

第52回総会特別講演

Ⅳ. 結核化学療法の時時点での問題点

前 川 暢 夫

京都大学結核胸部疾患研究所

受付 昭和 52 年 9 月 3 日

The 52nd Annual Meeting Special Lecture
 Ⅳ. SEVERAL PROBLEMS RELATING TO THE CHEMOTHERAPY
 FOR TUBERCULOSIS AT PRESENT

Nobuo MAEKAWA*

(Received for publication September 3, 1977)

In this paper, several aspects in the problem of recent status of tuberculosis chemotherapy are discussed in some detail.

There seems to be some difference in the ranking of antituberculous drugs between the IUAT Committee and our group in Japan, especially in the evaluation of pyrazinamide (PZA) and ethambutol. As it might be partly caused by relatively low estimation about the intracellular activity of PZA, further investigations both in laboratory and in clinic are requested.

Intensification of the chemotherapeutic regimen of tuberculosis is realized by the combination of bactericidal drugs with careful consideration for the adverse reactions. The outstanding bactericidal activity of rifampicin *in vitro* was shown by using the silicone-coated slide culture method in the author's laboratory.

As the clinical effect of short-course regimens in tuberculosis chemotherapy is still under investigation, the importance of the observation about the adverse reactions during the treatment, follow-up of cases dropped out from intensive regimens and 5-years' cumulative relapse rate after the cessation of treatment was strongly pointed out from the author's clinical experiences.

As for the new antituberculous drug developed recently in Japan, enviomycin (EVM), a basic peptide antibiotic, the cross-resistance with KM, CPM and VM should be evaluated precisely.

In vitro results of our experiment and clinical trend about the development of acquired resistance to EVM in our group-study were presented.

Ⅰ. はじめに

「結核化学療法の時時点での問題点」という主題は極めて多面的なもので短時間にこれを論じつくすことは不

可能に近い。この場では多くの問題のなかから私の視角でとらえるものを選んで、実験成績や臨床試験の成績を提示し、私の見解を加えることによつてその責を果たしたいと考える。

* From the Chest Disease Research Institute, Kyoto University, 53, Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

表 1 Antituberculous Activities of Drugs

	MIC	MBC
Streptomycin sulf. (SM)	0.625	7.8
p-Aminosalicylic acid (PAS)	0.313	1250.0
Isoniazid (INH)	0.0313	1.56
Kanamycin (KM)	0.625	6.25
Capreomycin (CPM)	1.25	12.5
Cycloserine (CS)	6.25	12.5
Ethionamide (TH)	1.25	6.25
Pyrazinamide (PZA)	500.0	1000.0
Viomycin (VM)	3.13	40.0
Ethambutol (EB)	3.13	7.8
Rifampicin (RFP)	0.05	1.0
Enviomycin (EVM)	1.9	7.8

MIC: Minimum inhibitory concentration.
MBC: Minimum bactericidal concentration.

わが国における結核の現状は、昭和48年に行なわれた第5回結核実態調査の成績¹⁾にも示されているように要医療者数では5年前に比べて半数に近く、約80万人に減少していると推定されているし、有病率を見ると40歳以上の男性に特に高率であることが知られている。

結核による死亡も人口10万に対して10人以下となつていますが、この最も大きな要因が結核化学療法の進歩にあることは言うまでもない。今後更に結核の eradication を目指して進むためには生活環境の改善その他衛生行政面で国への要請も大きいが、現在の状況での結核化学療法に関する問題点について自験成績を中心として報告し若干の考察を加えたい。

II. 抗結核薬の評価

まず、結核化学療法を更に強化するためには、当然のことながら新しい抗結核薬の探求が第1にあげられなければならない。近年に Ethambutol (EB) や Rifampicin (RFP) が登場して、この分野に果たした役割は極めて大きいと言えるが、例えば Isoniazid (INH) や RFP に匹敵するような新しい抗結核薬がもう1剤か2剤見出されるならば、結核治療上の問題はほとんど解決されるのではないかと考えられる意味からも、新しい抗結核薬の開発には更に努力が要請されると考える。

これに関連して抗結核薬の評価が問題となるが、現在わが国で用いられている抗結核薬は最近に国内で開発され、臨床に用いられるようになった Enviomycin (EVM) を含めて、試験管内実験での抗結核性は自験成績によると表1に示すごとくである。MIC は発育阻止力、MBC は殺菌力をそれぞれ $\mu\text{g/ml}$ で示しているが、この数値は接種菌量、培地その他の条件で変動する。しかし概括的にいえば試験管内実験で抗結核性が強く、血中に有効

