

医療・介護関連肺炎に対するレボフロキサシンの 有効性と安全性に関する検討

山崎 啓¹⁾・矢寺和博¹⁾・川波敏則¹⁾・笹原陽介^{1,2)}・畑 亮輔^{1,3)}・
内村圭吾^{1,3)}・立和田 隆^{2,4)}・内藤圭祐¹⁾・加藤香織¹⁾・高木 努³⁾・
島袋活子¹⁾・白石朝子¹⁾・小田桂士¹⁾・原 可奈子⁵⁾・長神康雄¹⁾・
鈴木 雄^{6,7)}・赤田憲太郎¹⁾・生越貴明²⁾・徳山 晋⁵⁾・井上直征⁵⁾・
野口真吾¹⁾・西田千夏¹⁾・渡橋 剛²⁾・吉田有吾⁴⁾・川波由紀子¹⁾・
田浦裕輔⁶⁾・石本裕士¹⁾・小畑秀登³⁾・粟屋幸一⁴⁾・
津田 徹⁷⁾・吉井千春²⁾・迎 寛¹⁾

¹⁾ 産業医科大学医学部呼吸器内科学

²⁾ 産業医科大学若松病院呼吸器内科

³⁾ 山口県済生会下関総合病院呼吸器科

⁴⁾ 北九州市立八幡病院内科

⁵⁾ 九州労災病院内科

⁶⁾ 紫川会小倉記念病院呼吸器内科

⁷⁾ 霧ヶ丘つだ病院

(2013年11月1日受付)

レボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) は pharmacokinetics-pharmacodynamics 理論を踏まえた国内初の1日1回投与の注射用レスピラトリーキノロン系抗菌薬で、グラム陽性菌、グラム陰性菌及び非定型病原体に対する幅広い抗菌スペクトルを有する薬剤である。これまでに、LVFXの医療・介護関連肺炎 (nursing and healthcare-associated pneumonia: NHCAP) に対する有効性や安全性を前方視的に検討した報告はない。今回、医療・介護関連肺炎 (治療区分B群およびC群、C群は他の抗菌薬併用可) を対象として、LVFXの有効性および安全性を検討した。NHCAP症例に注射用LVFXを1日1回連日投与し、投与後の臨床症状、炎症所見、胸部X線写真所見などを総合的に評価し、LVFX投与終了時の臨床効果を判定した。62例が登録 (平均年齢は81.2歳、男女比40/22) され、全例で安全性を解析し、有効性解析可能症例は54例であった。有効性が解析可能であった54例のLVFXの有効率は85.2%であり、NHCAPの治療区分別の有効率はB群81.8%、C群90.5%であった。A-DROP分類による肺炎の重症度別の有効率は軽症100%、中等症86.7%、重症/超重症77.8%であった。LVFXと因果関係が否定できない有害事象は9例 (肝機能障害2例、腎機能障害6

例、血小板減少1例)で認められたが、肝機能障害および腎機能障害はいずれも軽度(ALT基準値上限の2倍以上上昇1件;スルバクタム/アンピシリン併用例)であり、LVFXは治療終了時まで投与が継続され、これらの異常値はLVFXによる治療終了後速やかに正常化した。また、血小板減少を認めた1例ではLVFXの投与を中止し、その後は軽快した。

LVFXはNHCAP B群およびC群に対して有効な薬剤と考えられ、NHCAPの有用な治療の選択肢となり得ると考えられた。

医療・介護関連肺炎(nursing and healthcare-associated pneumonia: NHCAP)は2011年8月に日本呼吸器学会より発表された医療・介護関連肺炎診療ガイドライン(以降、NHCAPガイドライン)の中で定義されたものであり¹⁾、欧米における医療ケア関連肺炎(healthcare-associated pneumonia: HCAP)²⁾に相当する概念を我が国の医療制度に合わせて提唱されたものである。

NHCAPは市中肺炎(community-acquired pneumonia: CAP)と院内肺炎(hospital-acquired pneumonia: HAP)との中間に位置する概念ではあるが、全身状態が低下した高齢者に発症する誤嚥性肺炎の占める割合が多く、耐性菌の検出率や死亡率の高さからCAPよりHAPに近いと考えられている³⁻⁵⁾。

