

核であるよりも HIV/AIDS であると信じる者が多く進行した HIV/AIDS 合併結核においては HAART を優先すべきであるという意見が多いようである (16)。

2.2 RPT (23)

製造元の製薬メーカーが米国 FDA に提出した臨床試験の結果(23)を表 6.1 に HIV 陽性の薬剤感受性の結核患者に維持期に RPT 週一回の投与を行ない RFP 週 2 回投与群と比較した報告(34)を表 6.2 に示す。

初期強化期 (2ヶ月)	維持期 (4ヶ月)	N	菌陰性化率	再発率
HEZ+RPT600mg 2/week	(INH+RPT600mg) 1/week	286	87%	10%
HEZ+RFP600mg daily	(INH+RFP600mg) 2/week	284	81%	5%

統計的有意差あり

表 6.1 RPT による間欠療法の成績 (23)

初期強化期 (8週)	維持期 (16週)	N	再発者	再発者のうち RFP 耐性者
HEZ+RFP daily	(INH+RPT) 1/week	36	5	4
HEZ+RFP daily	(INH+RFP) 2/week	36	2	0

表 6.2 HIV 陽性者における RPT による間欠療法の成績 (34)

表 6.1 では菌陰性化率に差はないものの、再発率は RPT 群で有意に高かった。これは初期強化期において、投薬が RPT のみ週 2 回となっていることによる RPT 以外の薬剤服薬へのアドヒアランスが不良であったことに原因があるとされている。

表 6.2 では RPT 群では再発率が高くかつ再発の場合には RFP に耐性化している可能性が高かったとされる。このことからこの研究者たちは HIV 陽性者をこの研究対象から除外することにしたと報告している。

3. 結核臨床における RBT 及び RPT の評価と推奨

現時点では多剤耐性結核の治療ガイドラインにおいて、試験的治療以外の設定での RBT を推奨するものは見当たらない。結核臨床での RBT の使用の推奨は HIV/AIDS 合併結核の治療にプロテアーゼインヒビターとの併用薬として用いることに限定されているようである(32,33)。

RPT の臨床的有用性については現時点では不明確と言わざるを得ない (16)。

4. 各国における承認状況

RBT および RPT は米国で承認されており、RPT は中国で使用されているとされる(23)。

他の国における承認状況は不明である。

5. 日本における RBT 及び RPT の有用性

以上のレビューからは現在の日本において現実的な有用性を期待し得かつ臨床医が積極的に結核臨床の現場での使用を希望するのは、進行した HIV/AIDS においてプロテアーゼインヒビターと同時に使用するリファマイシン誘導体としての RBT ではないかと思われる。多剤耐性結核に対する RBT の使用は現状では研究レベルのものであろう。間欠療法が日本で殆ど行なわれていない状況では RPT の有用性も現在の日本においては殆どないものと思われ、使用したとしても研究レベルに留まるものと考えられる。

文献（これらの抄訳を章末に掲げる）

1. 川原伸 他: 抗結核薬としてのニューキノロン薬の臨床的評価. 結核 74: 71-75, 1999
2. Rastogi N, et al: Emergence during unsuccessful chemotherapy of multi drug resistance in a strain of *Mycobacterium tuberculosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 11:901-907, 1992
3. 川原伸 他: 難治性結核の治療. 新抗結核剤—ニューキノロン系薬剤について. 結核 67: 679-682, 1992
4. Cambau E, et al: Selection of a *gyrA* mutant of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones during treatment with ofloxacin. J Infect Dis, 170: 479-483, 1994
5. Alangaden GJ, et al: Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. Antimicrob Agents Chemother, 39:1700-1703, 1995
6. Grange JM, et al: Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. Drug Saf, 11:242-251, 1994
7. George J, Alangaden et al: The clinical use of Fluoroquinolones for the Treatment of Mycobacterial diseases. Clinical Infectious Diseases, 25:1213-1221, 1997
8. Casal M, et al: Study of the in vitro susceptibility of *M. tuberculosis* to ofloxacin in Spain. Int J Tuberc Lung Dis, 4(6):588-591, 2000

9. 川原伸 他: 諸種抗酸菌に対する ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin の *in vitro* 抗菌活性の比較. 結核 76: 357-362, 2001
10. Tukamura M, et al: Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin(DL8280) on pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 131: 352-356, 1985
11. 永札旬 他: ニューキノロンの諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性. 結核 69:280, 1994
12. Hong Kong Chest Service/British Medical Research council: A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. Tuber Lung Dis, 73: 59-67, 1992
13. Kohno S, et al: Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. Chest, 102: 1815-1818, 1992
14. Mohany KC, et al: Controlled trial of ciprofloxacin in short-term chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Chest, 104: 1194-1198, 1993
15. Kennedy N, et al: Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis, 22: 827-833, 1996
16. Isseman MA: A Clinician's Guide to Tuberculosis. Lippincott Williams and Wilkins, 2000
17. Harvard Medical School: Global Burden of Drug Resistant Tuberculosis, Open Society, 2000
18. WHO: Guidelines on the management of drug-resistant tuberculosis. WHO.TB.96.210, 1996
19. 中島由槻・他：多剤耐性結核診療のガイドライン（案）－多剤耐性結核の集会的治療体制確立に関する研究－. 平成 11 年度新興再興感染症研究事業多剤耐性結核のサーベイランス、耐性の分子機構及び多剤耐性結核の治療に関する研究（主任研究者阿部千代治）1999
20. 副島林造 他: 慢性気道感染症に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験. Chemotherapy. 1992 ; 40S-3 : 97-120

21. 副島林造 他: 細菌性肺炎に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験. Chemotherapy. 1992 ; 40S-3 : 121-146
22. 河田幸道 他: 複雑性尿路感染症に対する Levofloxacin と Ofloxacin の比較検討. Chemotherapy. 1992 ; 40S-3 : 230-248
23. Jarvis B, et al. Rifapentine. Drugs, 56(4): 607-616, 1998
24. Grassi C, et al: Use of Rifabutin in the Treatment of pulmonary Tuberculosis. CID, 22(Suppl 1): S50-4, 1996
25. Heifets LB, et al: Bacterial Activity *in vitro* of Various Rifamycins against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. Am Rev Respir Dis 141: 626-630, 1990
26. McGregor M.M, et al: Efficacy and Safety of Rifabutin in the Treatment of Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med, 154: 1462-1467, 1996
27. Gonzalez-Montaner LJ, et al: Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. Tubercle and Lung disease, 75: 341-347, 1994
28. Woodly C, et al: In vitro susceptibility of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* strains to a spiro-piperidyl rifamycin. Am Rev respir Dis, 126: 586-587, 1982
29. Heifets LB, et al: Determination of in vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to cephalosporins by radiometric and conventional methods. Antimicrob Agents Chemother, 27: 11-15, 1985
30. Dickinson JM, et al: In vitro activity of new rifamycin against rifampicin-resistant *M. tuberculosis* and MAIS-complex mycobacteria. Tubercle, 68: 177-182, 1987
31. Bodmer T, et al: Molecular basis of rifabutin susceptibility in rifampicin-resistant *M. tuberculosis*. J Antimicrob Chemother, 35:3 45-348, 1995
32. European Respiratory Society: Tuberculosis management in Europe. Recommendation of a Task Force of the European Respiratory Society (ERS), World Health Organization and the