表 2 Antituberculous Drugs

Japan (JATA)		IUAT	
A	1. INH	Major	INH
	2. RFP		RFP
	3. SM		SM
B	KM	Secondary	PZA
	EB		TH
	CPM		KM
	TH		EB
C	VM	Minor	CS
	CS		VM
	TB1		CPM
	PAS		PAS
	PZA		TB1

な濃度を保ち、生体に毒性の少ないものであれば臨床的に有用性が高いと考えられる。

実際にわが国での抗結核薬の評価に関しては、実験成績や臨床経験殊に対照試験の成績を総合して一定した共通の認識があつて、例えば木野²⁾が示す順位〔表2(左)〕については大方の異存のないところである。ところが1975年秋の第23回国際結核会議³⁾に際して示されたIUATの抗結核薬に関する順位は表2(右)に示すごとくであつて、INHやRFPの評価の高い点は共通しているが、Ethambutol (EB)の評価が低く、Pyrazinamide (PZA)の評価が高い点で私どもの認識とは著しく異なるものであつた。

PZAについてはマウスの実験的結核症において特にINHとの併用時に著明な効果を収めた報告が知られている一方で、臨床的には関節痛や肝障害等の副作用が比較的強いことも認められている。このPZAの試験管内抗結核菌力は強いものではなく、私どもの研究室での実験成績は表3A, Bに示すごとくで培地を変え、培地のpHを変えてもかなり弱いものである。欧米におけるこのようなPZAに対する評価が高い理由としては、特に細胞内の菌に対して強く作用することがあげられていると考えられるが、検討を要する問題の一つであろう。少なくともわが国では最近に余り使用されていない点から、現在での再治療例に対する抗結核剤の一つとして考えられるという意味以外には、特にPZAの有用性を高く買うことは出来難いと思うが、今後は従来とは別な観点から本剤を見直すことが、実際に有用な薬剤を私どもが見逃しているかもしれないという恐れを解決するためにも必要であろうと考えている。

RFPに対する評価が国際的に一致して高いことは先に述べたごとくであるが、Verbist⁴⁾はマウスの実験的結核症におけるRFPの治療効果を連続投与と間欠投与

表 3 A. 抗 結 核 剤 の MIC

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
SM	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
INH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	卅
EB	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅
PZA	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

(H₃Rv 株, 第1管 1mg/ml)

表 3 B. 抗 結 核 剤 の MBC

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
SM	2	4	—	15	20	20	6	8	50	4	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
INH	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	5	—	6	15	13	100	100	卅	卅	卅
EB	15	1	15	—	12	30	30	6	2	15	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
RFP	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	10	卅	卅	卅	卅	卅	卅
PZA	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

(H₃Rv 株, 第1管 1mg/ml)

表 4 結 核 菌 発 育 阻 止 効 果

(実験 I)

試験管番号 第1管濃度 薬剤名 mcg/ml			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
連 続	RFP	100																				
	SM	1000																				
	INH	1000																				
24時間 週 2 回	RFP	100																				
	SM	1000																				
	INH	1000																				
24時間 週 1 回	RFP	100																				
	SM	1000																				
	INH	1000																				

(実験 II)

試験管番号 第1管濃度 薬剤名 mcg/ml			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
連 続	RFP	100																				
3時間週 2 回	RFP	100																				
1時間週 2 回	RFP	100																				
1時間週 1 回	RFP	100																				

薬剤濃度：第2管から第19管まで倍数希釈法による(第20管 薬剤非含有培地)。

結核菌発育の程度 ■■■ (卅) ■■■ (十) □ 肉眼的発育なし

との対比で検討した結果、1週間に投与する薬剤量を揃えて置くと、INH は分割して投与する方がよいけれども RFP は全量をまとめて1回に投与する方が優れた効果を収めることを報告している。

すでに発表しているように私どもの研究室では Sili-

cone-coated Slide Culture (SSC) 法を考案し、種々の研究に利用してきたが、この方法の利点の一つに非常に容易に培地置換培養を行ないうる点があげられる。

RFP の抗結核性を検討している過程で、私どもはこの SSC 法を利用して結核菌の RFP との接触時間を短

表 5 殺 菌 効 果

(実験Ⅰ)

薬剤 作用方法	薬剤 名	第1管濃度 mcg/ml	試験管 番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
連 続	RFP	100												13									
	SM	1000	100	20																			
	INH	1000				1	10	10	10	30	20	25	50	25		20							
24時間 週 2 回	RFP	100							17														
	SM	1000																					
	INH	1000				25																	
24時間 週 1 回	RFP	100		1	6	17	35	10															
	SM	1000																					
	INH	1000																					

