

【原著・臨床】

人工呼吸器関連肺炎に対する注射用 ciprofloxacin の臨床効果

當山 真人¹⁾・健山 正男²⁾・新里 敬³⁾・原永 修作²⁾・比嘉 太²⁾
伊志嶺朝彦³⁾・普天間光彦⁴⁾・藤田 次郎²⁾・斎藤 厚⁵⁾

¹⁾ 与那原中央病院内科*

²⁾ 琉球大学医学研究科感染病態制御学講座分子病態感染症学分野（第一内科）

³⁾ 中頭病院感染症科，呼吸器内科

⁴⁾ ハートライフ病院呼吸器内科

⁵⁾ 日本赤十字社長崎原爆諫早病院

（平成 20 年 11 月 13 日受付・平成 21 年 3 月 13 日受理）

背景：2000 年 11 月より注射用フルオロキノロン系抗菌薬（ciprofloxacin，以下 CPFX）が本邦でも臨床使用が可能となり，その薬剤特性（呼吸組織への移行性が良好であり，幅広い抗菌活性をもつ）や欧米における使用実績から難治性呼吸器感染症に対する有用性が期待されている。一方，本邦では人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）における注射用フルオロキノロン系抗菌薬の有効に関する十分な検討はなされていない。

目的：VAP に対する注射用 CPFX の臨床的有用性について評価する。

対象と方法：VAP 発症患者に対して注射用 CPFX 300 mg，1 日 2 回点滴静注し，その有効性，安全性，細菌学的効果，治療期間を検討した。

結果：試験期間中に 11 例が登録され，エントリー基準を満たした 11 例を安全性評価対象，9 例を有効性評価対象とした。VAP の初発例では 4 例中 4 例，再燃例では 5 例中 1 例に有効性が認められ，有効率は 55.6%（5/9 例）であった。細菌学的効果は，消失 3 例，減少 3 例，不変 3 例であった。なお，原因菌として 9 例中 8 例で *Pseudomonas aeruginosa* が推定された。注射用 CPFX による治療前に他の抗菌薬の投与を受けていた 6 例中 3 例が有効であった。また，注射用 CPFX との因果関係が否定できない有害事象は軽度の肝機能異常と貧血の悪化の 2 件のみであり，重篤なものは認められなかった。

考察：VAP の治療において注射用 CPFX は高い有効性を示した。特に，初発例では顕著であり，再燃例や他薬剤無効例においても有効例を認めた。この結果から，注射用 CPFX は，VAP のエンピリック治療の薬剤選択で重要な薬剤の一つになると考えられた。

Key words: ventilator-associated pneumonia, ciprofloxacin, nosocomial infection

キノロン系抗菌薬の歴史は 1962 年に導入されたナリジクス酸（NegGram）から始まる。当初はグラム陰性のみ効果を示す薬剤であったが，構造的に修飾を加えていった結果，近年開発されたキノロン系抗菌薬ではグラム陽性菌への抗菌力が増強されている。キノロン系抗菌薬は優れた組織移行と，幅広い抗菌スペクトルが評価されており，緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対して強い抗菌活性を示し，マイコプラズマ，レジオネラ，クラミジアなどの非定型病原体にも抗菌活性を有する。本系薬の経口薬の登場以来，泌尿生殖器感染症をはじめとして，上・下気道感染症，腸管感染症，婦人科感染症，ある種の皮膚・軟部組織感染症などさまざまな疾患に用いられている。注射用 ciprofloxacin（CPFX）は 2000 年に最初のフルオロキノロン系注射剤として認可された薬剤であり，さ

まざまな感染症治療においての有効性が認められている¹⁾。呼吸器感染症に関しては 2002 年の「成人院内肺炎診療ガイドライン初版」では特殊病態下の疾患群のうちの VAP の治療薬の一つとして注射用フルオロキノロン系抗菌薬は推奨されており²⁾，その後 2008 年に改訂された院内肺炎ガイドラインでも B 群（中等症），C 群（重症）の初期抗菌薬の選択薬の一つとして，注射用フルオロキノロン系抗菌薬は推奨されている^{3,4)}。

