

【原著・臨床】

慢性呼吸器疾患の二次感染に対する gatifloxacin と levofloxacin
5 日間投与の比較試験

中村 守男¹⁾・長谷川直樹²⁾・宮尾 直樹³⁾・中島 隆裕⁴⁾・寺嶋 毅⁵⁾・坂巻 文雄⁶⁾
 平岡 理佳⁷⁾・松原 弘明⁸⁾・小山田吉孝⁹⁾・米丸 亮¹⁰⁾・西尾 和三¹¹⁾・島田 尚登¹¹⁾
 川田 一郎¹²⁾・猶木 克彦¹³⁾・田坂 定智²⁾・西村 知泰²⁾・石坂 彰敏²⁾

¹⁾ 財団法人 ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院呼吸器科*

²⁾ 慶應義塾大学医学部呼吸器内科

³⁾ 医療法人社団 こうかん会日本鋼管病院内科

⁴⁾ 川崎市立川崎病院呼吸器内科

⁵⁾ 東京歯科大学市川総合病院内科

⁶⁾ 東京都済生会中央病院呼吸器内科

⁷⁾ 埼玉社会保険病院呼吸器内科

⁸⁾ 公立福生病院内科

⁹⁾ 独立行政法人 国立病院機構東京医療センター呼吸器科

¹⁰⁾ 伊勢原協同病院内科

¹¹⁾ 川崎市立井田病院呼吸器科

¹²⁾ 日野市立病院内科

¹³⁾ 横浜市立市民病院呼吸器科

(平成 19 年 8 月 17 日受付・平成 19 年 10 月 3 日受理)

【目的】慢性呼吸器疾患の二次感染に対して gatifloxacin (GFLX) または levofloxacin (LVFX) を 5 日間投与することの有用性を比較検討した。本研究では治療期間の短縮に加えて、医療経済性についても検討を行った。

【対象および方法】2006 年 9 月から 2007 年 4 月の間に、慶應義塾大学病院呼吸器内科および関連病院を受診した慢性呼吸器疾患の二次感染患者 74 例を対象とした。薬剤割付は GFLX 群 (65 歳以上: 1 回 100 mg, 1 日 2 回投与, 65 歳未満: 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与), LVFX 群 (1 回 200 mg, 1 日 2 回投与) の 2 群に無作為割付を行い、投与日数は 5 日間とした。

【結果】対象 74 例において有効性を 61 例 (GFLX 群: 32 例, LVFX 群: 29 例), 副作用を 74 例 (GFLX 群: 37 例, LVFX 群: 37 例), 臨床検査値異常を 63 例 (GFLX 群: 30 例, LVFX 群: 33 例) で評価した。臨床効果の有効率は GFLX 群で 90.6% (29/32), LVFX 群で 89.7% (26/29) であり、ほぼ同等の結果が得られた。副作用は GFLX 群で 2 例, 臨床検査値異常は GFLX 群で 1 例, LVFX 群で 1 例認められたが、いずれも軽度であった。

【結論】慢性呼吸器疾患の二次感染に対する標準的な治療は抗菌薬 7 日～14 日間投与である。しかし、本研究の結果から両群とも 5 日間投与において高い有効性が得られ、安全性も高かったことから治療期間短縮の有用性が示唆された。医療経済性の側面からは、GFLX は LVFX に比べて薬価が安価なため薬剤費を低額に抑えることができるといえる。以上より、慢性呼吸器疾患の二次感染に対して GFLX を 5 日間投与することは有用であると考えられた。

Key words: gatifloxacin, levofloxacin, secondary infection, chronic respiratory disease, 5-day therapy

大気汚染などの公害による生活環境の変化、喫煙・職業などの社会生活環境の影響、著しい高齢化などにより、慢性気管

支炎・肺気腫・気管支喘息をはじめとする慢性呼吸器疾患は年々増加傾向にある。この疾患の特徴は繰り返し感染や持続

Table 1. 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 the 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

感染がしばしば認められることであり、このような易感染性は治療・予防において最大の問題となる。また、感染による急性増悪は入院の原因にもなり、死亡の主因になることがある^{1,2)}。

慢性呼吸器疾患の治療において重要なことは、急性増悪を早期に発見・治療することであり、これは疾患の進行を防止し、回復を早めることにも繋がる。急性増悪の主な原因は気道感染であり、原因微生物としては *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* が多く、続いて *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* がみられ、複数菌が検出されることもある³⁾。そして現在、これらの菌については耐性菌の増加や蔓延が問題となっている^{4,5)}。耐性菌出現の原因として、臨床の現場で行われている経験的な薬剤選択や患者のコンプライアンス不良などが挙げられる。これらすべての問題の解決策として、発症早期に有効性の高い抗菌薬化学療法を短期間で実施することが考えられる。

慢性呼吸器疾患の二次感染に対する標準的な治療は、抗菌薬 7~14 日間投与である。国外では抗菌薬 5 日間投与による短期間治療の有用性が報告されている^{6,7)}が、本邦ではまだない。そこで今回、慢性呼吸器疾患の二次感染に対して gatifloxacin (GFLX) 5 日間投与の有用性を比較検討することとした。対照薬は同じニューキノロン系抗菌薬である levofloxacin (LVFX) を用いた。

