



ELSEVIER

## A method for displaying two images on a screen in distance medical education

Akane Motonaga<sup>a</sup>, Kouhei Akazawa<sup>a,\*</sup>, Sugata Takahashi<sup>b</sup>,  
Yutaka Yamamoto<sup>b</sup>, Hiroki Tsukada<sup>c</sup>, Kumiko Inagawa<sup>a</sup>,  
Tomoko Yamakawa<sup>a</sup>, Masao Hashiba<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Medical Informatics, Niigata University Medical Hospital, Niigata University, 1-754 Asahi-machi, Niigata 951-8520, Japan

<sup>b</sup> Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Niigata University, 1-754 Asahi-machi, Niigata 951-8520, Japan

<sup>c</sup> Department of Medicine II, Faculty of Medicine, Niigata University, 1-754 Asahi-machi, Niigata 951-8520, Japan

Received 14 March 2002; received in revised form 9 December 2002; accepted 9 December 2002

### KEYWORDS

Distance education;  
Dual-view image;  
Multimedia;  
Realsystem;  
Telecommunication

**Summary** This article describes a method for simultaneously displaying several images on a screen during an online multimedia presentation. Users with 'REALPLAYER' software and Web browsers can view images with synchronous audio on their personal computers via the Internet. Medical researchers and physicians often find it useful to compare images after treatment with those before treatment, by displaying several arranged images simultaneously. Medical care providers can browse this type of multimedia content in their offices and universities at their convenience. There presently exist two methods for creating multimedia content with voice and images using RealSystem technology. Electronic lectures of otorhinolaryngology explaining new surgical procedures for patients with chronic otitis media were created with this method and made available to otorhinolaryngologists through the Internet.

© 2003 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The improvement of communication technologies through the Internet increases the self-learning opportunities for clinicians of rural hospitals and clinics [1–4]. Sharing the latest medical information makes diagnosis more rapid, accurate and precise while standardizing treatment in medical centers, hospital and clinics [5,6]. Recently, Japanese clin-

icians and medical researchers have been able to easily browse such multimedia content using very affordable software. For example, using RealSystem (RealNetworks, Inc., WA) technology, users can browse videos of surgical operations, special presentations with images from medical meetings and on-line manuals for hospital information systems, using their personal computers through campus LANs and Integrated Services Digital Network (ISDN) [7,8]. From the experience of distance learning with RealSystem, clinicians who browsed multimedia content often requested the simultaneous display of two images for comparison on a screen, specifically, the tympanic cavity following

\*Corresponding author. Tel.: +81-25-227-2471;  
fax: +81-25-227-0850.  
E-mail address: akazawa@med.niigata-u.ac.jp (K. Akazawa).

a new tympanoplasty for patients with chronic otitis media and the retinal veins of the right and left eyes in patients with inflammatory diseases. Therefore, we need to modify the standard usage of RealSystem to meet these requirements.

This article describes a slight modification to the standard procedure of designing a RealSystem presentation, to simultaneously display several images on a screen with a synchronous voice presentation. We illustrate by showing a lecture of otorhinolaryngology to explain the surgical procedure for patients with chronic otitis media. This method for simultaneously displaying several images on a screen will lead to an increase in the quality of distance learning in the field of medicine [9].

## 2. Methods

We used RealSystem (RealNetworks, Inc.) to simultaneously display two or more images in the REALPLAYER media browser synchronized with the voices of presenters. The RealSystem technology consists of three components: REALSERVER, REALPRODUCER, and REALPLAYER. The multimedia content is created by REALPRODUCER installed on a personal computer, and then uploaded to REALSERVER. Users can browse the multimedia content from REALSERVER via the Internet by utilizing the REALPLAYER application installed on their personal computer. As of January 2001, REALPRODUCER PLUS and REALPLAYER8 are available for US \$199.95 and US \$29.99, respectively. There is also a basic version of REALPLAYER available free of charge. Users can refer to the manual for creating multimedia content with RealSystem and additional details regarding hardware and software are available on the web site of RealNetworks Inc. [10].

We will present a simple modification to the standard RealSystem procedure below. For simplicity, we will describe the method for creating the two screens shown in Fig. 1 below. The seven files listed in Table 1 should be created on a personal computer.

(a) Save the still images, lec0n.gif ( $n=1, 2, 3, 4$ ), in GIF format from POWERPOINT (Microsoft co.). They should be arranged in the order of display.

(b) Create the following three HTML files for the first screen of Fig. 1, to simultaneously display two still images lec01.gif and lec02.gif on a screen.

First HTML file: Takahashi1.html

```
<html>
<frameset cols = "50%,50%" frameborder
= "no" >
<frame name = "left" src = "lec01.html">
<frame name = "right" src = "lec02.html">
</frameset>
</html>
```

Second HTML file: lec01.html

```
<html>
<body>
<center>
<img src = "lec01.gif">
</center>
</body>
</html>
```

Third HTML file: lec02.html

```
<html>
<body>
<center>
<img src = "lec02.gif">
</center>
</body>
</html>
```

Similarly, create the three HTML files, 'takahashi02.html', 'lec03.html' and 'lec04.html', for the second screen of Fig. 1.

(c) Create the audio file 'lec.ra' in the following manner:

1) Record the voice of the presentation with a cassette tape recorder.

**Table 1** List of the files necessary to create dual-view images using REALPRODUCER

Name of file	Contents
lec0n.gif ( $n=1, 2, 3, 4$ )	GIF-formatted slide image
takahashis.html ( $s=1, 2$ )	HTML file for dual-view images
lec0n.html ( $n=1, 2, 3, 4$ )	Temporary HTML file for images displayed
lec.ra	Audio file encoded and compressed by REALPRODUCER
lec.e.txt	Text file to describe the beginning time and ending time of each image
lec.ram	Text file containing the command for execution
lec.rm	File after merging the event file "lec.e.txt" and the audio file "lec.ra" to the ".rm" format

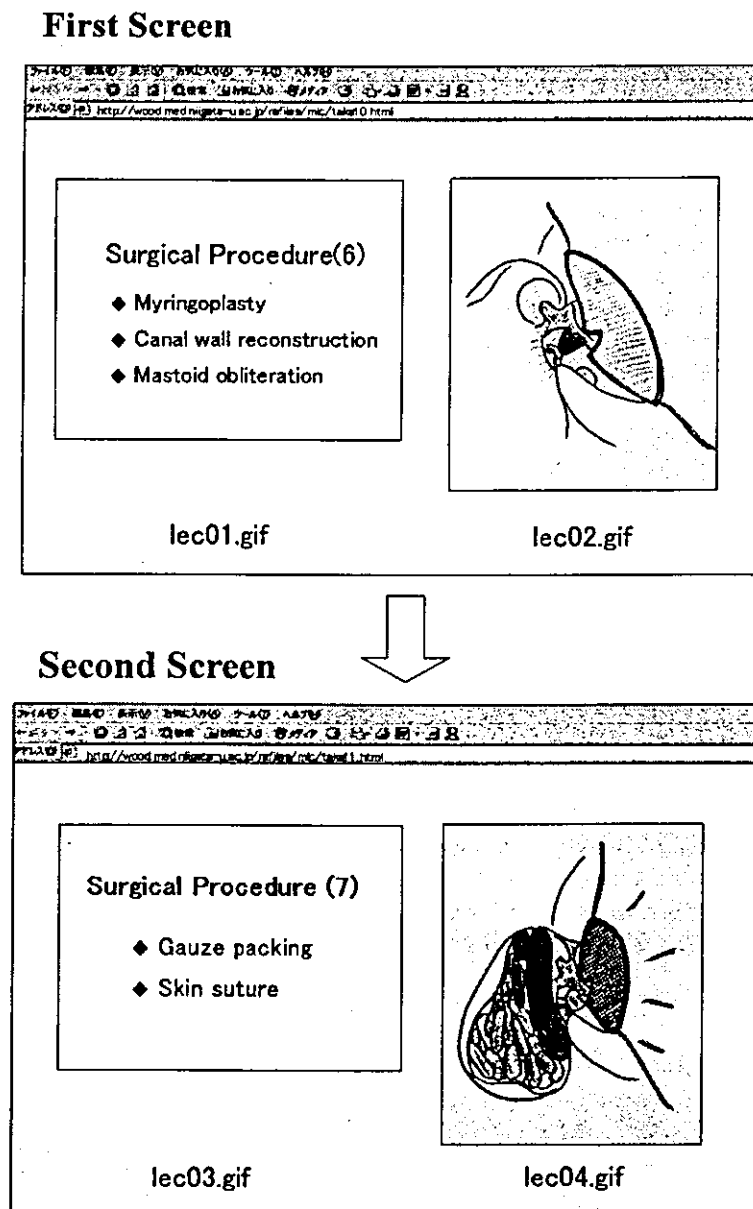


Fig. 1 Sample screens produced by the method for creating dual-view images on a screen. They are selected from the slides of the lecture regarding the surgical procedure of canal down tympanoplasty with mastoid obliteration in Otorhinolaryngology explained in the section "Section 3".

