

症例報告

オフロキサシンとアモキシシリン／クラブラン酸の
併用が有用であった多剤耐性結核菌による
持続排菌肺結核症の1例岩 永 知 秋 ・ 横 田 欣 児 ・ 岸 川 禮 子
池 田 東 吾 ・ 鶴 谷 秀 人 ・ 広 瀬 隆 士
西 間 三 馨

国立療養所南福岡病院内科

受付 平成8年8月5日

受理 平成8年10月14日

THE COMBINATION OF AMOXICILLIN-CLAVULANIC ACID AND OFLOXACIN
IN THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*Tomoaki IWANAGA, Kinji YOKOTA, Reiko KISHIKAWA,
Togo IKEDA, Hideto TSURUTANI, Takahito HIROSE,
Sankei NISHIMA

(Received 5 August 1996/Accepted 14 October 1996)

A 53-year-old man with multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) had been persistently positive for acid-fast bacilli (AFB) both on sputum smear and also on culture with the Ogawa egg medium for 30 years since 1951. The case had been treated previously with isoniazid, rifampin, streptomycin, ethambutol, kanamycin, ethionamide, paraaminosalicylate and cycloserine; however, *M. tuberculosis* strains isolated from this patient acquired a high resistance to all of these agents. Then, a new regimen of chemotherapy, INH combined with ofloxacin (OFLX) and amoxicillin-clavulanic acid (AMPC/CVA), was applied to the case. He was successfully treated with this regimen, and a marked decrease in the amount of AFB on smear as well as on culture was observed during the course of chemotherapy. No adverse effects were seen meanwhile. These data suggest that it is worth while to try a regimen containing AMPC/CVA and OFLX in the treatment of MDR-TB.

Key words : Multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*, Ofloxacin (OFLX), Amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA)

キーワード : 多剤耐性結核, オフロキサシン, アモキシシリン／クラブラン酸

* From the Department of Pulmonary Medicine, National Minami-Fukuoka Chest Hospital, 4-39-1 Yakatabaru, Minami-ku Fukuoka 815 Japan.

1. はじめに

最近多剤耐性結核菌の増加が、AIDSの合併症としての肺結核との関連から問題となっている¹⁾。耐性菌肺結核症に対する治療手段として、抗結核剤以外の薬剤の種類はまだ少ないのが現状である。この中でオフロキサシン (OFLX) についてはすでに *in vitro* 抗菌活性に関する多くの報告がある^{2), 3)} が、さらに最近アモキシシリン/クラバン酸 (AMPC/CVA) の有効性を示唆する報告が散見されるようになった。すなわち、結核菌が他の遅発育抗菌薬に比較して強いβ-ラクタマーゼ活性を有しており⁴⁾、AMPC/CVAが臨床分離株に対して殺菌作用を有すること⁵⁾、また実際臨床的に有用であった報告⁶⁾などがみられる。そこで今回われわれは、多剤耐性菌の持続排菌例に OFLX と AMPC/CVA の併用療法を行い、排菌の著明な減少が得られた症例を経験したので報告する。

2. 症 例

症例：67歳、男性。

主訴：発熱。

現病歴：1951年肺結核を発病し某大学病院に入院した。人工気胸術、および INH、PAS の投与を2年間受け、52年には横隔神経陰除術を受けた。1960年肺結核の再発のため当院に入院し、以後 EB、CS、TH、INH、PAS、SM、VMなどの投与を受けたが排菌が持続した。1971年 RFP、CS投与により喀痰の塗抹・培養とも菌陰性となったが、73年より再び塗抹・培養とも陽性となった。その後 INH、KM (のち SM)、RFP、PASなどが使用されたが、排菌が続いた。アミノグリコシド系薬剤は右聴力低下のため、THは神経症状のため使用できなくなり、1988年以降は INH のみの投与が行われていた。軽度の咳嗽がある以外特に自覚症状はなかった。