I. 対象と方法

1. 対象患者

2006 年 9 月~2007 年 4 月までの期間に慶應義塾大学病院および関連病院を受診した慢性呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患 (COPD) [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, 陳旧性肺結核など)の二次感染と診断された患者のうち、次の選択基準を満たし同意の得られた患者を対象とした。同意取得については、倫理的配慮に基づいたインフォームド・コンセントを実施し、原則として文書にて同意を得ることとした。また、登録された症例は連結可能匿名化を行っており、個人情報外部に漏れることのないよう厳重に管理した。

選択基準は、①年齢が 20 歳以上、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非濃性痰の濃性痰への変化が認められるもの、b) 血液検査にて、CRP の増加 (0.7 mg/dL 以上、あるいは施設上限値を超えるもの) を認め

るもの、c) 37.0 度を超える発熱があるものとした。さらに、次の 1 項目は満たしていることが望ましい条件とした。④末梢白血球数の増多が認められるもの (≥8,000/mm³, あるいは施設上限値を超えるもの)、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 (Table 1) に準拠して軽症から中等症と判断された患者とした。

また、①糖尿病患者 (HbA1c 6.5% 以上)、② GFLX ならびに LVFX に対し過敏症の既往のある患者、③フルオロキノロン系抗菌薬に対し、アレルギーまたは重篤な副作用の既往のある患者、④心臓、肝臓に高度な機能障害のある患者、⑤腎臓に高度な機能障害のある患者 (血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上)、⑥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、⑦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、⑧試験薬剤投与開始前 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、⑨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は除く。なお、抗インフルエンザ薬の併用は可とした)、⑩経口プレドニゾロン換算 10 mg 以上のステロイドの併用を必要とする患者、⑪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、⑫妊娠、または妊娠している可能性のある患者、⑬その他、担当医師により不適当と判断された患者、以上のいずれかに該当する症例は除外症例とした。

さらに、①同意を撤回した場合、②重篤な有害事象が発現した場合、③合併症の増悪、偶発症が発生した (不慮の事故を含む) 場合、④治療方針の変更を必要とした場合、⑤患者が来院しない場合、⑥その他、担当医の判断により中止が必要とされた場合、以上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。

2. 薬剤割付方法および投与方法・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、コンピュータで乱数管理されたプログラムにより、GFLX 群もしくは LVFX 群に無作為割付を行った。

各薬剤群の投与方法、投与期間は次のとおりとした。GFLX 群；65 歳以上の患者は GFLX として 1 回 100 mg (ガチフロ錠[®] 100 mg 1 錠) を 1 日 2 回 (朝・夕) の 5 日間投与を原則とした。65 歳未満の患者は GFLX として 1 回 200 mg (ガチフロ錠[®] 100 mg 2 錠) を 1 日 2 回 (朝・夕) の 5 日間投与を原則とした。LVFX 群；LVFX とし

Table 2. Study parameters and schedule

	Before Entry	End of Treatment	From 2 to 4 Weeks After Entry
Medical characteristics of patient	●		
Clinical symptoms	●	●	○
WBC, CRP	●	●	○
Chest radiograph	○		○
Laboratory findings	●	●	○
Bacteriological test (with MIC)	●	●	○
Clinical efficacy		●	○
Final clinical efficacy		●	
Adverse effects	→		
Patient diary	●	●	○

●: Implemented, ○: Implemented wherever possible

Table 3. Standards for determining the final clinical efficacy

		Clinical Efficacy		
		Good	Poor	Unevaluable
Bacteriological Efficacy	Eradicated	Excellent	Poor	Unevaluable
	Decreased	Good	Poor	Unevaluable
	Persistent	Poor	Poor	Unevaluable
	Unevaluable	Good	Poor	Unevaluable

て1回200 mg (クラビット錠® 100 mg 2錠)を1日2回(朝・夕)の5日間投与を原則とした。

3. 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 2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GOT, GPT, ALP, γ -GTP, BUN, S-Cr, 血糖(血糖は食前・食後を付記)を評価した。微生物学的検査に用いる検体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)を貼付して4°Cで保存した。その封入した容器を、三菱化学メディエンス株式会社が回収し、菌株の分離同定と主要起炎菌についてCLSI法に準じてMIC測定を実施した。患者日誌は体温、咳嗽、喀痰性状、喀痰量、呼吸困難について、観察日に記入した。なお、咳嗽、喀痰量、呼吸困難については普段と比較した状態について記入し、喀痰性状については外観の性状を記入した。

2) 評価項目

(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し、有効、無効、判定不能の3段階で判定した。

(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、臨床経過なども勘案して総合的に行った。原

因菌の消長は、消失(推定消失を含む)、減少、存続、判定不能の分類で行った。

(3) 最終評価判定

最終評価判定は、投与終了時の臨床効果および微生物学的効果を基に、著効、有効、無効、判定不能の4段階で行った(Table 3)。

II. 結 果

解析対象の症例構成をFig. 1に示す。

本試験で登録された症例は74例(GFLX群; 37例, LVFX群; 37例)であり、臨床効果解析対象は61例(GFLX群; 32例, LVFX群; 29例)、投与2~4週後解析対象は52例(GFLX群; 29例, LVFX群; 23例)、副作用解析対象は74例(GFLX群; 37例, LVFX群; 37例)、臨床検査値異常解析対象は63例(GFLX群; 30例, LVFX群; 33例)、最終評価判定解析対象は61例(GFLX群; 32例, LVFX群; 29例)であった。

