

●症 例

血液透析患者に発症したレジオネラ肺炎に対し moxifloxacin が奏効した 1 例

高桑 修¹⁾ 山本 俊信²⁾ 川合 淳郎²⁾ 鳥居 正芳²⁾ 中村 敦¹⁾

要旨：新規ニューキノロン系経口抗菌薬である moxifloxacin は優れた血中動態を示すとともに、主たる代謝経路が肝・胆道系であるため腎機能障害を有する症例で選択しやすい。我々は維持透析患者に発症したレジオネラ肺炎に対し moxifloxacin が奏効した症例を経験したので報告する。症例は糖尿病性腎症のため血液透析を受けている 76 歳女性。発熱、咳嗽のため近医を受診し肺炎と診断された。セフェム系抗菌薬で治療されたが改善せず、呼吸困難が出現したため当院を受診した。胸部レントゲンで両肺野浸潤影と心拡大を認め、肺炎と心不全の診断で入院となった。尿中レジオネラ抗原が陽性であったことからレジオネラ肺炎と診断し、moxifloxacin 400mg 1 日 1 回経口投与による治療で軽快した。moxifloxacin は腎機能障害を有するレジオネラ肺炎に対する貴重な治療選択肢になりうると考える。

キーワード：レジオネラ肺炎，モキシフロキサシン，レスピラトリーキノロン，市中肺炎

Legionella pneumonia, Moxifloxacin, Respiratory quinolone,
Community-acquired pneumonia

緒 言

レジオネラ肺炎は環境中の *Legionella* 属の細菌を主としてエアロゾルの形で吸入することによって発症する感染症であり、市中肺炎の中の頻度としては世界的に 3~10%¹⁾とされている。適切に治療薬が選択されなかった場合には高率に死亡する¹⁾ため、早期に適切な抗菌薬を開始することが重要である。本菌は細胞内寄生菌であるため、治療には細胞内へ移行する抗菌薬の選択が必要である。ニューキノロン系抗菌薬はレジオネラ肺炎に対する主たる推奨薬である²⁾が、その多くは代謝経路が腎排泄性であり、重度の腎機能障害を有する症例では投与方法の調節が必要である。

Moxifloxacin (MFLX) は 2005 年に本邦でも使用可能となったレスピラトリーキノロンである。従来のレスピラトローキノロンに比べ優れた血中動態を示す³⁾とともに、主たる代謝経路が肝・胆道系であるため腎機能障害を有する症例でも使用しやすい特徴がある。今回我々は血液透析患者に発症したレジオネラ肺炎に MFLX が奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

76 歳，女性。

主訴：発熱，咳嗽。

既往歴：30 歳から糖尿病に対しインスリン治療。69 歳時に心筋梗塞。74 歳から糖尿病性腎症による慢性腎不全に対し血液透析。

生活歴：飲酒歴，喫煙歴なし。1~2 回/月の頻度で温泉入浴施設を利用。

現病歴：2007 年 3 月下旬に 38℃ 台の発熱，咳嗽と全身倦怠感が出現した。症状出現から 2 日後に近医で肺炎と診断され cefotiam hydrochloride で治療されたが，自覚症状が改善しなかった。更に 7 日後に呼吸困難が出現したため当院を受診し，胸部レントゲンで両肺野に浸潤影を認め入院となった。

入院時理学所見：身長 147cm。体重 46kg。体温 37.3 度。意識清明。血圧 170/80mmHg。脈拍 90 回/分。酸素飽和度 90% (2L/分 経鼻酸素吸入下)。呼吸回数 20 回。表在リンパ節を触知せず。胸部聴診上，両肺野で吸気時に coarse crackle を聴取した。腹部は軟，圧痛なし。両下腿に軽度の浮腫を認めた。神経学的に特記事項なし。

心臓超音波検査：左室壁運動のびまん性低下を認め，左室駆出率は 50% であった。I 度の三尖弁逆流と II 度の僧房弁逆流を認めた。

入院時検査成績 (Table 1)：好中球優位の白血球増多と CRP の著明な上昇を認めた。腎機能低下，正球形正色素性貧血，ALP 高値を認めたが，いずれも前医での

