

## 【市販後調査】

## 中等症の市中肺炎患者に対する levofloxacin 600 mg/日投与の有用性

桑原 正雄<sup>1)</sup>・土井 正男<sup>1)</sup>・池松 秀之<sup>2)</sup>・沖本 二郎<sup>3)</sup><sup>1)</sup> 県立広島病院呼吸器内科\*<sup>2)</sup> 医療法人 原土井病院臨床研究部<sup>3)</sup> 川崎学園振興財団 川崎病院呼吸器内科

(平成 19 年 7 月 2 日受付・平成 19 年 10 月 11 日受理)

今回、われわれは、使用実態下において、中等症の市中肺炎を対象として、levofloxacin (LVFX) の国内承認最大用量である 600 mg 分 3/日投与例および初期治療における短期間 (3 日以内) の注射薬使用例を集積することにより、本治療法の臨床効果と安全性を検討した。

その結果、臨床効果解析対象症例における有効率は 90.3% (84/93 例) であった。各治療法の内訳は、LVFX 単独治療群 59.1% (55 例)、併用治療群 30.1% (28 例)、スイッチ治療群 10.8% (10 例) であり、それらの有効率はのおおの 90.9%、89.3%、90.0% であった。

原因菌は 51.6% (33/64 例) 検出され、主な原因菌は、*Streptococcus pneumoniae* 20.3%、*Haemophilus influenzae* 17.2%、*Moraxella catarrhalis* 4.7% であった。治療法別の細菌学的効果は LVFX 単独治療群 100% (13/13 例)、併用治療群 91.7% (11/12 例)、スイッチ治療群 100% (1/1 例) であった。非定型病原体は、*Legionella pneumophila* は検出されず、*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae* は抗体価検査でのおおの 6.8% (3/44 例)、16.7% (6/36 例) 検出された。また、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* 検出例 9 例における臨床効果は全例有効であった。

副作用は 120 例中 12 例 (10.0%) に発現したが、うち 9 例が軽微であり、全例 LVFX の投与継続が可能であった。3 例に中等度の副作用が発現したが、LVFX 投与終了後速やかに回復していた。本調査の対象症例の半数以上が高齢者であったが、LVFX 600 mg 分 3/日投与に関して特に注意すべき安全性上の問題は認められなかった。

以上より、LVFX 600 mg 分 3/日単独投与、および初期治療における短期間 (3 日以内) の注射薬の使用により、中等症の市中肺炎に対して高い有用性が期待できることが示され、早期からの外来治療を可能にし、医療経済的にも効果的な治療法になりうると考えられた。

**Key words:** levofloxacin, community-acquired pneumonia, efficacy, safety

本邦における市中肺炎の医療費は、1 件あたり入院で約 28 万円、外来で約 2 万円と推計され、約 7 割が入院治療されているため、年間の肺炎医療費は約 2,300 億円、国民医療費全体の 0.8% を占めると報告されている<sup>1)</sup>。このことは今後、DPC の浸透、医療費抑制策等の医療環境の変化が予測されており、医療経済性の観点から市中肺炎の外来治療比率を高めていくことは重要な課題と考える。

実地医療において市中肺炎を入院あるいは外来のいずれで治療を開始するかと種々のガイドラインに示されているように生命予後から判断されることはきわめて重要であるが、現状では患者の病態以外にも社会的なさまざまな要因で最終的な判断がなされることが多い。欧米のように市中肺炎の外来治療比率を高めていくためには、入院治療されるケースが高い中等症以上の市中肺炎に対して、経口抗菌薬の単独治療、お

および初期治療における短期間の注射薬の併用・スイッチ療法による治療効果を検討する必要がある。

ニューキノロン系抗菌薬である levofloxacin (LVFX) は、市中肺炎の主要原因菌に対し良好な抗菌活性を有しており、バイオアベイラビリティはほぼ 100% であるため、経口摂取が可能であれば高い臨床効果が期待される薬剤である<sup>2-4)</sup>。

今回、われわれは、使用実態下において、中等症以上の市中肺炎を対象として、LVFX の国内承認最大用量である 600 mg 分 3/日投与例および初期治療における短期間の注射薬使用例を集積することにより、医療経済的効果が期待される本治療法の臨床効果と安全性を検討したので報告する。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号)」を遵守し、特定使用成績調査として実施した。

\*広島県広島市南区宇品神田 1-5-54

## I. 対象と方法

### 1. 対象

2005年10月から2006年9月の間に全国32施設を受診した市中肺炎患者のうち、日本化学療法学会の肺炎重症度基準で中等症以上に該当する以下の選択基準をすべて満たす患者を対象としたが、治療の場(入院・外来)の選択は調査担当医師に一任した。

①胸部X線写真で急性に新たに出現した肺炎様陰影を認めた患者、②白血球数 $10,000/\text{mm}^3$ 以上またはCRP $10\text{ mg/dL}$ 以上の患者、③体温 $37.5^\circ\text{C}$ 以上の患者、④年齢16歳以上の患者。

また、以下のいずれかに該当する症例は除外した。

①調査薬剤の成分およびその同系統の薬剤に過敏症の既往歴のある患者、②妊婦または妊娠している可能性のある患者、③高度の腎障害のある患者、④てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある患者、⑤その他、調査担当医師が本調査の対象として不適当と判断した患者。

### 2. 調査薬剤

LVFX 100 mg錠 (1錠中LVFX 100 mgを含有するフィルムコーティング錠)を用いた。

### 3. 投与方法

LVFX 1回200 mg 1日3回 (1日投与量600 mg)を原則として7日間投与した。

なお、中等症以上の市中肺炎を対象としているため、初期治療における注射薬の投与は3日間を限度として可能とした。なお、注射薬で治療開始後、LVFXにスイッチして治療する場合は、注射薬を投与開始した日を投与開始日とした。

### 4. 併用禁止・注意の薬剤

LVFX以外の経口抗菌薬の併用は禁止とした。また、LVFXの有効性・安全性に影響を与える可能性があるフェニル酢酸またはプロピオン酸系非ステロイド消炎鎮痛剤、アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸薬、鉄剤、クマリン系抗凝固薬は併用注意とした。

### 5. 調査項目および調査時期

#### 1) 患者背景

投与開始日に性別、生年月日、体重、入院・外来区分、感染症重症度(主治医判定)、罹病期間、基礎疾患・合併症の有無およびその重症度(主治医判定)、アレルギー歴の有無、肺炎球菌ワクチン接種歴の有無、投与開始前7日以内の抗菌化学療法の有無、誤嚥のエピソードの有無、ナーシングホーム居住の有無、薬剤処方状況について調査した。

#### 2) 症状・所見の観察

投与開始日、投与開始3~5日目、投与開始7~10日目に意識障害、体温、咳嗽、頑固な咳、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状を調査した。

