

肺結核に対するニューキノロン薬の適応に関する調査研究

Investigation research on therapeutic use of newquinolones against pulmonary tuberculosis

手 嶋 大 輔¹

井 原 美智子¹

毎 熊 隆 誉¹

TESHIMA Daisuke¹

IHARA Michiko¹

MAIGUMA Takayoshi¹

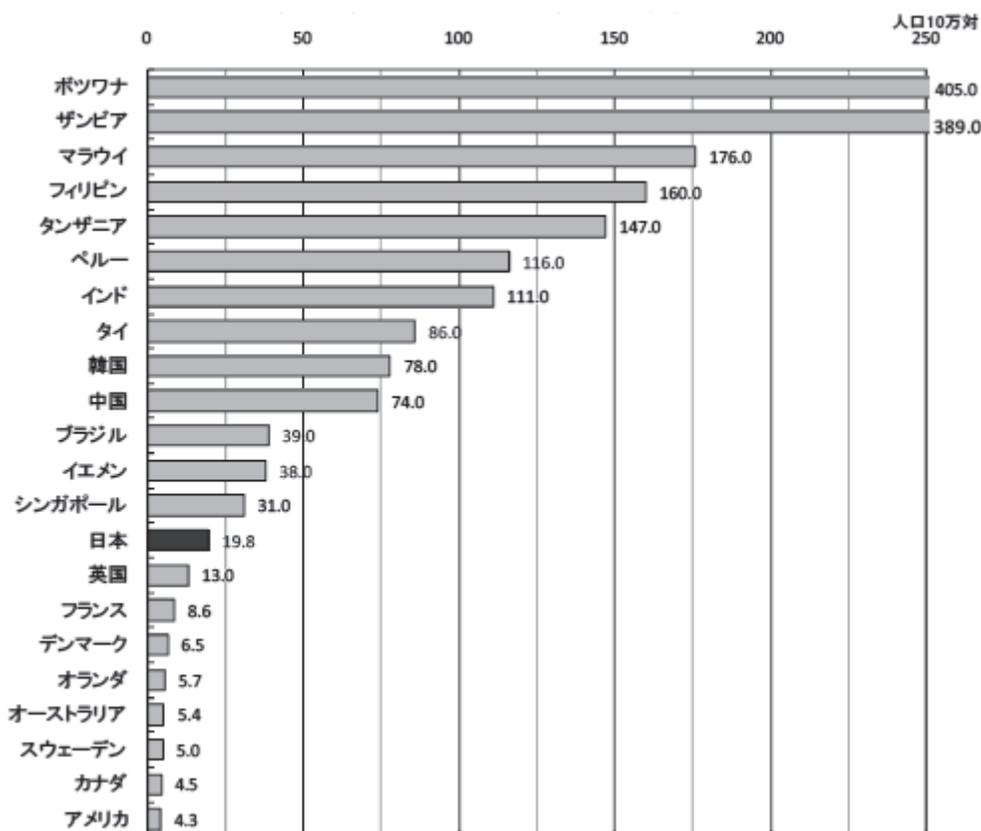
¹就実大学薬学部薬学科

1. 序論

結核には世界人口の1/3が感染し、そのうち毎年920万人が発病し、170万人が死亡している。発症患者の98%が発展途上国や旧社会主義国に分布しており、日本や欧米などの先進諸国における発症者数は世界的に見ると少ない¹⁾。

1994年より、DOTS (directly observed treatment, short-course: 直接観察下短期化学療法) が導入されたことによって、多くの途上国で罹患率、有病率、および死亡率が低下し始めている。しかしながら、1990年代の米国や欧米諸国においては、結核発症動向が上昇傾向に転じる、あるいは、発症率が横ばいになる状況も認められた。

図1 世界各国の結核届け出率



(結核の統計2010 出版：結核予防会 P26 より引用)

このような世界状況の中、2010年現在、日本の結核罹患率は人口10万人に対し19.8で欧米先進諸国の4倍以上である²⁾(図1)。これは、日本における産業革命が他の先進諸国に比べ遅かったことにより、人口や産業の集中に伴う結核蔓延の時期が近年にまで及んでいること、また、戦時中に濃厚感染を受けた世代が高齢化し、最近になって発症してきたことが大きいと言われている。また、その他の高い罹患率に関わる他の要因として、糖尿病やヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染症を合併した医学的リスクの高い患者群への感染、ホームレスや外国人労働者などの健康管理の機会に恵まれない人々への感染、感染重症患者の増加、および結核菌の薬剤耐性化などが挙げられる。

高齢患者の増加や結核菌の薬剤耐性化による難治性の結核の増加とともに従来の標準治療、すなわち、イソニアジド (isoniazid, INH)、リファンピシン (rifampicin, RFP)、ピラジナミド (pyrazinamide, PZA)、エタンブトール (ethambutol, EB) あるいはストレプトマイシン (streptomycin, SM) の多剤併用が行えない患者も増加傾向にある。

