

原 著

難治肺結核症例に対する Ofloxacin の臨床効果並びに耐性獲得について

近畿地区国療胸部疾患研究会

中江 一郎・中谷 光一・井上 修平 (京都府立病院)
高橋 憲太郎・池田 宣昭・松本 鉄也** (** 現滋賀医大内科 1)

小澤 真二 (北潟病院)

坂谷 光則・喜多 舒彦 (近畿中央病院)

田中 茂治・野間 啓造
上田 英之助・螺 良英郎 (刀根山病院)

黒須 巧・大迫 努 (兵庫中央病院)

金井 廣一 (青野原病院)

白井 史朗・宮崎 隆治 (西奈良病院)

竹中 孝造 (和歌山病院)

京都大胸部疾患研感染・炎症学
久世 文幸

受付 平成 2 年 7 月 4 日

THERAPEUTIC EFFECT OF OFLOXACIN ON INTRACTABLE PULMONARY
TUBERCULOSIS AND OFLOXACIN RESISTANCE OF TUBERCLE
BACILLI ISOLATED FROM THE PATIENTS

Chest Disease Cooperative Study Unit
of National Sanatoriums in Kinki District

Ichiro NAKAE*, Kouichi NAKATANI, Shuhei INOUE,
Kentaro TAKAHASI, Nobuaki IKEDA, Tetsuya MATSUMOTO,
Sinji OZAWA, Mitsunori SAKATANI, Nobuhiko KITA,
Shigeharu TANAKA, Keizo NOMA, Einosuke UEDA,
Hideo TSUBURA, Takumi KUROSU, Tsutomu OHSAKO,
Koichi KANAI, Fumio SIRAI,
Ryuji MIYAZAKI, Kozo TAKENAKA

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

Department of Infection and Inflammation
Chest Disease Research Institute, Kyoto University
Fumiyuki KUZE

(Received for publication July 4, 1990)

Ofloxacin, a synthetic antibacterial pyridone-carboxylic acid derivative, was used in the treatment of intractable pulmonary tuberculosis. In this study, the therapeutic effect of Ofloxacin on pulmonary tuberculosis and Ofloxacin resistance were analyzed. All patients had been hospitalized in eight national sanatoria in Kinki district, and were excreting tubercle bacilli resistant to various anti-tuberculosis drugs agents. Ofloxacin was given to 118 patients orally at a daily dose of 300mg to 600mg for more than 3 months. A few anti-tuberculosis drugs, which had failed in the negative conversion of bacilli previously, were used in combination. By Ofloxacin, 23 patients (19.5%) showed negative conversion of tubercle bacilli in sputum culture within 5 months, and they remained culture-negative for at least 6 months after conversion. Side-effects were observed in 2 patients. One complained of arthralgia and the other felt abdominal fullness. But both were not serious. From these results, it was concluded that Ofloxacin was effective for intractable pulmonary tuberculosis. The resistance of tubercle bacilli to Ofloxacin increased significantly after it was used.

Key words : Ofloxacin, Intractable pulmonary tuberculosis, Ofloxacin resistance

キーワード : オフロキサシン、難治持続排菌肺結核、オフロキサシン耐性

緒 言

難治肺結核症例に対するニューキノロン系抗菌剤オフロキサシン (以下OFLX) の有効性については、今日までも種々報告^{1)~11)}されている。われわれの研究会でも昭和62年の日本結核病学会近畿地方会で、難治持続排菌例にOFLXを投与した成績を報告し、「結核」誌上¹⁰⁾にもその成績を報告した。今回、さらに症例数を加え、Retrospective に各施設の成績を集計し、有効性および耐性検査成績について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8施設に入院している難治肺結核患者の118名である。これらの症例は過去に抗結核剤を多剤使用され、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。

