

## 第 64 回 総会特別講演

## 世界の結核の趨勢と日本の果たすべき役割

島 尾 忠 男

結核予防会結核研究所  
受付 平成元年8月17日

The 64th Annual Meeting Special Lecture

SITUATION OF TUBERCULOSIS IN THE WORLD AND ROLE EXPECTED  
TO JAPAN IN THE GLOBAL FIGHT AGAINST TUBERCULOSIS

Tadao SHIMAO \*

(Received for publication August 17, 1989)

The whole world is divided into 3 groups by the magnitude of tuberculosis problem : namely, developed countries in which tuberculosis is already a minor health problem and continues to decline ; NIES and some oil-producing countries in which tuberculosis started to decline significantly ; and most developing countries in which tuberculosis is still highly prevalent and no or only a slow decline.

Number of new smear positive pulmonary tuberculosis in the whole world in a year is estimated at about 4.5 million, and adding smear negative pulmonary tuberculosis and extra-pulmonary tuberculosis, total number of new tuberculosis patients amounts to 9 to 10 million, and nearly 3 million persons die every year from tuberculosis, and 97% of these cases occur in developing countries.

Failure of tuberculosis control in most developing countries could be explained by slow economic development or financial crisis, which caused poor allocation of budget for health including tuberculosis programme and slow development of primary health care. Activities of tuberculosis supervisory teams are weak. Tuberculosis programmes succeeded in developed countries could not be implemented easily in developing countries.

New obstacles to the rapid decline of tuberculosis are the epidemic of AIDS, movement of population and lowering concern on tuberculosis problems, and tuberculosis will remain as one of serious global health problems at least for coming several decades. Maintenance of research and training facilities for tuberculosis is needed, however, they have been disappearing in developed countries. Facilities in developing countries might have difficulties to maintain unless financial and technical support is given from developed countries.

Japan is the second biggest economic power in the world, and it is our duty to increase ODA for developing countries. In the field of health, Dr. Nakajima started to work as the director-general of WHO since 1988. We have to intensify our technical cooperation in

---

\* From the Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

health. As we succeeded to control tuberculosis in the past 40 years and still maintain research and training facilities for tuberculosis, they should be used for the sake of developing countries. Multi- and bi-lateral cooperation in tuberculosis control should also be intensified.

The author would like to urge members of the Japanese Society for Tuberculosis to talk about the importance of tuberculosis problem and role expected to Japan in the global fight against tuberculosis to people outside the society so as to have appropriate understanding on global tuberculosis problems.

**Key words :** Global tuberculosis, Annual risk of tuberculosis, Eradication of tuberculosis, Tuberculosis programme in developing countries, Short-course chemotherapy

**キーワード :** 世界の結核, 年間感染危険率, 結核の根絶, 途上国の結核対策, 短期化学療法

## はじめに

日本は世界第二の経済大国に発展し、開発途上国に対する経済協力、技術協力の強化が強く要請されている。その中で保健医療の領域での協力は、人道的な立場から行われるものであり、南北間の不公平を是正する意味でも重要な地位を占めているが、WHOの事務総長に中嶋博士が就任したという新しい事態の中で、日本からの援助に対する期待がますます強くなってきている。保健医療協力の中で、結核対策における国際協力は日本が提供できる協力の代表的な一つと思われるので、結核問題を世界的な視野から展望し、その中で日本が果たすべき役割について検討してみたい。

### 1. 世界の結核の蔓延状況

1) 世界で1年間に発生する塗抹陽性肺結核患者数  
結核の蔓延状況を知る方法としては、先進国では死亡率、罹患率、有病率等の疫学指標があるが、開発途上国では保健医療制度が不備で、現存する患者の一部しか受診せず、その把握も不十分なため、公式に報告される罹患率等の数字は実態よりかなり低く、信頼できないもの

が多い。

これに代わる指標として広く用いられているのがTSRUの開発した年間感染危険率(ARTI)で、ツベルクリン反応の成績から算出することができる。%で示したARTIを50~60倍すると、人口10万対の塗抹陽性肺結核の罹患率を推定できるので、この関係を利用して世界中で1年間に発生する塗抹陽性肺結核患者数を推定できる。WHO本部のLeowskiによると<sup>1)</sup>、表1に示したように、1年間に全世界で発生する塗抹陽性肺結核患者数は350~440万人で、このほかに培養のみ陽性の患者や菌陰性の肺結核患者、肺外結核患者等も加えると、1年間に発生する結核患者数は900万人、結核による死亡は300万人弱と推定されており、これらの95%以上が途上国で発生している。

#### 2) 世界の結核蔓延状況は3極分化

世界各国で調査されたツベルクリン反応の成績から、ARTIの現状と動向を見ると、世界各国は3群に分かれてきている。先進国ではARTIは0.1%を下回り、しかも年間10%以上の速度で減少している。途上国の中でNIESや一部の産油国等では、ARTIは1%以下となり、年間5%以上の速さで減少し、先進国の跡を追っ

