

## Ofloxacin による急性肺炎の外來治療

菊池典雄・小野崎郁史

千葉県立海浜病院内科\*

(昭和63年3月8日受付)

1985年10月より1987年12月までのマイコプラズマ肺炎非流行期において、主に外來治療例を対象に軽症ないし中等症の急性肺炎に対する ofloxacin の治療効果につき検討した。対象は55例、平均43.4歳であり、40%の症例に呼吸器系の基礎疾患を認めた。起炎病原体は20例に確定され、*H. influenzae* 13例、*S. pneumoniae* 3例、*M. pneumoniae*、*C. psittaci* 各2例であった。本剤の投与量は1日量600mgとし、毎食後の分3投与とした。投与日数は5~25日で平均11.7日であった。臨床効果は治癒53例(96.4%)、改善1例、無効1例であった。副作用は3例(0.55%)にみられ、発疹2例、嘔気1例であった。*S. pneumoniae* が検出された3例はいずれも軽症例であり、臨床効果は充分であった。マイコプラズマ肺炎の2例に対して著効を示した。オウム病の2例は、いずれも発症後短期間で本剤が投与され、1例は治癒、他の1例は改善傾向にあったが嘔気のため minocycline に変更し治癒した。

Ofloxacin は急性肺炎の外來治療薬として充分期待できる薬剤である。

**Key words** : 肺炎, Ofloxacin, 外來治療

各種の優れた経口抗生剤や抗菌剤の開発により、軽症ないし中等症の急性肺炎患者の治療を外來で行なうことは可能であるといっても過言ではない。

今回、ニューキノロン剤の ofloxacin を急性肺炎の外來治療薬として使用し、その有用性を確認し得たので報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 研究施設と研究期間

千葉市の海浜ニュータウン地区に昭和59年10月に開院した千葉県立海浜病院内科にて、昭和60年10月より昭和62年12月までを研究期間とした。なお、この期間はマイコプラズマ肺炎の非流行期であった。

## 2. 対象

上記の期間内に受診した患者で、いわゆる community acquired pneumonia, すなわち、市中感染として発症した肺炎のなかで、以下のように設定した入院治療の選択基準に合致しない症例を外來治療例として、本研究の対象とした。

[入院治療の選択基準]

①重篤な基礎疾患を有すもの、②高齢者および全身状態不良のもの、③呼吸不全、心不全合併例、④重症または難治性の症例、⑤肺膿瘍、空洞内感染、膿胸および胸膜炎合併例、⑥黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌など、重症化

または難治化の予想されるものが起炎菌と考えられる症例。

以上の項目に含まれる症例は、原則として入院加療とし、今回の研究対象から除外した。

## 3. 研究方法

i) 初診時検査項目：肺炎の疑われる臨床症状、すなわち、発熱、咳、痰、胸痛などで来院した患者に対し、胸部X線撮影(背腹、側面二方向)と末梢血、白血球数を緊急検査として施行した。

細菌検査としては、喀痰を材料とし、必要に応じてネブライザーにより喀出を促した。なお必要に応じて、寒冷凝集素、マイコプラズマ抗体価(受身感作血球凝集反応)、*Chlamydia psittaci* 抗体価(補体結合反応)を測定し、追跡した。ウイルス抗体価の検討は行なわなかった。

ii) 外來治療の方法：対象の項で示した基準により、外來治療とした肺炎の全症例に対して、ofloxacin (OFLX) を第一選択剤として、初診日より6錠(600mg)分3投与を開始し、原則として3~4日後、または1週間後に来院させて臨床効果を判定し、以後必要に応じて約1週間ごとに来院させた。

iii) 臨床効果判定と投与期間：本剤の有効性の判定は、3~7日後の受診時に行ない、胸部X線像、臨床症状

\* 千葉県磯辺3丁目31番1号

(発熱、咳、痰)を指標とした。投与期間は個々の症例に応じて決定した。最終的な臨床効果判定は、治癒：他剤へ変更することなく、本剤で完治したもの、改善：本剤により改善傾向にあるものの、最終的に他剤への変更または併用により完治したもの、無効：本剤により改善傾向がなく他剤へ変更したもの、不明：副作用の出現などにより有効性の判定に至らなかったもの、以上の4項目とした。

