

短 報

難治肺結核症例に対する Ofloxacin の臨床効果

近畿地区国療胸部疾患研究会
 松本 鉄也 (国立療養所南京都病院)
 池田 宣昭 (国立療養所南京都病院)
 金綱 史至 (国立療養所比良病院)
 喜多 舒彦 (国立療養所近畿中央病院)
 上田英之助 (国立療養所刀根山病院)
 山崎 正保 (国立療養所刀根山病院)
 金井 廣一 (国立療養所青野原病院)
 白井 史朗 (国立療養所西奈良病院)
 岩垣 克己 (国立療養所西奈良病院)
 竹中 孝造 (国立療養所和歌山病院)

受付 昭和 62 年 11 月 4 日

THERAPEUTIC EFFECT OF OFLOXACIN ON INTRACTABLE
 PULMONARY TUBERCULOSIS

Chest disease cooperative Study Unit of National Sanatoriums in Kinki District

Tetsuya MATSUMOTO*, Nobuaki IKEDA, Fuminori KANETSUNA,
 Nobuhiko KITA, Einosuke UEDA, Masayasu YAMAZAKI,
 Koichi KANAI, Fumio SIRAI, Katsuki IWAGAKI,
 Kozo TAKENAKA

(Received for publication November 4, 1987)

A trial of clinical administration of a new antibacterial substance Ofloxacin on sixty three patients with intractable pulmonary tuberculosis was carried out.

All these patients have been hospitalized in seven national sanatoria in Kinki district, and they are excreting tubercle bacilli resistant to most antituberculosis agents.

Ofloxacin was given to the patients with daily dose of 300mg to 600mg per os for more than three months. A few antituberculosis agents which failed in the negative conversion of bacilli previously were used in combination with Ofloxacin.

By administration of Ofloxacin, the negative conversion of tubercle bacilli in sputum culture was obtained in nine patients (14.3%).

Side-effect was observed in one patient, and she complained of arthralgia.

In conclusion, Ofloxacin seems to be effective for intractable pulmonary tuberculosis.

Key words : Ofloxacin, Intractable pulmonary tuberculosis

キーワードズ : オフロキサシン, 難治持続排菌肺結核

* From the National Sanatorium Minami Kyoto Hospital, Joyo City, Kyoto 610-01 Japan.

はじめに

新キノロンカルボン酸系抗菌物質オフロキサシンはグラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、種々の感染症に対し用いられているが、近年、結核症に対する基礎的研究^{1)~4)}や臨床的研究^{5)~10)}も報告されるようになった。

今日の結核医療では昭和61年3月厚生省告示(結核医療の基準)にも示されているとおり、INH・RFPを主軸とした化学療法が、初回治療において確立されるようになった。しかし、今日でもなお、諸種の事情から難治持続排菌者となっている肺結核患者は数多い。これら慢性排菌者では、主要抗結核薬に対する耐性菌の出現、更には副作用のために主要薬剤を使用できない例が多く、今後の有効な薬剤選択が困難である場合が多い。

このような難治持続排菌者に対して、従来の抗結核薬以外の抗菌物質が有効であるならば、その意義は極めて大きい。この目的にかなう薬剤の1つとして、オフロキサシンの抗結核作用に関する成績が東村・山崎らによって報告されている^{5)~10)}。我々の研究会参加の各施設でも、治療に難渋している難治持続排菌例に対しオフロキサシンを使用した症例が次第に多くなった。そこで今回は主としてRetrospectiveに各施設の成績を集計し、その有効性と安全性を検討したので報告する。

研究方法

対象患者は近畿地区国療胸部疾患研究会参加の国立療養所7施設に入院している難治持続排菌中の肺結核患者63名である。これらの症例は過去に抗結核薬を多剤使用され、主要薬剤に耐性であったり、副作用のために主要薬剤を使用できなかったり、合併症を有しているなどのために難治持続排菌者となっている症例である。オフロキサシン使用症例は全例で78名であったが、今回の難治持続排菌例の検討基準に合致する症例は63名(男性45名、女性18名)であった。