臨床効果解析対象から除外された13例の内訳は以下のとおりである。対象外疾患が1例(GFLX群)、選択基準の発熱($\geq 37.0^{\circ}\text{C}$)を満たしていない症例が3例(LVFX群)、選択基準のCRPの増加(0.7 mg/dL以上、あるいは施設上限値を超えるもの)を満たしていない症例が4例(GFLX群1例, LVFX群3例)、除外基準に該当する症例が2例(GFLX群)、中止基準に該当する症例が1例(LVFX群)、効果判定項目が不足していた症例が1例(LVFX群)、投与終了時に来院しなかった症例が1例(GFLX群)であった(Table 4)。

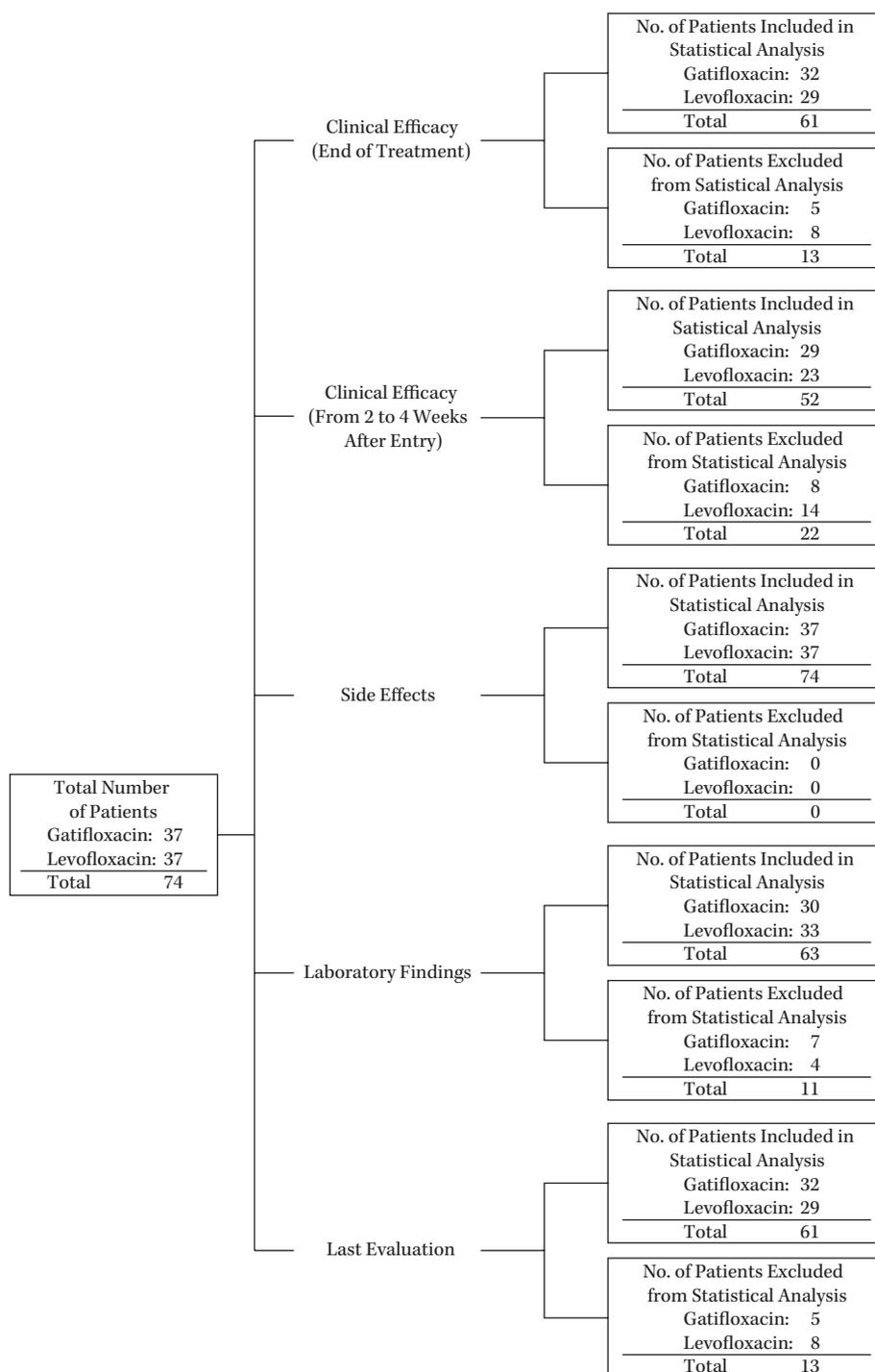


Fig. 1. Case distribution.