表1 1年間に世界で発生する塗抹陽性肺結核患者数の推計値

地 域	年間感染率 (%)	人 口	罹 患 率 (10万対)	塗抹陽性肺結核新患数推計値 (1,000人)
先 進 国	< 0.5	1,200	10~15	120~180
中南米・東地中海	0.5~1.5	850	50~80	425~680
アジアの大半	1~3	2,500	100~120	2,500~3,000
アフリカ	> 2	450	100~120	450~540
全 世 界		5,000		3,495~4,400

(J. Leowski, WHO本部)

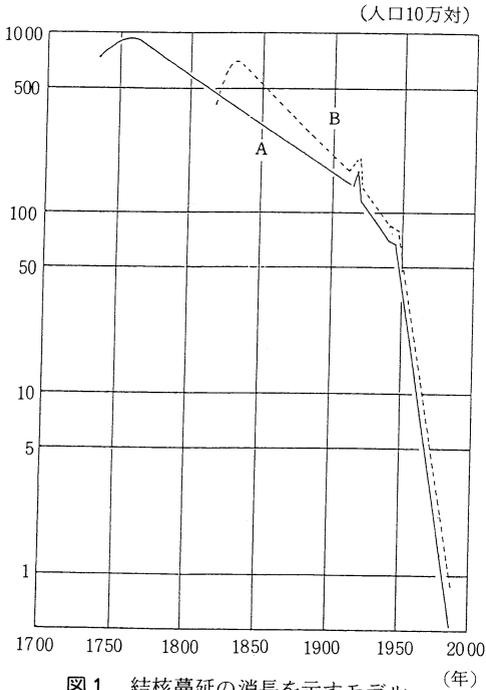


図1 結核蔓延の消長を示すモデル  
—結核死亡率の推移—

ている。残りの大多数の途上国では、ARTIは1%以上で、しかも減少が見られないか、減っている場合でも、減少速度は年間5%以下である。結核は典型的な南北問題であり、その格差は開く一方である。

## 2. 結核の消長を左右する要因

### 1) 結核感染の伝播する連鎖

結核は感染性患者が感染源となって、未感染者が新たに感染し、その一部が発病し、進展し、新しい感染性患者が発生し、感染源となることによって、社会の中に拡がって行く。1人の感染性患者から、平均して1人を超える新しい感染性患者が発生すれば、結核は増加し、逆に1人の感染性患者から1人未満の感染性患者しか発生しなければ、結核は減少する。

結核を減らすためには、感染、発病、進展のいずれかの段階で、結核が社会の中を伝播して行く鎖を断ち切れればよい。連鎖を断ち切る手段としては、結核対策がなくても、住宅が良くなれば感染の機会は減り、栄養が良くなれば発病や進展が抑えられるので、住宅や栄養に代表される生活水準の向上によっても、結核を減らすことができる。

### 2) 結核減少速度の異なる3時期と減少要因

図1は西欧の2カ国の結核死亡率の推移を示したモデル

であるが、18~19世紀に増加した死亡率は、蔓延の頂点に達した後、結核対策のなかった時代に減り始めている。死亡率の減少速度を、1915年までと、1920~1940年と、1945年以降の3期に分けることができる。

1915年までの減少速度は年率1~2%であり、これに寄与した要因としては、次の3つが挙げられる。

① 生活水準の向上：上述した理由で、感染、発病の機会を少なくする。

② 感受性の高い者の淘汰：結核が強く社会の中に蔓延し、ほとんどの成人が結核に感染したような事態が長く続いた場合に、結核に弱い人は発病し、死亡して淘汰され、強い人だけが残るので、結核は減り始めるという考え方である。現段階では疫学的な仮説であるが、結核に対する抵抗力についての遺伝学的な研究が進めば、この仮説が正しいことが証明される時期が来るかもしれない。

③ 感染性患者のサナトリウムへの隔離：当時の結核患者の治療はサナトリウムで行われたが、それが結果として患者を社会から隔離することになり、感染の機会を減らすことになった。

1920~1940年には、死亡率の減少速度は年率4~5%に加速された。これには上記の3要因のほかに、1918年のインフルエンザの大流行によって多くの結核患者が死亡という形で淘汰された影響が加わったものと思われる。

1945年以降減少速度は年率10~15%に加速されたが、これは近代的な結核対策が加わったため、結核対策のみによる死亡率の減少速度は、年率6~10%程度と推定される。

### 3) 結核対策の意義

結核感染の連鎖切断という立場から見ると、近代的な結核対策の中で最も重要な意義を持つのは患者の発見と治療である。BCG接種は、主として小児に行われ、小児の結核の大半が非感染性なので、発病阻止効果はあるが、直接に感染の連鎖を断ち切るのには余り役立たず、社会防衛的というより、個人防衛的な性格が強い、急性伝染病に対する予防接種と、その意義が最も異なる点である。長期的に見れば、将来の内因性再燃を抑える効果は期待できる。

