

びまん性汎細気管支炎における気道・中間領域感染症の ofloxacin 長期療法

中森祥隆・吉村邦彦・中谷龍王
 蝶名林直彦・中田紘一郎・谷本普一

虎の門病院呼吸器科

杉 裕 子

虎の門病院細菌検査室

(昭和 59 年 7 月 6 日受付)

新しいオキサジン系の合成抗菌剤 ofloxacin を、緑膿菌感染 15 例を含むびまん性汎細気管支炎の気道・中間領域感染症 23 例に 1 回 200~300 mg, 1 日 2~3 回, 平均 133 日, 平均 75.6 g 経口投与し, その臨床効果および副作用を検討した。

全例の有効率は 57%, 緑膿菌感染例では 60% であった。

細菌学的効果は, インフルエンザ桿菌 3 例, 肺炎球菌は除菌され, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 3 例は不変であった。緑膿菌 16 例 (1 例は, 複数菌感染例) では, 3 例除菌, 減少 2 例, 不変 11 例であり除菌率 19% であった。

4 週間以上の長期投与でも重篤な副作用を認めず, 本剤は経口剤であり, 緑膿菌感染びまん性汎細気管支炎における長期治療上有用であると考えられた。

びまん性汎細気管支炎 (以下 DPB) は, 呼吸細気管支を病変の主座とする慢性炎症で, 呼吸細気管支の狭窄や閉塞が生じ, 病変の進行により高位の非呼吸細気管支, 小気管支に拡張をきたし粘液の貯留から細菌感染を生じやすい^{1,2)}。さらに, 経過中しばしば生ずる感染による急性増悪は, 病変の進行を増強するのでその感染対策は極めて重要である。DPB における気道・中間領域感染の主要起炎菌は, インフルエンザ桿菌, 肺炎球菌, 緑膿菌であるが, 通常病変の進行とともにインフルエンザ桿菌, 肺炎球菌から緑膿菌への菌交代がおこり, 緑膿菌感染は, DPB 病変の進行も加わり, 一般的に抗生物質治療に抵抗性であり, いったん感染が生じると難治性となる。

新しいオキサジン系抗菌剤である ofloxacin は緑膿菌, インフルエンザ桿菌を含め内服薬として強い抗菌力をもつ³⁾が, これを 4 週間以上長期間投与し, DPB の緑膿菌感染を中心にその有用性について検討した。

I. 対象と方法

対象患者は, DPB 気道・中間領域感染症の男 11 名, 女 12 名, 計 23 名, 平均年齢 58 歳である。投与方法は, ofloxacin を 1 回 200~300 mg (200 mg : 22 名, 300 mg : 1 名) を 1 日 2~3 回投与した。投与期間は, 28~373 日間, 平均 133 日であり, 総投与量は 11.2~223.8

g, 平均 75.6 g であった。

痰の細菌学的検査に用いた培地は, 血液寒天, チョーレート寒天, ドリカルスキー改良培地であり, 今回は好気性菌を対象とし, 嫌気性菌および真菌の検出は行っていない。起炎菌の判定に関しては, 痰の細菌学的検査で複数回 2+ 以上を示したものを, または経気管吸引 (TTA) 検出菌を感染起炎菌と推定した。なお, 私共の痰細菌学的検査では, 分離培地に検体の粘性膿性部分を白金耳塗布し, 平板上, ほぼ全域に集落を認めたものを 3+, 平板上 2/3 であれば 2+, 平板上 1/3 ならし, 集落を認めても 1/3 に満たないものは, a few と判定している。

効果判定は, 1 日痰量, 菌量, 臨床所見 (息切れなどの自覚症状, 血沈, CRP, 白血球数) の項目で判定した。著効は, 痰量 2/3 以上減少・菌消失・臨床所見改善, 有効は, 痰量 1/3 以上減少・菌量減少・臨床所見改善または痰量 2/3 以上減少・臨床所見改善, やや有効は, 痰量 1/3 以下減少・菌量不変・臨床所見改善, 無効は, 痰量不変・菌量不変・臨床所見不変である。効果判定は, ofloxacin 投与 2 週間後に行なった。また, 細菌学的効果は, 1 か月後と 4 か月後にも検討した。