(実験Ⅱ)

薬剤 作用方法	薬剤 名	第1管濃度 mcg/ml	試験管 番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
連 続	RFP	100												13									
3時間週 2 回	RFP	100	1	6	50																		
1時間週 2 回	RFP	100		2	8	30																	
1時間週 1 回	RFP	100	30	50																			

薬剤濃度：第2管から第19管まで倍数希釈法による(第20管薬剤非含有)。

結核菌発育の程度 (■) (■) (■) (□) 肉眼的発育なし
数字(コロニー数)

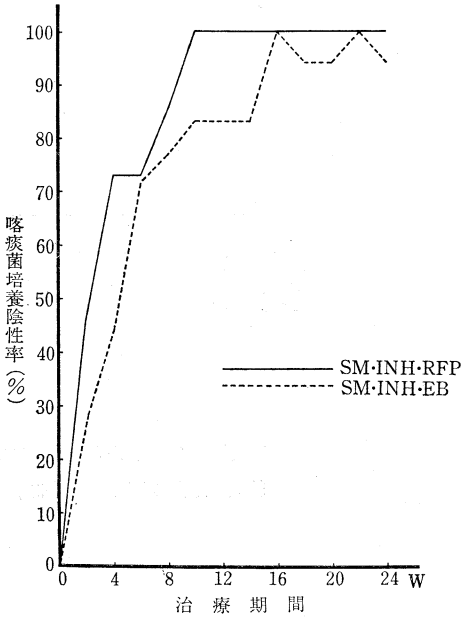
くする実験を行なつたところ、表 4, 5 に示すごとく RFP は INH や SM に比較して極めて短時間で抗菌力を発揮し、特に殺菌力の面で優れていることを認めた⁵⁾。

単純にこの二つの実験成績を受け止めると、RFP という薬剤は臨床的に間欠投与に適したものであると考えられるが、臨床の実際では RFP は比較的大量の間欠投与すると発熱や血小板減少等の副作用を来して却つて不都合であることが知られている。したがって現在では体重 kg 当り 8~10mg 位の RFP を連続投与する方法がとられているが、私は比較的低用量の RFP の間欠投与でも十分な臨床効果を取る可能性があるのではないかと考えている。

III. 結核治療術式の強化

日本結核病学会の治療委員会から出されたコメント⁶⁾にもみられるごとく、結核の初回化学療法の術式に EB や RFP 等の優れた性能をもつ薬剤を導入することによって治療効果を高めうることは、例えば背景因子をよく揃えた U.S. Public Health Service⁷⁾ の対照試験の成績にも明らかに示されていて、SM・INH・EB の3剤併用に比べてINH・RFP・EBの併用やあるいはINH・RFPの2剤併用でも特に高度進展例に対して早期、かつ高率に菌陰性化を来することが知られている。

図 1 菌 陰 性 化 率



私どもも少数例ではあるが近畿地区において共同研究者とともに、初回治療の強化に関する対照試験⁸⁾を行な

表 6 咯痰中結核菌検査成績

併用術式 治療期間(W)	排菌状況(+)	SM・INH・RFP		SM・INH・EB	
		塗抹	培養	塗抹	培養
0		17	26	12	18
2		4	14	6	13
4		4	7	4	10
6		2	7	1	5
8		3	4	1	4
10		0	0	1	3
12		3	0	3	3
14		2	0	1	3
16		3	0	2	0
18		0	0	2	1
20		1	0	0	1
22		2	0	1	0
24		1	0	1	1

(治療成功例

26

13)

つて、SM・INH・EB と SM・INH・RFP の3剤併用の効果を比較した結果、RFP を含む術式での菌陰性化がEB を含む群に比べて早い時期からみられることと、RFP 群の経過中に塗抹陽性で培養陰性を示すことが多くみられる点が注目された(図1、表6)。

この塗抹陽性で培養陰性であるという場合は従来からも化学療法の経過中に少ない頻度ではあるが認められてはいたが、最近に RFP が登場してからその頻度が高くなつたような印象が得られている。これは RFP のもつ強い殺菌力と、短時間の作用でも効果を発揮する特性とに深いかわりがあるものと私は考えている。

治療術式の強化にあたつて最も困難な課題の一つは、必然的に増加する副作用の克服である。副作用が少ないとされている INH でも肝障害が最近強く注意されていて、個々の薬剤の投与量を増す場合でも、組み合わせる薬剤の種類を多くする場合でも、副作用に慎重な配慮を要する。私どもの行なつた共同研究の成績でも、初回治療に強化術式を用いた場合の副作用は表7にみられる