### 3) 細菌学的検査

投与開始日、投与開始3~5日目、投与開始7~10日目に細菌学的検査のための検体(喀痰等の気道分泌物)を採取し、各医療機関において、細菌の分離同定、菌数測定、原因菌判定を実施した。

また、細菌学的検査集中検査機関(三菱化学ビーシーエル)での細菌の分離同定、MICの測定を希望する施設においては、各施設で気道分泌物(喀痰等)をチョコレート平板培地に塗抹後、サンパック封筒にて三菱化学ビーシーエルに郵送し実施することとした。なお、MICの測定は日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)に準じて実施した<sup>5)</sup>。

### 4) 尿中抗原検査

可能な限り、投与開始日に患者の尿を採取し、肺炎球菌尿中抗原診断キット(Binax NOW 肺炎球菌<sup>®</sup>)、レジオネラ尿中抗原診断キット(ディップスティック「栄研」レジオネラ)を用い判定した。

### 5) マイコプラズマ・クラミジア検査

#### (1) 抗体価検査

可能な限り、投与開始日および投与終了・中止時にマイコプラズマおよびクラミジア抗体価検査を実施した。判定は、*Mycoplasma pneumoniae*の場合は、ペア血清でCF抗体価あるいはPA抗体価の上昇が4倍以上、単血清でCF抗体価が64倍以上あるいはPA抗体価が320倍以上、また、*Chlamydia pneumoniae*の場合は、単血清でEIA法によるIgAまたはIgG抗体価が1.10以上、ELISA法によるIgAまたはIgG抗体価が1.10以上の場合をおのおの「陽性」とした。

#### (2) PCR検査

細菌学的検査集中検査機関(三菱化学ビーシーエル)でマイコプラズマおよびクラミジアPCR検査を希望する施設においては検体(喀痰等の気道分泌物)をPCR容器に分注後、 $-20^\circ\text{C}$ で凍結保存した検体を三菱化学ビーシーエルで測定した。

### 6) 臨床検査

検査項目および実施時期をTable 1に示す。胸部X線については、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(案)」<sup>6)</sup>に従って胸部X線陰影点数を判定した。

### 7) 有害事象

投与開始後に新たに発生した有害な症状等について、症状、発現日、程度、重篤区分、転帰、調査薬剤との因果関係等を調査した。

## 6. 評価

### 1) 肺炎の重症度

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(案)」<sup>6)</sup>に準じ、「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階で判定した。また、日本呼吸器学会の「成人市中肺炎診療ガイドライン」<sup>7)</sup>の肺炎重症度基準判定で

Table 1. Parameters and schedule

		Before entry	Days 3-5	Days 7-10
Chest X-ray film		●	●	●
Bacteriological examination		●	●	●
Urinary antigen test	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	○		
	<i>Legionella pneumophila</i>	○		
Antibodies (Antimycoplasma, Antichlamydia)		○		○
PCR (Antimycoplasma, Antichlamydia)		○		
Arterial blood gas (PaO <sub>2</sub> , PaCO <sub>2</sub> )		●	○	○
Haematology tests	CRP	●	●	●
	WBC and differential WBC (basophils, eosinophils, neutrophils, lymphocytes, and monocytes)	●	●	●
	RBC			
	hemoglobin	●	○	●
	hematocrit			
	platelets			
Biochemistry tests	AST (GOT)			
	ALT (GPT)			
	LDH			
	ALP	●	○	●
	BUN			
	serum creatinine			
	Ccr*			

● : Required

○ : As needed

\*: Ccr =  $\{(140 - \text{age}) \times \text{body weight}\} / (72 \times \text{serum creatinine})$ 

For women, the calculated value is multiplied by 0.85.

使用する指標を調査しえた症例は、「軽症」, 「中等症」, 「重症」, 「超重症」の4段階で判定した。

## 2) 臨床効果

投与開始日, 投与開始3~5日目, 投与開始7~10日目の臨床症状・自覚所見の推移より, 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(案)」<sup>6)</sup>の臨床効果判定基準に準じ臨床効果を「有効」, 「無効」, 「判定不能」の3段階で評価した。

## 3) 細菌学的効果

投与開始日, 投与開始3~5日目, 投与開始7~10日目の菌の推移をもとに, 細菌学的効果を「消失または推定消失」, 「減少または部分消失」, 「菌交代」, 「存続」, 「判定不能」の5段階で判定した。

## 4) 有害事象

調査薬剤との因果関係を「確実」, 「可能性大」, 「可能性小」, 「不明」, 「なし」の5段階で判定し, 「なし」以外の有害事象を副作用として取り扱った。

## 7. 統計解析

臨床効果の有効率, 細菌学的効果の菌消失率, 副作用発現率についておのおの95%信頼区間を算出した。主要評価項目は投与開始7~10日目の臨床効果, 細菌学的効

果とした。また, 層別区分間の統計的検定手法は $\chi^2$ 検定および一元配置分散分析(One-factor ANOVA)を用い有意水準を両側5%とした。

## II. 成績

### 1. 症例の構成

解析対象症例の症例構成を Fig. 1 に示す。

調査期間内に全国32施設から登録された症例は123例であった。そのうち, 調査票収集不能症例1例, 初診以降来院せず1例, 対象疾患外症例(好酸球性肺炎)1例の3例を除く120例を安全性解析対象とした。

臨床効果解析対象は, 安全性解析対象から患者選択基準違反症例20例(体温37.5℃未満:13例, WBC 10,000/mm<sup>3</sup>未満, かつCRP 10 mg/dL未満:7例), 併用禁止薬投与症例4例, 観察日来院せず2例, 注射薬投与期間違反症例1例の27例を除く93例を対象とした。

