

## 【臨床試験】

## 高齢者における慢性呼吸器疾患の二次感染に対する gatifloxacin 1 日 200 mg 投与の有用性の検討

柳原 克紀・東山 康仁・泉川 公一・大野 秀明・宮崎 義継・平潟 洋一  
河野 茂, Nagasaki Respiratory tract infection Treatment Society: NRTS

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系  
感染分子病態学講座病態生理制御学分野 (第二内科)

(平成 17 年 10 月 11 日受付・平成 17 年 12 月 6 日受理)

ニューキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) は、2002 年 6 月に発売後、血糖値異常の副作用が報告され、2003 年 3 月には糖尿病患者に禁忌となった。しかしながら、本薬剤の優れた抗菌力および喀痰・組織移行性からレスピラトリーキノロンとして日本呼吸器学会発刊 (2003 年) の「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にも推奨されている。また、肺炎球菌に対する GFLX の AUC/MIC は 200 mg×2 回/日 (400 mg/日) で 74.4 (29.0/0.39)、100 mg×2 回/日 (200 mg/日) では 35.9 (14.0/0.39) および 97.2 (37.9/0.39: 高齢者) である。これらの成績から、高齢者においては 200 mg/日 で治療可能と考えられた。

今回、慢性呼吸器疾患の二次感染を対象として、65 歳以上の高齢者への 200 mg/日 投与が、非高齢者への 400 mg/日 投与と同等の有効性が認められるかどうかを比較検討した。

2004 年 11 月から 2005 年 3 月までに長崎大学第二内科ならびに関連施設において、52 例がエントリーされ、評価可能症例は 32 例であった。臨床効果は高齢者 200 mg/日 で 87.0% (20/23 例)、非高齢者 400 mg/日 で 88.9% (8/9 例)、全体で 87.5% (28/32 例) であった。原因菌の消長も考慮した最終評価判定でも、臨床効果と同等であった。また、安全性は有害事象が高齢者で 1 例、非高齢者で 2 例の計 3 例、臨床検査値異常が高齢者で 2 例、非高齢者で 2 例の計 4 例で、いずれも軽度であった。

高齢者慢性呼吸器疾患の二次感染に対して、GFLX 200 mg/日は、非高齢者 400 mg/日 と同等の有効性と安全性を有することが示唆された。

**Key words:** gatifloxacin, chronic respiratory tract infection, elderly patient or senior citizen

Gatifloxacin (GFLX) は、杏林製薬株式会社で開発されたニューキノロン系抗菌薬で、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、さらにクラミジア属、マイコプラズマ属におよぶ広範な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している<sup>1-6)</sup>。臨床で問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP) を含む肺炎球菌にも強い抗菌力を有することから、レスピラトリーキノロン<sup>7)</sup>に分類されている。日本呼吸器学会発刊 (2003 年) の「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では、経口抗菌薬の第一選択としてレスピラトリーキノロンが推奨され、GFLX が記載されている<sup>8)</sup>。

GFLX を 100 mg 含有するガチフロ錠<sup>®</sup>は、2002 年 6 月に杏林製薬株式会社および大日本製薬株式会社から発売された。発売後、低頻度ではあるがガチフロ錠<sup>®</sup>による血糖値異常の副作用が報告され、2003 年 3 月には緊急安全性情報<sup>9)</sup>が発出され、糖尿病患者には投与禁忌となった。その後の血糖値異常発

現症例の分析により、GFLX による血糖値異常のリスク要因としては、「糖尿病」、「加齢」、「腎機能低下」が推測された<sup>10)</sup>。特に非糖尿病患者における高齢者では通常用量の 400 mg/日 (200 mg×2 回/日) 投与では加齢に伴う腎機能低下のために過度に血中濃度が上昇する可能性もあり、血糖値異常をまれに発現することもあると推測された。血糖値異常を防ぐためには 1 回用量を調節する必要があると予測された。