本臨床研究の開始時に参考とした成人院内肺炎診療ガイドライン（初版）では，VAP に対して empiric therapy をする場合には当初から広域で強力な抗菌薬を十分量使用することが推奨され，注射用フルオロキノロン系抗菌薬は第 3 および第 4 世代セフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬と同様に

*沖縄県島尻郡与那原町字与那原 2905

重要な選択薬の一つとして推奨されていた²⁾。しかしながら、VAP に対する注射用 CPFIX の評価検討の報告が本邦において未だみられなかったことから、本臨床研究では VAP に対する CPFIX の有効性、安全性について検討した。さらに、今回登録したすべての症例に関して 2008 年の院内肺炎ガイドライン (改訂版) と ATS/IDSA ガイドライン⁵⁾ に照らし合わせて検討した。

I. 対象と方法

1. 対象

2003 年 10 月から 2005 年 4 月までに琉球大学医学部附属病院第一内科およびその関連施設において、VAP を発症し同意の得られた患者を対象とした。

診断基準として、人工呼吸器装着後 48 時間以降に新たに出現した胸部陰影を有し、次のいずれか 2 つ以上を満たすものとした。

- ①発熱：37℃ 以上
- ②白血球数：施設上限値を超える場合または患者の平常値より異常変動した場合
- ③膿性の気道分泌物
ただし、次のいずれかの項目に該当した場合には対象から除外した。
 - ①てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある症例
 - ②キノロン系抗菌薬にアレルギーまたは重篤な副作用の既往のある患者
 - ③試験薬による皮内反応が陽性の症例
 - ④妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある婦人
 - ⑤抗菌薬の効果が期待しがたいと判断された症例
 - ⑥その他、試験担当医師が不適当と判断した症例

2. 投与方法および期間

選択基準を満たした症例に注射用 CPFIX の皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認後、CPFIX として 1 回 300 mg を 1 日 2 回 (1 日投与量 600 mg) 点滴静注することとした。なお、高齢者・腎機能低下症例については、その機能低下の程度に応じ減量した投与量を設定した。

投与期間は、原則 3 日間以上 14 日以内とした。ただし、改善傾向が認められないと判定された場合、原因菌が判明した症例において原因菌や感受性結果に基づいて薬剤の変更を行う場合、試験薬によると考えられる副作用のため試験薬の投与が継続できない場合、十分な改善が認められ注射剤による抗菌化学療法が必要ないと判断された場合には、試験担当医の判断にて適切な治療を行うこととした。

3. 併用薬

試験薬の効果が判明するまでの間 (投与開始から 3 日間程度) は、他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド薬、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子、抗炎症剤、解熱

鎮痛薬など臨床効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は可能な限り行わないこととし、やむをえずこれらの薬剤の投与された場合やすでに使用されている場合には、薬剤の種類、用法・用量等について期間中変更しないこととした。

さらに、テオフィリン、アミノフィリンを併用する場合には、その投与量を減量するなど適切な処置を行うこととした。また、ケトプロフェンの併用は禁止とし、他のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド系消炎鎮痛薬の併用も原則避けることとした。

4. 観察および検査

1) 患者背景

試験開始前に被験者の年齢、性別、基礎疾患、合併症、既往歴、入院期間、人工呼吸器装着期間、薬物アレルギー・過敏症、および試験薬投与開始 14 日前までの抗菌化学療法などについて調査した。

2) 臨床症状・所見の観察

試験開始前、試験中、試験終了時に下記の臨床症状・所見について観察を実施した。

①臨床所見 (体温、血圧、脈拍、呼吸数、喀痰量、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水)

②胸部 X 線検査 (日本化学療法学会の胸部 X 線所見の点数化を用いて評価)⁶⁾

③臨床検査 (血液、血液生化学、尿、動脈血液ガス)