細菌学的効果解析対象は, 臨床効果解析対象から検査未実施症例29例, 原因菌不明症例31例, 判定不能症例7例を除く26例を対象とした。

### 2. 症例の背景

臨床効果解析対象の93例の背景を Table 2 に示す。本調査の患者選択基準は日本化学療法学会の肺炎重症度基

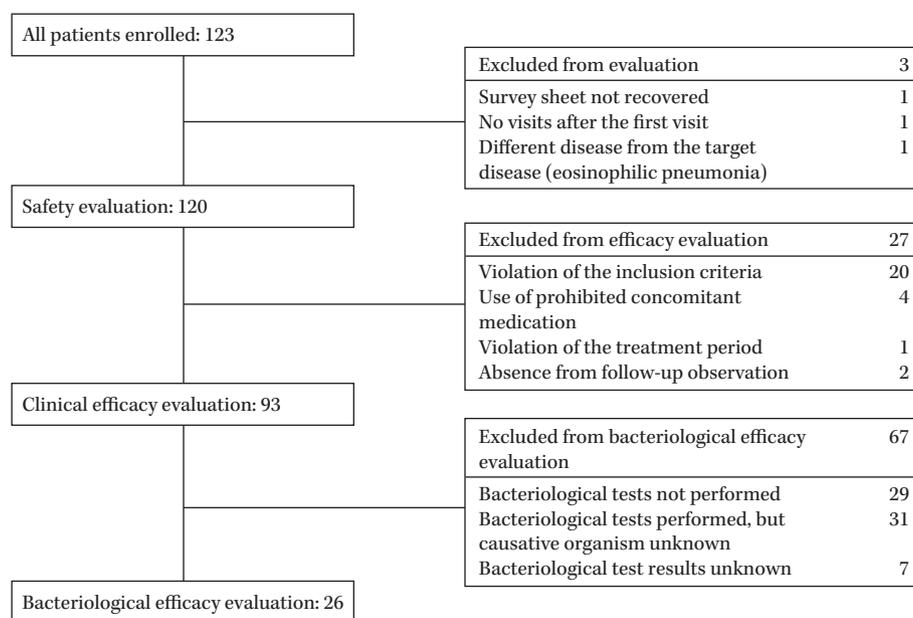


Fig. 1. Patient profiles.

準で中等症以上に該当する症例としたが、全例中等症の症例であった。臨床効果判定の重要な評価指標である体温、白血球数、CRP、胸部 X 線陰影点数の平均値(mean ± SD)は、おのおの  $38.4 \pm 0.6^\circ\text{C}$ 、 $12,964 \pm 3,813/\text{mm}^3$ 、 $12.8 \pm 7.4 \text{ mg/dL}$ 、 $3.7 \pm 1.3$  点であった。また、平均年齢は  $64.3 \pm 18.9$  歳、入院・外来の割合はおのおの 45.2%、54.8% であった。

なお、本調査では調査担当医師の判断により、初期治療における注射薬の投与は 3 日間を限度として可能としており、治療法として LVFX のみで治療する場合(以下、LVFX 単独治療群)、LVFX に注射薬を併用し治療する場合(以下、併用治療群)、注射薬から経口抗菌薬である LVFX にスイッチして治療する場合(以下、スイッチ治療群)の 3 つに分類できる。これら 3 つの治療法の患者背景を比較した結果、有意差が認められた項目は入院・外来区分、肺炎重症度(主治医判定)、CRP、 $\text{SpO}_2$  の 4 項目であった。

スイッチ治療群は、入院症例、CRP が高い症例、 $\text{SpO}_2$  が低い症例、肺炎重症度(主治医判定)が重い症例の割合が有意に高く、その他、年齢( $76.0 \pm 18.3$  歳)、胸部 X 線陰影点数( $4.5 \pm 0.7$  点)の高い症例の割合も他の治療法に比べ高かった。併用治療群、スイッチ治療群で使用された主な注射薬はセフェム系/ $\beta$ -ラクタム系、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合薬であった(Table 3)。

また、日本化学療法学会、日本呼吸器学会、主治医判定の 3 つの肺炎重症度をすべて評価しえた 68 例について肺炎重症度の関係を検討した(Table 4)。本調査の対象症例は、全例日本化学療法学会基準で中等症に該当する症例であったが、日本呼吸器学会の中等症に該当した症例は 50.0%、主治医判定の中等症に該当した症例は

75.0% であった。

### 3. 臨床効果

臨床効果解析対象 93 例における有効率は、投与開始 3~5 日目判定で 72.3% (60/83 例)、投与開始 7~10 日目判定で 90.3% (84/93 例)であった(Table 5)。有効率の 95% 信頼区間は、投与開始 3~5 日目判定で 62.7~81.9%、投与開始 7~10 日目判定で 84.3~96.3% であった。

治療法別の有効率を Table 6 に示す。投与開始 3~5 日目判定の有効率は LVFX 単独治療群 79.2% (38/48 例)、併用治療群 68.0% (17/25 例)、スイッチ治療群 50.0% (5/10 例)、投与開始 7~10 日目判定の有効率は LVFX 単独治療群 90.9% (50/55 例)、併用治療群 89.3% (25/28 例)、スイッチ治療群 90.0% (9/10 例)であった。

日本呼吸器学会の肺炎重症度基準で層別した有効率を Table 7 に示す。投与開始 3~5 日目判定の有効率は軽症 84.6% (22/26 例)、中等症 68.8% (22/32 例)、重症/超重症 33.3% (2/6 例)、投与開始 7~10 日目判定の有効率は軽症 96.4% (27/28 例)、中等症 88.2% (30/34 例)、重症/超重症 83.3% (5/6 例)であった。

主治医判定の肺炎重症度で層別した有効率を Table 8 に示す。投与開始 3~5 日目判定の有効率は軽症 76.5% (13/17 例)、中等症 75.8% (47/62 例)、重症 0% (0/4 例)、投与開始 7~10 日目判定の有効率は軽症 94.7% (18/19 例)、中等症 90.0% (63/70 例)、重症 75.0% (3/4 例)であった。