副作用に関しては, 発熱, 発疹, 消化器症状などの臨床症状, 血液像, 血小板数, 肝・腎機能などを ofloxacin の投与前後で調べた。

II. 成 績

1. ofloxacin 投与前後の痰量の变化

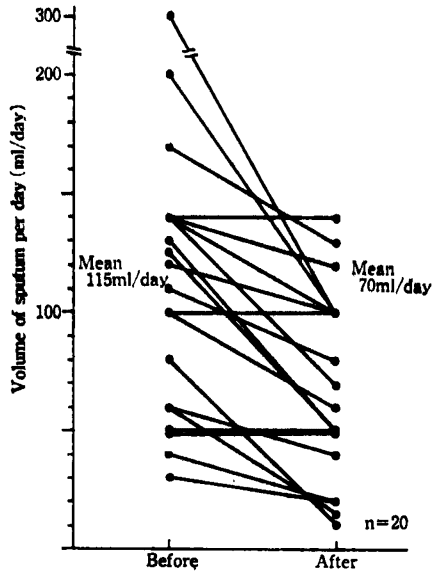
Fig.1 は、ofloxacin 投与前の1日平均痰量と投与2週間後の平均1日痰量を示したものである。投与前、平均115ml/日、投与後70ml/日と40%の平均1日痰量の減少をみた。

2. 痰中検出菌別臨床効果

Table 1 は、上記の判定基準により、痰中検出菌別に ofloxacin の臨床効果を投与2週間後に判定したものである。同様の効果判定を投与4週間後に行なっているが結果は同じであった。

検出菌別では、23例中、緑膿菌が15例と2/3を占めた。緑膿菌15例中、著効1例、有効8例、やや有効2例、無効4例で有効率60%であった。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌3例は、やや有効2例、無効1例であった。インフルエンザ桿菌、肺炎球菌、緑膿菌とインフルエンザ桿菌の複数菌感染は、すべて有効以上であった。全体では、23例中13例が有効以上であり、有効率57%であった。MICを測定できた緑膿菌症例6例8株についてみると、MIC(10^8 cells/ml)の分布は、0.05 μ g/ml, 0.19 μ g/ml, 0.39 μ g/ml 各1株, 1.56 μ g/ml, 3.13 μ g/ml 各2株, 12.5 μ g/ml 1株であった。これらの臨床効果は有効4例、無効2例であり、無効症例のMICは、12.5・3.13 μ g/ml, 0.39 μ g/ml の2例であった。

Fig.1 Volume of sputum per day before and after treatment of OFLX



μ g/ml 各2株, 12.5 μ g/ml 1株であった。これらの臨床効果は有効4例、無効2例であり、無効症例のMICは、12.5・3.13 μ g/ml, 0.39 μ g/ml の2例であった。

Table 1 Clinical effects of OFLX

Isolated organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>P. aeruginosa</i>	15	1	8	2	4
glucose nonfermentative GNR	3			2	1
<i>H. influenzae</i>	2	1	1		
<i>S. pneumoniae</i>	1		1		
<i>P. aeruginosa</i> + <i>H. influenzae</i>	1		1		
Unknown	1				1
Total	23	13(57%)		4	6

Table 2 Bacteriological effects of OFLX

Isolated organisms	No. of cases	After 1 month				After 4 months			
		Eradicated		Decreased	Persisted	Eradicated		Decreased	Persisted
		Eradicated	Replaced			Eradicated	Replaced		
<i>P. aeruginosa</i>	16*	3	0	2	11	2	0	2	12
<i>H. influenzae</i>	3*	3	0	0	0	3	0	0	0
gnf-GNR	3	0	0	0	3	0	0	0	3
<i>S. pneumoniae</i>	1	1	0	0	0	0	1**	0	0
Total	23	9 (39%)			14	8 (35%)			15

* Including one case of mixed infection

** Replaced with *P. aeruginosa*

Table 3-2 Laboratory findings(Continued)

