

原 著

日本における非定型抗酸菌感染症の研究
(国療非定型抗酸菌症共同研究班 1985 年度報告)

— *Mycobacterium kansasii* 症の増加が続き、
これが非定型抗酸菌症発生率を押し上げている —

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班

束村 道雄 (国立療養所中部病院)
喜多 舒彦 (国立療養所近畿中央病院)
下出 久雄 (国立療養所東京病院)
長沢 誠司 (国立療養所東京病院)
三島 康男 (国立療養所南岡山病院)
上村 等 (国立療養所神奈川病院)
久世 彰彦 (国立療養所札幌南病院)
荒川 洋 (国立療養所福岡東病院)
篠田 厚 (国立療養所大牟田病院)
松浦 清志 (国立療養所徳島病院)
吉本 五勇 (国立療養所東高知病院)
三浦 正雄 (国立療養所宮城病院)

受付 昭和62年1月7日

STUDIES ON THE NONTUBERCULOUS LUNG MYCOBACTERIOSIS IN JAPAN
(REPORT OF THE STUDY YEAR 1985 OF THE MYCOBACTERIOSIS RESEARCH
GROUP OF THE JAPANESE NATIONAL CHEST HOSPITALS)
INCIDENCE RATE OF LUNG DISEASE CAUSED BY *MYCOBACTERIUM KANSASII*
IS STILL INCREASING WHICH ELEVATES THE INCIDENCE RATE OF
NONTUBERCULOUS LUNG MYCOBACTERIOSIS

Michio TSUKAMURA *, Nobuhiko KITA, Hisao SHIMOIDE, Seiji NAGASAWA,
Yasuo MISHIMA, Hitoshi UEMURA, Akihiko KUZE, Hiroshi ARAKAWA,
Atsushi SHINODA, Kiyoshi MATSUURA, Kazuo YOSHIMOTO
and Masao MIURA

(Received for publication January 7, 1987)

1. In the year 1985, a total of 2,507 patients with lung tuberculosis and/or nontuberculous lung mycobacteriosis were admitted to the 11 participating hospitals, and, of these, 150 (6.0%) had nontuberculous lung mycobacteriosis. The species which caused lung disease were as follows : *Mycobacterium avium* complex 99 (66.0%), *M. kansasii* 39 (26.0%),

* From the Mycobacteriosis Research Group of the Japanese National Chest Hospitals (c/o The National Chubu Hospital, Obu, Aichi 474 Japan).

性肺結核に対して耐性の獲得されていない TH, EVM, PZA などと OFLX の併用効果について 14 名の症例を得たので報告する。

研究 方 法

対象となった患者は国立療養所中部病院に入院中の肺結核患者 14 名, 男 8 名, 女 6 名平均年齢は 53 歳である。これらの患者には, 前回の研究の対象とした患者^{1)~4)}は含まれていない。肺結核の病歴は 2 年から 32 年であり, 殆どの症例は多剤耐性結核菌を排出し, 特に INH, RFP に対して全例耐性を獲得していた。胸部 X 線像は全例が硬化壁空洞及び硬化巣中に空洞が認められた。OFLX との併用薬剤は OFLX 投与前の結核菌に対する薬剤耐性検査において感受性があると思われた薬剤を 1 ~ 4 剤使用した (表 1)。OFLX は 1 日量 300 mg を朝食後に 1 回毎日投与した。OFLX に関しては全例初回投与である。使用期間は 11 カ月から 26 カ月で, 全例現在も OFLX 継続投与中である。菌陰性化は培養で 6 カ月以上陰性が続いた場合, 菌陰性化と定義した。

研究 成 績

1. 結核菌・塗抹・培養成績

対象とした患者 14 名中 7 名に菌培養陰性が起こった (表 2)。

症例 1 から症例 4 までの 4 名は OFLX 投与後直ちに菌陰性化が得られ, 12 カ月を経過した時点においても再排菌を認めていない。

症例 5 は第 5 月に塗抹陽性であったが培養は陰性であり培養陰性は続いている。

症例 6 は第 6 月に培養陽性菌出現したが, 菌の同定検

査より *Mycobacterium avium-intracellulare* であった。同菌は OFLX に対して耐性であったが, 以後再び培養は陰性が続いている。