1. 患者背景

臨床効果解析対象 61 例の疾患内訳を Table 5 に示す。肺気腫患者の登録が最も多く、次いで気管支拡張症、気管支喘息が多かった。登録後、臨床効果解析対象から除外された症例があったため、各投与群の平均年齢は GFLX 群が 73.0 歳、LVFX 群は 63.2 歳であり、GFLX 群の年齢が有意に高かった ($P=0.005$, t 検定) (Table

6)。

2. 臨床効果

投与終了時における臨床効果解析対象 61 例 (GFLX 群: 32 例, LVFX 群: 29 例) の有効率は GFLX 群 90.6% (29/32), LVFX 群 89.7% (26/29) であり、ほぼ同等の結果となった ($P=0.254$, χ^2 検定)。投与 2~4 週後の観察は可能な限りで実施した。その臨床効果解析対象は 52

Table 4. Reasons for exclusion from clinical efficacy (end of treatment)

	Gatifloxacin	Levofloxacin
Diseases not included in protocols	1	
Body temperature violation in protocols		3
Unclear clinical symptoms of infection	1	3
Consent with exclusion criterion	2	
Consent with discontinuance criterion		1
Judgment item deficit		1
No visit at the end of treatment	1	
Total	5	8

Table 5. Chronic respiratory diseases of entry patients

	Gatifloxacin	Levofloxacin
Chronic bronchitis	2	4
Pulmonary emphysema	7	6
Diffuse panbronchiolitis	3	1
Bronchiectasis	4	6
Bronchial asthma	5	3
Old pulmonary tuberculosis	1	2
Interstitial pneumonia		1
Lung cancer		1
Chronic bronchitis + Bronchiectasis	2	1
Chronic bronchitis + Bronchial asthma	3	1
Pulmonary emphysema + Bronchial asthma	2	1
Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	1	
Bronchiectasis + Old pulmonary tuberculosis	1	
Bronchial asthma + Allergic bronchitis		1
Bronchial asthma + Chronic thoracic emphysema	1	
Chronic bronchitis + Bronchiectasis + Bronchial asthma		1
Total	32	29

Table 6. Age structure

Treatment Group	Under 65 Years Old	More than 65 Years Old	Total	Average Age	p-value*
Gatifloxacin	6	26	32	73.0	0.005
Levofloxacin	11	18	29	63.2	

*: Unpaired *t*-test

例 (GFLX 群; 29 例, LVFX 群; 23 例) であり, 有効率は GFLX 群 93.1% (27/29), LVFX 群 91.3% (21/23) であり, 投与終了時とほぼ同様の結果となった ($P=0.809$, χ^2 検定) (Table 7)。

3. 原因菌別微生物学的効果

原因菌の検出率は GFLX 群 40.6% (13/32), LVFX 群 41.4% (12/29) であり, 有意差は認められなかった ($P=0.969$, χ^2 検定) (Table 8)。各投与群における原因菌別の臨床効果を Table 9 に示す。GFLX 群では *Pseudomonas* species において 1 例の無効例が認められ, LVFX 群では *S. pneumoniae* において 1 例の無効例が認められ

た。それ以外の原因菌については両群とも有効であった ($P=0.953$, χ^2 検定)。

検出菌ごとの原因菌別微生物学的効果を Table 10 に示す。全体での消失率は GFLX 群 85.7%, LVFX 群 81.8% であり, 両群とも高い消失率が得られた ($P=0.792$, χ^2 検定)。存続していた菌は *P. aeruginosa* が 1 例 (GFLX 群), *Pseudomonas* species が 1 例 (GFLX 群), *Escherichia coli* が 1 例 (LVFX 群) だった。また, 消失にはいたらず減少で留まった菌は *P. aeruginosa* が 1 例 (LVFX 群) だった。

Table 7. Clinical efficacy

End of Treatment					
Treatment Group	Effective	Not Effective	Total	Efficacy Rate (%)	p-value*
Gatifloxacin	29	3	32	90.6	0.254
Levofloxacin	26	3	29	89.7	
From 2 to 4 Weeks After Entry					
Treatment Group	Effective	Not Effective	Total	Efficacy Rate (%)	p-value*
Gatifloxacin	27	2	29	93.1	0.809
Levofloxacin	21	2	23	91.3	

*: χ^2 -test

Table 8. Cases in which the causative organisms were detected

Treatment Group	Cases	Detected Cases	Detection Rate (%)	p-value*
Gatifloxacin	32	13	40.6	0.969
Levofloxacin	29	12	41.4	
Total	61	25	41.0	

*: χ^2 -test

4. 最終評価判定

最終評価判定は投与終了時の臨床効果および微生物学的効果を基に判定した (Table 3)。GFLX 群は著効 10 例, 有効 19 例, 無効 3 例で有効以上は 90.6% (29/32) だった。LVFX 群は著効 5 例, 有効 21 例, 無効 3 例で有効以上は 89.7% (26/29) だった。両群で有効以上の割合に有意差はなかったが ($P=0.899$, χ^2 検定), 著効例は GFLX 群が 5 例多かった (Table 11)。

