

日本結核病学会中国四国支部学会

—— 第64回支部学会抄録 ——

平成26年2月15日 於 岡山コンベンションセンター（岡山市）

（第22回日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会と合同開催）

会 長 沖 本 二 郎（川崎医科大学総合内科1／附属川崎病院）

—— 合同特別講演 ——

抗酸菌感染症とキノロン系薬

演者：渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門）

座長：沖本 二郎（川崎医科大学総合内科1）

新規抗結核薬の開発は低調である。約半世紀前の rifampicin 以後、同系統の rifabutin や rifapentine の開発以外に見るべきものはなかったが、ようやくわが国の開発した delamanid が実用化されることとなった。しかし、後に続くものが少ない。そうした中、特に多剤耐性結核菌を標的としたキノロン系薬の実用化が目前となっている。キノロン系薬の嚆矢は nalidixic acid である。マラリア治療薬のクロロキンの合成過程の副産物中に抗菌活性を示す物質が見出され、その中からキノリン環にカルボキシル基を結合した物質（＝キノロン環）が選出され、1962年に実用化されたのが nalidixic acid である。しかし、この系統はいずれもグラム陰性菌にしか抗菌力を示さず、オールドキノロンと称されてもっぱら腸管感染症や尿路感染症に使われた。

1984年、キノロン環に直接フッ素を結合した norfloxacin が実用化され、この系統は以後、ニューキノロンともフルオロキノロンとも称される。グラム陰性菌や非定型細菌にまで抗菌スペクトラムが拡大して呼吸器領域の適応も得られ、代表は ofloxacin である。しかし、呼吸器で最も重要な肺炎球菌への抗菌力と共に呼吸器肺組織移行をさらに高めた一群の薬剤が開発されて、レスピラトリーキノロンと総称されるようになった。代表が levofloxacin である。その中の幾つかは、抗酸菌に対する強い抗菌活性を示すが、従来の抗結核薬とは作用機序の異なる薬剤が実用化されることには大きな意義がある。

抗酸菌に活性を示すキノロン系薬は、sparfloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, sitaflox-

acin などであるが、前2者は安全性の面で臨床使用は困難である。残りの中で、moxifloxacin は欧州で臨床応用が検討されて数々の治療成績が報告されている。一方、わが国では既に2003年の本学会の「結核医療の基準」の見直し—第2報で、levofloxacin が結核治療に必要な薬剤として明記された。しかし同薬は、first-line drugs (b) の SM や EB と同程度の活性を示すものの、保険適応が得られていないため second-line drugs に位置付けられている。正当に使用するためにも保険承認の獲得が不可欠である。

2009年に始まった厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討」事業に際し、本学会は本薬の多剤耐性結核菌感染症治療薬、および副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合の結核の治療薬としての適応を承認するよう提案したところ、採択されて、本薬の製造販社を含めて承認へ向けての作業が始まった。当局と本薬の製造販社との折衝では、2つの作業（過去の本薬使用例の調査と前向きオープンラベル臨床試験）が必要とされ、いずれについても本学会も関与することとなり、1500例を調査した前者の成績は既に本学会誌に報告されている。結核療法研究協議会を中心として行われている後者の試験も目標を達成しつつあり、本薬の難治性結核菌感染症への適応承認がようやく現実化しつつある。

講演では、人類史から見た結核菌のヒト感染症起因菌としての進化を振り返り、喫緊の課題である耐性結核菌感染症治療薬としてのキノロン系薬の応用を展望する。