症例 7, 8 はそれぞれ第 6 月, 第 10 月以降, 菌の陰性化が持続しているが, 症例 8 は菌陰性は連続 3 カ月しか確認されていない。

症例 1, 4, を呈示する (図 1, 図 2)。

症例 9 は以前から使用されていた TH との併用であり, OFLX の準単独使用と考えられるが, 排菌量の減少は認められた。

症例 10 と 11 は一時, 培養は陰性化したが第 10 ~ 第 12 月に再排菌を示し, 一時的効果であった。

以上より症例 1 から症例 7 までの 7 名が菌陰性化が得られたと考えられた。

2. 胸部 X 線像に対する効果

空洞の消失をみたのは症例 1 と 4 であり, 著明な改善である。空洞陰影の縮小が 2 名みられ, 空洞周辺の浸潤影の改善が得られたのは 7 名であった。

3. 副作用

症例 4 において GOT155, GPT82, 症例 6 においては GOT96, GPT64 と肝機能障害が 2 名投与後 2 カ月後に出現したが, いずれも TH, PZA との併用であり, TH, PZA を中止した後 GOT, GPT は正常値に復帰し, その他白血球数, 赤血球数, 血小板数, 白血球像, 尿素窒素, クレアチニン, 電解質 (Na, K, Cl) 及び尿蛋白・糖・沈渣に異常はみられなかった。自覚的にも OFLX 投与不可能となる症例はなかった。

考 察

キノリン系の抗菌物質 Ofloxacin は, 結核菌に対し

表 1 患者表一背景因子 (年齢・性・結核罹病年数) OFLX 投与前結核菌薬剤耐性検査, 併用薬剤, 胸部 X 線像

	Age	Sex	Time after initiation of tuberculosis (years)	Resistance of tubercle bacilli to antituberculosis agents a)								Antituberculosis agents used in combination with ofloxacin	Shadow of chest X-ray b)
				INH	RFP	SM	EB	PAS	KM	EVM	TH		
1. █████	51	F	20	+	+	+	-	+	-	-	-	INH PZA	C ₂ ky ₂
2. █████	43	F	23	+	+	+	+	+	-	+	-	INH	C ₃ kzkz
3. █████	65	M	10	+	+	+	+	+	+	+	-	KM→TH	C ₂ ky ₂
4. █████	31	F	2	+	+	-	-	-	-	-	-	INH TH EVM PZA→INH EVM→INH	Kx ₃
5. █████	44	M	8	+	+	+	-	+	-	-	-	EB TH EVM→EB TH	C ₃ kz
6. █████	53	M	25	+	+	+	+	+	-	-	-	INH TH EVM PZA→INH	C ₂ ky ₂
7. █████	81	F	2	+	+	-	-	-	+	-	-	EB TH	C ₃ ky ₂ ky ₁
8. █████	49	M	32	+	+	+	-	-	-	+	-	INH	C ₃ ky ₃
9. █████	60	M	13	+	+	+	+	+	+	+	-	TH	C ₃ kz
10. █████	73	M	9	+	+	+	+	+	+	+	-	EB TH	C ₃ kz
11. █████	48	M	14	+	+	-	+	+	-	-	-	TH EVM	F ₃ kz
12. █████	58	M	19	+	+	+	+	+	-	-	-	TH EVM→TH RFP	F ₃ ky ₃ kz
13. █████	56	F	19	+	+	+	+	-	-	-	-	INH TH→KM EB TH	C ₃ ky ₃
14. █████	30	F	14	+	+	-	-	-	-	-	-	INH TH EVM PZA→EVM PZA	F ₃