また, 臨床効果解析対象の最終評価判定を, 65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の非高齢者に分類した時の結果を Table 12 に示す。65 歳以上の高齢者の場合, GFLX 群は著効 8 例, 有効 15 例, 無効 3 例で有効以上は 88.5% (23/26) であり, LVFX 群は著効 3 例, 有効 14 例, 無効 1 例で有効以上は 94.4% (17/18) だった。両群で有効以上の割合に有意差はなかったが ($P=0.497$, χ^2 検定), 著効例は GFLX 群が 5 例多かった。65 歳未満の非高齢者の場合, GFLX 群は著効 2 例, 有効 4 例, 無効 0 例で有効以上は 100% (6/6) であり, LVFX 群は著効 2 例, 有効 7 例, 無効 2 例で有効以上は 81.8% (9/11) だった ($P=0.266$, χ^2 検定)。

5. 原因菌の MIC

測定しえた原因菌の MIC を Table 13 に示す。GFLX と LVFX の MIC を比較すると, *P. aeruginosa* (1 株), *Serratia marcescens* (1 株) 以外の菌株について, GFLX は LVFX と同等もしくはより高い抗菌力であった。特に *S. pneumoniae* については, GFLX は LVFX より抗菌力が高

く, いずれの MIC も 0.5 mg/mL 以下で優れた抗菌力を示していた。

6. 副作用

試験期間中に認められた副作用を Table 14 に示す。GFLX 群で胃痛 1 例, 嘔気 1 例が認められたが, いずれも軽度であった。

7. 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を Table 15 に示す。GFLX 群で GPT 上昇が 1 例, LVFX 群で GOT・GPT・ALP・ γ -GTP 上昇が 1 例認められたが, いずれも軽度であった。

III. 考 察

生活環境や社会環境の変化に伴い, 慢性呼吸器疾患の罹患率は年々増加傾向にある。これらの疾患は感染を契機に急性増悪を起し, それが入院や死亡の原因になるなど臨床経過に悪影響を及ぼす可能性がある。加えて, 医療費の負担が大きくなることも予想される。厚生労働省の国民医療費の報告によると医療費は年々増加傾向にあり, 疾病別医療費からみると呼吸器系疾患は循環器系の疾患, 新生物に次いで医療費が高いと報告されている⁸⁾。このように医療費の増大は大きな社会的問題となっていることから, 最近では医療経済を考慮した臨床研究も報告されている^{9,10)}。

慢性呼吸器疾患の管理では急性増悪の予防が重要である。しかしながら, 急性増悪が起きた場合には発症早期に適切な抗菌薬を投与することも重要となってくる。現在, 臨床の現場では経験的に抗菌薬が選択されているが, 耐性菌の増加やその蔓延を考慮すると, 治療開始時に有効性の高い抗菌薬を選択することが重要となってくる。

ニューキノロン系抗菌薬である GFLX は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¹¹⁻¹⁴⁾, 組織および喀痰中に良好な移行性を示す¹⁵⁻¹⁷⁾。また, 呼吸器感染症の主要起炎菌にも抗菌力を発揮することからレスピラト

Table 9. Clinical efficacy according to causative organism

Causative bacteria	Group	Total	Effective	Not Effective	Efficacy Rate (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	GFLX	0			—
	LVFX	1		1	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	GFLX	1	1		100
	LVFX	1	1		100
<i>Haemophilus influenzae</i>	GFLX	6	6		100
	LVFX	5	5		100
<i>Moraxella catarrhalis</i>	GFLX	0			—
	LVFX	1	1		100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	GFLX	0			—
	LVFX	2	2		100
<i>Pseudomonas species</i>	GFLX	1		1	0
	LVFX	0			—
<i>Klebsiella oxytoca</i>	GFLX	2	2		100
	LVFX	0			—
<i>Serratia marcescens</i>	GFLX	1	1		100
	LVFX	0			—
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	GFLX	0			—
	LVFX	1	1		100
<i>M. catarrhalis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	GFLX	1	1		
	LVFX	0			
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	GFLX	1	1		100
	LVFX	0			—
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> + <i>Escherichia coli</i>	GFLX	0			—
	LVFX	1	1		100
Total	GFLX	13	12	1	92.3
	LVFX	12	11	1	91.7

*p = 0.953

GFLX: Gatifloxacin, LVFX: Levofloxacin

*: χ^2 -test

リーキノロン系抗菌薬に分類されている。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」において、慢性呼吸器疾患の二次気道感染に対する経口抗菌薬の選択のなかでレスピラトリーキノロン系抗菌薬は第一選択として推奨されており、GFLX も選択肢に含まれている³⁾。慢性呼吸器疾患の二次感染に対する標準的な治療は、抗菌薬の 7~14 日間投与である。国外では短期間治療を検討した試験により、GFLX の 5 日間投与の有用性が報告されている⁶⁾。しかし、本邦ではこのような報告がないことから、今回コンプライアンスの向上、コストの削減、副作用の軽減、耐性菌対策を目的として GFLX の 5 日間投与を検討した。対照薬として同じニューキノロン系抗菌薬で、GFLX と同様に国外において 5 日間投与の有用性が報告されている⁷⁾LVFX を用いた。