International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. *Eur Respir J* 14: 978-992, 1999

33. US Department of Health and Human Services: Prevention and Treatment of Tuberculosis among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principle of Therapy and Revised Recommendation. *MMWR* 47(RR-20): 405-407, 1998
34. Vernon A, et al: Relapse with rifampin mono-resistant TB (RMR-TB) in HIV-positive TB patients treated with a once weekly rifapentine-containing regimen [No.357-PA02]. *Int J Lung Dis*, 1(5) Suppl.A: S51-52, 1997
35. American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1359-1374, 1994
36. US Department of Health & Human Services. Public Health Service. CDC: Core curriculum on tuberculosis. What the clinician should know. Third Edition. 1994
37. Bureau of Tuberculosis Control. New York City Department of Health: Clinical Policies and Protocols. Third edition, 1999

付：文献抄訳

1. 川原伸 他: 抗結核薬としてのニューキノロン薬の臨床的評価. 結核 74: 71-75,1999

ニューキノロン薬の *in vitro* 抗菌活性、多剤耐性難治肺結核に対するニューキノロン薬の臨床効果について検討し、次の 1) ~3) の結果が得られた。

- 1) 市販されている 9 種のニューキノロン薬の中で、ofloxacin(OFLX)、ciprofloxacin(CPFX)、sparfloxacin(SPFX)、levofloxacin(LVFX)は既存の抗結核薬と交差耐性を示さず、優れた *in vitro*、*in vivo* 抗結核菌活性を有していた。
- 2) OFLX には多剤耐性難治結核症に対して優れた臨床効果が認められ、長期投与にもかかわらず副作用は軽微であった。
- 3) OFLX 耐性菌は投与 2~4 ヶ月後の早期に出現し、他のニューキノロン薬に対して交差耐性を示した。
- 4) 初回治療に対するニューキノロン薬使用の意義については明らかではなかった。

2. Rastogi N, et al: Emergence during unsuccessful chemotherapy of multi drug resistance in a strain of mycobacterium tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 11:901-907,1992 (多剤耐性肺結核菌株の不適切な治療中の緊急事態)

多剤耐性肺結核患者 1 例の治療中に経時的に薬剤感受性試験を行い新たな耐性を生じた経緯とその問題点を喚起する。

症例は 32 歳男性。1983 年肺結核発症し、rifampin, isoniazid, ethambutol 投与にて改善した。この 6 年後の 1989 年 3 月に再発し、rifampin, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide の投与を受けたが、この時点での薬剤感受性試験にて rifampin, isoniazid に耐性を呈していたため rifampin, isoniazid を中止して ofloxacin (600mg/day)に変更した。1987 年 7 月に胃液からの培養にて ethambutol に耐性を生じていたが、諸種臨床所見が改善していたためそのまま治療を継続した。1989 年 12 月、ethambutol, pyrazinamide, ofloxacin と未使用の ansamycin (rifabutin)に耐性がみられ pyrazinamide を中止して、isoniazid, ethambutol, clofazimine 投与とした。1990 年 5 月、未使用の ciprofloxacin, sparfloxacin にも耐性を生じていた。肺切除等を行ったが 1991 年死亡した。これらの 4 時点において、バクテリオフェージ型および RFLP 検査を施行したが、異なる種類の菌株の出現はなく最初の菌株と同一のものであった。多剤耐性肺結核に対して不適切な治療を行い、既使用薬剤に耐性を生じたのみならず未使用の ansamycin, ciprofloxacin, sparfloxacin にも耐性を生じた。多剤耐性結核の治療に際しては、継続的な感受性試験を施行し適切な治療を行うことと、このような未使用の薬剤への耐性出現機序の詳細な研究が必要である。

3. 川原伸 他: 難治性結核の治療. 新抗結核剤—ニューキノロン系薬剤について. 結核 67:

新抗結核薬として期待されるニューキノロン系薬剤の *in vitro* 抗結核菌活性、体内動態および難治肺結核に対する臨床効果について検討した。その結果、ニューキノロン系薬剤は結核菌に対して優れた *in vitro* 抗結核菌活性を有していたが、特に、ofloxacin (OFLX)、ciprofloxacin (CPFEX)、sparfloxacin (SPFX)、levofloxacin (LVFX)のそれは他の6剤(norfloxacin, enoxacin, lomefloxacin, tosufloxacin, fleroxacin, temafloxacin)より優れていた。OFLX と他の9剤との間には部分的あるいは完全な交差耐性が存在するものと思われるが、SPFX の OFLX 耐性結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性はその良好な気道移行性を考慮すると臨床効果も十分期待しうる結果であり、今後は臨床効果について検討する必要がある。

4. Cambau E, et al: Selection of a *gyrA* mutant of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones during treatment with ofloxacin. *J Infect Dis*, 170: 479-483, 1994 (Ofloxacin 治療中に生じた fluoroquinolon 耐性結核菌の *gyrA* 突然変異体の分離)

臨床的に次のような過程で得られた ofloxacin 耐性分離菌株を使用し、表題について検討した。ある一人の患者が肺結核の治療過程で多剤耐性結核を生じたが、まだこの時点で分離された菌は MIC, 1 μ g/mL の ofloxacin に感性であった(以下 MRB 1 と略す)。抗結核剤の変更と共に ofloxacin を追加して治療継続しているうちに ofloxacin の MIC, 32 μ g/mL に耐性を生じた(以下 MRB 2 と略す)。MRB 2 を PCR 増幅法にて検討した結果、MRB 2 株の *gyrA* 遺伝子内に突然変異体を生じているのが確認された。結論として、ofloxacin の薬剤耐性獲得機序は染色体の *gyrA* 遺伝子の突然変異によるもので、このことは *Escherichia coli* (Asp87), *Staphylococcus aureus* (Glu88)や *Campyrobacter jejuni* (Asp90)のような細菌にみられると同じような現象である。

5. Alangaden GJ, et al: Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 39:1700-1703, 1995 (実験室で得られたかあるいは患者から分離された結核菌の fluoroquinolon 耐性突然変異菌株の特性)

結核菌の fluoroquinolon に対する耐性機序を調べるために H37Rv 感性株から自然発生した fluoroquinolon 耐性突然変異体を選び、これらの突然変異体と臨床的に分離した二種類の fluoroquinolon 耐性菌株(A-382,A-564)のいろいろな種類の fluoroquinolon 剤および isoniazid と rifampin に対する感受性について研究した。さらに、DNA gyrase の A subunit を符号化した構造遺伝子のキノロン耐性決定領域内の突然変異は獲得耐性の最も一般的な機序であることから、この領域を PCR によって増幅し感性株のそれらと fluoroquinolon 耐性菌株のヌクレオチド配列を比較した。H37Rv の fluoroquinolon 耐性突然変異体は $2 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-8}$ の頻度で出現した。それぞれ ciprofloxacin、ofloxacin、sparfloxacin の3種類について得られた突然変異体と2種類の臨床分離された突然変異体に対して、ciprofloxacin と ofloxacin の