a) + = 耐性あり - = 耐性なし b) 学研病型分類

表2 OFLX投与前後の結核菌塗抹培養結果と併用薬剤

		Before administra- tion of ofloxacin						After administration ofloxacin												Antituberculosis agents used in combination with ofloxacin
		month						month												
1.	smear	6	5	4	3	2	1	+1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	INH PZA
	culture	VI	I	VI	—	—	V	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2.	smear	—	—	—	—	IV	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	INH
	culture	16	4	—	2	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3.	smear	—	—	—	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	KM TH (6 M) →TH
	culture	—	1	—	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4.	smear	III	VI	II	IV	III	II	II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	INH TH EVM PZA (2 M) →INH EVM (8 M) →INH
	culture	24	+	25	19	12	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
5.	smear	VII	I	V	V	IV	VI	VII	—	—	—	IV	—	—	—	—	—	—	—	EB TH EVM (6 M) →EB TH
	culture	+	—	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6.	smear		III	V	VII	VII	V	IV	II	—	—	III	—	II	III	—	—	—	—	INH TH PZA (2 M) →INH
	culture		—	+	+	+	+	58	3	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	
7.	smear	II	IV	VI	III	III	V	III	—	IV	II	II	—	—	—	II	—	—	—	EB TH
	culture	10	+	2	5	+	+	+	1	14	1	1	—	—	—	—	—	—	—	
8.	smear	VI	III	—	VII	VI	VI	—	IV	III	—	VII	V	—	IV	VI	—	—	—	INH
	culture	+	+	+	+	+	+	19	10	1	13	+	+	+	+	+	—	—	—	
9.	smear	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	III	—	—	—		TH
	culture	+	—	+	+	35	+	—	—	1	—	—	1	+	—	—	2	—		
10.	smear			—	VI	VI	III	II	—	—	IV	—	—		—		—	V	VIII	EB TH
	culture			—	+	+	—	—	6	—	—	—	—		—		—			
11.	smear	II	III	—	III	VI	—	VI	—	III	—	—	—	—	—	III	VII	—	—	TH EVM
	culture	+	+	—	+	—	9	+	2	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	
12.	smear	IV	VI	VIII	VII	VI	V	IV	IV	III	IV	—	IV	IV	VI	VI	VIII	V		TH EVM→TH RFP
	culture	+	+	+	+	—	+	+	—	2	—	—	+	+	+	+	+	+		
13.	smear	—	—	—	—	—	IV	—	IV	—	VII	—	—	—	—	—	VI	—	—	INH TH (4 M) →KM EB TH
	culture	5	—	16	—	+	+	—	+	—	+	12	2	—	1	8	+	4		
14.	smear					VI	—	V	V	—	—	V	IV	II	VI	VI	VI	X	IV	INH TH EVM PZA (7 M) →EVM PZA
	culture					—	3	+	2	—	46	+	+	30	+	+	+	+	+	

