

【原著・臨床】

高齢者慢性呼吸器疾患の二次感染に対する gatifloxacin と levofloxacin の
7 日間投与の比較試験山本 善裕・柳原 克紀・栗原慎太郎・中村 茂樹
関 雅文・泉川 公一・掛屋 弘・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専攻感染免疫学講座先進感染制御学分野（第二内科）*

（平成 19 年 8 月 10 日受付・平成 19 年 9 月 14 日受理）

今回、65 歳以上の慢性呼吸器疾患の二次感染に対する gatifloxacin (GFLX) 1 回 100 mg, 1 日 2 回投与の有用性を客観的に検証するため、同じニューキノロン系抗菌薬である levofloxacin (LVFX) を対照薬として有用性を比較検討した。

2006 年 1 月から 2007 年 4 月の間に、長崎大学第二内科および関連病院を受診した、65 歳以上の慢性呼吸器疾患の二次感染患者 72 例を対象とし、GFLX 1 回 100 mg, 1 日 2 回投与群, LVFX 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与群の 2 群に無作為に割付を行った。投与期間は 7 日間とした。

本試験の対象 72 例中、臨床効果解析対象 60 例 (GFLX 群; 33 例, LVFX 群; 27 例) における有効率は、GFLX 群 78.8% (26/33), LVFX 群 70.4% (19/27) であった。副作用については両群とも認められず、臨床検査値異常が GFLX 群 4 例において認められたがいずれも重篤なものではなかった。

65 歳以上の高齢者慢性呼吸器疾患の二次感染に対して、GFLX の 1 回 100 mg, 1 日 2 回投与は、LVFX 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与と同等もしくは同等以上の有用性を示すことが示唆された。

Key words: gatifloxacin, levofloxacin, chronic respiratory tract infection, elderly

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あり、肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌、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¹⁻⁴⁾、組織および喀痰中への高い移行性を示す⁵⁻⁷⁾。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) を含む肺炎球菌に強い抗菌力を有することをはじめ⁸⁾、呼吸器感染症の主要原因菌に有用性を発揮することから、レスピラトリーキノロン⁹⁾に分類されている。日本呼吸器学会より 2003 年に発刊の『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¹⁰⁾では、慢性気道感染症における経口抗菌薬の選択において、第一選択としてレスピラトリーキノロンが推奨されており、GFLX が記載されている¹⁰⁾。

GFLX を 100 mg 含有するガチフロ錠[®]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[®]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¹¹⁾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¹²⁾。

特に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考えられ、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。

2004 年 11 月から 2005 年 3 月の間に実施した慢性呼吸器疾患の二次感染患者を対象とした臨床研究において、65 歳以上の高齢者に対する GFLX の 1 回 100 mg, 1 日 2 回投与は 65 歳未満への 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与と変わらぬ有用性が認められることが示唆された¹³⁾。

そこで今回、65 歳以上の高齢者慢性呼吸器疾患の二次感染に対する GFLX 1 回 100 mg, 1 日 2 回投与の有用性を客観的に検証するために、同じニューキノロン系抗菌薬である Levofloxacin (LVFX) を対照薬として有用性を比較検討した。

I. 対象と方法

1. 対象患者

2006 年 1 月～2007 年 4 月までの期間に長崎大学および関連施設 (Nagasaki Respiratory tract infection Treatment Society) (Table 1) を受診した慢性呼吸器疾患 (慢性気管支炎, 肺気腫, びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症, 肺線維症, 気管支喘息等) の二次感染と診断され