オフロキサシン投与開始時期は昭和60年1月から昭和61年10月までの間であった。対象症例のオフロキサシン投与開始時の年齢・体重・結核菌の耐性検査成績は表1に示すとおりである。即ち、年齢は50歳代・60歳代が多く、平均年齢は58.4歳であった。平均体重は48.3kgであった。オフロキサシン投与開始時の結核菌耐性はSM・INH・PAS・KM・EVM・TH・EB・RFPの8種類の薬剤について調査した。耐性基準は、SM 20 μ g/ml, INH 0.1 μ g/ml, PAS 1 μ g/ml, KM 100 μ g/ml, EVM 100 μ g/ml, TH 40 μ g/ml, EB 5 μ g/ml, RFP 50 μ g/ml, において完全耐性である場合を耐性とした。INH耐性基準を0.1 μ g/mlにおいて評価した理由は、参加施設の一部に、1 μ g/mlの耐性検査

表1 患者背景
年齢分布(オフロキサシン投与開始時)

年齢(歳)	~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	計
症例数	1	3	9	18	20	11	1	63

体重分布(オフロキサシン投与開始時)

体重(kg)	~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	計
症例数	1	12	20	21	9	0	0	63

結核菌耐性(オフロキサシン投与開始時)

耐性薬剤数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	計
症例数	0	3	1	5	15	8	13	13	5	63

結核菌耐性(オフロキサシン投与開始時)

薬剤	SM	INH	PAS	KM	EVM	TH	EB	RFP
症例数	51	62	31	33	14	28	54	58

耐性基準(μ g/ml)

SM 20 INH 0.1 PAS 1 KM 100 EVM 100 TH 40 EB 5 RFP 50

が施行されていなかったためであり、便宜的に今回は0.1 μ g/mlの耐性検査で評価した。全症例中、INH耐性は62例(98.4%)、RFP耐性は58例(92.1%)、EB耐性は54例(85.7%)、SM耐性は51例(81.0%)であり、主要薬剤に耐性を生じている例が多かった。各患者の耐性薬剤の数は、8剤すべてに耐性を有する患者は5名(7.9%)、4剤以上に耐性を有する患者は54名(85.7%)であり、多剤耐性を有する症例が多かった。

オフロキサシン投与量は1日300mgから600mgまでであり、投与期間は3カ月間以上である。投与量・投与期間は性・年齢・体重に関係無く、各施設の判断によるものである。治療は個々の症例において、従来の化学療法剤にオフロキサシンを上乗せする形式で行い、準単独療法となっている症例が殆どであった。併用薬剤は患者に使用され排菌を止めることのできなかつた薬剤に限られ、オフロキサシンの開始前後に他剤の影響が無視できない症例は除外した。

効果判定はオフロキサシン開始後3カ月以内に排菌が停止し、6カ月以上排菌停止が持続した症例を菌陰性化症例とした。喀痰塗抹検査陽性でも培養陰性の場合も排菌停止とした。なお、今回の調査では、オフロキサシン開始前後の排菌状態、臨床検査成績、咳・痰・発熱などの呼吸器症状についても検討し、またオフロキサシンの副作用について調査したが、胸部写真上の変化、結核菌のオフロキサシン耐性検査成績、喀痰一般細菌検査成績については今後の検討課題とすることにし割愛した。

研究成績

1) 排菌に対する影響

対象63例中、菌陰性化の基準を満たした症例は9例(14.3%)であった(表2)。

菌陰性化9症例の性・年齢・体重・オフロキサシン投与量・耐性検査成績・併用薬剤を示すと表3のごとくで

表2 オフロキサシン投与結果 (排菌状態)

施設名	菌陰性化	不変	計
刀根山	6	22	28
近畿中央	1	15	16
青野原	0	6	6
西奈良	0	3	3
比良	0	2	2
和歌山	1	2	3
南京都	1	4	5
計	9 (14.3%)	54 (85.7%)	63 (100%)

ある。即ち、オフロキサシン1日投与量は300mgから600mgまでの範囲である。投与開始時の耐性検査成績は、9症例すべてがINH耐性、8症例がEB耐性、7症例がRFP耐性、SM耐性であった。性・年齢・体重・オフロキサシン投与量等に関して、菌陰性化症例と非菌陰性化症例の間に、何らかの差異は認められなかった。また、投与開始時の結核菌耐性検査成績や併用薬剤についても同様であった。