レボフロキサシン(levofloxacin: LVFX)は、グラム陽性菌、グラム陰性菌及び非定型病原体に対する幅広い抗菌スペクトルを有する薬剤であり、LVFXの内服薬についてはpharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD)理論に基づき1日1回500mg投与が2009年4月に承認された。その後の市販後調査報告によると、LVFX 1日1回500mg投与は良好な組織移行性や、各感染症領域(呼吸器感染症、尿路・性器感染症、耳鼻科領域感染症、皮膚科領域感染症、腸管感染症、外科・整形外科領域感染症、産婦人科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症、胆道感染症、眼科領域感染症)での優れた有効性と安全性が確認された⁶⁾。

2010年には注射用LVFXが承認され、その高い有効性と安全性から高齢者に多く発症するNHCAPに対する治療薬としての有用性が期待され、注射用LVFXはNHCAPガイドラインでは治療区分B群の治療薬として推奨されている¹⁾。しかしながら、注射用LVFXにおけるNHCAPガイドラインでのエビデンスレベルは「IVa」であり¹⁾、またC群D群では推奨されておらず、NHCAPの治療薬としてのLVFXに関するエビデンスは十分ではない。

そこで今回、NHCAPガイドラインの治療区分B群およびC群のNHCAP症例における注射用LVFX 1日1回投与の有効性と安全性に関する前方視的な検討を行った。

対象と方法

(1) 対象

2012年2月~2013年10月に産業医科大学病院呼吸器内科および関連施設で入院治療を行った20歳以上の肺炎患者のうち、文書による本人又は代諾者による同意が得られた医療・介護関連肺炎(治療区分B群およびC群)の患者を対象とした。なお治療区分C群は他の抗菌薬の併用も可能とした。本研究は産業医科大学の倫理委員会の承認を受けた後に実施した(H23-135号)。NHCAPの定義は、①長期療養型病床群もしくは介護施設に入所している、②90日以内に病院を退院した、③介

護を必要とする高齢者・身障者、④通院にて継続的に血管内治療（透析，抗菌薬，化学療法，免疫抑制薬等による治療）を受けている，のうちいずれか一つ以上の項目を満たす患者とした¹⁾。また，治療区分は入院治療が必要であると考えられる群のうち，人工呼吸器装着などの集中治療を考慮する状況に無く，薬剤耐性菌のリスクがないものをB群，薬剤耐性菌のリスクがあるものをC群と分類した。薬剤耐性菌のリスクは，①過去90日以内の抗菌薬投与，②経管栄養，③以前にMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が分離，の3つのうち，いずれか1つ以上が該当する場合にリスクありと判定した¹⁾。

(2) 方法

解析調査対象例の年齢，性別，NHCAPの定義の4つの項目，NHCAPの治療区分，成人市中肺炎におけるA-DROPシステムによる重症度分類⁷⁾，基礎疾患，LVFXの投与期間，誤嚥の関与の有無について調査した。また，血液検査所見（白血球数：WBC，C反応性蛋白：CRP，blood urea nitrogen：BUN，血清クレアチニン：Scr，aspartate amino-transferase：AST，alanine aminotransferase：ALT）については，治療開始時および治療終了（中止）時について調査した。誤嚥の関与の有無については，NHCAPガイドライン¹⁾を参考として，神経疾患（脳血管性障害，中枢性変性疾患，パーキンソン病，認知症），寝たきり状態，口腔の異常（口腔内悪性腫瘍），胃食道疾患（悪性腫瘍，胃・食道逆流，胃切除），医原性（鎮静薬，経管栄養）のいずれかがあるものを誤嚥の関与ありとした。LVFXの投与量は原則的に1日1回500mg投与（約60分点滴）としたが，腎機能低下患者では，creatinine clearance; Ccr $20 \leq Ccr < 50$ mL/minの場合は初日500mgを1回，2日目以降250mgを1日に1回投与，Ccr < 20 mL/minの場合は初日500mgを1回投与し，2日目は投与せず，3日目以降