表 7 初回治療例における副作用
(SM, INH, EB, RFP)

	例数	全副作用例		アレルギー性副作用例	
		実数	%	実数	%
1カ月	98	28	28.6	11	11.2
2カ月	69	8	11.6	4	5.8
3カ月	60	1	1.7	1	1.7
4カ月	51	2	3.9	1	2.0
5カ月	46	2	4.3	1	2.2
6カ月	37	2	5.4	0	—

(京大共同研究班)

ごとく、治療開始後1カ月ないし2カ月に高率に現れ、しかもアレルギー性と思われる副作用がかなり大きな割合を占めている⁹⁾。この原因には RFP や EB の関与も考えられるが、近年に硫酸ストレプトマイシンのみが用いられるようになったことの影響が大きいと考えられる。これは聴力障害を少なくするためであるが、アレルギー性の副作用が多いことと、高齢の病者にとつては平衡感覚の障害が日常の起居に大きな苦痛をもたらす点とに注意しなければならない。

IV. 短期化学療法

治療術式の強化を背景として結核化学療法期間の短縮、ひいては全体としての治療期間の短縮化が成立することは当然の帰結と考えられるが、世界中のこの方面に関心の深い研究者たちの注目がこの点に集められている。

IUAT が示した短期化療の術式³⁾をみると、RFP や EB を加えて殊に最初の2カ月間を強化していることと、PZA や Ethionamide (ETH) が加えられている点とが注目される。

実際に Hong Kong で行なわれた短期化学療法の報告¹⁰⁾をみると、SM・INH・PZA の組み合わせが基本となつていて、この連続投与と間欠投与の比較や、RFP を加えた術式との比較を行なっている。効果の判定にはなお時間を要すると思われるが、治療開始後6カ月間の副作用を調べた成績をみると、表8に示すごとくいずれの術式でもかなり高率に副作用の発生がみられ、治療の初期に特に多いことがわかつて、私どもの経験とよく似た傾向を示している。この際、やはり PZA を選択することの意味をよく考える必要がある。

いずれにしてもできるだけ早期に患者を発見し、適切な患者管理の下に初期に強力な化学療法を集中して短期間に治療目的を達成し、治療を終了しようとするもので、わが国でも近い時期に種々な規模と計画で試みられてい

表 8 Incidence of Adverse Reactions in First 6 Months

Regimen	No.	%	Month of onset					
			1	2	3	4	5	6
S.H.Z.	50	29	15	10	6	12	3	4
S3H3Z3	46	25	16	10	7	6	6	1
S2H2Z2	39	21	20	7	3	2	3	4
S.H.Z.	46	32	14	10	7	8	4	3
S.H.P.	31	23	16	5	2	4	2	2
S.H.Z.	15	39	7	3	3	0	1	1
S.H.Z.R.	11	27	4	6	0	0	1	0

Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/BMRC
Tubercle, 57: 81~95 (1976)

表 9 Relapses in Successive Years and Cumulative Relapse Rate
(INH, SM, PAS, Tb1)

Year of follow up	No. of patients	Relapses during year	Relapses rate	Cumulative relapse rate
1	543	9	1.81	1.81
2	443	6	1.44	3.22
3	387	10	2.82	5.95
4	312	11	3.79	9.52
5	257	5	2.30	11.60

Pamra, S.P. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 113: 67, 1976.

る臨床試験の成果が発表されることが期待される。

本来、結核化学療法の性能は単に治療期間中の菌陰性化率や胸部X線所見の改善率ばかりではなく、その後長期にわたって再発・悪化を来さないことに目標を置いて評価されるべきであつて、治療終了後5年間の累積悪化率が良い指標となるのは当然であるが、その成績は病巣の性質、進展度、化療術式の性能、化療期間および個体の抵抗性等種々の要因によつて大きく左右されることが知られている²⁾。

最近に Pamra らが SM, INH, PAS および Tb1 のうち2剤以上の組み合わせで治療した症例群について行なつた報告¹¹⁾によると、5年間の累積悪化率は11.6%とかなり高いのであるが、最初の2年間は非常に低いことが示されている。この成績は今後種々の背景因子を有する症例群に対して強化したと考えられる術式で治療を行なう際の参考になると思われるし、短期化学療法の成績を評価する際にも注意すべき点を含んでいると言えよう(表9)。