3) 細菌学的検査

試験開始前、試験中、試験終了時に可能な限り細菌学的検査のための検体を採取し、細菌の分離同定、菌数測定を実施した。原因菌が分離同定された場合は薬剤感受性検査を行った。また、試験開始前にレジオネラ抗体価検査を実施した。

5. 有効性および安全性の評価方法

1) 臨床効果

臨床効果は、試験中、試験終了時に、下記の 5 項目について試験開始前と比較し、試験担当医および評価委員会にて総合的に判断し「有効」、「無効」または、「判定不能」の 3 段階に分類した。「有効」は下記の 5 項目のうち 3 項目以上を満たす場合とした。ただし、基礎疾患のために臨床検査の完全な正常化、または有効参考基準に達することが不可能と考えられる場合には、肺炎発症前値に復したことをもって正常化、すなわち有効基準に達したものと判断した。基準を満たさない場合あるいは治療中に原因菌の同定により他の抗菌薬に変更もしくは併用が必要であった場合は「無効」とした。また、各項目の判定が不能な場合は「判定不能」とした。

①体温：37℃ 未満に低下

②白血球数：極期よりの減少または改善

③CRP：前値の 70% 以下に低下

④胸部 X 線点数：前値の 30% 以下に低下

⑤低酸素血症の改善

Table 1. Patient profile and clinical characteristics

No.	Age/ Gender	Underlying disease /Complication	Primary VAP	MV period at start of test	Duration of hospitaliza- tion at start of test	Prior use of antibiotics (within 14 days)
1	68/F	Emphysema	Yes	< 5 days	43 months	(-)
2	63/M	Residual hemorrhage, Hypertension, Angina pectoris, Ventricular arrhythmia, Insomnia, Prostate enlargement, Hypoferric anemia	Yes	5 months	31 months	(-)
3	80/M	Emphysema, Old pulmonary tuberculosis	Exacerbation	8 months	8 months	Cefepime
4	74/M	Phthisis, COPD, Auricular fibrillation	Exacerbation	12 months	12 months	Imipenem / Cilastatin
5	72/M	Emphysema	Exacerbation	36 days	37 days	Cefazolin
6	81/M	Emphysema, Rheumatoid arthritis	Exacerbation	11 months	11 months	Piperacillin + Gentamicin Meropenem + Gentamicin
7	79/F	COPD, Myocardial infarction, Residual infarction, Pemphigoid	Exacerbation	7 days	11 days	Ceftriaxone
8	67/F	Diffuse panbronchiolitis, Chronic respiratory failure	Yes	> 12 months	5 days	Ceftazidime
9	73/F	Bronchiectasis, Type II respiratory failure	Yes	9 months	60 months	Piperacillin + Gentamicin

Table 2. Clinical and bacteriological efficacy

No.	Daily dosage	Administration period	Concomitant antiinfective drug	Clinical efficacy	Causative pathogens** (#)	Bacteriological efficacy	Side effects
1	300 mg×2	7	(-)	Effective	<i>P. aeruginosa</i> (2 +)	Eliminated	(-)
2	300 mg×2	15	(-)	Effective	<i>P. aeruginosa</i> (2 +) <i>S. agalactiae</i> (2 +)	Eliminated	(-)
3	300 mg×2	6	(-)	Poor	<i>P. aeruginosa</i> (1 +)	Persisted	(-)
4	300 mg×2	13	(-)	Effective	<i>P. aeruginosa</i> (3 +)	Decreased	(-)
5	300 mg×2	15	(-)	Poor	<i>P. aeruginosa</i> (2 +)	Decreased	GOT ↑ GPT ↑
6	300 mg×2	21	Tobramycin (inhalation)	Poor	<i>P. aeruginosa</i> (2 +)	Decreased	(-)
7	300 mg×2	13	(-)	Poor	<i>P. aeruginosa</i> (2 +)	Persisted	Progression of anemia
8	300 mg×2	8	(-)	Effective	<i>S. marcescens</i> (2 +)	Eliminated	(-)
9	300 mg×1* 300 mg×2	22	(-)	Effective	<i>P. aeruginosa</i> (2 +)	Persisted	(-)