- 2) Connect the 'Audio Out' jack of the cassette tape recorder to the 'Audio In' jack of the personal computer using a stereo audio connecting cable.
- 3) Play the cassette tape and click 'Start' on the 'Record From Media Device' in REALPRODUCER under the appropriate conditions, for example, Single-rate for Web Servers, 28 K modem and Voice only.

(d) Create the event file 'lec.e.txt' which describes the beginning display time, the ending display time and the URL of the HTML files using a text

editor. In this case, the lec.e.txt file includes the lines:

```
u00:00:00 00:01:01 http://wood.med.niigata-u.ac.jp/rafiles/mic/takahashi01.html
u00:01:02 00:02:59 http://wood.med.niigata-u.ac.jp/rafiles/mic/takahashi02.html
```

(e) Create the text file 'lec.ram' which contains the following statement only: pnm://wood.med.niigata-u.ac.jp/rafiles/mic/lec.rm.

(f) Merge the event file 'lec.e.txt' and the audio file 'lec.ra' to the.rm file 'lec.rm', using the REALPRODUCER application, RMEvents.exe.

We can also create multimedia content with two image and voice streams[PD1] by means of the additional function "frame target feature". This function can be used to update only one side of the next image in the media browser[PD2], by the following lines in the event file "lec\_e.txt: u00:01:02 00:02:59 &right&&http://wood.med.niigata-u.ac.jp/rafiles//mic/takahashi02.html. The frame target feature enables us to display video and images simultaneously. While the video is played in one frame, images are displayed in another frame on the media browser. Merging RealVideo and the event text file allows RealVideo and HTML documents to be displayed on the media browser simultaneously. This can be convenient when a text explanation is required for video.

However, the multimedia dual-view images created by this function can not be displayed by a standard WWW browser, for example, Internet Explorer 5 (Microsoft Co.).

### 3. Example

The multimedia content explaining the surgical procedure of Canal down tympanoplasty with mastoid obliteration in Otorhinolaryngology was created based on the two procedures described in the previous section, 'Section 2'. Canal wall down

tympanoplasty with mastoid obliteration is indicated for chronic otitis media with cholesteatoma and adhesive otitis media. After complete eradication of a cholesteatoma using the canal wall down technique, the dissected bony canal wall is reconstructed and the opened mastoid cavity is obliterated. For the reconstructive materials of this technique, we have employed cortical bone chips and pate, conchal cartilage, and hydroxyapatite granules. The merits of this technique include few side-effects, rare recurrence of cholesteatoma and simple postoperative treatment of the ear.

We created the content of the surgical procedure presentation using the methods described in the previous section (Fig. 2). The presentation can be reviewed at <http://wood.med.niigata-u.ac.jp/rafiles/mic/takahashi.html>. The audio file was encoded from a cassette tape using REALPRODUCER, and the language used in the presentation was Japanese. The slides were converted from a MICROSOFT POWERPOINT (Microsoft Inc., WA.) file to GIF format. It took about 4 h to create this presentation.

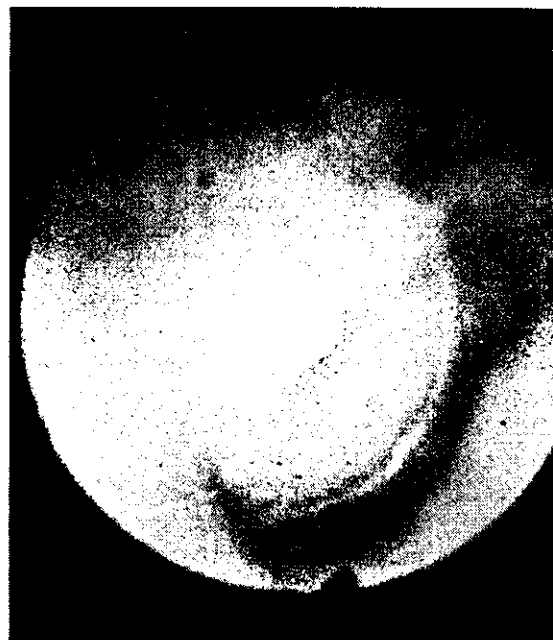
### 4. Evaluation of usefulness

The usefulness of this method was evaluated by 18 otorhinolaryngological doctors. The criteria for the evaluation were the following three items: (1) the readability of the slides, (2) the quality of the sound

**Preoperative Tympanic Membrane**



**Postoperative Tympanic Membrane**



**Fig. 2** The 15th screen used in the lecture of the surgical procedure in Otorhinolaryngology explained in the section "Section 3".

and (3) the usefulness of the method for displaying two slides on a screen. The score for each evaluation criteria was referred to graphically, using the double-stimulus impairment scale method [11]. The doctors marked an 'x' at the appropriate point on a line segment divided into five levels: Excellent (5–4), Good (4–3), Fair (3–2), Poor (2–1) and Bad (1–0), whose brackets indicate the range of scores corresponding to the levels. The doctors could also mark an 'x' at intermediate points, for example, 3.8. The lecture used in the evaluation was 'Canal down tympanoplasty with mastoid obliteration in Otorhinolaryngology' shown in the previous section, 'Section 3'.

The mean and standard deviation of the scores for each evaluation criteria were  $3.3 \pm 0.9$  for readability,  $3.4 \pm 1.0$  for quality of sound and  $4.1 \pm 0.6$  for usefulness. Consequently, the method given in Section 2 for displaying two images on a screen obtained a score of more than or equal to 'Fair'.

## 5. Discussion

The information technology for delivering the latest medical information over the Internet offers new educational opportunities for students, residents, physicians and medical researchers [12,13]. Distance education provides these people the flexibility to take interesting lectures and presentations in their offices and homes at times most convenient to them [14].

An evaluation of our method produced mean scores for readability and quality of sound that were lower than that of usefulness, although they were still in the range of 'good ( $\geq 3.0$  and  $< 4.0$ )'. This suggests that the doctors recognize the practical value of the dual-view display of images on a screen and distance medical education using RealSystem, in the case that there are no technical problems. On the other hand, we performed a similar investigation using 45 second-year medical students, in which a Medical Informatics lecture was delivered with one still image per screen. Consequently, the mean scores for readability, quality of sound and usefulness were 3.7, 2.8 and 3.3, respectively [7]. Naturally, it is not easy to compare the results of the two investigations, since the subjects and the sample images were different to each other. However, we can find several tendencies in the differences. Firstly, the score for readability for dual-view images was lower than that for single-view images. The image size used in the dual-view investigation was only one quarter of that used in the single-view investigation, and therefore we would expect the score for

readability to be lower. Secondly, the scores for the quality of sound were significantly different between the two investigations. We believe the reason for this is that the quality of sound depends highly on the volume and quality of the voice of the presenter.

Clinicians and medical researchers often browse two images at the same time to evaluate the progress of diseases and treatment effect in clinical conferences. Recently, updates of some existing commercial software can record a series of two images on a screen along with a synchronous narration. For example, MICROSOFT POWERPOINT 2002 (Microsoft co.) includes a 'Record Narration' feature. However, not all WWW browsers support the content created by POWERPOINT 2002. For example, such content cannot be viewed using NETSCAPE NAVIGATOR 4.7 under MACOS 9.2. On the other hand, any user can view presentations created by our method using RealSystem, irrespective of WWW browser or operating system, which is more convenient for users than POWERPOINT. Furthermore, RealSystem sends the audio data in a stream format, and therefore clients do not need enormous memory resources.

In the future, these e-lectures will become more common in the field of medical education. At present, multiple RealVideo content can not stream simultaneously because of technical problems. In the future, we hope improvement in RealSystem technology will support the display of two video streams simultaneously.

## Acknowledgements

This work is supported in part by a 'Research grant from the Telecommunications Advancement Foundation (TAF)' and 'Grant for the Promotion of Niigata University Research Project (Validation in Internet Relationships)'. We are grateful to Mark Midlemis for manuscript preparation.

## References

- [1] T.K. Schleyer, Online continuing dental education, *J. Am. Dent. Assoc.* 130 (1999) 848–854.
- [2] S.A. Zollo, M.G. Kienzle, Z. Henshaw, L.G. Crist, D.S. Wakefield, Tele-education in a telemedicine environment: Implications for Rural Health Care and Academic Medical Centers, *J. Med. Syst.* 23 (1999) 107–122.
- [3] A. Bygholm, O. Hejlesen, C. Nohr, Problem oriented project work in a distance education program in health informatics, *Med. Inform.* 98 (1998) 740–744.
- [4] K.H. Soon, K.I. Sook, C.W. Jung, K.M. Im, The effects of Internet-based distance learning in nursing, *Comput. Nursing* 18 (2000) 19–25.