ここ数年提唱されている抗菌薬評価における pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論において AUC/MIC が臨床効果を予測するうえで重要なパラメータとなっている<sup>11,12)</sup>。呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌に対する GFLX の AUC/MIC は通常用量の 200 mg×2 回/日 (400 mg/日 投与) で 74.4 (29.0/0.39)<sup>12)</sup>、減量した 100 mg×2 回/日 (200 mg/日 投与) で 35.9 (14.0/0.39)<sup>12,16)</sup>、および 97.2 (37.9/0.39: 高齢者)<sup>12,18)</sup>であり、いずれも 30 を上回り<sup>13)</sup>十分な臨床効果が期待された。高齢者に対しては 200 mg/日 投与でも十分と予想

\*長崎県長崎市坂本 1-7-1

Table 1. Member Institutions of the Nagasaki Respiratory Tract Infection Treatment Society

Institution	Physician
Ekisaikai Nagasaki Hospital	Nobuo Morikawa
Nagasaki Kita Hospital	Chizuru Fukushima
Koebaru Chuou Hospital	Kiyo Fujita
Menoto Hospital	Akira Ishii
National Nagasaki Center	Eisuke Sasaki
Nagasaki Kinen Hospital	Toru Morikawa
Aozora Naika	Kazuo Sasayama
Komori Naika Clinic	Munetaka Komori
Sakamoto Clinic	Akira Sakamoto
Hirose Naika Clinic	Kiyoto Hirose
Ogushi Naika Ganka	Ryozou Ogushi
Hayashida Naika	Masafumi Hayashida
Sakamoto Naika	Yuuji Sakamoto
Onitsuka Naika Shoukakika	Yasunori Onitsuka
Irifune Clinic	Kenji Irifune
Hori Naika Clinic	Hiroyuki Hori
Hayashi Naika Clinic	Toshiaki Hayashi
Tomonaga Naika Clinic	Akimitsu Tomonaga
Tanaka Clinic	Kenichi Tanaka
Tomonaga Clinic	Michio Tomonaga

された。

また、高齢者は一般的に加齢に伴い腎機能が低下しており、腎排泄型薬剤の場合、低用量でも十分な有効性を認め<sup>14)</sup>、この場合、安全性や経済性の面からも低用量の方が望ましいといえる。GFLXも腎排泄型の薬剤であり、本薬剤の優れた抗菌力および喀痰・組織移行性<sup>15)</sup>を勘案すると、高齢者における慢性呼吸器疾患の二次感染では200 mg/日での治療は十分可能と考えられた。そこで今回、65歳以上の高齢者に対して安全性が確保でき、かつ有効性を発揮すると考えられる200 mg/日で、65歳未満への400 mg/日と同等の有効性が認められるかどうかを比較検討した。

## I. 試験方法

2004年11月～2005年3月までに長崎大学および関連施設(Nagasaki Respiratory tract infection Treatment Society)(Table 1)の診療科外来に来院した患者のうち、下記基準を満たし、同意の得られた患者を対象とした。

### 1. 対象患者

慢性呼吸器疾患の二次感染患者(慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息等)

### 2. 選択基準

- 1) 年齢が20歳以上(原則として80歳未満)
- 2) 下記の基準を満足する慢性呼吸器疾患の二次感染例

- ① 咳嗽・喀痰の新たな出現あるいは喀痰量の増加や膿性痰への悪化が認められたもの
- ② 血液検査にて、CRP増加(0.7 mg/dL以上、あるいは施設上限値をこえるもの)を認めるもの
- ③ 発熱(>37.0℃)

上記に加え下記の項目の条件を満たしていることが望ましいとした。

- ④ 原因菌が分離できる可能性のある良質な喀痰が採取できるもの
- ⑤ 末梢白血球数増多( $\geq 8,000/\text{mm}^3$ 、あるいは施設上限値をこえるもの)

3) 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」の感染症重症度判定基準に準拠して、軽症から中等症と判断された患者

Table 2の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」感染症重症度判定基準に従って判断した。

