

多剤耐性結核に対する ofloxacin, levofloxacin の *in vitro* 抗菌活性と臨床効果

多田 敦彦 河田 典子 柴山 卓夫 高橋 秀治
平野 淳 木村 五郎 竹内 誠 岡田 千春
宗田 良 高橋 清

要旨：〔目的〕多剤耐性結核に対する OFLX, LVFX の *in vitro* 抗菌活性と臨床効果を検討する。〔対象と方法〕多剤耐性結核患者 46 例において OFLX あるいは LVFX の薬剤感受性試験を施行し 45 例の治療経過を retrospective に検討した。〔結果〕薬剤感受性試験では、OFLX あるいは LVFX 耐性は持続排菌例 (7/20:35%)、およびキノロン系薬による前治療がある例 (5/12:42%) に高い頻度で認められた。34 例 (76%) に排菌停止が得られたが、そのうち 9 例は後に再排菌が認められた。治療失敗あるいは再発の危険因子は、単変量解析では OFLX・LVFX 耐性、広範病変、感受性薬剤数 4 剤以下という項目であった。多変量解析では OFLX・LVFX 耐性が危険因子であるという結果であった。18 例 (40%) が死亡し 10 例が結核死であった。治療失敗群では排菌停止群よりも有意に生存期間が短かった。〔考察と結論〕OFLX・LVFX 耐性は多剤耐性結核における治療失敗と再発に関わる危険因子であると考えられた。

キーワード：多剤耐性結核, ofloxacin, levofloxacin, 抗菌活性, 臨床効果

緒 言

結核治療の主要薬剤である isoniazid (INH) と rifampicin (RFP) の両者に耐性である多剤耐性結核の日本における頻度は、結核療法研究協議会が施行した 1992 年度の調査によると未治療例では 0.1%、既治療例では 10.1% であり、それ以前に比して増加は認められなかった¹⁾。1997 年度の調査では未治療例 0.9%、既治療例 19.7% であり²⁾、増加傾向が危惧されたが、2002 年度の調査では未治療例 0.7%、既治療例 9.8% と 1997 年よりは低い値であった³⁾。しかし、わが国では小児や若年者では主要な抗結核薬に対する耐性率や多剤耐性率が高いと報告されている⁴⁾。新たな感染を生じている菌は耐性率が高い可能性も考えられ今後の動向が心配される。

新規の抗結核薬の開発が遅々としている現状において、キノロン系薬の一部は、既存の抗結核薬とは交差耐性を示さず、優れた抗結核菌活性を有し、優れた気道移

行性を有し、長期投与においても副作用が少ないことから、多剤耐性結核の治療薬の一つとして期待されている⁵⁾。ofloxacin (OFLX) は種々の病原性抗酸菌の発育を *in vitro* において阻止することが報告されており⁶⁾、多剤耐性難治性肺結核に対する OFLX の単独投与あるいは準単独投与による菌陰性化率は 14.3～59.1% と報告されている⁵⁾。levofloxacin (LVFX) はラセミ体である OFLX の光学異性体 [S-(–)-OFLX] であるが、OFLX の活性本体とされ結核菌に対して OFLX の約 2 倍の抗菌活性を有している⁵⁾⁷⁾。

そこで、多剤耐性結核に対するキノロン系薬の有用性を検討するために、多剤耐性結核患者における OFLX と LVFX の薬剤感受性試験結果と臨床効果を retrospective に検討した。

対象と方法

平成元年 1 月から平成 12 年 12 月までに国立病院機構

南岡山医療センター（旧：国立療養所南岡山病院）においてINH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ とRFP 50 $\mu\text{g/ml}$ の両者に完全耐性である多剤耐性結核菌株が新規に検出された肺結核患者は46例であった。男性33例、女性13例、平均年齢60.6歳（32～87歳）、初回治療例6例、再発例20例、持続排菌例20例であった。持続排菌例のうち14例は他の医療機関から持続排菌を主訴として紹介入院し、6例は当院において持続排菌に対し治療中であったがINHあるいはRFP不完全耐性からINH・RFP両者完全耐性になった例であった。キノロン系薬前治療は、なし29例、あり12例、不明5例であった。平成6年までの24例ではOFLX、平成7年以降の22例ではLVFXの薬剤感受性試験を以下の方法で施行した。