250mgを2日に1回投与とした。LVFXの臨床効果については，「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」⁸⁾を用いて，①発熱，②胸部X線陰影の明らかな改善，③白血球数の正常化，④CRPの改善（最高値の30%以下）の4項目のうち3項目以上を満たし，3項目のみ満たす場合は残る1項目に増悪がみられない場合を「有効」と判定し，それ以外を「無効」と判定した。喀痰採取が可能であった症例ではLVFX投与開始前に喀痰培養（好気培養・嫌気培養）を行い，原因菌の同定を行った。

LVFXの安全性の評価については，腎機能（BUN，Scr），肝機能（AST，ALT）について，LVFX投与開始後に施設基準値の上限を超え，かつLVFX投与前が施設基準値内であった場合に有害事象と判定した。LVFX投与前値が施設基準値を超えていた症例の場合は，LVFX投与前値の2倍以上の上昇を有害事象とした。また，その他の有害事象の発現についても検討した。

結果

62例が登録され，全例安全性解析対象例とした。B群で他抗菌薬が併用されていた8例を有効性解析不採用例とし，有効性解析対象例を54例とした（図1）。有効性対象症例の患者背景を表1に示す。

図1. 登録症例および解析対象症例

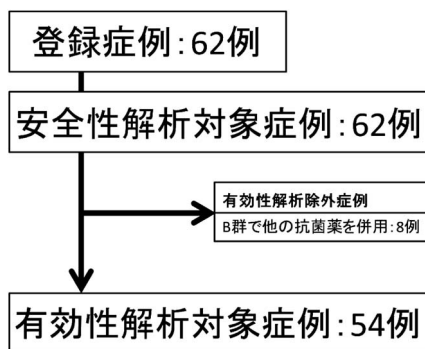


表1. 患者背景 (有効性解析対象症例: N=54)

項目		B群 (n=33)	C群 (n=21)	合計
性別	男	20 (60.6%)	16 (76.2%)	36 (66.7%)
	女	13 (39.4%)	5 (23.8%)	18 (33.3%)
年齢	平均値±標準偏差 (範囲)	82.9 ±9.8歳 (63-98)	78.0 ±7.3歳 (65-90)	81.0 ±9.1歳 (63-98)
	65歳未満	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (3.7%)
	65～74歳	5 (15.1%)	7 (33.3%)	12 (22.2%)
	75歳以上	26 (78.8%)	14 (66.7%)	40 (74.1%)
併用抗菌薬	なし	33 (100%)	13 (61.9%)	46 (85.2%)
	あり	0 (0%)	8 (38.1%)	8 (14.8%)
重症度 (A-DROP分類スコア)	軽症 (0)	4 (12.1%)	2 (9.5%)	6 (11.1%)
	中等症 (1-2)	16 (48.5%)	14 (66.7%)	30 (55.6%)
	重症/超重症 (3-5)	13 (39.4%)	5 (23.8%)	18 (33.3%)
基礎疾患 (主な基礎疾患) ^{a)}	なし	3 (9.1%)	0 (0%)	3 (5.6%)
	あり	30 (90.9%)	21 (100%)	51 (94.4%)
	慢性呼吸器疾患	12 (36.4%)	10 (47.6%)	22 (40.7%)
	中枢神経系疾患	8 (24.2%)	8 (38.1%)	16 (29.6%)
	心疾患	15 (45.5%)	6 (28.6%)	21 (38.9%)
	腎疾患	1 (3.0%)	1 (4.8%)	2 (3.7%)
	糖尿病	0 (0%)	4 (19.0%)	4 (7.4%)
	悪性腫瘍	7 (21.2%)	3 (14.3%)	10 (18.5%)
		在宅介護 ^{b)}	23 (69.7%)	10 (47.6%)
NHCAPの定義項目 ^{a)}	入院歴 ^{c)}	3 (9.1%)	14 (66.7%)	17 (31.5%)
	血管内治療 ^{d)}	4 (12.1%)	1 (4.8%)	5 (9.3%)
	長期療養 ^{e)}	8 (24.2%)	7 (33.3%)	15 (27.8%)
誤嚥の関与	なし	16 (48.5%)	9 (42.9%)	25 (46.3%)
	あり	17 (51.5%)	12 (57.1%)	29 (53.7%)

a) 重複あり, b) 介護を必要とする高齢者・身障者, c) 90日以内に病院を退院した, d) 通院にて継続的に血管内治療 (透析, 抗菌薬, 化学療法, 免疫抑制薬等による治療) を受けている, e) 長期療養型病床群若しくは介護施設に入所している