### 4. 細菌学的検討

1) 細菌培養検査による原因菌の検出率・種類と MIC

臨床効果解析対象 93 例のうち、細菌培養検査が実施さ

Table 2. Patient profiles for evaluating clinical efficacy

Patient background factors		Total	LVFX monotherapy group	Combined therapy group	Therapy switching group	Test	
Sex	Male	61 (65.6)	35 (63.6)	19 (67.9)	7 (70.0)	0.8856	
	Female	32 (34.4)	20 (36.4)	9 (32.1)	3 (30.0)		
Age (years)	Mean ± SD	64.3 ± 18.9	62.2 ± 19.1	64.3 ± 17.9	76.0 ± 18.3	0.1049	
Weight (kg)	Mean ± SD	54.0 ± 11.1	53.7 ± 9.3	54.9 ± 13.1	53.1 ± 14.8	0.8627	
Outpatient/Inpatient	Outpatient	42 (45.2)	31 (56.4)	10 (35.7)	1 (10.0)	0.0124	
	Inpatient	51 (54.8)	24 (43.6)	18 (64.3)	9 (90.0)		
Severity of pneumonia	Japanese Society of Chemotherapy (inclusion criteria)	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
		Moderate	93 (100.0)	55 (100.0)	28 (100.0)	10 (100.0)	
		Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	The Japanese Respiratory Society	Mild	28 (30.1)	14 (25.5)	14 (50.0)	0 (0.0)	0.0951
		Moderate	34 (36.6)	19 (34.5)	8 (28.6)	7 (70.0)	
		Severe	5 (5.4)	2 (3.6)	2 (7.1)	1 (10.0)	
		Very severe	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	
	Assessment by the attending physician	Unknown	25 (26.9)	20 (36.4)	3 (10.7)	2 (20.0)	0.0475
		Mild	19 (20.4)	16 (29.1)	2 (7.1)	1 (10.0)	
		Moderate	70 (75.3)	38 (69.1)	23 (82.1)	90 (90.0)	
		Severe	4 (4.3)	1 (1.8)	3 (10.7)	0 (0.0)	
	Complications and severity	No	34 (36.6)	22 (40.0)	11 (39.3)	1 (10.0)	0.4136
Mild		36 (38.7)	18 (32.7)	11 (39.3)	7 (70.0)		
Moderate		22 (23.7)	14 (25.5)	6 (21.4)	2 (20.0)		
Severe		1 (1.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Antibacterial therapy within 7 days prior to initiation of treatment	No	76 (81.7)	45 (81.8)	21 (75.0)	10 (100.0)	0.2510	
	Yes	14 (15.1)	8 (14.5)	6 (21.4)	0 (0.0)		
	Unknown	3 (3.2)	2 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)		
Concomitant medication	No	42 (45.2)	23 (41.8)	14 (50.0)	5 (50.0)	0.7381	
	Yes	51 (54.8)	32 (58.2)	14 (50.0)	5 (50.0)		
Sputum	No	9 (9.7)	6 (10.9)	3 (10.7)	0 (0.0)	0.1289	
	M	23 (24.7)	12 (21.8)	10 (35.7)	1 (10.0)		
	PM	21 (22.6)	8 (14.5)	8 (28.6)	5 (50.0)		
	P	39 (41.9)	28 (50.9)	7 (25.0)	4 (40.0)		
	Unknown	1 (1.1)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		
Body temperature (°C)	Mean ± SD	38.4 ± 0.6	38.3 ± 0.7	38.5 ± 0.6	38.7 ± 0.6	0.2389	
Chest X-ray score	Mean ± SD	3.7 ± 1.3	3.6 ± 1.4	3.4 ± 1.2	4.5 ± 0.7	0.0583	
White blood cell count (/mm <sup>3</sup> )	Mean ± SD	12,964 ± 3,813	13,584 ± 4,122	11,517 ± 2,966	13,609 ± 3,308	0.0541	
CRP (mg/dL)	Mean ± SD	12.8 ± 7.4	11.2 ± 6.2	14.3 ± 8.2	17.1 ± 8.8	0.0257	
Dehydration	No	79 (84.9)	47 (85.5)	24 (85.7)	8 (80.0)	0.8979	
	Yes	14 (15.0)	8 (14.5)	4 (14.3)	2 (20.0)		
BUN (mg/dL)	Mean ± SD	15.9 ± 6.6	15.4 ± 6.0	16.3 ± 8.1	17.3 ± 5.4	0.6578	
SpO <sub>2</sub> (%)	Mean ± SD	94.8 ± 2.7	95.0 ± 2.6	95.1 ± 2.5	92.7 ± 2.8	0.0308	
Disturbance of consciousness	No	89 (95.7)	54 (98.2)	27 (96.4)	8 (80.0)	0.3264	
	Yes	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)		
	Unknown	3 (3.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (20.0)		
Systolic blood pressure (mmHg)	Mean ± SD	125.7 ± 18.2	125.1 ± 15.9	126.0 ± 22.4	128.4 ± 18.5	0.8728	
Ccr (mL/min)	Mean ± SD	74.3 ± 37.0	76.9 ± 40.2	72.0 ± 32.5	66.6 ± 31.3	0.6696	

れた 64 例の原因菌検出率は 51.6% (33/64 例)であった。

主な原因菌は *Streptococcus pneumoniae* 20.3%, *Haemophilus influenzae* 17.2%, *Moraxella catarrhalis* 4.7% で、複数菌感染例は認められなかった (Fig. 2)。MIC を測定し

えた菌株は *S. pneumoniae* 2 株, *H. influenzae* 2 株であったが、いずれの菌株も LVFX 感受性株であった (Table 9)。

Table 3. Antibiotics for injection

Class	Injection (abbreviation)	Combined therapy group	Therapy switching group	Total
Carbapenems	PAPM/BP	3 (10.7)	0 (0.0)	3 (7.9)
	IPM/CS	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
	MEPM	2 (7.1)	1 (10.0)	3 (7.9)
Cephems/ $\beta$ -lactams	CZOP	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
	PIPC	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.3)
	CFPM	1 (3.6)	1 (10.0)	2 (5.3)
	CTRX	7 (25.0)	2 (20.0)	9 (23.7)
Tetracyclines	MINO	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
Combinations with $\beta$ -lactamase inhibitor	SBT/CPZ	1 (3.6)	2 (20.0)	3 (7.9)
	SBT/ABPC	6 (21.4)	4 (40.0)	10 (26.3)
Lincomycins	CLDM	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
	LCM	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
Oxacephems	FMOX	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
Total		28 (100.0)	10 (100.0)	38 (100.0)

Table 4. Relationship between severity assessed according to the Guidelines of the Japanese Respiratory Society and severity assessed by the attending physician

	Severity assessed by the attending physician			
		Mild	Moderate	Severe
The Japanese Respiratory Society	Mild	9	18	1
	Moderate	6	28	0
	Severe	0	4	1
	Very severe	0	1	0

Table 5. Clinical efficacy on days 3-5 and days 7-10

	Effective	Not effective	Total	Clinical efficacy rate (95% C.I.)
Days 3-5	60 (72.3)	23 (27.7)	83	72.3 (62.7, 81.9)
Days 7-10	84 (90.3)	9 (9.7)	93	90.3 (84.3, 96.3)

Table 6. Clinical efficacy on days 3-5 and days 7-10 in each treatment group

Treatment		Effective	Not effective	Total	Clinical efficacy rate (95% C.I.)
Days 3-5	LVFX monotherapy group	38 (79.2)	10 (20.8)	48	79.2 (67.7, 90.7)
	Combined therapy group	17 (68.0)	8 (32.0)	25	68.0 (49.7, 86.3)
	Therapy switching group	5 (50.0)	5 (50.0)	10	50.0 (19.0, 81.0)
Days 7-10	LVFX monotherapy group	50 (90.9)	5 (9.1)	55	90.9 (83.3, 98.5)
	Combined therapy group	25 (89.3)	3 (10.7)	28	89.3 (77.8, 100)
	Therapy switching group	9 (90.0)	1 (10.0)	10	90.0 (71.4, 100)

## 2) 細菌学的効果

細菌学的効果解析対象 26 例の治療法別の菌消失率を Table 10 に示す。投与開始 3~5 日目判定の菌消失率は LVFX 単独治療群 85.7% (6/7 例), 併用治療群 66.7% (4/6 例), 投与開始 7~10 日目判定の菌消失率は LVFX