*長崎県長崎市坂本 1-7-1

Table 1. Nagasaki Respiratory Tract Infection Treatment Society Institutions

Institution	Physician
Kitakyushu Municipal Yahata Hospital	Tomoyuki Kakugawa, Junji Tsurutani
National Hospital Organization Ureshino Medical Center	Shigeki Nakamura, Tomo Mihara
Sasebo Municipal General Hospital	Toyomitsu Sawai
Omura Municipal Hospital	Osamu Sakito, Youji Futsuki
National Hospital Organization Nagasaki Medical Center	Eisuke Sasaki
Health Insurance Isahaya General Hospital	Yuichi Inoue
Miyazaki Hospital	Hironobu Koga
Shinrakuen Hospital	Nobuki Aoki
Omichi Medical Clinic	Mitsuhide Ohmichi
Hokushochuou Hospital	Yasuhito Higashiyama
Menoto Hospital	Kazuhiko Ogawa
Okubo Hospital	Takakazu Otsubo
Nagasaki Municipal Hospital	Yasumasa Doutsu
Senju Hospital	Toyoshi Matsutake
Ekisaikai Nagasaki Hospital	Nobuo Morikawa
Hayashida Clinic	Masafumi Hayashida
Tomonaga Clinic	Akimitsu Tomonaga
Onitsuka Naika Shoukakika	Yasunori Onitsuka

Table 2. Standards for determining the severity of symptoms of infectious diseases

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

Table 3. Study parameters and schedule

	Before entry	After 3 days	After 7 days or end of treatment
Medical characteristics of patient	●		
Clinical symptoms	●	●	●
WBC, CRP	●	●	●
Clinical efficacy		●	●
Laboratory findings	●	○	●
Bacteriological test (with MIC)	●		●
Final clinical efficacy			●
Adverse effects	→		
Patient diary	→		

●: Implemented, ○: Implemented wherever possible

た患者のうち、下記の選択基準を満たし、同意の得られた患者を対象とした。

選択基準として、①年齢が65歳以上（原則として85歳未満）、②次の基準に該当する慢性呼吸器疾患の二次感染例：a) 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、b) 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。さらに、次の3項目は満たしていることが望ましい条件とした。c) 37度を超える発熱、d) 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、e) 末梢白血球数増多（≥8,000/mm³、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」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。）

また次のいずれかに該当する症例は除外症例とした。

①糖尿病患者、② GFLXならびに LVFX に対し過敏症の既往のある患者、③高度の心、肝機能障害のある患者、

④高度の腎機能障害のある患者（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る患者、⑧他の抗菌薬併用治療を必要とする患者（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経口ステロイド換算 10 mg 以上のステロイドの併用を必要とする患者、⑩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る患者、⑪妊娠、または妊娠している可能性のある患者、⑫その他、担当医師により不適当と判断された患者。

次のいずれかに該当する症例は中止症例とすることとした。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原因菌の薬剤感受性が判明し、ニューキノロン系抗菌薬耐性の場合、⑤その他、担当医の判断により中止が必要とされた場合。

2. 方法

1) 薬剤の割付方法、投与方法および投与期間

インターネットの専用ホームページにアクセスし、コンピュータの乱数管理されたプログラムにより無作為に GFLX 群もしくは LVFX 群に割付を行った。各薬剤群の投与方法、投与期間は次のとおりとした。GFLX 群；GFLX として 1 回 100 mg（ガチフロ錠® 100 mg 1 錠）を 1 日 2 回（朝・夕）、7 日間投与を原則とした（最低 3 日間）。LVFX 群；LVFX として 1 回 200 mg（クラビット錠® 100 mg 2 錠）を 1 日 2 回（朝・夕）、7 日間投与を原則とした（最低 3 日間）。

2) 観察・評価項目およびポイント

(1) 観察項目

観察・評価項目およびポイントは Table 3 に示した内容で実施した。また、臨床症状は体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難を観察し、臨床検査は ALT, AST, ALP, γ -GTP, BUN, S-Cr, 血糖（食前・食後を付記）を評価した。

微生物学的検査の搬送方法は次のとおりとした。まず、実施施設にて採取した喀痰を採痰容器に封入し、ラベル（採取日など記載）を貼付した。その封入した容器を宅配便送付用封筒に入れ、長崎県北松浦郡の北松中央病院宛に送付した。その後、北松中央病院細菌検査室にて菌株の分離同定を行い、主要原因菌について CLSI 法に準じて MIC 測定を実施した。