有効性解析対象となった54例の内訳は, 男性36例 (66.7%), 女性18例 (33.3%), 平均年齢は81.0±9.1歳 (63～98歳) で, 65歳以上の高齢者が96.3%を占めた。治療区分別の内訳は, B群33例 (61.1%), 平均年齢は82.9±9.8歳 (63～98歳), C群21例 (38.9%), 平均年齢は78.0±7.3歳 (65～90歳) であり, C群では21例中8例 (38.1%)

で他の抗菌薬が併用されていた。NHCAPのリスク因子としては, 「介護を必要とする高齢者・身障者」が33例 (61.1%) と最も多く, 次いで「90日以内に病院を退院した」が17例 (31.5%) であった。A-DROP分類による肺炎の重症度は軽症6例 (11.1%), 中等症30例 (55.6%), 重症/超重症18例 (33.3%) であった。51例 (94.4%) が慢性呼

吸器疾患，中枢神経系疾患，心疾患，腎疾患，糖尿病，悪性腫瘍などの基礎疾患を有していた。誤嚥の関与は29例（53.7%）で認めた。

LVFXの平均投与期間は8.1±2.1日（3～14日）であった。46例（85.2%）で肺炎の治癒によりLVFXの投与が終了され，無効（7例），有害事象の発現（1例）により計8例（14.8%）がLVFX投与を中止された。

LVFXの臨床効果については，54例全体の有効率が85.2%（46/54例）であり，治療区分別ではB群81.8%（27/33例），C群90.5%（19/21例）であっ

た。A-DROP分類による肺炎の重症度別の有効率は軽症100%（6/6例），中等症86.7%（26/30例），重症/超重症77.8%（14/18例）であった（表2）。無効と判定された7例の理由の内訳は，胸部X線陰影の明らかな改善なし5例，白血球数の正常化なし6例，CRPの改善なし7例であり，解熱なし5例であった（表3）。

喀痰採取が可能であった48例について細菌塗抹培養検査を実施し，27例から原因菌と推定される細菌が検出され，20例は口腔内常在菌，1例は菌名不明の細菌が分離された。原因菌と推定される細菌

表2. 投与終了における各層別臨床効果（有効性解析対象症例：N=54）

層別項目	症例数	有効	無効	有効率 (%)	
重症度 (A-DROP)	軽症	6	6	0	100
	中等症	30	26	4	86.7
	重症・超重症	18	14	4	77.8
治療区分	B群	33	27	6	81.8
	C群	21	19	2	90.5
合計	54	46	8	85.2	

表3. 中止例と無効例 (N=8)

