

第 58 回 総 会 シ ン ポ ジ ウ ム

結核化学療法強化をめぐる

座 長 伊 藤 文 雄

国立療養所刀根山病院

中 西 通 泰

京都大学結核胸部疾患研究所

受付 昭和 58 年 7 月 11 日

The 58th Annual Meeting Symposium

PROPOSALS AND DISCUSSIONS CONCERNING THE INTENSIFICATION
OF CHEMOTHERAPY FOR TUBERCULOSIS

Moderator: Fumio ITO* and Michiyasu NAKANISHI**

(Received for publication July 11, 1983)

In this symposium an active discussion was held concerning the intensification of chemotherapy for tuberculosis.

Dr. Ooizumi reviewed available antituberculous drugs from the view point of mode of action and antituberculous activity for the convenience of clinicians. He observed ultramicroscopic changes in tubercle bacilli exposed to antituberculous drugs, applied tracer experiment and made in vitro experiment further to investigate the regrowth rate of tubercle bacilli in culture media containing various combinations of drugs.

Dr. Hara has been developing a short-course chemotherapy with RFP, EB and INH, and tried to intensify this regimen by adding SM for the purpose of accelerating negative conversion of tubercle bacilli and shortening the duration of chemotherapy.

The role of PZA played in short-course chemotherapy for tuberculosis has been appreciated by many investigators abroad. Among them, Dr. Fox has been a leader, and the number of related reports has been increasing. In Japan, however, PZA has been evaluated rather low due to its significant side effect and low antituberculous activity. Dr. Ikeda investigated in vitro activity of PZA under various culture conditions, and discussed the activity of PZA against dormant tubercle bacilli concealed in noncavitary caseous lesions.

Dr. Yamazaki reviewed causative factors found in failure cases of intensified primary chemotherapy, and concluded that the most important countermeasure was patient's self control though the accurate analysis of the problem was utterly difficult.

It is no doubt that the chest x-ray is indispensable for the initial diagnosis of tuberculosis in the similar manner as bacteriology of sputum. Dr. Kameda stated that chest x-rays were not very useful in deciding the end point of chemotherapy, and that the existence of cavity at the end point of chemotherapy, in particular thickness of cavity wall, had not necessarily close connection with frequency of relapse.

The details of in vitro and in vivo antituberculous activity of 27753R.P., a new semi-

* National Sanatorium Toneyama Hospital, 5-1-1, Toneyama, Toyonaka-shi, Osaka 560 Japan.

** Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

synthesized antituberculous drug developed by Rhône-Poulenc Research Center from Grise-limycin, was presented by Dr. Toyohara. It was suggested that the drug would be useful in the treatment of tuberculosis provided that the side effect is tolerable.

はじめに

座長 伊藤 文雄
中西 通泰

最近の進歩した化学療法をもってしても、初回治療で100%菌陰性化に成功し、治癒せしめることは困難である。失敗例の原因として不規則な治療、副作用による不十分な治療、発見の遅れ、治療の遅れからの重症化、免疫不全、合併症、特に老年者におけるそれなどが考えられてきた。

強化化学療法による短期治療の好成績が、数多く報告されているが、この成績は既に限界に達しているのであろうか、あるいはすべての症例の治療が筋書きどおりに運んでいるのであろうか。

このシンポジウムでは、ここ当分の間新しい結核薬が出現していない状況をふまえて、現時点での結核化学療法の強化をめぐる、各方面からの論議が行なわれた。

大泉氏は現在の抗結核剤を作用機序、抗菌作用の上から整理し、その優劣を論じ、臨床応用の参考とした。その方法として、電顕的観察によって結核菌の超微形態上の変化をとらえ、またトレーサー実験を行ない、あるいは種々の条件下で薬を作用させた時の菌の再増殖の有無などを観察した。

原氏はRFP・EB・INHの3剤組み合わせの化学療

法を進めてきたが、今回は早期の菌陰性化と治療の短期化を目指して、更にSMを加えた方式の成績を報告した。¹

Foxらをはじめとする強化短期化学療法では、PZAの効果は高く評価されているが、我国ではその評価は低かった。池田氏は、*in vitro*実験で培養条件を種々に設定してPZAの性能、特にdormantな菌に対する効果を検討した。

山崎氏は、初回強化化学療法における失敗例を検討し、失敗の要因分析は困難ではあるが、対策としては患者の自己管理が重要であることを述べた。

亀田氏は、胸部X線写真は結核菌検査とともに重要であるが、治療時期の決定には大きな参考にはならないとした。また、RFP・INHを含む現在の強化治療では、治療終了時の空洞残存の有無は、特にその壁の厚さは再発とは必ずしも以前のように明らかな関係は無いとした。

豊原氏は、フランスのロンプーラン社が開発したGriselimycineの半合成誘導体27753RPの抗結核作用を述べ、これが結核治療に有用なることを示唆した。

1. 試験管内抗菌作用からみた併用療法の強化

東北大抗酸研内科 大泉 耕太郎

EB, RFPが開発され、これらを加えた強化療法が施行されたことにより、治療期間の大幅な短縮が可能となり、短期化学療法(short course)が指向された。現在、短期治療の予後観察成績が漸く集積しつつあり、その妥当性が明らかにされようとしている。

このような短期治療を可能にし、且つ初回治療失敗例を殆んど皆無にしえたのは、EB, RFPとりわけRFPの優れた抗結核菌作用に負うところが大きい。

現在10種を超える抗結核剤が臨床的に使用されている。これらの各種抗結核剤を作用機序、および抗菌作用の上から整理し優劣を比較することにより、臨床応用の際の参考に資したい。

抗結核剤は化学合成剤か抗生物質かに二分される。

INH, PAS, EB, TH, PZAは低分子の化学合成剤であり、これらは結核菌のみ特異的に作用し、一般細菌には抗菌作用を示さない。

これに対し、RFP, CSおよびSM, KMなどのアミノ糖類などの抗生物質は結核菌のみならず一般細菌に対する抗菌作用をも有する。

化学合成剤のなかで、優れた抗結核菌作用を有するのはINHであり、EBがこれに次ぐ。INHの作用機序は現在までのところ正確には判っていない。しかし、INHは旺盛な分裂増殖を営んでいる菌にのみ作用し、且つINH作用菌はINH添加後1~2回の分裂を経た

のち、resting cellの状態に陥るのはよく知られた事実である。

INHを作用させた結核菌では核領域における核質の欠損、即ちフィラメント構造(DNA線維)の減少がみられ、同時に細胞質内、あるいは核に接した部分に小胞様構造(vesicle)が出現する。更に変化が進んだものでは核領域の空胞化と小胞様構造の空胞化がみられる。これらの変化とは対照的に細胞質粒子や菌体表層構造には明らかな超微形態上の変化は認められない。

このような所見はINHの結核菌DNA合成障害を示唆するものと考えられる。

一方、EBもINHと同様に分裂増殖している菌にのみ作用し、発育阻止効果が発現するまでに1~2回の細胞分裂をみる。

EBと構造上の類似性を有する生理活性物質ポリアミン類(ジアミノブタン、スペルミン、スペルミジンなど)がEBの抗結核菌作用と拮抗する事実が知られている。ポリアミン類は多彩な生理作用を有し、特に菌の蛋白・核酸合成に際し重要な役割を演ずる。EBが、このポリアミン類の生理作用と拮抗し、結果的に蛋白、あるいは核酸合成障害をもたらすとの推測が成り立つ。EBを作用させたときの結核菌における微細構造の変化はINHを作用させたときの変化に類似する。即ち、核質の欠損(DNA線維のフィラメント構造の減少)がみられ、核内に多数の小胞様構造(vesicles)が出現してくる。更に変化が進んだものでは、これらの小胞様構造は空胞化しvacuoleとなる。しかし、INHの場合と同様に、核領域に著明な変化を認める菌においても細胞質内粒子および表層構造には特に変化を認めない。

PASは構造上パラアミノ安息香酸(PABA)に類似し、且つPABAはPASの抗結核菌作用と拮抗する。この事実から、PASは葉酸合成経路の中間体であるジヒドロプロテロン酸とPABAとからジヒドロプロテロン酸が生成される段階を阻害し、葉酸合成障害、ひいては核酸合成障害をもたらすものと考えられている。

以上の化学合成剤に対し、抗結核菌作用を有する抗生物質にはSM、KMなどのアミノ糖抗生物質やRFP、CSなどがある。

SMの作用機序に関しては大腸菌を用いた実験から、蛋白合成阻害であることが明らかにされており、結核菌の場合も同様であろうと推定される。

KMの結核菌に対する作用機序に関する我々の実験成績から、SMと同様、蛋白合成阻害であることが確認された。即ち、結核菌から調製したりボゾーム画分を用いた試験管内ポリペプチド合成系においてKMは著明にポリペプチド生成を阻害することが確認された。また、 ^{14}C および ^3H 標識ウラシルを用いて、それぞれ結核菌生菌内のribosomal RNAおよびm-RNAをラベルしたのち、菌を破碎、蔗糖密度勾配遠心法により

ribosomal classとm-RNAの分布を観察した。その結果、KMを作用させた菌では70-S monosomeの蓄積がみられ、dimer, trimer, tetramerなどのpolysomeの消失とpolysome領域でのm-RNAの消失が認められた。以上の実験成績から、KMの結核菌に対する作用機序はポリペプチドの生成阻害とこれに引き続くポリソームの崩壊およびm-RNAの離脱であるとの結論を得た。

