<症例報告>

ofloxacin の長期投与により再発が防止できたと考えられる

C 型肝炎に伴う特発性細菌性腹膜炎の 1 例

田沢 潤一¹⁾ 酒井 義法¹⁾ 朝比奈靖浩¹⁾²⁾
 前川 伸哉¹⁾ 草野 史彦¹⁾ 山本 力¹⁾
 田尻 和男¹⁾²⁾ 佐崎なほ子¹⁾³⁾ 佐藤 千史²⁾⁴⁾

要 旨：症例は66歳，男性。1982年に食道静脈瘤破裂で当科に入院し，内視鏡的硬化術を施行。その後も C 型肝炎に伴う肝性脳症や腹水のため入退院を繰り返していた。1992年3月と5月に特発性細菌性腹膜炎 (SBP) にて入院。1 回目は腹水細菌培養陰性で CZX と DKB にて軽快した。2 回目は黄色ブドウ球菌陽性で cefotaxime で軽快せず IMP/CS にて軽快した。同年6月に SBP が再発し入院。腹水中の好中球 $12,000/\mu l$ で細菌培養は陰性だった。

IMP/CS 長期投与にて7月末には軽快したが，8月初めに再発した。PIPC と CAZ の投与で同年9月中旬には軽快した。以後再発を防ぐ目的で ofloxacin の長期投与を開始したところ，1年9ヵ月後の今日まで SBP の再発はみられていない。C 型肝炎に伴う再発性の SBP に対する ofloxacin の有用性が示唆された。

索引用語： 特発性細菌性腹膜炎 ofloxacin C 型肝炎

緒 言

特発性細菌性腹膜炎 (以下 SBP) の再発率は高いこと¹⁾が知られている。最近 Gines ら²⁾はニューキノロン製剤の norfloxacin の長期投与により SBP の再発率を有意に低下させることができることを報告している。最近われわれは，ofloxacin の長期投与により SBP の再発を防止できたと考えられる C 型肝炎の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：66歳，男性。

主訴：腹部膨満感，発熱。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：特記すべきことはない。飲酒歴 (－)，輸血歴 (－)。

現病歴：1982年に食道静脈瘤破裂で当科に入院し，内視鏡的硬化術を施行した。その後も C 型肝炎に伴う肝性脳症や腹水のため入退院を繰り返していた。今回は1992年3月初めより腹部膨満感があり，3月14日

より発熱がみられたため3月15日に入院となった。

入院時身体所見：意識清明，体温 39.7°C ，血圧 $112/70\text{mmHg}$ ，脈拍 $80/\text{分}$ ・整。手掌紅斑 (+)，女性化乳房 (+)，表在リンパ節や甲状腺を触知せず。結膜；貧血 (－)，黄疸 (－)。心音，呼吸音に異常なし。腹部；腹水中等量 (+)，圧痛なく肝脾を触知しない。下腿浮腫 (+)。はばたき振戦 (+)。

入院時検査所見 (Table)：中等度の貧血と血小板減少があり，低アルブミン血症と軽度の T. Bil の上昇を認めた。HCV 抗体が陽性であり，プロトロンビン時間は50%と低下していた。

入院後経過 (Fig. 1)：腹水穿刺液検査では多形核白血球数が $225/\mu l$ で，臨床所見を加味し特発性細菌性腹膜炎 (以下 SBP) と診断した。なお，細菌培養は陰性だった。抗生物質の投与にて4月初めには軽快し退院したが，5月初めより腹水の貯留が目立つようになり，5月中旬に高熱をきたし入院となった。腹水中の多形核白血球数は $588/\mu l$ まで増え，培養でメチシリン感受

Junichi TAZAWA¹⁾, Yoshinori SAKAI¹⁾, Yasuhiro ASAHINA¹⁾²⁾, Shinnya MAEKAWA¹⁾, Fumihiko KUSANO¹⁾, Chikara YAMAMOTO¹⁾, Kazuo TAJIRI¹⁾²⁾, Naoko SAZAKI¹⁾³⁾, Chifumi SATO²⁾⁴⁾

¹⁾土浦協同病院内科，²⁾東京医科歯科大学第2内科，³⁾同 第1内科，⁴⁾同 保健衛生学科

<受付日1994年8月29日>

Fig. 1 Clinical course

Table Laboratory data on admission.