そこで、これらの薬剤の他に使用される薬剤として、ニューキノロン薬が注目されている。2008年の重藤の報告によると、結核病床を有し、且つ、病床が稼動している146施設

のうち、ニューキノロン薬を使用している施設は、119施設（81.5%）とかなりの割合を占めていた³⁾。また、その際に使用されていたニューキノロン薬のうち、レボフロキサシン（levofloxacin, LVFX）の使用が圧倒的に多く認められた³⁾。ニューキノロン薬の使用理由としては、標準治療薬による副作用（97施設）と薬剤に対する耐性化（80施設）があげられた。また、2009年の結核治療ガイドライン¹⁾においても、リファンピシンの代替薬としてレボフロキサシンがあげられている。

PK-PDに基づくと、ニューキノロン薬は、薬剤と菌が接している時間を長くするよりも、菌と接する薬剤の濃度を高くした方が、殺菌作用を増強させることができるとされている。このような濃度依存性の抗菌薬は、1回投与量を増やして最高血中濃度を上げることで、殺菌作用が増強されるとともに、耐性菌の出現を抑制することが期待できると考えられている⁴⁾。それを受けて、2009年、レボフロキサシンの用法・用量が変更されたことは記憶に新しい。

また、最近、レスピラリーキノロンとして、トスフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、および高用量で用いた際のレボフロキサシンがある。レスピラトリーキノロンとは、ニューキノロン系抗菌剤の中で、市中肺炎の主要起炎菌、特に、肺炎球菌に優れた抗菌活性を示すもので、且つ肺組織への移行性が良いものをいう。

以上のように、肺組織へ移行しやすく、なおかつ、結核菌への有効性も認められているニューキノロン薬であるが、本邦におけるニューキノロン薬は結核に対して適応がなく、現在は全て適応外で使用されている。

以上より、本研究では、本邦において今後の増加が予想される、標準的結核治療が行えない患者に対して、現在上市されているニューキノロン薬による肺結核症への適応の可能性を見出すことを目的とした。

2. 方法

2-1. 調査対象としたニューキノロン薬

2011年現在、本邦で上市されているニューキノロン薬は「治療薬マニュアル2009（医学書院）」を基にリストアップした。ただし、2008年に販売中止になったガチフロキサシンも本調査の対象とし、その他、2011年現在、販売中止になっているものは除外した。また、「治療薬マニュアル2009（医学書院）」に記載がなかったが以降新規採用になったシタフロキサシンも各種文献で結核菌への効能が示唆されていたため調査対象とした。

2-2. 検索方法

得られたニューキノロン薬について各ニューキノロン薬の添付文書、インタビュー

フォームを用いて、用法・用量、血中・肺組織中・喀痰中薬物の最高あるいは平均濃度を調査した。また、サーチエンジン PubMed、及び iyaku Search のデータベースに、各種ニューキノロンの医薬品名、tuberculosis、fluoroquinolones、最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration; MIC）、および血中濃度曲線下面積（area under the curve; AUC）/MIC のキーワードを入力し、2011年7月現在までの期間において検索した。

ただし、国内において販売中止されているガチフロキサシン錠については、米国の医薬品添付文書情報（<http://www.rxlist.com/tequin-drug.htm>）より調査した。

2-3. 肺結核症に対する適応の可否の判定基準

文献より得られた薬剤感受性菌、耐性菌、および多剤耐性菌などの結核菌に対する MIC と、本邦の医薬品添付文書における用法・用量で得られる肺組織あるいは喀痰中の平均濃度とを比較することで有効性があるかを判断した（以後、MIC-濃度比較法と呼ぶ）。この判定基準に関して Table1 に示す。

また、PK-PD のパラメータである AUC / MIC 値が得られた場合には、MIC-濃度比較法における判定の信頼性を高めるための参考データとして用いた。

Table1 MIC-濃度比較法における判定基準

判定	判定基準
適応の可能性が高い(○)	MIC<肺組織あるいは喀痰中の最高濃度又は平均濃度
適応の可能性がある(△)	MIC<血中濃度
適応の可能性は低い(×)	MIC>肺組織あるいは喀痰中の最高濃度又は平均濃度 あるいは文献より有効性がない場合

3. 結果および考察

調査結果を Table 2 に示す。今回定めた MIC-濃度比較法における判定基準によって肺結核症へ適用できる可能性が見出されたニューキノロン薬は、全13品目中、オフロキサシン、レボフロキサシン、ガチフロキサシン、パズフロキサシン、プルリフロキサシン、モキシフロキサシン、ガレノキサシン、及びシタフロキサシンの8剤であった。

