ニューキノロンの使用指針（案）

儀同政一 1)、並里まさ子 2)、熊野公子 3)、後藤正道 4)、野上玲子 5)、尾崎元昭 6)

厚生労働省「新興・再興感染症研究事業」ハンセン病感染の実態把握及びその予防（後遺症の予防を含む）診断・治療法に関する研究、ニューキノロンの使用基準に関する小委員会）

1. 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
2. 国立療養所栗生楽泉園
3. 兵庫県立尼崎病院皮膚科
4. 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻腫瘍学講座人体がん病理学
5. 国立療養所菊池恵楓園皮膚科
6. 国立療養所長島愛生園皮膚科

キーワード：ハンセン病、ニューキノロン、オフロキサシン、治療指針、多剤併用療法

Corresponding author

国立感染症研究所ハンセン病研究センター

〒189-0002 東村山市青葉町 4-2-1 Tel:042-391-8211 Fax: 042-394-9092

E-mail: m-gidoh@nih.go.jp

日本ハンセン病学会は、2000 年に「ハンセン病治療指針」[1]発表し、化学療法をはじめ診断と治療、後遺症の予防と治療についてのガイドラインを、2002 年には、治療指針に基づいて治療を受けた患者の「ハンセン病治癒判定基準」[2]を示した。ハンセン病の治療は、治療指針または WHO/MDT(1997)[3]に基づいて治療されるが、すでに MDT3 薬中 2 薬に対しては多くの耐性報告がある。その対応策としてニューキノロン系薬であるオフロキサシン（OFLX・商品名タリビット）が多用された結果、OFLX 耐性も増加してきている。厚生労働省「新興・再興感染症研究事業ハンセン病感染の実態把握及びその予防(後遺症の予防を含む)・診断・治療法に関する研究」の一環として、治癒判定基準に関する小委員会は OFLX の耐性症例を調査し OFLX 耐性の発生を防止する方法を検討した。その結果を踏まえて、小委員会はここにニューキノロンの使用指針を提示する。

1. OFLX の承認条件[4]（2000 年9月改定・第 3 版インタビューフォームより）

OFLX は、らい菌に対し DNA gyrase を抑制し DNA 複製阻害により殺菌作用を示す。しかし *in vitro* 法及びヌードマウス足蹠法では抗らい菌活性が弱いことから、厚生労働省は OFLX の保険診療の適用にあたって、効能または効果に以下の承認条件を付けた。

1)用法・用量：一日 400-600mg（4~6 錠）を 2-3 回に分割して経口投与する。ハンセン病については、原則として他の抗ハンセン病剤と併用すること。

2)重要な基本的注意：承認条件；ハンセン病の治療にあたっては、本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ること。

2. OFLX 耐性化の原因

OFLX 耐性確認症例の調査から、耐性化の主な原因として、低用量投与と不規則服用が考えられた。低用量投与とは、たとえば 100-300mg/日/毎日、200mg/日/週 2 回投与などの方法である。OFLX の使用には、耐性発生防止のために次項のような点に注意をする必要がある。

3. OFLX または LVFX の治療効果の検討および使用基準

ハンセン病の抗菌化学療法では、他の感染症と比べ治療期間が長くなる。従って患者の理解と協力が得られるように、薬剤投与量を守ることと長期の治療期間の必要性、及び副作用についてよく説明する必要がある。

_ ハンセン病の治療は「**ハンセン病治療指針**」に基づいて行うが、OFLX の使用が必要と判断した場合は、OFLX の単剤投与は行わず他剤との**併用療法**を原則とする。

_ 使用量については低用量投与にならないよう注意する。OFLX は最少量 400mg/日の毎日投与を行うか、OFLX の一方の光学活性体であるレボフロキサシン(LVFX・商品名クラビット)を 200-300mg/日の毎日投与を行う。

_ 治療開始6ヶ月目に第一回の治療効果を判定する。治療開始後 6 ヶ月で臨床症状の改善や菌指数の低下傾向が見られないと判断した場合は、キノロン耐性を疑いキノロン耐性遺伝子検出の検査を依頼する。以降 3_6 ヶ月毎に再検討を加え、使用が 2 年を超えないことが望ましい。菌指数は 1 年で1低下するのを基準として効果を判定する。

OFLX 耐性が認められた場合は、DDS・RFP・B663 を基本にミノサイクリン（MINO・商品名ミノマイシン）またはクラリスロマイシン（CAM・商品名クラリス）など作用機序の相違する薬剤に変更が望ましい。
OFLX 耐性が確認できなかった場合は、抗らい菌活性の強いスパルフロキサシン(SPFX・商品名スパラ・200mg/日/毎日)またはガチフロキサシン(GFLX・商品名ガチフロ、400mg/日/毎日)に変更が望ましい（この2薬剤については「使用上の注意」を参照すること）。

_ ニューキノロン系薬であっても抗らい菌活性が弱いか、ほとんど活性がない薬剤もあるので注意を要する。現在まで抗らい菌活性が確認されているニューキノロン系薬は OFLX,LVFX,SPFX,GFLX である。また抗らい菌活性を持つ薬剤は限られているので新たな薬剤の導入にあたっては慎重を期し、適正使用に留意すること。

文　献

[1] 後藤正道・石田　裕・儀同　政一・長尾　榮治・並里　まさ子・石井　則久・尾崎

元昭：ハンセン病治療指針、日本ハンセン病学会雑誌、69(157-177)2000.

[2] 並里　まさ子・後藤　正道・儀同　政一・細川　篤・杉田　泰之・石井　則久・長尾　榮治・尾崎　元昭：ハンセン病治癒判定基準、71(235-238)2002.

[3] WHO expert committee on leprosy: seventh report, Technical report series 874, WHO Geneva 1998.

[4] 医薬品インタビューフォーム　タリビット錠　オフロキサシン錠　2000 年 9 月改定（第 3

Guideline for the Treatment of Leprosy by New Quinolones

Masaichi Gidoh[1)]*, Masako Namisato[2)], Kimiko Kumano[3)], Masamichi Goto[4)], Reiko Nogami[5)], Motoaki Ozaki[6)]

1. Leprosy Research Center, National Institute of Infectious Disease
2. National Sanatorium, Kuryu-Rakusenen
3. Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital
4. Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
5. National Sanatorium, Kikuchi-Kefuen
6. National Sanatorium, Nagashima-Aiseien

Ofloxacin(OFLX) is often applied today as a substitution drug of MDT for drug resistance to dapsone, rifampicin or clofazimine. However, OFLX resistance is also becoming a great concern. Low and/or irregular administration are considered to be the major causes of OFLX resistance. OFLX should be used as a combined therapy, and minimal daily dose of 400mg of OFLX or 200-300mg of levofloxacin is required. Quinolone resistance should be considered when no improvement of clinical and/or bacterial index is observed after the treatment for 6 months. In such cases, resistance gene detection is necessary.

*Corresponding author:

Leprosy Research Center, National Institute Infectious Diseases

4-2-1, Aoba-cho, Higashimurayama-shi, Tokyo 189-0002,Japan

Tel: 042-391-8211, Fax: 042-394-9092

E-mail: m-gidoh@nih.go.jp