Peripheral blood		Biochemical tests	
RBC	366 $\times 10^4 / \mu$ l	TP	6.8 g/dl
Hb	8.6 g/dl	Alb	3.2 g/dl
Ht	28 %	BUN	21 mg/dl
WBC	9,400 μ l	Cr	1.1 mg/dl
Stab	4	GOT	54 U/l
Seg	77	GPT	33 U/l
Eo	0	TTT	12.9 U/l
Bas	0	ZTT	24.6 U/l
Mono	10	T.Bil	2.2 mg/dl
Lym	9	D.Bil	0.9 mg/dl
Plt	8.6 $\times 10^4 / \mu$ l	ALP	317 IU/l
Serology		Ascites analysis	
HBsAg	(-)	gravity	1.011
HBsAb	(+)	protein	0.9 g/dl
HCVAb 2nd	(+)	Rivalta	(-)
ANA	(-)	cells	375 μ l
CRP	4.1 mg/dl	Lym	150 μ l
Coagulation system		PMNs	225 μ l
PT	50 %		
HPT	43 %		
ICG _{R15}	45.6 %		

性の *Staphylococcus aureus* が陽性だった。抗生物質の投与にて6月初めには軽快し退院。ところが6月末にまた発熱をきたし入院。腹水中の多形核白血球数は12,000/ μ lと増加していた。imipenem/cilastatinなどの長期投与にて8月初めに軽快したが、抗生物質中止後約1週間でまた発熱を認めた。腹水中の多形核白血球数は17,100/ μ lとなり、少量の *Pseudomonas aeru-*

Fig. 2 Changes in liver function tests during the course.

ginosa が検出されたため CAZ と PIPC の長期投与を行った。9月下旬より、SBP の再発を予防する目的で ofloxacin の長期投与 (1日300mg) を開始した。今日まで1年9カ月間にわたる長期投与を行っているが、SBP の再発はみられず、肝不全症状も呈していない。投与開始1年4カ月後の腹水および血漿中の ofloxacin の濃度は、腹水中が3.26 μ g/ml、血漿中が3.32 μ g/ml とほぼ同じ濃度で、これは主な好気性グラム陰性桿菌および黄色ブドウ球菌の minimal inhibitory concentration (MIC) に対して十分な濃度であった。一方肝機能の推移を ChE、プロトロンビン時間および T. Bil でみると、SBP を頻回に起こす約半年前からやや悪化していた検査値が、SBP 軽快後に ofloxacin の長期投与を開始してから、徐々に回復している傾向が伺えた (Fig. 2)。少なくとも ofloxacin が肝機能に悪影響を及ぼしていることはないと考えられた。

なお、投与開始 1 年 3 カ月後の血清中の HCV-RNA 量は半定量で 3 (+) だった。本症例は ofloxacin の投与開始後 1 年 9 カ月になる現在に至るまでとくに自覚症状はなく、他覚的にも治療に反応しう程度の少量の腹水をときおり認めるほかには異常なく順調な経過をとっている。

考 察

SBP は肝硬変症にみられる重篤な合併症で、本症を併発すると一般に予後は不良である³⁻⁵⁾。また本症においては再発率が年率 69% にも達する¹⁾ことから、再発を防止することは極めて重要と考えられる。

最近 Gines ら²⁾は、SBP を起こした 80 例の肝硬変患者のうち、40 例に対して平均 6.4 カ月間ニューキノロン製剤の norfloxacin の投与を行い、placebo 群と比較し、SBP の再発率が有意に低かったことを示している。すなわち、本剤の投与により腸内の好気性グラム陰性桿菌を選択的に殺菌することが可能で、この結果とくにグラム陰性桿菌による SBP の再発が著明に減少した。ニューキノロンはすみやかに血中に吸収されて、主に腎から排泄される⁶⁾が、腹水中への移行も良い⁶⁾。われわれの症例でも ofloxacin の腹水中の濃度は、血中とほとんど同じであり、これは主なグラム陰性桿菌や黄色ブドウ球菌に対する MIC を十分越えていた。norfloxacin が SBP の再発防止効果を有する理由としては、主たる起因菌の腸内の細菌（とくにグラム陰性桿菌）を選択的に殺菌することに加え、高い血中および腹水中濃度を保っていることが考えられている²⁾。一方、ofloxacin の SBP に対する再発予防効果に関してはこれまで検討されておらず、本例がその有用性を確認した最初の報告と考えられる。