対象症例118例 (男性86例, 女性32例) のOFLX投与開始時の年齢・体重・結核菌耐性検査成績は表1に示すとおりである。50歳代・60歳代が多く、対象症例の63.6%を占め、平均年齢は58.4歳であった。平均体重は不明例を除き、49.7kgであった。

OFLX投与開始時の結核菌耐性はSM・INH・PAS・

KM・EVM・TH・EB・RFPの8剤について調査した。耐性基準は、SM20 μ g/ml, INH0.1 μ g/ml, PAS1 μ g/ml, KM100 μ g/ml, EVM100 μ g/ml, TH25 μ g/ml, EB5 μ g/ml, RFP50 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とした理由は、参加施設の一部に1 μ g/mlの耐性検査を施行されていなかった時期があったためである。

耐性検査成績の明らかな112症例中、INH耐性は92例 (82.1%)、RFP耐性は100例 (89.3%)、EB耐性は89例 (79.5%)、SM耐性は77例 (68.8%)、PAS耐性は46例 (41.1%)、KM耐性は58例 (51.8%)、EVM耐性は28例 (25.0%)、TH耐性は44例 (39.3%)であった。また、INH・RFP両剤耐性のもは、83例 (74.1%)であった。112例中、INH耐性については、1 μ g/mlで評価し得た症例が64例あり、うち46例が耐性、すなわち耐性率71.9%であった。112例中、8剤すべてに耐性を有する症例は9例 (8.0%)、4剤以上に耐性を有する症例は83例 (74.2%)であった。

OFLXの投与量は1日300mgから600mgまでであり、投与期間は3カ月以上、投与量・投与期間は性・年齢・体重に関係なく、各主治医の判断によるものである。

投与方法は個々の症例において、従来の化学療法剤にOFLXを上乗せする形式で行い、準単独療法となっていた症例がほとんどであった。

効果判定は投与開始後5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菌陰性化率をみた。喀痰塗抹検査陽性でも培養陰性の場合には排菌停止とし菌陰性化症例に含めた。

また、結核菌の分離菌株100株について東村の方法¹⁾に準じて作製した1%小川耐性培地を用い、OFLX耐性を調べた。

研究結果

(1) 排菌に対する影響

118例中23例(19.5%)に菌陰性化を認めた(表2)。菌陰性化23症例の背景は表3に示すとおりである。23例(男性20例, 女性3例)の平均年齢は, 59.4歳, 平均体重は不明例を除き, 50.8kgであった。23例中, INH耐性は17例, RFP耐性は17例, EB耐性は19例, SM耐性は13例であった。菌陰性化の判定基準は, 上述のごとく,

投与開始後5カ月以内に排菌が停止し, 6カ月以上排菌停止が持続(塗抹検査陽性でも培養陰性の場合には排菌停止)した症例である。

われわれの以前の報告では, 判定基準として, 投与開始後3カ月以内に排菌が停止し, 6カ月以上排菌が停止した症例を選んだ。しかし, その後の追跡調査で, 投与開始後5カ月目に排菌が停止し, 以後も排菌停止が持続した症例を少数ながら(118例中2例, 1.7%)認めたこと, および投与開始6カ月以降に排菌停止が始まり, 以後も排菌停止を持続した症例は1例も認めなかったことから, 今回は上記の判定基準を選んだものである。菌陰性化23症例の陰性化開始月は(OFLX開始後, 培養が陰性となり以後陰性化を6カ月以上持続した最初の月), 第1月が9例(7.6%), 第2月が6例(5.1%), 第3月が3例(2.5%), 第4月が3例(2.5%), 第5月が2例(1.7%), 第6月以降は0例であった。

表1 患者背景

1) 年齢分布 (OFLX投与開始時)

年齢	～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	80～89	90～
症例数	1	3	21	35	40	16	2	0
	0.8%	2.5%	17.8%	29.7%	33.9%	13.6%	1.7%	0%

(平均年齢 58.4歳)

計 118名

2) 体重分布 (OFLX投与開始時)

