

Ofloxacin の間歇投与および少量連日投与による慢性気道感染症の急性増悪抑制比較試験

渡辺 彰^{a)}・本宮 雅吉¹⁾

東北大学加齢医学研究所呼吸器内科*

今野 淳

公立学校共済組合東北中央病院内科

吉田 司^{a,2)}・武内 健一・伊藤 利治

岩手県立中央病院呼吸器科

中井 祐之^{a,3)}・斎藤 純一³⁾

東北厚生年金病院呼吸器科

荒井 秀夫

宮城野病院呼吸器科

井上千恵子・坂本 正寛・石川 哲子

仙台赤十字病院内科

松田 堯

宮城県立成人病センター呼吸器科

安西 吉行・池谷 朋彦

竹田総合病院呼吸器科

林 泉^{a)}

癌研究会附属病院内科

中村 俊夫・富樫 秀生⁴⁾

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器科

滝沢 茂夫

聖隷三方原病院呼吸器科

大泉 耕太郎^{a)}

久留米大学医学部第一内科

^{a)}小委員会委員

¹⁾現: 仙台通信病院内科

²⁾現: 吉田医院

³⁾現: 仙台厚生病院内科

⁴⁾現: とがしクリニック

(平成5年9月10日受付・平成6年2月2日受理)

慢性気道感染症患者を対象に無作為割付けで ofloxacin 600 mg/日の2週間毎投薬/休薬の間歇投与 (A 群) と 200 mg 連日投与 (B 群) を6か月間行い、急性増悪反復の抑制効果その他を比較した。効果判定は気管支拡張症19例 (A 群/B 群=同12/7)、肺気腫18例 (同6/12)、慢性気管支炎10例 (同5/5)、陳旧性肺結核5例 (同2/3)、DPB4例 (同1/3)、多発性肺囊

* 仙台市青葉区星陵町4番1号

胞1例(同0/1)の計57例(同26/31)で行い、除外した9例を加えた66例で安全性を判定した。試験開始前後の急性増悪の回数(1例毎6か月当たり補正值)はA群で2.66回から0.98回に、B群で2.55回から0.59回に共に統計学的に有意に減少した。試験開始後の急性増悪(A群13例で20回、B群10例で16回)時にA群で *Haemophilus influenzae* 等の有意菌が多く分離された。急性増悪に対してA群の半数では入院後に注射剤の投与によりおおむね有効が得られ、B群では外来で ofloxacin を 600 mg/日へ増量して改善した例が多かった。持続検出緑膿菌 12 例中 1 例で ofloxacin のディスク感受性が 3+ から 1+ に低下した。5 例でめまい・不眠、食欲不振等の副作用を認めた。GOT・GPT の軽度上昇を 1 例に認めたが中止後改善した。上記方法は慢性気道感染症の外来長期管理に有用であり、特に少量連日投与法が優れていた。

Key words: 慢性気道感染症, 急性増悪, 間歇投与, 持続投与, ofloxacin

慢性気道感染症患者の長期予後の改善のためには急性増悪の適確な治療と共に鎮静期における急性増悪発現の予防対策が重要である。びまん性汎細気管支炎(DPB, 以下同)に対しては erythromycin (EM, 以下同)等のマクロライド剤¹⁻⁹⁾や新キノロン剤^{6,7)}の長期投与の有用性が報告されているが、我々は協同研究班を組織し、ofloxacin (OFLX, 以下同)の慢性気道感染症患者に対する長期投与比較試験を行った。すなわち、間歇投与法^{8,9)}と今回考案した少量連日投与法の2群間で比較試験を行って共に優れた急性増悪抑制効果が得られたが、特に少量連日投与法が優れていたの以下に報告する。中間成績は第17回国際化学療法学会のシンポジウム『The Use of Quinolones in Respiratory Tract Infections』において発表した^{10,11)}が、本報告はその後の投与例を加えた最終成績である。