下記患者を除外症例とした。

- ① 糖尿病患者
- ② 本薬剤の成分に対し過敏症の既往のあった患者
- ③ 高度の心、肝機能障害のあった患者
- ④ 高度の腎機能障害のあった患者(クレアチニンクリアランスが30 mL/min以下の患者)
- ⑤ 重篤な基礎疾患、合併症を有し薬剤の薬効評価が困難な患者
- ⑥ 同一感染エピソードにおいてフルオロキノロン系抗菌薬が無効であった患者
- ⑦ 試験薬剤投与開始7日以内に他の抗菌薬が投与され、すでに症状が改善しつつあった患者
- ⑧ 他の抗菌薬併用治療を必要とした患者(ただし、マクロライド系抗菌薬の少量長期投与を除く)。なお、抗インフルエンザ薬の併用は可とした。
- ⑨ てんかん等の痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のあった患者
- ⑩ 妊娠、または妊娠している可能性のあった患者
- ⑪ その他、担当医師により不適当と判断された患者

また、下記の場合を中止とした。

- ① 重篤な有害事象が発現した場合
- ② 合併症の増悪、偶発症が発生した(不慮の事故含む)場合
- ③ 治療方針の変更を必要とした場合
- ④ その他、担当医の判断により中止が必要とされた場合

### 3. 投与方法・投与期間

投与方法・投与期間は下記のとおり高齢者および非高齢者で区別した。

#### 1) 高齢者(65歳以上)

GFLXとして1回100 mg(ガチフロ錠<sup>®</sup>100 mg 1錠)を1日2回(朝・夕)を最長14日間まで投与した(最低3日間)。

#### 2) 非高齢者(65歳未満)

GFLXとして1回200 mg(ガチフロ錠<sup>®</sup>100 mg 2錠)を1日2回(朝・夕)を最長14日間まで投与した(最低3日間)。

### 4. 観察・評価項目およびポイント

観察・評価項目およびポイントはTable 3に示した内

Table 2. Standard for judging the severity of symptoms of infectious disease

	Mild (Must satisfy all criteria)	Moderate	Severe (Must satisfy all criteria)
Body temperature	< 37.5°C	Case that do not meet the criteria for either "mild" or "severe"	≥ 39.0°C
WBC	< 10,000/mm <sup>3</sup>		≥ 15,000/mm <sup>3</sup>
CRP	< 5 mg/dL		≥ 10 mg/dL

Table 3. Study parameters and schedule

	Before entry	Day 3	Day 7	End of treatment
Parameters and schedule	●			
Clinical symptoms	●	●	●	●
WBC, CRP	●	○	○	●
Clinical efficacy		●	●	●
Laboratory finding	●	○	○	●
Bacteriological test (with MIC)	●			●
Final Clinical Efficacy				●
Adverse effects	→			
Patient diary	→			

●: required ○: as needed

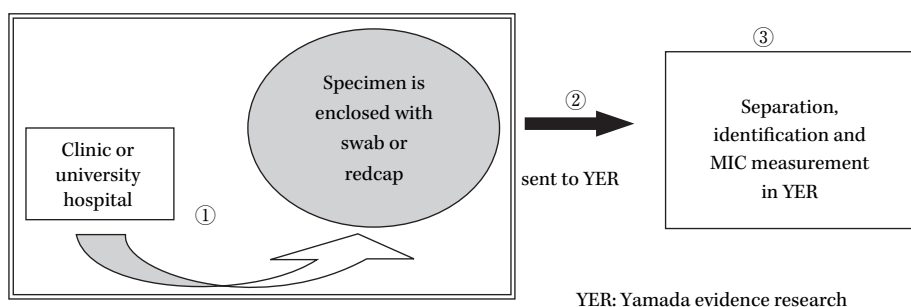


Fig. 1. Method of transporting specimen material.

容で実施した。また、下記にそれぞれの補足事項を記す。

臨床症状：体温，咳嗽，喀痰量，喀痰性状，呼吸困難

臨床検査：ALT，AST，ALP， $\gamma$ -GTP，BUN，S-Cr，  
血糖

血糖については，食前・食後を付記した。

微生物学的検査：検体搬送方法（Fig. 1）

搬送方法は下記のとおりとした。

- ①実施施設にて採取した検体をシードスワブまたは嫌気ポーターに封入し，ラベル（採集検体名，採取日等記載）を貼付した。
- ②その封入した容器を宅配便送付用封筒に入れ，YER宛に送付した。
- ③YERにて菌株の分離同定を行い，主要原因菌についてNCCLS法に準じてMIC測定を実施した（YER：山田エビデンスリサーチ）。