体重(kg)	～29	30～39	40～49	50～59	60～69	70～79	80～
症例数	2	12	38	41	16	1	0
	1.8%	10.9%	34.5%	37.3%	14.5%	0.9%	0%

(平均体重 49.7kg)

計 110名
(不明 8名)

3) 各薬剤の結核菌耐性率 (OFLX投与開始時)

薬剤	SM	INH	PAS	KM	EVM	TH	EB	RFP
症例数	77	92	46	58	28	44	89	100
耐性%	68.8	82.1	41.1	51.8	25.0	39.3	79.5	89.3

計 112例
(不明 6例)

(*) 耐性基準: SM 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, PAS 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, KM 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, EVM 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, TH 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, EB 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, RFP 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ において完全耐性

4) 耐性薬剤数 (OFLX投与開始時)

耐性薬剤数	0	1	2	3	4	5	6	7	8
症例数	3	5	8	13	20	18	21	15	9
	2.7%	4.5%	7.1%	11.6%	17.9%	16.1%	18.8%	13.4%	8.0%

計 112例
(不明 6例)

菌陰性化 23症例の排菌経過を表4に、その経過の概略を表5に示す。以下、(%)は、症例総数118例に対する百分率、〔%〕は、菌陰性化症例23例に対する百分率を表す。

(a) 菌陰性化症例23例中、追跡調査で菌再陽性化を認めた症例は7例(5.9%)〔30.4%〕(症例2, 4, 8, 12, 17, 18, 22)であった。7例中、菌陰性化後12カ月未満で再陽性化を認めた症例は5例(4.2%)〔21.7%〕(症例8, 12, 17, 18, 22), 菌陰性化後12カ月以上に再陽性化を認めた症例は2例(1.7%)〔8.7%〕(症例2, 4)であった。

(b) 菌陰性化持続症例は16例(13.6%)〔69.6%〕(症例1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 19, 20, 21, 23)であった。16例中で、菌陰性化後、陰性化持続 12カ月以上の症例は8例(6.8%)〔34.8%〕(症例3, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 20), 陰性化持続 12カ月未満の症例は8例(6.8%)〔34.8%〕(症例1, 10, 14, 15, 16, 19, 21, 23)であった。

(c) また、23例中、塗抹・培養ともに陰性化した症例は19例(16.1%)〔82.6%〕(症例3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23), 塗抹陽性・培養のみ陰性化した症例は4例(3.4%)〔17.4%〕(症例1, 2, 15, 22)であった。

(2) 臨床検査値に対する影響

臨床検査値については、OFLX開始後に、貧血が3例、血小板減少が2例、GOT・GPT・ALPの異常が5例、BUN・クレアチニンの異常が4例認められた。いずれも異常の程度は軽度なもので投薬は続けられており、OFLXとの明らかな関連は認められなかった。

(3) 副作用(自覚的)

副作用は2例に認めた。1例は関節痛、他例は胃障害であり、前者は3カ月、後者は2カ月で投与を中止した。両者は別施設の症例であるが、ともに投与量は400mg

であり、前者は女性で手指および膝関節痛を訴え、後者は男性で胃部膨満感を訴えた。副作用2例というのは、対象症例118例に、今回の条件を満たさないなどの理由で除外となった17例も含めた全症例135例中の数である。対象症例118例中では上記の関節痛により3カ月で投薬を中止した1例のみである。除外症例17例中、3カ月未満でOFLXを中止したために除外した症例は3例であり、1例は上記の副作用(胃部膨満感)により中止した症例、他2例は、それぞれ2カ月、1カ月で中止されており、中止理由の詳細は不明であった。(その他の除外症例の除外理由は、7例が観察期間不十分で判定不能のため除外、3例が再使用例で除外、他3例が投与前の排菌状態が不詳のため除外、1例が結核菌より非定型抗酸菌に菌交代したため除外した。)