〒467-8601 愛知県名古屋市長区瑞穂区瑞穂町川澄 1

¹⁾名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学

²⁾春日井市民病院呼吸器科

(受付日平成 20 年 11 月 26 日)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Serology	
RBC	282 × 10 ⁴ /μL	β-D-glucan	6 ng/ml
Hb	8.6 g/dL	CRP	37.71 mg/dL
Ht	25.7%	Arterial blood gas (O ₂ 2L/min nasal)	
WBC	19,800/μL	pH	7.432
stab.	5%	PaCO ₂	37.9 Torr
seg.	85%	PaO ₂	58.8 Torr
eosin.	0%	HCO ₃	24.7 mEq/L
baso.	0%	BE	0.5 mEq/L
mono.	4%	Pathogenic examination	
lymph.	5%	Culture	
Plt	28.1 × 10 ⁴ /μL	In sputum	normal flora
Biochemistry		In blood	(-)
T.Bil	0.5 mg/dL	Tubercle bacilli PCR	(-)
ALP	349 IU/L	Serological titers (normal ranges)	
γGTP	20 IU/L	<i>Legionella</i> (< × 128)	× 4 → × 2,048
AST	24 IU/L	<i>Mycoplasma</i> (< × 40)	< × 40 → < × 40
ALT	12 IU/L	<i>Chlamydia psittaci</i> (< × 4)	< × 4 → < × 4
LD	260 IU/L	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
CK	18 IU/L	IgA Index (< 0.90)	1.04 → 1.32
BUN	24.8 mg/dL	IgG Index (< 0.90)	2.79 → 3.35
Cre	3.3 mg/dL	Antigenic examination in urine	
TP	6.6 g/dL	<i>S.pneumoniae</i>	(-)
Alb	3.1 g/dL	<i>Legionella</i>	(+)
Glc	166 mg/dL		
HbA1c	7.2%		

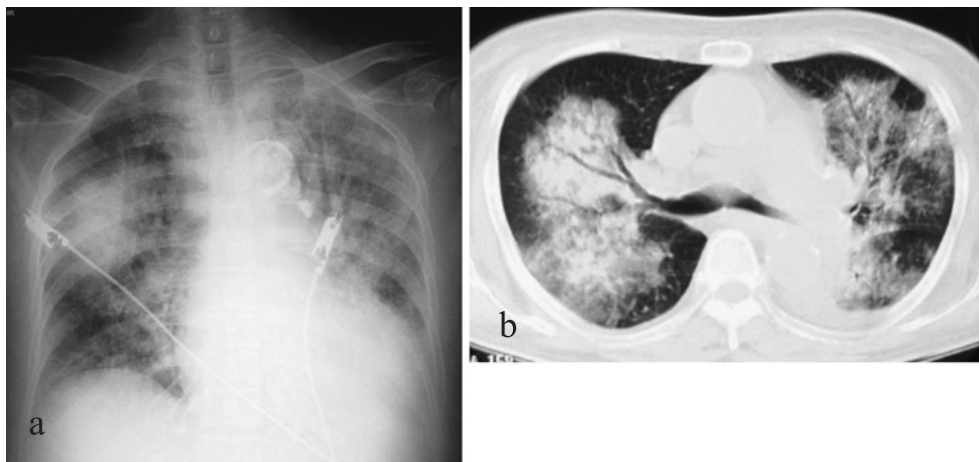


Fig. 1 Chest radiograph on admission (a) shows infiltrative shadows in both lung fields and cardiomegaly. Chest computed tomogram on admission (b) shows diffuse infiltrates in both upper lobes.