患者日誌には体温、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）。

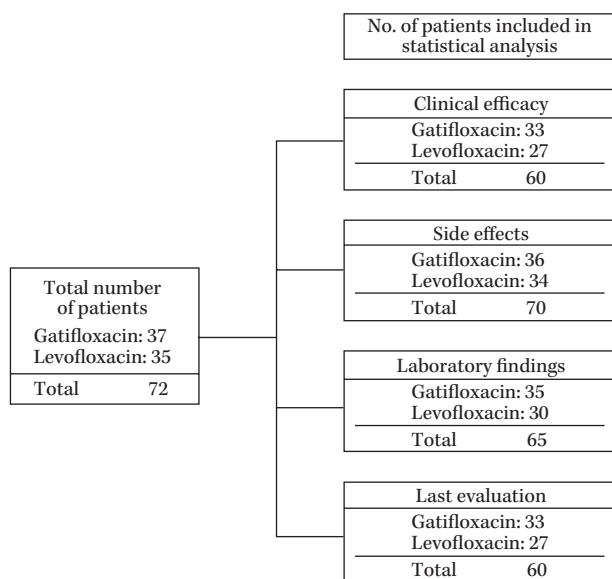


Fig. 1. Case distribution.

Table 4. Reasons for exclusion from clinical efficacy

	Gatifloxacin	Levofloxacin
Diseases not included in protocols	1	
Age violation in protocols		1
Consent with exclusion criterion		1
Unclear clinical symptoms of infection	1	1
Judgment item deficit	1	2
No visit after initial consultation		1
No visit after second consultation (3 days)	1	2
Total	4	8

Table 5. Clinical efficacy

	Effective	Not effective	Total	Clinical efficacy rate (%)
Gatifloxacin	26	7	33	78.8
Levofloxacin	19	8	27	70.4

Table 6. Cases in which causative organisms were detected

	Cases	Detected cases	Detection (%)
Gatifloxacin	33	21	63.6
Levofloxacin	27	19	70.4

Table 7. Clinical efficacy by causative organism

Organism		Total	Effective	Not effective	Clinical efficacy (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	GFLX	2	2		100
	LVFX	5	5		100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	GFLX	2	1	1	50.0
	LVFX	3	2	1	66.7
<i>Moraxella catarrhalis</i>	GFLX	6	6		100
	LVFX	2	1	1	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	GFLX	3		3	0
	LVFX	4	3	1	75
<i>Staphylococcus aureus</i>	GFLX	1		1	100
	LVFX	0			—
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	GFLX	0			—
	LVFX	1		1	0
<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	GFLX	1	1		100
	LVFX	1	1		100
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	GFLX	1	1		100
	LVFX	0			—
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	GFLX	2	2		100
	LVFX	0			—
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	GFLX	1	1		100
	LVFX	0			—
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	GFLX	0			—
	LVFX	1	1		100
<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	GFLX	0			—
	LVFX	1	1		100
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Eikenella corrodens</i>	GFLX	1	1		100
	LVFX	0			—
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	GFLX	0			—
	LVFX	1		1	0
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>Pasteurella multocida</i>	GFLX	1	1		100
	LVFX	0			—
Total	GFLX	21	16	5	76.2
	LVFX	19	14	5	73.7

GFLX: Gatifloxacin, LVFX: Levofloxacin

(2) 評価項目

i) 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①有効、②無効、③判定不能の3段階で判定した。

ii) 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、臨床経過なども勘案して総合的に行った。原因菌の消長は①消失(推定消失含む)、②減少、③存続、④判定不能の分類で行った。

iii) 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①治癒、②治癒せず、③判定不能の3段階で判定した。

II. 結 果

本試験にエントリーされた症例は72例であり、臨床効果解析対象は60例、副作用解析対象は70例、臨床検査値異常解析対象は65例、最終評価解析対象は60例であった(Fig.1)。臨床効果解析対象から除外された12例の理由は、対象外疾患がGFLX群で1例、年齢基準違反がLVFX群で1例、除外基準に該当症例がLVFX群で1例、感染症状不明確が各群1例、投与終了時の判定項目不足がGFLX群で1例、LVFX群で2例、初診時以降来院なしがLVFX群で1例、3日後以降来院なしが

