

第78回総会イブニングシンポジウム

抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬の役割

座長¹ 渡辺 彰² 二木 芳人

キーワード：抗酸菌症，結核菌，非定型抗酸菌，ニューキノロン薬

ニューキノロン薬（以下，NQ薬）は，オールドキノロン薬に比しグラム陽性球菌に対する抗菌力の拡大と優れた臓器移行性を獲得し，一般細菌による呼吸器感染症への適応が拡大されてきたが，抗酸菌症に対しても検討されてきた。NQ薬の効果が期待される抗酸菌症は，多剤耐性菌が問題となっている結核症と治療薬剤の乏しい非定型抗酸菌症であるが，その評価は定まっていない。本イブニングシンポジウムの目的は，現時点における抗酸菌症に対するNQ薬の役割の評価と将来展望を示すことであり，4名の演者の発表があった。

佐野先生の発表では，各種抗酸菌に対してSTFX，GFLX，MXFX，SPFXの抗菌活性が優れ，特に結核菌，*M. kansasii*，*M. fortuitum*に対する効果が高かった。中でもMXFXは，実験的マウス結核症の系でINH + RPTとの併用治療効果がSMより優れ，SMに代わってfirst lineに入る可能性も示唆された。しかし，MACに対してOFLX，SPFX，STFXなどのNQ薬は有効ではなく，唯一MXFXが実験的マウス感染症の系で有意な単独治療効果やEBとの強い併用効果を示し，8-methoxyキノロンが有効である可能性が示唆された。

佐々木先生からは，国立療養所へのアンケート調査と自験成績を基に，肺結核治療におけるNQ薬投与の現状が紹介された。2002年のATSの勧告でLVFX，MXFX，GFLXはsecond lineとされ，薬剤耐性結核菌や副作用などでfirst line薬剤の使用不可時の代替薬とされたが，わが国でも同様に使われており，first lineの治療成績に並ぶことも報告された。しかし，結核予防法未収載・健康保険未収載・NQ薬感受性検査体制未整備，などの問題点の解決が急務であることも示された。

倉島先生からは，非定型抗酸菌に関する海外の成績と

自験成績が紹介され，肺非定型抗酸菌症治療に対するNQ薬の位置づけが示されたが，既にAIDS合併MAC症ではRFP + EBにCPFXを併用する意義が認められている。肺MAC症における検討報告は不十分であるが，現時点でNQ薬が有用な非定型抗酸菌種は*M. kansasii*と*M. fortuitum*のみであり，肺MAC症に対するNQ薬の有効性はきわめて限定されたものであるとの意見が示された。

和田先生からは，抗酸菌症全体に対するNQ薬投与の可否と展望が示された。前2演者の結論とほぼ同様であるが，結核に関しては，薬剤耐性や副作用でfirst lineの薬剤が使用できない際の代替薬として重要であり，十分量を使用すべきとした。MACを中心とする非定型抗酸菌では有意な成績が得られていないが，薬剤感受性試験法を確立した上で使用期間を含めて検討すべきであり，現状では非定型抗酸菌症治療にNQ薬を長期間使用することは避けるべきとの意見が示された。

シンポジウムでは最後にディスカッションが活発に行われ，フロアからも演者らとほぼ同様の意見が多く提示された。最後に，松島会長から現時点における抗酸菌症に対するNQ薬の役割と将来展望が総括されて本シンポジウム開催の意義が確認された。なお，以下には演者4名の執筆による抄録を当日の発表順に掲載する。

1. 抗酸菌に対するニューキノロン薬の抗菌活性

° 佐野千晶，佐藤勝昌，富岡治明

(島根医科大学微生物・免疫学)

MIC値を指標にした場合，STFX，GFLX，MXFX，SPFXが結核菌とMACを含む遅育抗酸菌に最も抗菌力

¹ 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野，² 川崎医科大学呼吸器内科

連絡先：渡辺 彰，東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野，〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1 (E-mail: akiwa@idac.tohoku.ac.jp) (Received 30 Jun. 2003)