MICは16 μ g/mlの高い濃度であったが、sparfloxacinのMICは4~8 μ g/mlであった。これらの菌株は試験したすべての fluoroquinolon に交差耐性を呈していたが、isoniazid と rifampin には耐性を生じていなかった。sparfloxacin と FQ-A(PD127391-0002)は最も有効な fluoroquinolon であった。fluoroquinolon 耐性菌株 (MIC \geq 4 μ g/ml)のすべては Asn による 87 (Asp-87)位置における Asp 残基の代用または DNA gyrase の A subunit 内の Val による Ala-83 の代用へと導くキノロン耐性決定領域内に突然変異体を有していた。類似の突然変異体は他の種々の細菌や最近抗酸菌内にも認められている。実験的にたやすく得られたり臨床例でみられるような明らかに不適切な治療が原因で分離される fluoroquinolon に広領域な耐性は、結局結核治療に際してこれらの治療薬剤の使用制限の要因となりうるであろう。

6. Grange JM, et al: Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. Drug saf, 11:242-251, 1994 (抗結核剤に伴う临床上重要な薬剤相互作用)

多剤耐性結核、HIV/AIDSに伴う結核、MAC症等の治療に際して、抗結核剤、キノロン剤と共に諸種の薬剤使用を余儀なくされることがある。それによる临床上重要な薬剤相互作用についての文献的考察を行った。抗結核剤の中で rifampicin が最も薬剤相互作用がよくみられ、多種の薬剤の代謝に含まれるチトクローム P450 エンザイムグループの誘導物質効力を高め、特に経口避妊薬、コルチコステロイド、経口抗凝固剤、シクロスポリンの効力を増強する。キノロン剤は、rifampicin に比べて明らかに各種の薬剤との相互作用を示す。キノロン剤はある種のチトクローム P450 エンザイムグループに抑制的に作用し代謝を低下させる。ciprofloxacin と enoxacin はテオフィリンのクリアランスを減弱させ、テオフィリン濃度依存性中毒を生じることがある。アルミニウムあるいはマグネシウムを含む制酸剤は、数種のキノロン剤の生物学的利用能を低下させる。しかし、キノロン剤の中でも ofloxacin は、テオフィリンや制酸剤との相互作用を示さない。薬剤動学的観点からは、ciprofloxacin とシクロスポリンとの併用により時に腎障害を呈す。キノロン剤は、多剤耐性結核や MAC 症に有用な薬剤ではあるが、各種薬剤との相互作用も多くそれらを考慮して使用することが大切である。

7. George J, Alangaden et al: The clinical use of Fluoroquinolones for the Treatment of Mycobacterial diseases. Clin Inf Dis 25:1213-1221, 1997 (抗酸菌症治療へのフルオロキノロン剤の臨床応用)

fluoroquinolon は経口投与により、多くの種類の抗酸菌に有効な薬剤で血清内、組織内、細胞内へ到達しその効力を発揮し、副作用や拮抗作用も比較的少なく長期投与も可能にしている。これらの特性のために、抗酸菌感染症の治療薬としてその使用頻度が増加しつつある。ここでは、抗酸菌感染症への fluoroquinolone 投与の研究、報告についての文献レビューを行った。ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin, pefloxacin は諸種の抗酸菌感染症に臨床

的に有効であったが、特に結核および癩に有用であった。fluoroquinolone は、一般的に他の種類の薬剤と併用して用いられる。しかしながら併用した薬剤が耐性であれば、その時使用された fluoroquinolone は単独使用したと同じことになり、最初は有効であった fluoroquinolone が耐性を獲得してしまうことになる。fluoroquinolone の臨床投与に当たり、最低限他にもう一種類の感受性ある薬剤の併用を行うことが極めて大切であることと、fluoroquinolone 以外に有効な薬剤がないと判断された時に投与されるべきである。安易な投与により、fluoroquinolone の広範囲な薬剤耐性出現を防ぐことが、抗酸菌感染症治療に対して重要なことである。

8. Casal M, et al: Study of the in vitro susceptibility of *M. tuberculosis* to ofloxacin in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*, 4(6):588-591, 2000 (スペインにおける ofloxacin に対する結核菌の in vitro 感受性研究)

この研究は、スペインにおける結核菌株に ofloxacin がどの程度耐性を有しているか調べることを目的とした。一ヶ月の間にスペインの全国 14 病院から 213 株の結核菌を集めた。まず、この 213 株の背景について検討した。26 例が HIV 陽性。新規発生結核 105 例、慢性例 52 例、再発例 56 例。抗結核剤未使用 154 例、既使用 58 例、全例に ofloxacin の治療歴はなかった。一次抗結核剤 rifampicin, isoniazid, ethambutol, streptomycin の 4 剤について感受性試験を行いこの 4 剤のうち 1 剤またはそれ以上に耐性を呈していたのが 29 例みられた。213 株の ofloxacin の発育最小阻止濃度(MIC)について検討した。ofloxacin に対する MIC 0.25 μ g/ml は 28.1%、MIC 0.5 μ g/ml は 43.6%、MIC 1 μ g/ml は 22.06%、MIC 2 μ g/ml \geq は 6.1% であった。 ofloxacin の MIC は、HIV 感染の有無、治療歴、一次抗結核剤への耐性頻度、結核新規発生例・慢性例・再発例、肺結核・肺外結核等に関係はなかった。ofloxacin は、一次抗結核薬との交差耐性はなく毒性も低く、結核の治療薬として有用である。

9. 川原伸・他: 諸種抗酸菌に対する ofloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin の in vitro 抗菌活性の比較. *結核* 76: 357-362, 2001

□抗酸菌治療薬としてのニューキノロン薬の適応ならびに選択順位を検討すべく現在市販されているニューキノロン薬の中ですでにその優れた抗菌活性が知られている ofloxacin(OFLX)、levofloxacin(LVFX)、ciprofloxacin(CPFX)、sparfloxacin (SPFX)の諸種抗酸菌に対する in vitro 抗菌活性比較検討し、以下の結論を得た。

- 1) いずれの薬剤も *M. tuberculosis*, *M.kansasii*, *M.fortuitum* に対して優れた抗菌活性を示した。
- 2) 菌腫別に比較すると、遅発菌には SPFX の抗菌活性が最も優れていたが、*M. tuberculosis* に対しては SPFX > CPFX > LVFX > OFLX の順に、*M.kansasii* に対しては SPFX > LVFX > OFLX \geq CPFX の順に抗菌活性が優れていた。
- 3) 体内動態を考慮すると抗酸菌感染症治療において今回検討したニューキノロン薬 4 剤が適応となるのは結核症、*M.fortuitum* 感染症および *M.kansasii* 感染症、*M. chelonae* 感染症

の一部と思われる。

10. Tukamura M, et al: Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin(DL8280) on pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 131: 352-356, 1985 (肺結核に対する新しい抗菌物質 ofloxacin(DL8280)の臨床効果)