最近高田ら⁷⁾は C 型肝炎の 9 例に対し、ofloxacin の単独投与を 6 日から 67 日間（平均 27 日間）行った。1 日 600mg 以上の投与を行った 4 症例のうち 3 症例では、明らかな HCV-RNA の titer の低下と血清トランスアミナーゼ値の低下が認められたことから、本剤が C 型肝炎ウイルス (HCV) に対し抗ウイルス作用があることが確認された。本症例では ofloxacin 投与開始 1 年 3 カ月後においても、HCV-RNA が半定量で 3 (+) (10^5 コピー/ml 以上に相当) と高く、抗ウイルス効果は不十分であった。われわれの症例では ofloxacin の投与量が 1 日 300mg と少なく、ウイルス量を十分低下させるためには、1 日 600mg 以上の投与またはインターフェロンの併用が必要かも知れない。ofloxacin は、norfloxacin や rufloxacin と比べ、薬理作

用、抗菌スペクトラムや薬物代謝経路などの点でほぼ同等と考えられる。しかし、C 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス効果が明らかにされているのは、これら三者のなかでは ofloxacin だけである。従って、ofloxacin を高田ら⁷⁾に従い高用量投与すれば、SBP のみならず基礎疾患の C 型肝炎硬変に対しても良い影響を与える可能性がある。本例では ofloxacin 投与を開始して以来、肝性脳症や腹水などの肝不全症状が認められなくなり、肝機能検査値にも改善傾向がみられたことから、上述の可能性が示唆されるが、今後さらに検討される必要がある。

ま と め

C 型肝炎に伴う再発性の SBP の 1 症例に対し ofloxacin の長期投与を行ったところ、1 年 9 カ月後の今日まで SBP の再発はみられず、肝硬変自体もよく代償されるようになった。C 型肝炎に伴う再発性の SBP に対して ofloxacin の長期投与が有用である可能性が示唆された。

なお、本論文の要旨は第 230 回日本消化器病学会関東地方会において発表した。

文 献

- 1) Tito LI, Rimola A, Gines P, et al: Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Frequency and predictive factors. *Hepatology* 8: 27-31, 1988
- 2) Gines P, Rimola A, Planas R, et al: Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: Results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 12: 716-724, 1990
- 3) Felisart J, Rimola A, Arroyo V, et al: Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infection. *Hepatology* 5: 457-462, 1985
- 4) Runyon BA: Spontaneous bacterial peritonitis: An explosion of information. *Hepatology* 8: 171-175, 1988
- 5) Fong TL, Akriviadis EA, Runyon BA, et al: Polymorphonuclear cell counts and duration of antibiotic therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 9: 423-426, 1989
- 6) Triger DR, Granai F, Woodcock J, et al: Multiple-dose pharmacokinetics of rufloxacin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 18: 847-852, 1993
- 7) 高田 昭, 高瀬修二郎, 堤 幹宏, 他: C 型肝炎に対する ofloxacin の効果. *肝臓* 34: 855-856, 1993

Ofloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis
recurrence in HCV-antibody positive cirrhosis
—A case report—

Junichi TAZAWA¹⁾, Yoshinori SAKAI¹⁾, Yasuhiro ASAHINA¹⁾²⁾, Shinnya MAEKAWA¹⁾,
Fumihiko KUSANO¹⁾, Chikara YAMAMOTO¹⁾, Kazuo TAJIRI¹⁾²⁾,
Naoko SAZAKI¹⁾³⁾ and Chifumi SATO²⁾⁴⁾

A 66-year-old male who had histories of ruptured varices and episodes of ascites and hepatic encephalopathy was admitted to our hospital in March, May, June, and August in 1992 because of the recurrent spontaneous bacterial peritonitis (SBP). To prevent the recurrence of SBP, a long term ofloxacin administration was initiated in September 1992. No recurrence of SBP has been observed until July 1994. It is suggested that ofloxacin prevents the recurrence of SBP in HCV-antibody positive cirrhosis.

¹⁾ Department of Internal Medicine, Tsuchiura Kyodo General Hospital (Tsuchiura)

²⁾ Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University (Tokyo)

³⁾ First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University (Tokyo)

⁴⁾ Division of Health Sciences, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University (Tokyo)