(4) 投与量と有効率

OFLX投与量を表6に示す。117例中(不明1例)、600mgが42例(35.9%), 400mgが42例(35.9%), 300mgが32例(27.4%), 200mgより開始したのも1例のみ(0.9%)認めた(この1例は3カ月目には300mgに増量されている)。OFLX投与量と有効率について検討したが、投与量の変更、投与期間、一時的投与中止など個々の症例によって投与方法が種々であるため、検討は困難であった。しかし、投与量(300mgから600mg)と有効率の間には明らかな相関は認めなかった。

(5) OFLX耐性

分離結核菌100株のOFLX耐性について調べた(表7)。投与前分離菌株54株中、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、感受性35例(64.8%), 不完全耐性9例(16.7%), 完全耐性10例(18.5%)であった。それに対して投与後の46菌株では、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で感受性9例(19.6%), 不完全耐性10例(21.7%), 完全耐性27例(58.7%)であった。すなわち、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では、危険率1%以下で有意に投与後の耐性率上昇を認めた。5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では、投与前分離菌株54株中、感受性48例(88.9%), 不完全耐性5例(9.3%), 完全耐性1例(1.9%)であり、投与後46株では、感受性21例(45.7%), 不完全耐性14例(30.4%), 完全耐性11例(23.9%)であった。すなわち、5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でも、危険率1%以下で有意に投与後の耐性率上昇を認めた。しかし20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では、同様の検査成績から、薬剤投与前後に有意差は認めなかった。すなわち、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では、危険率1%以下で有意に投与後の耐性率上昇を認めたが、20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では、有意差を認めなかった。

同一症例で投与前後のOFLX耐性をみたものは、わずか3例(いずれもOFLX無効例)であったが、これらを表8に示す。2例は明らかに使用後の耐性化傾向を認めた。

菌陰性化症例23例中、OFLX投与前に耐性検査が実施されているものはわずか5例であった(表9)。5例

表2 OFLX投与結果(排菌状態)

施設名	菌陰性化	不変	計
刀根山	12	45	57
近畿中央	4	17	21
西奈良	1	6	7
兵庫中央	2	4	6
和歌山	2	6	8
北潟	0	3	3
青野原	1	9	10
南京都	1	5	6
計	23 (19.5%)	95 (80.5%)	118 (100%)

(数字は人数を示す)

表3 菌陰性化23症例の背景

症例	氏名	性	年齢(歳)	体重(kg)	OFLX投与量		投与開始時の結核菌耐性 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							併用薬剤	
					1日投与量	投与期間	SM 20	INH 0.1	PAS 1	KM 100	EVM 100	TH 25	EB 5		RFP 50
1	■	M	63	45	300mg	12カ月以上	+	+	+	-	-	+	+	+	INH+EB+KM+TH
2	■	M	71	57	300mg	5カ月	+	+	+	-	-	-	+	+	INH+EB+KM+TH+EVM
3	■	M	41	64	300mg	12カ月以上	+	+	+	+	-	+	+	+	INH+TH+EVM
4	■	M	70	57	600mg	6カ月	+	+	+	+	-	+	+	+	INH+EB
5	■	M	48	56	600mg	3カ月	+	+	-	-	-	-	+	+	INH+RFP+EB+SM
6	■	M	64	40	400mg	4カ月	+	+	-	-	-	-	+	-	INH+RFP+EB
7	■	M	63	56	600mg	12カ月以上	+	+	-	+	-	+	+	+	INH+SM
8	■	M	61	?	600mg	12カ月以上	+	+	+	+	-	-	+	+	INH+RFP+EVM
9	■	M	65	56	400mg	4カ月	+	+	-	-	-	-	+	+	INH+RFP+EB
10	■	M	40	46	600mg	12カ月以上	+	+	-	+	-	+	+	+	INH+EB+TH+EVM+PZA
11	■	M	70	?	400mg	12カ月以上	-	-	-	-	-	-	+	+	INH+RFP
12	■	M	51	51	300mg	12カ月以上	-	+	-	-	-	-	+	-	INH+RFP+PAS
13	■	F	69	36	400mg	12カ月以上	+	+	+	+	+	-	+	+	INH+RFP
14	■	F	75	48	400mg	6カ月	-	-	-	-	-	-	-	-	INH+RFP+EB
15	■	M	64	46	600~400mg	10カ月	-	-	+	-	-	-	+	+	KM+TH+PZA
16	■	F	52	40.5	300~400mg	12カ月以上	-	+	-	-	-	-	-	+	RFP+PAS+TH
17	■	M	62	?	300mg	12カ月以上	-	+	+	-	+	+	+	+	EB+KM
18	■	M	45	63	600mg	12カ月以上	+	-	-	+	-	+	+	+	INH+PAS+EVM
19	■	M	41	60	600mg	6カ月	-	-	-	-	+	-	-	-	INH+RFP+SM
20	■	M	68	45	600mg	4カ月	-	+	-	-	-	+	+	+	INH+SM+TH+EVM+PZA
21	■	M	71	54	600mg	8カ月	+	-	-	-	-	+	+	+	INH+EB+EVM+PZA
22	■	M	59	51	300mg	12カ月以上	-	+	-	-	-	-	+	-	INH+RFP+TH
23	■	M	54	44	600mg	12カ月以上	-	+	-	-	-	-	-	-	INH+EB