- [5] C.T. Chuang, An efficient fault-tolerant out-patient order entry system based on special distributed client/server architecture, *Med. Inform.* 23 (1998) 145–157.
- [6] H. Takeda, K. Minato, T. Takahashi, High quality image oriented telemedicine with multimedia technology, *Int. J. Med. Inform.* 55 (1999) 23–31.
- [7] M. Hashiba, K. Inagawa, T. Matsuto, A. Motonaga, T. Yamakawa, K. Akazawa, Application of the RealAudio package to computerized medical lectures, *Med. Inform. Internet Med.* 25 (2000) 239–245.
- [8] E.P. Tamm, R. Ernst, W. Weems, The virtual lecture: delivery of live and recorded presentations over the Internet, *Am. J. Roentgenol.* 172 (1999) 9–12.
- [9] G.E. Chandler, P. Hanrahan, Teaching using interactive video: creating connections, *J. Nursing Educ.* 39 (2000) 73–80.
- [10] <http://www.real.com/>.
- [11] K. Teunissen, The validity of CCIR quality indicators along a graphical scale, *SMPTE J.* 105 (1996) 144–149.
- [12] A.R. Leasure, L. Davis, S.L. Thievon, Comparison of student outcomes and preferences in a traditional versus World Wide Web-based baccalaureate nursing research course, *J. Nursing Educ.* 39 (2000) 149–154.
- [13] P.J. Klutke, J.G. Gostomzyk, P. Mattioli, F. Baruffaldi, A. Plasencia, C. Borrell, M. Pasarin, E. Di Crescenzo, E. Pipitone, C. Mancini, A. Toschi, M. Morshedi, M.G. Strintzis, K.H. Englmeier, Practical evaluation of standard-based low-cost video conferencing in telemedicine and epidemiological applications, *Med. Inform. Internet Med.* 24 (1999) 135–145.
- [14] R.G. Mullins, D.H. Havens, M. Lowe, Distance education in pediatric nurse practitioner programs, *J. Pediatr. Health Care* 12 (1998) 332–334.



特集ノリハビリテーションと感染症対策  
インフルエンザ対策

布施克也\*<sup>1</sup> 塚田弘樹\*<sup>2</sup> 下条文武\*<sup>3</sup>

**Abstract** インフルエンザ対策を実際の施設内集団感染(アウトブレイク)事例を通して考察した。インフルエンザは感染力が強く、無防備な施設内へ侵入した場合は入所者に甚大な健康被害が発生し、医療従事者への感染により、さらなる施設内感染の拡大、地域医療提供力の低下が引き起こされることになる。インフルエンザ感染対策の基本はまず職員教育であり、さらに適切なサーベイランス・適切な診断・ハイリスク集団の把握・ワクチンによる個人および集団防衛・職員感染対策・飛沫感染対策を中心とした感染経路対策・個室およびコホート管理・抗ウイルス薬による早期治療・抗ウイルス薬による化学予防・肺炎球菌ワクチンの併用・適切な二次感染治療などであり、これらについて概説した。

**Key words** : インフルエンザ(influenza), 感染制御(infection control), ワクチン(vaccine), 飛沫感染対策(droplet precautions), 抗ウイルス剤(antiviral drugs)

実際のインフルエンザアウトブレイクとは

ワクチン接種など適切な感染対策がなされていない無防備な集団にインフルエンザが入り込むとどのようなことになるのか。ある特別養護老人ホームで起きたインフルエンザ感染アウトブレイク事例を通して実際に有効な対策を運用するための方法を考えてみたい(図1, 2)。正月連休中の1999年1月3日、ある職員が突然の発熱と急性感冒症状〔以下このような症状を呈する状態をILI: influenza like illness(インフルエンザ様疾患)とする〕を呈した。1月5日にはILI症状を呈す職員は4名になり、欠勤者もあらわれた。インフルエンザ様症状のある職員に対し早期受診勧奨・マスク装着・含嗽の徹底を指導し、一方で労務管理対応に迫られていた1月8日、突然2階フ

ロアのいくつかの部屋から4名の突然のILI症状患者が発生した。土曜・日曜をはさんだわずか3日後の1月11日(月曜日)には2階フロア56名のうち8名が38°C以上、16名が37°C以上の発熱を呈した。1月14日には11日から高熱が続いていた93歳の女性が急変し、隣接する関連病院に入院するも当日に死亡、1階フロアからも3名のILI症状を呈するものがあらわれた。その後も相次いでILI症状を呈す入所者が居住区域に関わらずあらわれ、入院を要するもの、そしてなかには肺炎合併や心不全増悪などで死の転帰をとるものも続々に到った。2階フロアの新規ILI患者の発生は1月21日まで、1階フロアのそれは1月28日まで続いた。結果的に38°C以上の発熱者が全入所者の34%、37°C以上では実に入所者の72%に達し、インフルエンザによる死亡と診断されたものは6名を数え、未曾有のインフルエンザアウトブレイクとなった。

当事例から得るべき反省と教訓

1998~99年は比較的大きなインフルエンザ流行シーズンであったが、最も注意が必要な「冬期間

\*<sup>1</sup> Katsuya FUSE, 〒942-1526 新潟県東頸城郡松代町大字松代 3592-2 新潟県立松代病院, 院長

\*<sup>2</sup> Hiroki TSUKADA, 〒951-8510 新潟県新潟市旭町通 1-757 新潟大学大学院医歯学総合研究科臨床感染制御学分野(第二内科), 助手

\*<sup>3</sup> Fumitake GEJO, 同分野, 教授

# 老人施設アウトブレイクの実際

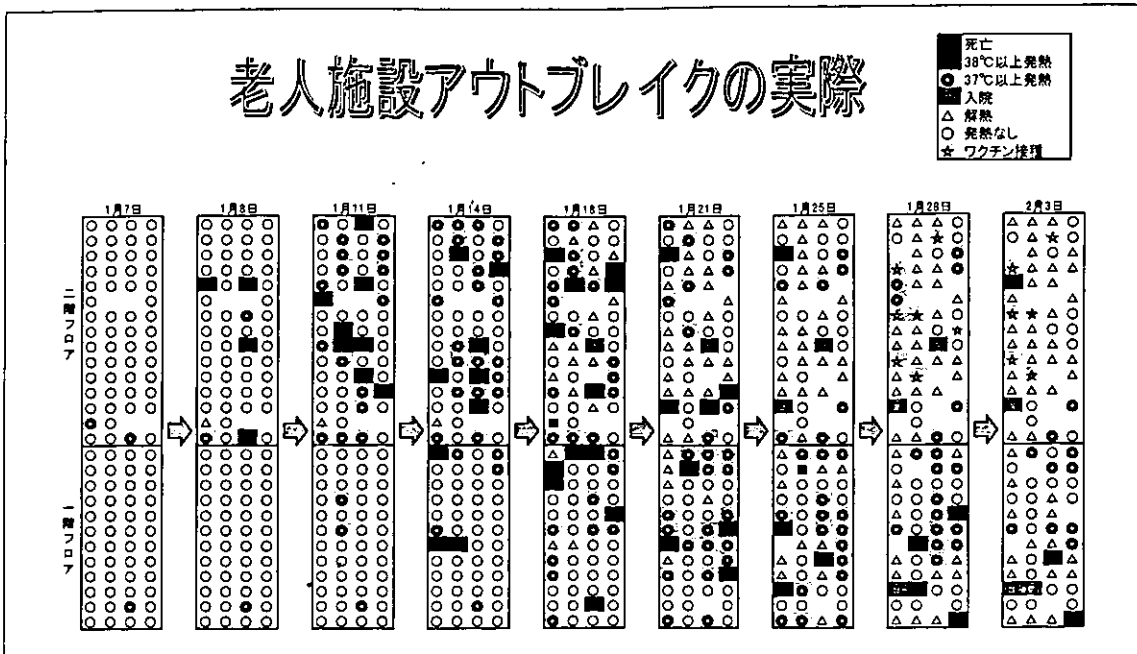


図 1. 老人施設アウトブレイクの実際

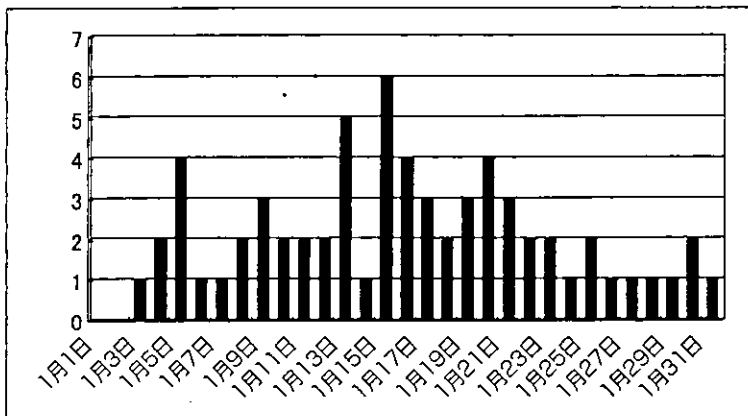


図 2. 職員のILI罹患状況

の休日明け]にまず職員にILIの発生があった。インフルエンザは不特定多数が狭い空間に集まるような状況で感染しやすいため、特にヒトの交流・範囲が大きい年末年始などで感染機会が増えるものと考えられる。当事例はインフルエンザワクチン接種が一般的になる直前の事例であり、残念ながら個人予防の基本であるワクチン接種を職員・入所者ともに実施していなかった。また最初にアウトブレイクが疑うべきは2階フロアで6名(38°C以上4名)の発熱者が出た1月8日であるが、3日後には2階フロアのみで24名(38°C以上8名)の発熱者に激増しており、集団行動(食堂での

食事、行事、集団余暇活動など)の禁止は1月14日になってからであった。そして、当初2階フロアに集中していた患者発生が約1週間後の1月14日からは1階フロアにも同様の経過で広がり、終息の時期も1階フロアは約1週間遅れていた。このことはインフルエンザの感染力の強さを示していると同時に、感染の及ぶ範囲は比較的狭い範囲であり、階を超えて広がるには感染職員などの媒介者が必要であることを示している。また、インフルエンザによる集団感染と認識したあとは解熱剤・補液などの対症療法に終始し、当時認可されたばかりであった抗ウイルス剤 amantadine を使



表 1.