それぞれの薬剤力価100 mgを0.1N NaOH 3 mlで溶解し滅菌精製水7 mlで希釈した後、1%小川培地に添加し、OFLXでは0.6, 1.25, 2.5, 5.0, 10 $\mu\text{g/ml}$ 、LVFXでは0.3, 0.6, 1.25, 2.5, 5.0 $\mu\text{g/ml}$ 含有小川培地を作成した。菌株は小川培地で2～3週間培養した後、発育した集落を採取してガラス玉入りコルペン中で振盪均一化させ、滅菌精製水で2 mg/mlの濃度に浮遊させ0.025 mlずつ種々の濃度の薬剤を含む小川培地に接種した。抗菌力の判定は、菌株接種3～4週間後に薬剤を含有しない小川培地での菌の発育を対照として発育阻止状況を観察して行った。発育陰性もしくは5個以下の集落発生しか観察されなかった場合は、菌の発育は完全に阻止されたと判定した。

臨床効果は診断直後に転院した1例を除いた45例で検討した。観察期間の中央値は59.2月（2.6～176.5月）であった。50%排菌停止期間および50%生存期間の計算にはKaplan-Meier法、生存曲線の比較にはlogrank検定、比率の検定は χ^2 検定を用いた。危険因子解析は、患者のQOLに大きく関わる排菌状態に着目して poor outcome

を治療失敗（排菌停止が得られず慢性排菌状態となった場合）あるいは再発（3カ月以上の排菌停止が認められた後に再び排菌が認められた場合）に設定し、単変量および多変量比例ハザードモデルを用いて解析を行った。

結 果

薬剤感受性試験では、OFLX 2.5 $\mu\text{g/ml}$ あるいはLVFX 1.25 $\mu\text{g/ml}$ において菌の発育が認められたもの、すなわちOFLX・LVFX耐性は、初回治療、再発例に比較して持続排菌例において多く（7/20：35%）（Table 1, 2, 5）、抗結核治療としてのキノロン系薬前治療の有無別に検討した結果では、OFLX・LVFX耐性はキノロン系薬前治療のある症例において多い（5/12：42%）という結果であった。2例は抗結核治療としてのキノロン系薬前治療がないにもかかわらずLVFX耐性であった（Table 3, 4, 5）。

OFLX・LVFX耐性の頻度は、初回治療例0%、再発例10%、持続排菌例35%であり有意差が認められ（ $p < 0.05$ ）、キノロン系薬前治療のない症例では7%、前治療のある症例では42%、前治療不明例では40%であり有意差が認められた（ $p < 0.05$ ）。キノロン系薬の前治療のある症例では、持続排菌症例では4例全例がOFLX・LVFX耐性であったが、再発症例ではキノロン系薬の前治療のあるにもかかわらず8例中7例はOFLX・LVFX感受性であった（Table 5）。

次に、多剤耐性結核例の治療効果を検討した。OFLXあるいはLVFXを含む治療は45例中34例で行われた。治療内容は、OFLXあるいはLVFX、streptomycin (SM)、ethambutol (EB)、pyrazinamideを中心として感受性試験結果、それまでの臨床効果、患者の全身状態などを勘案してできるだけ4剤以上を使用するように考慮して決定した。OFLXは600 mg/日、LVFXは300 mg/日を分3投

Table 1 *In vitro* antituberculous activity of ofloxacin against multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis between 1989 and 1994

	n	No. of strains showing growth Concentration of ofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)					
		0	0.6	1.25	2.5	5.0	10
No prior chemotherapy	3	3	3	1	0	0	0
	(%)	(100)	(100)	(33)	(0)	(0)	(0)
Relapse	10	10	8	2	1	1	0
	(%)	(100)	(80)	(20)	(10)	(10)	(0)
Intractable	11	11	8	4	3	2	1
	(%)	(100)	(73)	(36)	(27)	(18)	(13*)
Total	24	24	19	7	4	3	1
	(%)	(100)	(79)	(29)	(17)	(13)	(8**)