No.	Case	Before or after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. (10 ⁹ /mm ³)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-Pase (KAU)	T-BIL (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	Cl ⁻ (mEq/L)			
13	Y.T. 59 M	Before	493	14.5	45.7	9,400	0	1	73	21	5	27.6	14	9	7.8	0.5	15	1.0						
		After	492	14.8	45.0	5,500	1	0	52	42	5	24.9	14	6	6.9	0.4	15	0.9						
14	K.W. 49 F	Before	445	11.6	35.7	6,900	0	0	66	32	2	30.6	14	5	5.3	0.3	7	0.9						
		After	432	11.3	35.3	6,600	0	0	64	35	1	26.1	15	5	4.6	0.4	7	0.8	139	3.7	104			
15	M.K. 50 F	Before	466	14.1	42.3	10,700	5	0	86	7	2	35.8	18	15	6.0	0.2	9	0.7	141	4.4	99			
		After	469	14.1	42.2	11,200	2	0	81	14	3	29.6	15	11	7.0	0.3	10	0.8	139	4.1	96			
16	K.H. 48 M	Before																						
		After	453	14.7	44.8	7,900	2	1	85	11	1	49.2	20	16	5.2	0.3	10	1.0	144	4.4	102			
17	A.O. 54 F	Before	416	13.1	40.3	9,100	0	0	78	17	5	28.3												
		After	463	14.3	44.4	10,500	0	1	79	12	8	30.1	11	6	6.2	0.3	12	0.6	142	4.2	98			
18	S.W. 60 M	Before	524	15.7	47.1	11,600	2	1	42	44	11	30.8	15	9	7.4	0.4	19	1.1						
		After	555	16.4	49.3	10,700	2	1	55	37	5	25.8	23	20	9.2	0.4	15	1.1						
19	H.A. 72 M	Before																						
		After	430	12.6	38.8	11,400	0	0	82	15	3	23.7	10	5	8.3	0.5	27	1.1	138	4.1	98			
20	N.U. 28 M	Before	436	12.9	39.9	13,000	0	0	93	5	2		12	14	6.3	0.4	35	0.9	142	4.8	104			
		After	499	14.3	43.5	8,100	2	0	59	36	3	34.3	15	12	6.6	0.5	15	0.7	140	4.4	100			
21	N.N. 58 M	Before	507	15.1	46.2	5,400	0	0	53	42	1	23.8	19	19	6.3	1.8	11	1.3	146	4.2	106			
		After	493	15.1	45.5	5,600	1	0	58	31	10	17.3	19	19	5.5	1.0	13	1.2	144	3.7	108			
22	K.O. 51 F	Before	490	13.5	45.0	13,500	0	0	92	4	4		13				14	0.8	141	3.9	97			
		After	449	13.7	41.5	7,000	2	0	78	19	1	31.6	15	10	4.9	0.5	13	0.9	144	3.9	100			
23	F.K. 69 F	Before	495	15.1	46.3	7,700	0	0	74	18	8	26.9	14	6	6.6		14	0.9	140	4.2	100			
		After	468	14.1	44.1	6,900	2	0	56	39	3	27.2	16	6	5.8		18	0.9						

* Normal range : 30~300U.

3. 細菌学的効果

Table 2は、ofloxacin 投与後1か月と4か月後とで細菌学的効果を見たものである。緑膿菌 16 例は、1か月後、消失3例、減少2例、不変11例であり、4か月後、消失の1例が投与前の状態にもどり、その他では1か月後の結果がほぼそのまま持続し、消失2例、減少2例、不変12例であった。インフルエンザ桿菌3例全例消失、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌(いずれも1~10か月前までは緑膿菌と同定されていたが、経過とともに同定不能となった。)は3例全例不変、肺炎球菌1例は、1か月後消失、4か月後には、緑膿菌に菌交代した。痰中細菌の全体の減少率は、1か月後23例中9例39%、4か月後8例35%であった。

4. 副作用

投与5日目に下痢を1例認めたが継続投与で軽快した。投与28日目に食欲不振1例を認め投与中止で軽快した。25日目に食欲低下1例、30日目に腹痛1例を認めたが継続投与で軽快した。

生化学検査、血算、尿所見には、全例に異常を認めなかった (Table 3)。

5. 症例呈示

M. I., 54 歳, 女, びまん性汎細気管支炎。

主訴: 痰量増加, 呼吸困難。

既往歴: 30 歳, 慢性副鼻腔炎手術。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和 54 年 1 月より咳・痰出現, 昭和 55 年 7 月, 痰中よりインフルエンザ桿菌検出, 昭和 56 年 3