空洞を有し、各種抗結核剤に耐性のある慢性持続排菌肺結核患者 19 例を対象とした。これらの患者に現在投与中の抗結核剤と共に、ofloxacin 300mg/day の経口投与を 6~8 ヶ月間行った。喀痰中の菌量はほとんど全例において減少がみられ、5 例は菌が陰性化した。菌が陰性化しなかった例は ofloxacin に対して耐性がみられたがこの耐性獲得は投与後 3~4 ヶ月の間に生じていた。この治療期間中に、ofloxacin による副作用はなかった。新しい抗菌物質 ofloxacin(DL8280)は、肺結核の治療剤として有効であると考えられた。

11. 永札旬 他: ニューキノロンの諸種抗酸菌に対する in vitro 抗菌活性. 結核 69:280, 1994

ニューキノロン剤の抗酸菌感染症に対する有用性を推定すべく in vitro 抗菌活性について検討した。今回検討したニューキノロン剤は、M.tuberculosis、M.kansasii、M.fortuitum に対して優れた in vitro 抗菌活性を有していたが、特に SPFX は M.avium に対しても良好な抗菌活性を有していた。

12. Hong Kong Chest Service/British Medical Research council: A controlled study of rifabutin and an uncontrolled study of ofloxacin in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid, streptomycin and rifampicin. Tuber Lung Dis,73: 59-67, 1992 (Isoniazid, streptomycin, rifampicin 耐性肺結核患者の再治療における rifabutin の対照比較研究および ofloxacin の非対照比較研究)

この研究の主目的は、rifabutin(B)が isoniazid(INH), streptomycin(SM), rifampicin(R)の 3 剤を含む抗結核剤に耐性を有する治療失敗例に有効であるかどうかを検討することにあつた。治療歴があり、INH, SM, R の 3 剤を含む抗結核剤に耐性を有する香港在住の中国人肺結核患者 22 人を選んだが、これらのほとんどは他の抗結核剤にも耐性を有している傾向にあつた。この 22 例を 11 例ずつの 2 組みに分けた。各々の組の耐性パターン、過去の治療歴、付随して使用している抗結核剤も類似するように分け、一方の組には rifabutin(B)を、もう一方の組には R を含む治療を行った。この治療に当たり細菌学的検査結果等により患者に不利益になるようなことは避けた。臨床判定として一過性反応という定義をもうけたが、これは喀痰塗抹検査で大量または中等量であつたものが微量菌量あるいは陰性となりその期間が 6 週間以上継続すること、培養検査では融合性発育または無数のコロニー状態から 20+以下となりその期間が 6 週間以上継続する場合とした。その結果、塗抹検査での一過性反応は 14 例(7B,7R)にみられこのうち 10 例(5B,5R)は陰性期間が 6 週間以上続いた。培養

検査による一過性反応は 10 例(5B,5R)が一過性反応を呈しこのうち 3 例(2B,1R)は陰性期間が 6 週間以上続いた。これらの一過性反応を示した期間は、5 組のペアにおいて B 患者がより長くまた他の 5 組のペアにおいて R 患者がより長かった。2 例は B に感受性があり、B 投与により一過性反応の期間は他の患者に比べて最も長かった。残りの症例では反応はみられなかった。

この研究の副次的目的は、B 投与によって効果が望めない例に対して ofloxacin が有効であるかどうかをみることにあった。全体で 17 例の患者に現在治療されている抗結核剤に ofloxacin を追加したが、ofloxacin の投与歴はなかった。10 例は比較対照試験としたが、7 例は非比較対照試験となった。10 例に一過性反応がみられ、このうち 7 例の塗抹による一過性反応期間は 6~26 週間、培養による一過性反応期間は 6~50 週間とかなり長く続いた。10 例のうち 3 例は塗抹および培養陰性状態が 14~32 ヶ月間続いており再発もなく現在も経過観察中である。

以上の結果、少数の割合でみられる B の感性株を除いた例の B の再治療は多剤耐性結核に対して有効な役割を果たしていなかった。一方、ofloxacin はいかなる抗結核剤の組み合わせによる多剤耐性結核に対しても有効な薬剤である。

13. Kohno S, et al: Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. Chest,102:1815-1818, 1992 (肺結核治療に対する ofloxacin または ethambutol の予期比較研究)

結核治療歴がなく喀痰塗抹または培養陽性患者 156 例を選んだ。このうち、培養にて非結核であった者、薬剤による副作用のため薬剤変更を余儀なくされた者等を除いて胸部 X 線を中心とした臨床的な評価可能であった 138 例と、細菌学的評価ができた 124 例を対象として表題について検討した。対象を任意に二組の処方群に分けた。ofloxacin 群 : ofloxacin, isoniazid, rifampin 毎日 9 ヶ月間経口投与、ただし ofloxacin は最初の 2 ヶ月間は 600mg/day, あとの 7 ヶ月間は 300mg/day とした。ethambutol 群 : ethambutol, isoniazid, rifampin 毎日 9 ヶ月間経口投与。薬剤感受性試験は、各群から任意に 11 例抽出して計 22 例について行い耐性例はみられなかった。治療開始後 3 ヶ月目の培養菌陰性化は、ofloxacin 群が 98%、ethambutol 群は 94%、6 ヶ月目には両群共に全例陰性化した。治療開始後 1 年目の胸部 X 線の肺浸潤影改善は ofloxacin 群 83%、ethambutol 群 85%であった。化学療法終了後 2 年目までに再発例は両群共になかった。結論として、ofloxacin は isoniazid と rifampin を組み合わせて投与した場合には、初回治療肺結核に対して ethambutol と同等の効果があると判明した。

14. Mohany KC, et al: Controlled trial of ciprofloxacin in short-term chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Chest, 104:1194-1198, 1993 (肺結核に対する短期化学療法の ciprofloxacin の比較対照試験)

喀痰塗抹陽性新規発生肺結核患者を任意に二群(A 群,B 群)に分けて短期化学療法を行い rifampicin と ofloxacin の比較対照試験を行った。A 群 : streptomycin, isoniazid, pyrazinamide, rifampicin を最初の 2 ヶ月間毎日投与し、引き続き isoniazid, rifampicin 4 ヶ月投与。B 群 : streptomycin, isoniazid, pyrazinamide, ciprofloxacin を最初の 2 ヶ月間毎日投与し、引き続き isoniazid, ciprofloxacin 4 ヶ月投与。対象患者の選定基準は①15 歳以上②喀痰塗抹陽性③研究開始以前に 3 週間以上の治療を受けていない④糖尿病、HIV 感染、高血圧など他疾患合併がない⑤妊娠なし⑥最初の 2 ヶ月間は入院治療を行い、あとの 4 ヶ月間は在宅治療とした。細菌学的評価は塗抹検査のみにて行い、治療に際して抗結核剤の感受性試験、ciprofloxacin の発育最小阻止濃度についての検討は行わなかった。対象症例数は 60 例 (30A,30B) であった。入院中に 2 例が副作用のため化学療法内容の変更を余儀なくされ、5 例が個人的理由により治療を断念した。化学療法中の菌陰性化率は良好で最初の 2 ヶ月間では A 群 100%、B 群 96%、6 ヶ月後では A 群 100%、B 群 95%であった。化学療法終了後 24 ヶ月目に細菌学的に評価できた結果、A 群では 1/17(5.9%)、B 群では 3/18(16.6%)に塗抹陽性の再発を生じたが、両者間での統計学的有意差はみられなかった($P>0.10$)。治療中の副作用は、6/60(A:3, B:3)にみられた。Ciprofloxacin による副作用が 1 例あったが、投与継続可能であった。まだ限られた症例数ではあるが、ciprofloxacin は肺結核の新しい治療薬となりうると考えられた。