* examined in 8 strains

** examined in 13 strains

Table 2 *In vitro* antituberculous activity of levofloxacin against multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis between 1995 and 2000

	n	No. of strains showing growth Concentration of levofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)					
		0	0.3	0.6	1.25	2.5	5.0
No prior chemotherapy	3 (%)	3 (100)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Relapse	10 (%)	10 (100)	7 (70)	2 (20)	1 (10)	1 (10)	1 (10)
Intractable	9 (%)	9 (100)	6 (67)	5 (56)	4 (44)	4 (44)	2 (22)
Total	22 (%)	22 (100)	14 (64)	7 (32)	5 (23)	5 (23)	3 (14)

Table 3 *In vitro* antituberculous activity of ofloxacin against multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis between 1989 and 1994

Prior chemotherapy with new quinolones	n	No. of strains showing growth Concentration of ofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)					
		0	0.6	1.25	2.5	5.0	10
No	15 (%)	15 (100)	11 (73)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Yes	6 (%)	6 (100)	6 (100)	4 (67)	4 (67)	3 (50)	1 (25*)
Unknown	3 (%)	3 (100)	2 (67)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	24 (%)	24 (100)	19 (79)	7 (29)	4 (17)	3 (13)	1 (8**)

* examined in 4 strains

** examined in 13 strains

Table 4 *In vitro* antituberculous activity of levofloxacin against multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from patients with pulmonary tuberculosis between 1995 and 2000

Prior chemotherapy with new quinolones	n	No. of strains showing growth Concentration of levofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)					
		0	0.3	0.6	1.25	2.5	5.0
No	14 (%)	14 (100)	7 (50)	3 (21)	2 (14)	2 (14)	2 (14)
Yes	6 (%)	6 (100)	5 (83)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	0 (0)
Unknown	2 (%)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (50)
Total	22 (%)	22 (100)	14 (64)	7 (32)	5 (23)	5 (23)	3 (14)

与とした。32例はOFLX・LVFX感受性でありそのうち28例に排菌停止が認められた。4例ではOFLX・LVFX感受性でありOFLX・LVFX治療が行われたにもかかわらず排菌は持続した。この4例において経時的に感受性試験を行ったが、OFLX・LVFXへの耐性化が各々3.3, 3.9, 7.0, 14.7月の時点で認められた。

2例ではOFLX 2.5 $\mu\text{g/ml}$ あるいはLVFX 1.25 $\mu\text{g/ml}$ に

おいて菌の発育が認められたが、そのコロニー数は少数であったためOFLX・LVFXを含む治療が行われたが、2例ともに排菌停止は得られなかった。

OFLX・LVFXが用いられなかった多剤耐性肺結核症例は11例であった。11例中7例はOFLX・LVFX耐性であった。そのうち2例がOFLX・LVFX以外の抗結核薬治療により排菌は停止したが、残りの5例では排菌停止

Table 5 Number of strains showing growth in 2.5 $\mu\text{g/ml}$ of ofloxacin or 1.25 $\mu\text{g/ml}$ of levofloxacin

	No. of strains showing growth/n (%) Prior chemotherapy with new quinolones			Total
	No	Yes	Unknown	
No prior chemotherapy	0/6 (0)	—	—	0/6 (0)
Relapse	1/10 (10)	1/8 (13)	0/2 (0)	2/20 (10)
Intractable	1/13 (8)	4/4 (100)	2/3 (67)	7/20 (35)
Total	2/29 (7)	5/12 (42)	2/5 (40)	9/46 (20)

Table 6 Susceptibility to ofloxacin or levofloxacin, streptomycin and ethambutol and sputum culture conversion in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

Susceptibility		n	Sputum culture conversion	
OFLX/LVFX	SM/EB		Yes	No
R	R/R	2	0	2
R	R/I, I/R, I/I	5	2	3
R	S/I or R, I or R/S	1	0	1
R	S/S	1	0	1
S	R/R	3	3	0
S	R/I, I/R, I/I	14	11	3
S	S/I or R, I or R/S	16	15	1
S	S/S	3	3	0

OFLX: ofloxacin, LVFX: levofloxacin, SM: streptomycin, EB: ethambutol
S: susceptible, I: incomplete resistant, R: complete resistant