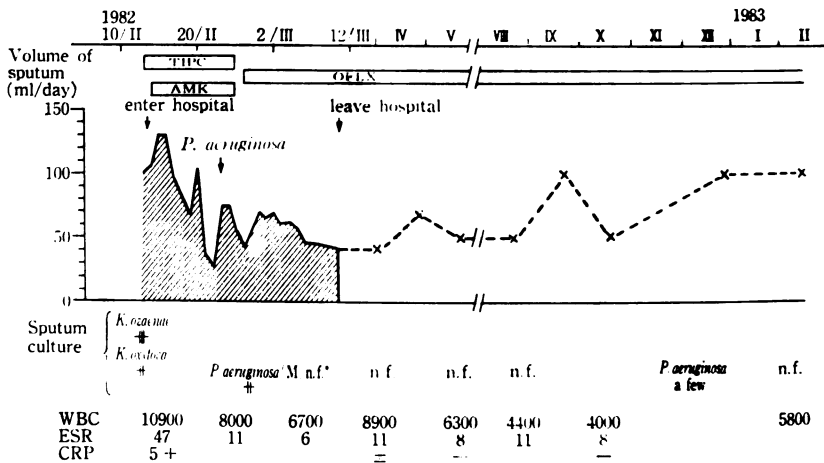
月, 痰膿粘性化, 痰量増加, 呼吸困難で第1回入院となる。痰中より緑膿菌を認め, TIPC, AMK 投与にて症状軽快し退院した。同年 9 月, 痰量 200 ml/日となり, 呼吸困難出現のため入院 (第2回) した。緑膿菌, 肺炎球菌の複数菌感染による急性増悪であり TIPC, AMK で軽快退院した。同年末より再度痰量増加, 膿粘性化し, 呼吸困難出現したため昭和 57 年 2 月 12 日入院 (第3回) した。

Fig. 2 は, 経過表である。入院時, 緑膿菌感染を疑い TIPC, AMK を投与した。痰量 130 ml/日 から 30 ml/日に一時減少したが, 2 月 22 日より 70 ml/日に増加, 性状も膿粘性化してきた。痰中検出菌は入院時肺炎桿菌であったが, 2 月 23 日の検出菌は, 緑膿菌であり, 緑膿菌菌交代と判断した。ofloxacin を1回 200 mg, 1日3回投与開始した。痰量は 40 ml/日に減少し, 痰性状も正常化した。痰中検出菌は常在菌のみとなり退院となり, 以後も ofloxacin は継続投与した。Fig. 3 は, 緑膿菌菌交代時の胸部 X 線像である。両側中下肺野に辺縁のぼけた淡い小粒状影を認めた。その後 13 か月間, 痰からは常在菌のみしか検出されず, 急性増悪をきたしていない。

III. 考 察

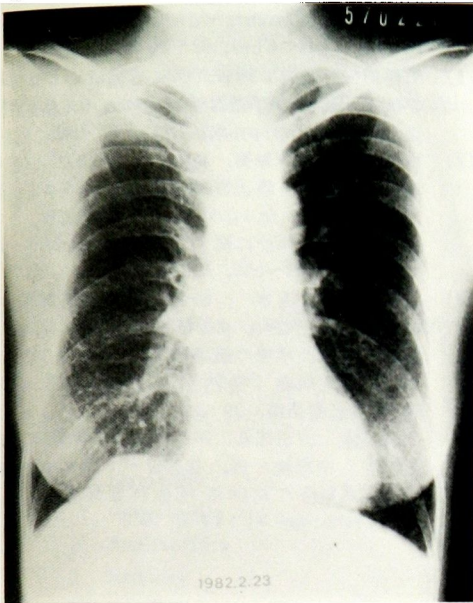
DPB においては, その病勢の進行および予後の面で気道・中間領域感染が重大な意義をもつ。DPB における気道・中間領域感染の主要起炎菌は, 緑膿菌, インフルエンザ桿菌, 肺炎球菌であり, また, これらの複数菌

Fig. 2 Clinical effect after administration of OFLX to the case with respiratory tract infection due to *P. aeruginosa* (M. I., 54 y. o., F., D. P. B.)