対策レベル	条 件	活 動
レベル0	流行前	啓発活動 自施設のリスク評価 ワクチン接種キャンペーン 肺炎球菌ワクチン
レベル1	地域内流行情報	地域内流行情報の把握 自施設サーベイランス開始 ワクチン接種状況の把握, 追加接種 薬剤の整備
レベル2	外来患者に発生	流行宣言 外来飛沫感染対策導入 施設内流行時の対応確認 ワクチン接種状況の把握, 追加接種
レベル3	入院患者に発生	病棟管理開始(個室管理, コホート) 労務管理(就労制限など) 施設入所者, 利用者へのサービス制限, 移動制限など 治療マニュアルに沿った適切な治療 合併症併発時, 重症化時の対応
レベル4	48時間以内に複数のILI患者が院内で発生	アウトブレイク宣言 全施設的対応 終息までの厳密な経過観察 合併症併発時, 重症化時の対応 保健所への連絡

用していなかった。インフルエンザ感染対策は、個人レベルでは感染による生命および健康の損失を予防し、感染による社会的経済的損失を最小限に食い止めることであるが、病院や老人福祉施設など施設レベルではこのようなアウトブレイクを未然に防ぐことが大きな目標となる。

#### インフルエンザ対策のガイドライン

施設内感染対策を計画するうえでは厚生労働省と日本医師会から出されている「インフルエンザ施設内感染予防の手引き」<sup>21)</sup>(以下「手引き」)を参照するとよい。また医療事情は異なる点はあるが、より実際的な対策を計画するうえではCDCから毎年だされる「Prevention and Control of Influenza」<sup>22)</sup>(以下「CDCガイドライン」)に詳しい解説・対策の妥当性についての説明があり参考になる。またより実践的な参考資料もCDCホームページで入手できる<sup>23)</sup>。「手引き」には施設内感染防止の基本的考え方として、流行前に行うべき「事前対策」と実際に発生した際の対策「行動計画」を、

それぞれの施設において、各々の施設入所者の特性、施設の特性に応じた対策および手引きを策定しておくことが示されている。本稿ではこの「手引き」および「CDCガイドライン」を踏まえて、実際の施設内(院内)対策の手引きを策定する方法を示したい。

#### 実際のインフルエンザ対策技術

各施設の感染対策委員会を中心に、今自施設でどんな対応が必要なのかを整理しておくべきである。当院では流行前から病棟アウトブレイクまでをレベル分けし(表1)、現在どのような対策が必要であるかを職員に明示している。インフルエンザ感染対策にはウイルス学および感染症学特性を踏まえたうえでの適切な対策技術の応用が必要である。そして現場で迅速に対応できるような職員教育・中心職員の育成が欠かせない。以下にそれぞれの対策技術について概説する。

##### 1. 職員教育

最初に(そして毎年)行うべき対策は「職員の教

表 2.

教育すべき内容
<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフルエンザ流行の基本事項</li> <li>・症状</li> <li>・合併症とハイリスクグループ</li> <li>・感染による職員および職員家族のリスク</li> <li>・伝播経路、感染形式と潜伏期間</li> <li>・施設内対策指針の概説</li> <li>・サーベイランスの必要性と方法</li> <li>・検査の意義とその取り扱い</li> <li>・ワクチン接種の意義と時期</li> <li>・アウトブレイク対策</li> <li>・治療薬と予防薬</li> </ul>

育]である。インフルエンザ対策はおおむね 11～3 月までの期間限定的に集中して遵守されるべき性格を有するため、10～11 月に毎年啓発のための説明会を開催すること(何も知らない新人も多いし、去年聞いたことはたいがい忘れ去られている)が必要である。教育に盛り込まれるべき内容を表 2 お

よび表 3 に示した。感染経路の遮断、自らが感染した場合のリスク、施設内感染の媒介者になる可能性について理解させること、継続的監視体制(サーベイランス)の必要性、迅速診断キットの使用法や薬剤配置場所、そして何よりもワクチン接種の必要性を特に看護職員に周知させることが重要である。可能なら教育講演会終了直後にワクチン接種希望者を募集するとよい。

## 2. ワクチン接種

最も有効な感染制御策は、職員および患者へのワクチン接種である。10～12 月にかけてワクチン接種キャンペーンなどを計画し、病院をあげてワクチン接種を強く勧める姿勢を明示する。シーズン中は積極的に外来通院者へのワクチン接種を勧め、この時期に入院された方についてはワクチン接種状況を調査し、未接種者には入院中にワクチ

表 3.

症状経過	
発熱	急激に上昇し、38～39℃に達する。
呼吸器症状	鼻汁・咽頭痛・咳嗽
全身症状	頭痛・腰痛・筋肉痛・全身倦怠感
経過	突然の発症を特徴とし、体温は急激に上昇し、第 1～3 病日には 38～39℃に達したあと、諸症状とともに次第に緩解し、約 1 週間程度で寛解する。 慢性疾患の増悪を呈するだけの場合もある。
感染性	
感染経路	感染者のくしゃみや咳により拡散、ヒト-ヒト感染するが、ときに感染者あるいは汚染環境表面から直接接触により感染する(飛沫感染)。 空気感染経路は想定されているが主たるものではない。
感染性	発症の前日から発症後 3 日間が最大で 5～7 日間持続 小児では 7 日以上感染性が残存する場合もある。 無症候性感染者もウイルスを排出する可能性あり、潜在的感染源となる。
感染リザーバー	最も重要な感染リザーバーは感染した患者である。
アウトブレイク	一度インフルエンザが、感染した職員、患者、面会者により施設内に持ち込まれると、速やかに他の患者や職員、ことにワクチンを接種していない患者、職員に拡散する。 病院や施設のアウトブレイクでは約 70%の職員や患者が感染する。
合併症	
合併症	二次性肺炎と慢性疾患の増悪 アスピリン内服小児のライ症候群 小児のインフルエンザ脳症
ハイリスクグループ	65 歳以上、2 歳以下、心臓あるいは肺疾患(喘息、COPD、心不全)、糖尿病、腎不全、免疫不全状態(HIV 感染、ステロイド剤使用)、長期アスピリン治療を受けている小児、インフルエンザシーズン中に第 2～3 期を迎える妊婦

ン接種しておくといよい。また高齢者には同時に肺炎球菌ワクチン接種をすることにより肺炎リスク・死亡リスクを減らすことができるので<sup>4)</sup>、ワクチン接種間隔等に留意しつつ(1週間の間隔が必要)、両ワクチンの接種を勧めるとよい。インフルエンザワクチンの効果は概ね2週間後から約5か月間といわれているので、既に施設内に流行の兆しがある場合にはワクチン接種と同時に(抗体産生までの)2週間は amantadine を1日100mg内服させる。最近のインフルエンザ流行時期は4月までずれ込むことも多く、ワクチン接種機会はできるだけシーズン後半まで確保しておくべきである。

施設・病院職員は、外部との出入りの多さから施設内へのウイルス持ち込みの多い集団であり、またハイリスク集団と緊密に接触する集団でもあるため、10～12月までの間に原則的にすべての職員にワクチン接種をすることが望ましい。そしてこの際に重要なことは、感染対策委員会のみでなく、安全衛生委員会の共同作業でワクチン接種プログラムを策定することが望ましい。職員ワクチン接種率をあげるためには、シーズンはじめに職員教育講演会を計画し、その会の直後にワクチン接種希望を募集すること、移動式カートを利用して職場や休憩室での接種を可能にすること、部署別ワクチン接種率を公表することなども有効である。職員のインフルエンザ感染は公務災害としての側面もあるため、病院管理者と産業医は安全衛生委員会を通して接種率の向上に努め、財政的補助・配慮を考慮すべきであろう<sup>5)</sup>。

### 3. 検査と診断

流行期に典型的な症状を呈した場合の診断は比較的容易である(集団内にインフルエンザが流行している時期に、発熱と呼吸器症状とを臨床判断基準にしたときの正診率は30～81%とされている)が、流行情報がない段階、特に流行前期から初期では、臨床症状のみでインフルエンザとその他の急性呼吸器感染症を区別することは難しい、というより実際には不可能である。現在、インフルエンザの診断は従来のウイルス分離と抗体検査