化学予防も主として小児に行われるので、その意義はBCG接種と同様であるが、今年4月から日本では化学予防の対象が29歳まで拡大された。15~29歳の者では、発病すれば感染性になる者が多く、この年齢の者に対する化学予防は、感染の連鎖切断の面での意義は大きい。

感染性患者の隔離は、治療の進歩に伴って、強力な化学療法を行えば治療開始後2~3週でほとんど感染性が消失することが明らかにされたので、その意義は低下してきている。

### 3. 伝染病の根絶——痘瘡と結核の違い

#### 1) 痘瘡根絶に成功した理由

WHOで痘瘡根絶計画を指導した蟻田博士は、痘瘡根絶に成功した理由として、次の8つを挙げている<sup>2)</sup>。

##### A) 医学生物学的な理由

- ① 動物の宿主がなく、人のみの疾患である。
- ② 不顕性感染がない。
- ③ 潜伏期が2週間くらいで比較的長く、接触者に種痘を行う時間的な余裕がある。
- ④ 臨床症状が典型的で、診断が容易である。
- ⑤ 極めて有効な耐熱ワクチンが開発されたため、コールド・チェーンの整備されていない熱帯地方でも、有効な予防接種が実施できた。

##### B) 社会的な理由

- ⑥ 先進国には常在しない疾患であるが、持ち込みによる流行の危険、種痘後脳炎等の副作用を考慮して、痘瘡根絶計画についての世界的な合意が得られた。
- ⑦ 痘瘡は重篤な、伝染性の強い疾患なので、発生時には対策が必要である。
- ⑧ WHOが調整役としての良い機能を発揮し、先進国からの援助を最も効率的に痘瘡根絶に集中することができた。

#### 2) 結核根絶の難しさ

痘瘡根絶と比較した結核根絶の難しさは、次のように要約することができる。

- ① 結核は人と動物に共通する疾患で、動物から人に戻る恐れがある。
- ② 結核はいったん感染すると、菌は一生体内で生き残り、発病する恐れがある。
- ③ 結核対策は痘瘡の場合の種痘ほど即効的でない。
- ④ 結核に対する関心を高めることは難しい。

#### 3) 結核が根絶される時期

1987年11月に東京で開催されたTSRUの会議で、実際上結核の根絶された状態について、Stybloは塗抹陽性肺結核の罹患率が人口100万対1を下回るか、全人口中の結核既感染率が1%を下回った状態とすることを提案した。

この定義に従うと、現在世界中で結核が最も少ないオランダでも、結核が根絶されるのは2025年ごろと推定され、日本が到達するのは2050年前後と思われる<sup>3)</sup>。途上国では現在なお初感染が起きているので、21世紀中の根絶は困難と思われる。結核根絶への道は遠い。

### 4. 多くの途上国で結核が減少しない理由

#### 1) 経済発展の遅れの影響

結核の減少がみられていない多くの途上国では、結核だけでなく種々の伝染病がいぜんとして蔓延しており、

健康の水準が全体として低くなっている。その最大の理由は経済の発展が遅れていることにあり、一部の途上国では経済危機の悪化による健康への悪影響さえ心配されている。生活水準を向上させることは、多くの途上国では極めて困難であり、これによる結核の減少は期待薄である。

経済発展の遅れは、保健医療に対する予算の確保を難しくし、結核対策に対する予算の配分も十分ではない。日本の経験では昭和20年代後半から30年代にかけて、国民1人当たり2米ドルの結核対策費を投入することによって、結核の急速な減少をもたらすことができた<sup>4)</sup>。最近のNIES諸国での経験によると、少なくとも国民1人当たり0.5米ドル、できれば1米ドル以上の結核対策費を使うことができると、結核は順調に減ることが示されている。しかし多くの途上国では、国民1人当たりの結核対策費は10セント以下であり、これが結核対策を国内で広く行う際の障壁となっている。

#### 2) 結核対策をPHCに統合する難しさ

WHOは途上国の保健医療施策の基本として、HFA政策を掲げている。有名なスローガン“Health for all by the year 2000”の頭文字を取ったものである。その実現はPHC (Primary Health Care) の発展によるものとし、あらゆる疾病対策はPHCの中に統合するというのが基本原則である。

この保健医療施策の基本となるPHC自体の発展が、経済発展の遅れの影響を受けて、遅々としており、結核対策はこれを飛び越えるわけにはいかないで、これが結核対策を拡大する上での障害となっている。

PHCの第一線で働く職員の数や訓練の不足、国から地方までの、結核対策について技術指導を行う縦割りの組織の弱いこと等も、結核対策を実施することを難しくしている。また塗抹陽性の肺結核の新患が発見される頻度は、通常の途上国では、人口1万人を対象とする施設では、月に1人くらいであり、その本になる呼吸器有症状患者は毎日1人受診する程度である。多くの急性疾患が受診する中から、この程度の慢性疾患患者を誤りなく選び出し、検痰を指示することは意外に難しいことである。途上国の第一線で結核菌塗抹検査の精度の保持も容易なことではない。