I. 対象と方法

著者らの施設に通院中の患者の中で慢性気管支炎, DPB, 気管支拡張症, 肺気腫, 陳旧性肺結核等を有して細菌性感染を繰返し、試験開始前6か月間に急性増悪が1回以上見られた例のうち、試験参加の同意の得られた患者を対象に OFLX を 2 つの方法で投与し

た。A群は OFLX の 1 日量 600 mg (分3) を 2 週間投薬後 2 週間休薬し、その後同様に 2 週間毎の投薬と休薬を繰返す間歇投与群とし、B群は OFLX の 1 日量 200 mg (朝分1) を連日投与する持続投与群とした。試験前に封筒法により各施設毎に各群 5 例ずつ計 10 例分の投与順を無作為に割付けておき、本試験への組入れ順に開封していずれかの群に登録した。両群共に鎮静期から投与を開始して 6 か月間続行したが、試験開始後 1 か月以内に中止した例はすべての判定から除外した。他の抗菌性薬剤の併用は禁止した。試験期間中の急性増悪に対する治療については、間歇期における ofloxacin の繰上げ開始や持続投与群での 1 日量 600 mg までの増量投与をできるだけ行うこととしたが、主治医の任意とし、急性増悪が終息した時点で再び元の試験に戻ることにした。

症例の登録は平成元年9月から平成3年5月までとし、最終登録例の経過観察は平成3年11月までとした。主治医による効果判定と共に著者らのうち5名からなる小委員会では全例の効果判定を行ってその結果を各主治医と協議し、研究班全体の判定の統一を図つ

Table 1. Classification based on diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Regimen	
		A ¹⁾	B ²⁾
Bronchiectasis	19	12	7
Pulmonary emphysema	18	6	12
Chronic bronchitis	10	5	5
Old pulmonary tuberculosis	5	2	3
Diffuse panbronchiolitis	4	1	3
Multiple pulmonary bulla	1		1
Total	57	26	31

¹⁾Biweekly multidose ofloxacin

²⁾Once, daily single-dose ofloxacin

た。主な評価項目は試験開始前後6か月間の急性増悪回数、試験期間中の急性増悪に対する各種治療の効果、特にOFLXの繰り上げ開始や増量投与した際の臨床効果、長期投与に伴う安全性、急性増悪の起炎菌と持続分離菌の耐性化の有無、等であり、2群間で比較検討した。

II. 成績

1. 症例の分布

登録症例は74例(A群/B群=36例/38例)であったが、8例(A/B=6/2)は試験開始後1か月以内に投与が中断されたり外来通院が途切れて臨床経過が把握できず、脱落例としてすべての判定から除外し、残る66例(A/B=30/36)を採用症例とした。性別はA群が20対10、B群が26対10で共に男性が多かった。平均年齢はA群62.5歳(35~80歳)、B群68.5歳(41~82歳)、平均体重はA群51.6kg(34

Table 2. Incidence (times/months) of acute exacerbation in each case before and during the study

Regimen A			Regimen B		
case no.	period of observation		case no.	period of observation	
	before	during		before	during
1	3/6	0/2.5	1	2/6	1/6
2	2/6	0/2	2	3/6	1/6
3	2/6	1/6	3	2/6	0/6
4	2/6	1/6	4	3/6	1/6
5	excluded from evaluation ^{a)}		5	1/1	1/6
6	1/6	1/6	6	1/6	0/6
7	1/6	0/2.5	7	1/6	0/6
8	3/6	0/6	8	excluded from evaluation ^{b)}	
9	4/6	2/2	9	1/6	0/6
10	2/6	0/2	10	3/3	0/3
11	2/6	0/3	11	3/6	0/3
12	3/6	4/6	12	1/6	0/6
13	1/6	0/6	13	3/6	0/3.5
14	5/6	2/6	14	4/6	0/6
15	3/6	0/5	15	1/3	1/4
16	3/3	0/4	16	3/6	2/5
17	4/6	2/6	17	excluded from evaluation ^{a)}	
18	5/6	1/5	18	3/6	0/2
19	2/3	0/6	19	3/6	2/6
20	4/6	1/6	20	3/3	0/2
21	4/5	2/6	21	2/6	0/6
22	1/6	1/2	22	5/6	1/6
23	excluded from evaluation ^{a)}		23	excluded from evaluation ^{a)}	
24	excluded from evaluation ^{a)}		24	1/6	0/6
25	excluded from evaluation ^{a)}		25	excluded from evaluation ^{a)}	
26	1/6	0/6	26	2/6	0/6
27	3/6	0/6	27	1/6	0/6
28	1/6	1/6	28	1/6	0/6
29	3/6	0/6	29	2/6	0/6
30	1/6	1/6	30	excluded from evaluation ^{a)}	
			31	2/6	0/6
			32	2/6	0/6
			33	4/6	2/6
			34	6/6	4/6
			35	2/6	0/1.5
			36	2/6	0/6