15. Kennedy N, et al: Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis, 22: 827-833, 1996 (肺結核治療に ciprofloxacin を含む薬剤投与の無作為対照試験)

タンザニアにおいて、喀痰塗抹陽性新規肺結核患者 200 人を選んだ。このうち、培養で非結核菌と同定されたもの、薬剤耐性患者、6 ヶ月服用できなかったもの、プロトコール通りにできなかったものを除いた 168 人を評価できうる対象とし無作為に二群に分けた。研究 1 群 : 82 例に、isoniazid(H):300mg, rifampicin(R):600mg, ciprofloxacin:750mg の試験処方 (HRC 試験処方)を投与した。研究 2 群 : 86 例に、isoniazid(H):300mg, rifampicin(R):600mg, pyrazinamide(Z):25mg/kg, ethambutol(E):15mg/kg の標準処方 (H R Z E 標準処方)を投与した。この 1 群と 2 群について、喀痰塗抹・培養の菌陰性化までの期間、再発率等の比較を行った。その結果、両群とも治療開始後 6 ヶ月までに全例陰性化した。この陰性化までの期間は 1 群の方が 2 群よりも統計学的に有意に長かった($p=0.02$)。この差は、HIV 抗体陽性患者に対して H R C 試験処方の反応が弱かったためであり、HIV 抗体陰性患者では差がなかった。治療開始から 12 ヶ月まで経過観察できた患者の再発は 1 群で 0/81, 2 群は 7/75 にみられ、2 群の方が再発率は高かった($p=0.005$; Fisher's exact test)。2 群の再発した 7/75 例中、HIV 抗体陰性患者の再発率が 8%であったのに対して HIV 抗体陽性患者は 12%と高い傾向を示したが、症例数が少なく統計学的な差はみられなかった。以上の研究の結論として、ciprofloxacin の滅菌活性は、pyrazinamide と ethambutol の組み合わせよりも弱い傾向を呈し

たが、それは特に HIV 抗体陽性患者にみられた。

18. WHO:Guidelines on the management of drug-resistant tuberculosis. WHO.TB.96.210, 1996 (薬剤耐性結核の管理指針)

WHO が薬剤耐性結核の管理指針について 1997 年に公表した。薬剤耐性の定義、出現の諸問題、対処の仕方、診断・治療・予防、fluoroquinolone 薬剤の採用、菌検査・薬剤感受性試験、経済・社会問題等について、幅広く解説されている。この中から fluoroquinolone に関する項目について要約する。

Fluoroquinolone

1) ofloxacin と ciprofloxacin は異なった薬剤ではあるが、両者は完全な交叉耐性を有する。これの 2 剤は低い殺菌活性を持ち、他の抗結核剤との併用で効力を発揮する。Ofloxacin の薬物動力学は、ciprofloxacin の薬物動力学よりもすぐれている。Sparfloxacin は光線過敏症の副作用が強いため使用は避けるべきである。Norfloxacin は血中濃度が適度なレベルにあがらないために使用すべきではない。

2) ofloxacin および ciprofloxacin の一日服用量

ofloxacin:600~800mg/day、ciprofloxacin:1000~1500mg/day

3) 標準治療失敗例で薬剤感受性結果が判明するまで、ofloxacin 投与を行うことあり isoniazid または rifampin に耐性を生じた場合に ofloxacin の投与を行うことあり。なおこの場合には通常総計 18 ヶ月間の投与とする。isoniazid と rifampin の両者に耐性(MDR)の場合には ofloxacin を積極的に使用する。なお fluoroquinolone は他の抗結核剤と併用投与が大切である。

19. 中島由槻・他：多剤耐性結核診療のガイドライン（案）－多剤耐性結核の集成的治療体制確立に関する研究－. 平成 11 年度新興再興感染症研究事業多剤耐性結核のサーベイランス、耐性の分子機構及び多剤耐性結核の治療に関する研究（主任研究者阿部千代治）1999 表題について、次の 1~8 の項目に関してガイドライン（案）を作成した。

①多剤耐性結核に関する基本的事項 ②結核菌検査 ③多剤耐性結核の治療計画 ④多剤耐性結核の内科的治療 ⑤多剤耐性結核の外科的治療 ⑥エイズ合併多剤耐性結核の治療指針 ⑦長期入院難治性肺結核患者の QOL ⑧多剤耐性結核の院内感染防止策

このガイドライン（案）の中で、キノロン剤に関する内容について述べる。多剤耐性結核菌は、その菌保持者は難値性であり、その治療と感染の防止に最大限の努力を払うことが大切である。多剤耐性結核の内科的治療として感受性がある抗結核剤（キノロン剤も含む）を 4 剤以上併用し、確実に菌陰性化させる。フルオロキノロン剤は保健適応上は承認されていないが、結核菌に対して殺菌作用があり有効性がある。WHO は多剤耐性結核に対する二次抗結核薬として LVFX の使用を勧めている。多剤耐性結核は外科的治療を要する場合があるが、その際術前に未使用のニューキノロン剤を用いる。エイズ合併多剤耐性

結核の治療に際してもニューキノロン系の薬剤を用いる。

20. 副島林造・他. 慢性気道感染症に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験.
Chemotherapy.1992;40S-3:97-120

全国各施設において、levofloxacin(LVFX)の慢性下気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で ofloxacin(OFLX)を対照群とした二重盲検比較試験を実施した。用法用量はLVFXが1日300mg分3(LVFX群)、OFLXが1日600mg分3(OFLX群)とし、原則として14日間投与した。総投与例数は165例(LVFX群83例、OFLX群82例)であった。その結果、LVFXは慢性下気道感染症に対して1日300mg分3投与で、OFLX1日600mg分3投与と同等の有効性とより高い安全性を示し、OFLXと同様、慢性下気道感染症治療に有用な薬剤と考えられた。

21. 副島林造・他. 細菌性肺炎に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験.
Chemotherapy 40S-3:121-146, 1994

ニューキノロン系抗菌剤 levofloxacin(LVFX)の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で ofloxacin(OFLX)を対照群とする二重盲検比較試験を全国35施設の共同研究により実施した。用法用量はLVFXが1日300mg分3(LVFX群)、OFLXが1日600mg分3(OFLX群)とし、原則として14日間投与した。総投与例数は159例(LVFX群77例、OFLX群82例)であった。

その結果、LVFXは細菌性肺炎に対して1日300mg分3投与により、OFLX1日600mg分3投与と同等の優れた有効性、安全性および有用性を示した。したがって、LVFXは細菌性肺炎に対してOFLXの半量で高い有効性が期待できる薬剤と考えられた。

22. 河田幸道・他. 複雑性尿路感染症に対する Levofloxacin と Ofloxacin の比較検討.
Chemotherapy 40S-3: 230-248, 1992