KMを作用させたときの特徴的な超微形態上の変化は、さきの生化学的実験から得られた結論を裏づけるものであった。即ち、細胞質の変性・崩壊像が主所見であり、個々のribosomeの構造は失われ、細胞質内には大小様々の凝集塊がみられ、その結果細胞質は疎になっている。INH、EBの場合とは対照的に核質の変化は軽微で単に二次的変化として核の集中化(concentration)を認めるのみであり、その基本構造は良く保持されており、また表層構造にも変化を認めない。

RFPの作用機序がDNA依存性RNAポリメラーゼ阻害であることは、大腸菌を用いた実験結果から既に明らかにされている。

我々は結核菌から部分精製したDNA依存性RNAポリメラーゼに対するRFPの阻害効果を観察したところ、本酵素に対し、RFPは低濃度で強い阻害効果を示した。また、この酵素反応は、RFPを反応開始前に添加した場合にのみ阻害され、反応が開始されたのちに添加した場合にはRFPによる阻害効果は認められなかった。即ち、RFPはRNAポリメラーゼ反応の開始を阻害することが知られた。

RFPを作用させた結核菌の微細構造上の変化は以下のものであった。即ち、細胞質は疎になり、明るくみえ、一見したところアミノ糖抗生物質を作用させたときの変化に類似する。しかし、RFP作用の場合にはアミノ糖を作用させたときのような細胞質の凝集像はなく、個々のribosomeの基本構造は残存している。更に変化が進んだものでは、細胞質の空胞化がみられるに至る。このようなRFPによる結核菌の超微形態上の変化は生化学実験結果から知られたRNA合成阻害とこれに引き続く二次的な蛋白合成阻害を示すと考えられる。

以上述べてきたような化学合成剤および抗生物質のそれぞれ異なった作用機序に立脚した抗結核剤の試験管内抗菌力は以下のごとくである。即ち、結核菌に対する最小発育阻止濃度はINH 0.025~0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$, RFP 0.05~0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, SM 0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, KM 1~5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, EB 1~5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, PAS 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ というのが多くの報告の一致した成績である。ただし、PASは最小発育阻止濃度1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という比較的low値を示すものの、血清蛋白と結合するため生体内では抗菌力は著しく減弱するとされている。

化学療法の最終目的が宿主生体内の結核菌の根絶にあるとすれば、抗結核剤の評価にあたっては、最小発

育阻止濃度よりも最小殺菌濃度の方がより重要な指標といえる。しかし、一般細菌に比べ、発育が極めて遅い結核菌の場合、最小殺菌濃度の正確な測定は技術的に困難である。

そこで結核菌を一定時間抗結核剤と接触させたのち新鮮培地に移し、更に翌日一定時間接触させる操作を連続5日間反覆し、①その後の増殖の有無、②増殖開始までのlag time、③その後の増殖速度を観察した。

供試菌はH37Rv TMC 102（京大、久世文幸博士より分与）であり、この菌株に対するDubos液体培地中での最小発育阻止濃度はRFP 0.025, INH 0.075~0.1, PAS 0.1, SM 0.25~0.5, EB 0.75~1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

この菌株に種々の濃度のINH, SM, PAS, EB, RFPを個別に、あるいはINH, SM, PASまたはINH, EB, RFPの組み合わせで、1日4時間作用させたのち洗滌、新鮮培地中で20時間培養する操作を5日間反覆の後、新鮮培地中での培養を続けた。

SM 0.5, EB 0.5, PAS 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で単独、間歇処理した菌を新鮮培地に移植したときには移植後直ちに増殖を開始し、その増殖速度は非処理の対照と同程度であった。即ち、SM, EB, PASでの単独間歇処理5日間反覆により受ける結核菌の障害は軽微であった。

これに対し、INH 0.1, RFP 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 単独あるいはさきに述べた濃度でのSM, PAS, INHまたはINH, EB, RFPの三者併用で間歇処理した場合には新鮮培地に移植後も、増殖開始までに2週間のlag timeが認められた。即ち、INH, SM, PASおよびINH, EB, RFPの三者併用のときはもとより、INHあるいはRFP単独処理の場合にも、菌は強い障害を受け、増殖開始までに約2週を要することが知られた。

また、INHおよびRFPの濃度を0.5 $\mu\text{g/ml}$ にあげて同様の実験を行なった場合には、SM, PAS, INHの三者併用間歇処理では新鮮培地に移植後2週までは再

増殖開始がみられず、3週後僅かに増殖をみるのみであった。INH, EB, RFPの組み合わせの場合の増殖抑制は更に高度であり、3週後にも増殖はみられなかった。

次に比較的大量のH37Rv (5.5×10^4 CFU/ml)をDubos液体培地中で各種抗結核剤存在下で培養を続けたときの菌数の減少(570nmにおける吸光度の減少)を経時的に観察した。

SM, PAS, INHおよびINH, EB, RFPの組み合わせの優劣を種々の濃度で比較検討した。

SM, PAS, INHの濃度をすべて0.5 $\mu\text{g/ml}$ とし、INH, EB, RFPのときにはINH 0.5, EB 2.5, RFP 0.01 $\mu\text{g/ml}$ で比較した場合、SM, PAS, INHの併用では吸光度の減少は4週後にもみられないのに対し、INH, EB, RFP併用では明らかな吸光度の減少を認めた。

前記の2種の組み合わせによる併用で、同程度の吸光度の減少がみられるのはSM, PAS, INHそれぞれ1 $\mu\text{g/ml}$, INH, EB, RFPがそれぞれ0.1, 0.005, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の場合であった。

同様の実験系で、SM, PAS, INH三者では、各0.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度の組み合わせでは菌の増殖を抑制しえず、0.5 $\mu\text{g/ml}$ ずつの濃度で漸く制菌的となり、1 $\mu\text{g/ml}$ ずつの濃度ではじめて吸光度の減少(生菌数の減少)がみられるに至る。これに対し、INH, EB, RFPの三者併用では、INH 0.1, EB 0.5, RFP 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の組み合わせで既に明らかな吸光度の減少を認め、更に濃度をあげてもそれ以上の生菌数の減少はみられない。

以上述べた各種抗結核剤の単独および併用時の試験管内抗菌力を比較検討した実験成績から、治療期間の大幅な短縮、即ち短期化学療法を可能にしたのは、INHに加えてEBおよびRFP、ことにRFPのごとき強力な抗結核剤の開発とその臨床応用に負うところが大きいことを再確認した。

2. 初回治療における薬剤の組み合わせと治療期間

長崎大学医学部第2内科 原 耕 平

はじめに

肺結核の短期強化療法については、1972年のFoxらによる東アフリカにおける成績¹⁾以来、内外の諸施設において検討され、従来の長期化学療法に比べ、菌陰性化率、X線改善率とも優れていることが認められている。我々も1976年3月以降、これら短期強化療法についての組み合わせを開始し、抗結核剤が服用しやすく、且つ容易に外来治療に切り換えることができる

RFP・EB・INHの3剤併用で9ヵ月治療を行なう方法を検討した。その成績によると結核菌の培養陰性化率は、4ヵ月目に100%に達し、9ヵ月の治療終了時点で胸部X線所見にて基本病変の中等度以上の改善をみたものは81.7%、空洞の中等度以上の改善をみたものは79.0%の成績であった²⁾。

今回、早期の菌陰性化と治療の短期化を目指して、これらRFP・EB・INHに、更に初期にのみSMを使用する4剤併用療法を試みた。まずその成績について

述べ、次いで我々が以前に行なったSM・PAS・INH, SM・EB・INH³⁾ およびRFP・EB・INHの3剤併用療法のそれと比較したので、その成績について報告する。

I. 対象ならびに方法

1979年9月より1983年3月までに、長崎大学医学部第2内科、長崎市立病院成人病センター、国立療養所長崎病院、五島中央病院、佐世保市立総合病院、大村市民病院、国立嬉野病院および国立療養所東佐賀病院の8施設に入院した初回肺結核146例を対象とした。なお、糖尿病、じん肺、腎障害などの合併例や極めて重症の肺結核は除外した。

投与方法は、RFP 450mg 毎日、INH 0.4g 毎日、EB 1.0g 毎日の組み合わせを9ヵ月行なったが、SMは最初の1ヵ月を0.75g 毎日、その後1.0g を週2回として2ヵ月間行なって3ヵ月で中止した。

1983年3月の時点で、対象となった患者は146例であったが、脱落例が27例あり、解析対象症例は119例となった。その背景因子は、41歳以上の年齢層が57.1%を占め、性差では男性が72.3%と約3/4を占めた。

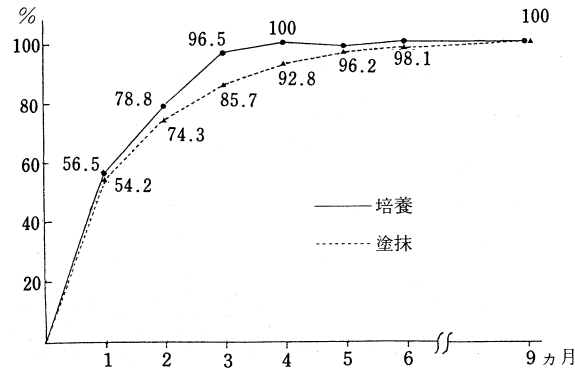


図1 治療開始後9ヵ月までの菌陰性化率 (SM₃, RFP, EB, INH)