^{a)}No exacerbation during 6 months before the study

^{b)}Administration for only one day because of adverse effect

～70 kg), B群 49.4 kg (31～70 kg) であり, 統計学的に偏りはなかった。これら 66 例で安全性の判定を行ったが, うち 8 例 (各群 4 例) では試験開始前 6 か月間の急性増悪がまったく認められず, B 群の 1 例では副作用出現のため投与は 1 日のみであり, 共に臨床効果判定から除外した。以上の 9 例を除外した 57 例 (A/B=26/31) で臨床効果を判定した。診断名を Table 1 に示したが, 気管支拡張症が A 群で, 肺気腫が B 群でそれぞれ多い以外はほぼ均等に分布し, 統計学的に偏りはなかった。試験開始時の重症度 (A 群/B 群) は軽症が 2/7, 中等症 18/18, 重症 6/4, 不明 0/2 であり, B 群に軽症例がやや多いが, 分布に有意差は見られなかった。なお, 66 例中 12 例 (気管支拡張症 6 例, DPB 3 例, 慢性気管支炎 3 例) で *Pseudomonas aeruginosa* が持続分離されていた。

2. 急性増悪の抑制効果

Table 2 に試験開始前/後の急性増悪の発現回数を記した。A 群の 26 例中 13 例と B 群の 31 例中 21 例で試験開始後に急性増悪がまったく見られなくなった。A 群の残り 13 例で計 20 回の急性増悪が見られてうち 4 例では計 7 回の入院治療を必要とし, 同様に B 群の残り 10 例で計 16 回の急性増悪が見られてうち 1 例が入院した。Table 2 でも分かるように 1 例毎 6 か月当たりの急性増悪の回数は, A 群で試験開始前 6 か月間の 2.66 回から開始後 6 か月間の 0.95 回に減少し, B 群では同様に 2.55 回から 0.59 回へとさらに減少していた。両群での急性増悪回数の減少の程度は共に統計学的に有意であったが, 試験期間中の両群の増悪回数 (0.95 回/0.59 回) 間に有意差はなかった。

3. 試験中の急性増悪の起炎菌と治療成績

Table 3 に試験期間中に見られた急性増悪時の分離菌を示した。A 群では 21 株中 15 株が病原性菌であ

って主に休薬期に分離され, B 群での病原性菌の分離は 14 例中 5 例にとどまった。分離菌の分布には差があり, A 群で分離された *Branhamella catarrhalis* や *Haemophilus influenzae* は B 群では分離されなかった。

Table 4 に試験期間中の急性増悪の発現日と分離菌, 治療薬剤と効果を示した。A 群では休薬期やその終了直後に急性増悪が多く見られ, 半数弱で注射剤が投与されておむね有効を示した。A 群の半数強では経口剤が投与されたが, 次回投与予定の OFLX を繰り上げて早期に投与開始する方法が多く取られ, おむね有効を示した。B 群での治療の多くは外来で行われ, うち 8 例では OFLX の投与量を 1 日 200 mg から 600 mg に増量しただけであるが, 7 例で有効が得られた。両群を通じて急性増悪に対する種々の治療効果は総じて高い有効率を示した。