また、MIC 値だけでなく、PK-PD の指標である AUC / MIC 値が文献より得られたニューキノロン薬は、オフロキサシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、ガチフロキサシン、及びモキシフロキサシンの5剤であり、MIC-濃度比較法における判定の信頼性を高めるための参考データとして用いた。これらの薬剤に関して、本邦のインタビューフォームより得られた AUC と文献より得られた MIC₉₀ を用いて AUC / MIC₉₀ を算出し、文献からの AUC / MIC の範囲内あるいは AUC / MIC を上回った場合に有効であるとした。Table 2 より、5剤に関して、MIC-濃度比較法で得られた判定とほぼ同一の結果が得られた。

したがって、この5剤については、より信頼性の高い判定結果であると思われる。

上記5剤の内、適応の可能性が高いとされたガチフロキサシンであるが、前述したように、すでに本邦において販売が中止されている。これは、ガチフロキサシンの市販後調査により、重篤な低血糖・高血糖が報告されたことに起因する。2003年3月に緊急安全性情報が発出され、併せて重篤な低血糖・高血糖が現れる旨の警告および、糖尿病患者への投与を禁忌とする添付文書の改訂が行われ、結局、糖尿病患者への投与をなくし、血糖値異常の発現を回避すべく周知徹底させることは難しいこと等から、患者への処方による便益とリスクを勘案し、製薬会社は販売を自主的に中止した。しかしながら本調査により、専門医が上記のリスクに関して周知し、慎重かつ適切に使用した場合には、肺結核症に対して有効である可能性が示唆された。今後、再び販売されることに期待したい。

オフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシンは有効性があると思われる。オフロキサシン及びレボフロキサシンは感受性結核菌に対してのみ有効性が示されたので、初感染時等、明らかに感受性菌である場合、最初を選択すべきであろう。

また、モキシフロキサシンは今回調査した中で唯一、MIC-濃度比較法およびPK-PDのいずれの評価でも、感受性結核菌だけでなく耐性結核菌に対しても有効性を示した。したがって、結核菌の耐性化が予想される場合にはモキシフロキサシンを優先的に用いた方がよいと思われる。しかしながら、モキシフロキサシンは、肝障害のある患者、QT延長のある患者、低カリウム血症のある患者、及びクラスⅠA又はクラスⅢの抗不整脈薬服用中の患者には、禁忌とされているので使用には注意が必要である。

今回、MIC-濃度比較法のみで評価し、有効性の認められたパズフロキサシン、プルリフロキサシン、およびガレノキサシンは、他剤が使用できない場合に第二選択薬として使用するのがよいと思われる。特に、パズフロキサシンは注射剤であるので、経口投与の行えない患者には適したニューキノロン薬といえる。重藤ら⁴⁶⁾の報告によると、結核患者への経口投与困難例の経験は結核病床を持つ医療機関66施設中64施設(96.7%)にあった。投与困難の理由は、結核が重症、結核以前に全身状態不良、誤嚥、消化器疾患、精神疾患などであった。この報告からも、パズフロキサシンの有用性が考えられる。

今回の調査のまとめとしては、感受性結核菌には、レボフロキサシン、オフロキサシンの使用を優先し、耐性結核菌にはモキシフロキサシンを優先すべきであることが示唆された。これらのニューキノロンが使用不可の場合には、パズフロキサシン、プルリフロキサシン、ガレノキサシンの中から患者に適応するものを選択すべきであると考えられる。