*: Days 1 - 12, **: *P. aeruginosa*; *Pseudomonas aeruginosa*, *S. agalactiae*; *Streptococcus agalactiae*, *S. marcescens*; *Serratia marcescens*, #: Pathogen volume

2) 細菌学的効果

試験終了時における原因菌の消長を観察し、「菌消失(推定消失)」、「減少(一部消失)」「不変」「判定不能」で判定した。また、投与後出現菌が認められた場合には、「菌交代現象(出現菌による炎症所見を伴わない場合)」、「菌交代症(出現菌による炎症所見を伴う場合)」のいずれかに判別した。

3) 安全性

安全性の評価は、随伴症状または臨床的に有意と判断される臨床検査値の異常変動が認められた場合、患者状態、既往歴、併用薬、投薬と発症の時間関係などを勘定して、試験薬剤との因果関係を判定した。

II. 結 果

1. 症例構成および背景因子

今回の試験期間中に 11 症例がエントリーされ、全例を安全性評価対象として、判定不能であった 1 例、対象疾患違反 1 例を除く、9 例を有効性および細菌学的効果の評価対象とした。これら 9 例の症例構成を Table 1 に示す。8 例には呼吸器系の基礎疾患(肺気腫 4 例, COPD 2 例, 気管支拡張症 1 例, び慢性汎細気管支炎 1 例)が認

められた。また、人工呼吸器装着後の 4 日以内の肺炎を認めた早期 VAP 症例が 1 例, 5 日以降に肺炎を認めた晚期 VAP が 8 例であった。また、5 例はいったん VAP 改善後に再燃を呈した症例であり、7 例は 14 日以内の抗菌薬の前投与歴があった。そのうち 2 例は、ceftazidime (4 g/day) の 5 日間投与、piperacillin (8 g/day) と gentamicin (120 mg/day) の 5 日間併用治療で効果が不十分であったため注射用 CPFX へ切り換えが行われた。

2. 臨床効果 (Table 2)

臨床効果の評価対象となった 9 症例のうち 5 例 (55.6%) で有効性が認められた。それらのうち 4 例は VAP 初発例で、再燃例での有効性は 1 例であった。注射用 CPFX の投与前 14 日以内に他の抗菌薬の投与を受けていた 7 例中 3 例でも有効性が認められた。また、有効例の PaO₂/FiO₂ 値の平均は、投与前の 133 ± 48 から 267 ± 128 と改善が認められ、一方、無効例の PaO₂/FiO₂ 値は投与前 231.9 ± 110 から 240.2 ± 36.6 と改善がみられていなかった。なお、注射用 CPFX の平均投与期間は 13.3 ± 5.7 日 (範囲: 6 ~ 22 日) であった。

3. 細菌学的効果 (Table 2)

細菌学的効果の評価対象となった9例の全症例で *Pseudomonas aeruginosa* が分離され、8例では原因菌と推定された。そのうち3例で菌の消失が認められ、細菌学的効果は33.3%であった。また、3例では菌の減少を認めたが、3例は不変であった。また、試験開始前のレジオネラ抗体価検査は7例で実施され、すべて陰性であった。

4. 安全性

安全評価対象となった11症例中3例に有害事象が発現した。注射用 CPF_X 投与との因果関係が否定できない有害事象として肝機能異常 (AST/ALTの上昇) が1例、貧血の悪化が1例でみられたものの、いずれも軽度で試験期間内に正常化または回復した。一方、注射用 CPF_X 投与との因果関係が否定され、副作用とは判断されなかった1例の重篤な有害事象が発現し、試験薬投与中に合併症 (低アルブミン血症および貧血の悪化) の進行により死亡した。