V. 新しい抗結核薬について

最近に国内で開発された新しい抗結核薬である Enviomycin (EVM), 製品名 Tuberactin について報告したい。このものは Streptomyces の産生する塩基性ペプチドで, Viomycin (VM) や Capreomycin (CPM) と近縁の構造を有している。すでによく知られているように、アミノ配糖体およびペプチド抗生物質の類は相互に一方方向性の交叉耐性を示すことが多いが、私どもは EVM を臨床の実際においてどのように使うべきかという問題を解くためにも、一連の近縁物質との交叉耐性について検討を試みた¹²⁾。

使用した菌株は私どもの研究室で増量継代法で作製した各薬剤に対する高度耐性菌であつて、得られた成績をまとめると、1) SM は CPM との間にのみ一方方向性の交叉耐性が認められ、CPM 耐性になると SM は効かない。2) KM は VM および CPM との間に交叉耐性を有する。3) VM 耐性になると他の薬剤はほとんど感受性を示さない。4) CPM 耐性になると KM は無効で

表 10 EVM 使用症例の耐性の経過

	例 数	%
SM 耐性上昇例	3/28	10.7
KM 耐性上昇例	2/28	7.1
CPM 耐性上昇例	7/29	24.1
VM 耐性上昇例	12/30	40.0
EVM 耐性上昇例	7/17	41.2

(京大共同研究班)

あるが、VM と EVM はわずかに感受性を残す。5) EVM 耐性になると VM が比較的に感受性を示している他はほとんど効かないということになる。果たして臨床の間ではどうであろうか。今後の検討にまつところが多いが、私どもの少数例ではあるが臨床試験の成績から EVM を用いた治療の経過中に、SM, KM, CPM, VM および EVM の耐性の変動を見た結果の概略を示すと、表10のごとくで SM 耐性上昇例は10.7%、KM 耐性上昇例は7.1%であるのに対して CPM 耐性上昇例は24.1%と高く、VM 耐性の上昇例は40.0%と更に高く、EVM 耐性の上昇例41.2%とはほぼ同程度であつた。この成績だけから断言はできないが、上に述べた試験管内実験の成績とある程度符合するように思われ、この薬剤の使い方に関する情報として役立つものと考えている。

従来のアミノ配糖体およびペプチド抗生物質に EVM が新しく加わつたことによつて、結核化学療法術式の上で果たしてチャンスが一つ増えたといえるかどうかは今後慎重に検討したい。特に、KM, CPM, VM および EVM の間の交叉耐性を十分明らかにする必要があるが、私どもの実験成績でも各薬剤に対する高度耐性菌と低度耐性菌とは異なつた態度を示すこともあつて早急に結論を導くことは困難であろう。

VI. 結 語

抗結核薬の性能に関する評価が日本と欧米とは異なっている点について PZA を例として述べたが、更に検討していきたい。

化学療法術式の強化と、それを背景として成立すると考えられる短期間療法については、各薬剤の抗結核性殊に殺菌力を指標として選択し、併せて副作用に対する配慮が重要である。強化術式から脱落する症例への対策が結核治療期間の短縮にとつて大切な条件であり、治療後5年間の累積悪化率を判断の基礎に置きたい。

新しく国産の抗結核薬として登場した EVM については、KM, CPM および VM 等との交叉耐性を中心に検討したい。

この講演の機会を与えて下さった会長 五味二郎先生と座長の労をとつて下さった砂原茂一先生に深く感謝致します。

また資料について協力を頂いた共同研究者の諸兄に謝意を表します。

文 献

- 1) 結核実態調査Ⅷ, 厚生省, 1975.
- 2) 木野智慧光: 最近における結核化学療法のかえ方, 進め方, 結核予防会, 1974.
- 3) 砂原茂一: 日本胸部臨床, 35: 75, 1976.
- 4) Verbist, L.: Experimentelle Grundlagen der intermittierenden Behandlung. Pneumologie, Suppl. 1970, p. 31~37, Springer.
- 5) 裏辻康秀: 京大胸部研紀要, 10: 1, 1977.
- 6) 日本結核病学会治療専門委員会: 結核化学療法に関する見解, 結核予防会, 1974.
- 7) Newman, R. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 109: 216, 1974.
- 8) 前川暢夫・久世文幸他: 結核, 52: 299, 1977.
- 9) 前川暢夫他: 臨床と研究, 52: 1766, 1975.
- 10) Hong Kong Tuberculosis Treatment Services/BMRC: Tubercle, 57: 81, 1976.
- 11) Pamra, S. P. et al.: Amer. Rev. Resp. Dis., 113: 67, 1976.
- 12) 前川暢夫・池田宣昭他: 結核, 52: 211, 1977.