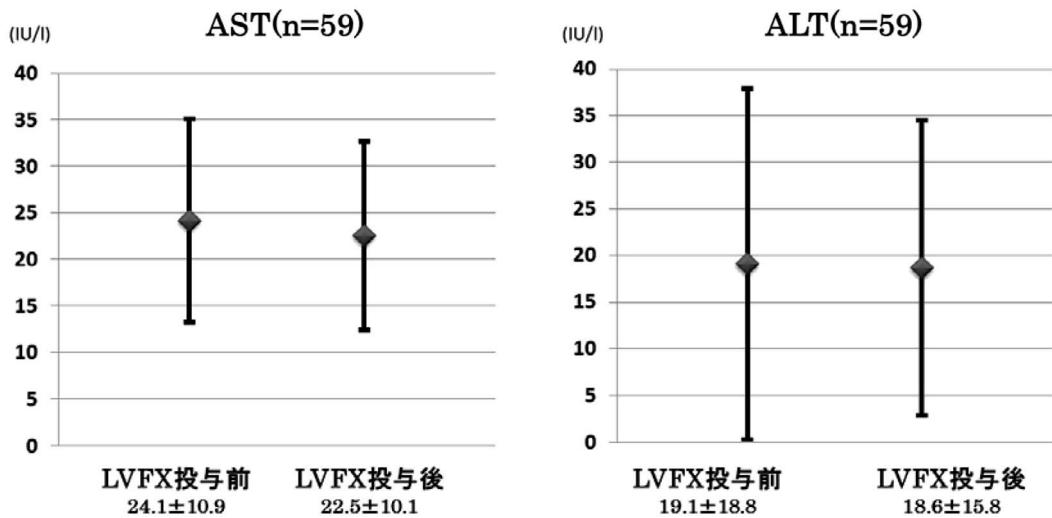
年齢/性別	基礎疾患	治療区分	重症度	併用抗菌薬	喀痰培養	発熱	画像	WBC		CRP		転帰
								前	後	前	後	
1 73F	慢性関節リウマチ・慢性閉塞性肺疾患	B群	中等症	なし	原因菌不明	改善	不変	3700	5900	8.99	0.41	有害事象(血小板減少)によりSBT/ABPCに変更
2 81F	慢性呼吸不全・肺非結核性抗酸菌症・認知症	B群	中等症	なし	MSSA	改善	悪化	7400	9700	3.54	4.66	MEPMIに変更し改善
3 93M	脳梗塞・うっ血性心不全・認知症	B群	重症	なし	原因菌不明	不変	改善	6600	10600	10.3	9.55	DRPMIに変更し改善
4 75M	脳出血後遺症	B群	重症	なし	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	不変	不変	13300	14200	0.12	9.15	CAZIに変更し改善
5 81M	脳梗塞後遺症・リウマチ性多発筋痛症	C群	中等症	なし	<i>E. coli</i> (ESBL産生)	悪化	やや改善	10000	11300	15.8	15.8	DRPMIに変更し改善
6 88M	高血圧	B群	重症	なし	原因菌不明	不変	悪化	19100	23300	13.5	22.7	MEPMIに変更するも臍胸併発し外科的手術により改善
7 82M	気管支拡張症・胃下垂	B群	重症	なし	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	改善	不変	8700	9500	12.4	12.4	MEPMIに変更するも全身状態不良により死亡
8 74M	気管支喘息・糖尿病	C群	中等症	なし	MRSA・ <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL産生)	不変	不変	12900	7800	0.29	10.5	不明

SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MEPM: meropenem, DRPM: doripenem, CAZ: ceftazidime, *E. coli*: *Escherichia coli*, ESBL: extended spectrum beta-lactamase, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

表4. 喀痰培養結果 (N=27)

<i>Staphylococcus aureus</i>	8
<i>Haemophilus influenzae</i>	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Raoultella planticola</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
複数菌	5
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1
<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1
合計	27