Table 8. Bacteriological efficacy

Organism		Total	Eradicated	Reduced	Persistent	Bacteriological efficacy rate (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	GFLX	6	5		1	83.3
	LVFX	7	7			100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	GFLX	5	5			100
	LVFX	6	6			100
<i>Moraxella catarrhalis</i>	GFLX	7	7			100
	LVFX	3	3			100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	GFLX	3	1		2	33.3
	LVFX	5	2		3	40
<i>Staphylococcus aureus</i>	GFLX	3	3			100
	LVFX	1	1			100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	GFLX	0				—
	LVFX	1	1			100
<i>Pasteurella multocida</i>	GFLX	1	1			100
	LVFX	0				—
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	GFLX	0				—
	LVFX	1			1	0
<i>Eikenella corrodens</i>	GFLX	1	1			100
	LVFX	0				—
Total	GFLX	26	23		3	88.5
	LVFX	23	19		4	82.6

GFLX: Gatifloxacin, LVFX: Levofloxacin

Table 9. Final clinical efficacy

	Cured	Failure	Total	Cure (%)
Gatifloxacin	26	7	33	78.8
Levofloxacin	19	8	27	70.4

GFLX 群で 1 例, LVFX 群で 2 例であった (Table 4)。

1. 臨床効果

臨床効果解析対象 60 例における有効率は, GFLX 群 78.8%, LVFX 群 70.4% であった (Table 5)。

2. 原因菌別微生物学的効果

原因菌の検出率は GFLX 群で 63.6%, LVFX 群で 70.4% であり (Table 6), 本試験で検出された菌については, 慢性呼吸器疾患の二次感染において検出率の高い菌が多く検出され, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, 続いて *Pseudomonas aeruginosa* が多く検出された。また原因菌別臨床効果は GFLX 群 76.2%, LVFX 群 73.7% であった (Table 7)。原因菌別微生物学的効果は GFLX 群で 88.5%, LVFX 群で 82.6% であり, 臨床効果と相関していた。特に緑膿菌については両群とも菌消失率は低かったが, それ以外の主要原因菌では高い菌消失率がみられた (Table 8)。

3. 最終評価判定

原因菌の消長を加味した最終評価判定における治癒率は GFLX 群 78.8%, LVFX 群 70.4% であり, 臨床効果と同様であった (Table 9)。

4. 原因菌の MIC

測定しえた原因菌の MIC を Tables 10, 11 に示した。GFLX 群の MIC は *P. aeruginosa* 2 株以外の菌株について, LVFX 群と同じ, もしくは高い抗菌力がみられた。*S. pneumoniae* については, GFLX 群の MIC はいずれも 0.25 mg/mL 以下で優れた抗菌力を示していた。また LVFX 群の MIC は *P. aeruginosa* の 2 株および *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* の 1 株以外の菌株について, GFLX 群と同程度の抗菌力がみられた。

5. 副作用

副作用については両群とも認められなかった。

6. 臨床検査値異常

試験期間中に認められた臨床検査値異常について Table 12 に示す。GFLX 群で 4 例認められた。GPT 上昇 1 例, γ -GTP 上昇 1 例, GOT, GPT 上昇 1 例, 血糖値低下 1 例であり, いずれも重篤なものではなかった。

III. 考 察

ガチフロ錠®(GFLX) は, 2002 年 6 月に発売され, その後低頻度ではあったが血糖値異常の副作用が報告さ

Table 10. MICs for clinical isolates of organisms (GFLX group)