患者日誌：体温，咳嗽，喀痰性状，喀痰量，呼吸困難について，投与期間中毎日記入した。なお，咳嗽，喀痰量，喀痰性状および呼吸困難はアナログスケールで評価した（平常時を0

として0～10で評価）。

評価項目は下記のとおりとした。

#### ①臨床効果

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」の臨床効果判定基準を参考に次の3段階で判定した。

1. 有効
2. 無効
3. 判定不能

#### ②原因菌別微生物学的効果

原因菌の判定は微生物学的検査結果のみをみて画一的に行わず，臨床経過等も勘案して総合的に行った。原因菌の消長は次の分類で行った。

1. 消失（推定消失含む）
2. 減少
3. 存続
4. 判定不能

#### ③最終評価判定

投与終了時に臨床効果および微生物学的効果を基に最終評価判定を次の3段階で判定した。

1. 治癒
2. 治癒せず
3. 判定不能

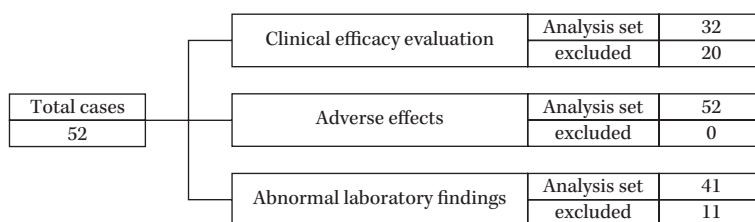


Fig. 2. Patients profiles.

Table 4. Evaluated cases

	Age > 65 years	Age < 65 years	Total
Clinical efficacy	23	9	32
Adverse effects	39	13	52
Abnormal laboratory findings	30	11	41

Age &gt; 65 years; average age, 76.9 years (68 ~ 93 years)

Age &lt; 65 years; average age, 44.8 years (29 ~ 64 years)

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation of efficacy

	Age > 65 years	Age < 65 years	Total
Selection standard violation	8	3	11
Over dosing	3		3
Not examined after administration	2		2
Not examined before administration	1		1
Excluded because of other disease	1		1
Discontinued because of adverse effects		1	1
Not hospitalized	1		1
Total	16	4	20

Table 6. Clinical efficacy

	Effective	Not effective	Total	Clinical efficacy rate (%)
Age > 65 years	20	3	23	87.0
Age < 65 years	8	1	9	88.9
Total	28	4	32	87.5

Table 7. Cases in which the causative organisms was detected

	Cases	Detected cases	Detection rate (%)
Age > 65 years	23	11	47.8
Age < 65 years	9	6	66.7
Total	32	17	53.1

## II. 結 果

本試験にエントリーされた症例は52例で、有効性評価症例は32例、副作用評価症例は52例、臨床検査値異常評価症例は41例であった(Fig. 2)。有効性評価症例のうち高齢者は23例、非高齢者は9例、副作用評価症例のうち高齢者は39例、非高齢者は13例、および臨床検査値異常評価症例のうち高齢者は30例、非高齢者は11例であった(Table 4)。なお、有効性評価症例のうち高齢者の平均年齢は76.9歳(68~93歳)、非高齢者の平均年齢は44.8歳(29~64歳)であった。有効性評価から除外された20例の理由は、選択基準違反が高齢者で8例、非高齢者で3例、計11例で最も多かった。次いで高齢者において過量投与が3例、投与後検査未実施が2例、投与前検査未実施、対象外疾患、来院せずがそれぞれ1例であっ

た。その他、非高齢者において副作用中止が1例であった(Table 5)。

### 1. 臨床効果

臨床効果は高齢者で87.0% (20/23例)、非高齢者で88.9% (8/9例)、全体で87.5% (28/32例)であった(Table 6)。

### 2. 原因菌別微生物学的効果

原因菌の検出率は高齢者で47.8% (11/23例)、非高齢者で66.7% (6/9例)、全体で53.1% (17/32例)であった(Table 7)。また、原因菌別臨床効果は全体で88.2% (15/17例)であった。*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*の1例と*Klebsiella pneumoniae*の1例が無効で、あとはすべて有効であった(Table 8)。原因菌別微生物学的効果は全体で86.7% (13/15例)で、臨床効果と関連していた。特