図2. LVFX投与前後での肝機能の変化



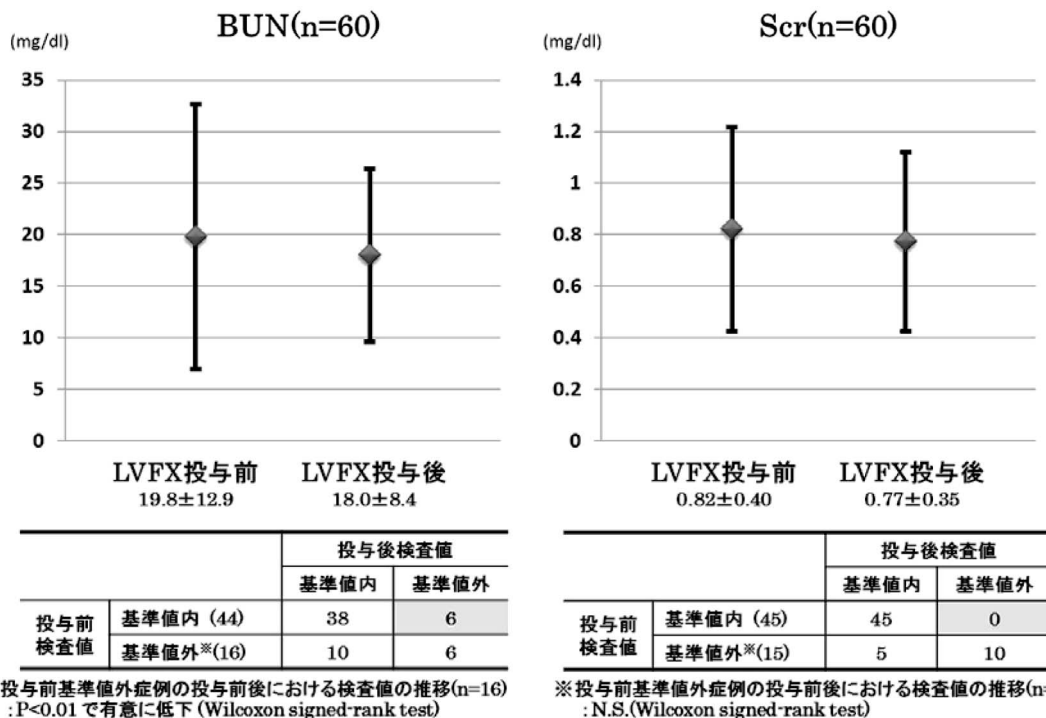
		投与後検査値	
		基準値内	基準値外
投与前検査値	基準値内 (48)	46	2
	基準値外* (11)	7	4

		投与後検査値	
		基準値内	基準値外
投与前検査値	基準値内 (55)	54	1
	基準値外* (4)	3	1

※投与前基準値外症例の投与前後における検査値の推移(n=11)
: P<0.01 で有意に低下 (Wilcoxon signed-rank test)

※投与前基準値外症例の投与前後における検査値の推移(n=4)
: N.S.(Wilcoxon signed-rank test)

図3. LVFX投与前後での腎機能の変化



の内訳は *Staphylococcus aureus* (8例), *Haemophilus influenzae* (5例), *Streptococcus pneumoniae* (3例), 複数菌分離5例であった(表4)。一部の症例では嫌気培養は行われていなかった。

LVFX投与前後の肝機能および腎機能検査値の推移をそれぞれ図2, 図3に示す。肝機能は3例, 腎機能は2例で投与後の検査値が欠落していたため, それぞれ59例, 60例で解析した。LVFX投与後の臨床検査値異常(基準値上限の2倍以上に上昇)が2例2件であり, 内訳はALT上昇1件, Scr上昇1件であったが, Scr値はLVFX投与前から基準値を超えていた。各臨床検査値については, LVFX投与前に基準値内であったものがLVFX投与後に基準値を超えたものはそれぞれAST 2例, ALT 1例(基準値上限の2倍以上上昇), BUN 6例であったが, ALT以外は基準値の2倍以上に上昇した症例はなく, LVFX投与終了後に速やかに基準値内に改善した。一方で投与前に基準値上限を

超えていた症例において, 投与前値の2倍以上となった症例はなかった。その他については, 1例で血小板減少の有害事象が発現し, 投与を中止した。

考察

今回の検討では, NHCAP B群およびC群に対するLVFXの有効率は85.2%であり, A-DROPの軽症および中等症における有効率は88.9%(32/36例)であった。以前の我々のA-DROP分類における軽症又は中等症の肺炎患者に対するガレノキサシン, シタフロキサシン, モキシフロキサシンの有効性を検討した中でのNHCAP患者に対する有効率は各々93.8%, 96.5%, 87.5%であり^{9,10)}本検討での有効率と比較しても同様な治療効果であると考えられた。

LVFXのNHCAPの治療区分B群とC群の有効

率はそれぞれ81.8%と90.5%であり、有意差はなかったが、ややC群が高い傾向であった。その要因として、今回の検討症例ではB群に重症/超重症の割合が多かったこと (B群39.4%, C群23.8%), C群では38.1% (8例/21例) で他の抗菌薬が併用されていたことが考えられた。C群のうち、他の抗菌薬を使用せずLVFXのみで治療された症例の有効率は84.6% (11例/13例) で、他の抗菌薬を併用した症例の有効率は100% (8例/8例) であった。