### 5. 世界の結核蔓延状況の今後の見通し

世界人口の大半を占める途上国では、現在なお多くの小児、青年が結核の初感染を受けており、途上国の結核対策を今後短期間に改善することは極めて困難と思われるので、結核は今後少なくとも数十年は、世界の保健医療上の大きな問題として残るものと予想される。

経済危機の深刻化、アフリカ地域等でのエイズの蔓延を考えると、結核問題の解決はさらに遷延するかもしれ

ない。

## 6. 結核が忘れられていた理由

これだけ重大な問題である結核が、WHOの中でさえ忘れられていた理由は何であろうか？ まず第一に挙げられるのは、結核が慢性感染症であることによる病変の重さと患者が感じる病識との不一致によって起こる次の諸問題である。

① 実態の把握が困難：受診し、統計数字として把握されるのは実在している患者の一部であり、実態を表していない。

② 患者の早期発見が困難：早期には症状がみられないか、有っても軽いため、受診しない者が多い。

③ 治療の完了が困難：治療を始めると早期に症状が消失するため、治癒したと思い、治療を中断する者が少なくない。

④ 爆発的な流行を起こすことは稀：時に集団感染は発生するが、インフルエンザのような爆発的な大流行を起こすことはないで、世の注目を惹きにくい。

⑤ 病変が外から見えない：病変が肺内に隠れているために、被害が一目ではわからない。

第二には、先進諸国で結核対策の実施によって、結核を制圧できたので、途上国での結核対策の実施と成果について、次のような過信と錯覚が生まれた。

⑥ 途上国での結核対策の実施状況についての錯覚：途上国でも先進国と同様に結核対策を行うことは可能であり、実際に行われているという錯覚を持った。

⑦ 結核対策の効果への錯覚

BCG接種：上述したようにBCG接種はより個人防衛的な措置であるが、急性感染症に対する予防接種と同様に、予防接種によって感染源を消滅できるという錯覚を持った。

患者の発見：途上国でもX線検査が使えらと思ったが、高価で、保守、管理が難しく、実際には使用が一部に限定された。これに代わる痰の塗抹検査の精度を高く保つことは容易ではない。

患者の治療と管理：RFPを含む短期化学療法が開発されたが、薬価が高いため使われなかった。また治療中の脱落が高率に起こることは予想していなかった。

第三には、結核対策をPHCに統合することの難しさについての理解が足りなかった。

⑧ PHC自体の発展の遅れ：結核対策を統合するべきPHCの発展がこれほど遅いとは考えなかった。

⑨ PHCに結核対策を統合することの難しさ：第一線での多忙な業務と、結核の頻度からみて、結核を正しく取り扱うことは意外に難しい。

⑩ 縦割り組織の弱さ：第一線での結核対策を指導し、管理する縦割り組織が弱体であった。

第四には患者の年齢分布を挙げるができる。

⑪ 結核は、先進国ではかつては青年の病気で、社会的に注目を集めたが、患者の高齢化とともに、注目度が少なくなった。

## 7. エイズの流行の結核への影響

### 1) エイズ流行の3類型

エイズ患者は14万人を越し、急速に増加している。蔓延状況には次の三つの類型がある。

① 欧米、豪州、ニュージーランド：主として同性間性行為と麻薬常習者の不潔な同一注射器の使用で感染しており、男子に多い。

② アフリカ、カリブ海：主として異性間性行為で感染し、母子間に垂直感染を起こす。

③ アジア、中近東、北アフリカ：感染者は少ないが、特定のグループを中心に急増中。

### 2) 結核蔓延への影響

エイズの流行に伴って、成人の大半が結核の既感染者であるアフリカでは、内因性再燃による発病が急激に増加している。

欧米諸国では結核の既感染者が少ないので、エイズ患者にみられる呼吸器感染症はカリニ肺炎、非定型抗酸菌症が多く、結核は比較的少なく、結核蔓延の大勢への影響は少ないが、初感染を受ければ発病しやすく、その病状は非定型のため、診断が困難である。

### 3) BCG接種への影響

過去に見られたBCG接種の副作用で、最も重大なのは全身感染症による致死例であり、30例が報告されている。そのほとんどが先天性免疫不全児であった。この事実は、垂直感染でエイズに罹患した乳児では、BCGによる全身感染症の起こる恐れがあることを示している。

実際にアフリカでは既にそのような例が経験されているため、結核の蔓延している地域でも、垂直感染で母親から感染し、エイズの兆候のある小児へは、BCG接種を中止するように勧告されている。