Table 8. Clinical efficacy according to causative organisms

Organism	Total	Effective	Not effective	Clinical efficacy rate (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 *	4		100
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2		100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1		100
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2		100
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	4	3	1	75
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1	1	50
<i>H. influenzae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	1		100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>	1	1		100
Total	17	15	2	88.2

\* Positive urinary antigen test

Table 9. Bacteriological efficacy

Organism	Total	Eradicated	Reduced	Persistent	Unevaluable	Bacteriological efficacy rate (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 *	3			1 *	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	3		2		1	0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1				100
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	2			1	100
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	5	5				100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2				100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1				1	—
Total	19	13	2		4	86.7

\* Positive urinary antigen test

Table 10. Final clinical efficacy

	Cure	Failure	Total	Cure rate (%)
Age > 65 years	20	3	23	87.0
Age < 65 years	8	1	9	88.9
Total	28	4	32	87.5

に肺炎球菌（4株）を含めた主要原因菌はすべて消失した。ただし、MRSAを含む黄色ブドウ球菌（2株）はいずれも減少に留まった程度であった（Table 9）。

### 3. 最終評価判定

原因菌の消長を加味した最終評価判定は高齢者で87.0%（20/23例）、非高齢者で88.9%（8/9例）、全体で87.5%（28/32例）で、臨床効果と同程度であった（Table 10）。

### 4. 原因菌のMIC

測定した原因菌のMICをTable 11に示した。Penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (PISP)を含む肺炎球菌に対するGFLXのMICはいずれも0.5 μg/mL以下で優れた抗菌力を示していた。また、グラム陰性菌についてはすべて0.06 μg/mL以下で原因菌別微生物学的効果を裏づけるものであった。

### 5. 副作用（Table 12）

試験期間中に認められた副作用は高齢者で軟便1例、非高齢者で軽度の悪心1例、嘔気・動悸・冷汗1例の計

3例で、いずれも軽度で既知の副作用であった。

### 6. 臨床検査値異常（Table 13）

試験期間中に認められた臨床検査値異常は高齢者でALT、ASTの上昇・血小板の一過性低下1例、好酸球増多1例、および非高齢者でγ-GTP、AST、ALPの上昇1例、白血球減少・好酸球上昇1例の計4例で、いずれも軽度で既知の臨床検査値異常であり、血糖値異常は1例も認められなかった。

## III. 考 察

2002年6月に発売されたニューキノロン系合成抗菌薬ガチフロ錠®(GFLX)は、呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとする種々の感染症患者に広く使用され、その高い有効性が臨床において確認されている。しかし、発売後、低頻度ではあったが血糖値異常の副作用が報告され、2003年3月には緊急安全性情報<sup>9)</sup>が発出され、糖尿病患者への投与が禁忌となった。血糖値異常発現症例の分析により、GFLXによる血糖値異常のリスク要因としては、「糖尿病」、「加齢」、「腎機能低下」が推測された<sup>10)</sup>。腎排泄型<sup>6)</sup>であるGFLXは、腎不全患者<sup>17)</sup>や高齢者<sup>18)</sup>において排泄が遅延し血中濃度が上昇することが報告されている。特に非糖尿病患者における65歳以上の高齢者では腎機能低下のため通常用量の400 mg/日（200 mg×2回/日）投与では、まれに血中濃度が上昇し、血糖値異常が発現する原因の一つと推測されたことから、これを防ぐためには1回用量を調節する必要があると予測された。