が優れている。これらキノロンは結核菌, *M. kansasii*, *M. fortuitum* に対する活性が強く, 結核菌に対しては, EB, CFZ, RFP + INH などとの併用効果が認められるが, MAC に対してはあまり有効ではない。なお, グラム陽性菌に対する抗菌力と抗酸菌に対する抗菌力は常に連動するという訳ではない。ところで, $M\phi$ 内局在結核菌に対しては, rifamycin (RFP, KRM) や INH との間に併用効果を示すが, 細胞外 MAC 菌に対しては, rifamycin や CAM との併用で却って減弱する傾向がある。結核菌や MAC による肺感染の初期の phase では, 感染菌は肺胞 $M\phi$ のみならず II 型肺胞上皮細胞内に侵入し増殖するが, II 型肺胞上皮細胞内局在結核菌に対するキノロンの抗菌作用は, $M\phi$ 内局在菌に対するそれよりも低い傾向が認められる。次に, *in vivo* 抗菌活性についてであるが, SPFX, LVFX, MXFX, GFLX などには実験的マウス結核症に対して単独投与での有効な治療効果が報告されている。特に, GFLX と MXFX はマウス結核症に対してほぼ同等な効果を示すが, INH にはやや劣るようである。また, 他剤との併用治療効果については, 実験的マウス結核症の系で, INH + RPT に MXFX を加えたレジメンのほうが SM を加えたレジメンよりも優れており, MXFX は SM の代わりの first line drug になり得る可能性が指摘されている。マウス非定型抗酸菌感染症の系では, *M. kansasii* 感染症には OFLX や CPFX が, *M. fortuitum* や *M. chelonae* 感染症には STFX が有効である。他方, MAC 感染症に対しては, *in vitro* 抗菌力がやや低いこともあって, OFLX, SPFX, STFX などのキノロン薬はいずれもあまり有効とは言えないようである。しかしながら, 実験的マウス MAC 感染症の系で MXFX が有意な単独治療効果を, さらに EB との間には強い併用効果を示すことが報告されており, そうした成績よりすると, 8-methoxy キノロンにはある程度の *in vivo* 抗 MAC 活性が期待できるのかも知れない。

2. 肺結核治療におけるニューキノロン剤投与の現状について

佐々木結花 (国立療養所千葉東病院呼吸器科)

ニューキノロン剤 (以下, NQ 剤) の結核治療における現状について報告する。

(1) 文献的検討

NQ 剤は互いに交差耐性を有するが他抗結核剤と交差耐性を示さず, 細胞内, 組織移行性は良好であり, 結核菌に対し弱い殺菌力を有するが, 単剤投与では薬剤耐性を数カ月で獲得する。2002 年の米国 ATS の勧告では LVFX, MXFX, GFLX は second line と位置づけられ, 薬剤耐性結核治療時や副作用など first line の薬剤が投与

できない際に用い, 初回から用いるべきでないとされた。

(2) 結核症例における NQ 剤投与の現状について

全国国立療養所結核拠点病院にアンケート調査を行った。NQ 剤の使用率は, 回答のあった 35 施設中 32 施設 91.4% であった。初回治療時に NQ 剤投与を行う理由は, 他抗結核剤投与による副作用を考慮した場合が 21 施設, 合併症の悪化を予想する時が 6 施設, 他抗結核剤の使用頻度が低く使い慣れないが 4 施設, その他の理由が 8 施設であった。NQ 剤の投与を躊躇する理由は, 結核予防法に収載されていないが 14 施設, 健康保険上病名に問題があるが 12 施設, 本邦で治療方式が承認されていないが 9 施設, NQ 剤の薬剤感受性検査が汎用化されていないが 2 施設であった。

(3) NQ 剤使用の問題点

本邦における NQ 剤の結核菌薬剤耐性の頻度が不明であること, 薬剤耐性が生じる時期が早期であること, 一般細菌肺炎に対し empiric therapy に用いられることが多く, 結核菌検出の遅れが生じる可能性があること, 健康保険上結核に適応がないこと, 結核予防法の対象外であること, が挙げられる。NQ 剤は, 新薬の開発がない現状, second line の他抗結核剤の副作用の発現や使用頻度の低さ, などより, 治療上重要な位置を占めていると考えられる。しかし, 安易な使用は行うべきではなく, 本学会治療委員会を中心に, NQ 剤を加えた治療方式およびその対象を検討すべきであると考えられた。

(4) まとめ

本邦では NQ 剤は副作用発現, あるいは合併症, 薬剤耐性菌により INH, RFP, EB, SM, PZA などの first line 薬剤が用いることができない場合, NQ 剤の投与がなされており, やむをえない状況と考えられる。結核予防法, 健康保険未収載などの制度上の問題の解決が急がれると考えられた。