Causative Bacteria or Organism	MIC ($\mu\text{g/mL}$)															
	GFLX	LVFX	SPEX	TFLX	CFPN	CTRX	AZM	CAM	TEL	MINO	ABK	ABPC	PCG	MEPM	CVA/AMPC	MPIPC
1 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	1	0.25	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	> 64	> 64	0.25	4	64	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.25
2 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	2	1	0.25	0.12	0.12	> 64	> 64	0.5	4	64	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.5
3 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	1	0.25	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	> 64	64	0.12	4	32	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	
4 <i>Staphylococcus aureus</i>	0.12	0.25	0.25	\leq 0.06	2	4	0.5	0.5	0.12	0.5	0.5	128	128	0.12	1	1
5 <i>Staphylococcus aureus</i>	0.12	0.25	0.12	\leq 0.06	1	4	0.5	0.25	0.12	0.25	0.25	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	0.12	0.5
6 <i>Staphylococcus aureus</i>	0.12	0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	1	4	0.5	0.25	0.12	0.12	0.5	8	8	0.12	0.5	0.25
7 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	2	8	2	0.12	8	0.25	0.25	\leq 0.06	0.25	4
8 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.12	0.12	\leq 0.06	4	0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06
9 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	2	0.25	4	32	8	0.5	8	> 128	> 128	0.25	16	\leq 0.06
10 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	4	0.25	4	32	8	0.25	8	8	16	0.5	16	32
11 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.5	0.25	1	4	2	0.12	8	4	2	0.12	4	1
12 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	4	0.25	4	8	2	0.12	16	8	8	0.25	16	> 64
13 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.12	0.12	0.12	\leq 0.06	2	0.5	0.5	\leq 0.06	\leq 0.06	1
14 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.12	2	4	2	\leq 0.06	0.25	8
15 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	1	1	0.12	0.25	0.25	\leq 0.06	2	8	2	\leq 0.06	0.25	16
16 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	0.5	0.5	0.12	0.12	0.12	\leq 0.06	2	16	16	\leq 0.06	0.25	2
17 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	0.5	0.5	> 0.12	0.12	0.12	\leq 0.06	2	4	1	\leq 0.06	0.12	8
18 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.12	2	1	4	\leq 0.06	0.12	4
19 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	1	1	32	16	64	> 64	64	64	1	> 128	> 128	0.5	> 64	> 128
20 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	\leq 0.06	0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	0.5	8	32	> 64	32	8	2	> 128	> 128	\leq 0.06	> 64	32
21 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.12	0.25	0.12	\leq 0.06	0.5	2	32	> 64	32	16	1	64	> 128	\leq 0.06	> 64	64
22 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	16	16	> 16	64	> 128	64	> 64	> 64	8	4	> 128	> 128	4	> 64	> 128
23 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	16	32	16	> 128	> 128	16	32	32	4	2	64	128	> 128	16	\leq 0.06
24 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1	4	0.5	2	8	> 64	> 64	64	2	16	32	> 128	\leq 0.06	64	\leq 0.06
25 <i>Pasteurella multocida</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	1	4	0.5	0.12	32	0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	0.25	0.25
26 <i>Eikenella corrodens</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	1	2	0.5	0.25	4	0.5	0.25	\leq 0.06	0.25	\leq 0.06

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin, SPEX: sparfloxacin, TFLX: tosufloxacin, CFPN: cefcapen, CTRX: ceftriaxone, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, MPIPC: moxifloxacin, ABK: arbekacin, ABPC: ampicillin, PCG: benzylpenicillin, MEPM: meropenem, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, MPIPC: oxacillin

Table 11. MICs for clinical isolates of organisms (LVFX group)