Table 11. MICs for clinical isolates of organisms

Causative Bacteria or Organism	Bacteriological efficacy	GFLX	LVFX	AMPC/CVA	CFPN	CTRX	CAM	ABPC	PCG	MPIPC
1 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Eradicated	0.25	1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.03	
2 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Eradicated	0.25	2	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	64		≤ 0.03	
3 <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	Eradicated	0.5	2	0.125	0.5	0.25	> 64		0.25	
4 <i>Staphylococcus aureus</i>	Reduced	≤ 0.06	0.5	0.5	1	2	0.5			≤ 0.25
5 <i>Staphylococcus aureus</i>	Unevaluable	≤ 0.06	0.5	0.25	0.5	1	> 64			≤ 0.25
6 <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Reduced	4	16	16	> 128	> 128	> 64			> 4
18 <i>Streptococcus pyogenes</i>	Eradicated	1	4	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06			
7 <i>Haemophilus influenzae</i>	Eradicated	≤ 0.06	≤ 0.06	2	1	0.25	16	2		
8 <i>Haemophilus influenzae</i>	Unevaluable	≤ 0.06	≤ 0.06	2	0.25	≤ 0.06	4	2		
9 <i>Haemophilus influenzae</i>	Eradicated	≤ 0.06	≤ 0.06	4	4	0.25	4	2		
10 <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	Eradicated	≤ 0.06	0.125	0.25	1	0.5	0.125			
11 <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	Eradicated	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	0.5	0.5	0.25			
12 <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	Eradicated	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	1	0.5	≤ 0.06			
13 <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	Eradicated	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125			
14 <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	Eradicated	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125			
15 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Eradicated	≤ 0.06	≤ 0.06	2	1	0.125	32			
16 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Eradicated	≤ 0.06	0.125	2	0.5	≤ 0.06	32			
17 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Unevaluable	≤ 0.06	≤ 0.06	> 64	4	16	16			

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin, AMPC/CVA: amoxicillin/clavulanic acid, CFPN: cefcapene, CTRX: ceftriaxone, CAM: clarithromycin, ABPC: ampicillin, PCG: benzylpenicillin, MPIPC: oxacillin, PISP: penicillin-intermediate *S. pneumoniae*, MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

Table 12. Adverse effects

Loose stools	Age > 65 years
Nausea	Age < 65 years
Nausea, Palpitation, Cold sweat	Age < 65 years

Table 13. Abnormal laboratory findings

Elevated ALT and AST, transitory decrease platelets	Age > 65 years
Elevated Eosinophil count	Age > 65 years
Elevated $\gamma$ -GTP, AST and ALP	Age < 65 years
Decreased WBC and elevated eosinophil count	Age < 65 years

現在提唱されている抗菌薬評価におけるPK/PD理論<sup>11,12)</sup>から、呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌に対するGFLXのAUC/MICが高齢者では30を上回り<sup>13)</sup>十分な臨床効果が予測されたので、今回、65歳以上の高齢者慢性呼吸器疾患の二次感染に対して、200 mg/日(100 mg×2回/日)の用量を用いて、65歳未満の非高齢者への400 mg/日(200 mg×2回/日)のそれと変わらぬ有用性が認められるかどうかを検討した。

総着手症例は52例で、評価症例内訳は、有効性が32例、有害事象が52例、臨床検査値異常が41例であった。全体の有効性採用率は61.5%と治験時に比べて低いが、今回参加した施設の半数以上が開業医であり、特に患者エントリー時にCRP値の迅速診断結果が出ないことが大きく影響し、結果的に選択基準違反になった症例が多かった。この点を差し引けば、厳密に選択された患者での評価という点で大きな問題にはならないと考えられた。臨床効果は高齢者で87.0% (20/23例)、非高齢者で88.9% (8/9例)、全体で87.5% (28/32例)であった。治験時の内科領域の全臨床試験を通じて集積された呼吸器感染症全体の有効率は95.2% (511/537例)で、疾患別には慢性気管支炎の急性増悪で92.5% (136/147例)、気管支拡張症(感染時)で97.2% (105/108例)、慢性呼吸器疾患の二次感染で97.2% (70/72例)であった<sup>19)</sup>ことを考

えると、今回得られた成績は若干低めの有効率になっているが、実際の臨床現場での患者選択を考慮すると高齢者で87.0% (20/23例)、非高齢者で88.9% (8/9例)、全体で87.5% (28/32例)という成績はまったく問題なく、むしろ現実に近い成績と考えられた。また、GFLXの用量設定試験(慢性気道感染症)の成績では、20~80歳を対象としているが、L群(100 mg×2回/日)、M群(150 mg×2回/日)ならびにH群(200 mg×2回/日)の投与量群別有効率はそれぞれ97.1% (33/34例)、86.7% (26/30例)、94.3% (33/35例)であり、3群間に有意差はみられなかった<sup>19)</sup>。今回的高齢者100 mg×2回/日投与群で87.0% (20/23例)、非高齢者200 mg×2回/日投与群で88.9% (8/9例)という成績を比較してみても、特に高齢者において、十分な有効性が示された結果と考えられた。さらに、原因菌の消長を加味した最終評価判定でも高齢者で87.0% (20/23例)、非高齢者で88.9% (8/9例)、全体で87.5% (28/32例)であり、臨床効果と差はなく、微生物学的効果の相関した結果が反映されたものといえよう。また、海外においても、PRSPによる市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪ならびに急性副鼻腔炎に対する本薬剤による治療率が92% (65/71例)であったとの報告が