検査値と比べ臨床的に有意な変動はなかった。レジオネラ尿中抗原は陽性を示したが、喀痰のヒメネス染色および喀痰培養検査では有意菌を認めず常在菌のみ検出された。

入院時画像所見 (Fig. 1)：胸部レントゲン (Fig. 1-a) では、右中肺野の浸潤影と肺門を中心とした境界不明瞭な肺胞性陰影を認めた。心胸郭比は 65.3% と心拡大を

認めた。胸部 CT 検査 (Fig. 1-b) では、右上葉に周囲にスリガラス陰影を伴い区域性に分布する浸潤影を、左上葉と両下葉には気管支血管束周囲に分布する浸潤影を認めた。少量の左側胸水を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：入院時検査所見から肺炎ならびに心不全と診断した。肺炎については尿中レジオネラ抗原が陽性であったことからレジオネラ肺炎と考え、

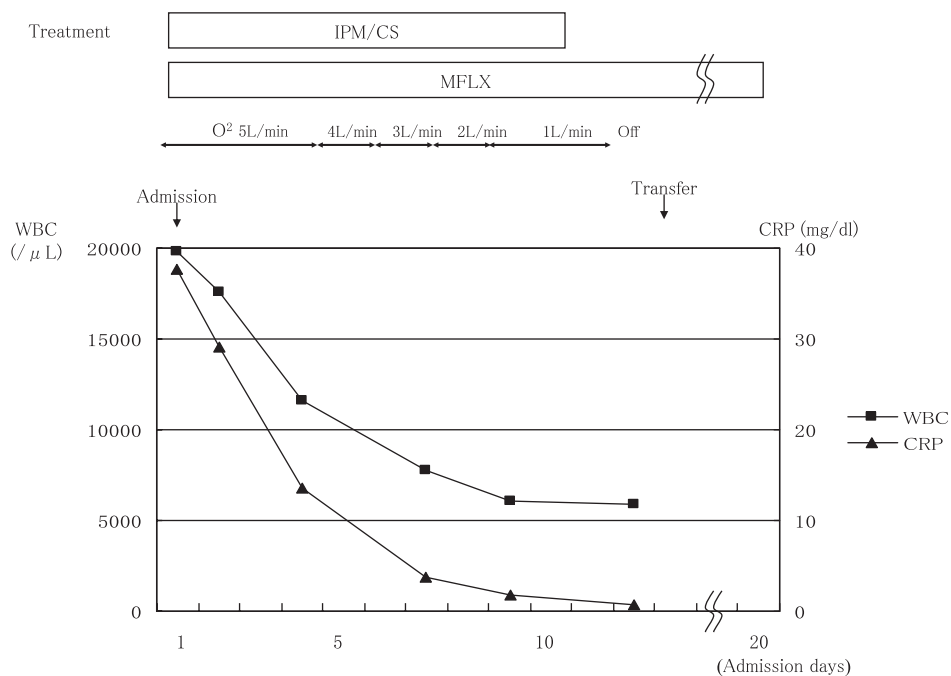


Fig. 2 Clinical course

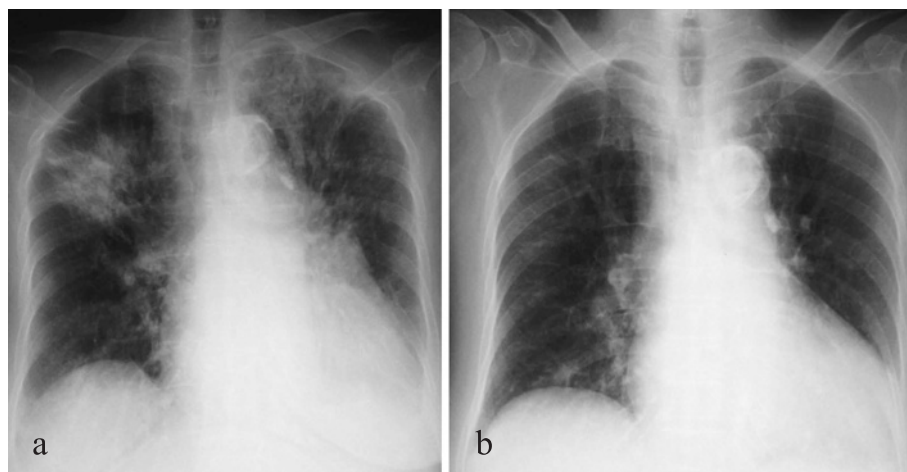


Fig. 3 Chest radiograph on the fourth day after admission (a) shows that the infiltrative shadows have improved. Chest radiograph on the 25th day after admission (b) shows disappearance of the infiltrative shadows.