4. 副作用

Table 5 に試験期間中に見られた副作用 (6 件/5 例) と臨床検査値異常 (1 件/1 例) および発現日を示した。発現率は A 群 13.3%, B 群 5.6% であり, 不眠症状が多かった。B 群の No.8 で投与 1 日目に下肢しびれ感が出現したが, この例は β -ラクタム系抗生物質の投与で同様の症状を訴えた既往が数回あり, 本剤に特有な症状とは考えにくかった。B 群の No.35 で見られた GOT と GPT の上昇は 50 IU/L をわずかに越える程度であった。

5. 耐性の出現

急性増悪時の分離菌の中で強い耐性を示した株は *Staphylococcus aureus* の 4 株中 2 株の MRSA のみであったが, OFLX に対するディスク感受性も 1+ と 2+ であった。また, 試験期間中に持続分離されていた *P. aeruginosa* 12 株のうち 1 株の OFLX に対する

Table 3. Organisms isolated during exacerbations

Species	No. of cases	Regimen	
		A	B
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	3	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	1	1
<i>Branhamella catarrhalis</i>	2	2	
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	4	
<i>Serratia marcescens</i>	1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	5	2
Normal flora	15	6	9
Not examined	2		2
Total	37	21 ^{a)}	16

^{a)}Two were isolated simultaneously in one case

Table 4. Organisms isolated, treatment given and its efficacy on each exacerbation in regimens A and B

Regimen	Case no.	Day of onset	Organism isolated	Treatment	Effect
A	3	30	normal flora	ceftoram-pivoxil	good
	4	165	<i>B. catarrhalis</i>	S-1108	poor
	6	135	<i>P. aeruginosa</i>	panipenem/betamipron ^{a)}	good
	9	17	<i>P. aeruginosa</i>	cefoperazone+astromicin ^{a)}	good
		52	<i>P. aeruginosa</i>	ofloxacin	fair
	12	47	<i>H. influenzae</i>	ofloxacin+minocycline	good
		71	<i>H. influenzae</i>	panipenem/betamipron ^{a)}	good
		113	<i>H. influenzae</i>	imipenem/cilastatin ^{a)}	good
		134	<i>H. influenzae</i>	imipenem/cilastatin ^{a)}	good
	14	82	<i>S. pneumoniae</i>	tosufloxacin	good
		120	normal flora	cefotetan ^{a)}	good
	17	102	<i>S. aureus</i>	ofloxacin	good
		133	<i>S. aureus</i>	ofloxacin	good
	18	88	<i>P. aeruginosa</i>	ofloxacin	good
	20	180	normal flora	ofloxacin	good
	21	113	normal flora	ofloxacin	good
		148	normal flora	ofloxacin	good
	22	50	<i>B. catarrhalis</i>	ofloxacin	fair
	28	147	<i>P. aeruginosa</i> +MRSA	ofloxacin	good
	30	43	normal flora	ofloxacin	good
B	1	154	<i>P. aeruginosa</i>	S-1108	good
	2	57	<i>S. pneumoniae</i>	ofloxacin dose ↑	good
	4	98	normal flora	ofloxacin dose ↑	good
	5	101	<i>S. marcescens</i>	ofloxacin dose ↑	good
	15	100	<i>S. aureus</i> (MRSA)	flomoxef+minocycline ^{a)}	good
	16	63	normal flora	ofloxacin dose ↑	good
		100	normal flora	ofloxacin dose ↑	good
	19	25	normal flora	ofloxacin dose ↑	good
		64	normal flora	cefepodoxime-proxetil	good
	22	159	<i>P. aeruginosa</i>	ofloxacin dose ↑	good
		64	normal flora	ofloxacin dose ↑	good
	34	180	normal flora	enoxacin	good
		15	normal flora	ofloxacin dose ↑	fair
		89	normal flora	ofloxacin+piperacillin	good
113		not examined	ofloxacin+piperacillin	good	
	147	not examined	ofloxacin+piperacillin	good	