Table 2 本邦におけるニューキノロン薬と抗菌薬に対する MIC

ニューキノロン薬	医薬品添付文書及びインタビューフォームより得られたデータ					文献より得られたデータ				調査値より算出したデータ
	用法・用量	平均血中濃度 (C) 又は最高血中濃度 (Cmax)($\mu\text{g/mL}$)	肺中濃度 (C) 又は最高肺中濃度 (Cmax)($\mu\text{g/mL}$) (平均 \pm 標準偏差)	喀痰中濃度 (C) 又は最高喀痰中濃度 (Cmax)($\mu\text{g/mL}$)	濃度比(肺又は喀痰/血中)	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	MIC50($\mu\text{g/mL}$)	MIC90($\mu\text{g/mL}$)	AUC/MIC (MIC)	
norfloxacin ^{5,6)} ノルフロキサシン (パウンダー®)	1回100~200mg	200mg単回 (C) 0.5	—	200mg 単回 (C) 0.77	200mg 1.54 (4h)	—	4 ⁷⁾ 4 ⁹⁾	4 ⁷⁾ 4 ⁹⁾	—	—
ofloxacin ^{9,10)} オフロキサシン (タリビット®)	1日 300~600mg	—	—	200mg (Cmax) 平均 3.08 400mg (Cmax) 平均 5.22	最高喀痰中濃度/ 最高血中濃度 200mg 0.746 400mg 0.707	300mg 21.7	1 ⁷⁾ 1.3 ¹¹⁾ 0.78 ¹²⁾	1 ⁷⁾ 2.4 ¹¹⁾ 0.78 ¹²⁾	10~30 ¹³⁾ (2.0)	21.7 9.04 27.8
levofloxacin ^{14,15)} レボフロキサシン (クラビット®)	1回500mg, 1日1回	—	1日500mg, 3日間 (C) 2.16 \pm 1.30 200mg単回 (Cmax) 3.91 \pm 2.33	—	肺中濃度/血中濃度 500mg 分3 3日間 2.18 \pm 0.81 200mg単 回 2.17	500mg空錠時単 回 50.86	0.39: Non-MDR ¹⁶⁾ 3.13: MDR ¹⁶⁾ 0.78: LVFX-S ¹⁶⁾ 12.5: LVFX-R ¹⁶⁾ 3.13: LVFX-R ¹⁷⁾ 0.5: RMP-S ¹⁸⁾ 8.0: QR-MDR ¹⁸⁾	0.39: Non-MDR ¹⁶⁾ 6.25: MDR ¹⁶⁾ 0.78: LVFX-S ¹⁶⁾ 12.5: LVFX-R ¹⁶⁾ 30 ¹⁹⁾ (0.5) 6.25: RMP-S ¹⁷⁾ 0.5: Drug-S ¹⁸⁾ 16.0: QR-MDR ¹⁸⁾	130.4: Non-MDR 8.14: MDR 65.3: LVFX-S 4.07: LVFX-R 130.4: RMP-S 8.13: RMP-R 101.72: Drug-S 3.18: QR-MDR	
enoxacin ^{20,21)} エノキサシン (フルマーク®)	1日 300~600mg 分2~3回	200mg 単回 (C) 0.75~1 (2~3h) 1~1.25 (3~4h)	—	200mg 単回 (C) 平均 1.2 (2~3h) 平均 1.3 (3~4h)	1.37 (2~3h) 1.16 (3~4h)	—	3 ¹¹⁾	8.3 ¹¹⁾	—	—
tosufloxacin ^{22,23)} トスフロキサシン (オゼックス®)	1日 300~450mg 分2~3回 重症時1日600mg	150mg食後単回 (Cmax) 0.34	—	150mg食後単回 (Cmax) 平均 0.33(2~3h)	0.61	—	—	—	—	—
lomefloxacin ^{24,25)} ロメフロキサシン (ハレオン®)	1回 100~200mg 1日2~3回	200mg単回 (C) 1.33	—	(C)1.55	1.26 (4h)	—	2~16 ²⁷⁾ 2.5: MDR ²⁸⁾ 3.13: RMP-S ²⁸⁾ 12.5: RMP-R ²⁸⁾ 0.5: Drug-S ²⁸⁾ 1.0: QR-MDR ²⁸⁾	—	—	—