*n. f. : normal flora

Fig. 3. Posteroanterior view of chest roentgenogram on 23th, Feb. 1982. Small nodular shadows were disseminated throughout middle and lower lung fields.



感染が問題となる。特に、緑膿菌感染症は、難治例が多く、私共の抗緑膿菌 PC 剤と抗緑膿菌アミノ配糖体併用療法を主に行なった成績では 49.2% と有効率は必ずしも高くない⁴⁾。

ofloxacin は、新しいオキサジン系の合成抗菌剤であり、緑膿菌を含むグラム陰性菌、およびグラム陽性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する³⁾。今回の緑膿菌感染 DPB 15 例では有効率 60% であり、対象症例が、これまで種々の抗緑膿菌 PC 剤、アミノ配糖体、セフェム系抗生物質などを用いて治療限界のあった難治例ばかりであり、この緑膿菌感染 DPB における有効率は、上述の成績と比較しても予想外に良好であると考えられる。また、本剤が、経口剤であることを考えると外来で気道・中間領域感染症の長期治療および急性増悪に対処できる薬剤と考えられる。緑膿菌感染症例は、今まで多剤無効例の難治性緑膿菌感染例が多く、原疾患の病態に特に差異を認めないが、MIC の測定できたものでは、MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の症例に有効例が多かった。

抗生物質の長期投与はその予防投与を含め、慢性気管支炎についての英国学派の報告がある⁵⁻¹⁰⁾。彼らは TC を中心に、予防投与により急性増悪の期間の減少⁵⁻⁸⁾ や急性増悪頻度を減少¹⁰⁾させるなどを強調した。

抗生物質の長期投与については、その適応については検討すべき問題があり、私共は、呼吸不全を伴わない慢

性気管支炎例では、長期投与は適当でないと考えている。しかし、緑膿菌感染 DPB は、多くは、慢性呼吸不全状態にあり、急性増悪をきたすと、重篤な呼吸不全状態に陥り、また、感染急性増悪を繰り返して、DPB 病勢の進行をきたす例が多く、急性増悪予防は非常に重要な問題である。

今回測定した緑膿菌症例 6 例中有効 4 例の MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。ofloxacin は、経口吸収性の良さ、気道内への移行性の良さがいわれており^{11,12)}、これらと MIC の低さにより、良い臨床効果が得られたものと思われる。今回、使用後の MIC を測定しておらず、耐性獲得の面からも今後検討する予定である。

呈示した症例は、これまで各種抗生物質で緑膿菌が除菌されず、急性増悪を繰り返していたが、ofloxacin 投与後、痰からは常在菌のみしか検出されず、継続投与で以後 13 か月間急性増悪をきたさない例であり、本剤の長期投与の意義を示した例と考えられる。

緑膿菌既感染 DPB のインフルエンザ桿菌などによる急性増悪の対策として、私共は、ABPC 系や TC 系抗生物質の予防的投与により急性増悪の頻度が 1 か月に 0.21 回から、0.11 回と有意な減少をみたことを報告したが¹³⁾、本剤のようにインフルエンザ桿菌、緑膿菌に奏効する抗生物質が出現した現在、既緑膿菌感染例では、緑膿菌治療も含め、その急性増悪予防には、ABPC や TC よりも、本剤使用がより効果的であると考えられる。

次に DPB を中心とする慢性気道・中間領域感染症の抗生物質治療の投与期間の問題であるが、私共は DPB では抗生物質を 2 週間以内で打切ると再燃する症例が少なくないことより、DPB における抗生物質投与は 2 週間以上継続する必要があることを報告¹⁴⁾した。

以上の成績から、私共は ofloxacin 4 週間以上連続投与を検討したが、23 例に平均 133 日、平均 75.6 g 投与した。1 か月と 4 か月で細菌学的効果を比較した結果は、緑膿菌については、除菌された 3 例中 1 例が 4 か月後再び緑膿菌が検出され、他の細菌では、肺炎球菌の 1 例が 4 か月後緑膿菌へ菌交代した以外は、1 か月後に菌消失をみたま経過した。また、臨床的には、この間急性増悪例はない。

以上のことから、ofloxacin 長期投与では、急性増悪を抑制する可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1983, 佐賀) において発表した。