Ofloxacin(OFLX)の活性本体である levofloxacin(LVFX)の複雑性尿路感染症に対する有効性を客観的に評価する目的で、OFLXを対照薬とした二重盲検比較試験を全国52施設において実施した。LVFXは1日300mg、OFLXは600mgを、いずれも分3にて5日間投与した後、UTI薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。その結果、LVFXは複雑性尿路感染症に対してOFLXの半量で同等の有効性を示し、半量にすることにより安全性はより高まると考えられた。したがってLVFXは複雑性尿路感染症の治療において有効性の高い薬剤であると結論した。

24. Carlo Grassi et al. Use of Rifabutin in the Treatment of pulmonary Tuberculosis. CID 22 (Suppl 1): S50-4, 1996 (肺結核治療における rifabutin の使用)

米国以外の国で行われた HIV 感染を伴って新しく診断された結核と多剤耐性結核に対

して rifabutin の効果と安全性についての文献的検討を行った。Uganda において、HIV 感染を伴い新しく診断された結核 50 例について 6 ヶ月間のパイロット研究を行った結果、rifabutin と rifampin は菌陰性化率および菌陰性に至るまでの期間はほぼ同等であり、臨床症状やX線所見も改善がみられた。5 カ国の共同研究で、新しく診断された結核 935 例に rifabutin の 1 日投与量 150mg 群と 300mg 群、rifampin 群との比較を行った結果、rifabutin の 1 日投与量 150mg 群の菌陰性化率は rifampin 群と差がなく良好であった。また、5 カ国の共同研究で、多剤耐性結核 270 例に rifabutin を投与した結果、その 1/3 が菌陰性化し、大半に臨床所見および症状の改善がみられた。Rifabutin は各種の非定型菌たとえば *Mycobacterium intracellulare* や *Mycobacterium avium* に対しても抗菌活性を有している。

25. Heifets LB et al: Bacterial Activity in vitro of Various Rifamycins against *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 141: 626-630, 1990 (*Mycobacterium avium* と結核菌に対する諸種 rifamycin の in vitro 殺菌活性)

諸種 rifamycin 系剤 rifampin、rifabutin、rifapentine、CGP-7040、P-DEA のいろいろな範囲の発育最小阻止濃度(MICs)と最小殺菌濃度(MBCs)を 7H12 培地により確定した 50 株の *Mycobacterium avium* (*M. avium*)について様々な pH の条件下で検討した。半分は AIDS 患者から半分は AIDS 患者でない肺疾患患者から分離した。MIC と MBC は結核菌株に対する 7H12 both 内において確定した。結核菌株と人の血清中最高値から得た MIC を諸種 rifamycin 系剤の MIC と MBC を求める基準として用いた。その結果、*M. avium* に対するこの研究に使用した全ての rifamycin 系剤の殺菌活性は結核菌に対する殺菌活性よりも実質上低かった。*M. avium* 株の大半はこれらの rifamycin 系剤に感性範疇内にあり、結核菌株への感性程度と比較して CGP-7040、rifapentine、P-DEA は中等度程度に感性であった。以上 in vitro における滅菌および殺菌作用実験に基づいた結果、CGP-7040、rifapentine、P-DEA は rifampin、rifabutin に比べて将来性のある有効な薬剤と考えられる。

26. McGregor MM et al: Efficacy and Safety of Rifabutin in the Treatment of Patients with Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 154: 1462-1467, 1996 (新規肺結核患者治療における rifabutin の有効性と安全性)

南アフリカにおいて、298 例の新規肺結核患者を対象として rifabutin(RBT)と rifampicin(RMP)の有効性と安全性について検討した。喀痰検査は培養まで行ったが薬剤感受性試験は行わなかった。患者は 6 ヶ月の入院治療を行うように努力したが、できない者に対しては巡回医療を試みた。HIV 抗体検査は行わなかった。最初の 8 週間は全ての患者は isoniazid 400mg/day, ethambutol 1200mg/day, pyrazinamide 2g/day に、任意に RMP 600mg/day, あるいは RBT 300mg/day 投与群に振り分けた。さらに isoniazid 600mg, ethambutol 2400mg と一回量を増量し RMP 600mg あるいは RBT 300mg 投与群として 16 週間の間歇的投与(2回/週)を継続した。225 例(RMP=118 ; RBT=107)が 24 週間の治療完了

した。RMP 群と RBT 群の菌陰性化率は 8 週目で 87.7%:92%, 12 週目で 99.1%:99%, 24 週目で 93.5%:93.8%, 最終的観察時点では 89.8%:95.3%であった。最初の菌陰性化までの平均期間は RMP 群が 14.1 週、RBT 群は 14.3 週で両者に有意差はなかった。副作用は RMP 群に 4 例 (5 項目) : SGOT 上昇と白血球減少、RBT 群 6 例 (6 項目) : SGOT 上昇と血小板減少であった。204 例を追跡調査対象とし、このうち 24 ヶ月間まで追跡できたのは 95 例 (RMP=49 ; RBT=46)であった。204 例全体の再発率は RMP 群 : 3.8%(4/106), RBT 群 : 5.1%(5/98)で両者に有意差はなかった。これらの再発した患者の内、追跡できなくなった 2 例を除いた残りは治療継続により治癒し得た。以上の結論として、RBT の有効性と安全性は合併症のない新規肺結核の治療に際して、毎日投与から間歇投与への移行による治療計画が可能であると考えられた。

27. Gonzalez-Montaner LJ et al: Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. *Tubercle Lung Dis* 75: 341-347, 1994 (新規肺結核の rifabutin 治療 : rifampicin と比較した多国間の無作為研究)

レントゲン所見上活動性を呈し喀痰培養にて結核菌と確定し薬剤感受性のある新規肺結核患者 520 例を、3 カ国 6 カ所のセンター(アルゼンチン 1、ブラジル 3、タイ 2)から対象として選び、rifabutin の一日の異なった量と rifampicin との薬剤効果、服用許容性、副作用について検討した。520 例を投与内容により任意に次の 3 群に分けた。isoniazid 300mg/day、pyrazinamide 30mg/kg/day、ethambutol 25mg/kg/day を 3 群共に 2 ヶ月投与した後、pyrazinamide、ethambutol を中止して isoniazid はそのままさらに 4 ヶ月継続。これらの薬剤組み合わせに rifampicin(RMP 群)、rifabutin 150 mg/day (RBT150mg 群)、rifabutin 300mg/day(RBT300mg 群)のいずれかを任意に 6 ヶ月投与した。各群の症例数は RMP 群 175、RBT150m 群 174、RBT300mg 群 171 例であった。その結果、治療成功率は RMP 群 89%、RBT150mg 群 94%、RBT300mg 群 92%であった。中間時点の培養陰性化率は RMP 群が 34 日、RBT150mg 群と RBT300mg 群は両者共に 37 日であった。治療後の再発はそれぞれ 1、2、2 例ずつであった。服用の許容性は 3 群共に良好であった。副作用により服用中止に至ったのは、RMP 群、RBT150mg 群、RBT300mg 群がそれぞれ 1、0、5 例であった。以上より 3 群共に良好な結果を得たが RBT150mg 群が最も危険性と有益度率に優れており、かつ治療完了率は最高で菌陰性化率は最も高く副作用発現率は最も少なかった。