単独治療群 100% (13/13 例), 併用治療群 91.7% (11/12 例), スイッチ治療群 100% (1/1 例) であった。

なお, 存続した菌株は *Staphylococcus haemolyticus* の 1 株であった (Table 11)。

Table 7. Clinical efficacy on days 3–5 and days 7–10 stratified by the severity of pneumonia according to the Guidelines of the Japanese Respiratory Society

Severity of pneumonia (according to the Japanese Respiratory Society)		Effective	Not effective	Total	Clinical efficacy rate (95%CI.)
Days 3–5	Mild	22 (84.6)	4 (15.4)	26	84.6 (70.8, 98.5)
	Moderate	22 (68.8)	10 (31.2)	32	68.8 (52.7, 84.8)
	Severe/Very severe	2 (33.3)	4 (66.7)	6	33.3 (0.0, 71.1)
Days 7–10	Mild	27 (96.4)	1 (3.6)	28	96.4 (89.6, 100)
	Moderate	30 (88.2)	4 (11.8)	34	88.2 (77.4, 99.1)
	Severe/Very severe	5 (83.3)	1 (16.7)	6	83.3 (53.5, 100)

Table 8. Clinical efficacy on days 3–5 and days 7–10 stratified by the severity of pneumonia as assessed by the attending physician

Severity of pneumonia (as assessed by the attending physician)		Effective	Not effective	Total	Clinical efficacy rate (95%CI.)
Days 3–5	Mild	13 (76.5)	4 (23.5)	17	76.5 (56.3, 96.6)
	Moderate	47 (75.8)	15 (24.2)	62	75.8 (65.2, 86.5)
	Severe	0 (0.0)	4 (100)	4	0.0 (0.0, 0.0)
Days 7–10	Mild	18 (94.7)	1 (5.3)	19	94.7 (84.7, 100)
	Moderate	63 (90.0)	7 (10.0)	70	90.0 (83.0, 97.0)
	Severe	3 (75.0)	1 (25.0)	4	75.0 (32.6, 100)

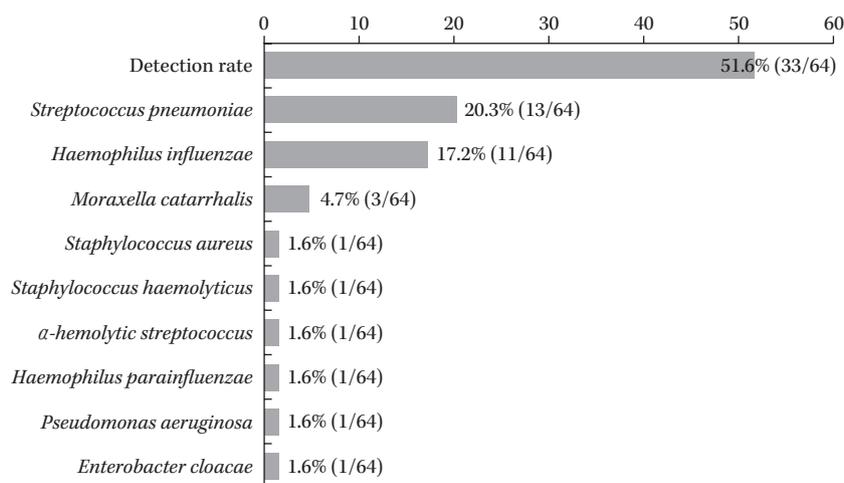


Fig. 2. Causative organisms and detection rate.

Table 9. MICs of the antibiotics for the causative organisms

Treatment	Causative organisms	LVFX	MINO	CTM	SBT/ ABPC	CTR	IPM/ CS	PIPC	PCG	ABPC	$\beta$ -lactamase
Therapy switching group	<i>S. pneumoniae</i>	0.5	0.12	0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.12	$\leq 0.06$		
Combined therapy group	<i>S. pneumoniae</i>	1	$\leq 0.06$	0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$		
Combined therapy group	<i>H. influenzae</i>	$\leq 0.06$	0.25	16	4	0.25	0.5	0.12		2	—
Combined therapy group	<i>H. influenzae</i>	$\leq 0.06$	0.5	1	0.25	$\leq 0.06$	0.5	$\leq 0.06$		0.25	—

Table 10. Bacteriological efficacy on days 3–5 and days 7–10 stratified by the treatment group

Treatment		Number of patients	Eradicated or probably eradicated	Reduced or partially eradicated	Superinfection	Persistent infection	Eradication rate (95% C.I.)
DAY3–5	Monotherapy Group	7	6	1	0	0	85.7 (42.1, 99.6)
	Combined therapy group	6	4	2	0	0	66.7 (22.3, 95.7)
	Therapy switching group	0	0	0	0	0	—
	Total	13	10	3	0	0	76.9 (46.2, 95.0)
DAY7–10	Monotherapy Group	13	13	0	0	0	100% (75.3, 100)
	Combined therapy group	12	11	0	0	1 <sup>a)</sup>	91.7% (61.5, 99.8)
	Therapy switching group	1	1	0	0	0	100% (2.5, 100)
	Total	26	25	0	0	1	96.2% (80.4, 99.9)

<sup>a)</sup> Clinical efficacy for *S. haemolyticus*: “Not effective”

Table 11. Bacteriological efficacy classified by the causative organisms on days 7–10

Causative organisms	No. of strains	Eradicated or probably eradicated	Reduced or partially eradicated	Superinfection	Persistent infection
<i>S. pneumoniae</i>	8	8	0	0	0
<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	0
<i>S. haemolyticus</i>	1	0	0	0	1
<i>α-hemolytic streptococcus</i>	1	1	0	0	0
<i>H. influenzae</i>	11	11	0	0	0
<i>M. catarrhalis</i>	2	2	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	0	0
<i>E. cloacae</i>	1	1	0	0	0
Total	26	25	0	0	1

Table 12. Concordance rate between the results of the urinary antigen test and culture for *S. pneumoniae*

		Culture	
		Positive	Negative
Urinary antigen test	Positive	2 patients	3 patients
	Negative	8 patients	45 patients

### 3) 尿中抗原検査

臨床効果解析対象 93 例のうち、肺炎球菌尿中抗原検査実施例 78 例の陽性率は 9.0% で、レジオネラ尿中抗原検査実施例 70 例の陽性率は 0% (0/70 例) であった。細菌培養検査と肺炎球菌尿中抗原検査の両方を実施した 58 例について、肺炎球菌検出の一致率を検討した結果、陽性一致率 40.0%、陰性一致率 84.9%、全体一致率 81.0% であった (Table 12)。