MFLX 400mg 1日1回経口投与を開始した。また、一般細菌との混合感染が否定できず、呼吸不全を伴う重篤な病状であったことから imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 500mg 1日1回点滴投与を併用した。心不全については陳旧性心筋梗塞に伴う慢性心不全と診断し、亜硝酸剤の持続点滴を開始した。血液透析は目標体重を変更せず週3回の定期透析を継続した。入院翌日からは解熱し、第4病日には胸部レントゲン上浸潤影の改善 (Fig. 3-a) と炎症反応の低下を認めた。その後も炎

症反応や呼吸状態は順調に改善した。IPM/CSは第4病日から250mg 1日1回投与に減量し、入院時の喀痰培養検査で有意菌を認めないことが確認されたため第9病日で終了した。基礎疾患を有するレジオネラ肺炎であることを考慮し、MFLXは第20病日まで継続した。肺炎の再燃は認めず、第48病日の胸部X線では浸潤影の消失をみた (Fig. 3-b)。間接蛍光抗体法によるレジオネラ血清抗体価は入院時には4倍であったが、第15病日には2,048倍に上昇を認め、尿中レジオネラ抗原陽性によ

るレジオネラ肺炎の診断を裏付ける結果であった。なお本例では、第13病日に転倒し大腿部頸部骨折を受傷したため整形外科に転科となり、手術ののち第57病日にリハビリ目的で転院となった。MFLXによる明らかな副作用は認められなかった。

考 察

Legionella 属はヒトのマクロファージや好中球などの貪食細胞の中で殺菌されずに増殖するため、レジオネラ肺炎には細胞内移行性の悪いβラクタム系抗菌薬やアミノ配糖体系薬は無効であり、細胞内移行性に優れたマクロライド系抗菌薬、リファンピシン、ニューキノロン系抗菌薬などが選択される。中でもニューキノロン系抗菌薬は *Legionella* 属に対する抗菌活性⁴⁾⁵⁾やレジオネラ肺炎に対する臨床検討^{6)~8)}においてマクロライド系抗菌薬に比べ優れた効果が報告されている。欧米では重症例にニューキノロン系注射薬、アザライド系注射薬が奨められている⁹⁾が、本邦では後者が使用できないためニューキノロン系注射薬が推奨されている²⁾。

新規ニューキノロン系抗菌薬であるMFLXの剤型には注射剤と経口剤があり、本邦では2005年から経口剤が使用可能となった。Pharmacodynamics/Pharmacokinetics (PK/PD) 理論ではキノロン系抗菌薬はArea under the curve (AUC)/Minimum Inhibitory Concentration (MIC) が殺菌作用と相関するとされるが、MFLXは添付文書にあるように1日1回投与でも、消化管吸収が良好であるため優れたAUC値を示す。MFLX 400mgを健康成人に1日1回経口内服した際のAUC値は51.5 μg・h/mLであり¹⁰⁾、ciprofloxacin hydrochloride (CPFX) 300mgを1時間で、pazufloxacin mesilate (PZFX) 500mgを30分で健康成人に単回点滴投与した際のAUC値である7.49 μg・h/mL¹¹⁾、21.7 μg・h/mL¹²⁾を上回る値である。また、喀痰や肺胞内への移行性に優れ³⁾、*Legionella* 属に対するMICも他のニューキノロン系抗菌薬と同様に良好である¹³⁾。以上のように、MFLX経口薬はレジオネラ肺炎に対してニューキノロン系注射薬に比べ遜色ない効果が期待できると考えられる。また、MFLXの特徴として、主な代謝経路が肝胆道系であることが挙げられる。腎機能低下時に排泄の遅延を認めないため投与量調整が不要と考えられ¹⁴⁾、腎機能障害を有する症例に選択しやすいニューキノロン系抗菌薬といえる。

本例では尿中レジオネラ抗原が陽性であったことからレジオネラ肺炎と診断した。血液透析を受けている慢性腎不全患者であったが、尿中レジオネラ抗原の検索が可能で、早期診断に有用であった。また、本例では感染源の精査は行われていないが、糖尿病と慢性腎不全の基礎疾患に加え、温泉施設の使用がレジオネラ肺炎の発症に