ciprofloxacin ^{28,29)} シプロフロキサシン (シプロキサ®)	1回 100~200mg 1日2~3回	200mg単回 (Cmax) 1.21 \pm 0.08	—	200mg (Cmax)単 回 0.26~0.69 (平均 0.475) 200mg (Cmax) 1日3回反復 0.13~0.65 (平均 0.38)	0.57	—	0.25 ²⁷⁾ 0.5 ²⁸⁾ 2.0 ¹¹⁾	0.5 ²⁷⁾ 1.0 ²⁸⁾ 4.3 ¹¹⁾ 0.78: RMP-S ¹⁷⁾ 12.5: RMP-R ¹⁷⁾	—	—
gatifloxacin ^{30,31)} ガチフロキサシン (ガチフロ®)	1回200mg, 1日2回	200mg単回 (Cmax) 1.71	200mg単回 (Cmax) 6.99	—	4.09 (肺実質細胞比)	200mg 14.5	0.1: Non-MDR ¹⁶⁾ 0.39: MDR ¹⁶⁾ 0.1: LVFX-S ¹⁶⁾ 0.78: LVFX-R ¹⁶⁾ 0.125: Drug-S ¹⁸⁾ 1.0: QR-MDR ¹⁸⁾	0.2: Non-MDR ¹⁶⁾ 1.56: MDR ¹⁶⁾ 0.2: LVFX-S ¹⁶⁾ 3.13: LVFX-R ¹⁶⁾ 0.25: Drug-S ¹⁸⁾ 2.0: QR-MDR ¹⁸⁾	AUC/MIC ₉₀ 9値 66.16 ³²⁾ (0.5)	72.5: Non-MDR 9.29: MDR 72.5: LVFX-S 4.63: LVFX-R 58: Drug-S 7.25: QR-MDR
pazufloxacin ^{33,34)} パズフロキサシン (パシル®) (静注)	1日1000mg, 分2回	500mg単回点滴 30min (Cmax) 11.0 \pm 2.4	—	500mg単回点滴 30min (Cmax) 6.24	0.57	—	—	3.13 ³⁸⁾	—	—
prulifloxacin ^{36,37)} プルリフロキサシン (スオード®)	1回264.2mg (活性体200mg相当, 上服300mg) 1日2回	—	—	喀痰(Cmax)単回 (n=8) 0.09~1.84 喀痰(Cmax)反復 (n=7) 0.11~7.49	0.18~1.98	—	—	0.78 ⁴¹⁾	—	—
moxifloxacin ^{38,40)} モキシフロキサシン (アベロックス®)	1回400mg, 1日1回	400mg 単回 (C) 3.22 (3h) 1.14 (12h) 0.51 (24h)	400mg 単回 (C) 56.7 (3h) 54.1 (12h) 35.9 (24h)	—	17.61 (3h) 47.45 (12h) 70.38 (24h)	400mg 51.5	0.25: Drug-S ¹⁸⁾ 2.0: QR-MDR ¹⁸⁾ 0.5 ³²⁾ 0.5 ³²⁾	0.25: Drug-S ¹⁸⁾ 4.0: QR-MDR ¹⁸⁾ 0.5 ³²⁾ 0.5 ³²⁾	10~100 ¹³⁾ (1.0)	206: Drug-S 12.88: QR-MDR
garenoxacin ^{41,42)} ガレノキサシン (ジェニナック®)	1日1回400mg	400mg 単回 (Cmax) 8.86 \pm 2.36	600mg (C) 4~6h 肺実質 15.16 \pm 8.93	400mg (C) 3h 喀痰3.5 \pm 1.17	肺組織との比 2.57 \pm 1.91 喀痰との比 0.53 \pm 0.27	—	2.0 ⁴⁷⁾	4.0 ⁴⁷⁾	—	—
sifalofloxacin ^{44,45)} シタフロキサシン (グレースビット®)	1回50mg, 1日2回	空錠時単回50mg (Cmax) 0.51 \pm 0.14 空錠時単回100mg (Cmax) 1.00 \pm 0.14 食後単回100mg (Cmax) 0.88 \pm 0.31	—	—	—	—	0.1: Non-MDR ¹⁶⁾ 0.39: MDR ¹⁶⁾ 0.1: LVFX-S ¹⁶⁾ 0.78: LVFX-R ¹⁶⁾ 0.1 ¹²⁾	0.1: Non-MDR ¹⁶⁾ 1.56: MDR ¹⁶⁾ 0.1: LVFX-S ¹⁶⁾ 1.56: LVFX-R ¹⁶⁾ 0.2 ¹²⁾	—	—