## 8. 途上国の結核対策の基本方針

### 1) 結核対策の基本方針

途上国の結核対策の基本方針として、次の三つを挙げることができる。

① 地域差のない対策：医療機関は都市に集中しやすいが、人口の大半は郡部に住んでいるので、郡部でも実施できる対策でなくてはならない。最近耕地の荒廃により離村した農民が都市に移住し、スラムを形成することが問題になっており、都市でもこれらの特別な地域に対する対策は無視できない。

② 経済格差のない対策：途上国の民衆の貧しさ、ことに結核患者は貧困階層に多いこと、短期化されたとは

いえ、結核の治療にはかなりの期間と経費が必要なことを考えると、対策は原則として無料で実施されなければならない。

③ 持続性のある対策：対策は一時的なキャンペーンではなく、恒久的な事業として実施されなければならない。

2) 対策の重点対象

実際に途上国で結核対策を実施する場合には、利用できる予算、施設、要員に制限があるので、重点を設定して、対策が行われることが多い。対策の重点は、次の二つの観点から決定される。

① 社会的には農村：人口の大半が住む農村地区が重点となる。人口の流入で都市にスラムが形成されている場合には、そこも重点となる。

② 疫学的には塗抹陽性肺結核患者：疫学的に見ても最も感染源となる恐れが強く、個人の患者として見ても最も予後が悪いのが塗抹陽性の肺結核患者なので、対策の重点対象となる。塗抹陽性患者に対する施策が十分に行われるようになれば、培養のみ陽性の患者、X線で結核と診断される患者も対象となるが、体制が整う前に軽い患者も対策の対象に加えると、塗抹陽性患者に対する管理が不十分になり、対策の実施が中途半端になる恐れがあるからである。

9. BCG 接種

1) 液体ワクチンを使用して対照実験

BCG 接種については、液体ワクチンを用いて、七つの対照実験が行われている。その成績を見ると、極めて有効が3、やや有効が2、無効が2と、かなり食い違っている。その理由として挙げられるのが図2に示したような交差免疫の存在である。誰にも備わっている非特異的な抵抗力に加えて、BCGによって特異的な抵抗力である免疫を付与し、発病を減らすことを意図しているわけであるが、図の右端に示したように、もし何らかの原因で既にある程度の免疫があれば、免疫の強さには限度があると思われるので、BCG 接種を加えても、免疫の増強は僅かである。

実際に対照実験で効果が少ないか、見られなかった場合の未接種対照者の発病率は極めて低く、接種前に既にある程度の防御力を持っていることを示唆している。交差免疫で抵抗力を付与する原因としては、非定型抗酸菌の感染が最もふつうに考えられ、実際にBCGの効果が見られないか少なかった地域は、非定型抗酸菌感染の多い地域である。

2) 乾燥ワクチンを用いた対照実験

現在世界で使われているBCGワクチンの大半は凍結乾燥ワクチンなので、これを用いたBCGの効果についての対照実験がWHO、インド政府の共同で計画され、1968年以降南インドのマドラス近郊のチングルプット地区で始められた<sup>5)</sup>。

同地区の一般住民約26万人を無作為にBCG 0.1 mg、

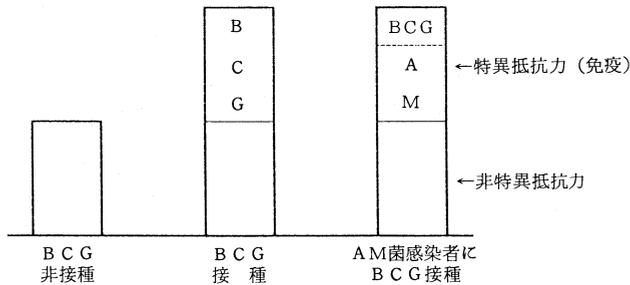


図2 BCG接種の効果と交差免疫の意義

表2 南インドで行われたBCG乾燥ワクチン接種の効果  
—当初ツ反応陰性の1~14歳児からのBCG接種有無別発病数—

観察期間 (年)	0.1 mg	0.01 mg	プラセボー	防御効果 (%)
0~5	17	18	9	なし
5~10	22	20	38	45
10~15	47	39	51	16
総数	86	77	98	17

0.01 mg と placebo を接種する3群に分け、観察開始時に結核のある者を除外して、その後の発病状況を追跡した大規模な研究である。当初に全員に対してツ反応を行ったが、BCG 接種はツ反成績を無視して実施した。

BCG ワクチンの菌株としては、パスツール株とデンマーク株を用い、ワクチンの製造は当初はフランスおよびデンマークで行ったが、後にはマダラスのBCG 製造所で行い、その力価はWHOの協力研究施設で検定され、WHOの規格に合うものであることが確認されている。

この研究では、結核患者は培養で2回以上結核菌を排除している患者と定義された。

研究開始時の検査によって、結核の罹患率、有病率は中高年者でかなり高く、非定型抗酸菌感染は小児でも高率に見られることが明らかにされており、ハンセン氏病も蔓延している。placebo 接種群のツ反応検査で、小児の年間感染率は3~4%と推定されている。