### 4) 抗体価検査・PCR 検査

臨床効果解析対象 93 例のうち、*M. pneumoniae* 抗体価検査実施例 44 例の陽性率は 6.8% (3 例) で、*C. pneumoniae* 抗体価検査実施例 36 例の陽性率は 16.7% (6 例) で、臨床効果は全例有効であった。一方、PCR 検査実施例 15 例からはいずれも検出されなかった。なお、同一症例で抗体価・PCR 検査の両方を実施した症例はなかった。

### 5. 安全性

安全性解析対象 120 例のうち、有害事象発現例数 (臨床検査値異常変動を含む) は 16 例であった。有害事象のうち 4 例は (好酸球増加 2 例、血管炎 1 例、肝機能検査値異常 1 例) はいずれも軽微であったが、基礎疾患・合併症、他の薬剤によるものと判定され調査薬剤との因果関係は否定された。

調査薬剤と因果関係が否定できない有害事象 (副作用)

Table 13. Incidence of adverse drug reactions

Treatment	Monotherapy group	Combined therapy group	Therapy switching group	Total
Number of patients included in the safety evaluation	65 patients	41 patients	14 patients	120 patients
Number of patients who had adverse drug reactions	3 patients	9 patients	0 patients	12 patients
Incidence of adverse drug reactions	4.6%	22.0%	0%	10.0%
Type of ADR	Liver	AST and ALT increased (2 mild cases) AST and LDH increased (1 mild case)	AST and ALT increased (2 mild cases) AST and LDH increased (1 mild case)	
	Kidneys		Increased BUN (1 mild case)	
	Blood		Eosinophilia (2 mild cases)	
	Gastrointestinal system		Diarrhea (1 moderate case) Abdominal pain (1 moderate case) Angular stomatitis (1 mild case)	
	Central nervous system		Insomnia (1 moderate case)	

が発現した例数は、12/120例（10.0%）で95%信頼区間は4.6～15.4%であった。発現した副作用について事象名および重症度をTable 13に示す。比較的頻度の高かった副作用は、AST、ALT増加等の肝機能検査値異常6例、下痢、腹痛等の消化器症状3例であった。3例に中等度の副作用（下痢、腹痛、不眠各1例）が認められた他はすべて軽度の副作用であった。なお、BUN増加・好酸球増加（同一症例）が発現した1例を除き、調査薬投与終了後速やかに回復した。

### III. 考 察

近年、わが国の医療費は増加の一途を辿り、平成11年度の国民医療費は30兆円の台を越え、対国民所得比の8%台まで増大した。こうした医療費の増大を背景に平成14年度には初めて診療報酬の引き下げが行われ、平成15年度から診断群分類（DPC：Diagnosis Procedure Combination）に基づいた医療機関別疾患別包括評価制度が特定機能病院などにおいて導入された。今や高騰する医療費の適正化は国の重要課題となっている。

わが国において死因として頻度の高い市中肺炎は年間110万人に発症し、現在、その約7割が入院治療されている。また、肺炎1件あたりの医療費は、入院で約28万円、外来で約2万円と推計されており、年間の肺炎医療費は約2,300億円と報告されている<sup>1)</sup>。一方、欧米における入院比率は20～30%であり、仮に日本の入院比率が欧米と

同様となった場合には、現在の年間肺炎医療費よりも約1,400億円少なくなることが予想される<sup>8-10)</sup>。

しかし、その結果、肺炎の予後に大きな影響が出ることも懸念されており、医療経済のみからの判断には十分な配慮が必要となるため、市中肺炎に関しては、日本化学療法学会・日本感染症学会<sup>11)</sup>、日本呼吸器学会<sup>7)</sup>から診療ガイドラインが発表され、外来診療の指針が示されるなど医療の標準化・効率化が試みられている。

また、このような背景から、近年、市中肺炎治療におけるクリニカルパスの導入やスイッチセラピーに関する多くの臨床研究が実施され、診療の質を落とさず、入院期間や注射薬の投与期間の短縮など医療費削減効果を示唆する成績が報告されるようになった<sup>12-18)</sup>。

今回、われわれは、市中肺炎の外来治療比率を高めていくための第一ステップとして、入院治療されるケースが高い中等症以上の市中肺炎を対象として、経口抗菌薬の単独治療、および初期治療における短期間の注射薬併用・スイッチ療法による治療効果を検討した。

市中肺炎治療における最適な経口抗菌薬は、①市中肺炎の主要原因菌に対する抗菌活性が高いこと、②バイオアベイラビリティが高いこと、③肺組織、喀痰等への移行性が良好であること、④安全性が高いこと、の4つの条件を満たすことが重要となるが、本調査ではその条件を満たす経口抗菌薬としてニューキノロン系抗菌薬であ

る LVFX を選択した。また、使用実態下における調査で、かつ、中等症以上の市中肺炎を対象としていることから、LVFX の投与量は国内承認最大用量である 600 mg 分 3/日投与とし、初期治療における注射薬は調査担当医師の判断により 3 日間を限度として投与可能とした。

その結果、臨床効果において、主要評価項目である臨床効果解析対象症例の有効率は 90.3% (84/93 例) であった。

臨床効果解析対象症例の 93 例は、全例日本化学療法学会基準の中等症に該当する症例であった。同学会基準で中等症の市中肺炎に対する注射薬の有効率が 90% 前後<sup>19-23)</sup>であること、市中肺炎の注射薬の投与期間が約 10 日間<sup>15, 16)</sup>であることから、中等症の市中肺炎であっても経口摂取が可能な症例の場合には、LVFX 600 mg 分 3/日および注射薬を短期間 (3 日以内) 用いることで約 90% の治療効果が得られることが示され、医療経済性の面からも推奨できる治療法になりえると考えられた。

また、検討例数は少ないが、スイッチ治療群 10 例の有効率は投与開始 3~5 日時点で 50.0% であったが、LVFX に切り替え治療後、90.0% の有効率が得られた。注射薬からスイッチする経口抗菌薬として同系統の薬剤を選択すべきか、バイオアベイラビリティや組織移行性を考慮し選択すべきかについては明確な基準は示されていない。本調査ではキノロン系注射薬は使用されていないことから、原因菌に対する感受性が良好な経口抗菌薬を選択することが前提となるが、前述の最適な経口抗菌薬の条件を満たす LVFX はスイッチセラピーを行う際の推奨薬剤の 1 つになりえることが示唆された。

一方、臨床効果解析対象症例 93 例の治療法別の患者背景を比較した結果、スイッチ治療群は、入院症例、CRP が高い症例、SpO<sub>2</sub> が低い症例、肺炎重症度 (主治医判定) が重い症例の割合が有意に高く、その他、年齢 (76.0 ± 18.3 歳)、胸部 X 線陰影点数 (4.5 ± 0.7 点) の高い症例の割合も他の治療法に比べ高かった。さらに、日本呼吸器学会の肺炎重症度基準 (A-DROP システム)<sup>7)</sup> と主治医判定による肺炎重症度の関連性を検討したが、日本呼吸器学会および主治医判定で中等症と判定された症例はおおの 50.0%、75.0% であり、重症と判定された症例もおおの 7.4%、2.9% に認められた。