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[®]が発出され、糖尿病患者には投与禁忌となった。その後、血糖値異常発現症例の分析から、GFLX による血糖値異常のリスク要因として、「糖尿病」、「加齢」、「腎機能低下」が推測された¹⁹⁾。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過度に血中濃度が上昇し、血糖値異常をまれに発現する可能性があるとして推測される。そこで、65 歳以上の高齢者には通常用量から減量した半量投与が推奨されており、すでにその有効性も報告されている²⁰⁾。

両薬剤の用法用量は、上記内容および現在抗菌薬療法において推奨されている pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) 理論に基づき設定した。ニューキノロン系抗菌薬は AUC/MIC で評価されており、十分な効果が期待できる治療の目標として、多くの報告ではグラム

Table 10. Bacteriological efficacy

Isolated Strains	Group	Total	Eradicated	Decreased	Persistent	Unevaluable	Bacteriological Efficacy Rate (%)**
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	GFLX	0					—
	LVFX	2	1			1	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	GFLX	1	1				100
	LVFX	1	1				100
<i>Haemophilus influenzae</i>	GFLX	6	5			1	100
	LVFX	6	4			2	100
<i>Moraxella catarrhalis</i>	GFLX	1	1				100
	LVFX	1	1				100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	GFLX	1	1				100
	LVFX	0					—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	GFLX	2	1		1		50
	LVFX	2	1	1			50
<i>Pseudomonas species</i>	GFLX	1			1		0
	LVFX	0					—
<i>Klebsiella oxytoca</i>	GFLX	2	2				100
	LVFX	0					—
<i>Escherichia coli</i>	GFLX	0					—
	LVFX	1			1		0
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	GFLX	0					—
	LVFX	1	1				100
<i>Serratia marcescens</i>	GFLX	1	1				100
	LVFX	0					—
Total	GFLX	15	12		2	1	85.7
	LVFX	14	9	1	1	3	81.8

*p = 0.792

GFLX: Gatifloxacin, LVFX: Levofloxacin

*: χ^2 -test

***: Bacteriological efficacy rate (%) = Eradicated/(Total-Unevaluable) × 100

Table 11. Final clinical efficacy

Treatment Group	Excellent	Good	Poor	Total	Efficacy rate (%)	p-value*
Gatifloxacin	10	19	3	32	90.6	0.899
Levofloxacin	5	21	3	29	89.7	

*: χ^2 -test

陽性菌かつ呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌では30以上^{21, 22)}, グラム陰性菌を考慮した場合は125以上^{23, 24)}必要であるといわれている。GFLXの肺炎球菌に対するAUC/MICは, 65歳未満の用量で74.4 (29.0/0.39)²⁵⁾, 65歳以上の減量した用量では97.2 (37.9/0.39)^{25, 26)}であり, いずれも30を上回っていることから十分な臨床効果が期待されると考え, 今回の用法用量を設定した。対照薬のLVFXについては, 他の報告を参考にし^{27, 28)}, 近年推奨されている1回200 mgを1日2回投与とした。

本試験の総着手症例は74例(GFLX群; 37例, LVFX群; 37例)であり, 臨床効果解析対象は61例(GFLX群; 32例, LVFX群; 29例), 副作用解析対象は74例(GFLX群; 37例, LVFX群; 37例), 臨床検査値異常解析対象は63例(GFLX群; 30例, LVFX群; 33例), 最終評価判定解析対象は61例(GFLX群; 32例, LVFX群; 29例)であった。また, 臨床効果解析対象の平均年齢はGFLX群が有意に高く, 平均73.0歳であった。

投与終了時の最終評価判定は, GFLX群: 著効10例,

Table 12. Final clinical efficacy of under 65 years old and more than 65 years old groups

More than 65 years old						
Treatment Group	Excellent	Good	Poor	Total	Efficacy rate (%)	p-value*
Gatifloxacin	8	15	3	26	88.5	0.497
Levofloxacin	3	14	1	18	94.4	
Under 65 years old						
Treatment Group	Excellent	Good	Poor	Total	Efficacy rate (%)	p-value*
Gatifloxacin	2	4	0	6	100	0.266
Levofloxacin	2	7	2	11	81.8	

*: χ^2 -test

Table 13. MICs for clinical isolates of organisms

Causative Bacteria or Organism	MIC ($\mu\text{g/mL}$)							
	GFLX	LVFX	CFPN	AZM	CAM	PCG	ABPC	MPIPC
1 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	0.5	0.5	> 64	> 64	1	—	—
2 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5	1	0.25	> 64	> 64	≤ 0.06	—	—
3 <i>Staphylococcus aureus</i>	0.12	0.25	1	> 64	> 64	—	—	0.25
4 <i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0.06	0.12	1	2	0.5	—	—	0.5
5 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	8	—	0.25	—
6 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	2	2	8	—	64	—
7 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	8	—	0.25	—
8 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	2	2	8	—	2	—
9 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	8	—	0.25	—
10 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	1	2	8	—	0.5	—
11 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	2	1	8	—	32	—
12 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	4	32	—	0.25	—
13 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	1	4	—	0.5	—
14 <i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	1	8	—	0.25	—
15 <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06	0.12	—	—	—
16 <i>Escherichia coli</i>	4	8	0.5	32	> 64	—	—	—
17 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2	2	16	64	—	—	—
18 <i>Klebsiella oxytoca</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	32	> 64	—	—	—
19 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.5	0.5	16	> 64	> 64	—	—	—
20 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	2	64	> 64	—	—	—
21 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0.5	2	> 64	> 64	—	—	—
22 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 0.06	≤ 0.06	8	16	16	—	—	—
23 <i>Pseudomonas species</i>	8	8	8	> 64	> 64	—	—	—
24 <i>Serratia marcescens</i>	0.5	0.25	2	32	> 64	—	—	—
25 <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1	1	4	32	> 64	—	—	—