III. 考 察

院内肺炎は重篤な基礎疾患をもたない入院患者の0.6~1.1%、集中治療室 (Intensive care units : ICU) 入院患者の10~25%、で発症がみられ、院内感染症のなかでは尿路感染について2番目に多い疾患である一方、致死率が24~50%と高いことが特徴とされる疾患とされる^{7,8)}。この院内肺炎に含まれている VAP は人工呼吸器を装着後48時間以降に発症がみられた肺炎と定義されており、挿管患者の最大47%にまで発症が認められる⁹⁾。また、ICU患者ではICUの属性によって発症頻度も異なり、人工呼吸器装着後1,000日ごとの発症は心臓外科ICUでは34.5、心疾患ICUでは45.3¹⁰⁾、熱傷ICUでは26¹¹⁾とされており、また、人工呼吸器装着期間と一致して発症頻度も高くなる¹²⁾。一方、耐性菌が原因菌となる頻度も人工呼吸器装着期間や不適切な抗菌薬の前投与の有無に関連しており、それが致死率にも関連している¹³⁾。

VAPの診断法としては bronchoalveolar lavage (BAL) 法¹⁴⁾や protected specimen brush (PSB) 法¹⁵⁾を用いた定量培養法が推奨されているが、これらは特異度が高く診断に有効ではあるが感度にばらつきがあり、発症時期との関連や判定菌量の設定などの問題から実際的ではないため、その結果までの間に VAP 治療が遅れて結果的に重篤化してしまう可能性があり、このような問題からも現在も VAP の診断に関してのゴールドスタンダードは確立されていない¹⁶⁾。そのため、多くの VAP 症例では原因菌の検索をする一方、原因菌が判定される前に empiric therapy を開始することになる。

院内肺炎に関しては2002年に呼吸器学会より「成人院内肺炎診療ガイドライン」が策定され、その際には VAP は特殊病態下 (IV群) として扱われ、empiric therapy をする場合に当初から広域で強力な抗菌薬を十分量使用することが推奨され、選択薬として早期 VAP (人工呼

吸器装着後4日以内の発症) では耐性菌の可能性が低い¹⁷⁾ため、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合セフェム系抗菌薬、または第2, 3世代セフェム系抗菌薬とキノロン系抗菌薬が選択され、晩期 VAP (人工呼吸器装着後5日以降の発症) では耐性菌を考慮して抗緑膿菌作用を有するセフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬、またはキノロン系抗菌薬とともにアミノ配糖体系抗菌薬またはミノサイクリンの選択が推奨されていた²⁾。しかしながら、2008年6月に改訂された院内肺炎ガイドラインでは VAP は独立した病態としては扱われてはおらず、VAP でも軽症群 (A群) と判断されれば抗菌薬の選択から注射用 CPF_X は除外されてしまう^{3,4)}。今回の登録症例を院内肺炎ガイドラインの重症度分類に当てはめると、症例3, 4, 5 (中等症) を除いた6症例が A 群 (軽症) となる。A 群において耐性菌を疑う場合のみ B 群から抗菌薬を選択することになるが、重症度が同じ患者においても VAP 群と non VAP 群では死亡率が明らかに異なり、VAP 発症群で予後は不良とされている^{3,4)}。改訂されたガイドラインでも示されているように VAP の起炎菌は *P. aeruginosa* を含めた多剤耐性のグラム陰性桿菌が多く、今回登録した症例で A 群に含まれる6症例においても分離菌のほとんどが *P. aeruginosa* (5例) であった。*P. aeruginosa* を起炎菌とした VAP 症例の致死率は高く¹⁷⁾、より早期から有効な抗菌薬を選択する empiric therapy が患者の予後に重要であるとされている¹⁸⁾。以上のことから軽症 (A群) の VAP で単剤の抗菌薬を empiric に用いる場合には、注射用 CPF_X を選択したほうが有用であろうと考える。今回の結果でも A 群に分類された6症例中4症例では単剤での治療効果を確認することができた。この4症例の内訳では、症例1, 2は前投薬がなかったことが治療効果につながっていると考える。症例8は入院5日以内の早期 VAP であり、症例9は基礎疾患に気管支拡張症があるため分離されている *P. aeruginosa* は定着している可能性があり、比較的全身状態が良好であったことが CPF_X の治療効果につながったと考えられた。A 群に分類され治療効果が無効であった症例6, 7はともに VAP 再燃例であり、症例6は前投薬で piperacillin と gentamicin 併用や meropenem (MEPM) と GM 併用、tobramycin の吸入などがなされていたために *P. aeruginosa* の薬剤耐性化が進んだこと、症例7は脳梗塞後遺症による喀痰の排出難から気道感染を繰り返し起こしていることが CPF_X の治療が無効となった理由ではないかと推察される。B 群に分類された症例3, 4, 5に関してはすべて VAP の再燃例であり、症例4は imipenem/cilastatin (IPM/CS) 投与終了5日後の再燃であったが、*P. aeruginosa* 分離株が CPF_X に感性を示していたことが有効になったと考える。また、無効例の症例3では CPF_X 耐性から効果を認めず、症例5では菌量の減少にもかかわらず、全身状態の悪さと VAP 再燃に伴う分離菌の薬