副作用のチェックは臨床症状のみとした。

iv) 起炎菌(病原体)の決定：治療前の喀痰から純培養状、または口腔常在菌を上回って検出されたものを起炎菌として集計した。マイコプラズマ肺炎とオウム病はそれぞれの抗体価が有意に上昇したものを確診例とした。

v) Ampicillin 耐性インフルエンザ菌の検出状況：本研究期間内に当科外来患者の喀痰から有意義に分離された *H. influenzae* (1症例1検体)の中で、 $\beta$ -lactamase 産生の ampicillin 耐性株の検出率を検討した。

## II. 結 果

### 1. 対象症例数 (Table 1)

本研究期間内に診察した community acquired pneumonia は外来治療例が 47 例であり、入院治療例が 90 例の計 137 例であった。本研究の検討対象は外来治療の 47 例と入院治療例の中で本剤を投与した 8 例の計 55 例であった。

Table 1. Subject characteristics

Number of cases	55
Age (years)	
range	24~81
average	43.4
Sex	
male : female	27 : 28
Underlying diseases	22 (40.0%)
Chronic bronchial disease and pulmonary emphysema	17
Old Tb	2
Bronchial asthma	2
Bronchial leiomyoma	1

Table 2. Causative organisms of pneumonia treated with OFLX

Organism	No. of cases
<i>H. influenzae</i>	13
<i>S. pneumoniae</i>	3
<i>M. pneumoniae</i>	2
<i>C. psittaci</i>	2

### 2. 性と年齢 (Table 1)

男 27 例, 女 28 例であり年齢は 24 歳より 81 歳までに分布し, 平均年齢は 43.4 歳であった。

### 3. 基礎疾患 (Table 1)

呼吸器感染に関して易感染性を来しうる基礎疾患を認めた症例は 22 例 (40.0%) であり, すべてが呼吸器系の基礎疾患であった。

### 4. 起炎病原体

検査施行例は 55 例中 42 例であり, 起炎病原体の内訳を Table 2 に示した。*H. influenzae* が 13 例で最も多く, *S. pneumoniae* 3 例, *M. pneumoniae* と *C. psittaci* が各々 2 例の順であった。

### 5. OFLX の投与日数 (Table 3)

5~25 日間で平均 11.7 日間であった。

### 6. 臨床効果と副作用 (Table 3)

治癒 53 例 (96.4%), 改善 1 例, 無効 1 例であり, 起炎菌判明の有無にかかわらず満足すべき結果が得られた。

起炎病原体の判明した症例の概要を Table 4 に示した。症例 1~13 の 13 例は *H. influenzae* の検出例であり, 8 例に慢性気道疾患が認められた。なお症例 3 は ampicillin 耐性のインフルエンザ菌検出例であった。

症例 14, 15, 16 の 3 症例は *S. pneumoniae* の検出例であり, 基礎疾患として気管支喘息が 2 例, 慢性気管支炎が 1 例認められた。3 例とも巣状肺炎であり, 本剤により治癒した。

症例 17, 18 はマイコプラズマ肺炎であり, 本剤により順調な経過で治癒した。

症例 19, 20 はオウム病の症例であり, いずれも発症後比較的早期に本剤の投与を開始した。症例 19 は順調に治癒したが, 症例 20 は本剤にて改善していたが, 薬疹の出現のため, minocycline に変更し完治した (詳細は他誌に投稿中である)。

Table 3. Summary of OFLX treatment

Administration	
Dosage	600mg (divided 3 times)
Duration	
range	5~25 days
average	11.7 days
Clinical efficacy	
Cure	53 cases (96.4%)
Improvement	1
Failure	1
Adverse effects	
Eruption	2
Nausea	1
	3 (0.55%)