*年齢・体重はOFLX投与開始時

中、 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ で感受性3例、不完全耐性1例、完全耐性1例であったが、 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ では、5例ともすべて感受性であった。

考 察

他剤耐性の難治持続排菌例に対するOFLXの臨床効果については、束村らが、300mg/日、6~12カ月の治療を行って以来、投与量、投与期間について、種々の方法が試みられてきた^{10~11)}。われわれが今回行った研究では、118名に1日300~600mgの投与を3カ月以上行

い、23名(19.5%)に菌陰性化を認めた。われわれの今回の報告¹⁰⁾では、OFLX投与後、対象患者63例中、9例(14.3%)に菌陰性化を認めた訳であるから、前回に比べ有効率はやや上昇したことになる。今回の症例118例中には前回の患者も含まれている。上述のごとく、投与量、投与期間については、主治医の判断に依るものであり、投与方法に関して一定の基準は設けられていない。したがって、個々の症例において、1日投与量、投与回数、投与期間は種々であった。

投与期間については、3カ月、4カ月といった短い投

表4 菌陰性化症例23例

症例	氏名	OFLX投与前月数							OFLX投与後月数																	
		6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
		0	III	IV	I	0	0	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	
1	S	0	III	IV	I	0	0	0	0	0	0	0	0	IV	VI	IV										
	C	+	+18	+9	+2	+3	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-										
2	S	III	I	II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	III	0	0	0	III	0	0	II	0	I		
	C	III	+7	-	+	-	+	+	-	+7	-	-	-	-	-	-							+	+	III	
3	S	II	IV	III	0	III	I	II	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
	C	+	III	III	II	+	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
4	S	0	III	0	V	IV	0	III	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	+	+	III	III	III	III	II	+27	+9	-	-	-	-	-	-										
5	S	0	III	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	III	0	IV	0	0
	C	+21	II	III	+7	+4	+15	+	-	-	-	-	-	-	-	-				+29	+10	+	III	II	III	+
6	S	III	VII	IV	0	I	0	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	+	III	III	-	III	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-										
7	S	0	V	III	0	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	-	-	-	-	II	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
8	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	-	-	+2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+4	+2	-										
9	S	IV	0	0	0	0	0	0	0	III	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	III	+	-	-	-	+	+	-	+1	-	-	-	-	-	-										
10	S	0	0	VII	II	VII	VII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	-	-	III	II	III	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
11	S	0	IV	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	+	III	III	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
12	S	III	0	II	0	V	II	0	0	0	0	0	0	0	III	VI	II	0								
	C	II	-	-	-	III	II	-	-	-	-	-	-	-	+	+10	+	+4								
13	S	VI	IX	IX	II	IX	VI	0	II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	+	III	III	III	III	+	+1	+7	-	-	-	-	-	-	-										
14	S						0	IX	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
	C						II	+	+	-	-	-	-	-	-	-										
15	S				IX	X	VII	VII	IV	VII	I	III	II	III	IV	II	II									
	C				+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-										
16	S	0	II	III	0	0	V	V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	C	C	+	C	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-										
17	S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	C	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-										
18	S						0	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	III	0	IV	0	0	
	C						II	-	-	-	-	-	-	-	-	-				III	+	III	III			
19	S			II	II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
	C			+	III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
20	S			IX	II	IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
	C			III	II	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-										
21	S	III	0	0	0	V	0	I	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
	C	+	+	-	+	III	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-										
22	S	0	VI	VI	VI	IV	0	II	0	0	II	0	0	0	II	II	III	III	III	III	III	III	II	II	II	
	C	-	+	II	+	II	+	II	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
23	S	II	VIII	IX	VI	VI	VII	V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
	C	III	III	III	III	III	III	II	+	-	-	-	-	-	-	-										