基本病変では、1例を除いて118例が何らかの乾酪性の因子を有し、浸潤乾酪型が81.5% (97例)であった。空洞を有するものは72.2% (80例)で、その98.8% (79例)は非硬化性空洞であった。排菌状況は、塗抹陽性が58.8% (70例)、培養陽性が74.1% (85例)であった。

II. 成績

1) 菌陰性化率

治療開始後9ヵ月までの菌陰性化率は、図1に示したように塗抹は3ヵ月後85.7%、6ヵ月目に98.1%となり、培養は1ヵ月後56.5%、3ヵ月後96.5%で、4ヵ月以降は殆んど100%を維持した。空洞の有無による菌陰性化率は培養成績でみた場合、当然のことながら空洞なしの群において1ヵ月後73.9%、3ヵ月以降は100%と優れていた。

2) 胸部X線の経過

胸部X線改善度の経過は、図2に示したように、基本病変の中等度以上の改善を示したものは、3ヵ月で46.2%、6ヵ月で80.0%、9ヵ月で89.3%で、空洞の中等度以上の改善を示したものは、3ヵ月目35.8%、6ヵ月目55.7%、9ヵ月目には72.4%を占めた。

9ヵ月治療終了後に経過を観察しえた症例が43例あり、そのうち35例は4ヵ月以上経過を観察しており、悪化をみたものは1例のみであった。この悪化例は54歳の女性で、治療開始前の病型はBC₂Kb₂, Kb₁, Kb₁と多くの空洞を有し、3ヵ月目に軽度の改善がみられたものの、6ヵ月目に胸膜炎を併発し、以後17ヵ月目までこの胸膜炎の改善がみられなかったX線学的悪化例であった。

3) 副作用

副作用については、治療成績の解析対象症例119例と脱落例27例の計143例について検討を加えた。表1に示したように、発疹、発熱などのアレルギー症状が

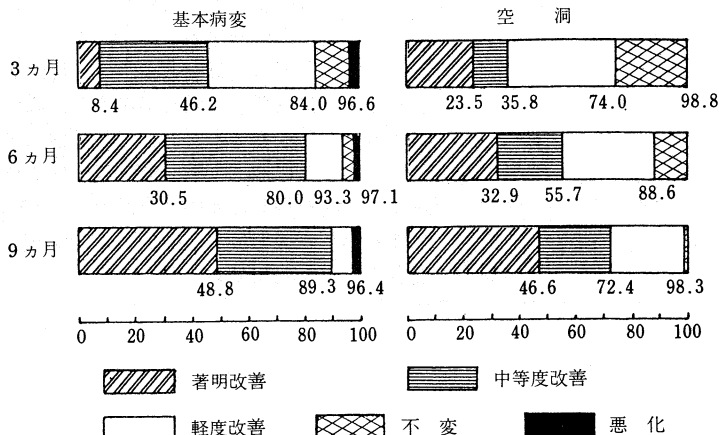


図2 胸部X線の経過 (SM₃, RFP, EB, INH)

表1 副作用

対象患者		146	
	主徴候による発現例数	うち中止例	発現件数
徴候			
発疹	11	7	11
発熱	3	3	3
視力低下	2	2	3
耳鳴	1	1	1
聴力障害	5	2	5
フラフラ感	5	5	6
シビレ	2	0	4
検査値異常			
GOT, GPT異常	5	5	6
白血球減少	1	1	1
好酸球増多			1
薬剤変更	1	1	1
	36(24.7%)	27(18.5%)	42

14例、視力低下が2例に認められ、SMに起因すると思われる耳鳴、聴力障害、フラフラ感などが11例(7.7%)と高頻度であった。

臨床検査値の異常は、その殆んどがGOT、GPTの上昇で、白血球減少は1例にみられた。全体の副作用発現率は、24.7%(146例中36例)と高率で、18.5%(27例)はこのregimenによる投薬を中止していた。

Ⅲ. 他の抗結核剤組み合わせによる治療との比較

長崎大学第2内科で過去に行なった初回治療におけるSM・INH・PASの古典的治療を行なった64例、SM・INH・EB治療を行なった66例³⁾、RFP・EB・INH 9ヵ月治療群の93例²⁾と、今回の初期にのみSMを加えたSM・RFP・EB・INH 4剤併用治療群119例の4群の成績を、治療後3ヵ月と6ヵ月の時点で比較した。

各治療群の背景因子を比較してみると、年齢的には最近行なった組み合わせのもの程老年層が多くなっていたのに対し、男女差はいずれの組み合わせでもほぼ同じ比率で、男が約3/4を占めていた。各組み合わせの病型については、基本病変では、RFP・EB・INHの治療群において浸潤乾酪型が多く、空洞保有率では今回のSM₃・RFP・EB・INH群が67.2%と低率であった。各治療群における治療開始前の排菌状況では、塗抹の陽性率にはかなりの差がみられたが、培養陽性患者の占める比率は殆んど70%前後と、ほぼ同一の条件を占めていた。

1) 菌陰性化率

各治療群における培養陰性化率は、図3に示したように、RFPを含まない群では劣っていたが、RFPを含む群では、いずれも4ヵ月目に全例陰性化がみられ、

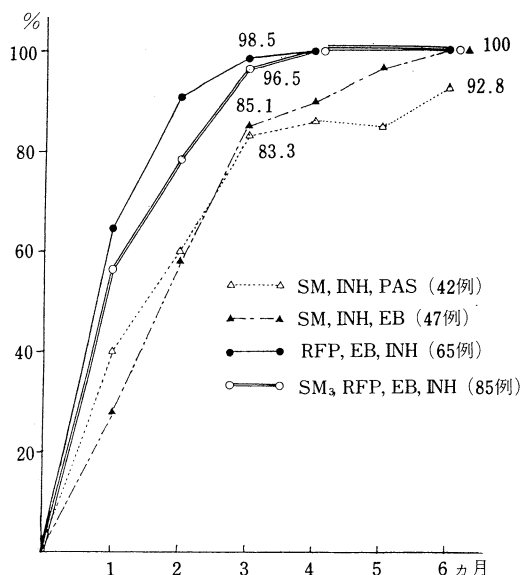


図3 各治療群の培養陰性化率

明らかに強化療法群で早期の菌陰性化がみられた。

しかし、RFP・EB・INH群とこれに初期にのみSMを加えた4剤併用群の比較では、SMを加えた治療群で、老年層が多く、浸潤乾酪型の病変を有する例が少なかったという背景因子の差が考慮されるべきではあるが、治療の目的とした早期の菌陰性化は、今回の成績では得られなかった。

2) 胸部X線の経過

X線改善度について、3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月の時点で比較した。3ヵ月の時点では、強化療法群での改善率が高い傾向にあったが、6ヵ月目では、各治療間に有意の差を認めなかった。今回のSMを加えた治療群は、これを加えないRFP・EB・INH群と比較し、基本病変ではやや改善率が優れていたものの、空洞の改善率では劣っていた。

3) 副作用

RFP・EB・INH群とこれにSMを初期にのみ加えた治療群を比較してみると、副作用の発現率では殆んど差がみられず、いずれも24%強であった。しかし、脱落例は、RFP・EB・INH群で13.1%であったが、SMを加えた4剤治療群では、SMによる耳鳴、聴力障害、めまいなどの副作用の発現が多く、脱落例が18.5%と高頻度であった。

Ⅳ. 総括および考察

私達が現在までに行なってきた抗結核剤の各種の組み合わせによる初回治療成績を比較してみると、RFPを含む強化療法は、菌陰性化の面でもX線改善の面でも優れていることは明らかであった。

しかし、早期の菌陰性化を目的とした今回のSMを初期にのみ加えた組み合わせによる治療成績では、期待に反し、菌の陰性化は早められず、菌陰性化100%の時期はRFP・EB・INH治療群のそれと同じ4ヵ月目であった。また、初期の3ヵ月間ではあるが、SMを加えることによって投薬を中止せざるをえなくなるような副作用がかなり多くみられたことは、肺結核患者の老齢化に伴い聴力ないしは腎機能の低下したものが今後多くなることを考えると、初回治療にSMを使用することは問題も多いと思われた。

私達は、RFP・SM・INHの組み合わせによる初回治療を検討していないが、羽曳野病院における成績⁴⁾や国療化研の成績⁵⁾では100%の菌陰性化は5ヵ月目の時点でみられているので、SMをEBに変えてもよいのではないかと考えている。現在の段階では、患者に服用しやすく、しかも容易に外来治療に切り換えることができ、副作用もさ程多くないことから、RFP・EB・INHによる初回治療の組み合わせは、極めて有用なものと考えている。

3. PZAの評価

国療南京都病院 池田宣昭

結核化学療法の本質は生体内結核菌の根絶である。このいわゆる *eradicated chemotherapy* が叫ばれて久しいが、RFPの出現までは遙かに遠い目標でもあった。当然のこととして細菌学的見地からみて、試験管内実験的には発育阻止力(MIC)を、動物実験的には生残菌数を、また臨床的には菌陰性化率をもって化学療法の強弱を判定するのが常であった。しかし、最近特にRFP出現後は、試験管内実験的には殺菌力(MSC)を、動物実験並びに臨床的には菌再陽性率で化学療法の強弱を比較しうる時代となった。また、更にすすんで臨床短期化学療法の検討が数多く見られるようになった。