(ペア血清)に加えて、迅速診断キットが使用可能になっている。最近開発された迅速診断テストは、より早い診断と治療判断を可能にし、アウトブレイクコントロールとしての抗ウイルス予防策の迅速な適応判断を可能とした。しかし迅速テストはウイルス分離に比べ感度が低く(多くの迅速診断キットの感受性は70%程度、特異性は90%程度)、偽陰性も少なくないことを踏まえて判定しなければならない。迅速診断の本来の使用法は地域内および施設内流行の兆しを早期発見するためであり、アウトブレイクの判定である。流行極期に一律に行う必要はない。ウイルスの型判定などについてはウイルス分離以外では判定できないため、インフルエンザが疑われる患者の型判定にはウイルス分離を併用すべきである。

### 4. サーベイランス

感染対策委員会は予め自施設のリスク評価をしておかなければならない。過去のインフルエンザ患者数・死亡者数、現在の65歳以上高齢者数、心肺基礎疾患を有する患者数などを経時的に把握しておくことが重要である。また地域での流行状況について情報を得て対策開始の判断も委員会の重要な仕事である。流行情報あるいは対策情報などは、インフルエンザ対策ホームページ(<http://influenza-mhw.sfc.wide.ad.jp/>)、国立感染症研究所情報センター(<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>)、厚生労働省ホームページ(<http://www.mhlw.go.jp>)、日本医師会ホームページ(<http://www.med.or.jp/>)に詳しい。地域内流行状況については所轄保健所で情報が得られる。

流行期には自施設での感染対策を早期に開始できるよう、感染対策委員会が中心となり、ILI症状のある職員・患者に対してインフルエンザ検査を行い報告する制度などを整備し、発生動向を把握しておくことが必要である。施設内ではアウトブレイクを早期に発見し有効対策を遅滞なく行うために、看護スタッフによる勤務交代ごとのILI患者有無の確認、現場での迅速診断を行うなどの対応を整備する(表4)。

表 4.

活動内容		備 考
総合管理	管理レベルの明示	レベル0 流行前→啓発活動 レベル1 地域内流行情報→サーベイランス開始 レベル2 外来患者に発生→流行宣言 レベル3 入院患者に発生→病棟管理開始(アウトブレイク準備) レベル4 48時間以内に複数のILI患者が院内で発生→アウトブレイク宣言
啓発活動	インフルエンザ対策講習会 キャンペーン活動	全職員(少なくとも全看護、医局職員)を対象にするために複数回開催を考慮
職員ワクチン接種	職員ワクチン接種キャンペーン	病棟ごと、セクションごとのワクチン接種率を公表 ワクチン接種レポートの発行 講習会終了時にワクチン接種希望者を募集 ワクチン接種用移動カートにより各職場、休憩室などへの訪問ワクチン接種考慮
患者ワクチン接種	患者ワクチン接種キャンペーン 入院患者ワクチン接種の有無の把握	すべての入院患者のワクチン接種の有無、接種禁忌の有無を確認する。 インフルエンザワクチンに加え、未接種なら肺炎球菌ワクチンを勧める。 レベル1~2: ワクチン接種を勧める。 レベル3: 速やかなワクチン接種を強く勧める(+2週間 amantadine 内服)。 レベル4: ワクチン接種+2週間 amantadine 内服
サーベイランス	流行状況の把握・リスクの把握	地域内インフルエンザ活動状況の把握 65歳以上の高齢者、基礎疾患を有するものなどの高危険群の把握 検査室での検体陽性状況の把握 ILI症状のある患者・スタッフのインフルエンザ検査 ILI患者およびスタッフを拾い上げ、ILIリストとして当該部署に保存 看護スタッフによる勤務交代ごとのILI患者の把握
病棟管理	階層的コホート	① 可能なら個室隔離 ② 個室が不足したら飛沫感染対策可能な大部屋に集合隔離 ③ インフルエンザ患者は非インフルエンザ患者との同室は避けるが少なくともハイリスク患者との同室は避ける。 ④ 複数のインフルエンザ患者入院時は、インフルエンザ担当職員のみが対応する(職員への拡散機会を減らす)。 ⑤ 多くの患者が発生したときはすべての確定および疑い患者を同一の病棟に収容し、ワクチン接種済み職員のみで対応する。
部屋管理	飛沫感染対策	① 患者の1m以内でのマスク装着 ② 体液などで汚染される可能性のある場合ガウンテクニック ③ 患者接触前後の衛生手洗い ④ 移動時の患者マスク装着
薬剤配置	予防薬・治療薬・診断薬の配置	zanamivir, oseltamivir(治療薬)を配置 amantadine(予防薬)を配置 迅速診断キット・使用マニュアルを配置
アウトブレイク対策	感染制御の方法	① インフルエンザ収容病棟の指定 ② ワクチン未接種職員の把握とワクチン接種指導 ③ 職員の病棟間移動の制限 ④ ILI症状のある訪問者との面会制限 ⑤ インフルエンザ収容病棟への非インフルエンザ患者の入院制限 ⑥ ILI症状のある職員の患者接触禁止(就労制限) ⑦ インフルエンザ感染者に対する抗ウイルス薬治療(zanamivir, oseltamivir) ⑧ インフルエンザ暴露を受けた無症状患者およびワクチン未接種職員に対する抗ウイルス薬予防投与(amantadine)

また正月休みなど外泊から戻った入所者から施設内に拡大した事例が報告されていることから、入所者が外泊から戻る際には健康状態のチェックを行い、高危険群に属する者が外泊等を行う場合においては、外泊先においてインフルエンザにかかっている者がいないか確認するなどの配慮をすることもサーベイランス活動の一環である。

#### 5. 部屋管理・感染制御法

インフルエンザと同定あるいは疑われた患者は可能なら個室管理が望ましい。患者が感染している時期には飛沫感染対策(インフルエンザ確定およびその疑い患者の1m以内での業務に際しての職員のマスク装着、居室からの移動や搬送を必要最小限に制限すること、移動や搬送が必要な場合は患者からの飛沫の散布を最小限にするために患者にマスク装着してもらうこと)を職員の標準予防策(手洗い、患者の呼吸器系分泌物を扱う際の手袋装着、患者の呼吸器系分泌物により汚染されそうな場合のガウン装着)に加えることが推奨される。実際にはすべての患者を個室管理することは不可能であるので、集合管理(コホート)を適切に行うことで対応する。コホートの方法は階層的に計画しておく(表4)。原則は個室管理であるが、最低限、インフルエンザ罹患が致命的になりうる重症患者との同室を避けること、発症48時間以内なら抗ウイルス薬で治療すること(最も重要な感染リザーバーは感染患者自身である)、施設内感染が懸念される場合は同室者に amantadine を予防投与することなどをマニュアル化しておくことである。

#### 6. 薬物治療および薬物予防

治療は早期診断に基づき、抗ウイルス薬を用いることが原則である。現在使用可能な抗ウイルス剤には amantadine, zanamivir, oseltamivir の3種がある。原則的には治療にはノイラミニダーゼ阻害剤(zanamivir, oseltamivir)を用いる。Oseltamivir は腎機能低下時の減量が必要とされ、zanamivir は吸入薬という特性上、症状増悪の

可能性から呼吸器系疾患患者には推奨されない。Amantadine は中枢神経系の副作用が比較的出現しやすいので年齢・腎機能による用量調節が必要であること、インフルエンザ治療に amantadine を使用した患者の概ね1/3に耐性ウイルスが出現するため、耐性ウイルスの伝播をきたすリスクを踏まえ、amantadine で治療中の患者は、治療中から服用中止後2日間まで可能な限り他人との接触を避けるべきであり、このことは未感染のハイリスク群患者との接触がありうる場合は特に注意が必要である。副作用・易耐性化の点からも amantadine は主として予防薬としての選択になることが多くなるであろう(表5)。海外では oseltamivir の予防薬としての有効性も認められているが、ワクチン接種に加えてどの抗ウイルス薬を施設内インフルエンザ予防/制御として用いるかは、施設および地域のウイルス学および疫学的サーベイランス情報に基づいてなされるべきである。いったん施設内でインフルエンザが発生したとき、ウイルスの伝播をできるだけ少なくするためにアウトブレイクのできるだけ早期に、その施設内のすべての患者に抗ウイルス剤を導入することが必要である。ワクチン接種の有無に関わらずすべての入所者/入院者およびワクチン未接種職員にアウトブレイクと判定して2週間あるいは流行終了と判定してから1週間まで服用させる(表6)。

インフルエンザの合併症、特に高齢者で致命的になりうる合併症は二次性肺炎と原病の増悪である。肺炎予防には肺炎球菌ワクチンが有効であり、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンを接種することにより全死亡率を57%減らすことができる<sup>4)</sup>といわれている<sup>4)</sup>。肺炎合併が疑われたときは速やかに治療可能な施設で、肺炎球菌・ブドウ球菌にスペクトラムのある抗菌剤を使用して治療しなければならない。

#### 7. アウトブレイク対策・感染制御方法のまとめ(表4)

入院後48時間以後に発症したILI症例は施設

表 5.