菌陰性化9症例のオフロキサシン投与開始前後10カ月間の喀痰中結核菌排菌経過を示すと表4のごとくである。

症例1では2カ月目に排菌が停止したが、10カ月目に再び培養陽性となっている。症例2から症例9までは、排菌が停止後、再排菌は認めていない。ただし、症例4ではオフロキサシン開始以前にも排菌陰性の期間が8カ月間続いている。

オフロキサシンの併用薬剤の使用経過について示すと表5のごとくである。症例1では、KMのみ耐性でないが、オフロキサシン開始10カ月前より使用されてい

表3 菌陰性化9症例の背景

症例	性	年齢(歳)	体重(kg)	オフロキサシン投与量		投与開始時の結核菌の耐性(μ g/ml)							併用薬剤	
				1日投与量	投与期間	SM	INH	PAS	KM	EVM	TH	EB		RFP
						20	0.1	1	100	100	40	5		50
1	M	63	45	300mg	12カ月以上	+	+	+	-	-	+	+	+	INH+EB+KM+TH
2	M	41	64	300mg	12カ月以上	+	+	+	+	-	+	+	+	INH+EVM+TH
3	M	70	57	600mg	6カ月	+	+	+	+	-	+	+	+	INH+EB
4	M	70	37	600mg	12カ月以上	+	+	-	-	-	-	+	+	INH
5	M	64	40	400mg	4カ月	+	+	-	-	-	-	+	-	INH+RFP+EB
6	M	65	56	400mg	4カ月	+	+	-	-	-	-	+	+	INH+RFP+EB
7	F	69	36	400mg	12カ月以上	+	+	+	+	+	-	+	+	INH+RFP
8	M	68	45	600mg	4カ月	-	+	-	-	-	+	+	+	INH+EVM+PZA
9	M	54	44	600mg	12カ月以上	-	+	-	-	-	-	-	-	INH+EB