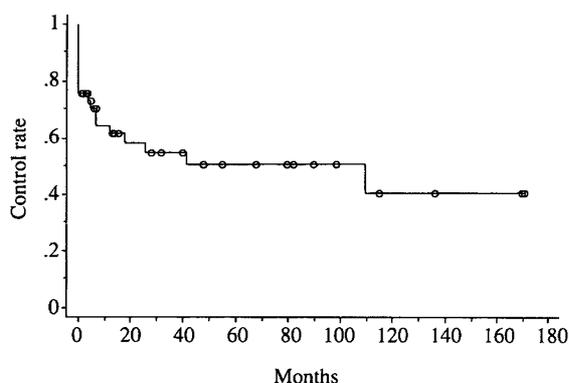


Fig. 1 Duration of negative sputum culture
Sputum culture conversion was observed in 34 patients and 9 in those patients later reverted to positive culture. 50% sputum culture negative duration was 109.7 months.

は得られなかった。4例は OFLX・LVFX 感受性であったが他の抗結核薬のみにて4例全例に排菌停止が得られた。以上をまとめると、検討症例45例中34例(76%)に排菌停止が認められたという結果であった。

OFLX・LVFX, SM, EBの感受性試験結果と排菌停止の有無について検討した。OFLX・LVFX耐性である場合にはSMあるいはEBに感受性であっても9例中2例(22%)にしか排菌停止は認められなかった。それに対し、OFLX・LVFX感受性である場合はSMおよびEB

に非感受性(完全耐性あるいは不完全耐性)であっても17例中14例(82%), SMあるいはEBの少なくとも片方に感受性の場合には19例中18例(95%)と高い頻度で排菌停止が得られた(Table 6)。

その後の経過では、排菌がいったんは停止した34例のうち9例に再排菌が認められた。OFLX・LVFXを含む治療が行われ排菌が停止した28例からは7例が再発し、OFLX・LVFX以外の抗結核薬治療が行われ排菌が停止した6例からは2例が再発した。50%排菌停止期間は109.7月であった(Fig. 1)。

排菌停止が得られなかったこと(治療失敗)あるいは再発を poor outcome と定義してその危険因子を単変量比例ハザードモデルにより検討した。検討項目は、性別、年齢、初回治療・再発・持続排菌別、胸部レントゲン撮影所見、OFLX・LVFX感受性、SM感受性、EB感受性、感受性薬剤数、治療に使用した薬剤数、OFLX・LVFXを含む治療か否か、という項目であった。その結果、有意な危険因子は OFLX・LVFX耐性、胸部レントゲン撮影において日本結核病学会分類による病型I型あるいは拡がり3の広範な病変を有すること、感受性がある薬剤数が4剤以下であることの3項目であり、なかでも OFLX・LVFX耐性の p値が最も低値であった(Table 7)。

次に、OFLX・LVFX耐性、広範病変、感受性薬剤数4剤以下の3項目に次に p値の低かった OFLX・LVFX

Table 7 Cox proportional-hazards univariate regression analysis of risk factors for poor outcome (treatment failure or relapse) in patients with multidrug-resistant tuberculosis

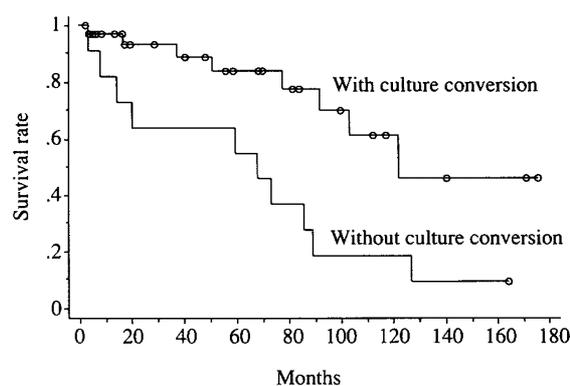
Risk factor	Poor outcome	Hazard ratio (95% CI)	p value
Sex			
Female	8/13	1.86 (0.76–4.58)	0.18
Male	12/32	1	
Age			
≥ 60 years	13/28	1.58 (0.62–4.01)	0.34
< 60 years	7/17	1	
Situation			
Intractable	12/20	3.78 (0.49–29.2)	0.20
Relapse	7/19	2.02 (0.25–16.6)	0.51
No prior chemotherapy	1/6	1	
Chest radiograph			
Advanced	6/8	3.42 (1.23–9.54)	0.02
Minimal or moderate	14/37	1	
Susceptibility to ofloxacin or levofloxacin			
Without	8/9	4.67 (1.80–12.0)	0.002
With	12/36	1	
Susceptibility to streptomycin			
Without	14/29	1.70 (0.65–4.48)	0.28
With	6/16	1	
Susceptibility to ethambutol			
Without	17/36	1.62 (0.47–5.52)	0.45
With	3/9	1	
No. of susceptible drugs			
≤ 4	6/9	3.21 (1.15–8.96)	0.03
≥ 5	14/36	1	
No. of drugs given			
≥ 4	9/18	1.14 (0.47–2.75)	0.78
≤ 3	11/27	1	
Chemotherapy with ofloxacin or levofloxacin			
Not given	7/11	2.36 (0.92–6.06)	0.07
Given	13/34	1	