薬 剤	amantadine	zanamivir	oseltamivir
商品名	シンメトレル	リレンザ	タミフル
対象ウイルス	influenza A	influenza A and B	influenza A and B
投与経路	経 口	吸 入	経 口
副作用	中枢神経系 消化器系	呼吸器系	消化器系
投与開始	48 時間以内	48 時間以内	48 時間以内
使用期間	5 日間	5 日間	5 日間
用 法	1 日 2 回(朝と昼)	1 日 2 回吸入	1 日 2 回内服
容 量	1~9 歳では 5 mg/kg, 150 mg を超えない。 10 歳以上は 200 mg を超えない。 高齢者では 100 mg/day を超えない。 Ccr < 50 ml/min では減量考慮	200 mg/day	150 mg/day Ccr < 30 ml/min 以下では減量考慮
備 考	治療中から服用中止後 2 日間まで可能な限り他人との接触を避ける。 予防薬としても使用する。	呼吸器疾患患者には推奨されない。	海外では予防効果が認められている (75 mg/day)

表 6.

予防投与時の注意	
適 応	① ワクチン接種をシーズン後半に受けたハイリスクグループに属する患者の短期間の予防目的 ② ワクチン接種が禁忌とされる患者の予防目的 ③ ワクチン接種により抗体価上昇が期待できない免疫抑制状態の患者の予防目的 ④ インフルエンザ流行期間あるいはワクチンによる免疫が獲得できるまでの間、ハイリスクグループ患者に接するワクチン未接種の施設職員の予防目的 ⑤ 接種ワクチン株と流行株とに解離があった場合 ⑥ 新型インフルエンザの場合
導入範囲/時期	伝播機会を最小限にするために、施設内のすべての患者におよびワクチン未接種職員に、アウトブレイクをできるだけ早期に導入する。 ワクチン予想が外れたり、新型インフルエンザの場合にはワクチン接種の有無に関わらずすべての入院患者とすべての職員に服用させる。
服用期間	服用期間はアウトブレイクと判定してから 2 週間、あるいは終了と判定してから 1 週間まで
amantadine	amantadine は A 型インフルエンザによるアウトブレイク時のみ有効
oseltamivir	B 型インフルエンザによるアウトブレイク時は oseltamivir 考慮

内感染の可能性を考え、アウトブレイク対応を準備する。確定症例が出たり、48 時間以内に複数の ILI 患者の発生を見た場合はアウトブレイク宣言を出して、感染の拡大を最小限に食い止めなければならない。アウトブレイク時の基本的対応は適切な治療と化学予防、そして感染機会を拡散させないための部屋隔離、面会制限、就労制限である。事例で紹介したように職員を介して複数のセクションに拡散する可能性もあり、セクション単位の対応だけでなく全施設的対応が必要になる。リ

スクマネージメント活動として管理部と感染対策委員会が適切な対応を速やかに策定しなければならない。厚生労働省の「手引き」では「施設内でインフルエンザの集団発生が生じた場合には、まず施設のみで対応できると判断された場合であっても、最寄りの保健所などに連絡を行うことが望ましい。また、施設のみで対応できないと判断された場合には、速やかに支援を求めることが重要である」と強調されている。そして「都道府県等の要請があった場合においては、厚生労働省も対応を

支援する]のである。アウトブレイクと判定した場合は原則保健所へ連絡しておくことが望ましい。

#### おわりに

実際の事例で紹介したように、インフルエンザ感染は短期間で拡散する。週末のアウトブレイクに対して週明けの対応では手遅れになってしまう。常に現場に対応できるスタッフがいなければならない。インフルエンザ感染制御指針を各施設で作成し、これを中心となる職種、特に看護スタッフに理解してもらい、主体的に遵守・運用できるような中心職員を育成しておくことは極めて重要である。

#### 参考文献

- 1) インフルエンザ施設内感染予防の手引き：<http://influenza-mhlw.sfc.wide.ad.jp/>
- 2) Bridges CB, et al: Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 52(RR-8): 1-34, 2003.
- 3) Detection and Control of Influenza Outbreaks in Acute Care Facilities: <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/infect/flu.htm>
- 4) Christenson B, et al: Effect of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet*, 357: 1008-1011, 2001.
- 5) 諏佐理津子ほか: 病院職員に対するインフルエンザワクチンの予防効果. *環境感染*, 16(4): 303-308, 2001.

## 【原著・臨床】

ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼吸器感染症に対する  
注射用 ciprofloxacin とカルバペネム系薬の臨床成績の比較

河野 茂<sup>1)</sup>・柳原 克紀<sup>1)</sup>・朝野 和典<sup>2)</sup>・飴嶋 慎吾<sup>3)</sup>・出村 芳樹<sup>3)</sup>・石崎 武志<sup>4)</sup>  
山口佳寿博<sup>5)</sup>・渡邊 秀生<sup>5)</sup>・塚田 弘樹<sup>6)</sup>・鈴木 榮一<sup>7)</sup>・下条 文武<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学 (病態生理制御学分野)\*

<sup>2)</sup>大阪大学大学院医学系研究科感染制御部, <sup>3)</sup>福井大学医学部第3内科

<sup>4)</sup>福井大学医学部看護学科基礎看護学, <sup>5)</sup>慶應義塾大学医学部内科学

<sup>6)</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科臨床感染制御学分野

<sup>7)</sup>新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部

(平成 16 年 4 月 7 日受付・平成 16 年 4 月 30 日受理)

背景：注射用ニューキノロン系薬 (ciprofloxacin, CPFIX) が本邦でも臨床使用が可能となり、感染症治療の新しい選択肢として注目されている。しかしながら、本薬の臨床的位置づけは明確にされていない。

目的：呼吸器感染症における CPFIX の臨床的位置づけを明確にすることを目的とした。

対象および方法：ペニシリン系またはセフェム系薬にて効果不十分の肺炎および慢性呼吸器感染症の急性増悪例を対象とし、封筒法にて無作為に CPFIX 300 mg, 1 日 2 回点滴静注群と、カルバペネム系薬 0.3~0.5 g, 1 日 2 回点滴静注群に分け有効性, 安全性, 治療期間, 抗菌化学療法日数を比較した。

結果：試験期間中, 83 例が登録され, そのうち基準を満たす 78 例を安全性評価対象, 68 例を有効性評価対象とした。両群の年齢, 性別, 感染症診断名, 重症度, 前治療抗菌薬など背景因子はいずれも同等であった。有効率は CPFIX 群 82.7% (24/29 例), カルバペネム群 71.0% (22/31 例) と両群同等であったものの, 1 週間以内に試験薬の投与が終了できた早期改善例は CPFIX 群のほうが高い傾向がみられた ( $p < 0.05$ )。なお, 入院日数および化学療法日数は両群間に有意差は認められなかった。因果関係を否定しえない有害事象は CPFIX 群 13.5% (5/37 例), カルバペネム群 12.2% (5/41 例) であり, いずれも重篤なものはみられなかった。

考察：ペニシリン系またはセフェム系薬にて十分な効果が得られない呼吸器感染症に対して, CPFIX は少なくともカルバペネム系薬と同等以上の臨床効果が得られ, 早期改善効果が高かった。この結果から  $\beta$ -ラクタム系薬無効の CPFIX は呼吸器感染症治療の新しい選択肢として期待されることが示唆された。

**Key words:** pneumonia, respiratory tract infection, intravenous new quinolone, carbapenem, randomized controlled trial

従来, わが国におけるニューキノロン系薬は経口薬のみ承認されており, その臨床使用は制限されていたが, 近年, 各科領域感染症における注射用ニューキノロン系薬の臨床試験の実施により, その有効性, 安全性が認められ承認されるにいたった<sup>1-3)</sup>。本系統は呼吸器系組織への移行性が良好であり<sup>4)</sup>, 幅広い抗菌域を有し, 特に, 緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌活性を示す。さらに,  $\beta$ -ラクタム系薬では抗菌活性を示さないマイコプラズマ, レジオネラ, クラミジアなど非定型病原体に対しても抗菌活性を示す

のが特徴である。また, わが国において汎用されている  $\beta$ -ラクタム系薬とは異なる作用機序を有することから, 交差耐性を示さず呼吸器感染症治療の新しい選択肢として注目されている<sup>5)</sup>。

2000 年 11 月, 日本呼吸器学会から市中肺炎診療ガイドライン「成人市中肺炎診療の基本的考え方」, 2002 年 3 月には院内肺炎診療ガイドライン, さらに, 2003 年 6 月には「成人気道感染症診療の基本的考え方」が相次いで提唱され<sup>6-8)</sup>, 注射用ニューキノロン系薬は重要な薬剤の 1 つに位置づけられて