年齢・体重はオフロキサシン投与開始時

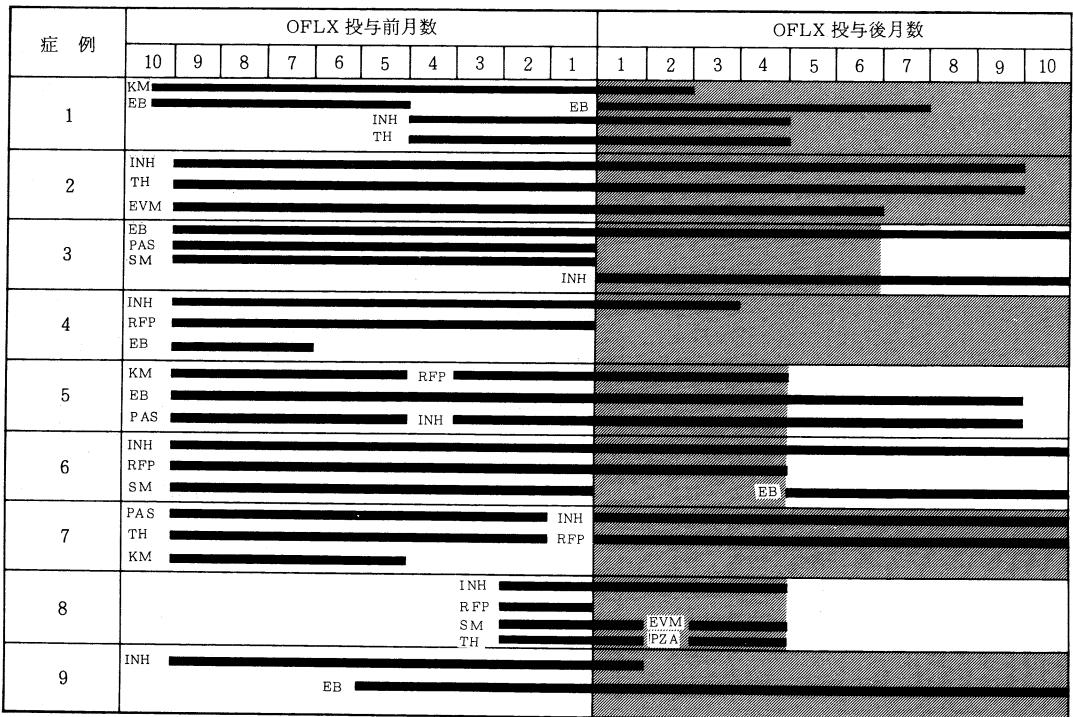
表4 菌陰性化9症例の排菌経過

症例	結核菌	OFLX 投与前月数										OFLX 投与後月数											
		10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1	塗抹培養	V +	- +	- +	- + ₃	- +	III + ₁₈	IV + ₉	I + ₂	- + ₃	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	IV -	VI -	IV -	IV +
2	塗抹培養	III + ₁₁	- +	- +	III +	II +	IV +	III +	- +	III +	I +	II -	IV -	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	
3	塗抹培養	V +	- +	- +	- + ₄	- +	III +	- +	V +	IV +	- +	III +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	
4	塗抹培養	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	
5	塗抹培養	I +	V +	- +	- +	III -	VII +	IV +	- +	I +	- +	I +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	
6	塗抹培養	VII +	VI +	III +	III +	IV +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	
7	塗抹培養	IX +	IX +	- +	VI +	VI +	IX +	IX +	II +	IX +	VI +	- +	II +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	
8	塗抹培養																						
9	塗抹培養	II +	- +	V +	III +	II +	VII +	IX +	VI +	VI +	VII +	V +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	- +	

* 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

表5 菌陰性化症例の投与薬剤



[Shaded Area] OFLX 投与期間

る。症例2では、EVMのみ耐性でないが、同様に長期間使用されている。症例3・症例4では、使用薬剤すべてが耐性である。症例5では、RFPのみ耐性でないが、過去に使用され有効でなかった。症例6では、使用薬剤すべてが耐性である。症例7では、THのみ耐性でないが、オフロキサシン開始10カ月前より使用されている。症例8では、SM及びEBが耐性でなかったが、過去に使用され有効でなかった。症例9では、INHは耐性であるが、EBは耐性でなかった。しかし、EBはオフロキサシン開始5カ月前より投与されている。

以上、難治持続排菌患者63名中、9名に菌陰性化を認め、9名全員が他剤耐性肺結核患者であった。

2) 自覚症状に対する影響

咳については、63例中8例が改善し、8例中4例が菌陰性化症例、他の4例が非陰性化症例であった。痰の量・性状については、63例中11例が改善し、11例中6例が菌陰性化症例、5例が非陰性化症例であった。熱発・呼吸困難・胸痛に関しては特記すべき変化は認めなかった。

オフロキサシン開始によって、咳・痰の改善する症例が多く、オフロキサシンの一般細菌に対する有効性、特に呼吸器感染症に対する有効性¹¹⁾を考えると、混合感染の改善の影響も無視できないと思われた。

3) 臨床検査値に対する影響

オフロキサシン開始後、貧血が2例、GOT・GPT・ALPの異常が4例、BUN・CREの異常が1例に認められたが、いずれもオフロキサシンに関係があるとは考えられなかった。尿所見にも変化は認められなかった。

また、いわゆる炎症所見については白血球数・CRP・赤沈について検討した。白血球数については55例が正常値の範囲内で推移し、菌陰性化9症例はすべてこの場合に含まれた。また、5例が白血球数高値のまま推移し、2例が正常値から高値へと推移した。4例が詳細不明であった。白血球数が高値から正常値へと改善した症例は1例もなかった。CRP・赤沈については特記すべき変化は認められず、赤沈はオフロキサシンの開始前後とも高値の持続する症例が多かった。