3. 非定型抗酸菌症治療におけるニューキノロン剤投与の現状と問題点

倉島篤行 (国立療養所東京病院臨床研究部)

1980 年代に登場した new quinolone (NQ) 系薬剤は, 結核菌に比較的優れた抗菌力を発揮することが認められ, 今日多剤耐性結核化学療法に広く用いられているが, 非定型抗酸菌症に対しても一定の抗菌力を持つと評価されている。富岡などは, DNA プローブテストで同定された *M. avium* 20 株と *M. intracellulare* 20 株の 7H11, および 1% 小川培地での感受性を検討し, 7H11 での MIC 50 は SPFX が 1.56 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CPFX が 3.13 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, OFLX が 12.5 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ であったと報告し, new quinolones に対しては *M. avium* のほうが *M. intracel-*

lulareより若干感受性が高かったとしている。Fattoriniなどはヒトマクロファージ内でのAIDS合併MAC 6菌株に対する各種薬剤のMICを検討し、SPFXは0.25~4 $\mu\text{g/ml}$, CPFXは0.5~8 $\mu\text{g/ml}$ であったとしている。臨床例ではJacobsonなどがAIDS合併MAC症でRFP, EBとCPFX (750 mg/day) およびplaceboでのrandomized controlled trialの結果を報告し、CPFX群は9例のうち4例に1 log/ml以上の菌量減少が見られたが、placebo群では10例中菌量減少は0であり、有意にCPFX群が優れているとしている。肺MAC症では、quinolone系薬剤に注目した十分な検討報告は未だ見られていない。

国立療養所東京病院では1991年以降、非定型抗酸菌および耐性結核菌を主に、臨床分離株1151検体のNQ系薬剤(OFLX, LVFX, CPFX)に対する感受性を、それぞれ0.5 γ , 2.0 γ , 10 γ 含有キルヒナー培地にて検討してきた。非定型抗酸菌990検体でのOFLX 2.0 γ での感受性結果を下記表に示す(表は省略)。なお結核菌156検体でのOFLX 2.0感受性件数は135検体(86.5%)であった。この結果から見ると臨床投与量で達成可能と考えられる血中濃度2.0 γ において、結核菌以外で現行NQ系薬剤が有用と推定される非定型抗酸菌菌種は*M. kansasii*, *M. fortuitum*と考えられた。それ以外の菌種ではNQ系薬剤の役割はきわめて限定されたものと思われる。ここではSPFXについては検討していないが、河原などは*in vitro*の検討で一部のMACに対して、SPFXが良好な抗菌力を持っていることを指摘している。また、最近市場に登場した新たなNQ系薬剤は非定型抗酸菌に対してもかなり良好な抗菌力を有すると報告されており、一部は有用性を期待できるかと思われる。しかし、既述のFattoriniのヒトマクロファージ内の検討ではSPFXはMAC菌株5株のうち3株に対しては単剤できわめて強い抗菌力を発揮しているが、他の2株に対してはあまり有効ではなく、SPFXは臨床例でも同様に、その菌株に合致する場合はかなり有効であるが、そうでな

い場合は効果を期待できない印象を持たせられる。

4. 抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬の可否と展望

和田光一, 桶谷典弘, 桑原克弘

(国立療養所西新潟中央病院内科)

結核治療においてニューキノロン薬は保険上の適応はもたないが、日本結核病学会においてブレイクポイントも設定され、有効であることが認められている。われわれは結核治療におけるニューキノロン薬の可否について、*in vitro*および臨床成績で検討した。

薬剤感受性成績では128株の結核菌のうち124株(97%)がLVFXに感性であり、RFPとEBの中間の抗菌力を示した。入院例733例のうち101例(13.8%)でニューキノロン薬が使用されていた。使用理由は耐性のためが19例、副作用61例、両者6例などであった。101例の予後は死亡8例、手術2例、退院91例で、再燃は3例であった。結論として、INHかRFP耐性、あるいは副作用で使用できない結核症例ではニューキノロン薬はきわめて重要な抗菌薬であり十分量を使用すべきである。

非定型抗酸菌症に関しては、病態もそれぞれ大きく異なり、有効性も確立されていない。当院で検討した非定型抗酸菌症365例のうち、168例でニューキノロン薬が使用されていた。このうち、初回から使用した症例は93例(25.4%)であった。しかし、呼吸不全の発症、死亡、除菌、胸部写真の改善などで、未使用群と有意差は認めなかった。ニューキノロン薬を併用しても、大量排菌例で除菌することは難しいうえ、治療期間の問題もある。結論としては、薬剤感受性試験を確立したうえで、使用期間も含めて検討すべきである。現状では、非定型抗酸菌症に長期間ニューキノロン薬を使用することは避けるべきであろう。