Table 4. Summary of cases in which causative organisms were determined

Case no. (age, sex)	Underlying disease	Sputum culture (causative organism)	Chest X-ray	Duration (days) Clinical efficacy
1 36 M	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> # $\alpha$ -S <sup>1)</sup> +, N <sup>2)</sup> +		14 Cure
2 61 F	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> # $\alpha$ -S +, N +		7 Cure
3 36 M		<i>H. influenzae</i> * # $\alpha$ -S +, N +		9 Cure
4 31 F		<i>H. influenzae</i> # $\alpha$ -S #, N #		11 Cure
5 33 F		<i>H. influenzae</i> #		11 Cure
6 42 F	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> #		13 Cure
7 40 F	bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> #		14 Cure
8 34 F		<i>H. influenzae</i> # $\alpha$ -S +, N +		7 Cure
9 81 M	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> # $\alpha$ -S +, $\gamma$ -S <sup>3)</sup> +, N +		10 Cure
10 53 M	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> # <i>B. catarrhalis</i> +		12 Cure
11 53 M	chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> # $\alpha$ -S +, N +		7 Cure
12 33 M		<i>H. influenzae</i> # $\alpha$ -S +, $\gamma$ -S +, N +		10 Cure
13 58 M	bronchiectasis liver cirrhosis	<i>H. influenzae</i> # $\alpha$ -S +, N +		12 Cure
14 43 F	bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> # $\alpha$ -S +, $\gamma$ -S +, N +		14 Cure
15 28 F	bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> # $\alpha$ -S +, N +		12 Cure
16 75 M	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> # $\alpha$ -S +, N +		11 Cure
17 31 F		<i>M. pneumoniae</i>		19 Cure
18 37 F		<i>M. pneumoniae</i>		7 Cure
19 42 F		<i>C. psittaci</i>		10 Cure
20 44 F		<i>C. psittaci</i>		14 Improve

 $\alpha$ -S<sup>1)</sup> :  $\alpha$ -StreptococcusN<sup>2)</sup> : Neisseria $\gamma$ -S<sup>3)</sup> :  $\gamma$ -Streptococcus*H. influenzae*\* : ampicillin resistant

副作用は3例(0.55%)に出現し、発疹2例、嘔気1例であった。これらの症例はいずれも改善途上に副作用が出現したが、臨床効果の判定は可能であり、脱落例とはならなかった。

7. Ampicillin 耐性インフルエンザ菌の検出状況  
本研究の期間中、内科外来患者の喀痰から有意義に検出された *H. influenzae* は145株であり、その中で  $\beta$ -lactamase 産生の ampicillin 耐性菌は19株、13.1%

であった。

### III. 考 察

市中感染として発症した肺炎、すなわち、いわゆる community acquired pneumonia の起炎病原体は、従来よりの報告でもみられるように、肺炎球菌とインフルエンザ菌が最も重要かつ検出頻度が多い<sup>4)</sup>。また、流行期に多発するマイコプラズマ肺炎の病原体である肺炎マイコプラズマを含め、これらを community acquired pneumonia の三大病原体といっても過言ではない。

Community acquired pneumonia は院内感染としての hospital acquired pneumonia に比べ軽症例も多く、外来治療の対象となることも多い。私たちの研究においても示されたように、入院治療を要する肺炎例は、外来治療例に比べ当然のことながら高齢者や重篤な基礎疾患を有するものが多く、起炎菌においても緑膿菌や大腸菌などのいわゆる opportunistic pathogen が登場しており、治療は画一的に行なうことはできず、個々の症例に応じた薬剤の選択が必須である。