一般に結核菌は発育が盛んな時程、薬の作用をうけやすいことは大方の認めるところである。逆に生体の免疫機構を含めて、何らかの原因で菌の発育が遅くなり、または止った場合、薬剤の影響はうけにくくなる。即ち、いったん薬剤を作用させる時は殺菌効果を狙うべきであり単に発育阻止効果を狙うべきではない。いったん発育速度が落ち、いわゆる *dormant* の状態になればその殺菌または減菌はやっかいなものとなる。また逆に、この *dormant* の菌をいかにして殺すかが今日の結核化学療法に残された大きな問題の1つでもある。

さて、PZAはこの結核化学療法にいかなる役割を演ずるであろうか。結核化学療法剤中に占めるPZAの評価は、諸外国では非常に高いようであるが、我国に

文 献

- 1) East African/British Medical Research Councils: Controlled clinical trial of short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis, *Lancet*, 1: 7760, 1972.
- 2) 小田敏郎: 肺結核の短期化学療法(第1報), 未治療肺結核患者に対するRFP・INH・EB9ヵ月治療の成績, *結核*, 55: 331, 1980.
- 3) 牧山弘孝: 肺結核初回治療におけるSM・EB・INH併用療法の評価(第1報), 臨床例におけるSM・EB・INHとSM・PAS・INH治療の比較, *結核*, 44: 181, 1969.
- 4) 山本和男他: 肺結核の短期化学療法に関する研究(第1報), *結核*, 52: 39, 1977.
- 5) 国立療養所化学療法研究会(会長: 国立療養所東京病院 砂原茂一): 肺結核の短期化学療法の評価(第1報), 菌陰性化後6ヵ月治療の試み 一 国療化研第19次・20次A研究一, *結核*, 54: 51, 1979.

においては、その副作用の多い点も関係して、臨床多用されなかった抗結核剤の1つであることに異論はないであろう。

1954年McCune等がINHとの併用で減菌効果が優れているとの動物実験成績を報告したにもかかわらず、我国でその後もPZAが臨床あまり使用されなかったのはいかなる理由からであろうか。INH, KM, EB, RFPと他に優秀な薬剤の出現も見出すわけにはいかないが、一方、*in vitro*でpH6.5の場合MICが100 γ /ml単位であること、したがって臨床投与量では殺菌効果などとも考えられなかったのも1つの理由ではなからうか。また、動物実験的に検討された多くの報告からも、マウスの体重kg当たり1g単位で投薬された場合を除きあまり良い成績はみられなかった。

ところがFox等をはじめとする短期化学療法の臨床実験成績はPZAを含む化学療法が菌再陽転率という点で極めて優れていることを示した。その副作用率の低いことはともかくとして、果してそのような効果を*in vitro*で期待できるかどうか再検討したので報告する。

試験管内実験的に薬剤の性能を比較検討する場合、A) 薬剤作用時間(長短)、B) 薬剤作用方法(連続・間歇等)、C) 薬剤作用環境(発育に不適当な条件等)が問題であり、更に判定時期として、D) 発育阻止効果、E) 殺菌効果などがある。今回は主としてB)、

C), D), E) の相互関係から PZA の性能を他剤と比較しながら考えてみたい。

今回の実験には 10% 血清加キルヒナー液体培地を用い、PZA を含む培地は、表 1 に示すように、通常のキルヒナー培地の組成を変更することにより pH 5.5 とした。この方法によると、菌発育の有無にかかわらず、実験中 pH は 5.5 を持続した。菌株は H37Rv 株である。実験はシリコンスライド培養法 (SSC 法) により行なった。判定は肉眼的に行ない、成績の記載は菌集落がスライド表面の 3/4 以上を占める場合(卍)、同様に 1/4 ~ 3/4 の場合(卐)、1/4 以下の場合(+)とした。尚、(+) の内で菌集落数が 100 以下の場合、特にその数を記入した。

単独作用：

薬剤作用温度が 37°C の場合、表 2 に示すように、4 週間連続作用時の MIC は 15.6 γ /ml であり、MSC は 62.5 γ /ml であった。(菌発育が卍以上を殺菌力なしとした場合)。週 2 回 24 時間作用時は同様に 125 γ /ml、 $\geq 1,000 \gamma$ /ml、週 1 回 24 時間作用時は同様に $\geq 1,000 \gamma$ /ml、 $\geq 1,000 \gamma$ /ml であった。尚 MSC の判定は、菌付着スライドを薬剤含有培地から取り出し、生理的食塩水で 3 回宛洗滌し、薬剤を含まない培地に移し、更に

4 週間培養後に行なったものである。

連続作用時の MIC と MSC との差は 4 倍であり、INH 2 倍、RFP 2 倍、EB 2 倍に次いで少ないものであった。表 3 に主な抗結核薬の MIC と MSC を示したが、臨床上、多剤併用によるより強い殺菌効果を期待する場合、その MSC がより低いことが望まれるのは当然としても、それに次いで、発育は阻止するが殺菌はしない薬剤濃度の幅は狭い程よいと考えられる。この意味では今回の成績は外国の PZA 評価に近いかもしれない。

間歇作用時の場合は MIC、MSC とともに高値であり、比較してもあまり意味はないと考えられる。

以上の成績から、PZA の間歇作用時は問題にならないとしても、連続作用時は臨床投与量でも、文献に見られるように phagosome 内 pH 5.0 前後と仮定すれば、そこに存在する結核菌にある程度の効果を期待しうるかもしれない。また、マウスの体重 kg 当たり 1 g 単位で投薬された場合は充分殺菌効果を期待できることになる。

しかし、薬剤作用温度を 4°C、25°C とした場合は RFP および INH (25°C に限る) を除く他の抗結核剤と同様全く殺菌効果を示さなかった。したがって PZA の効果もやはり結核菌の代謝が行なわれていることが前提のようである。

併用：

37°C、25°C および 4°C での INH、EB および RFP それぞれとの併用効果を検討したが、MIC、MSC とともに併用効果を認めなかった。(成績の詳細は紙数の都合で省略)。しかし、pH 6.5 で同様の実験を行なった際に認めた EB-PZA、INH-PZA 間の一定濃度における殺菌効果の拮抗作用現象は認めなかった。

表 1

キルヒナー培地 (pH 6.5)	変法キルヒナー培地 (pH 5.5)
硫酸マグネシウム 0.6 g	硫酸マグネシウム 0.6 g
アスパラギン 5 g	アスパラギン 5 g
グリセリン 20 ml	グリセリン 20 ml
クエン酸ソーダ 2.5 g	クエン酸ソーダ 12.5 g
第二リン酸カリ 4 g	クエン酸 3.1 g
第二リン酸カリ 3 g	蒸留水 1,000ml
蒸留水 1,000ml	

表 2 PZA 間歇作用時の抗菌力 (PZA 作用時 pH 5.5 / PZA 作用後 pH 6.5)

発育阻止力 (4 週判定)

(SSC 法)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
週 1 日	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
週 2 日	—	—	—	—	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
連 続	—	—	—	—	—	—	—	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

殺菌力 (4 週判定)

試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
週 1 日	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
週 2 日	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
連 続	—	—	2	14	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

37°C, H37Rv, 10% 血清加キルヒナー培地, 薬剤濃度：第 1 管 1,000 γ /ml 以後倍数希釈

表3 主要抗結核薬のMICとMSC(連続作用時)

薬 剤	試験管番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K	
INH (MIC)																						
INH (MSC)																						
RFP (MIC)																						
RFP (MSC)																						
SM (MIC)																						
SM (MSC)																						
KM (MIC)																						
KM (MSC)																						
EB (MIC)																						
EB (MSC)																						
TH (MIC)																						
TH (MSC)																						
PAS (MIC)																						
PAS (MSC)																						
*PZA (MIC)																						
*PZA (MSC)																						

*pH 5.5 菌発育が(+)以上は抗菌力なしとする。 薬剤濃度：第1管1,000 γ/ml 以後倍数希釈。
 ■：菌発育を示す。

ガス曝露下作用：

発育に不適当な条件の一つであるCO₂分圧の高い環境のもとではPZAはいかに作用するであろうか。普通、培地上の空気をCO₂で置換すると4週間では菌の発育を認めない。したがって、その環境では菌の発育はあっても極めて遅いものと思われる。

協同研究者の山鳥は、表4に示すように、PZA 1 γ/ml , 10 γ/ml , 100 γ/ml および1,000 γ/ml の4濃度について検討した。いずれも完全な殺菌効果は示さなかったが生菌量の減少を認めた。この場合のキルヒナー培地は通常の組成によるものを使用し、ガス流入前のpHは6.5である。ガス流入後3時間でpHは5.5まで低下し、それ以後薬剤作用終了まで変化を認めなかった。この成績はpHが下がれば菌の発育が一定の速度まで落ちてもPZAがその効果を発揮する可能性を示している。pH 5.5の場合でも、4℃あるいは25℃で作用させた場合は全く殺菌効果を示さなかった成績と比較して興味深いものがある。尚、表5に見られるように、対照として行なわれたN₂ガス流入下の作用では、培地pHの変化を認めず、また全く殺菌効果も認めなかった。