関与した可能性も考えられた。

本例は76歳と高齢で低酸素血症を認め、慢性腎不全のためBUN値の評価は困難であったものの発熱による脱水が考えられたことから、成人市中肺炎診療ガイドライン²⁾の重症度分類に従い重症と判断した。重症レジオネラ肺炎としてニューキノロン系注射薬での治療を検討したが、現在本邦で使用できるCPFXとPZFXはいずれも腎排泄性であり、本例のような透析患者に対し投与する際には1回投与量ないし投与間隔の調節が必要となる。また、維持透析中で心不全も併発していたことから、ニューキノロン系注射薬の投与に伴う水分負荷による心不全の増悪も危惧された。一方、消化器症状や消化管疾患の既往がなく、内服が可能な全身状態であったことから経口薬での治療が可能と判断し、従来のレスピラトリーキノロンに比べ優れた血中動態を示し³⁾腎機能障害症例にも通常量投与が可能なMFLXを選択した。本例ではMFLXとIPM/CSを併用したため、*Legionella pneumophila* 以外の細菌感染に対しIPM/CSが有効だった可能性は否定できない。しかし、胸部CTでの画像パターンがレジオネラ肺炎に比較的特徴的な所見¹⁵⁾であることと、*Legionella pneumophila* 以外の病原体の関与を示唆する所見、検査結果がなく、本例はMFLXが奏効したレジオネラ肺炎と考えられた。レジオネラ肺炎の発症危険因子として腎不全が挙げられる¹⁶⁾¹⁷⁾とともに、約10%に急性腎不全が合併するとされる¹⁸⁾ことから、腎機能障害はレジオネラ肺炎症例でしばしば遭遇する臓器障害といえる。本例は、MFLXが腎機能障害を有するレジオネラ肺炎に対する治療選択肢の一つとなりえることを示す貴重な症例である。

レジオネラ肺炎は治療開始時点での重症度が過小評価される可能性があり¹⁹⁾、急激な進行を示す例もみられるため軽症例でも入院治療が望ましいとされている²⁾。しかし、近年尿中レジオネラ抗原検査が普及し、軽症の段階で診断されるレジオネラ肺炎の報告が増加しており、外来での治療例も増加することが考えられる。市中肺炎診療ガイドライン²⁾では、レジオネラ肺炎に対する外来治療薬としてニューキノロン系経口薬、マクロライド系経口薬、リファンピシン、ケトライド経口薬を挙げているが、MFLXを始めとするガイドライン改定後に上市された新規レスピラトリーキノロンも有用な選択薬剤と考えられる。

経口抗菌薬で肺炎を治療する場合、消化管の吸収障害があると十分な血中濃度が得られない可能性がある。特にレジオネラ肺炎のような重篤な感染症を治療するにはより慎重な薬剤選択が必要となる。薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) を行い有効性や安全性を評価することが望ましいが、日常診

療で MFLX の TDM を行うことは容易ではない。従って我々は、レジオネラ肺炎に対し MFLX で治療する際には消化器症状や消化器系既往歴について確認し、吸収障害の可能性がある場合には注射剤による治療が必要と考えている。

以上、維持透析患者に発症した重症のレジオネラ肺炎に対し、MFLX が奏効した症例を報告した。MFLX はレジオネラ肺炎に対し有効性が期待でき、特に腎機能障害を有する症例では貴重な治療選択肢になりえると考えられた。今後、他剤との安全性や有効性の比較を含めた症例の蓄積が望まれる。