外来治療の対象となる community acquired pneumonia に対する第一選択剤は、肺炎球菌とインフルエンザ菌が主な起炎菌であるとの考えから、従来より ampicillin を中心に使用され、マイコプラズマ肺炎の流行期においては、マクロライド、テトラサイクリン系の抗生剤がこれに加わることが現状であったといえる。

しかし近年、インフルエンザ菌の起炎菌としての分離頻度の増加と、これに加え、本剤に対する ampicillin 耐性菌の出現<sup>9)</sup>、さらに非流行期におけるマイコプラズマ肺炎、その他のオウム病などのいわゆる原発性異型肺炎の存在など、初期の抗菌剤選択においては十分な配慮が要求される。

近年、各種感染症の臨床の場において広く使用されているニューキノロン剤は、グラム陽性、陰性の各菌種に広くスペクトラムを有しており、特に今回使用した OFLX は、良好な喀痰移行<sup>8)</sup>に加え、臨床分離株に対する 80% MIC<sup>8)</sup> も、*H. influenzae* に対して 0.05 µg/ml、*S. pneumoniae* に対して 3.13~6.25 µg/ml、さらに *M. pneumoniae* に対しても *in vitro* で josamycin と同等の良好な抗菌力を有することが知られており<sup>7)</sup>、一般臨床の場において、外来での肺炎患者の治療の第一選択剤として充分期待されるものと考えられる。

本研究においては、外来治療の対象となった症例はすべて軽症ないし中等症の症例であり、その起炎病原体は、*H. influenzae* が最も多く *S. pneumoniae*、*M. pneumoniae*、*C. psittaci* が少数例含まれていたが、いずれにしても起炎菌判明の有無にかかわらず、OFLX はほぼ全例に対して、臨床効果が認められた。

肺炎球菌性肺炎の近年の特徴をみると、著者らの研究成績<sup>4,8)</sup>にも示されているように、典型的な大葉性肺炎はごく少数に限られており、気管支肺炎像をとることが多く、この点、インフルエンザ菌による肺炎との鑑別は必ずしも容易ではない。しかし臨床像においては、肺炎球菌性肺炎はインフルエンザ菌性肺炎に比べ、一般的には臨床症状が強く、入院治療の対象となることも多い。事実、著者らが高齢者の多い栃木厚生連塩谷病院<sup>4)</sup> および当院における調査<sup>8)</sup>においても、入院治療例では肺炎球菌の頻度が最も高くなっており、この場合、ペニシリン系の注射薬が選択される。

初診時に肺炎球菌が起炎菌として想定される場合にはペニシリン系の抗生剤が第一選択剤になることには異論はない。

OFLX は肺炎球菌に対する MIC は臨床分離株で 0.78~3.13 µg/ml<sup>8)</sup> であり、MIC の高い菌株が存在し、臨床効果にはやや懸念がもたれるが、本研究における肺炎球菌の検出された3症例は、いずれも本剤で治癒した。なお、呼吸器感染症に対する amoxicillin との薬効比較試験<sup>9)</sup>において、肺炎球菌性肺炎8例に対し本剤が投与され、7例は除菌されたが1例は除菌されず、また本剤の投与によりインフルエンザ菌と緑膿菌から肺炎球菌に菌交代した症例も認められており、肺炎球菌が起炎菌となる場合には本剤の使用にあたっては十分な配慮が要求される。

マイコプラズマ肺炎は本邦においては、オリンピック開催年の4年ごとに流行しており、本研究期間中は非流行期にあっており、OFLX による治癒は2例のみであったが、*in vitro* での成績<sup>7)</sup>が示すように著効を示した。マイコプラズマ肺炎には時に他の菌による二次感染や混合感染の合併が経験されるが、本剤の広いスペクトラムを利用することにより、この問題も解決される可能性があるものと考えられる。