以上、僅かな成績ではあるが、PZAの性能を評価すれば次のごとくであろう。

1)pH 5.5の場合、投与量さえ充分なれば、RFP, INH およびEBに次いで殺菌的に働く薬剤である。この点において動物実験成績と矛盾はなかった。

2)pH 7.4と推定される体液中では、臨床投与量にお

ける殺菌効果は期待しがたい。

3)pH 5.5の場合、ある程度発育速度の落ちた菌にも一定の効果を期待できる。

4)pH 5.5以下でも間歇作用では効果は期待しがたい。

5)pH 5.5ではINH, EBおよびRFPそれぞれとの併用効果を認めなかった。逆にpH 6.5の場合、EBおよびINHと一定濃度で殺菌効果に限り拮抗作用を認めた。

6) 4℃, 25℃では殺菌効果を認めなかった。

*in vitro*の成績からの臨床的な推測は慎重に行なわれるべきであるが、その成績を参考として考える場合、PZAを使用する価値があるとすればいかなる場合であろうか。

第1に結核菌がpH 5.5以下の環境にあること…即ち、人体内ではおそらく細胞内にある場合に限りPZAは有効であろう。

第2に、安定した結核病巣で、いわゆる *persister* の状態になった菌にはおそらく無効であろう。少なくとも今回の実験成績は滅菌の薬剤というより殺菌の薬剤であることを示しているからである。

第3に、間歇的投与では充分な効果を発揮しないであろう。

したがって、もしPZAを使用する場合は、病巣の活動の盛んな発病初期に毎日投与方法で、しかも可能な限り大量使用することが望まれる。

しかし、私はRFP, INH, EB等の強力な化学療法剤を有する今日、直ちに短期強化化学療法の全てに

表4 CO₂ガス流入下のPZA抗菌力

薬剤濃度 (γ/ml)	殺菌効果 (菌発育程度)	
1	+	SSC法 薬剤作用温度37°C 薬剤作用期間4W 10%血清加キルヒナー培地 4週間判定 培地pH ガス流入前6.5 ガス流入3時間後5.5
	80	
	+	
10	40	
	+	
	+	
100	38	
	35	
	68	
1,000	30	
	15	
	55	
K	+	
	+	
	+	

表5 N₂ガス流入下のPZA抗菌力

薬剤濃度 (γ/ml)	殺菌効果 (菌発育程度)	
1	+	SSC法 薬剤作用温度37°C 薬剤作用期間4W 10%血清加キルヒナー培地 4週間判定 培地pH ガス流入前6.5 ガス流入後6.5
	+	
	+	
10	+	
	+	
	+	
100	+	
	+	
	+	
1,000	+	
	+	
	+	
K	+	
	+	
	+	

PZAを加えることが最善の策であるかどうかについて

は、更に検討を要する問題であろうと考える。

4. RFP不成功例の検討と対策

国療刀根山病院 山 崎 正 保

「目的」RFP使用例で、再排菌後排菌が続く症例、それが微量排菌、ときどきの排菌例であっても陰性化例に入れがたい症例をも含めて、いわゆる持続排菌、永続排菌例をRFP不成功例（以下クロニクスと呼ぶ）として取り扱い、このクロニクスが現在の治療法から、どれほどの率に生れるか、またその要因は何か、その対策は…ということを臨床的な立場から明らかにしようとした。

対象と取りきめ

1) 刀根山病院の症例：初回治療例で、初診時の培養陽性、2ヵ年以上にわたって経過を追いえた症例であること。副作用のため途中で休薬、中止した症例、あるいは最初の6ヵ月の間でINH、RFPを他剤に変更した症例は除く。また、非定型抗酸菌略出例も除外。再排菌とは(-)性化が6ヵ月以上持続、その後1回でも培養(+)以上に認めた場合をいい、初回失敗例とは初回の治療6ヵ月を終了するも(-)性化に至らなかった症例をいう。薬剤耐性はINH 1 γ 、SM 20 γ 、RFP 50 γ 以上のものを耐性とした。

2) 国療化研の症例：37ヵ施設から、初回治療、再治療ともに昭和52年以降にRFPをはじめて使用した症

例で、RFP治療によるも再排菌、あるいは(-)性化失敗の症例を集め、1)の条件のもとに対象を選んだ。

成 績

1. クロニクスの頻度（刀根山病院の症例）

a) 強力3者(R)群と普通3者SHP、SHE(非R)群との比較(S.49~S.51年)。両者の背景因子、病型、年齢、排菌量等は殆んど等しい症例で、R群185例、非R群311例から、再排菌、初回失敗例はR群では5例と4例、非R群では15例と11例をそれぞれ認めた。いずれも非R群の成績は不利であるが、以後の治療において非R群では殆んど大部分の症例にRFPが使用されていることから、結局のところ遠隔成績において、クロニクスの症例はR群で2例(1.01%)、非R群で4例(1.28%)となって、遠隔成績からみたクロニクス例は1%強ということである。

b) したがって、初回強力療法例を1,050例としてここから生れるクロニクス例の頻度を再調査してみた。再排菌、初回失敗例は34例と16例にそれぞれ認められたが、以後の治療によって、いわゆるクロニクスとなった症例は再排菌例から6例、初回失敗例から5例の計11例で、1,050例に対して1.05%であった。私ども

の症例は合併症、初回耐性の有無にかかわらず対象の条件に該当した症例をすべて集計した結果がこの通りで、今日の強力治療においても、この1%は避けえない失敗率であろうと考える。また、先述のように副作用等のために休業中止した症例を除いているので、これらの症例からも生れるであろうクロニクス例を加えたとしても、せいぜい2%であろうと考える。

2. クロニクスの原因の調査 (国療化研の症例)

前述のクロニクス11例ではクロニクス要因の調査も困難であるので、国療化研37施設の協力を得て検討した。a) 初回治療例：再排菌，初回失敗例を合わせて95例で，再排菌例53例と初回失敗例42例である。その後の治療によっても，(-)性に至らなかったクロニクス例は再排菌例から17例，初回失敗例から33例の計50例で，一方幸いに(-)性化した症例は残りの45例。この両者の背景因子は全く変わりなく，クロニクス例では耐性出現，特に多剤耐性の出現が早く，且つその頻度も高いようである。注意をひくことは再排菌時の菌は感受性であると一般にいわれているが，本調査では10例に近く，多剤の耐性獲得がみられ，その一部は(-)性化に成功している例もあるが，多くはクロニクスになっているという事実である。(表1)

b) 再治療例：99例その内訳は RFP 使用するも(-)化に失敗の症例 (67例)，再排菌した症例 (32例) で，再排菌，失敗例ともに，更に治療の経過を追ってクロニクスとなった症例は再排菌群から14例，失敗群から59例の計73例，(-)性化したものは26例にすぎなかった。しかし，これらのクロニクス例と(-)性化例との間における背景因子には大きい差は見当たらなかった。しかし，注目すべき点は RFP 使用までの既往の化療期間を2カ年以内群と3カ年以上群に分けてみると，この両者群の間にも全く差を認めなかったことである。即ち，既往化療期間の長短とクロニクスの発生とは必

ずしも平行しないということである。また，X線像の病型の軽重にも，クロニクスとの間には平行関係は認めえなかった。さて，特に再治療例の場合は初回治療例よりも以上に，薬物耐性，多剤耐性の獲得ということが最も強い相関があるようにみられる(表2)。したがって，既往の化療期間，病型よりも耐性の獲得しやすい条件がクロニクスの要因になるということが出来る。そこでこれらのクロニクス例で，多剤耐性をもつ症例と *compromized host* との関係は合併症の点から検討してみたが，特に相関する因子を探索することはできなかった。したがって，次にクロニクスに至った症例ではどのような合併症が多いかを初回，再治療について調査した。(95例と99例)。合併症，特に喘息，じん肺，糖尿病，肝炎，あるいは咯血などが(-)性化阻害を招く因子ではあるが，取りたててクロニクス症例が多いという程でもない。(表3)。しかし，これらに過勞，不摂生，生活の乱れ等の因子が加わった場合にはクロニクスとなる危険も大きいと考えざるをえない。以上の成績からクロニクスの要因の分析，あるいは解明は非常に困難で，確たる実証をあげるまでには至らなかった。しかし，今回の調査から一つの反省すべき点を指摘することができた。即ち，再排菌時，あるいは失敗例の経過中の菌が感性，あるいは1剤耐性でありながらクロニクスに至った症例が，初回，再治療例を合わせて25例に認められたが，このうち9例が微量排菌かときどき排菌例であって，その要因は全く不明であったが，化学療法を安易にINH, INH・EB, あるいは耐性剤をも合わせて長期に使用していることがしばしば認められたということである。また，種々化療剤を変えながらも(-)性化に成功しない例の中にはステロイド(皮疹のため)，酒客，化療剤の副作用，あるいは糖尿病等の合併，不摂生等々があげられるが，ここでも最も大きい問題は前述のように長

表1 初回強化治療例 (95)

(-)成功例 (45)		失敗例 (50)	
初診時耐性	(-)成功前の耐性	初診時耐性	経過中の耐性
感 34	感 24	感 27	感 6
S 2	S 3	S 9	S 3
H 2	H 1	H 6	R 5
	R 2		H 2
HE 1	HE 1	SH 4	SH 2
SH 2	SH 2	SR 2	SR 6
SR 3	HR 1		HR 11
HER 1	HER 1	SER 1	SER 1
	SHR 5	不検 1	HER 1
	SHER 3		SHE 2
	不検 1		SHR 3
			SHER 4
			不検 4