Causative Bacteria or Organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)															
	GFLX	LVFX	SPEX	TFLX	CFPN	CTRX	AZM	CAM	TEL	MINO	ABK	ABPC	PCG	MEPM	CVA/ AMPC	MPIPC
1 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	1	0.5	0.12	0.5	0.5	> 64	> 64	4	8	32	1	1	0.12	0.5	0.5
2 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	2	0.5	0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	> 64	> 64	0.5	4	64	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06
3 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5	2	0.5	0.25	0.12	0.12	> 64	> 64	0.5	8	64	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.25
4 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	2	0.5	0.25	0.25	0.25	1	0.12	\leq 0.06	0.12	32	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06
5 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	2	0.5	0.25	0.25	0.25	> 64	> 64	0.25	8	32	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.5
6 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.12	1	0.25	\leq 0.06	4	0.5	> 64	> 64	2	6	64	2	8	0.25	16	32
7 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	4	0.25	4	16	2	0.25	8	16	16	0.5	32	> 128
8 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	2	8	4	0.12	8	1	1	0.12	2	16
9 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	2	16	2	0.12	4	0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	0.25	\leq 0.06
10 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	2	8	4	0.12	8	0.25	0.12	0.12	0.5	1
11 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	2	8	2	0.12	8	128	64	0.25	16	16
12 <i>Haemophilus influenzae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	4	0.25	4	32	8	0.25	8	8	16	0.5	16	32
13 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.25	0.25	0.12	0.25	0.12	\leq 0.06	2	1	16	\leq 0.06	0.12	4
14 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	1	0.5	0.12	0.12	0.12	0.12	2	8	16	\leq 0.06	0.25	8
15 <i>Moraxella catarrhalis</i>	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	\leq 0.06	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25	0.12	2	2	16	\leq 0.06	0.25	8
16 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.12	\leq 0.06	4	64	16	2	0.25	32	32	\leq 0.06	1	128
17 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.25	0.5	0.25	0.25	16	> 128	32	> 64	32	0.5	16	> 128	> 128	32	1	> 64
18 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	16	64	> 16	4	2	64	> 64	> 64	16	\leq 0.06	32	> 128	\leq 0.06	32	> 128
19 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	4	8	2	8	32	> 64	> 64	> 64	0.5	4	> 128	> 128	0.5	> 64	32
20 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.12	\leq 0.06	0.25	\leq 0.06	0.25	1	> 64	> 64	32	1	2	32	> 128	\leq 0.06	> 64	4
21 <i>Pseudomonas spp</i>	0.12	0.12	0.25	\leq 0.06	32	2	> 64	> 64	> 64	8	16	> 128	> 128	\leq 0.06	32	64
22 <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	8	32	16	4	\leq 0.06	\leq 0.06	> 64	8	0.25	0.12	0.25	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	\leq 0.06	0.25

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, CFPN: cefcapen, CTRX: ceftriaxone, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, TEL: telithromycin, MINO: minocycline, ABK: arbekacin, ABPC: ampicillin, PCG: benzylpenicillin, MEPM: meropenem, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, MPIPC: oxacillin

Table 12. Abnormal laboratory findings

Treatment group	Gatifloxacin	Levofloxacin
No. of patients	35	30
No. of patients with abnormal laboratory findings	4	0
GPT ↑	1	
γ-GPT ↑	1	
GOT ↑, GPT ↑	1	
Blood sugar level ↓	1	

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、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¹²⁾ため、特に高齢者では用量に配慮する必要があると考えられた。

近年、抗菌薬療法において pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) 理論に基づいた抗菌薬投与方法が推奨されてきており、抗菌薬の適正使用を図るうえで重要なパラメータとなってきている¹⁴⁻¹⁶⁾。ニューキノロン系抗菌薬については、AUC/MIC で評価され、十分な効果が期待できる治療の目標については、グラム陽性菌の肺炎球菌で 30 以上^{17,18)}が、グラム陰性菌を考慮した場合 125 以上^{19,20)}が必要であることが多くの研究者により報告されている。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 74.4²¹⁾、減量した 100 mg × 2 回/日 (200 mg/日投与) で 35.9 (14.0/0.39)^{21,22)}、および 97.2 (37.9/0.39: 高齢者)^{21,23)}であり、いずれも 30 を上回り十分な臨床効果が期待され、高齢者に対しては 200 mg/日投与でも十分と予想された。

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²⁴⁾、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⁷⁾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 歳以上の慢性呼吸器疾患の二次感染に対する GFLX 1 回 100 mg、1 日 2 回投与の有用性を検証した。対照薬の LVFX の用量・用法については、近年 PK/PD を加味し推奨されている 1 回 200 mg、1 日 2 回投与とした。