理学所見 (1991年4月)：164cm、63kg、血圧126/68、脈拍72/分、呼吸数16/分、体温36.5℃、眼瞼結膜：貧血なし、眼球結膜：黄疸なし、瞳孔：左右同大、対光反射：迅速、口腔：異常なし、頸部：甲状腺腫大なし、表在リンパ節：触知せず、心音：清、雑音なし、呼吸音：ラ音なし、腹部：内臓腫大なし、四肢：浮腫なし、神経系：神経反射に左右差なし、病的反射なし。

臨床経過：喀痰より検出された結核菌による間接耐性検査の成績を表1に示す。TH、CS、SMに不完全耐性を示し、RFP、INHを含め他の抗結核剤にはすべて完全耐性を有していた。米国 BBL 社のセンシディスク (1/4 インチ) でそれぞれ3回施行した OFLX、および AMPC/CVA に対する感受性検査では、前者 (5μg/disc) により長径 29±1mm の阻止円が、また後者

表1 本症例の患者より分離された結核菌の薬剤耐性検査成績 (間接法) (*M. tuberculosis*)

Agent (μg/ml)			Agent (μg/ml)		
SM	200	—	EB	5	3+
	20	+		2.5	3+
KM	100	+	RFP	50	3+
	25	2+		10	3+
CPM	100	3+	TH	50	—
	25	3+		25	+
PAS	10	3+	CS	40	—
	1	3+		20	3+
INH	5	+	Control	3+	
	1	3+			
	0.1	3+			

1+~3+は小川培地上のコロニー数の半定量法での値

1+：~199コロニー、2+：200~499コロニー

3+：500~1999コロニー

(AMPC 20μg/disc, CVA 10μg/disc) により長径49±2mmの阻止円がみられた。

薬剤耐性と副作用のため1988年以降は INH0.4g/日のみの投与を続けていたが、91年6月より OFLX 600mg/日、AMPC/CVA 1125mg/日を、従来の INHに加えて投与した。図1左は投与前1991年4月の胸部X線写真正面像であるが、右肺は右上葉を中心として容積減少と肺門の挙上を示し、左上葉には索状陰影を認める。図2に胸部CT写真を示すが、右上、中葉の癒着性無気肺を認め、左上葉には気管支拡張性変化を認めた。いずれも陳旧性結核性病変と考えられ、明らかな空洞性病変は認められなかった。

投与前後の排菌状況を表2に示す。OFLX+AMPC/CVA投与前には塗抹・培養とも少量の排菌がほとんど連続的にみられた。1991年6月に2剤の投与を開始してから4カ月頃より、喀痰の塗抹・培養とも明らかな排菌の減少が認められた。投与後 (1995年7月) の胸部X線写真を図1右に示すが、投与前と比較して明らかな変化は認められなかった。95年末の時点でも排菌の減少は維持されており、OFLX+AMPC/CVAの排菌減少効果は持続しているものと考えられた。なお、2剤による副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。96年9月現在投与続行中であり、排菌の減少は維持されている。

3. 考 察

肺結核の持続排菌患者に関する臨床病理学的検討は多くない^{7), 8)}。土屋らは結核を扱う全国の国立療養所にアンケート調査を行い、1年以上排菌が持続する慢性持続