オウム病の病原体である *C. psittaci* は鳥類に広く蔓延しており、ペットブームやドバトの増加と相まってオウム病発生の増加が考えられる。本症は診断が遅れると時に重症化することもあり、実地臨床上忘れてはならない疾患である。当院においても過去2年間に5例のオウム病を経験しており、これは同時期のマイコプラズマ肺炎より多かった。いずれも早期診断治療により治癒しているが、2例に OFLX を投与し臨床効果が得られた。本症に対するニューキノロン剤の効果については、副島<sup>10)</sup>は OFLX は感染マウスの治療実験で感染菌量の少ない場合にのみ有効であり、軽症感染であれば有効性が期待できると報告している。本研究における2症例はこの実験結果を裏づけるものであると思われる。

以上、急性肺炎に対する OFLX の有用性について検討したが、本剤は、軽症ないし中等症の急性肺炎例に対しては、第一選択剤として充分期待されるものであるといえよう。

なお、本論文の要旨は第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表した。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 宍戸春美, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症, ヘモフィルス感染を中心に。医学のあゆみ 111: 944~953, 1979
- 2) 本間日臣, 内田和仁: 治療の実際, 急性肺炎とその治療。臨床と研究 62: 1239~1243, 1985
- 3) 蝶名林直彦, 中森祥隆, 鈴木幹三, 立花昭生, 中田紘一郎, 岡野 弘, 谷本普一, 松岡ひろ子: 急性肺炎 204 例の起炎微生物の種類と年次別推移。日胸疾会誌 20: 89~95, 1982
- 4) 菊池典雄, 陳 瑞明, 喜屋武邦雄, 安崎裕子, 鈴木俊英, 多田田弘士, 瀧沢弘隆, 渡辺昌平: 急性肺炎における経気管吸引法, 特に高齢者の肺炎を対象として。日胸 45: 767~774, 1986

- 5) 三橋 進, 松本慶蔵, 他 (12 施設): 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況, 全国 12 施設における共同研究。Chemotherapy 33: 673~681, 1985
- 6) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翔, 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): 509~524, 1984
- 7) OSADA, Y and OGAWA H: Antimycoplasmal activity of ofloxacin (DL-8280). Antimicrob Agents Chemother 23: 509~511, 1983
- 8) 菊池典雄, 小野崎郁史, 白沢卓二: 一般病院における Community acquired pneumonia の現況。日胸疾会誌投稿中
- 9) 小林宏行, 他 (51 施設および関連施設): 呼吸器感染症に対する DL-8280 と Amoxicillin の薬効比較試験。感染症学雑誌 58: 525~555, 1984
- 10) 副島林造, 安達倫文, 日野二郎: クラミジア感染症に対する抗生剤の適応, 2. 内科領域。Progress in Medicine 5: 2903~2906, 1985

## OFLOXACIN TREATMENT OF ACUTE PNEUMONIA IN OUTPATIENTS

NORIO KIKUCHI and IKUSHI ONOZAKI

Department of Internal Medicine, Chiba Kaihin Municipal Hospital,  
3-31-1 Isobe, Chiba 280, Japan

The clinical efficacy of ofloxacin (OFLX) was investigated in 47 outpatients and 8 inpatients with mild or moderate pneumonia from October 1985 to December 1987.

Chronic respiratory disease was present in 40% of the patients, whose mean age was 43.4 years old. Etiological organisms were determined in 20 cases. The organisms included *H. influenzae* (13), *S. pneumoniae* (3), *M. pneumoniae* (2), *C. psittaci* (2).

OFLX was given orally at 200 mg three times per day, and the duration of treatment was from five to twenty-five days (mean: 11.7). Fifty-three patients (96.4%) were cured, one showed improvement and another no improvement. Side-effects were noted in 3 patients (0.55%), eruption in 2 and nausea in 1.

All three cases of pneumococcal pneumonia were mild and treated successfully with OFLX, as were two cases of mycoplasmal pneumonia. Of two cases of psittacosis treated with OFLX soon after onset, one was cured and the other showed improvement.

We conclude that ofloxacin is very useful in the treatment of acute pneumonia in outpatients.