* ローマ数字はガフキー号数 * アラビア数字はコロニー数

表5 菌陰性化症例23例の経過

(1) 菌再陽性化 7例 (5.9%) [30.4%]	
(A) 菌陰性化後12カ月未満	5例(4.2%) [21.7%]
(B) 菌陰性化後12カ月以上	2例(1.7%) [8.7%]
(2) 菌陰性化持続 16例 (13.6%) [69.6%]	
菌陰性化後	
(C) 陰性化持続	
12カ月以上	8例 (6.8%) [34.8%]
(D) 陰性化持続	
12カ月未満	8例 (6.8%) [34.8%]
(3) 5カ月以内に菌陰性化し、6カ月以上持続した23症例中	
(a) 塗抹・培養ともに陰性化した症例	
	19例 (16.1%) [82.6%]
(b) 塗抹陽性・培養のみ陰性化した症例	
	4例 (3.4%) [17.4%]
() は、症例総数118例に対する百分率を表す	
[] は、菌陰性化症例23例に対する百分率を表す	

表6 OFLX投与量と有効率

OFLX (mg)	600	400	300	200	計
無効例	31	37	25	1	94
有効例 (有効率%)	11 26.2%	5 11.9%	7 21.9%	0	23
計	42	42	32	1	117

計 117例
(不明 1例)

表7 患者分離株の OFLX耐性

		結核菌				投与前後の耐性化率の有意差 (危険率1%以下)
		OFLX使用前 (総数54例)		OFLX使用后 (総数46例)		
		数	%	数	%	
1 $\mu\text{g/ml}$	感	35	64.8	9	19.6	有意差あり
	不完	9	16.7	10	21.7	
	耐	10	18.5	27	58.7	
5 $\mu\text{g/ml}$	感	48	88.9	21	45.7	有意差あり
	不完	5	9.3	14	30.4	
	耐	1	1.9	11	23.9	
20 $\mu\text{g/ml}$	感	53	98.1	40	87.0	有意差なし
	不完	1	1.9	3	6.5	
	耐	0	0	3	6.5	

と期間で陰性化し、投与終了後も陰性化を継続している症例(症例5, 6)もあれば、12カ月以上投与を続け一度は陰性化に成功しても早期(12カ月以内)に再陽性化する症例もあり、どのくらいの投与期間が妥当かという考察は困難と思われた。しかし、投与後第5カ月(投与後4カ月)に菌陰性化が始まり、以後も陰性化を継続している症例に症例(症例16)も存在することから、少なくとも4~5カ月以上の投与を試みることは、意義のあることのように思われた。