喀痰培養が実施可能であった48例のうち46例で細菌が検出された。27例で原因菌と推定され、*S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*などの細菌が検出された (表4)。20例で口腔内常在菌が培養され、口腔内細菌のコンタミネーションの可能性もあるが、本検討では約半数の症例で誤嚥の関与を認めており、誤嚥性肺炎の原因菌を反映している可能性も否定できない。また本検討では、一部の症例で嫌気培養を行っていないため、嫌気性菌については過小評価されている可能性もある。

今回の検討において、LVFX無効または中止例が54例中8例 (14.8%) に認められた (表2)。これらの8例は全例で基礎疾患を有しており、治療区別ではB群6例、C群2例、A-DROPによる重症度別では中等症4例、重症/超重症4例であった (表2)。症例1はLVFX投与にて血小板減少を認めため投与中止され、スルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) に変更された。症例2~症例5はLVFXが無効であり、他の抗菌薬 (メロペネム (MEPM) など) に変更された (表3)。そのうち1例は喀痰よりLVFX耐性のExtended spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生*Escherichia coli*が検出されており、LVFXが無効であった原因と考えられた。症例6、症例7は治療開始時から全身状態が不良であり (European Cooperative Oncology Group performance status 4)、LVFXから他の抗菌薬に変更されたが症例6は膿胸を併発して手術により改善し、症例7は抗菌薬変更後も臨床的効果が認め

られず死亡した。症例8は喀痰培養からMRSAとESBL産生*Klebsiella pneumoniae*が検出され、両菌ともにLVFXに感受性を認めなかったことから、LVFXが無効であった原因と考えられた。

安全性については、肝機能および腎機能障害がLVFX投与前に基準値内であったものが投与後に基準値を超えたのはAST 2例、ALT 1例、BUN 6例で認められた。ALTが上昇した1例は、投与後に基準値上限の2倍以上に上昇したが、SBT/ABPCを併用しておりLVFX投与が継続され、LVFXおよびSBT/ABPCにて治療終了後に速やかに基準値内に改善した。腎機能については、LVFX投与前にScr値が基準値内であった45症例は投与後も基準値内で推移し、投与前に基準値を超えていた15例では、投与後の検査値が投与前の2倍以上上昇していた症例はなく、また統計学的な有意な上昇はなかった。今回の検討から、LVFX投与による肝機能や腎機能への影響は少ないと考えられた。

今回の我々の検討から、NHCAP B群またはC群の治療にLVFXは有効かつ安全に使用できる治療選択薬となる可能性が示唆された。

利益相反自己申告：著者 迎 寛は第一三共株式会社から資金提供を受けている。

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会：医療・介護関連肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会、東京、2011
- 2) American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171: 388~416, 2005
- 3) ISHIDA, T.; H. TACHIBANA, A. ITO, *et al.*: Clinical characteristics of nursing and healthcare-

- associated pneumonia: A Japanese variant of healthcare-associated pneumonia. *Inter. Med.* 51: 2537~2544, 2012
- 4) OSHITANI, Y.; H. NAGAI, H. MATSUI, *et al.*: Reevaluation of the Japanese guideline for healthcare-associated pneumonia in a medium-sized community hospital in Japan. *J. Infect. Chemother.* 19: 579~587, 2013
- 5) FUKUYAMA, H.; S. YAMASHIRO, H. TAMAKI, *et al.*: A prospective comparison of nursing- and healthcare-associated pneumonia (NHCAP) with community-acquired pneumonia (CAP). *J. Infect. Chemother.* 19: 719~726, 2013
- 6) 堀 誠治, 内納和浩, 山口広貴, 他: Levofloxacin 500mg 1日1回投与の安全性・有効性. *日本化学療法学会雑誌* 59: 614~633, 2011
- 7) 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: 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 東京, 2007
- 8) 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見直しのための委員会最終報告(確定版): 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版). *日本化学療法学会雑誌* 60: 29~45, 2012
- 9) 迎 寛: 外来患者のNHCAP治療. *感染と抗菌薬* 15: 281~285, 2012
- 10) 山崎 啓, 矢寺和博, 川波敏則, 他: 医療・介護関連肺炎に対するモキシフロキサシンの有効性と安全性に関する検討. *Jpn. J. Antibiotics* 66: 283~291, 2013