CI: confidence interval

を用いない治療の項目を加え、以上4項目でステップワイズ変数選択法を用いた多変量比例ハザードモデルにより poor outcome の危険因子を解析したところ、OFLX・LVFX耐性のみが独立した有意な危険因子 ($p=0.002$) でありその hazard ratio は4.67であるという結果であった。

OFLXとLVFXの比較では、排菌停止率ではOFLX・LVFXともに14/17 (82%) であり、再発率ではOFLXは5/14 (36%) であるのに比しLVFXのほうが2/14 (14%) と低値であったが χ^2 検定にて有意差は認められず ($p=0.19$)、単変量比例ハザードモデルで再発の危険因子としての比較をしたが $p=0.37$ で有意差は認められなかった。

これまでの経過観察では、18例 (40%) が死亡し50%生存期間は92.6月であった。いったんは排菌停止が得られた34例では、8例が死亡し50%生存期間は122.8月であった。死因は再発した結核による結核死2例、肺結核後遺症による呼吸不全2例、肺炎、肺アスペルギルス症、心不全、肺癌各々1例であった。一方、排菌停止が得られなかった11例では10例が死亡し50%生存期間は68.5

**Fig. 2** Survival curves classified by sputum culture conversion

Survival duration in treatment failure patients without sputum culture conversion was significantly shorter than patients with sputum culture conversion ($p<0.01$).

月であり排菌停止群と有意差が認められた ($p < 0.01$)。死因は8例が結核死, 1例が肺炎, 1例は gatifloxacin が奏功し間欠の微量排菌となり結核は安定していたが老衰にて死亡した (Fig. 2)。

考 察

インタビューフォームによると, 健康成人に OFLX 100, 200, 300, 600 mg をそれぞれ食後に単回経口投与した場合の最高血清中濃度は各々, 1.00, 1.65, 2.81, 6.81 $\mu\text{g/ml}$ であり, LVFX 50, 100, 200 mg では各々, 0.57, 1.22, 2.04 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている。また, 通常的一般細菌感染症における用法・用量は, OFLX では1日300~600 mg を2~3回分服, LVFX では1回100 mg を1日2~3回とされている。以上のような薬物体内動態から, 感受性判定の基準濃度は OFLX では2.5 $\mu\text{g/ml}$, LVFX では1.25 $\mu\text{g/ml}$ と設定した。他の濃度でも薬剤感受性試験結果と臨床効果との相関性を検討したが OFLX 2.5 $\mu\text{g/ml}$, LVFX 1.25 $\mu\text{g/ml}$ において最も相関性が高いという結果でありその値を採用した。現在の薬剤感受性試験における LVFX の基準濃度は1.0 $\mu\text{g/ml}$ であるがその値にも近い値であった。

INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と RFP 50 $\mu\text{g/ml}$ の両者に完全耐性である多剤耐性結核菌臨床分離株の OFLX・LVFX 薬剤感受性試験では, 初回治療例, あるいはキノロン系薬前治療のない症例では OFLX・LVFX に対する感受性は良好であったが, 持続排菌例やキノロン系薬の前治療のある症例では OFLX・LVFX 耐性菌の割合が高いという結果であった。再発症例の1例, 持続排菌例の1例は抗結核治療としてのキノロン系薬前治療がないにもかかわらず LVFX 耐性であった。フィリピンでの調査によると1989~1994年に比して1995~2000年では first-line の抗結核薬に対する耐性率は有意な差はなかったにもかかわらず, ciprofloxacin と OFLX に対する耐性率は著しく上昇し, OFLX では7.2%から35.3%に上昇し初回耐性率も30%と高い値であったことが報告されている⁸⁾。今回の検討における LVFX 耐性の2例については, いずれも平成8年(1996年)の症例であり, 一般細菌感染症の治療としてキノロン系薬が頻回に使用されていたか否かについて調査したが不明であった。わが国においてもキノロン系薬耐性結核菌の今後の増加については警戒すべきと考えられた。