投与量についても、1日300~600mgの範囲で種々であり、投与回数も朝1回投与や分2, 分3などがあり、一時的な投与量の増減や中止した症例もあるなどして種々であった。しかし、今回の研究では、1日300~600mgの範囲では、投与量と有効率との間には明らかな相関は認められなかった。個々の症例において十分検討されているとはいえないが、必ずしも投与量の増量が有効率の上昇につながるとはいえないようである。このことは、薬剤の有効血中濃度とも関連があり、今後も症例を重ねて検討する必要があると思われる。

*In vitro*での結核菌のOFLX感受性については、東村らがOFLX投与前後に、患者16名から分離した結核菌株のOFLX感受性を調べ、投与前は16株すべてが1.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を有したと報告⁹⁾した。また河原らも同様に検討し、患者分離菌株109株中、108株(99.1%)までが1.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を有したと報告¹⁰⁾した。今回のわれわれの研究では、投与前の分離菌株54株において、1 $\mu\text{g/ml}$ で感受性35株(64.8%)、5 $\mu\text{g/ml}$ においても感受性48株(88.9%)であるから、上記の報告に比べ、かなり低い感受性率を得たことになる。OFLXは今日では一般感染症に広く用いられている薬剤で、必

表8 OFLX耐性—投与前後3例

氏名 (OFLXmg)	検査日 (菌分離日)	耐性検査				OFLX使用状況	
		0	1	5	20		
■■■■ (600mg)	S63. 5. 12	+++	+	-	-	使用前	63. 4. 14~
	S63. 8. 9	+++	+++		+++	2カ月後	63. 9
■■■■ (300mg)	S63. 5. 12	+++	+++	+	-	使用前	63. 4. 7~
	S63. 8. 9	+++	+++		+++	3カ月前	63. 9
■■■■ (300mg)	S62. 10. 5	+++	-	-	-	使用前	62. 10. 1~
	S63. 9. 5	+++	+	3	-	11カ月後 (終了後 1カ月)	63. 7

表9 菌陰性化症例の耐性検査

症例	氏名	耐性検査($\mu\text{g}/\text{ml}$)				OFLX 使用状況	
		0	1	5	20		
1	■■■■	+++	+++	+	-	後	4カ月使用中
2	■■■■	+++	-	-	-	後	中止後21カ月
8	■■■■	+++	+++	+++	-	後	21カ月以上使用中?
10	■■■■	+++	-	-	-	前	使用前
12	■■■■	+++	-	-	-	後	2カ月使用後
14	■■■■	+++	+++	-	-	前	使用前
15	■■■■	+++	-	-	-	前	使用前
16	■■■■	+++	+++	-	-	後	3カ月以上使用後
17	■■■■	+++	+++	+++	+	後	13カ月使用後
18	■■■■	?	+++	-	-	後	9カ月以上使用後
19	■■■■	+++	+	-	-	前	使用前
21	■■■■	?	-	-	-	前	使用前

ずしも過去の投薬状況が明らかでなく、投与前とみなされた症例中にも既使用症例が混在している可能性があり、今後検討していく必要があると思われる。投与後には $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ において有意に耐性率が上昇していた。

投与後の症例については、投与直後（投与中）と終了後に分けて耐性率の差異を検討してみたが、今回の調査では有意差は認めなかった。菌陰性化症例のうち投与前に耐性検査が実施されたものは、わずか5例にすぎなかったが、 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ で完全耐性であった症例で菌陰性化を認めた症例は1例もなかったものの、 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ で完全耐性であっても菌陰性化を認めた症例を1例（症例14）認めた。この症例は $400\text{mg}/\text{日}$ 、6カ月投与で陰性化に成功している。この症例は、INH、RFP、EBには、完全耐性ではないが、1年以上前よりINH、RFP、EB3者が投与されているにもかかわらず、陰性化に成功していない。OFLX開始後（上乘せ）、第2カ月より塗抹、