\*長崎県長崎市坂本 1-7-1



いる。市中肺炎診療ガイドラインでは、主に非定型肺炎をカバーする目的で、その頻度が高い若年者重症例のエンピリック治療の選択肢として、また、院内肺炎診療ガイドラインでは、緑膿菌などグラム陰性桿菌が主な原因菌となることから、注射用ニューキノロン系薬の重要性はさらに高まり、エンピリック治療においては、第3世代および第4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬などに加えて推奨されている。特に、III群（中等症で危険因子あり、または重症）およびIV群（免疫低下例などの特殊病態下）においては、注射用ニューキノロン系薬は有効な治療の選択肢の1つになると考えられる。さらに、原因菌が推定可能な場合で、緑膿菌や耐性グラム陰性菌などが疑われる場合、また、 $\beta$ -ラクタム系薬の効果が期待できないレジオネラが疑われる場合には、有力な治療の選択肢として推奨されている。しかしながら、わが国における注射用ニューキノロン系薬の臨床経験は乏しく、果たして、カルバペネム系薬など広域で強力な抗菌薬と同様の位置づけとして、臨床使用に耐えうるかどうかは明らかにされていない。

本臨床研究では、注射用ニューキノロン系薬の呼吸器感染症における臨床的位置づけを明らかにすることを目的として、その有効性、安全性、治療期間についてカルバペネム系薬を対照薬として比較検討した。

## I. 対象および方法

### 1. 対象

平成13年10月から平成15年6月までに本試験に参加した全国施設を受診し、経口または注射用ペニシリン系もしくはセフェム系薬の投与にもかかわらず効果が不十分と判定され、次の基準を満たす肺炎および慢性呼吸器感染症の急性増悪例（肺実質に炎症が認められた症例）を対象とした。

- ① 20歳以上の入院患者（試験薬投与時）
  - ② 主治医の判断により注射用抗菌薬による治療が必要と判断された症例
  - ③ 自由意志による試験参加の同意が文書にて得られた症例
- ただし、次のいずれかの項目に該当した場合には対象から除外した。
- ① てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある症例
  - ② ニューキノロン系薬または $\beta$ -ラクタム系薬にアレルギーまたは重篤な副作用の既往歴がある症例
  - ③ 試験薬による皮内反応試験が陽性の症例
  - ④ 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある婦人
  - ⑤ 試験薬の効果が期待しがたいと判断された症例
  - ⑥ その他、試験担当医師が不適当と判断した症例

### 2. 試験薬剤の割付および投与方法、期間

封筒法により注射用ニューキノロン群とカルバペネム群との無作為割付を行い、注射用ニューキノロン群には ciprofloxacin (CPFX) 300 mg を1日2回、カルバペネム

群は imipenem/cilastatin (IPM/CS), panipenem/betamipron (PAPM/BP), meropenem (MEPM), biapenem (BIPM) のいずれかを主治医が任意に選択し、IPM/CS, PAPM/BP, MEPM を選択した場合には0.5 g 1日2回、BIPM を選択した場合には0.3 g 1日2回点滴静注することとした。また、原則として試験薬の投与期間は14日を限度とした。

### 3. 併用薬

試験薬の効果が判明するまでの間（投与開始から3日間程度）は、他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド薬、 $\gamma$ -グロブリン製剤、白血球増殖因子製剤、抗炎症薬、解熱鎮痛薬など、試験薬の臨床効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤の新たな併用は行わないこととし、試験開始以前から、すでにこれらが使用されている場合は、原則として、その薬剤の種類、用法・用量を試験期間中に変更しないこととした。

さらに、ニューキノロン系薬との相互作用が報告されているテオフィリン、アミノフィリンを併用する場合には減量するなど適切な処置を行うこととし、フェンブフェン、ケトプロフェンの併用禁止、他のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド系消炎鎮痛薬の併用は原則避けることとした。また、カルバペネム系薬との相互作用が報告されているバルプロ酸ナトリウムとの併用は禁止することとした。

### 4. 観察および検査

#### 1) 患者背景

被験者のイニシャル、カルテ番号、性別、年齢、体重、感染症診断名（重症度、病型など）、基礎疾患・合併症（重症度など）、現病歴、既往歴、薬剤アレルギー・過敏症等既往歴および試験薬投与直前の抗菌化学療法（薬剤名、投与期間、投与量、中止理由など）などについて調査することとした。

なお、肺炎の重症度は日本呼吸器学会による院内または市中肺炎診療ガイドラインの重症度分類にて評価し、慢性呼吸器疾患の二次感染の重症度は、院外発症の場合には市中肺炎診療ガイドラインを、院内発症の場合には院内肺炎診療ガイドラインの重症度分類を用いることとした<sup>6,7)</sup>。

#### 2) 臨床症状・所見の観察

試験開始前、試験中および試験終了時において、臨床症状の観察（体温、血圧、脈拍数、呼吸数、咳嗽、喀痰の量および性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、胸部X線造影）、血液一般検査、血液生化学検査、細菌学的検査、随伴症状を実施し、可能な場合には試験終了後の経過観察時まで観察し、これらの所見に基づき臨床効果および細菌学的効果の判定を行った。

### 5. 有効性および安全性の評価方法

#### 1) 臨床効果

臨床症状、検査所見などの推移をもとに、以下の3段

Table 1. Patient profiles

		Ciprofloxacin	Carbapenem	p	
Patients		33	35	<del>XXXX</del>	
Age		65.9 ± 17.1	70.0 ± 14.8	0.289 <sup>1)</sup>	
Gender	Male	23	26	0.880 <sup>2)</sup>	
	Female	10	9		
Diagnosis	Community-acquired pneumonia	26	25	0.656 <sup>3)</sup>	
	Hospital-acquired pneumonia	2	7		
	Secondary infection due to chronic respiratory disease	5	3		
Severity *	Mild	2	3	0.656 <sup>3)</sup>	
	Moderate	14	10		
	Severe	17	19		
Underlying disease	No		3	7	0.328 <sup>2)</sup>
	Yes		30	27	
	Influence **	No	8	3	0.250 <sup>2)</sup>
		Yes	22	24	
Ventilator	No	30	33	0.946 <sup>2)</sup>	
	Yes	3	2		
Clinical and laboratory findings	Body temperature (°C)		37.8 ± 0.9	37.7 ± 0.9	0.508 <sup>1)</sup>
	WBC (/mm <sup>3</sup> )		13,277 ± 24,461	10,335 ± 4,442	0.308 <sup>1)</sup>
	CRP (mg/mL)		11.3 ± 7.0	13.3 ± 8.4	0.487 <sup>1)</sup>
	SpO <sub>2</sub> (%)		93.2 ± 7.3	94.5 ± 5.2	0.480 <sup>1)</sup>
First-line antibiotic therapy	Penicillin	po	5	1	0.590 <sup>2)</sup>
		iv	7	9	
	Cephem iv	1st Cephem	1	5	
		2nd Cephem	7	4	
		3rd Cephem	10	13	
	Cephem po		7	7	
	Combination ***	No	25	29	
Yes		8	6		

\* Classification is as follows:

For outpatients suffering from secondary infection due to a chronic respiratory disease, severity was categorized based on guidelines for community-acquired pneumonia (CAP) established by the Japanese Respiratory Society (JRS).

Severity of infection for inpatients (same underlying disease) was categorized based on guidelines for hospital-acquired pneumonia established by the JRS.

\*\* Risk factor assessment included in CAP guidelines established by the JRS were used to evaluate the influence of the underlying disease on respiratory infection.

\*\*\* Including the cases that are used penicillin or cephem with clindamycin, macrolide or monobactam.

1) t-test, 2) chi-square test, 3) Wilcoxon test

階で判定することとし、①、②に該当する症例を有効と評価することとした。

- ① 試験薬により改善が認められ、投与7日以内に試験薬の投与を終了でき、その後、経口抗菌薬の投与または無治療で治癒した症例
- ② 試験薬により改善が認められ、投与14日以内に試験薬の投与を終了でき、その後、経口抗菌薬の投与または無治療で治癒した症例
- ③ 試験薬により十分な改善が認められないまたは改善が期待できないため、他の抗菌薬への変更または追加併用がなされた症例

④ 判定不能：治療効果が判断できる以前に、副作用などの理由により投与を中止した症例

2) 入院日数および化学療法日数

対象疾患治療に関わる総入院日数および抗菌化学療法の静注日数および総抗菌化学療法に費やした日数を記録した。なお、院内発症例や基礎疾患による入院が必要であった症例の入院日数は注射薬による抗菌化学療法が行われた日数とした。

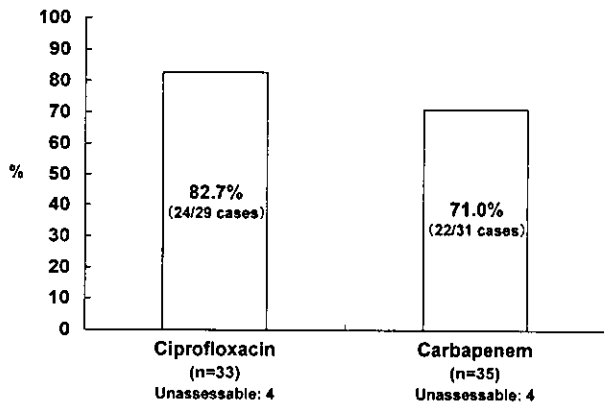
3) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長により、下記の分類で判定することとした。

- ①消失（起炎菌が消失，または症状の著明な改善のため喀痰がなくなったもの）
  - ②減少・一部消失（起炎菌が減少，または複数菌感染において一部の起炎菌が消失したもの）
  - ③不変（起炎菌が減少しなかったもの）
  - ④菌交代
- 4) 安全性