研究開始後の発病状況を観察して、まず目立つのは当初ツ反応陽性者からの発病が年間0.5%とかなり高かったのに対して、当初ツ反応陰性者からの発病が0.03%と著しく低かったことである。

その後15年間の発病をBCG 接種有無別に見ると、表2のようになっている。接種後最初の5年間は効果が見られず、次の5年はやや有効であったが、最後の5年で再び効果は少なくなっている。

効果が少なかった理由として、まず第一に挙げられたのは非定型抗酸菌感染による交差免疫の存在である。そのほかに、この地域で患者から分離された結核菌には毒力が弱いものが多く、このために結核の感染から発病の様相が西欧や日本で知られているそれと異なっており、初感染後発病までの期間がかなり長いことが予想される。実際に小児や青年層で初感染はかなり起こっているのに発病が少ないことが、これを裏付けている。

### 3) 症例・対照研究によるBCG 接種の効果

南インドでの対照実験で、BCG 乾燥ワクチンの効果あまり見られなかったことは、BCG 接種の今後の方針に大きな影響を与えたので、WHOは症例・対照研究を世界各地で行い、BCGの効果を再検討することになった<sup>6)</sup>。

小児結核に対するBCG 接種の効果について、8カ国で10の研究が行われ、その効果は2~88%に分布したが、そのうち七つの研究で防御効果は有意であった。

小児の結核性髄膜炎に対する予防効果については、五つの研究が行われ、効果は52~100%で、小児結核全体より効果は著明であった。

### 4) 接触者調査によるBCG 接種の効果

感染源と接触した小児の発病状況を、既往のBCG 接種の有無別に見た調査がトーゴで行われた<sup>7)</sup>。既往BCG

接種ありの者では、なしの者に比し発病している者の率が低く、感染源と寝室の同じ小児で15.5%と38.8%、寝室の異なる小児では1.2%と4.2%で、BCG 接種の効果が証明された。

### 5) 現在のBCG 接種の方針

南インドの研究ではその効果についてやや疑問が提示されたが、その後の症例・対照研究や接触者調査で効果が確認されたので、現在BCG 接種は拡大予防接種計画(EPI, Expanded Programme on Immunization)の中に包含されて、ジフテリア、百日咳、破傷風、麻疹、ポリオとともに、1990年までに生後1年以内に90%以上の小児に接種することを目標に、一大キャンペーンが展開されている。実際の接種率は昨年やっと全世界で50%を超えたところで、目標達成までの道は遠い。

途上国でのBCG 接種は、ツ反応を省略して、直接接種で行われている。ツ反応を行い、陰性者にのみ接種を行う方式を取ると、いかに衛生教育を行っても、ツ反応実施者の半数くらいしか判定に来ないことが過去の経験で明らかにされており、接種の機会を失うからである。少数見られるツ反応陽性者にBCGを接種しても、局所反応としてコッホ現象は見られるが、全身への悪影響はないことも、直接接種を支える根拠となっている。

## 10. 結核患者の発見方策

### 1) 患者の発見から治癒させるまでの流れ

地域社会の中にいる塗抹陽性の肺結核患者を総て発見し、治癒させるのが結核対策の狙いであるが、そのためには次の多くの障害を乗り越えなければならない。

① 有症状塗抹陽性肺結核患者の受診：症状がある塗抹陽性患者でも、種々な理由で受診しない者が少なくない。

② 受診した患者に対する適切な検査の指示：受診した患者に痰の採取を指示し、痰の結核菌の塗抹検査を実施しなければならないが、患者の訴えが無視され、痰の検査が実施されない場合が少なくない。

③ 塗抹検査で結核菌を検出：塗抹検査の精度が悪いため、陽性のはずの結果が偽陰性とされる場合が見られる。

④ 結核の治療を開始：菌が陽性の時にも、その結果が患者に知らされなかったり、患者が陽性の結果を無視するため、治療を始めない者が見られる。

⑤ 治療の完了：指示された期間だけ治療を続けねばならないのに、症状が消失したのを治ったと考え、途中で治療を中断する者が多い。

⑥ 治療の成功：治療を完了した者は、原則としては治癒するはずであるが、処方不適切、薬剤耐性等のために治癒しない者が少数見られる。

結核患者を発見し、治す効率は、上記の①から⑥ま

での六つの要因の実施率の積で表される。例えば①, ②, ③を掛け合わせた患者発見が30%, ④が90%, ⑤が30%で⑥が90%とすると、その積は7.3%で、現存する塗抹陽性患者の7.3%しか治していないことになり、対策の効果はほとんど見られないことになる。この状態で⑥の治療の成功率を100%としても、総合効果は8.1%とわずかに上昇するだけである。患者の発見率や治療の完了率を上げることが極めて重要である。