4) 副作用

自覚症状で関節痛を呈した1例があった。3カ月間で投与を中止した。

考 案

難治持続排菌例に対するオフロキサシンの有効性については、東村らが16名の患者に、1日300mg、1日1回、12カ月間の投与を行い、4名が培養陰性化したと報告している^{5)~7)}。また、最近の報告では、14名の患者に、1日1回、11カ月から26カ月間の投与を行い、7名が培養陰性化している¹⁰⁾。副作用はどちらの報告にも認められていない。我々の行った調査では、63例中

9例(14.3%)に菌陰性化を認め、難治持続排菌例に対し、オフロキサシンを上乗せすることは有用であると考えられた。菌陰性化の規定はオフロキサシン開始後、3カ月以内に排菌停止が始まり、6カ月間以上排菌停止が持続する場合とした。東村らによると、菌が陰性化しなかった症例では、オフロキサシン耐性結核菌は、投与開始後3カ月目または4カ月目に出現している^{5)~7)}。従って、今回の我々の菌陰性化の規定は、東村らの耐性出現の時期の問題とは矛盾しないことと思われる。

オフロキサシン開始後、今回の我々が定めた菌陰性化の規定には当てはまらなかったが、7症例に排菌の減少を認めた。ただし、難治持続排菌例の場合、数カ月間の単位での排菌の増減はよく認められることなので、その薬効の評価には慎重を要すると思われた。

副作用は、自覚症状において1例に発現したが、臨床検査値に対して、オフロキサシンとの関連を疑う異常所見を認めた症例はなく、殆どの症例において長期投与が可能であり、オフロキサシンは安全な薬剤であると思われた。

自覚症状については、咳・痰の改善する症例が数例あった。オフロキサシンは慢性気道感染症に極めて有効である¹¹⁾ため、混合感染が改善した場合も含まれている可能性がある。従って、胸部写真の変化や喀痰の一般細菌検査についても、今後、検討すべき課題であると考えられる。更に、混合感染の改善が結核菌の排菌経過に与える影響についても考えるべきであり、オフロキサシンの肺結核に対する臨床的有効性のメカニズムの解明のために、今後、結核菌のオフロキサシン耐性度の変化、喀痰の一般細菌検査、呼吸器症状の変化、胸部写真の変化等について検討したいと考えている。

結 論

難治持続排菌患者63名にオフロキサシンを1日300mgから600mgまで3カ月間以上投与し、9名(14.3%)の患者に菌陰性化を認めた。副作用として関節痛を訴えた患者が1名認められ、3カ月間で投与を中止した。その他は副作用もなく、長期投与が可能であった。

従って、今日の主要抗結核薬が無効の難治持続排菌患者にオフロキサシンを使用する試みは有意義であると考えられた。

文 献

- 1) Tsukamura, M : *In vitro* antimycobacterial activity of a new antibacterial substance DL 8280. Differentiation between some species of mycobacteria and related organismus by the DL 8280 susceptibility test, *Microbiol Immunol*, 27 : 1129-1132, 1983.

- 2) 東村道雄他：新抗菌物質 DL 8280 の抗結核菌作用，結核 59 : 429, 1984.
- 3) 東村道雄他：結核菌の Ofloxacin 耐性に関する研究，結核，60 : 517, 1985.
- 4) 東村道雄他：Ofloxacin, Ciprofloxacin 及び Norfloxacin の抗酸菌発育阻止作用の比較，結核，61 : 453, 1986.
- 5) 東村道雄他：新抗菌物質 DL 8280 の肺結核に対する臨床適用の試み，結核，59 : 477, 1984.
- 6) 東村道雄他：新抗菌物質 (DL 8280) 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.
- 7) Tsukamura, M. et al. : Therapeutic effect of a new antibacterial substance Ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 131 : 352, 1985.
- 8) 山崎正保：難治性結核症の要因とその対策，総合臨床，35 : 2053, 1986.
- 9) 山崎正保他：Ofloxacin の難治持続排菌例に対する抗結核作用について，基礎と臨床，21 : 243, 1987.
- 10) 恒川 博他：多剤耐性肺結核に対する Ofloxacin の臨床効果について，結核，62 : 435, 1987.
- 11) 副島林造：DL 8280 に関する基礎的研究と主として呼吸器感染症に対する臨床的検討，Chemotherapy, 32 : 443, 1984.