治療経過の検討では, OFLX・LVFX 感受性であり OFLX・LVFX を含む治療が行われた症例では32例中28例(88%)に排菌停止が得られたという結果であった。4例において OFLX・LVFX への耐性化が観察され, このうち2例は4カ月以内という短期間に耐性化が認められた。このことから, 多剤耐性結核では, キノロン系薬

への感受性がある初期にキノロン系薬を中心とした多剤併用療法により強力に治療することが重要であると考えられた。

多剤耐性結核患者における治療失敗あるいは死亡の危険因子に関する報告としては, Mitnick らは予後不良因子として両側肺の広汎な病変, ヘマトクリット低値, body-mass index 低値, 予後良好因子として pyrazinamide と ethambutol を含む治療を挙げ⁹⁾, Flament-Saillour らは human immunodeficiency virus (HIV) 感染, 治療に使用された有効な薬剤が2剤以下であること, 以前から多剤耐性結核であることがわかっていたことの3項目を危険因子として挙げ¹⁰⁾, Franzetti らは HIV 感染多剤耐性結核患者における検討を行い1991~1993年よりも1993~1996年のほうが予後が良く, 肺外結核病巣を有するものは予後不良であることを報告している¹¹⁾。吉山らは高年齢, 空洞あり, 耐性薬剤が多い, 副作用による薬剤の中止, 糖尿病が慢性排菌と結核死に関係する因子であると報告している¹²⁾。以上の4報告はキノロン系薬の感受性は検討していない。

一方, Leimane らと Park らはわれわれの検討と同様にキノロン系薬の感受性を項目に入れて検討している。Leimane らは治療失敗あるいは死亡の危険因子は, 多剤耐性結核としての治療歴があること, 3カ月以上使用された薬剤が5剤以下であること, OFLX 耐性, body-mass index が18.5未満の4項目を挙げ¹³⁾, Park らは治療失敗あるいは死亡の危険因子は OFLX 耐性であったと報告している¹⁴⁾。われわれの検討では poor outcome を「治療失敗あるいは死亡」ではなく「治療失敗あるいは再発」に設定して検討した。多剤耐性結核患者では排菌状態にあると長期間の入院生活を余儀なくされ QOL を大きく損なうことになる。そこで患者の QOL に大きく関わる排菌状態に着目して解析を行った。その結果, 単変量解析では OFLX・LVFX 耐性, 広範病変, 感受性薬剤数4剤以下の3項目, 多変量解析では OFLX・LVFX 耐性が有意な危険因子であるという結果であった。この結果は他の報告の結果と矛盾しない結果であると考えられた。以上より, OFLX・LVFX 耐性は治療失敗あるいは再発に関わる重要な因子であることが示唆された。

今回の OFLX と LVFX の比較では排菌停止率, 再発率ともに有意差は認められなかった。一方, Yew らは LVFX は OFLX よりも多剤耐性結核治療効果が高く副作用は同等であったと報告している¹⁵⁾。われわれは OFLX は600 mg/日, LVFX は300 mg/日というわが国で一般細菌感染症治療に認められている投与量を通常用いているが, Yew らの平均投与量は OFLX では628.8 mg/日, LVFX では612.5 mg/日であり, LVFX ではわれわれのほぼ倍量であったために結果に差が出たものと考えられた。

以上より、LVFX等のキノロン系薬は多剤耐性結核に対しては積極的に使用すべきであると考えられた。現在はキノロン系薬の結核への使用は健康保険適応と認められていないが、多剤耐性結核や副作用のため標準的薬剤が使用できない例に対する使用と、多剤耐性結核におけるLVFXの1日600mg投与の認可が切望される。