28. Woodly C et al: In vitro susceptibility of Mycobacterium avium and Mycobacterium tuberculosis strains to a spiro-pioeridyl rifamycin. *Am Rev Respir Dis*, 126: 586-587, 1982 (Mycobacterium avium complex と結核菌株に対するスピロピペジル基 rifamycin の in vitro 感受性)

スピロピペジル基 rifamycin は、新しく合成された rifamycin S 化合物である。これら

の化合物の一つである L 427 の *Mycobacterium avium complex* (MAC) と結核菌株に対する *in vitro* 感受性について検討した。臨床的に分離した MAC155 株のうち 1.0 μ g/ml 濃度の条件下において L427 は 81.3% も発育を阻止したのに対して、同濃度の rifampin は 5.8% であった。29/155 株が 1.0 μ g/ml 濃度で、L427 と rifampin の両者に耐性がみられた。この 29 株についてさらに詳細に検討したところ、L 427 は 2.0 μ g/ml 濃度では 5/29 株、5.0 μ g/ml 濃度で 1/29 に耐性を呈した。これに対して、rifampin は 2.0 μ g/ml 濃度で 0 株、5.0 μ g/ml 濃度で 11 株に耐性を示した。以前臨床的に分離しておいた 1,110 例の結果菌株に対して、L427 と rifampin の *in vitro* での感受性試験を 1.0 μ g/ml 濃度で比較した。Rifampin に感性であった結核菌株は全て L427 に感性であった。しかし、rifampin に耐性であった 44 株のうち 16 株に対して L427 が感性を示した。このことは、L427 と rifampin の薬剤間で完全な交叉耐性を生じていなかったことになる。以上より、諸種の抗酸菌に対して今回の実験結果を臨床的に追試することが望まれる。

29. Heifets LB et al: Determination of *in vitro* susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to cephalosporins by radiometric and conventional methods. *Antimicrob Agents Chemother*, 27: 11-15, 1985 (放射分析法と普通方によるセファロスポリンに対する結核菌の *in vitro* 感受性測定)

最初に臨床的に分離した結核菌 33 株を用いて、8 種類のセファロスポリンとセファマイシンに対する結核菌の *in vitro* 感受性測定の予備スクリーニング試験を行った。これらのうち、ceforanide が最も感受性に優れており、ついで ceftizoxime、cephapirin、cefotaxime の順であった。残りの moxalactam、cefoxitin、cefamandole および cephalothin は感受性がほとんど認められず *in vitro* 感受性測定をさらに詳しく進める価値はないと判断された。次に臨床的に分離した結核菌 65 株を用いて、最も感受性に優れていた ceforanide の諸種濃度の抗菌活性を次の 3 種類の方法で検討した。①7H12broth 内のダイナミック放射分析読みとり、②同培地内の CFU 数、③7H11 寒天培地上の比率法。これらの 3 種類の方法で得られた結果は良い相互関係を示した。ceforanide の結核菌に対して最も感受性を呈した MIC は 6.0~25.0 μ g/ml であった。BACTEC 放射線分析法は諸種薬剤の抗菌活性水準の予備スクリーニングや測定に際して信頼性があり迅速で便利であるが、結核菌に対しての利用は一般的な方法ではない。

30. Dickinson JM et al: *In vitro* activity of new rifamycin against rifampicin-resistant *M. tuberculosis* and MAIS-complex mycobacteria. *Tubercle* 68: 177-182, 1987 (rifampicin 耐性結核菌と MAIS-complex 菌に対する新 rifamycin の *in vitro* 活性)

Rifampicin 感性結核菌、rifampicin 耐性結核菌および *Mycobacterium avium* /intracellulare/scrofulaceum (MAIS) complex に対して rifampicin と rifamycin の誘導体である rifabutin、CGP29861、CGP7040、CGP27557 の *in vitro* 活性の比較研究を行った。その結果

①Rifampicin 感性結核菌に対して、新 rifamycin 剤は rifampicin に比べて発育最小阻止濃度 (MIC)は 4~8 倍低かった。②Rifampicin 耐性結核菌 35 株に対して rifabutin は 31%が感性であったが、その他の rifamycin 剤はわずか 3~11%の感性を呈した。③MAIS26 株については rifampicin が 35%,CGP 27557, rifapentine, rifabutin に対しては 60~60%、CGP29861 と CGP7040 に対しては 85~92%の感性を示した。今後は、これらの in vitro 活性結果の臨床応用への検討が必要である。

32. European Respiratory Society: Tuberculosis management in Europe. Recommendation of a Task Force of the European Respiratory Society (ERS), World Health Organization and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Europe Region. Eur Respir J 14: 978-992, 1999 (ヨーロッパの結核管理. ヨーロッパ呼吸器学会、WHO、ヨーロッパ地域 IUATLD による特別委員会の提言)

標準治療、治療結果の総括の仕方、患者の記録方、DOTS、化学予防、経済的考慮、合併症・副作用等を有する場合の治療に対して、ERS、WHO、ヨーロッパ地域 IUATLD の特別委員会が総論的な提言を行った。ニューキノロン剤および rifamycin の誘導体については言及されていない。

33. US Department of Health and Human Services: Prevention and Treatment of Tuberculosis among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principle of Therapy and Revised Recommendation. MMWR 47(RR-20): 405-407, 1998 (Fluoroquinolone 耐性 Neisseria gonorrhoeae、サンディエゴ、カルフォルニア、1997年)

Fluoroquinolone 耐性 Neisseria gonorrhoeae(N.gonorrhoeae)は、サンディエゴのはるか東部にて 1980 年代にみられるようになっていた。米国では、散発的に報告されている程度である。サンディエゴにおいて 1997 年、fluoroquinolone に高濃度耐性を呈した N.gonorrhoeae の 2 例がみられたので報告する。症例 1 : 24 歳 男性で主訴は膿尿。膿尿出現 4 日前に売春婦と性交渉あり。尿培養にて N.gonorrhoeae を認めた。ofloxacin、doxycycline にて改善せず ceftriaxone で改善した。症例 2 : 22 歳男性で主訴は膿尿。多数の女性とセックスパートナーを有しナイトクラブの女性との性交渉もあった。尿培養にて N.gonorrhoeae を認め、ofloxacin、doxycycline にて改善した。症例 1、症例 2 共に ciprofloxacin、ofloxacin の MIC16 μ g/ml に耐性を呈し、症例 1 は tetracycline の MIC 2.0 μ g/ml に耐性、ceftriaxone の MIC0.008 μ g/ml に感性であった。症例 1、2 から分離された菌は PA/1B-3 の同種の菌で、分子学的検討にて gyrA 内に突然変異体を認め fluoroquinolone 耐性にみられる所見であった。サンディエゴにおいて N.gonorrhoeae の耐性について調査したが他にはみられなかった。また、症例 1 と 2 の間に疫学的な関連はなかった。今回、症例 1、2 にみられた N.gonorrhoeae に対する耐性獲得は、地方で限られた範囲内で cephalosporinn が頻回に使用されていた結果によるものと推定された。N.gonorrhoeae の治療にあたり、培養と感受性を行うことが大切で、