* ローマ数字はガフキー号数を示す

* アラビア数字はコロニー数を示す

+ は100コロニー以上200コロニー未満

++ は200コロニー以上で一部融合している

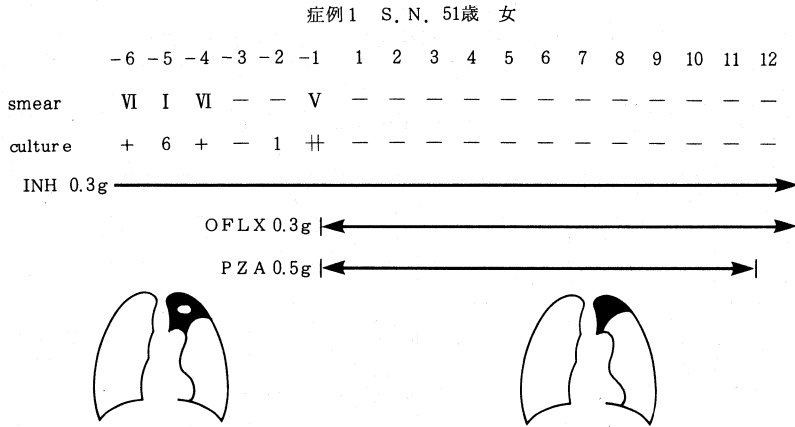


図1 症例1. OFLX 投与前後の結核菌塗抹培養結果及び胸部X線像と併用薬剤

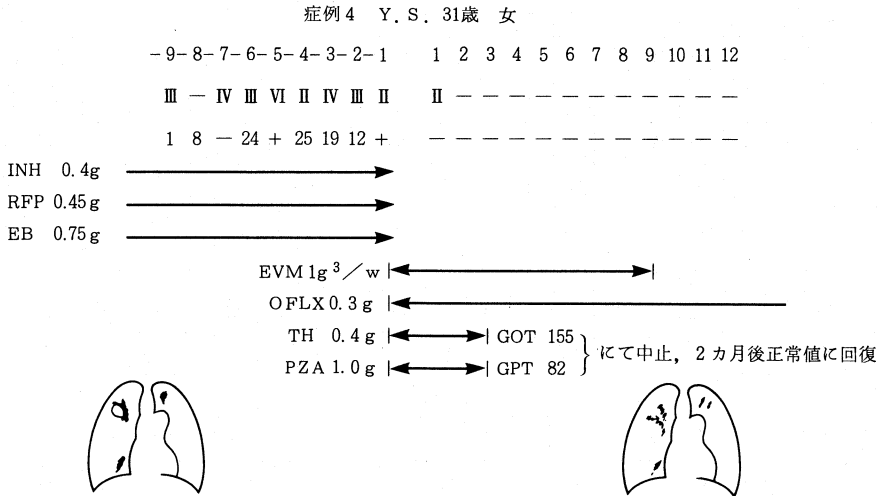


図2 症例4. OFLX 投与前後の結核菌塗抹培養結果及び胸部X線像と併用薬剤

て、*in vitro* 及び *in vivo* に関しても優れた抗菌作用がみられることは束村らによって報告されてきた^{1)~5)}。長期間の抗結核剤の投与にもかかわらず、菌の陰性化のみられない多剤耐性肺結核に対して比較的使用頻度が少なく、未だ耐性の獲得されていないと思われる抗結核剤 TH, EVM, PZA などとの OFLX の併用効果について研究した。症例によっては OFLX 単独使用と考えられる症例も含まれていたが、結果は14名中7名(50.0%)に菌の陰性化が確認できたと思われる。しかし症例9, 10, 11のごとく再排菌の認められた症例もあり、OFLX の投与期間も含めて今後の調査が必要と考えられる。

今回の研究にて菌陰性化の成功例と失敗例を検討する

には症例数が少ないために、結核の治療年数、耐性薬剤の種類、排菌量及び胸部X線像での比較は困難であった。個々の症例において、例えば症例14のごとく INH, RFP 以外の抗結核剤には感受性は残っており有効薬剤が使用されたと考えられるが、胸部X線像における病変が F3 と広汎な故に菌の陰性化が得られなかったと推測はなし得るが、総合的に OFLX 使用前にその薬効を予測することは難しいと思われる。

結 論

硬化壁空洞を有する多剤耐性肺結核患者14名に対して OFLX 300 mg を1日1回経口投与し、併用薬剤として比較的使用頻度が少なく耐性の得られていない抗結

核剤 TH, EVM, PZA などを用いてその臨床効果を研究した。使用期間は11カ月から26カ月であり、全例現在も投与中である。14名中、7名に菌培養陰性化が認められたと考えられ、胸部X線像も空洞消失2名、縮小2名、浸潤影改善7名を得た。副作用としてOFLXに起因すると思われる症例は出現せず、全例継続投与可能であった。

多剤耐性肺結核に対し、OFLXとTH, EVM, PZAなどの併用は有効な治療と考えられた。

文 献

- 1) 束村道雄他：Ofloxacinの肺結核初回治療への適用，結核，61：15，1985.
- 2) 束村道雄他：新抗菌物質 DL8280の肺結核に対する臨床適用の試み，結核，59：477，1983.
- 3) Tsukamura, M. et al. : Therapeutic effect of a new antibacterial substance Ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 131 : 352, 1985.
- 4) 束村道雄他：新抗菌物質 DL8280の肺結核に対する臨床効果（1年間投与の成績）：結核，60：365，1985.
- 5) Tsukamura, M. : *In vitro* antituberculosis activity of a new antibacterial substance Ofloxacin (DL8280), Am Rev Respir Dis, 131 : 348, 1985.