表 2 再 治 療 例 99

(-) 成功例 26		失 敗 例 73	
B	C	B	C
I	II	I	II
+ ~ #	卅 ~ 卍	+ ~ #	卅 ~ 卍
11	< 2 年 >	31	
4	< 3 年 >	8	
11	> 3 年 <	34	
26	計	73	

RFP開始時耐性	(-) 成功前耐性	RFP開始時耐性	経過中耐性
感 7	感 4	感 21	感 2
S 1		S 11	S 1
H 5		H 17	H 5
ER 1	SH 2	R 2	R 2
HE 1	HE 1	E 1	E 1
SH 2	HR 2	SH 8	SH 6
SR 2	HER 1	SR 1	SR 5
HR 1	SHE 1	SE 1	HR 10
不検 6	SHR 1	HE 1	ER 2
	SER 1	SHR 1	HE 2
	SHER 1	SER 1	SHR 11
	不検 7	HER 1	SER 4
		SHE 1	HER 6
		SHER 2	SHE 1
		不検 4	SHER 11
			不検 4

表 3 合併症と経過中のアクセシント

合併症アクセシント		ぜんそく	じん肺	糖尿病	肝炎	皮疹	胸成切除術	胃潰瘍 OP	膿胸	咯血	酒生活乱客	過労	かぜ様症	不明	微量排菌
初回治療	(-) 成功例 45	2	3	6 (3)	2	1	0	2	0	4	4	2	7	12	
	失敗例 50	2	2	8 (5)	2	1	0	2	0	7	3	0	6	12	5
再治療	(-) 成功例 26	1	1	3 (1)	1	1	1	2	1	3	2	(1)	3	7	
	失敗例 73	4	4	7 (3)	4	0	7	1	1	1	8	2	8	20	6
(-)	成功例 71	3	4	9 (4)	3	2	1	4	1	7	6	2	10	19	
(+)	失敗例 123	6	6	15 (8)	6	1	7	3	1	8	11	2	14	32	11

期に化療さえしておけばという治療の安易さ、油断がクロニクスへの一因となっているのではないかと強く反省させられる症例に遭遇したということである。

結 語

以上のように最近での初回強力治療においても、1%強のクロニクス例をみることは避けえない実情であろうかと考える。そこでこの対策であるが、多剤耐性獲得の条件因子と病態とのかかわりをどのように分析するかは今後の課題として、現実の対策としては早く(-)性化をもたらすためにも、薬剤耐性の出現を防止するためにも、初回治療を徹底して強力治療を行ない、(-)

性化が危ぶまれる場合には4者併用、あるいは耐性が判明した場合には複数の感性剤を、また副作用のため中止した場合はできるだけ早く慎重に再投与を試みる等のように、全くありきたりのことが最も必要な対策であると考えられる。また、無暗に長期にわたるINHの投与は患者自身に単に薬への依存心を高めるだけにすぎないし、再排菌、再発の防止につながらない事実を強く反省すべきことであるとともに、むしろ患者に自己管理を教えこむことが、現在の強力治療法後の問題であり、これがまた治療の原点であると同時に現在の治療の対策でもであろうかと考える。

5. 胸部X線検査の位置づけ

大阪府立羽曳野病院 亀 田 和 彦

RFP, INHを主軸にした殺菌的、滅菌的処方でもって細菌学的治癒を目標に進めていく現在の結核治療において、胸部X線検査による診断をどう位置づけるかは非常に難しい。しかし、重要な問題と思われる。X線検査は肺結核の診療を進めていく場合、いろいろな時点でそれぞれの意味があると思われる。

1) 治療開始時

治療開始時、つまり患者発見時は病気の進展度、即ちその患者の結核症としての病期病相を形態学的に眺めうる唯一の診断法としての意義がある。発見当初のX線像を学会分類、学研分類を利用して判定することは、疫学的位置づけや、これから行なおうとする治療効果の予測ひいては患者の予後の推測に役立つものであろう。

2) 治療開始後

治療開始後のX線検査は、治療により病巣が期待される病理組織学的治癒過程を辿っているか否かを知るうえで有用である。少なくとも新しい初回治療例においては治療開始後3ヵ月以上も全くX線所見が微動だにもしないので排菌のみが停止してくる例とか、あるいは逆に病影の改善が期待通り順調に進んでいるにもかかわらず排菌の全く停止をみない例は極めて稀であらう。

ただ、治療開始1~3ヵ月のあいだに、排菌は陰性化する傾向にありながらX線上の陰影が増悪、出現することが10%内外の症例にみられるが、これは治療当初の病巣の広がり広範な、空洞をもつ排菌の多い症例に高い頻度に見られるようである¹⁾ いわゆる初期悪化といわれる現象で、このようなことが起こっても耐性がない限り処方の変更もなく改善されるので結果的には患者の予後には無関係であるが、強力処方と菌と生体の反応という立場から究明するに値する興味ある現象である。

3) 治療終了時

問題は治療終了時のX線所見であって、我々結核医は古くから結核の診断にあたり、X線上に空洞が存在することはあらゆる点から重大なこととされ、治療の目標は空洞をなくすことであるとされてきたといえよう。しかし、化学療法出現以来、排菌は陰性化しても空洞が残存することが多くなり、第41回の本学会総会において菌陰性空洞についてのシンポジウムが行なわれ、数多くの菌陰性空洞症例の予後の検討がなされた²⁾。その結果、菌陰性空洞の予後は良好とはいえず、菌陰性空洞成立後5年余りの追跡で累積約35%の悪化がみられ、なかでも空洞壁が全周一様に2mm以下に菲薄化した以外の壁の厚い空洞は病理組織学的治癒にはほど遠い状態であって悪化する頻度が高いこと、また化学療法も3年以上実施しないと危険であることが示された。また一方、昭和44年結核病理研究班によって全国集計された切除空洞の結核菌培養成績でも喀痰中結核菌陰性が6ヵ月以上持続しても20%前後に菌が陽性にえられること、この場合も壁が2mm以下にならない限り遺残空洞は危険であることが示された³⁾。当時は一次抗結核薬が主体の時代ではあったが、かかる研究結果をもとに、X線上に空洞が残存することは再発の危険が大とされ、空洞の自然治癒像がえられるまで断層撮影を含めたX線検査が繰り返されつつ長期化療が進められたことは周知の通りである。

その後RFP使用により、喀痰中の結核菌が6ヵ月以上陰性が持続した例の空洞では、直接培養を行なっても菌は陽性にえられないとする画期的なRFPの効果をもとに報告が発表されたが⁴⁾⁵⁾、X線上に空洞が残存すると危険であるとする考え方は、RFP出現以降においても結核医の頭には根強く残り、排菌陰性が持続してもX線上に空洞があると短期間で治療を終了することに躊躇したのである。

しかしながら、第53回本学会で取り上げられた「結核治療終了の時期の決定をめぐる」および第54回の「結核化学療法における胸部X線検査の新しい位置づけ」の2つの要望課題において⁹⁾、これに参加した演者の意見では、RFPを含む強力化療では、喀痰中の菌が6ヵ月も陰性が持続しさえすればX線上にみられる病巣の形態学的所見の推移は問題ではなく、空洞の残存にもこだわらず治療を終了して差し支えないとする考えが支配的であった。このことは世界的な結核治療の指導者 Dr. Fox が短期治療の推進にあたり強く主張したところでもある⁹⁾。

爾来、我国でも初回9ヵ月前後の短期治療が普及してきたが、果してこの「空洞が残存しても治療を打切ってよいとする考え方」が妥当なものか否かは重大な関心事であり、短期治療終了時に多く残存する空洞が本当にその後の結核の再発に関係がないのか、また結核以外に何か問題を引き起こさないのかどうかを検討することが大切であると思われる。これらの検討は「強力化療下における胸部X線検査の位置づけ」をあみ出すうに役立つと同時に、結核臨床医の短期治療に対する理解を今一度深めるためにも必要と考え、演者はこの点に的を絞り、羽曳野病院の一連の短期治療例について検討した。

研究対象

研究対象は初回治療で空洞あり、喀痰中結核菌培養陽性（いずれの薬剤にも感性）で、少なくとも当初3ヵ月はRFP, INHが完全使用され、菌陰性化に成功し、且つ治療終了時に空洞が残存したもので、治療終了後当院外来で経過を観察できた122例である。










研究方法

治療終了時に残存した空洞を、空洞の性状、特に壁の厚さを考慮して分類された「岩崎分類」(表1)に従って分類し、治療終了後の経過を追跡し、真の結核のbacteriological relapseをみたもの、およびX線上のみの悪化をみたものを検討した。なお、治療により空洞が充塞、あるいは濃縮した93例を対照群として同様に観察した。

研究成績

治療終了時の空洞を岩崎分類別にその経過を追った成績を表2に示した。治療終了後2年以上観察可能であったものは少なくなるが真の結核のbacteriological relapseは1年以内に3、3年前後経過したのちに2みられたが、壁の厚いG型に1あったのみで、他は2mm以下に菲薄化したものに2、ブラ様になったものに2あり、必ずしも壁の厚いものに再発が片寄ることは

表1 空洞の岩崎分類

壁の厚さ	型	
2 mm以下	A (全周)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
	C (胸膜面以外)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
	D (半周)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
3 mm前後	B (全周)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
	E (胸膜面以外)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
	F (半周)	 <math>< \frac{1}{2}</math>
4 mm以上	G	 <math>< \frac{1}{2}</math>
均等性収縮中の空洞	H	 <math>< \frac{1}{2}</math> 3 気管支拡張様
ブラ様輪状陰影	I	 病巣周辺の気腫、 のう胞状空洞と区別しがたいもの