^{a)}Treatment on admission

↑ Dose increased

ディスク感受性が3+から1+に低下したが、この例は試験期間中の急性増悪はまったく見られなくなった著効例である。この例以外にはOFLX耐性の出現は見られなかった。

III. 考 察

慢性気道感染症では感染の都度、解剖学的な気道～肺胞構造の破壊や生理学的な感染防御機構の破綻が生じてさらに感染を繰返し易くなる悪循環に陥りやす

い。その長期予後の改善のためには急性増悪の的確な治療と共に、急性増悪発現回数の抑制が必要であるが、すでにDPBに対して14員環系マクロライド剤¹⁻⁶⁾やニューキノロン剤^{6,7)}の長期投与成績が報告されている。ニューキノロン剤は抗菌力が期待されて多くは1日600mgという治療目的の常用量で急性増悪期や感染持続状態の患者に投与されている^{6,7)}が、鎮静期の検討成績はない。一方マクロライド剤は鎮静期

Table 5. Adverse reactions observed in six of 66 patients (9.1%)

Regimen	Case no.	Age (yrs.)	Sex	Diagnosis	Symptom of side effects	Day of onset
A	7	70	female	bronchiectasis	dizziness, sleep disturbance	45
	18	53	female	bronchiectasis	sleep disturbance	88
	19	62	female	bronchiectasis	sleep disturbance	169
	21	73	male	CPE	anorexia	14
B	8	72	female	CPE	numbness in both legs	1
	35	50	female	old pulm. tbc.	GOT ↑, GPT ↑	39

CPE=chronic pulmonary emphysema

の患者に投与され、その抗菌力だけでは解釈し得ない優れた有効性が示され¹⁻⁹⁾ており、その機序については様々な見解がある。免疫学的機序で解釈しようとする報告が多い^{1,12-15)}が、一方で、緑膿菌等の産生する biofilm¹⁶⁾ に対するマクロライド剤の優れた浸透効果¹⁷⁻¹⁹⁾が報告されている。これらの報告では ciprofloxacin の同様の成績も示されており^{17,18)}、ニューキノロン剤が同様の臨床効果を上げ得ることが示唆される。さらに、慢性気道感染症の急性増悪の主要な起炎菌の中で *H. influenzae* や *B. catarrhalis*, *S. aureus* および持続感染の多い *P. aeruginosa* に対するニューキノロン剤の抗菌力はきわめて優れているので、その少量持続投与および急性増悪時の増量投与などによる管理を工夫すればさらに優れた臨床効果も期待されるはずである。

一方、臨床では慢性気道感染症患者に投与したニューキノロン剤を中止すると再増悪が見られるため投与続行せざるを得ず、結果的に長期投与を余儀なくされる症例をよく経験する。担当医は耐性化と副作用出現の可能性、さらに医療費の増加を念頭に置きながらやむを得ず投与を続けるのが現状であり、これらの問題を解決する必要があった。今回の研究では以上を踏まえて長期投与法の有効性と安全性、細菌学的問題を検討した。すでに著者の一人は副作用と耐性化の問題を考慮したニューキノロン剤の2週間毎の間歇投与法を考案して優れた成績を報告した^{8,9)}が今回我々はさらに少量連日投与法を考案して間歇投与法と比較した。その結果、両群共に急性増悪の発現回数が有意に抑制されて有用であったが、特に少量連日投与群で抑制効果の大きい点が注目された。すなわち、試験開始後に間歇投与群の半数の例で急性増悪がまったく認められなくなったが、少量連日投与群ではそれが2/3の例に昇った。1例毎の急性増悪の発現回数も間歇投与群で1/3強まで有意に減少したが、少量連日投与群では約1/4弱とさらに低下していた。間歇投与群で見ら

れた急性増悪は休業期間中やその直後に多く、休業期に何らかの対策が必要であるが、B群の少量連日投与法がその回答でもあったと思われる。

試験期間中の急性増悪時には、間歇投与群では病原性菌が多く分離され、少量連日投与群では起炎菌不明例が多かった。しかし治療面で、少量連日投与群では外来で ofloxacin の増量のみで改善させ得た例が多く、入院を要して注射剤を投与した例の多い間歇投与群に比し医療費の面でもむしろ有用と考えられた。持続して分離されていた *P. aeruginosa* の耐性化はほとんど見られなかった。耐性発現をみた1例も試験期間中には急性増悪の発現はまったく見られなくなって臨床的には著効を示した。