ある<sup>20)</sup>が、今回の検出された肺炎球菌は PISP を含む 4 株ですべて消失し、その抗菌力が改めて示された結果となった。われわれの報告においても、PRSP による肺炎の治療では、ペニシリン感受性肺炎球菌 (Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*: PSSP) による治療と比較して、解熱までの期間が長くなる傾向にあった<sup>21)</sup>。さらに、今回の結果は耐性肺炎球菌による肺炎モデルを用いた実験においても GFLX が類剤と比較して有意に高い治療効果が認められた<sup>22)</sup>ことを反映する結果となった。薬剤耐性肺炎球菌が全世界的に問題となっている昨今、GFLX の臨床適用がよりいっそう期待される。また、2002 年度実施されたサーベイランス結果においても、肺炎球菌に対する MIC<sub>90</sub> は、0.5 μg/mL と良好な抗菌力を維持していた<sup>23)</sup>ことを考慮すると今回の成績は十分に予想できた結果といえる。今後、耐性を予防する意味でもさらなる適正使用が望まれる。

安全性については有害事象が高齢者で 1 例、非高齢者で 2 例の計 3 例、臨床検査値異常が高齢者で 2 例、非高齢者で 2 例の計 4 例で、いずれも重篤なものはない。発現頻度でいえばむしろ非高齢者の方が高い結果であった。さらに危惧されていた血糖値異常は高齢者・非高齢者とも 1 例も発現がなく、特に高齢者における 200 mg/日投与はより安全に使用できる投与量と考えられた。

今回、糖尿病以外の高齢者慢性呼吸器疾患の二次感染に対する GFLX の有用性を非高齢者と比較検討した結果、高齢者への通常用量の半量 (200 mg/日) 投与において、非高齢者 (400 mg/日) 投与と同等の有効性と安全性が示唆された。特に高齢者においても血糖値異常の副作用も認められず、高齢者への 200 mg/日投与は、より安全に効果的にかつ患者負担も少なく使用できる投与量であると考えられた。しかしながら、今回の検討症例数は小規模なものであるため、安全性評価も含めより客観的な判断をするには、今後、対照薬との大規模な比較試験による検討が望まれる。