The 78th Annual Meeting Evening Symposium

ROLE OF NEW QUINOLONES IN THE TREATMENT OF MYCOBACTERIOSIS

Chairpersons: ¹Akira WATANABE and ²Yoshihito NIKI

Abstract New quinolones (NQs) have acquired potent antimicrobial activity against gram-positive cocci and penetrate well into organs when compared with old quinolones. Their indications were extended to the treatment of respiratory infection caused by gram-negative and gram-positive bacteria, and their possibility of an indication for the treatment of mycobacteriosis has been considered. Mycobacteriosis, against which NQs are expected to be effective, includes tuberculosis, which involves a problem of multiple-drug resistant bacteria, and atypical mycobacteriosis, for which there are few remedies. Since, there has been no established evaluation of NQs against mycobacteriosis, the purpose of the present evening symposium was to evaluate the role of NQs at present in the treatment of mycobacteriosis, as well as to present future prospects. Four speakers made presentations.

Dr. Chiaki Sano reported that STFX, GFLX, MXFX, and SPFX had a potent antibacterial activity against various acid-fast bacteria and were particularly effective against *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, and *M. fortuitum*. Among these drugs, MXFX had a greater therapeutic effect in experimental mice model of a tuberculosis than SM when used concomitantly with INH+RPT. These results suggested that MXFX might become one of the first-line drugs, taking the place of SM. However, OFLX, SPFX, and STFX are not effective against MAC. Only MXFX exhibited a significant therapeutic effect when administered alone and potent therapeutic effect when used concomitantly with EB, in experimental mice model of MAC infection. These results suggested that 8-methoxy quinolone might be effective.

Dr. Yuka Sasaki reported the results of a questionnaire survey among national sanatoriums, as well as the current status of administration of NQs for the treatment of pulmonary tuberculosis based on the results of her study. The ATS recommended in 2002 that LVFX, MXFX, and GFLX be second-line drugs, which should be used alternatively only when first-line drugs cannot be used due to drug-resistant *M. tuberculosis* or adverse reactions. She reported that LVFX, MXFX, and GFLX were used in a similar manner also in Japan and that they achieved therapeutic results equivalent to those by first-line drugs. She stated that there were some urgent problems, for example, these drugs are not listed in the Tuberculosis Control Law of Japan or in health insurance, and no testing system for sensitivity to NQs has been established.

Dr. Atsuyuki Kurashima reported the results of a study

conducted in other countries and his study on atypical acid-fast bacteria. He indicated the position of NQs in the treatment of pulmonary atypical mycobacteriosis. However, the significance of concomitant use of CPFX with RFP+EB in the treatment of MAC disease associated with AIDS has already been recognized. He was of the opinion that atypical acid-fast bacteria against which NQs were useful were *M. kansasii* and *M. fortuitum* alone at present and that NQs had a very limited effect in the treatment of pulmonary MAC infection, although there were only an insufficient number of studies on pulmonary MAC disease.

Dr. Koichi Wada reported on the advisability of administration of NQs in the treatment of mycobacteriosis as a whole and prospects for NQs. His conclusion was similar to those by the two former speakers: he stated that NQs are important for the treatment of tuberculosis as alternative drugs and that they should be used in sufficient doses when first-line drugs could not be used due to drug resistance or adverse reactions. He also stated that use of NQs, including duration of administration, should be discussed after the testing method for drug sensitivity has been established and that long-term use of NQs should be avoided in the treatment of atypical mycobacteriosis at present, although significant results have not been obtained in atypical acid-fast bacteria, mainly MAC.

In the last part of the symposium, an active discussion was held. Many opinions similar to those of the speakers were expressed also from the floor. Lastly, President Dr. Matsushima summarized the role of NQs in the treatment of mycobacteriosis at present and future prospects for NQs and confirmed the significance of having held the present symposium.

Key words: Mycobacteriosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Atypical mycobacterium, New-quinolone agent

¹Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, ²Division of Respiratory Diseases, Kawasaki Medical School

Correspondence to: Akira Watanabe, Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1, Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8575 Japan.
(E-mail: akiwa@idac.tohoku.ac.jp)