剤耐性化から無効となっている。これらのことから B 群の治療においては CPFIX 単独治療での有効性は厳しく、やはり併用療法が重要となると推察された。

2005 年に策定された ATS/IDSA の院内肺炎ガイドライン⁵⁾においても入院 5 日目以降に発症した場合や、90 日以内の抗菌薬の前治療歴がある場合は *P. aeruginosa*, アシネトバクター, MRSA の可能性が考慮されており、広域スペクトルの empiric therapy として、注射用 CPFIX のような抗緑膿菌効果を有するキノロン系抗菌薬またはアミノグリコシド系抗菌薬と β -ラクタム系抗菌薬などの併用を推奨している。また、MRSA が疑われる場合にはバンコマイシンまたはリネゾリドを推奨している¹⁹⁾。今回の 9 症例の内訳では、早期 VAP (症例 1) の症例は入院期間が長く (43 カ月) 基礎疾患に呼吸器疾患があること、その他の 8 例は晩期 VAP であることから、検討したすべての症例が ATS/IDSA ガイドラインにおける多剤耐性菌感染のリスクファクターを有していることになるため、治療としては上述のような広域スペクトラムの empiric therapy が選択され、その後の培養の結果から De-escalation によって狭域スペクトルの治療に移るとされている。このガイドラインに従うと呼吸器学会による院内肺炎ガイドラインで軽症群 (A 群) に入る症例もすべて併用療法からの治療となる。しかし、個々の患者の状況によっては単独療法が可能な場合もあると思われる。また、De-escalation 療法の必須条件となる初期の検査において、先述のように VAP の起炎菌を分離するための検査方法として気管支鏡検査を用いた PSB 法、BAL 法などが必要となり、すべての施設で可能な検査とはいえず、問題があると考えられる。

呼吸器感染由来 *P. aeruginosa* に対する注射用 CPFIX の抗菌力については、MIC₉₀ が 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、感受性が 85.1% と高い抗菌力を維持している²⁰⁾。また、院内肺炎に関して IPM/CS と注射用 CPFIX による randomized controlled trial が検討され、注射用 CPFIX の臨床的有效率が 69% と IPM/CS の 56% と比較して同等以上の有効性が報告されている²¹⁾。このように、治療薬として注射用 CPFIX の重要性は高いことから、今回同薬の日本の標準治療量における VAP 治療の有効性を検討した。その結果、注射用 CPFIX の VAP に対する有効性は 55.6% (5/9 例) で認められ、前述の院内肺炎での治療での有効性、および VAP の初期治療に MEPM が使用された症例での有効性 (38.1%, 16/42 例)²²⁾ と同等以上であった。近年、ICU を中心として問題となっているセフェム系抗菌薬を分解する extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) 産生菌²³⁾ やカルバペネム系抗菌薬を分解する metallo- β -lactamase 産生菌²⁴⁾ が増加傾向にあることを考慮しても注射用キノロン系抗菌薬の重要性は高いと考えられた。