MIC50: Minimum Inhibitory Concentration 50%, 50%最小発育阻止濃度,
MIC90: Minimum Inhibitory Concentration 90%, 90%最小発育阻止濃度,
AUC: Area Under the Blood Concentration Time Curve, 血中濃度曲線下面積,
Non-MDR: Non-Multi Drug Resistance Tuberculosis, 非多剤耐性結核菌,
MDR: Multi Drug Resistance Tuberculosis, 多剤耐性結核菌,

LVFX-S: Levofloxacin susceptible (MIC LVFLX of \leq 0.78mg/ml),
LVFX-R: Levofloxacin Resistant (MIC LVFLX of \geq 1.56mg/ml),
RMP-S: Rifampicin Susceptible, リファンピシン感受性結核菌,
RMP-R: Rifampicin Resistant, リファンピシン耐性結核菌,
Drug-S: Drug Susceptible, 薬剤感受性結核菌,
QR-MDR: Fluoroquinolone Multi Drug Resistance Tuberculosis, ニューキノロン薬耐性結核菌

Table 2 本邦におけるニューキノロン薬と抗菌薬に対する MIC (つづき)

ニューキノロン薬	MIC-濃度比較法による判定	PK-PDによる判定	判定
norfloxacin ノルフロキサシン (パクシダーール®)	200mg投与で、喀痰中濃度 $0.77(\mu\text{g}/\text{mL}) < 4.0(\mu\text{g}/\text{mL})$ (MIC50)であった。よって、ノルフロキサシンでは効果が得られる菌株は50%未満であり、有益性は認められない。	—	×
ofloxacin オフロキサシン (タリビット®)	200mg投与で、最高喀痰中濃度 $3.08(\mu\text{g}/\text{mL}) > \text{MIC90}$ であった。よって、オフロキサシンでは効果が得られる菌株は90%以上であり、有益性が認められる。オフロキサシンは1日300mg~600mgの投与量であるので、低用量で効果が認められると言える。	文献よりAUC/MICは10~30であり、算出したAUC/MIC90は21.7, 9.04, 27.8であった。よって、9.04以外は文献値の範囲内にあり、10にほぼ近いことからPK-PDでも90%近くの菌株において有効性が認められる可能性がある。	○
levofloxacin レボフロキサシン (クラビット®)	肺中濃度は、1回100mg、1日3回の3日間投与で $2.16 \pm 1.30(\mu\text{g}/\text{mL})$ 、200mg単回投与で $3.91 \pm 2.33(\mu\text{g}/\text{mL})$ いずれも非多剤耐性結核菌、レボフロキサシン感受性結核菌、リファンピシン感受性結核菌、および薬剤感受性結核菌といった耐性のない結核菌に関してはMIC90を超えており、有益であると言える。しかし、多剤耐性結核菌、レボフロキサシン耐性結核菌、リファンピシン耐性菌、あるいはニューキノロン耐性菌といった耐性結核菌においては効果は認められなかった(MIC90)。	文献よりAUC/MICは90であった。算出したAUC/MIC90は耐性のない結核菌に関しては、AUC/MICを上回っていたが、他の耐性結核菌においては下回っていた。よって、感受性結核菌には有益であると言える。	○
enoxacin エノキサシン (フルマーク®)	喀痰中濃度が、200mg単回投与で $1.2(\mu\text{g}/\text{mL})$ であり、MIC50未満である。よって、エノキサシンでは有益性は得られないと言える。	—	×
tosufloxacin トスフロキサシン (オゼックス®)	MIC-濃度比較法で判定が行えなかったトスフロキサシンは、龍原ら ²⁴⁾ によれば、結核に無効である。	—	×
lomefloxacin ロメフロキサシン (パレオン®)	喀痰中濃度が、200mg単回投与で $1.55(\mu\text{g}/\text{mL})$ であり、MIC値の範囲である $2 \sim 16(\mu\text{g}/\text{mL})$ を下回っている ²⁷⁾ 。よって、ロメフロキサシンでは有益性は得られない。	—	×
ciprofloxacin シプロフロキサシン (シプロキサシン®)	最高喀痰中濃度が、200mg単回で平均 $0.475(\mu\text{g}/\text{mL})$ 、200mg分3で平均 $0.38(\mu\text{g}/\text{mL})$ であった。いずれも、MIC90の値を下回っており、MIC50もほとんど下回っているので、有益とは言えない。	文献よりAUC/MIC値は10~200で菌株を抑制できなかった。よって、シプロフロキサシンは有益とは言えない。	×
gatifloxacin ガチフロキサシン (ガチフロ®)	最高肺中濃度は、日本のインタビューフォームが得られなかったため、海外文献より血中と肺実質細胞との比4.09を引用し ³¹⁾ 、それに添付文書から得られた200mg投与時の最高血中濃度 $1.71(\mu\text{g}/\text{mL})$ を乗することで、最高肺中濃度 $6.99(\mu\text{g}/\text{mL})$ とした。これは、非多剤耐性結核菌、多剤耐性結核菌、レボフロキサシン感受性結核菌、レボフロキサシン耐性結核菌、感受性結核菌、およびニューキノロン耐性結核菌のいずれもMIC90も上回っているため、かなり広範囲な結核治療に有効であると考えられる。	文献よりAUC/MIC90は66.18であった。算出したAUC/MIC90は耐性のない結核菌に関しては、薬剤感受性菌以外はAUC/MICを上回っていたが、多剤耐性結核菌、レボフロキサシン耐性菌およびニューキノロン耐性菌においては下回っていた。よって、感受性結核菌には有益性が高いと推察される。	○
pazufloxacin パズフロキサシン (パシル®) (静注)	500mgを30分点滴静注した際、最高喀痰中濃度 $6.24(\mu\text{g}/\text{mL}) > 3.13(\mu\text{g}/\text{mL})$ (MIC90)であるので、有効性はあると考えられる。	—	○
prulifloxacin プリリフロキサシン (スオード®)	264.2mgを単回投与した際、喀痰中濃度 $0.09 \sim 1.84(\mu\text{g}/\text{mL})$ であり、反復投与した際 $0.11 \sim 7.49(\mu\text{g}/\text{mL})$ であった。MIC90は0.78でいずれにおいても喀痰中濃度範囲内にあるので、有効性がある場合とない場合が見受けられる。よって、プリリフロキサシンは通常の用法・用量において、一部の患者に対する有益性が示唆される。	—	○
moxifloxacin モキシフロキサシン (アベロックス®)	400mg投与で最高肺中濃度が $56.7(\mu\text{g}/\text{mL})$ であり、肺移行性がかなり良い。この値は、薬剤感受性結核菌、ニューキノロン耐性結核菌いずれのMIC90も大きく超えている。よって、広範囲な結核治療に使用できると考えられる。	文献よりAUC/MICは10~100($\mu\text{g}/\text{mL}$)であった。算出したAUC/MIC90から、薬剤感受性菌は $206(\mu\text{g}/\text{mL})$ でAUC/MICを上回っていたが、ニューキノロン薬耐性菌は $12.88(\mu\text{g}/\text{mL})$ でAUC/MICの範囲内にあった。よって、モキシフロキサシンは、感受性および耐性結核菌への有益性が示唆される。	○
garenoxacin ガレノキサシン (ジェニナック®)	600mg投与で肺組織中濃度は、 $15.16 \pm 8.93(\mu\text{g}/\text{mL})$ であり、MIC90が $4.0(\mu\text{g}/\text{mL})$ である ⁴³⁾ ので有効性が示唆される。しかし、ガレノキサシンの通常用量は400mgであり、400mg投与した際の喀痰中濃度は、 $3.50 \pm 1.17(\mu\text{g}/\text{mL})$ である。MIC90の $4.0(\mu\text{g}/\text{mL})$ には及ばないが、MIC50の $2.0(\mu\text{g}/\text{mL})$ は超えているので、かなり有効性は高いと考えられる。	—	○
sitafloxacin シタフロキサシン (グレースビット®)	肺および喀痰中濃度が調査できなかったため、血中濃度で比較を行った。50mg投与した際の血中濃度は、 $0.51 \pm 0.14(\mu\text{g}/\text{mL})$ である。非多剤耐性結核菌のMIC90である $0.1(\mu\text{g}/\text{mL})$ は大きく上回っているため、有効であると考えられる。多剤耐性菌に対しては、MIC90は超えていないが、MIC50は超えている程度で効果が期待できる。多剤耐性結核菌やレボフロキサシン耐性結核菌に関しては、MIC50の $0.78(\mu\text{g}/\text{mL})$ も超えていないので使用すべきではないと考えられる。	—	△