(註) 1 単房 2 多房

表2 遺残空洞治療終了後の経過

空洞型	治療終了後			
	～1年	～2	～3	3～
A C D	○/17	●/13	○/10	- / 4
B E F	●/27	●/24	●/18	●●/10
G	○/47	●●/39	●/27	●/17
H	-/15	-/15	-/5	-/2
I	●●○/16	●●/10	-/5	○/2
計	○○○ ●●● ●●●/122	●●● ●●●/101	○ ●●●/65	○ ●●●/35

糖尿病合併	例数	X線のみ悪化	結核の再発
なし	87	10	5
あり	35	8	0

対照群	-/93	●/83	○/46	●/31
-----	------	------	------	------

〔註〕 /No.: 観察例数, ○: bacteriological relapse
●: X線上のみの悪化 うち●は糖尿病合併例

なかった。X線上のみの悪化は、均等性収縮中の空洞にはなく、他の型に散在する結果であった。X線上のみの非結核性の悪化は、表中段に示すごとく糖尿病合併例に約2倍の高率にみられたが、その内容は空洞内腔、あるいは周辺に陰影が出現するもので、一般抗生物質の投与にて消退する感染症が主で、他は真菌によるもの、非定型抗酸菌の排出するものであった。対照として選んだ空洞消失例93では、late relapseと考えられる結核の再発が2、X線上のみの悪化2で空洞残存例より非結核性の episode の出現率は低かった。

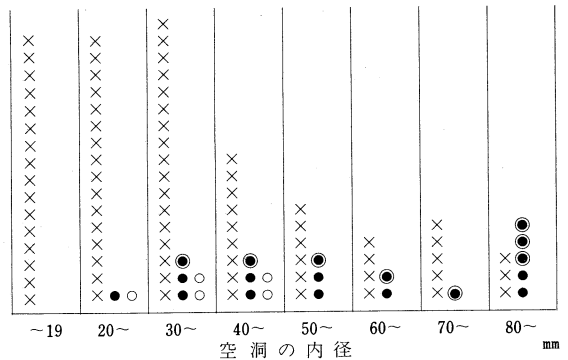
これらの悪化現象の起こる頻度を遺残空洞の大きさ別にみたのが図1である。即ち空洞の大きいものほど非結核性の episode が起こる頻度は高く、且つこのようなことは糖尿病合併例に高率であった。

一方、羽曳野病院における一連の短期治療例の治療後の真の bacteriological relapse を起こした症例を集めて一覽にしたのが表3であるが、治療終了時の空洞残存の有無、および空洞の壁の厚さも直接再発には関係がないことが明らかである。

結 語

肺結核の診療を進めるうえでの胸部X線検査は、

1) 治療開始時は肺結核症としての進展度を形態学的に知りうる唯一の診断法であり、その後の治療効果お



〔註〕 ×: 経過良好, ○: bacteriological relapse
●: X線上のみの悪化 うち●は糖尿病合併例

図1 遺残空洞の大きさ別悪化の頻度

よび予後を推測することができる。

2) 治療開始後は、治療により病巣が期待される病理組織学的治癒過程を辿っているか否かを知るうえで有用である。治療当初空洞をもつ排菌量の多い症例では、いわゆる初期悪化をみることがあるが、排菌量が減少しつつある場合は予後良好である。

3) 治療終了の時期の決定のためにはX線所見は参考にならない。なぜならば RFP, INH を主軸とした適正化療では、終了後の再発は全体として極めて低率で

表3 羽曳野病院における短期治療後の再発例

No.	症 例			空 洞		再発までの期間 (月)
	姓名	性	年齢	治療開始時(学研分類)	終了時(岩崎分類)	
1	■	男	35	Ka 32 (7)	D ₁	34
2	■	男	17	Ka 20 (10)	A ₁	2
3	■	男	68	Kc 62 (7)	I	8
4	■	男	32	Kc 70 (15)	I	70
5	■	男	48	Ka 68 (4) Ka 60 (15)	D ₁ G ₁	8
6	■	男	27	Ka 65 (10) Kb 35 (?)	—	30
7	■	男	59	Kb ?	—	42
8	■	女	30	—	—	11

空洞の数字は長径(壁の厚さ)を示す

あり、遺残空洞の有無、特に空洞壁の厚さを考慮に入れて経過を観察しても、空洞の性状と結核の真の再発との間には明らかな関係はないからである。

4) 治療終了時の空洞の残存は、結核よりも非結核性の多様な episode を生じやすくする因子となるようであり、空洞の大きさ、糖尿病合併の有無がその要因となるように思われる。

以上のことから治療開始後、および終了後におけるX線検査は、X線に変化が起こった場合、結核の悪化、再発が起きているかも知れないという signal を与えてくれているという点に意義があろう。もちろん、結核の確定診断は喀痰中の結核菌検査によりなされるべきであるが、X線検査は脇役として大きな役割を果しているといえよう。

参 考 文 献

- 1) 亀田和彦：初期悪化の検討，結核，57：548，1982.
- 2) 岩崎龍郎：菌陰性空洞，第41回日本結核病学会総

会シンポジウム，結核，41：378，1966.

- 3) 亀田和彦他：肺結核の切除病巣内結核菌培養に関する共同研究，結核，45：143，1970.
- 4) 亀田和彦他：肺結核に対するRFP治療に関連して，RFP使用例の切除肺空洞内結核菌培養成績から，結核，50：185，1975.
- 5) 塩沢正俊他：切除材料の空洞内結核菌培養成績からみたいわゆる菌陰性空洞例の外科的取り扱い，結核，50：275，1975.
- 6) 亀田和彦他：結核治療終了の時期の決定をめぐる，結核，53：187，1978.
- 7) 亀田和彦他：結核化学療法におけるX線検査の新しい位置づけ，結核，54：172，1979.
- 8) W. Fox：The Current Status of Short Course Chemotherapy with Particular Reference to Regimens and Mechanisms，第53回日本結核病学会総会，招請講演，1978.

6. 新抗結核剤への期待

——27753RPの抗結核作用——

結核予防会結核研究所 豊原 希 一

1944年WaksmanによるStreptomycinの発見、Feldman, Hinshawらによるその結核に対する有効性が発表されて以来、現在までに我々は13の抗結核剤を持つ

に至った。その発明の歴史をみると1940年代にStreptomycin, PAS, 50年代にTb₁, Viomycin, INH, PZA, Cycloserine, Ethionamide, Kanamycinの7つ、60年代

に Capreomycin, Ethambutol, Rifampicin (RFP) Enviomycin の4つが開発実用化された。しかし、最後に実用化された Enviomycin 以後15年新抗結核剤の発明をみていない。これは結核患者の減少もさることながらINH, RFPを中心とした短期化療が今や結核治療の主流となり、新薬の開発に巨費を投ずるより既存の抗結核剤の regimen の研究が重要であるという欧米の考え方も影響していると思われる。しかし、RFPを含め多剤耐性になり、排菌の続く患者は我国においてもなおかなりの数にのぼると思われる。また、INH, RFPに匹敵するような強力な抗結核剤であれば短期化療は一層その実をあげることができるであろう。このような観点からすれば新抗結核剤の開発は、なお必要であり期待されるべきものと考えられる。

たまたまフランス Rhône-Poulenc 研究所で発明した Streptomyces griseus より分離精製した griselimycin の誘導体 27753 RP を入手したので、その抗結核作用を *in vitro*, *in vivo* 両面から検討したところ予想以上の優れた効果がみられたので報告する¹⁾。

(1) 期待される新抗結核剤の条件:

条件としては色々考えられるが、ほぼ次のようなことがあげられよう。1. bacteriostatic であるより bactericidal であること。2. 肝、腎、中枢・末梢神経等に対する副作用ができるだけ少ないこと。3. 既存の抗結核剤に対し、交叉耐性がないこと。4. 注射薬であるより経口内服薬であること。5. 安価であること。

(2) 27753RPの構造式

27753 RP(以下RPと略)は既に構造式まで解明されており、leucine, proline, valine, glycine, threonine 等のアミノ酸が連結し、これに piperadine のついたペプチド系半合成抗生剤である。水に極めて難溶でエタノール、ベンゼン、エーテル、クロロホルムには容易に溶解する。分子式 $C_{67}H_{11}N_{10}O_{11}$ でマウスに対する LD_{50} は1.2g/kg 以上である。

(3) 試験管内抗結核菌作用(表1)

培地は血清加 Kirchner 液体培地, Dubos 液体培地, 1%小川培地を用いた。RPはプロピレングリコールで所定濃度に溶解した。各耐性菌はいずれもそれぞれの薬剤に対し、液体培地で50 μ g/ml以上の高度耐性菌である。Kirchner 液体培地を用いた場合は表1にみるように各菌とも0.5 μ g/mlで発育阻止をみた。Dubos 液体培地を用いた時は、Kirchner 液体培地を用いた場合とほぼ同様で KM 耐性菌を除いて0.5 μ g/mlで発育阻止をする。KM耐性菌は0.5 μ g/mlでわずかに菌の増殖がみられた。1%小川培地を用いた場合は、RFPをはじめ多くの抗結核薬と同様、鶏卵培地では力価が低下し、50~100 μ g/mlで発育が阻止される。