臨床効果解析対象における有効率は GFLX 群で 78.8%、LVFX 群で 70.4% であった。治験時(二重盲検比較試験)の慢性気道感染症に対する有効率、GFLX 群 98.9% (91/92)、LVFX 群 78.7% (70/89)²⁵⁾ならびに前回の研究における GFLX 高齢者群の有効率 87.0% (20/23)¹³⁾に比べ低めの有効率となった。本研究の臨床効果判

定においては、客観的な炎症所見(体温、白血球数、CRP 値)の推移に改善がみられても、主観的な患者日誌における臨床症状(咳嗽、喀痰性状、喀痰量、呼吸困難)の推移に改善がみられなければ、「無効」と判定されたことが影響していると考えられた。さらに原因菌別微生物学的効果における原因菌消失率は GFLX 群で 88.5%、LVFX 群で 82.6% であり、各群の有効率よりそれぞれ 10% 程度上回った成績であったことから、原因菌が消失しても患者日誌の臨床症状が改善しなければ無効と判定された結果になった。

原因菌の消長を加味した最終評価判定における治癒率では、GFLX 群 78.8%、LVFX 群 70.4% であり、臨床効果と差はなく原因菌別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、近年、耐性肺炎球菌 (PRSP) の増加が危惧されている²⁶⁾が、本研究における *S. pneumoniae* に対する原因菌別微生物学的効果は両群とも 100% であり、PRSP を含む *S. pneumoniae* に対しては良好な成績であった。さらに本研究の MIC 測定結果において、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*M. catarrhalis* について GFLX は LVFX より高い抗菌力がみられ、2002 年度実施されたサーベイランス結果²⁷⁾ならびに 2004 年度実施されたサーベイランス結果²⁸⁾においても同様の結果が得られている。特に *S. pneumoniae* については、2002 年度実施されたサーベイランス結果において MIC₉₀ は、0.5 μg/mL、2004 年度実施されたサーベイランス結果において MIC₉₀ は、0.25 μg/mL であり、本研究で測定した 9 株に対する MIC は、0.12 μg/mL が 1 株、0.25 μg/mL が 7 株、0.5 μg/mL が 1 株と大変良好な抗菌力を維持していた。GFLX の有する高い抗菌力に反映した結果といえるであろう。

安全性について、副作用は GFLX 群、LVFX 群両群とも認められず、臨床検査値異常が GFLX 群で 4 例認められたがいずれも重篤なものではなかった。

今回、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 LVFX と比較検討した結果、GFLX の高齢者への通常用量の半量 (200 mg/日) 投与において、LVFX (400 mg/日) 投与と同等もしくは同等以上の有効性と安全性が示唆された。本研究の結果より GFLX の高齢者への 200 mg/日投与は、安全に使用できる投与量であると考えられた。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²⁹⁾。このため、高齢者呼吸器感染症に対しては安易な使用を避け、必要な患者に短期間使用することが望ましい。