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin, CFPN: cefcapen, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, PCG: benzylpenicillin, ABPC: ampicillin, MPIPC: oxacillin

Table 14. Side effects

Side Effect	Treatment Group	
	Gatifloxacin	Levofloxacin
Stomachache	1	
Nausea	1	
Total	2	0

Table 15. Abnormal laboratory findings

Parameter	Treatment Group	
	Gatifloxacin	Levofloxacin
GPT \uparrow	1	
GOT \uparrow · GPT \uparrow · ALP \uparrow · γ -GTP \uparrow		1
Total	1	1

有効 19 例，無効 3 例で有効率は 90.6% (29/32)，LVFX 群：著効 5 例，有効 21 例，無効 3 例で有効率は 89.7% (26/29) であった。平均年齢は GFLX 群が有意に高いに

もかわらず，両群の有効率は同程度であり，著効例に限ると GFLX 群のほうが 5 例多かった。治験時の慢性気道感染症に対する GFLX 14 日間投与の有効率が

98.9%²⁹⁾であったことと比較するとやや低めの結果となったが、5日間投与においても90%以上の高い有効率が得られたため、十分な臨床効果が期待できると考えられた。

さらに、GFLX群は65歳以上で用量を減量しているため、年齢で分類した場合の有効率を検討した。65歳以上の高齢者ではGFLX群：著効8例、有効15例、無効3例で有効率は88.5% (23/26)、LVFX群：著効3例、有効14例、無効1例で有効率は94.4%だった。両群とも高い有効率が得られたため有意差は認められなかったが、著効例に限るとGFLX群が5例多かった。一方、65歳未満の非高齢者ではGFLX群：著効2例、有効4例、無効0例で有効率は100% (6/6)、LVFX群：著効2例、有効7例、無効2例で有効率は81.8% (9/11)であり、同様に有意差は認められなかった。以上の結果より、65歳以上の高齢者にGFLXを投与する場合、半量投与でも十分な効果を期待できると考えられた。

安全性に関しては、副作用としてGFLX群で胃痛1例、嘔気1例が認められたが、いずれも軽度であった。臨床検査値異常ではGFLX群でGPT上昇が1例、LVFX群でGOT・GPT・ALP・ γ -GTP上昇が1例認められたが、いずれも軽度であった。したがって、両群とも安全性は高かったといえる。

治療期間の短縮により薬剤費も軽減できる。そこで、薬価を基に薬剤費を比較した。GFLXの薬価は130.0円/錠、LVFXは183.9円/錠 (2007年現在)であるため、投与期間が同じ場合はGFLXの方が低額となる。さらに、65歳以上の高齢者においては、GFLXは半量投与で有効であることからいっそう低額になる。そのため、GFLXはLVFXに比べて薬剤費を軽減し医療費の抑制に貢献できると考えられた。

今回の結果から、慢性呼吸器疾患の二次感染に対してGFLXを5日間投与することは、有用性が高いことが示唆され、短期間治療によりコンプライアンスの向上、コストの削減、副作用の軽減、耐性菌対策などが期待された。しかしながら、今回は小規模な検討であり今後大規模な試験での検討が望まれる。

謝 辞

本試験を実施するにあたり、多大なる御協力をいただきました河合章先生 (河合内科小児科クリニック)、藤田浩文先生 (財団法人 神奈川県警友会けいゆう病院)、長谷川亜紀子先生 (公立福生病院) に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 永武 毅, 星野和彦: 基礎疾患と感染予防の実際 慢性呼吸器疾患。感染と抗菌薬 2001; 4: 241-8
- 2) Obaji A, Sethi S: Acute exacerbations of chronic bronchitis. Drug and Aging 2001; 18: 1-11
- 3) 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