(4) マウス実験結核症に対する抗結核作用

(4)-1 abortive treatment(表2)

実験群を5群とし、1群10匹の dd マウス(♀)を用いた。各マウスに強毒結核菌黒野株0.01mg (V.U. 7×10^5 /mg) を静脈内に接種した。使用薬剤量はRP40mg/kg,

表1 In Vitro 抗結核菌作用
血清加キルヒナー液体培地

菌 株	0	0.05	0.1	0.5	1	2.5	5	10 μ g/ml
H ₃₇ Rv	+++	+++	+	—	—	—	—	—
H ₃₇ RvSMR	+++	+	+	—	—	—	—	—
H ₃₇ RvINHHR	+++	+++	+	—	—	—	—	—
H ₃₇ RvKMR	+++	+	+	—	—	—	—	—
H ₃₇ RvRFPR	+	+	+	—	—	—	—	—
H ₃₇ RvEVMR	+	+	+	—	—	—	—	—

表2 マウス実験結核症に対する治療効果(I)

	Gr 1 RP40mg/kg	Gr 2 RP20mg/kg	Gr 3 RFP20mg/kg	Gr 4 RFP10mg/kg	Gr 5 対 照
V.U.(肺10mg)	20.9	2.3 $\times 10^3$	0.1	1.8 $\times 10^4$	3.5 $\times 10^5$
V.U.(脾10mg)	18.2	2.7 $\times 10^2$	0.9	1.8 $\times 10^3$	2.4 $\times 10^4$
肺重(mg)	225	241	199	249	670
$\sqrt{S.L.W.}$	8.90	9.04	8.16	9.13	14.20
脾重(mg)	178	179	119	200	348
肺病変	0.2	1	0	1.3	4.1

および20mg/kg, 対照薬剤としてRFP 20mg/kgおよび10mg/kgとした。治療は感染翌日から4週間とする。

結果を表2に示す。表にみるようにRP使用群は無処置対照群に比べ、顕著な治療効果を示した。治療効果を比較するとRFP 20mg/kg>RP40mg/kg>RP20mg/kg>RFP 10mg/kg>>対照であった。

(4) 2 curative treatment (表3)

感染3週後より治療をはじめめる。使用薬剤および量、接種菌量等は(4) 1と同じである。表3にみるように治療をはじめた時点で既に実験結核症が進展し、菌の増殖がはげしいので4週治療では治療効果は充分とはいえないが対照に比べると各治療群とも改善を示している。しかし、RFPに比べるとRPの効果は劣り、RFPの1/2~1/4程度にみえる。

(5) モルモット実験結核症に対する抗結核作用 (表4)

4群に分ち、各群10匹、黒野株0.005mgを腹壁皮下に接種し、体内で菌が増殖しつつある3週後よりRP40mg/kg, RP 20mg/kg 毎日とRP 120mg/kg 1週2回間歇4週治療群をおき、治療終了1週後に殺した。表4にみるように各治療群とも優れた治療効果を示した。表にみるごとくRP 40mg/kgは20mg/kg群より効果があり、120mg/kg 1週2回法は1週量としては同量であるが、40mg/kg毎日法よりやや効果が劣るようであった。

(6) RFP 耐性患者分離株に対するRPの試験管内抗菌作用

10%馬血清加Kirchner液体培地でいずれも10μg/ml以上の耐性を示すRFP 耐性患者分離株に対するRPの静菌作用をみた。standard strainであるH37Rvより、やや感受性のおちるもの8株、同じもの2株であったがいずれも0.5~1μg/mlで発育を阻止した。

(7) RFP 耐性菌によるマウス実験結核症に対するRPの治療効果 (表5)

上述の患者分離株のうち4株(P0022, P0024, F.Y., Y.C.)を用いてマウス結核症を作製し、それに対するRPの治療効果をみた。各群10匹のマウスを用い、各菌株のDubos培養菌0.01mg相当量を尾静脈に接種し、3週後より治療を開始し、4週継続し終了1週後に殺した。黒野株を対照においた。表5にみるようにRFP 耐性菌のマウスに対するvirulenceは一般に低下しているが対照(C)に比べ、40mg/kg治療群の肺における菌の減少は著しかった。20mg/kgの菌の減少は40mg/kgに比べるとかなり劣っていた。また、肺病変√S.L.W.からみた治療効果も優れていた。

(8) マウス体重に及ぼすRP投与の影響

黒野株0.01mgを静脈内に感染し、放置したマウス対照群(C)と毎日RP 10mg (ほぼ400mg/kg) および5mg (ほぼ200mg/kg)を経口投与し、6週まで体重を測定したマウスを比較した。各群10匹のマウスの平均体重

表3 マウス実験結核症に対する治療効果(II)

	Gr 6	Gr 7	Gr 8	Gr 9	Gr10
	RP 40mg/kg	RP 20mg/kg	RFP 20mg/kg	RFP 10mg/kg	対 照
V.U.(肺10mg)	1.1×10^4	1.4×10^4	7.1×10^2	5.2×10^3	3.2×10^5
V.U.(脾10mg)	1.7×10^2	2.1×10^2	1.7×10^2	4.4×10^2	3.5×10^3
肺重(mg)	551	657	313	453	602
√S.L.W.	13.43	14.29	9.83	11.76	15.30
脾重(mg)	341	337	218	453	237
肺病巣	1.2	2	1.3	2	3.3

表4 モルモット実験結核症に対する治療効果

	Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4
	40mg/kg	20mg/kg	120mg/kg 1w2×	control
V.U.(肺10mg)	0.6	5.3	0.3	86.8
V.U.(脾10mg)	26.7	25.7	68.8	379.4
脾重(g)	2.1	1.7	1.8	4.5
√S.S.W.	0.5	0.5	0.5	0.8
内臓病変	1.7	2.2	2.3	8.6
リンパ節病変	2.2	3.4	3.4	8.9

表5 RFP耐性菌によるマウス実験結核症に対するRPの治療効果

mg/kg	P0022			P0024			F.Y			Y.C			黒野		
	C	40	20	C	40	20	C	40	20	C	40	20	C	40	20
V.U.(肺10mg)	10 ³	110	110	4.6× 10 ³	32	340	2.2× 10 ³	2.4× 150	10 ³	2.6× 10 ⁴	2.7× 10 ³	8.5× 10 ³	4.9× 10 ⁴	170	2.4× 10 ²
肺重(mg)	233	208	206	376	202	246	346	222	276	477	290	429	492	208	216
√S.L.W.	9.3	8.7	8.6	11.8	8.6	9.3	10.2	8.9	10.1	13.5	10.2	12.3	13.3	8.5	8.8
脾重(mg)	378	356	312	414	356	414	458	375	372	448	390	395	568	390	381
肺病変	1	0	0.4	2.8	0.6	1.3	1.4	0	0.3	3.8	1.6	3.2	5	0.2	0.7

C: 無処置対照群

でRP投与量は治療量のほぼ10倍である。RP投与により体重の減少はみられなかった。

(9) 非定型抗酸菌(A.M.)に対する試験管内抗菌作用

Dubos 液体培地および1%小川培地を用い、*M. kansasii* 5株、*M. scrofulaceum* 4株、*M. intracellulare* 15株に対するRPの抗菌作用をみた。

Dubos 液体培地を用いた場合、*M. kansasii* は5μg/mlで発育を阻止されたが、*M. scrofulaceum*と*M. intracellulare*は10μg/mlでも発育を阻止されなかった。

次に1%小川培地を用いた場合、*M. kansasii*は100μg/mlで発育を阻止されたが、*M. scrofulaceum*と*M. intracellulare*は100μg/mlでも菌の増殖を阻止しえなかった。

ま と め

27753RPの抗結核菌作用を*in vitro*、*in vivo*両面から検討し、更に非定型抗酸菌に対する抗菌力も*in vitro*でみた。

1. RPのH37RvおよびそのSM, INH, KM, RFP, EVM耐性菌に対するM.I.C.は液体培地で0.5μg/mlで交叉耐性を認めなかった。しかし、小川培地では力価が低下し、50μg/mlで発育を阻止した。

2. マウス実験結核症に対してもRPは認むべき効果を示した。特に感染直後から治療をはじめた場合は

RFPの2倍量使用により、RFPと同程度の効果を認めたが3週後より治療をはじめた時はRFPより効果が劣っていた。

3. モルモット実験結核症に対してもRPは優れた抗結核作用を示した。また、1週2回投与方法によってもその投与量をふやせば毎日投与方法と同程度に近い効果を示した。

4. 非定型抗酸菌のうち*M. kansasii*に対しては*in vitro*ではある程度有効のようであるが、*M. intracellulare*に対しては抗菌力は極めて低いようである。

5. はじめにのべた期待される新抗結核剤の条件に27753RPが合致するか否かは今後の研究にまたねばならないが、既存の抗結核剤の多くに交叉耐性がないこと、経口投与であること、殺菌性についてはなおいくつもの実験が必要であるが、その可能性があること、更に副作用については通常の投与量では何らの体重減少を示さず、LD₅₀も1.2g/kg以上と大きいなどを考えると、本薬剤は期待しうる新抗結核剤といえる可能性があるように思われる。

文 献

- 1) 豊原希一: Griselimycine半合成誘導体27753RPの抗結核作用に関する実験的研究, 結核, 55: 473, 1980.