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) の多数の先生方ならびに患者の皆様へ厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, Tomizawa H, Aoyama H, Hirai K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2108-17
- 2) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: *In vivo* antibacterial activity of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 594-601
- 3) Ishida K, Kaku M, Irifune K, Mizukane R, Takemura H, Yoshida R, et al: *In-vitro* and *in-vivo* activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 875-83
- 4) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, Nakajima M, Matsushima T: *In vitro* and *in vivo* activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1331-4
- 5) 齊藤 篤, 中山一郎, 大道光秀, 富沢磨須美, 中井祐之, 本田芳宏, 他: 内科領域感染症に対する gatifloxacin の前期第 II 相臨床試験。日化療会誌 1999; 47 (Suppl 2): 260-76
- 6) 齊藤 篤, 大道光秀, 荒川正昭, 和田光一, 塚田弘樹, 岩田文英, 他: 呼吸器感染症に対する gatifloxacin の後期第 II 相臨床試験。日化療会誌 1999; 47 (Suppl 2): 277-91
- 7) 渡辺 浩, 真崎宏則, 渡辺貴和雄, 大石和徳, 永武毅, 朝野和典, 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 1999; 47: 623-31
- 8) Tomizawa H, Tateda K, Miyazaki S, Yamaguchi K: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 103-6
- 9) 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 2004; 209: 659-64
- 10) 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
- 11) 「ガチフロ錠®」緊急安全性情報。杏林製薬, 2003 年 3 月
- 12) 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 2004; 52: 521-9
- 13) 柳原克紀, 東山康仁, 泉川公一, 大野英明, 宮崎義継, 平湯洋一, 他: 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 投与の有有用性の検討。日化療誌 2006; 54: 31-8
- 14) 戸塚恭一: PK/PD の概念を導入した抗菌化学療法。日本内科学会雑誌 2003; 92: 2187-91
- 15) 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 2004; 46: 2127-31
- 16) 二木芳人: PK/PD に基づく抗菌薬の臨床評価と適正使用。臨床薬理 2005; 36: 177-80
- 17) 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* 2002; 46: 69-74
- 18) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46: 6-14
- 19) Jacobs M R: Optimisation of antimicrobial therapy using: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-96
- 20) Saravolatz L, Manzar O, Check C, Pawlak J, Belian B: Antimicrobial activity of moxifloxacin, gatifloxacin and six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 875-7
- 21) 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 2002; 18: 1334-44
- 22) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Kusajima H, Ooie T, Masuda Y, et al: Single-and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2635-40
- 23) 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 1999; 47 (S-2): 230-7
- 24) 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 2003; 30: 275-9
- 25) 斎藤 篤: Gatifloxacin の内科領域における臨床評価。日化療会誌 2002; 50: 646-73
- 26) 賀来満夫: PC 耐性肺炎球菌感染症。臨床医 2001; 27: 1504-8
- 27) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 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 2004; 52: 771-86
- 28) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: 呼吸器および尿路由来の臨床分離株に対する gatifloxacin の抗菌力(2004 年度)。日化療会誌 2005; 53: 627-40
- 29) Yokota S, Sato K, Kuwahara O, Habadera S, Tsukamoto N, Ohuchi H, et al: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3311-5

A controlled study to determine the effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin in elderly patients with chronic respiratory tract infections

Yoshihiro Yamamoto, Katsunori Yanagihara, Shintaro Kurihara,
Shigeki Nakamura, Masafumi Seki, Kouichi Izumikawa,

Hiroshi Kakeya, 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

From November, 2004 to March 2005, we found that gatifloxacin(GFLX) doses of 100 mg b.i.d. (200 mg/day) for the treatment of secondary infections in senior citizens (age \geq 65 years) with chronic respiratory illness were as safe and effective as doses of 200 mg b.i.d. (400 mg/day) in non senior citizens.

A controlled study was conducted to evaluate the efficacy of GFLX doses of 100 mg b.i.d. in senior patients with chronic respiratory tract infections using levofloxacin(LVFX), a new quinolone antimicrobial drug, as the control drug.

We randomly distributed GFLX doses of 100 mg b.i.d. or LFLX doses of 200 mg b.i.d. to 72 patients (age \geq 65) with chronic respiratory tract infections between December 2005 and April 2007. Medications were administered to patients for 7 days.

We evaluated 60 patients (GFLX group: 33, LVFX group: 27) for the efficacy of medications, 70 patients (GFLX group: 36, LVFX group: 34) for side effects, and 65 (GFLX group: 35, LVFX group: 30) for abnormal laboratory results from a total of 72 patients. Clinical efficacy was 78.8% (26/33) in the GFLX group and 70.4% (19/27) in the LVFX group. Side effects were not observed in either group, and abnormal laboratory results were observed in 4 patients in the GFLX group. These abnormal laboratory results were generally mild in nature.

Our results suggest that GFLX doses of 100 mg b.i.d. are as effective as or more effective than LVFX doses of 200 mg b.i.d. for the treatment of secondary infections resulting from chronic respiratory diseases in senior citizens.