Efficacy and safety of levofloxacin in patients with nursing and healthcare-associated pneumonia

KEI YAMASAKI¹⁾, KAZUHIRO YATERA¹⁾, TOSHINORI KAWANAMI¹⁾, YOSUKE SASAHARA^{1,2)}, RYOSUKE HATA^{1,3)}, KEIGO UCHIMURA^{1,3)}, TAKASHI TACHIWADA^{2,3)}, KEISUKE NAITO¹⁾, KAORI KATO¹⁾, TSUTOMU TAKAKI³⁾, IKUKO SHIMABUKURO¹⁾, TOMOKO SHIRAISHI¹⁾, KEISHI ODA¹⁾, KANAKO HARA⁵⁾, YASUO CHOJIN¹⁾, YU SUZUKI^{6,7)}, KENTAROU AKATA¹⁾, TAKAAKI OGOSHI²⁾, SUSUMU TOKUYAMA⁵⁾, NAOYUKI INOUE⁵⁾, SHINGO NOGUCHI¹⁾, CHINATSU NISHIDA¹⁾, TAKESHI ORIHASHI²⁾, YUGO YOSHIDA⁴⁾, YUKIKO KAWANAMI¹⁾, YUUSUKE TAURA⁶⁾, HIROSHI ISHIMOTO¹⁾, HIDETO OBATA³⁾, YUKIKAZU AWAYA⁴⁾, TOHRU TSUDA⁷⁾, CHIHARU YOSHII²⁾ and HIROSHI MUKAE¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

²⁾ Department of Respiratory Medicine, Wakamatsu Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Japan

³⁾ Department of Respiratory Medicine, Yamaguchi-ken Saiseikai Shimonoseki General Hospital

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Yahata Hospital

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Kyushu Rosai Hospital

⁶⁾ Department of Respiratory Medicine, Kokura Memorial Hospital

⁷⁾ Kirigaoka Tsuda Hospital

Levofloxacin (LVFX) is one of respiratory quinolones with wide spectrum of antimicrobial efficacy for Gram-positive and -negative bacteria and also atypical bacteria, and 500 mg of intravenous LVFX infusion has recently been able to use once daily based on pharmacokinetics-pharmacodynamics in Japan.

So far, there had been no reports of the prospective studies evaluating efficacy and safety of LVFX in patients with nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCAP). This study was conducted to evaluate prospectively the efficacy and safety of LVFX in patients with NHCAP categories B and C (other antibacterial agents were allowed to use with LVFX) according to Japanese guideline for NHCAP by the Japanese Respiratory Society (JRS). LVFX 500mg was intravenously administered once daily, and the clinical efficacy and safety were evaluated by clinical symptoms, peripheral blood laboratory findings and chest X-rays. Sixty-two patients (average age was 81.2 years old, female/male was 22/40) were firstly registered and evaluated for the safety of LVFX, and eventually 54 patients were enrolled for the evaluation of clinical efficacy of LVFX. The percentage of these 54 patients aged over 65 years old was 96.3%, NHCAP category B/C was 33/21. The efficacy of LVFX in all 54 patients evaluated was 85.2% (categories B/C of NHCAP was 81.8/90.5%). In addition, the efficacies of LVFX in each pneumonia severity category by A-DROP system by JRS in NHCAP patients were 100% in mild, 86.7% in moderate, 77.8% in severe/very severe. Nine patients (2 with liver dysfunction, 6 with renal dysfunction and 1 with thrombocytopenia) out of 62 patients were reported to have possible adverse effects of LVFX. All of the patients with liver and renal dysfunctions after starting LVFX administration demonstrated mild dysfunctions and continued LVFX treatment, and these dysfunctions normalized soon after cessation of LVFX. LVFX was changed to other antibacterial agent in one patient with thrombocytopenia, and also thrombocytopenia was normalized thereafter. In conclusion, LVFX is effective and relatively safe for categories B and C in patients with NHCAP.