したがって、今回の検討で、LVFX 600 mg 分 3/日および注射薬を短期間 (3 日以内) 用いることにより、日本化学療法学会の中等症に該当する市中肺炎に対して高い臨床効果が期待されることが示されたが、注射薬の使用は主治医の判断に一任しており、各治療法の背景因子に偏りが認められていることから、今後、無作為割付比較試験等の実施により、経口抗菌薬のみで治療可能な患者群、注射薬を短期間使用すべき患者群を明確にしていくことが重要と考える。

細菌学的検査の実施率は 68.8% (64/93 例) であり、臨

床試験に比べるとやや低い値であったが、細菌学的検査実施例 64 例から原因菌は 51.6% (33 例, 33 株) 検出された。主な原因菌は、*S. pneumoniae* 20.3%、*H. influenzae* 17.2%、*M. catarrhalis* 4.7% であり、原因菌の種類・検出頻度はこれまでの報告と同様であった<sup>24-28)</sup>。

また、細菌学的効果は *S. haemolyticus* 1 株を除き、96.2% (25/26 株) が消失しており、各治療法の臨床効果を支持する成績であった。

非定型病原体については、抗体価検査、PCR 検査、尿中抗原検査を実施したが、*Legionella pneumophila* は検出されず、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* は抗体価検査でおおの 6.8% (3/44 例)、16.7% (6/36 例) 検出された。また、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* 検出例 9 例における臨床効果は全例有効であった。

市中肺炎の原因微生物としての非定型病原体の関与は 10~20% 程度と報告<sup>24-29)</sup>されており、抗菌薬を選択する場合には、β-ラクタム系薬抗菌薬のみに依存するのではなく、非定型病原体も網羅できる薬剤を選択することの重要性を示唆していると考えられる。

安全性については、副作用が 120 例中 12 例 (10.0%) に発現したが、うち 9 例が軽微であり、全例 LVFX の投与継続が可能であった。3 例に中等度の副作用が発現したが、LVFX 投与後速やかに回復していた。本調査の対象症例の半数以上が高齢者であったが、副作用の種類についてもこれまでの報告<sup>30-32)</sup>と同様であり、LVFX 600 mg 分 3/日投与に関して特に注意すべき安全性上の問題点は認められなかった。

以上より、LVFX 600 mg 分 3/日単独投与、および初期治療における短期間 (3 日以内) の注射薬の使用により、中等症の市中肺炎に対して高い有用性が期待できることが示され、早期からの外来治療を可能にし、医療経済的にも効果的な治療法になりうると考えられた。

なお、今回の検討は使用実態下で実施したものであり、注射薬の短期間の使用は主治医の判断に一任していることから、今後、無作為割付比較試験等の実施により、経口抗菌薬のみで治療可能な患者群、注射薬を短期間使用すべき患者群を明確にしていくことが重要と考える。

謝 辞

本調査の実施に際し、ご参加いただいた先生方に深謝いたします (敬称略)。

医療法人社団憲仁会牧田病院内科：牧田比呂仁、JA 秋田厚生連秋田組合総合病院内科：糸賀寛、国立国際医療センター呼吸器科：杉山温人、仲剛、平野聡、公立昭和病院呼吸器科：青木茂行、同愛記念病院アレルギー呼吸器科：鈴木直仁、聖路加国際病院呼吸器内科：蝶名林直彦、西村直樹、内山伸、氣比恵、上田宏隆、国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科：吉村邦彦、坂本晋、高谷久史、富岡地域医療事務組合公立富岡総合病院内科：飯塚邦彦、純正会名古屋西クリニック

病院内科：山本純，片岡元子，大垣市民病院呼吸器科：堀場通明，安部崇，山田赤十字病院呼吸器科：谷川元昭，石賀丈士，齋藤公正，JA 愛知厚生連安城更生病院呼吸器内科：渡辺篤，聖マリアンナ医科大学病院呼吸器・感染症内科：宮澤輝臣，井上健男，渡邊直人，藤沢市民病院呼吸器科：西川正憲，神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科：高橋宏，篠原岳，豊南会香川井下病院呼吸器科：西谷一志，川崎学園振興財団川崎病院呼吸器内科：浅岡直子，県立広島病院呼吸器内科：山崎正弘，国家公務員共済組合連合会呉共済病院呼吸器科：塩田雄太郎，JA 広島厚生連広島総合病院内科第一：高橋浩一，中川三沙，広島市立広島市民病院呼吸器科：住吉秀隆，下関市立中央病院呼吸器科：石丸敏之，前田佳彦，岡本裕子，広島赤十字・原爆病院呼吸器科：有田健一，労働者健康福祉機構中国労災病院呼吸器内科：安武美紀，平本博文，西田千夏，九州大学病院第一内科：下野信行，北九州総合病院内科：栗屋幸一，尾下豪人，梶原俊毅，大森慶太郎，医療法人起生会大原病院内科：進浩和，桑原健介，根本義章，愛風会さく病院内科：高木宏治，宗像医師会病院内科：真柴晃一，小島武士，社団法人日本海員救済会門司病院内科：三角博康，医療法人社団廣徳会岡部病院内科：道免和文

本論文要旨は第 55 回日本化学療法学会総会 (2007 年 6 月，仙台) で口演した。

#### 文 献

- 1) 河野 茂，朝野和典，小林 慎：市中肺炎の疾病負担—疫学と医療経済の国際比較—。日化療会誌 2003; 51: 107-14
- 2) Yamaguchi K: Investigation of the susceptibility trend in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from 1994 to 2002. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2005; 52: 135-43
- 3) 山口恵三，大野 章，石井良和，館田一博，岩田守弘，神田 誠，他：2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotics 2006; 59: 428-51
- 4) Levofloxacin 米国添付文書
- 5) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定検討委員会：微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法)—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 1990; 38: 102-5
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)。日化療会誌 1997; 45: 762-78
- 7) The JRS Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Japanese Respiratory Society (2005)
- 8) Lave J R: The cost of treating patient with community-acquired pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 20: 189-97
- 9) Niederman M S: The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clinical therapeutics* 1998; 20:

- 820-37
- 10) Guest J F: Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK. *European Respiration Journal* 1997; 10: 1530-4
- 11) Guidance of Antibiotic Use. The Japanese Association for Infectious Disease/Japanese Society of Chemotherapy (2001)
- 12) 桑原正雄：ガイドラインを使用しての市中肺炎治療の実際。ガイドラインをふまえた成人市中肺炎治療の実際。医学書院，2001; 209-15
- 13) 青島正大，佐藤 匡，内山 伸，蝶名林直彦：市中肺炎のクリニカルパスの経済効果と教育効果—クリニカルパスを用いた診療と従来の診療との比較介入研究—。日呼吸会誌 2002; 40: 644-52
- 14) 臼井一裕，鹿尾秀宣，増田 学，野田裕道，石原照夫：市中肺炎に対するクリニカルパス導入効果。日呼吸会誌 2004; 42: 620-4
- 15) 内倉 健，橋口正行，鈴木幸男，竹下 啓，土本寛二，池田俊也，他：日本における市中肺炎患者に対するクリニカルパス導入による抗生物質の投与日数及び費用に対する影響。The Pharmaceutical Society of Japan 2005; 125: 659-63
- 16) 内山 伸，青島正大，佐藤 匡，蝶名林直彦：本邦における市中肺炎入院例での Switch Therapy の有効性。日呼吸会誌 2003; 41: 261-7
- 17) 藤野志朗，和田光一，柳沢振一郎，赤澤とし子，小川京子，五十嵐謙一，他：呼吸器感染症治療における cost effectiveness 分析—Imipenem / cilastatin sodium の社会経済的評価—。日化療会誌 1996; 44: 776-85
- 18) 小林 慎，朝野和典，河野 茂：医療経済の観点からの市中肺炎の外来治療戦略—Telithromycin をモデルとして—。日化療会誌 2004; 52: 186-95
- 19) 原 耕平，河野 茂，門田淳一，朝野和典，平湯洋一，前崎繁文，他：細菌性肺炎に対する Ciprofloxacin 注射薬の臨床評価—Ceftazidime を対照薬とした第 III 相臨床比較試験—。日化療会誌 1997; 45: 901-22
- 20) 原 耕平，坂本 晃，小森清和，伊藤直美，齋藤 玲，中山一朗，他：細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験成績。Chemotherapy 1992; 40: 1343-64
- 21) 小林宏行，河合 伸，小野寺壮吉，中野 均，辻 忠克，丸山純一，他：細菌性肺炎に対する ceftazidime と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較検討。Chemotherapy 1993; 41: 963-88
- 22) 松本文夫，今井健郎，桜井 磐，齋藤 玲，富沢磨須美，阿部庄作，他：細菌性肺炎に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。日化療会誌 1995; 43: 41-62
- 23) 副島林造，二木芳人，守屋 修，中島正光，菊池健次郎，大崎能伸，他：細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験。日化療会誌 1995; 43: 421-35
- 24) Ishida T: Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. A 3-year prospective study in Japan. *Chest* 1998; 114: 1588-93
- 25) 石田 直：3. 市中肺炎。感染症治療の実際—治療方針の決定，第一選択薬剤，診断・治療の進歩。臨床医 2003; 29: 1258-61
- 26) Miyashita N: Etiology of community-acquired pneu-

- moniae requiring hospitalization in Japan. *Chest* 2000; 119: 1295-6
- 27) 齊藤 厚, 松島敏春, 河野 茂, 他: 市中肺炎の原因菌に関する前向き多施設共同研究。日呼吸会誌 2002; 40 (増): 136
- 28) 石田 直: 呼吸器感染症の起炎病原体。化学療法の領域 2000; 16: 1023-8
- 29) 平湯洋一, 渡辺 彰, 二木芳人, 青木信樹, 河野 茂: 市中呼吸器感染症における非定型病原体の疫学調査。日化療会誌 2006; 54: 25-30
- 30) Yamaguchi H: Post-marketing surveillance of the safety of levofloxacin in Japan. *Chemotherapy* 2007; 53: 85-103
- 31) 山口広貴, 内納和浩, 横山博夫, 松本卓之, 小田切繁樹: 38°C 以上の急性上気道感染症に対する抗菌薬 (レボフロキサシン) の使用実態調査。 *Jpn J Antibiotics* 2003; 56: 719-36
- 32) 内納和浩, 山口広貴, 安藤友三, 横山博夫: Levofloxacin と非ステロイド性消炎鎮痛薬併用時の安全性。日化療会誌 2006; 54: 321-9

## Efficacy of levofloxacin (600 mg per day) for moderately severe community-acquired pneumonia

Masao Kuwabara<sup>1)</sup>, Masao Doi<sup>1)</sup>, Hideyuki Ikematsu<sup>2)</sup> and Niro Okimoto<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Respiratory Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, 1-5-54, Ujinakanda, Minami-ku, Hiroshima, Japan

<sup>2)</sup> Department of Clinical Research, Hara-doi Hospital

<sup>3)</sup> Respiratory Medicine, Kawasaki Hospital

In the present study conducted during actual clinical use, we obtained data on the administration of levofloxacin (LVFX) at the maximum dose approved in Japan, which is 600 mg/day (200 mg tds), to patients with moderately severe community-acquired pneumonia. Both LVFX monotherapy and LVFX combined with initial short-term parenteral therapy (for a maximum of 3 days) with other antibiotics were evaluated for clinical efficacy and safety.

Among the patients included in the evaluation of clinical efficacy, the efficacy rate of LVFX was 90.3% (84/93). LVFX monotherapy was given to 55 patients (59.1%), combined therapy was administered to 28 patients (30.1%), and therapy switching was conducted in 10 patients (10.8%). The efficacy rates of these three regimens were 90.9%, 89.3%, and 90.0%, respectively.

Causative organisms were isolated in 51.6% (33/64) of the patients, with the most common being *Streptococcus pneumoniae* (20.3%), *Haemophilus influenzae* (17.2%), and *Moraxella catarrhalis* (4.7%). The microbiological efficacy rate was 100% (13/13) in the LVFX monotherapy group, 91.7% (11/12) in the combined therapy group, and 100% (1/1) in the therapy switching group. With respect to atypical pathogens, *Legionella pneumophila* was not detected, whereas *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* were detected by antibody assays in 6.8% (3/44) and 16.7% (6/36) of the patients, respectively. The LVFX therapy was classified as "effective" in all 9 patients with *M. pneumoniae* or *C. pneumoniae* infection.

Adverse drug reactions occurred in 10.0% (12/120) of the patients, with 9 showing only mild reactions. Treatment with LVFX could be continued in all of these patients. Three patients had moderate adverse drug reactions that resolved rapidly after completion of LVFX administration. Over half of the patients included in the study were elderly, but no specific safety problems were observed among the elderly subjects during administration of levofloxacin at 600 mg/day in divided doses.

Based on the above results, LVFX monotherapy at 600 mg/day (200 mg tds) and LVFX combined with initial short-term parenteral therapy ( $\leq 3$  days) are considered to be useful regimens for the treatment of moderately severe community-acquired pneumonia. These regimens are expected to allow ambulatory treatment at an early stage and to be more efficient in terms of medical costs.