引用文献

- 1) 齊藤 厚. 感染症の診断・治療ガイドライン—レジオネラ症—. 日医会誌 1999;122 (臨時増刊): 178—181.
- 2) 日本呼吸器学会. 成人市中肺炎診療ガイドライン, 2005.
- 3) 堀 誠治. 【注目される抗菌薬の使い分け】経口薬 (レスピラトリーキノロン薬) 体内動態. 臨床と微生物 2005; 32: 723—728.
- 4) Stout JE, Sens K, Mietzner S, et al. Comparative activity of quinolones, macrolides and ketolides against *Legionella* species using in vitro broth dilution and intracellular susceptibility testing. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 302—307.
- 5) Higa F, Akamine M, Haranaga S, et al. In vitro activity of pazufloxacin, tosufloxacin and other quinolones against *Legionella* species. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1053—1057.
- 6) Sebría M, Pedro-Botet ML, Gómez J, et al. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest* 2005; 128: 1401—1405.
- 7) Blázquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Francés L, et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 800—806.
- 8) Mykietiuik A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with *Legionella* pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 794—799.
- 9) Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405—1433.
- 10) 大西明弘, 豊城隆明, 吉川健一, 他. 塩酸モキシフロキサシン (BAY 12-8039) の第 I 相臨床試験における安全性, 薬物動態および腸内細菌叢への影響の検討. 薬理と治療 2005; 33: 1029—1045.
- 11) 東 純一, 山本 勇, 瀬戸米蔵, 他. Ciprofloxacin 注射剤 (BAY q 3939) の薬物動態の検討. Ciprofloxacin 300mg の 60 分点滴静注による連続投与試験. 基礎と臨床 1997; 31: 2701—2725.
- 12) 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 他. Pazufloxacin 注射薬の臨床第 I 相試験. 日本化学療法学会雑誌 1999; 47 (Suppl. 1): 141—175.
- 13) 高畑正裕, 福田淑子, 二口直子, 他. Garenoxacin の *in vitro* 抗菌活性. 日本化学療法学会雑誌 2007; 55 (Suppl. 1): 1—20.
- 14) 小林宏行, 青木信樹, 二木芳人, 他. 呼吸器感染症に対する BAY 12-8039 (moxifloxacin) の第 III 相臨床試験. 日本化学療法学会雑誌 2005; 53 (Suppl. 3): 47—59.
- 15) 徳田 均, 酒井文和, 後藤 元, 他. レジオネラ肺炎の CT 所見の検討. 呼吸器感染症画像研究会共同研究. 臨床放射線 2007; 52: 167—174.
- 16) Helms CM, Viner JP, Weisenburger DD, et al. Sporadic Legionnaires' disease: clinical observations on 87 nosocomial and community-acquired cases. *Am J Med Sci* 1984; 288: 2—12.
- 17) England AC 3rd, Fraser DW. Sporadic and epidemic nosocomial legionellosis in the United States. Epidemiologic features. *Am J Med* 1981; 70: 707—711.
- 18) Shah A, Check F, Baskin S, et al. Legionnaires' disease and acute renal failure: case report and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 204—207.
- 19) 原永修作, 比嘉 太, 建山正男, 他. A-DROP はレジオネラ肺炎症例の重症度を過小評価する可能性がある. 日呼吸会誌 2008; 46: 351—355.

Abstract

Successful treatment of *Legionella* pneumonia with moxifloxacin in a hemodialysis patient

Osamu Takakuwa¹⁾, Toshinobu Yamamoto²⁾, Atsuro Kawai²⁾,
Masayoshi Torii²⁾ and Atsushi Nakamura¹⁾

¹⁾Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

²⁾Department of Respiratory Medicine, Kasugai Municipal Hospital

Moxifloxacin, a recent, new quinolone agent, has superior pharmacokinetics and appears to be safe for patients with renal failure, as it is mainly excreted in the bile. The case of a hemodialysis patient with *Legionella* pneumonia who was successfully treated with moxifloxacin is reported. A 76-year-old woman, who had been on hemodialysis for chronic renal failure secondary to diabetic nephropathy, visited her hospital with a cough and fever. Pneumonia was diagnosed, and intravenous administration of cefotiam hydrochloride was begun, but her respiratory condition deteriorated. She was transferred to our hospital with dyspnea. A chest radiograph showed consolidation in both lung fields and cardiomegaly. A urinary antigen test for *Legionella* was positive. *Legionella* pneumonia with heart failure was diagnosed and she was started on 400 mg a day moxifloxacin. Her clinical condition improved. Moxifloxacin appears to be useful in the treatment of *Legionella* pneumonia in patients with renal failure.