ただし、両群で1例ずつ MRSA による急性増悪が見られており、注意が必要である。なお、試験期間中に重篤な副作用は見られなかったものの副作用発現率は若干高く、種々の基礎疾患を有することと長期投与に起因すると思われるので、適応は限定すべきであると考え。また、今回の試験では過去6か月間の急性増悪の発現が1~2回程度の軽症例をも対象としたが、2つの投与法の比較を行うために対象に組入れたものであり、臨床に本法を応用する場合には頻回に感染を反復する中等症以上に対象を限定すべきと考える。

以上、今回のニューキノロン剤の2つの投与法は慢性気道感染症患者の長期予後管理にとって有用であったが、適応を限定するなどまだ考慮すべき点が若干あると考えられた。

文 献

- 1) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, 許栄宏, 木村仁, 杉山幸比古: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究—4年間の治療成績—。日胸疾会誌 25: 632~642, 1987
- 2) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性気道感染症における Erythromycin 長期化学療法の見直し—第2報, *Pseudomonas*

- 感染例も含めて一。感染症誌 60: 45~50, 1986
- 3) 武田博明, 三浦 洋, 川平昌秀, 小林宏行, 小友進, 中池司郎: びまん性汎細気管支炎に対する TE-031 長期投与の検討。感染症誌 63: 71~78, 1989
 - 4) 山本正彦, 近藤有好, 田村昌士, 泉 孝英, 伊奈康孝, 野田正治: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の長期投与の検討一全国集計の検討一。日胸疾会誌 28: 1305~1313, 1990
 - 5) 芦谷淳一, 道津安正, 谷口治子, 伊井敏彦, 松倉茂: ロキシシロマイシン投与により早期に軽快したびまん性汎細気管支炎の 1 例。感染症誌 66: 657~658, 1992
 - 6) 谷本普一, 高木 寛, 佐野光一, 小松崎克巳, 田辺修, 古田島太: びまん性汎細気管支炎におけるニューキノロン剤およびエリスロマイシン長期療法の検討。平成元年度厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班研究業績集 p.107~109, 1990
 - 7) 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, 杉 裕子: 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。Chemotherapy 33: 570~576, 1985
 - 8) 林 泉: 慢性気道感染症の診断と管理, 慢性気管支炎・気管支拡張症。呼吸器感染症 (谷本普一編) p169~175, 南江堂, 東京, 1991
 - 9) 林 泉, 大沼菊夫: 下気道のくり返し感染に対する間歇化学療法 (ニューキノロン 2 週投与・2 週休薬法) の有用性。Chemotherapy 37: 369, 1989
 - 10) Watanabe A, Motomiya M: Comparative study of oral ofloxacin between daily single-dose (200 mg) treatment and every-two-week multidose (600 mg) treatment to control acute exacerbation of chronic respiratory tract infections. Proc. 17th International Congress of Chemotherapy (Berlin), No.34, 1991
 - 11) Watanabe A: Once daily versus every two week multidose ofloxacin in patients with acute exacerbations of chronic respiratory disease. Infection, 19 (Suppl. 7): S384~S387, 1991
 - 12) Frascini F, Scaglione F, Ferrara F, Marelli O, Braga P C, Teodori F: Evaluation of the immunostimulating activity of erythromycin in man. Chemotherapy 32: 286~290, 1986
 - 13) Ras G J, Anderson R, Eftychis H A, Koch U, Theron A, Vanwyk H A, Olivier L R: Chemoprophylaxis with erythromycin stearate or amoxycillin in patients with chronic bronchitis-Effects on cellular and humoral immune functions. Sa. Med. J., 66: 955~958, 1984
 - 14) 平田健雄, 安場広高, 佐竹範夫, 松延政一, 木野稔也, 大島駿作: エリスロマイシンの好中球化学発光に及ぼす効果の *in vitro* における検討。日胸疾会誌 28: 1066~1071, 1990
 - 15) 杉山幸比古, 菅間康夫, 北村 諭, 工藤翔二, 武内一郎: びまん性汎細気管支炎患者の末梢血活性化 T 細胞とエリスロマイシンによる変動の検討。日胸疾会誌 28: 1574~1579, 1990
 - 16) Costerton J W, Cheng K J, Greesely G G, Ladd T I, Nickel J C, Dasgupta M, Marrie T J: Bacterial biofilms in nature and disease. Ann. Rev. Microbiol. 41: 435~461, 1987
 - 17) 小林宏行: 病態から診断へ一宿主の状態と肺感染症。日内会誌 80: 663~668, 1990
 - 18) 大垣憲隆: 気道・肺胞への細菌付着。日胸会誌 30: 195~200, 1992
 - 19) 武田博明, 大垣憲隆, 菊地直美, 小林宏行, 明石敏: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド作用の検討一緑膿菌 biofilm に対するクラリスロマイシンの影響一。感染症誌 66: 1454~1461, 1992

