで使用が推奨されているI~II群に分類される成人市中肺炎に対して第一選択薬として投与された場合、高い有効性および安全性が確認された。また、本手引きの有効性判定指標を用いて有効と判定された場合、ほとんどの症例が最終的に治癒・改善を認めたことから、本手引きの治療継続基準の妥当性が確認され、細菌性成人市中肺炎治療の治療指針として本手引きが適格であると考えられた。

謝 辞

最後に、本論文の執筆にあたりデータ提供等のご協力をいただいた三共株式会社佐藤有紀氏、藤木俊孝氏、服部香奈子氏、塩境一仁氏に感謝いたします。

文 献

- 1) 宇津井幸男, 井上松久, 三橋 進: CS-807に関する細菌学的評価。日化療会誌 36 (Suppl 1): 1~15, 1988
- 2) 小栗豊子, 林 康之: 臨床分離株に対するCS-807の抗菌力について。日化療会誌 36 (Suppl 1): 27~42, 1988
- 3) 五島嵯智子, 小川正俊, 金子康子, 他: CS-807に関する細菌学的研究。日化療会誌 36 (Suppl 1): 43~61, 1988
- 4) 西野武志, 竹之内俊, 大槻雅子, 他: CS-807の*in vitro*および*in vivo*抗菌力について。日化療会誌 36 (Suppl 1): 72~93, 1988
- 5) 田島政三, 大屋 哲, 宇津井幸男, 他: 新経口用セファロsporin CS-807の細菌学的評価 第1報 抗菌スペクトラムおよび臨床分離株に対する抗菌力。日化療会誌 36 (Suppl 1): 104~145, 1988
- 6) 宇津井幸男, 大屋 哲, 土門春樹, 他: 新経口用セファロsporin CS-807の細菌学的評価 第2報 CS-807の作用機作に関する研究。日化療会誌 36 (Suppl 1): 146~158, 1988
- 7) 二木芳人: 呼吸器感染症。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), p. 56~75, 協和企画, 東京, 2001
- 8) 財団法人厚生統計協会: 国民衛生の動向。Journal of health and welfare statistics 50, p. 40~64, 2003
- 9) 日本呼吸器学会市中肺炎ガイドライン作成委員会: 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—。p. 1~49, 日本呼吸器学会, 東京, 2000
- 10) Niederman M S, Mandell L A, Anzueto A, et al: Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med 63: 1730~1754, 2001
- 11) Bartlett J G, Dowell S F, Mandell L A, et al: Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 31: 347~382, 2000
- 12) 二木芳人: 日本感染症学会と日本化学療法学会の「抗菌薬使用の手引き」の上手な使い方。診断と治療 90: 2175~2180, 2002
- 13) CEFRODOXIME PROXETIL 論文特集号。Chemotherapy 36 (Suppl 1), 1988

Clinical efficacy of cefpodoxime proxetil against community-acquired pneumonia

Yoshihito Niki¹⁾ and Masayoshi Kawanishi²⁾

¹⁾Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

²⁾Kaneda Hospital

A therapeutic guide to community-acquired pneumoniae is presented in the Manual of Prescriptions for Antibacterial Drugs, edited by the Japanese Association for Infectious Diseases and the Japanese Society of Chemotherapy. Based on this manual and working mainly in general hospitals, we studied the clinical efficacy of cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), one of the first-line drugs for ambulatory patients with community-acquired pneumonia categorized as Class I and Class II in the manual, and verified the accuracy of the manual as a therapeutic guide.

Among the 247 subjects assessed for efficacy, CPDX-PR was effective in 3-6 days in 83.1% (133/160) of patients categorized as "excluded indeterminate". Among the 133 judged as "effective", we evaluated "cured or improved" in community-acquired pneumonia and found that "cured or improved" was 99.0% (102/103) in 7-10 days in patients categorized as "excluded indeterminate". In 11 of 27 judged "ineffective", CPDX-PR was continued or ended without changing prescriptions to other antibacterial drugs. Of these 11, 9 categorized as "excluded indeterminate" were assessed as "cured or improved" in the last treatment assessment. Of the 263 patients assessed in the safety analysis, 1 reported adverse events-mild GOT and increased GPT-, but recovered rapidly after CPDX-PR was discontinued.

We thus confirmed that CPDX-PR is clinically highly effective and safe in the treatment of community-acquired pneumonia, and that criteria for efficacy in the manual were useful in assessing community-acquired pneumonia patients in the early stages of illness. We also found, however, that reconsidering criteria for changing prescriptions to other antibacterial drugs would improve the accuracy of the manual, because some patients among those treated as "ineffective" recovered without changing to other antibacterial drugs.