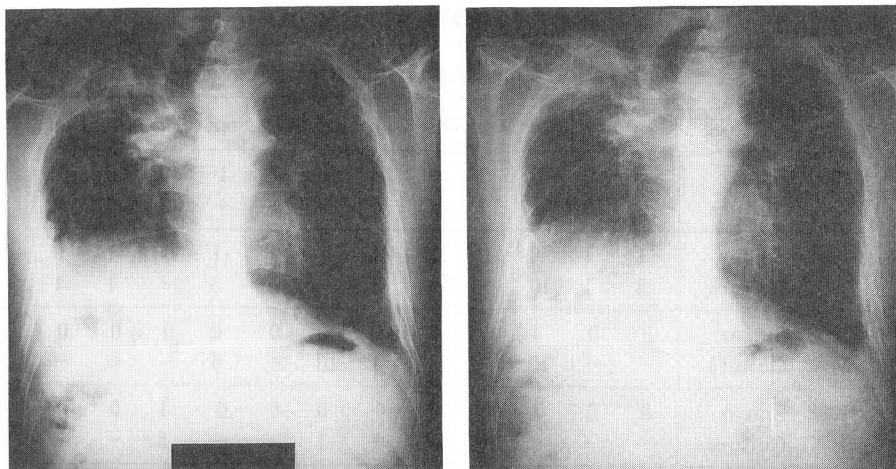


図1 胸部X線写真真正面像
左: 1991年4月 右: 1995年7月

排菌患者85例(6.6%)を解析した⁸⁾。それによれば、男女比は3:1で男性に多く、平均年齢64歳、10年以上の長期入院患者が22%を占めていた。

検出される菌は多剤耐性結核菌(MDR-TB: Multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*)であり、INH 80.0%, RFP 94.4%, EB 85.6%, SM 76.4%と主要な抗結核剤に高頻度で耐性化し、かつこれらの複数の薬剤に耐性化していることが、持続排菌の大きな要因であることを明らかにしている。

MDR-TBは主要な抗結核剤2剤以上に耐性を示すものであり、近年増加の傾向がある。米国では1991年の時点で、1剤以上の抗結核剤に耐性を有する症例が14.2%、またRFPとINHの2剤に耐性を有する症例が3.5%と報告されている¹⁾。これはHIV感染の増加やホームレスの増加と相俟って本邦でも問題視されている⁹⁾。

本症例はこれらとは異なり、RFPが登場するはるか以前より、人工気胸術などの外科手術や各種抗結核剤の使用にもかかわらず再発を繰り返し、難治化した症例である。本邦におけるMDR-TB、持続排菌症例の1つのパターンと考えられる。喀痰の間接耐性検査では全抗結核薬に対して耐性を認め、またTH、SM等はその副作用のため使用不能であった。INHのみの投与が続いていたが、AMPC/CVA、OFLXの*in vitro*の検査である程度の有効性が期待されると考え、排菌量の減少を目的としてこの2剤の追加投与を行った。

OFLXはピリドカルボン酸系の合成抗菌剤である。結核菌に対する有用性に関しては、*in vitro*での抗菌力、臨床治験などこれまで多くの報告がある^{2) 3)}。一方、Kwonらは抗酸菌群におけるβ-ラクタマーゼ活性の分布を検討し、結核菌が他の遅発育抗酸菌に比較して、強

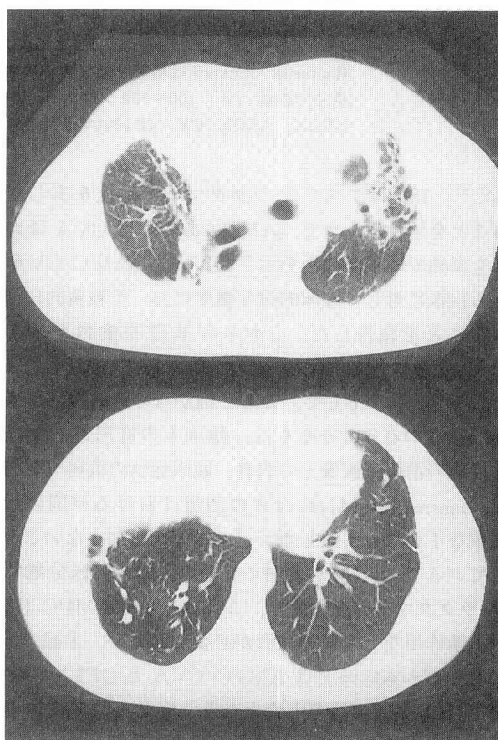


図2 胸部CT写真肺野条件
上: 気管分岐下レベル
下: 肺底部レベル

いβ-ラクタマーゼ活性を有していることを報告した⁴⁾。そしてこの結果が、結核菌を含む抗酸菌がβ-ラクタム系抗生物質に対して示す耐性機構の一部を説明するものとした。また、CynamonとPalmerは*in vitro*において臨床分離結核菌15株のβ-ラクタマーゼ活性を検討