この研究の一部は厚生労働省厚生科学研究費(新興・再興感染症研究事業)(H12-新興-10)によるものである。

文 献

- 1) 尾形英雄: 多剤耐性結核の予防と対応. 化学療法の領域. 1998; 14: 639-645.
- 2) Abe C, Hirano K, Wada M, et al.: Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5: 46-56.
- 3) 御手洗聡: 2002年度療研結核菌薬剤耐性全国調査報告(1). 結核. 2005; 80: 288.
- 4) 四元秀毅, 米丸 亮, 鈴木克洋, 他: 若年者結核の臨床的検討—2000年の関東・近畿地域の入院症例の分析. 結核. 2003; 78: 525-531.
- 5) 河原 伸, 多田敦彦, 永礼 旬: 抗結核薬としてのニューキノロン薬の臨床的評価. 結核. 1999; 74: 71-75.
- 6) Tsukamura M: *In vitro* antituberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280). Am Rev Respir Dis. 1985; 131: 348-351.
- 7) Mor N, Vanderkolk J, Heifets L: Inhibitory and bactericidal activities of levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis in vitro* and in human macrophages. Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38: 1161-1164.
- 8) Grimaldo ER, Tupasi TE, Rivera AB, et al.: Increased resistance to ciprofloxacin and ofloxacin in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients seen at a tertiary hospital in the Philippines. Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5: 546-550.
- 9) Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al.: Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. N Engl J Med. 2003; 348: 119-128.
- 10) Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, et al.: Outcome of multi-drug-resistant tuberculosis in France: a nationwide case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 587-593.
- 11) Franzetti F, Gori A, Iemoli E, et al.: Outcome of multidrug-resistant tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis. 1999; 29: 553-560.
- 12) 吉山 崇, 尾形英雄, 和田雅子: 多剤耐性結核の治療成績. 結核. 2005; 80: 687-693.
- 13) Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, et al.: Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. Lancet. 2005; 365: 318-326.
- 14) Park SK, Lee WC, Lee DH, et al.: Self-administered, standardized regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; 8: 361-368.
- 15) Yew WW, Chan CK, Leung CC, et al.: Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. Chest. 2003; 124: 1476-1481.

Original Article

IN VITRO ANTITUBERCULOUS ACTIVITY OF OFLOXACIN AND LEVOFLOXACIN AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS AND CLINICAL OUTCOMES

Atsuhiko TADA, Noriko KAWATA, Takuo SHIBAYAMA, Shuji TAKAHASHI,
Atsushi HIRANO, Goro KIMURA, Makoto TAKEUCHI, Chiharu OKADA,
Ryo SODA, and Kiyoshi TAKAHASHI

Abstract [Objective] To investigate *in vitro* antituberculous activity of ofloxacin (OFLX) and levofloxacin (LVFX) against multidrug-resistant tuberculosis and to study the clinical outcomes.

[Subjects and Methods] *In vitro* antituberculous activity of OFLX and LVFX against multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from 46 patients with pulmonary tuberculosis and a retrospective clinical analysis of 45 patients were investigated.

[Results] In susceptibility testing, resistance rates to OFLX or LVFX were higher in intractable cases (7/20: 35%) and in cases with prior chemotherapy using new quinolones (5/12: 42%). Sputum culture conversion was observed in 34 patients (76%), however 9 among them later reverted to positive culture. In a single variate proportional hazards model, risk factors related to poor outcomes (treatment failure or relapse) were resistance to OFLX or LVFX, advanced disease on chest radiograph, and the number of susceptible drugs four or less. In a multiple variate proportional hazards model, a risk factor

was resistance to OFLX or LVFX. Eighteen patients (40%) died, and among them, 10 died of tuberculosis. Survival time of treatment failure patients was significantly shorter than patients with sputum culture conversion.

[Conclusion] Resistance to OFLX or LVFX was considered to be a risk factor related to treatment failure and relapse in multidrug-resistant tuberculosis.

Key words : Multidrug-resistant tuberculosis, Ofloxacin, Levofloxacin, Antituberculous activity, Clinical outcome

Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Minami-Okayama Medical Center

Correspondence to: Atsuhiko Tada, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Minami-Okayama Medical Center, 4066, Hayashima, Hayashima-cho, Tsukubogun, Okayama 701-0304 Japan.

(E-mail: tadaa@s-okayama.hosp.go.jp)