Biweekly multidose regimen versus once-daily regimen of ofloxacin in patients with repeated acute exacerbations of chronic respiratory tract infections

Akira Watanabe and Masakichi Motomiya¹⁾

Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University, Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Kiyoshi Konno

Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital

Tsukasa Yoshida²⁾, Ken-ichi Takeuchi and Toshiharu Ito

Department of Respiratory Diseases, Iwate Prefectural Central Hospital

Yushi Nakai³⁾ and Jun-ichi Saito³⁾

Department of Internal Medicine, Tohoku Kosei Nenkin Hospital

Hideo Arai

Department of Respiratory Diseases, Miyagino Hospital

Chieko Inoue, Masahiro Sakamoto and Tetsuko Ishikawa

Department of Internal Medicine, Sendai Red Cross Hospital

Takashi Matsuda

Department of Respiratory Diseases, Miyagi Prefectural Central Hospital for Geriatric Medicine

Yoshiyuki Anzai and Tomohiko Iketani

Department of Respiratory Diseases, Takeda General Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Affiliated Hospital of Research Institute for Cancer

Toshio Nakamura and Hideo Togashi⁴⁾

First Department of Internal Medicine, Yokohama City Seibu Hospital,

St. Marianna University School of Medicine

Shigeo Takizawa

Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatagahara Hospital

Kotaro Oizumi

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

Present address

¹⁾Department of Internal Medicine, Sendai Teishin Hospital

²⁾Yoshida Clinic

³⁾Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital

⁴⁾Togashi Clinic

Two different oral ofloxacin (OFLX) regimens, a biweekly multidose regimen with 3×200 mg/day (regimen A) and a daily single-dose regimen with 200 mg (regimen B), were compared to evaluate the efficacy of new quinolone regimens in controlling acute exacerbations of chronic respiratory tract infections. Fifty-seven patients consisting of 19 with bronchiectasis, 18 with chronic pulmonary emphysema, 10 with chronic bronchitis, 5 with old pulmonary tuberculosis, 4 with diffuse pan-bronchiolitis and one with multiple pulmonary bullae, were evaluated in this study: 26 in regimen A and 31 in regimen B. The corrected mean incidence of exacerbations per case during six months before and during the study was reduced from 2.66 to 0.95 in regimen A, and from 2.55 to 0.59 in regimen B, both statistically significant differences. As therapy of acute exacerbations during the study, injection therapy on admission was required in most cases of regimen A. On the other hand, simply increasing the ofloxacin dose given in the outpatient clinic managed to control acute exacerbations in most cases of regimen B. The development of resistant strains was not clinically important because only one of 12 strains of *Pseudomonas aeruginosa* that had been isolated continuously during the study acquired a certain degree of resistance to ofloxacin when tested by the sensitivity disk. Adverse reactions were found in 4 patients in regimen A and in 2 in regimen B, these were mainly sleep disturbance and dizziness. We conclude that the long-term administration of new quinolones, especially the daily single-dose regimen with 200 mg of ofloxacin, is useful in controlling acute exacerbations of chronic respiratory tract infections.