## 2) 結核患者の発見方法

途上国での結核患者の発見は、咳や痰が続く患者を早期に受診させ、痰を採取し、結核菌の塗抹検査をする方法で実施される。この方法であれば、最重点対象となる塗抹陽性肺結核患者を発見でき、顕微鏡と試薬さえあれば、電気のないところでも実施できるからである。

途上国でX線を用いる集団検診が行われない理由は、X線検査の費用が途上国の多くで現在使える結核対策費に比し著しく高価であり、しかもX線装置の保守、管理が難しく、故障時の修理が容易でなく、フィルムの供給にも問題があることが挙げられる。X線装置がある所では、X線検査は呼吸器有症状者のスクリーニングに活用するとよい。

## 3) 発見の遅れの克服

途上国では、受診の遅れ、診断の遅れが多く見られ、その克服が最大の課題である。

受診の遅れの原因としては、①症状があっても自覚しないこと、②症状を軽視すること、③受診する意志はあっても、診療施設までの交通が不便なこと、④結核と診断されることへの恐れ等が挙げられる。

診断の遅れの原因としては、①第一線の診療施設の職員の訓練不足、多忙な勤務等のため、検痰が指示されないこと、②痰の結核菌検査の精度不良等が挙げられる。

## 11. 結核患者の治療と管理

### 1) 短期化学療法の進歩

短期化学療法の研究は、1970年代に英国が旧植民地諸国と共同で展開された。その契機となったのはRFPの開発で、INHとRFPを主軸とする処方によって、治療期間を8~9月に短縮することができ、当初PZAを2カ月間加えると、再発率を増やすことなく、治療期間を6カ月まで短縮できることが示された。

こうした一連の研究に対する主な批判は、①遠隔成績が2年間しか観察しておらず、結核のように再発が多いのが特徴の慢性感染症では、もっと長期の遠隔成績が必要である。②研究の大半が途上国で行われているが、途上国の結核は滲出性の傾向が強くなり、化学療法に対する反応も良いと思われるので、先進国での研究データが欲しいということであった。

フランスの研究で、当初3カ月INH, RFPにSMかEBを併用し、その後はINH, RFPで任意に全体の治療期間を6, 9, 12月のいずれかとした患者の遠隔成績を10年間観察したデータが得られた<sup>8)</sup>。6カ月治療では再発が6.2%見られたが、9カ月にすると2.4%となり、12カ月治療でも2.6%で再発率に変わりはなく、この処方での至適治療期間は9カ月と結論された。先進国での研究であり、遠隔成績も10年間観察しているの、上述した批判に答え得るものであった。

また英国の研究で、当初2カ月PZAを加えると、治療期間を全体として6カ月に短縮しても、PZAを含まない処方による9カ月治療と再発率に差が見られないことが示された。

### 2) 短期化療に関する基礎研究

短期化療に関する研究は、通常の医学研究とは異なっており、臨床研究が先行し、基礎医学的な研究が跡を追い、その仕組みを解明する方向で進められた。

試験管内で結核菌の発育状況を種々の条件にして抗結核薬の効果を調べた研究では、温度を下げたり、酸素供給を不十分にし、pHを中性にした条件下では、INHやSMは無効であり、RFPのみが有効であることが明らかにされた。人の結核病巣では、閉鎖乾酪巣がこの条件に該当し、この中では菌が生き残ることが、療研の切除肺病巣の培養結果からも示されており、RFPを加えると病巣からは菌が培養で検出できなくなる<sup>9)</sup>。

実験結核症に対する抗結核薬の効果の研究では、INHとRFPを含む治療を9カ月以上行くと、臓器の菌は陰性化し、終了後も再発が見られないが、そこでステロイドを用いると再発することが明らかにされ、強力な化療を行っても、少数の菌は生き残り、その再増殖が防御機構で抑えられているが、それがステロイドで働かなくなると、再発が起こりうることを示された。

### 3) 短期化療の特色

英国の研究を中心にして開発された短期化療は、次のような特色を持っている。

- ① 従来の化療に比し治療期間が短縮され、しかも再発は少ない。
- ② 菌の陰性化が早く、薬剤耐性発現の恐れが少ない。
- ③ 治療が3~4カ月で中断されても、患者の80~90%は治癒する。
- ④ 副作用の出現率が低い。
- ⑤ 投薬回数が少なく、服薬の管理が容易である。
- ⑥ 再発例の大半は使用した薬剤に感受性であり、再発を同じ処方ですることができる。

### 4) 途上国でも短期化療を導入する必要性

途上国ではRFPの薬価が高いため、短期化療は国の結核対策にはほとんど導入されていないが、開業医師はRFPを処方している。患者は薬剤を自費で購入するた

め、症状が良くなると治療を中断したり、不規則となる症例が多く、RFPに対する耐性の発現が憂慮されている。もしRFP耐性が多くなれば、将来国の対策に短期化療を導入しても、大きな効果は期待できない。