培養共陰性化を認め以後陰性化を維持している。したがって、これは明らかにOFLXの効果と考えられる。この症例では1日 400mg の投与で陰性化に必要な血中濃度に達していたと考えられ、OFLXの良好な組織および気道移行性¹²⁾の結果かもしれない。

副作用は2例に認め、1例は関節痛、他例は胃部膨満感である。いずれも患者の自覚症状によるものであり、必ずしも判定が容易でない面もあるが主治医が副作用と判断したものである。しかし、ほとんどの症例では長期投与が可能であり投与を中止しても回復しないような重篤な副作用を認めたものは1例もなかった。OFLXは副作用の少ない安全な薬剤であると思われた。

近年 Ofloxacin のほか、Norfloxacin (NFLX)、ciprofloxacin (CPLX) についても抗酸菌に対する *in vitro*, *in vivo* の抗菌活性が種々報告^{13) 14)}されており、それらの薬剤も含め、今後症例数を重ねて検討していく必要があると思われた。

結 語

難治肺結核症例に対するOFLXの臨床効果並びに耐性獲得について検討した。難治性肺結核症例にOFLXを使用し、118例中23例に菌陰性を認めた（菌陰性化率19.5%）。2例に副作用を認め投薬を中止したが、他は長期投与が可能であった。OFLXは副作用の少ない薬剤であり、難治持続排菌患者にOFLXを使用する試みは有意義であると思われた。また、OFLX投与後の分離菌株では耐性獲得を認めた。

本論文の要旨は、第65回日本結核病学会総会において報告した。

文 献

- 1) 東村道雄, 水野松司, 外山春雄: 新抗菌物質DL8280の抗結核菌作用, 結核, 59: 429~434, 1984.
- 2) 東村道雄, 水野松司: 結核菌の Ofloxacin 耐性に関する研究, 結核, 60: 517~521, 1985.
- 3) 東村道雄, 柳瀬正之: 新抗菌物質DL8280の肺結核に対する臨床適用の試み, 結核, 59: 477~481, 1984.
- 4) 東村道雄, 中村栄一, 吉井才司他: 新抗菌物質 Ofloxacin (DL8280) の肺結核に対する臨床効果 (1年間投与の成績), 結核, 60: 365~369, 1985.
- 5) Tsukamura, M., Nakamura, E., Yoshii, S. et al.: Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 131: 352-356, 1985.
- 6) 東村道雄, 中村栄一, 柳瀬正之他: 新抗菌物質 Ofloxacin (DL8280) の肺結核に対する治療効果, 医療, 39, 1100~1106, 1985.
- 7) 山崎正保, 平田義徳: 新ピリドンカルボン酸系物質の抗結核菌作用, 63: 3123~3127, 1986.
- 8) 山崎正保, 上田英之助, 小西池穰一他: 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: 243~250, 1987.
- 9) 恒川 博, 宮地卓也, 中村栄一他: 多剤耐性肺結核に対する Ofloxacin の臨床効果について, 結核, 62: 435~439, 1987.
- 10) 近畿地区国療胸部疾患研究会: 難治肺結核症例に対する Ofloxacin の臨床効果, 結核, 63: 469~474, 1987.
- 11) 河原 伸, 江尻東伍, 中村邦彦他: 肺結核症に対するピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 ofloxacin (OFLX) の基礎的研究と臨床的検討, 日胸, 47: 1016~1020, 1988.
- 12) 副島林造, 二木芳人, 川西正泰他: DL8280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: 443~453, 1984.
- 13) 東村道雄, 水野松司, 外山春雄: Ofloxacin, Ciprofloxacin 及び Norfloxacin の抗菌菌発育阻止作用の比較, 結核, 61: 453~459, 1986.
- 14) 斎藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明他: 諸種抗酸菌に対する norfloxacin, ofloxacin 及び ciprofloxacin の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性, 結核, 62: 287~294, 1987.