特に治療失敗例については地域保健所への報告が必要である。

38. 近藤秀裕・佐藤勝昌・赤木竜也・清水利朗・富岡治明：ニューキノロン剤とクラリスロマイシンを含む多剤併用の抗マイコバクテリア活性について．結核 75: 270, 2000

□各種ニューキノロン剤とクラリスロマイシンについて、結核と MAC 症の治療に標準療法として用いられているか、あるいは日本結核病学会や、ATS のガイドラインでその使用が推奨されている薬剤などによる *in vitro* 抗菌活性について検討した。今回の成果からは明確な結論付けは難しいが、特記すべき点としてキノロン剤の MAC 菌に対する抗菌活性は CAM やリファマイシン系薬剤との併用で返って低下する可能性が強く示唆された。この点については、マクロファージ内局在菌に対する抗菌作用発現との関連からの詳細な検討が必要である。

39. Chen CH et al: Minimal inhibitory concentrations of rifabutin, ciprofloxacin, and ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* isolated before treatment of patients in Taiwan. *Am Rev Respir Dis* 140: 987-989, 1989 (台湾において治療前の患者から分離した結核菌に対する rifabutin、ciprofloxacin、ofloxacin の発育最小阻止濃度)

台湾人の結核の治療歴のない新規発生結核患者から分離した結核菌が全ての抗結核剤に感性であることを確認し、その菌株に対して rifabutin、ciprofloxacin、ofloxacin の発育最小阻止濃度(MIC)の検討を行った。これらの MIC の範囲は、以前に米国において行って報告した時と同範囲内の MIC を採用した。ciprofloxacin と ofloxacin について検討した症例数は 60 例の株 (台湾 20 例、米国 40 例) であった。ofloxacin と ciprofloxacin の MIC は、0.125~2.0 μ g/ml 範囲内にあり、ofloxacin の MIC は 13.3%が 2.0 μ g/ml であった。ciprofloxacin の MIC が 2.0 μ g/ml であったのは 1/20 例のみで他はこれより低かった。Rifabutin に関しては 37 例の菌株 (台湾 20 例、米国 17 例) について検討した。Rifabutin の 36/37 例の MIC は 0.015~0.062 μ g/ml 範囲内にあり、1 例のみではあったが 0.125 μ g/ml の MIC を示した。放射分析法による 7H12 broth で MIC 検討をした結果、ciprofloxacin と ofloxacin の感受性基準は 2.0 μ g/ml 以下、rifabutin は 0.125 μ g/ml 以下となると判断された。今後は、既治療例や抗結核剤に耐性である結核菌株についての検討を行いたいと考えている。

40. 水兼隆介・他：多剤耐性結核菌におけるニューキノロン抗菌薬感受性の検討．感染症学雑誌 73: 506, 1999

RFP、INH に多剤耐性を呈す多剤耐性肺結核患者 11 名の菌株を用いた。これら 11 株の SPFX、LVFX および一般抗結核薬に対する最小発育濃度(MIC)を寒天稀釈濃度法を用いて測定し、比較検討した。ニューキノロン抗菌薬の MIC は SPFX が 0.2~3.13 μ g/ml, LVFX は 0.39~6.25 μ g/ml であり、11 株全体で SPFX の MIC は LVFX より同等または低値を示したが、光線過敏症の副作用による投与中止例も認められた。また、ニューキノロン薬の長期

投与例では MIC が高い傾向にあった。全般にニューキノロン抗菌薬の MIC は一般抗結核薬と比較し、喀痰移行性、細胞内移行性も考慮して、臨床有効性が期待できる値であった。

41. Yew WW et al: In vitro activity of ofloxacin against Mycobacterium tuberculosis and its clinical efficacy in multiple resistant pulmonary tuberculosis. J Antimicrob Chemother 26: 227-236, 1990
(結核菌に対する ofloxacin の in vitro 活性と多剤耐性肺結核における臨床効果)

肺結核患者 159 例の喀痰から分離した結核菌に対して、ofloxacin の in vitro 感受性試験を施行した。まず、この 159 例について streptomycin, isoniazid, rifampicin に対する耐性の有無について調べ、95 例が 3 剤全てに感性、31 例が streptomycin または isoniazid あるいは両者に耐性、27 例が streptomycin, isoniazid と rifampicin に耐性、6 例が rifampicin に耐性であった。 ofloxacin の 0.63~1.25 mg/l の範囲内における MIC は 147/159 例(92%)であった。22 例の耐性菌例 (1 例は rifampicin 使用不可能例) について調査した。10 例に ofloxacin 300mg/day、10 例に 800mg/day を 1 日 1 回二次抗結核剤と共に 9~12 ヶ月間投与した。2 例には ofloxacin 800mg/day 単独をほぼ同期間投与した。ofloxacin の 300mg 投与群では 5 例、800mg 投与群では 8 例が培養陰性となったが残りは陰性化しなかった。前者の群における ofloxacin の血清中最高濃度は 3.71~8.08 mg/l で喀痰/血清の平均比は 0.85 であった。後者の群における ofloxacin の血清中最高濃度は 10~18.7mg/l、喀痰/血清の平均比は 0.76 であった。全ての患者に副作用はみられなかった。抗結核剤を併用した群において、 ofloxacin 800mg/day 投与群は 300mg/day に比べて培養陰性化までの期間が早く ($p<0.05$)、結核菌の分解能がより急速であった。 ofloxacin は、抗結核剤との併用投与で耐性菌結核に有効であった。

42. Kennedy N et al: Early bactericidal and sterilizing activities of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 148: 1547-1551, 1993 (肺結核における ciprofloxacin の初期の殺菌および滅菌活性)

北タンザニアにおいて、18 歳以上の治療歴のない新規発生喀痰塗抹陽性肺結核患者で、重篤な腎、肝、心血管疾患がなくネオフィリン投与を受けていなく、研究期間中は入院して監視下に服用できる患者を対象とし、任意に二群に分けた。研究 1 群：初期の ofloxacin の殺菌活性を isoniazid と比較して評価をすることを目的とした。10 例を任意に選び、5 例に ciprofloxacin 1 日 750mg、5 例に isoniazid 1 日 300mg をそれぞれ毎日単独投与を 7 日間行い、7 日間投与後は rifampicin を含む短期化学療法を継続した。Ciprofloxacin, isoniazid 単独投与前(O)、投与中(1、2、3、5、7 日目)の早朝喀痰中の結核菌数(cfu)を数えた。研究 2 群：20 例を任意に選び、isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z), ethambutol (E)の標準処方 (HRZE 処方)を 11 例に、9 例に HRciprofloxacin(C)の 3 剤処方(HRC 処方)を投与した。早朝痰中の cfu(0、3、7、10、14 日目、その後 1 週毎に 8 週目まで)を数え、両者の処方による比較をした。研究 1 群、研究 2 群共に、治療前に H, R, E, ofloxacin の薬剤感受性試験を施