- 4) 満田年宏: 世界における耐性菌の動向 耐性菌サーベイランスの現状と各国の分離状況。Infection control 2004; 13: 1031-40
- 5) Klugman K P: Pneumococcal resistance to antibiotics. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 171-96
- 6) Gotfried M H, Deabate C A, Fogarty C, Mathew C P, Sokol W N: Comparison of 5-day, short course gatifloxacin therapy with 7-day gatifloxacin therapy and 10-day clarithromycin therapy for acute exacerbation of chronic bronchitis. Clinical Therapeutics 2001; 23: 97-107
- 7) Masterton R G, Burley C J, The Study Group: Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. International Journal of Antimicrobial Agents 2001; 18: 503-12
- 8) 厚生労働省: 平成 15 年度の国民医療費の概況
- 9) 茂木 孝, 山田浩一, 木田厚瑞: 慢性呼吸器疾患の急性増悪による入院費とこれに関与する因子の検討。日呼吸会誌 2006; 44: 787-94
- 10) 砂川慶介, 小林 慎, 後藤 元, 和田光一: 呼吸器感染症治療における panipenem/betamipron および cefozopran による治療日数と治療費の比較検討。日化療会誌 2006; 54: 111-24
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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: 260-76
- 16) 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: 277-91
- 17) 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
- 18) 「ガチフロ錠[®]」緊急安全性情報, 杏林製薬, 2003年3月
- 19) 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
- 20) 柳原克紀, 東山康仁, 泉川公一, 大野秀明, 宮崎義継, 平潟陽一, 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 投与の有用性の検討。日化療会誌 2006; 54: 31-8
- 21) 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
- 22) Nightingale C H, Grant EM, Quintiliani R: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy 2000; 46: 6-14
- 23) Jacobs M R: Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-96
- 24) Saravolatz L, Manzar O, Check C, Pawalak J, Belian B: Antimicrobial activity of moxifloxacin, gatifloxacin and six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 875-7
- 25) 保坂雅喜, 草嶋久生, 木村隆司, 高杉益充: 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
- 26) 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: 230-7
- 27) 二木芳人, 村上要一, 松島敏春: Levofloxacin の呼吸器感染症に対する基礎的, 臨床的検討。日化療会誌 2002; 50: 422-8
- 28) 二木芳人: PK/PD に基づく抗菌薬の臨床評価と適正使用。Jpn J Clin Pharmacol Ther 2005; 36: 177-80
- 29) 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

Comparison of 5 day short-course therapies for secondary infection in patients with chronic respiratory disease using gatifloxacin and levofloxacin

Morio Nakamura¹⁾, Naoki Hasegawa²⁾, Naoki Miyao³⁾, Takahiro Nakajima⁴⁾, Takeshi Terashima⁵⁾, Fumio Sakamaki⁶⁾, Rika Hiraoka⁷⁾, Hiroaki Matsubara⁸⁾, Yoshitaka Oyamada⁹⁾, Makoto Yonemaru¹⁰⁾, Kazumi Nishio¹¹⁾, Naoto Shimada¹¹⁾, Ichiro Kawada¹²⁾, Katsuhiko Naoki¹³⁾, Sadatomo Tasaka²⁾, Tomoyasu Nishimura²⁾ and Akitoshi Ishizaka²⁾

¹⁾ Eiju General Hospital, 2-23-16 Higashi-Ueno, Taito-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Division of Pulmonary Medicine, Keio University School of Medicine

³⁾ Nippon Kokan Hospital

⁴⁾ Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

⁵⁾ Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital

⁶⁾ Saiseikai Central Hospital

⁷⁾ Saitama Municipal Hospital

⁸⁾ Fussa Hospital

⁹⁾ National Hospital Organization Tokyo Medical Center

¹⁰⁾ Isehara Kyodo Hospital

¹¹⁾ Kawasaki Municipal Ida Hospital

¹²⁾ Hino Municipal Hospital

¹³⁾ Yokohama Municipal Citizen's Hospital

[Objective] This study was conducted in patients of secondary infection with chronic respiratory disease in order to compare 5 day short-course therapies employing gatifloxacin(GFLX) and levofloxacin(LVFX). In addition to the shortening of treatment periods, we also investigated the economic efficiency of this medical treatment.

[Materials and methods] A total of 74 patients with secondary infection in chronic respiratory disease were enrolled and treated with the study drugs. The study was conducted between September, 2006 and April, 2007 at Keio University Hospital and its affiliated hospitals and clinics. This was a randomized study in which patients were randomly assigned to one of the following two treatment groups: GFLX group (200 mg twice daily for patients aged ≥ 65 years and 400 mg twice daily in patients aged < 65 years), LVFX group (400 mg twice daily). The duration of antibiotic therapy was 5 days.

[Results] 61 patients (GFLX group: 32, LVFX group: 29) were evaluated for the efficacy of the medications, 74 patients (GFLX group: 37, LVFX group: 37) were evaluated for side effects, and 63 patients (GFLX group: 30, LVFX group: 33) were evaluated for abnormal laboratory results from a total of 74 patients. Clinical efficacy was 90.6% (29/32) in the GFLX group and 89.7% (26/29) in the LVFX group. Side effects were observed in 2 cases in the GFLX group, and 2 abnormal laboratory results were observed (1 in the GFLX group and 1 in the LVFX group). These cases were all mild in nature.

[Conclusion] Conventional management recommends 7-14 days of antibiotic therapy for secondary infection in patients with chronic respiratory disease. However, the optimum duration of treatment is less clear. This study suggests that for secondary infection in chronic respiratory disease, 5 day short-course therapy employing antibiotics therapy can be clinically successful. In terms of the economic efficiency of this medical treatment, GFLX is superior to LVFX due to the lower cost of this drug. These results show that therapy involving a 5 day short-course using GFLX is of greater benefit than therapy involving the use of LVFX.