表 2 本症例患者喀痰中の排菌状況の推移

Detection Year by		Gaffky No. (smear) and Bacterial Recovery (Culture)											
		Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec
1990	Smear	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0
	Culture	2	10	5	2	10	5	10	+	+	3	8	+
1991	Smear	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	1	0
	Culture	3	1	10	+	2+	5	+	+	5	-	1	1
1992	Smear	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Culture	-	-	10	-	-	1	10	-	6	-	-	-
1993	Smear	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Culture	-	-	-	-	-	-	1	-	-	5	-	-
1994	Smear	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Culture	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-
1995	Smear	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
	Culture	0	5	-	-	-	-	-	-	6	-	-	-

Bacterial recovery は培養8週後の小川培地上のコロニー数で示した。ただし、1+~3+は半定量法での値:1+, 100~199コロニー, 2+, 200~499コロニー, 3+, 500~1,999コロニー。

OFLX, AMPC/CVA は1991年6月より開始 (部)。

した⁵⁾。15株はすべてβ-ラクタマーゼ活性を有していることを示したうえで、AMPCあるいはCVAはいずれも単独では殺菌作用を示さないが、AMPC/CVAはうち14株に対して臨床的投与濃度において殺菌的に作用することを報告した。これらの基礎的検討をふまえNadlerらは多剤耐性肺結核患者2名にAMPC/CVAを投与した⁶⁾。そして、この2例からの分離株に対する*in vitro*の有効性ととも、臨床上的有用性、すなわち排菌の消失、画像上の改善、臨床症状の改善を報告した。IsemanはMDR-TBの治療における原則の最も重要な1つは、失敗したレジメに単剤を加えないこととしている¹⁰⁾。AMPC単独の抗菌力、他の臨床分離株のβ-ラクタマーゼ産生性や、これに対するAMPC/CVAの抗菌作用など今後の検討が必要であるが、上記の原則にもとづき本症例ではAMPC/CVAとOFLXの2剤をINHに加えて投与したところ、完全な除菌には至らなかったものの、著明な排菌の減少が得られた。以上のことよりMDR-TBに対する治療の1つとして、AMPC/CVAとOFLX併用投与の有効性が示唆された。

謝 辞

本症例の細菌学的検査にあたり、ご協力いただいた当院細菌検査室吉田章子技師に深謝いたします。

文 献

- 1) Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, et al. : Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. JAMA. 1994; 271: 665.
- 2) Crowle AJ, Elkins N, May MH: Effectiveness of ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*, and rifampicin against *M. tuberculosis* in cultured human macrophages. Am Rev Respir Dis. 1988; 137: 1141.
- 3) Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, et al. : Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL8280) on pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1985; 131: 353.
- 4) Kwon HH, Tomioka H, Saito H: Distribution and characterization of β-lactamases of mycobacteria and related organisms. Tuberc Lung Dis. 1995; 76: 141.
- 5) Cynamon MN, Palmer GS: In vitro activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 1983; 24: 429.

- 6) Nadler JP, Berger J, Nord JA, et al.: Amoxicillin-Clavulanic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Chest. 1991;99:1025.
- 7) 松宮恒夫, 安野 博: 第59回日本結核病学会総会シンポジウム. 現時点における慢性排菌患者の要因と治療. 結核. 1984;59:539.
- 8) 土屋俊晶, 近藤有好, 坂谷光則: 第70回日本結核病学会総会シンポジウム. 持続排菌患者の実態調査成績. 結核. 1996;71:31.
- 9) 豊田恵美子, 古澤篤人, 高原 誠, 他: ホームレスの結核における薬剤耐性の検討. 結核. 1996;71:13.
- 10) Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 1993;329:784.