安全性の評価は，随伴症状または臨床的に有意と判断される臨床検査値の異常変動が認められた場合，患者状態，既往歴，併用薬，投薬と発症の時間関係などを勘案して，投与薬剤との因果関係を判定した。

6. 統計解析手法



Ciprofloxacin vs Carbapenem: Not significant (chi-square test)

Fig. 1. Clinical efficacy of ciprofloxacin and carbapenem

両群の背景因子については，有意水準 15% で比較した。有効性，細菌学的効果および安全性の群間比較については，chi-square 検定，比率の chi-square 検定および Wilcoxon の順位和検定を用いた。入院日数，化学療法日数の群間比較には Student's t-検定を用いた。

II. 結 果

1. 症例構成

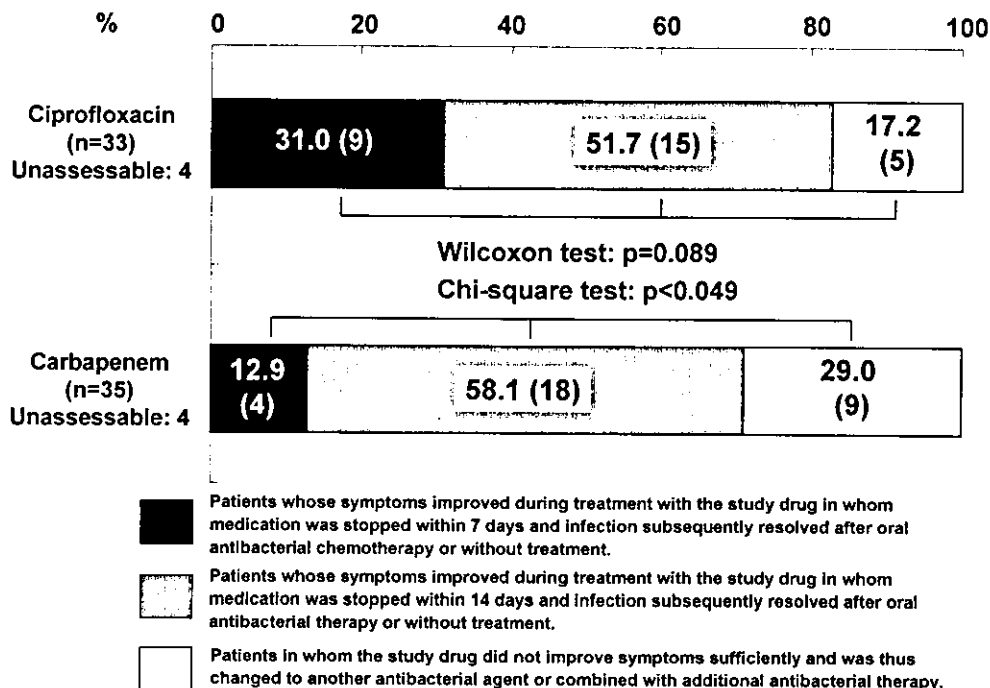
本試験期間中 83 例（CPFX 群：39 例，カルバペネム群：44 例）が登録された。そのうち，被験者の同意が未取得であった 5 例を除く 78 例（CPFX 群：37 例，カルバペネム群：41 例）を安全性評価対象として，さらに，前投与薬違反 7 例，併用薬違反 1 例，対象疾患違反 2 例の計 10 例を除く 68 例（CPFX 群：33 例，カルバペネム群：35 例）を有効性および細菌学的効果の評価対象とした。

2. 背景因子

有効性解析対象である CPFX 群 33 例およびカルバペネム群 35 例の背景因子について検討した結果，年齢，性別，感染症診断名，重症度，基礎疾患，人工呼吸器の装着の有無，試験薬投与開始時の検査所見（体温・白血球数・CRP・SpO<sub>2</sub>），初期治療抗菌薬の使用は，両群の間に有意な偏りは認められなかった。なお，carbapenem 群 35 例のうち，3 例は呼吸器学会診療ガイドラインの重症度判定項目の一部が未評価であったため判定不能であった（Table 1）。

3. 有効性

両群における判定不能例 8 例（CPFX 群，カルバペネム



- Patients whose symptoms improved during treatment with the study drug in whom medication was stopped within 7 days and infection subsequently resolved after oral antibacterial chemotherapy or without treatment.
- ▨ Patients whose symptoms improved during treatment with the study drug in whom medication was stopped within 14 days and infection subsequently resolved after oral antibacterial therapy or without treatment.
- Patients in whom the study drug did not improve symptoms sufficiently and was thus changed to another antibacterial agent or combined with additional antibacterial therapy.

Fig. 2. clinical efficacy of ciprofloxacin and carbapenem

Table 2. Bacteriological efficacy

	No.	Causative pathogens	Bacteriological efficacy
Ciprofloxacin	1	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted
	2	<i>H. influenzae</i>	Eliminated
	3	<i>a-Streptococcus</i>	Eliminated
	4	<i>E. coli</i>	Eliminated
	5	<i>Streptococcus sp.</i>	Eliminated
	6	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Decreased
Carbapenem	1	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted
	2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Eliminated
	3	<i>H. influenzae</i>	Eliminated
	4	<i>P. aeruginosa</i>	Decreased

Table 3. Duration of antibiotic therapy and hospitalization

	Ciprofloxacin (n=31)	Carbapenem (n=33)	t-test
Duration of antibiotic therapy (total)	15.1 ± 8.3	14.5 ± 10.5	0.797
Duration of antibiotic therapy (iv)	11.4 ± 6.2	13.0 ± 9.8	0.451
Duration of hospitalization	17.7 ± 8.9	20.4 ± 11.7	0.224

群いずれも4例)を除く、CPFIX群29例、カルバペネム群31例の有効率は、それぞれ、82.7% (24/29例)および71.0% (22/31例)であり、両群の間に有意な差は認められなかった (Fig. 1)。

また、比率のChi-square検定では両群が偏る傾向がみられ ( $p=0.049$ )、CPFIX群はカルバペネム群に比し、7日以内に投与が終了できた率が高く、無効例の少ない傾向がみられた (Fig. 2)。

#### 4. 細菌学的効果

細菌学的検査により有意な原因菌が分離され、投与後に細菌検査を実施したものはCPFIX群6例、カルバペネム群4例であり、その主な分離菌は *Streptococcus sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* であった。そのうち、CPFIX群6例中4例、カルバペネム群4例中2例が消失と判定された (Table 2)。

#### 5. 入院日数および抗菌化学療法日数

入院日数はCPFIX群15.1±8.3日、カルバペネム群14.5±10.5日、総抗菌化学療法日数はCPFIX群17.7±8.9日、カルバペネム群20.4±11.7日、抗菌化学療法日数(静注)はCPFIX群11.4±6.2日、カルバペネム群13.0±9.8日と、いずれも両群間に有意な差は認められなかった (Table 3)。

#### 6. 安全性

CPFIX群37例中5例 (13.5%)、カルバペネム群41

例中5例 (12.2%)に試験薬との因果関係が否定しえない有害事象がみられ、いずれも試験薬を中止または継続にて消失した。なお、いずれの群も既存のものであり未知の有害事象はみられなかった。両群の発現率の間に有意差は認められなかった (Table 4)。

### III. 考 察

肺炎は、わが国における死因の第4位となっており、近年、さらに増加傾向をみせている。その背景として、高齢化や悪性腫瘍患者の増加などが原因として考えられる。肺炎はそれら危険因子を有する患者、特に院内で発症する肺炎は死亡率も高く、海外では死亡率は20~50%、ICU入室例で50~60%、ventilator-associated pneumonia (VAP)にいたっては70%と報告されており、きわめて重要な疾患である<sup>9-12)</sup>。以上のことから、肺炎に対する抗菌療法は、細菌検査を基本としたターゲット療法が重要であり、適切な抗菌薬を選択し、早期治療をはかるべきである。しかし、原因菌が明らかにされずエンピリック治療を強いられる場合も少なくない。特に、院内肺炎は予後も悪いことから、当初からエンピリック治療にて広域で強力な抗菌薬を十分量使用することが大原則である。そのような場合には、第3世代、第4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬がその主軸をなしているが、近年、第3世代、第4世代セフェム系薬を分解する extended spectrum beta-lactamases (ESBLs) 産生菌<sup>13)</sup>またはカルバペネム系薬を分解する metallo-β-lactamase 産生菌<sup>14)</sup>は増加傾向にある。そのような背景のなか、ようやくわが国においても、注射用ニューキノロン系薬の臨床使用が可能となった。本系統は呼吸器系組織への移行性が良好であり<sup>4)</sup>、幅広い抗菌域を有し、特に、緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌活性を示すことから<sup>5)</sup>、第3世代、第4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬とならび、重症または難治性呼吸器感染症の新しい治療の選択肢として注目される。しかしながら、本系統の第III相比較試験における対照薬は ceftazidime (CAZ) のみであり<sup>1)</sup>、カルバペネム系薬との比較試験成