MIC50: Minimum Inhibitory Concentration 50%, 50%最小発育阻止濃度。
MIC90: Minimum Inhibitory Concentration 90%, 90%最小発育阻止濃度。
AUC: Area Under the Blood Concentration Time Curve, 血中濃度曲線下面積。
Non-MDR: Non-Multi Drug Resistance Tuberculosis, 非多剤耐性結核菌。
MDR: Multi Drug Resistance Tuberculosis, 多剤耐性結核菌。

LVFX-S: Levofloxacin susceptible (MIC LVFLX of $\leq 0.78\text{mg}/\text{mL}$),
LVFX-R: Levofloxacin Resistant (MIC LVFX of $\leq 1.56\text{mg}/\text{mL}$),
RMP-S: Rifampicin Susceptible, リファンピシン感受性結核菌,
RMP-R: Rifampicin Resistant, リファンピシン耐性結核菌,
Drug-S: Drug Susceptible, 薬剤感受性結核菌,
QR-MDR: Fluoroquinolone Multi Drug Resistance Tuberculosis, ニューキノロン薬耐性結核菌

4. 参考文献および参考図書

- 1) 阿彦 忠之, 小栗 豊子, 佐々木 結花, 重藤 えり子, 鈴木 公典, 徳永 修, 成田 友代, 御手洗 聡, 森 亨, 森下 宗彦, 山岸 文雄, 吉川 公章, 和田 雅子, 結核診療ガイドライン, 日本結核病学会, 株式会社 南江堂, 2009年, pp1-2
- 2) 結核予防会, 結核の統計2010, 結核予防会, 東京, 2010, pp26
- 3) 重藤 えり子, 結核治療におけるフルオロキノロン剤およびその他の保険適応外薬剤使用の現状-アンケート調査より Short Report-THE CURRENT STATUS OF FLUOROQUINOLONES AND OTHER OFF-LABEL DRUG USE FOR TUBERCULOSIS IN JAPAN, 結核, 85, 757-760 (2010)
- 4) <http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/all/series/drug/update/200905/510673.html>
- 5) バクシダール[®]添付文書
- 6) バクシダール[®]インタビューフォーム
- 7) Christin H.Fenlon Michael H.Cynamon, Comparative in vitro activities of Ciprofloxacin and other 4-quinolones against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium intracellulare, Antimicrobial agent and chemotherapy, 29, 386-388 (1986)
- 8) J.Douglus Gay, Donald R, DeYoung, Glenn D, Roberts, In Vitro Activities of Norfloxacin and Ciprofloxacin against Mycobacterium tuberculosis, M. avium complex, M.chelonae, M.fortuitum, and M.kansii, Antimicrobial agent and chemotherapy, 26, 94-96 (1984)
- 9) タリビット[®]添付文書
- 10) タリビット[®]インタビューフォーム
- 11) Eugene A. Gorzynski, Steven I, Gutman, William Allen, Comparative antimycobacterial activities of Difloxacin, Temafloxacin, Enoxacin, Pefloxacin, reference fluoroquinolones, and a new macrolide, Clarithromycin, Antimicrobial agent and chemotherapy, 33, 591-592 (1989)
- 12) H.Saito, H.Tomioka, K.Sato, S.Dekio, In vitro and vivo antimycobacterial activities of a new quinolone, DU-6859a, Antimicrobial agent and chemotherapy, 38, 12, 2877-2882 (1994)
- 13) Radha K. Shandil, Ramesh Jayaram, Parvinder Kaur, Sheshagiri Gaonkar, B.L. Suresh, B.N. Mahesh, R.Jayashree, Vrinda Nandi, Sowmya Bharath, and V.Balasubramanian, Moxifloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, and Ciprofloxacin against Mycobacterium tuberculosis: Evaluation of in vitro and pharmacodynamic indices that best predict in vivo efficacy, Antimicrobial agent and chemotherapy, 51, 576-582 (2007)
- 14) クラビット[®]添付文書
- 15) クラビット[®]インタビューフォーム