文 献

- 1) 山中 晃, 斎木茂樹, 田村静夫, 斎藤 建: 慢性閉塞性疾患の問題点, とくにびまん性汎気管支

- 炎について。内科 23 : 442~451, 1969
- 2) 本間日匡 : びまん性汎細気管支炎。日胸痰会誌 13 : 383~395, 1975
 - 3) 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 1982
 - 4) 中森祥隆, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田敏一郎, 岡野 弘, 谷本普一 : びまん性汎細気管支炎気道・中間領域感染症における抗生物質療法法の検討。日胸痰会誌 21 : 693~698, 1983
 - 5) FRANCIS, R. S. & C. C. SPICER : Chemotherapy in Chronic Bronchitis. Brit. Med. J. 1 : 297~302, 1960
 - 6) FRANCIS, R. S. ; J. R. MAY & C. C. SPICER : Chemotherapy of Bronchitis. Brit. Med. J. 2 : 979~985, 1961
 - 7) FRANCIS R. S. ; J. R. MAY & C. C. SPICER : Influence of Daily Penicillin, Tetracycline, Erythromycin and Sulphamethoxypyridazine on Exacerbations of Bronchitis. Brit. Med. J. 21 : 728~732, 1964
 - 8) Medical Research Council : Report by the Working Party on Trials of Chemotherapy in Early Bronchitis. Brit. Med. J. 1 : 1317~1322, 1966
 - 9) JOHNSTON, R. N. ; R. S. MCNEILL & D. H. SMITH : Five-Year Winter Chemoprophylaxis for Chronic bronchitis. Brit. Med. J. 4 : 265~269, 1969
 - 10) CALDER, M. A. & M. E. SCHONELL : A Five Year Study of Bacteriology and Prophylactic Chemotherapy in Patients with Chronic Bronchitis. Brit. J. Dis. Chest 62 : 93~99, 1968
 - 11) 山口恵三, 他 (5施設及び関連施設) : DL-8280の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。Chemotherapy 32 (S-1) : 487~508, 1984
 - 12) 松本慶蔵, 実川春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本孝, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄 : Oxazine系合成抗菌剤DL-8280の *in vitro* 抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 32 (S-1) : 509~525, 1984
 - 13) 中森祥隆, 谷本普一, 蝶名林直彦, 中谷龍王, 吉村邦彦, 立花昭生, 中田敏一郎 : びまん性汎細気管支炎の急性増悪の抗生物質療法に関する検討。厚生省特定疾患「呼吸不全」調査研究班, 昭和56年度研究業績, 39~42, 1982
 - 14) 中森祥隆, 吉村邦彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田敏一郎, 谷本普一 : *H. influenzae* 呼吸器感染症における抗生物質療法法の検討。Chemotherapy 31 : 1074, 1983

AGAINST LONG-TERM THERAPY OF OFLOXACIN THE RESPIRATORY INFECTIONS IN DIFFUSE PANBRONCHIOLITIS

YOSHITAKA NAKAMORI, KUNHIKO YOSHIMURA, TATSUO NAKATANI
NAOHIKO CHONABAYASHI, KOICHIRO NAKATA and HIROICHI TANIMOTO
Chest Clinic, Toranomon Hospital

HIROKO SUGI

Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

To evaluate the clinical efficacy and safety of ofloxacin, a new synthetic antimicrobial agent of oxazine derivative, it was orally administered to 23 patients with infectious exacerbation of diffuse panbronchiolitis, including 15 patients with *P. aeruginosa* infection.

Ofloxacin was given 200~300 mg b. i. d. or t. i. d. for 133 days on an average, and the average total dose was 75.6 g.

The clinical efficacy rate was 57% in all cases, and was 60% even in the cases with *P. aeruginosa* infection.

As for the bacteriological response, all cases of *H. influenzae* (3 cases) and *S. pneumoniae* (1 case) were eradicated while all 3 cases of glucose non-fermentating gram negative rods remained unchanged. The response in 16 cases of *P. aeruginosa* (including 1 case with polymicrobial infection) were, eradicated 3, decreased 2 and unchanged 11, giving the eradication rate of 19%.

No severe side effects were observed in spite of the long-term therapy for more than 4 weeks. Taking into account that ofloxacin is a drug for oral use, it is considered to be useful for long-term therapy of diffuse panbronchiolitis, especially for the *P. aeruginosa* infection.