現行の院内肺炎ガイドラインでは、耐性菌が問題となる VAP 症例でも軽症群 (A 群) に分類される可能性と、

2002 年のガイドラインでは重症と判定されていた症例が軽症群に含まれ、重症度を過少評価してしまう可能性が指摘されており^{3,4)}、VAP のような予後不良な病態では、軽症群でも注射用 CPFIX の有効性は高いことから選択薬の一つとして有用と考える。また、VAP の場合は中等症以上の群においても VAP の再燃かどうか、早期 VAP かどうか、生命予後因子を用いた全身状態の評価などを行い、併用療法を中心とした治療が必要であると考えられる。この場合、抗菌薬の選択においては前投与された薬剤との交差耐性はもとより、偏りのない抗菌薬使用による耐性菌の抑制も考慮されるべきである²⁵⁾。今後は、中等症以上の VAP 症例における注射用 CPFIX を中心とした併用療法についても検討していきたい。

致死率が高く、難治性呼吸器感染症の一つである VAP に対する CPFIX の有用性について臨床的検討を行い、55.6% と高い有用性を確認することができた。欧米での成績と併せて CPFIX は VAP に対しての有効な抗菌薬の一つとして重要であると考えられた。

謝 辞

症例の登録をいただきました以下の先生方に深謝いたします。

国立病院機構沖縄病院呼吸器科 仲本敦先生、琉球大学医学研究科感染症制御学講座分子病態感染症学分野久手堅憲史先生、大浜第一病院呼吸器科 上原久幸先生、中頭病院感染症科 下地勉先生、浦添総合病院呼吸器内科 (現 おもろまちメディカルセンター) 兼島洋先生

文 献

- 1) 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
- 2) 日本呼吸器学会院内肺炎診療ガイドライン作成委員会: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方, 日本呼吸器学会, 東京, 2002
- 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: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2008
- 4) Seki M, Watanabe A, Mikasa K, Kadota J, Kohno S: Revision of the severity rating and classification of hospital-acquired pneumonia in the Japanese Respiratory Society guidelines. *Respirology* 2008; 13: 880-5
- 5) American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- 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系委員会報告: 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) Craven D E, Steger K A: Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108: S1-16