#### 謝 辞

本臨床研究にご協力いただき、貴重なデータを提供していただいた関連施設 (Table 1) の多数の先生方、患者の皆様へ厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2108~2117, 1992
- Wakabayashi E, Mitsuhashi S: *In vivo* antibacterial activity of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 594~601, 1994
- Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al: *In-vitro* and *in-vivo* activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 34: 875~883, 1994
- Tomizawa H, Tateda K, Miyazaki S, et al: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 41: 103~106, 1998
- Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al: *In vitro* and *in vivo* activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1331~1334, 1997
- 松本文夫, 副島林造: 新薬シンポジウム AM-1155。第 43 回日本化学療法学会総会, 東京, 1995
- 斎藤 厚: レスピラトリーキノロンの適切な使い方, ガチフロキサシンを中心に。医学のあゆみ 209: 659~664, 2004
- 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関する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」成人気道感染症診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2003
- 「ガチフロ錠®」緊急安全性情報。杏林製薬株式会社, 2003
- 玉山俊行, 田中 逸, 斎藤 篤: Gatifloxacin の血糖値異常副作用発現に関する調査成績, 患者背景およびリスク要因の分析。日化療会誌 52: 521~529, 2004
- 戸塚恭一: PK/PD 分析による抗菌薬評価の現状と展望。月刊薬事 46: 2127~2131, 2004
- 保坂雅喜, 草嶋久生, 木村隆司, 他: ガチフロキサシン: 8-メトキシキノロンの臨床薬理。化学療法の領域 18: 1334~1344, 2002
- Lister P D: Pharmacodynamics of gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* pharmacokinetic model: impact of area under the curve/MIC ratios on eradication. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 69~74, 2002
- 今村圭文, 柳原克紀, 河野 茂: 高齢者における薬の使い方, 抗生物質, 抗菌薬。クリニカ 30: 275~279, 2003
- 渡辺 浩, 真崎宏則, 渡辺貴和雄, 他: 慢性気道感染症に対する gatifloxacin の臨床的検討—その喀痰中移行と細菌学的効果—。日化療会誌 47: 623~631, 1999
- Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2635~2640, 1995
- 河田幸道, 蟹本雄右, 高橋義人: 腎機能障害者における GFLX の体内動態の検討。日化療会誌 47 (Suppl 2): 238~239, 1999
- 青木信樹, 柴 孝也: 新キノロン系抗菌薬 GFLX の高齢者における体内動態。日化療会誌 47 (Suppl 2): 230~237, 1999
- 斎藤 篤: Gatifloxacin の内科領域における臨床評価。日化療会誌 50: 646~673, 2002
- Gothelf S, Ehrhardt A F, Wikler M, et al: Clinical efficacy of Gatifloxacin in infections due to penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*: Results from the Tequin Clinical Experience Study (TeqCES). Abstracts: L-871, 41<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 2001
- Yanagihara K, Otsu Y, Ohno H, et al: Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Internal Medicine* 43: 1029~1033, 2004

- 22) Yanagihara K, Fukuda Y, Miyazaki Y, et al: Pharmacodynamics and bactericidal activity of gatifloxacin in experimental pneumonia caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Chemotherapy* 50: 107~112, 2004
- 23) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 他: 2002年度多施設由来の臨床分離菌に対する gatifloxacin の抗菌力, 呼吸器および尿路からの分離株。日化療会誌 52: 771~786, 2004

### Evaluation of efficacy and safety of gatifloxacin for secondary infection in patients with chronic respiratory disease

Katsunori Yanagihara, Yasuhito Higashiyama, Koichi Izumikawa, Hideaki Ohno, Yoshitsugu Miyazaki, Yoichi Hirakata, Shigeru Kohno and  
Nagasaki Respiratory tract infection Treatment Society: NRTS

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

The new quinolone antimicrobial drug gatifloxacin (GFLX) was reported to cause adverse effects in patients with abnormal blood sugar levels after it had been placed on the market (in Japan) in June 2002, and GFLX became contraindicated in diabetic patients in March 2003. Nevertheless, it is still recommended by the Japanese Respiratory Society guidelines as a "respiratory quinolone" because of its excellent antimicrobial activity and expectoration. Moreover, the AUC/MIC of GFLX for pneumococcus is 74.4 at 200 mg b.i.d. (400 mg/day) and 35.9 (age < 65 years) and 97.2 (age > 65 years) at 100 mg b.i.d. (200 mg/day). Based on these results, the treatment of senior citizens at a dose of 200 mg/day was thought to be feasible.

Subsequently, a clinical study was undertaken to establish the efficacy of a GFLX dose of 200 mg/day for the treatment of secondary infections in senior citizens (age > 65 years) chronic respiratory illnesses to determine if the effectiveness was equal to that of 400 mg/day in non-senior citizens.

Fifty-two patients were enrolled in this study, and 32 of these patients were evaluated between November 2004 and March 2005 at our university hospital or surrounding clinics. The clinical efficacy of GFLX was 87.0% (20/23) in senior citizens and 88.9% (8/9) non-senior citizens, for an overall efficacy of 87.5% (28/32). The bacteriological clinical efficacy of GFLX was concluded to be equivalent in both groups. Moreover, only three adverse events occurred: one in the senior citizen and two in the non-senior citizen group. These adverse events were generally mild in nature. Abnormal lab results were also seen in four patients: two in the senior citizen group and two in the non-senior citizen group.

The present study suggests that GFLX at a dose of 200 mg/day is equally safe and effective as a dose of 400 mg/day for the treatment of secondary infections resulting from chronic respiratory disease in both senior citizens and non-senior citizens.