- 16) Haruaki Tomioka, Katsumasa Sato, Tatsuya Akaki, Hiroko Kajitani, Shin Kawahara, Mitsunori Sakatani, Comparative in vitro antimicrobial activities of the newly synthesized quinolone HSR-903, Sitafloracin (DU-6859a), Gatifloxacin (AM-1155), and Levofloxacin against Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium Complex, Antimicrobial agent and chemotherapy, 43, 3001-3004 (1999)
- 17) Haruaki Tomioka, Katsumasa Sato, Hiroko Kajitani, Tatsuya Akaki, Shinji Shishido, Comparative antimicrobial activities of the newly synthesized quinolone WQ-3034, Levofloxacin, Sparfloxacin, and Mycobacterium avium Complex, Antimicrobial agent and chemotherapy, 44, 283-286 (2000)
- 18) Areeya Disratthakit and Norio Doi, In vitro activities of DC-159a, a novel fluoroquinolone, against Mycobacterium species, Antimicrobial agent and chemotherapy, 54, 2684-2686 (2010)
- 19) K.A.Angeby, P.Jureen, C.G.Giske, E.Chryssanthou, E.Sturegard, M.Nordvall, A.G.Johansson, J.Werngren, G.Kahlmeter, S.E.Hoffner and T.Schon, Wild-type MIC distributions of four fluoroquinolones active against Mycobacterium tuberculosis in relation to current critical concentration and available pharmacokinetic and pharmacodynamic data, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 65, 946-952 (2010)
- 20) フルマーク[®]添付文書
- 21) フルマーク[®]インタビューフォーム
- 22) オゼックス[®]添付文書
- 23) オゼックス[®]インタビューフォーム
- 24) 龍原 徹, ポケット医薬品集2009年版, 白文舎, 2009, 112
- 25) バレオン[®]添付文書
- 26) バレオン[®]インタビューフォーム
- 27) Kamala T, Herbert D, Venkatesan P, Paramasivan CN, Minimal inhibitory concentrations of lomefloxacin and minocycline against drug-sensitive and drug-resistant isolates of M. tuberculosis compared on L-J and 7H11 media, Int J Lepr Other Mycobact Dis, 65, 375-8 (1997)
- 28) シプロキサ[®]添付文書
- 29) シプロキサ[®]インタビューフォーム
- 30) Baohong Ji, Nacer Lounis, Caroline Maslo, Chantal Truffot-pernot, Pascale Bonnafous, Jacques Grosset, In vitro and In vivo activities of Moxifloxacin and Clinafloxacin against Mycobacterium tuberculosis, Antimicrobial agent and chemotherapy, 42, 2066-2069 (1998)
- 31) <http://www.rxlist.com/tequin-drug.htm>

- 32) Charlcs A.Pcloquin, David Jamil Hadad, Lucilia Percira Dutra Molino, Moiscs Palaci, W.Henry Boom, Reynaido Dietze, and John L.Johnson,Population pharmacokinetics of Levofloxacin, Gatifloxacin, and Moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis, *Antimicrobial agent and chemotherapy*, 52, 852-857 (2008)
- 33) パシル[®]添付文書
- 34) パシル[®]インタビューフォーム
- 35) Tomioka H, Sato K, Sato H, In vitro antimycobacterial activity of a new quinolone, T-3761, *Kekkaku*, 70, 97-101 (1995)
- 36) スオード[®]添付文書
- 37) スオード[®]インタビューフォーム
- 38) Anton van Rensburg, MSc, *Drugs in R&D*, 3, 426-430 (2002)
- 39) アベロックス[®]添付文書
- 40) アベロックス[®]インタビューフォーム
- 41) ジェニナック[®]添付文書
- 42) ジェニナック[®]インタビューフォーム
- 43) Lucio Vera-Cabrera, Joorge Castro-Garza, Adrian Rendon, Jorge Ocampo-Candiani, Oliverio Weish, Sung Hak Choi, Kym Blackwood, Carmen Molina-Torres, In vitro susceptibility of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates to Garenoxacin and DA-7867, *Antimicrobial agent and chemotherapy*, 49, 4351-4353 (2005)
- 44) グレースピット[®]添付文書
- 45) グレースピット[®]インタビューフォーム
- 46) 重藤 えり子, 和田 雅子, 常松 和則, 中西 文雄, 町田 和子, 泉 三郎, 田野 正夫, 露口 一成, 小橋 吉博, 力丸 徹, 抗結核薬の経口投与困難例についての調査, *結核*, 80, 749-750 (2005)