- 8) Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. *MMWR* 1997; 46: 1-79
- 9) Kanafani Z A, Kara L, Hayek S, Kanj S S: Ventilator-associated pneumonia at a tertiary-care center in a developing country: incidence, microbiology, and susceptibility patterns of isolated microorganisms. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 864-9
- 10) Rosenthal V D, Guzman S, Crnich C: Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of Argentina. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 251-5
- 11) Santucci S G, Gobara S, Santos C R, Fontana C, Levin A S: Infections in a burn intensive care unit: experience of seven years. *J Hosp Infect* 2003; 53: 6-13
- 12) Fagon J Y, Chastre J, Hance A J, Montravers P, Novara A, Gibert C: Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-8
- 13) Trouillet J L, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou M L, Combaux D, Dombret M C, et al: Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-9
- 14) Sirvent J M, Vidaur L, Gonzalez S, Castro P, de Batlle J, Castro A, et al: Microscopic examination of intracellular organisms in protected bronchoalveolar mini-lavage fluid for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123: 518-23
- 15) Marquette C H, Georges H, Wallet F, Ramon P, Saulnier F, Neviere R, et al: Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 138-44
- 16) Aucar J A, Bongera M, Phillips J O, Kamath R, Metzler M H: Quantitative tracheal lavage versus bronchoscopic protected specimen brush for the diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am J Surg* 2003; 186: 591-6
- 17) Crouch Brewer S, Wunderink R G, Jones C B, Leeper K V Jr: Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 1996; 109: 1019-29
- 18) Micek S T, Lloyd A E, Ritchie D J, Reichley R M, Fraser V J, Kollef M H: *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1306-11
- 19) Koenig S M, Truitt J D: Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 637-57
- 20) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ: 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 Antibiot* 2006; 59: 428-51
- 21) 河野 茂, 柳原克紀, 朝野和典, 鈴嶋慎吾, 出村芳樹, 石橋武志, 他: ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼吸器感染症に対する注射用 ciprofloxacin とカルバペネム系薬の臨床成績の比較. *日化療会誌* 2004; 52: 309-17
- 22) 河野 茂, 渡辺 彰, 松島敏春, 院内肺炎研究会: 全国多施設での院内肺炎の実態と初期治療における Meropenem の位置づけ. *日化療会誌* 2006; 54: 453-64
- 23) Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al: Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 323-9
- 24) Aoki S, Hirakata Y, Kondoh A, Gotoh N, Yanagihara K, Miyazaki Y, et al: Virulence of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1876-8
- 25) 大毛宏喜, 上田健悟, 木村佳代, 横崎典哉, 川野知子, 長岡里枝, 他: 緑膿菌耐性率を指標としたカルバペネム系薬の適正使用について. *日外感染症会誌* 2008; 5: 637-41

Clinical efficacy of injectable ciprofloxacin in ventilator-associated pneumonia

Masato Touyama¹⁾, Masao Tateyama²⁾, Takashi Shinzato³⁾,
Shyusaku Haranaga²⁾, Futoshi Higa²⁾, Tomohiko Ishimine³⁾,
Mitsuhiko Futenma⁴⁾, Jiro Fujita²⁾ and Atsushi Saito⁵⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Yonabaru Chuo Hospital, 2905 Yonabaru, Okinawa, Japan

²⁾ Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of The Ryukyus

³⁾ Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Nakagami General Hospital

⁴⁾ Department of Respiratory Medicine, Heart Life Hospital

⁵⁾ Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

Background: The injectable fluoroquinolone ciprofloxacin(CPF_X) was approved in November 2000 in Japan. In refractory pulmonary infection, in particular, injectable CPF_X is expected to be useful based on its excellent penetration of respiratory tissue and stronger antimicrobial activity and clinical experience in other countries. No clinical evaluation of injectable CPF_X in ventilator-associated pneumonia(VAP) has been done in Japan.

Objective: We clarified the clinical utility of injectable CPF_X in empiric therapy for VAP.

Patients and methods: Patients with VAP were administered injectable CPF_X (300 mg bid), and clinical efficacy, safety, bacteriological effectiveness, and duration of treatment were investigated.

Results: All 11 patients enrolled complied with the protocol and were evaluated for safety, and 9 for clinical efficacy. Clinical efficacy was 55.6% (5/9 patients). Injectable CPF_X was effective in 4 of 4 primary VAP patients, and 1 of 5 patients with VAP exacerbation. On examination of the bacteriological effectiveness of injectable CPF_X, 3 cases of elimination, 3 of decrease, and 3 of persistent. *Pseudomonas aeruginosa* was estimated as a causative pathogen in 8 of 9 patients. Of six patients who received other antimicrobial agents prior to initiation of treatment with injectable CPF_X, three exhibited a response to those agents. No serious adverse event occurred for which a causal relationship to injectable CPF_X could not be ruled out, although minor hepatic dysfunction and aggravation of anemia were seen.

Discussion: Injectable CPF_X exhibited strong efficacy in VAP treatment, especially in primary VAP patients. Efficacy was also observed in exacerbation and patients for whom prior antibiotic treatment was ineffective. These results suggest that injectable CPF_X is an important and useful drug in empiric VAP therapy.