途上国でも患者の知識は向上してきており、政府の診療施設でRFPが用いられていないと、政府の政策に対する不信を招きかねない。

短期的に見れば短期化療は高価であるが、治療完了率や治癒率を総合的に判断すると、短期化療を導入することは、経費的にみても有利になると考えられる。

#### 5) 患者管理体制を強化する必要性

治療を始めた患者の完了率が20~30%の国が多い。完了率が低いと、短期化療導入の影響が小さくなる。短期化療導入の条件として、治療完了率は少なくとも50%は超えたいものである。

その実現のためには、①患者に対する治療開始前および治療中の衛生教育の強化、②PHCに統合した結核業務に対する指導、管理の強化、③可能な限り間欠大量投与による監視下の投薬の実施、④民間組織に患者の早期受診や確実な服薬に対する協力を求めること等を実施しなければならない。

### 12. 途上国の結核制圧のための方策

#### 1) 結核に対する研究課題

結核が今後当分の間途上国を中心にして保健医療上の大きな問題として残るとすれば、それに対する研究や、対策実施の中核となる幹部要員に対する研修を実施する能力は、世界の何処かに確保されなければならない。

結核に関する今後の研究課題は、途上国が各国で行うべき研究と、世界に共通した研究の二つに大きく分けられ、各々の研究課題としては、次のようなものが考えられる。

##### a) 途上国での研究課題

① 疫学的な研究：結核蔓延の現状と将来の動向の把握のために必要である。

② 結核対策の実施面の改善に関する研究：結核患者の発見や患者管理法を改善する具体的な方法の研究であり、各国の背景に応じた研究方法が必要である。

##### b) 新しい手技の開発に関する研究課題

③ 内因性再燃の機序の解明と防止法の開発：この研究が成功すれば、結核減少速度を著しく加速できる。

④ 新しいワクチンの開発：BCGを上回る強力なワクチン、免疫は付与するが、ツ反応は惹起しないワクチンを開発できれば、対策に有用である。

⑤ 結核菌の迅速検出法：既に結核菌の遺伝子探査法が開発されているが、その簡易化が望まれる。

⑥ 結核の血清学的診断法の開発：より鋭敏で、簡単に実施できる検査法の開発が望まれる。

#### 2) 結核対策に従事する幹部要員養成の必要性

結核対策従事者の研修は各国で行うべきであるが、各国の対策の中心となる幹部要員の研修は、講師、設備の整った施設で行う必要がある。

また研究者の養成も、設備と指導者のいる施設で行わねばならない。

#### 3) 結核に関する研究、研修能力の現状

先進国では一流の結核研究者が既に引退したか、近く引退が予定されており、研究能力が消失しつつある。

一方途上国では、インド、中国、韓国等に研究や研修を行っている施設があるが、有能な研究者が少なく、先進国からの財政、技術面の援助なしには、その維持は困難と思われる。

### 13. 日本の役割

#### 1) 日本の置かれている立場

日本は主として輸出入に頼る世界第二の経済大国として、政府開発援助(ODA)を増額し、途上国を援助する責任を背負っている。

そこに中嶋博士がWHOの事務総長に昨年7月から就任したが、これは中嶋博士自身の優れた国際人としての資質のほかに、日本からの過去の援助への感謝と、今後の援助に対する期待が戦後日本人初の重要な地位への就任を生み出したので、その期待に応えるためにも、途上国への協力の強化が必要である。

日本には過去40年の間にあれだけ蔓延していた結核を制圧した経験があり、縮小しつつあるとはいえ、結核の研究施設、研究者が残っている。これを世界のために活用しなければならない。

#### 2) 日本の結核領域での国際協力の実績

##### a) WHOに対する協力

日本は1950年にWHOに加盟した。WHOに対する最初の寄与は、1950年代に日本で完成したBCG凍結乾燥ワクチンの技術を公開したことである。世界中のBCG乾燥ワクチンは日本の技術を応用して作られ、日本製のワクチンはWHOの標準製品として採用された。

1967年以降、結核研究所で行われている国際結核対策研修コースが日本政府とWHOの共催となった。また小児の抗結核薬の耐性、新潟県での結核対策のモデル地区活動、日韓共同研究等多数の研究活動が、1967年以降WHOの委託を受けて行われている。

人材面では職員のWHOへの出向、専門委員や短期専門家の派遣、執行理事として運営への協力等を行っている。

##### b) 国際結核・肺炎患予防連合に対する協力

日本は1952年に加盟した。現在世界第二の分担金拠出国であり、1957年以降は常時理事を出して運営に協力しており、1971~1973年には会長、1981~1985年に

は理事会、評議員会の議長を日本が勤めた。

1966年には第5回東部地域会議を東京で、1973年には第22回国際学会を東京で主催した。また1976年以降結核サーベイランス研究組織(TSRU)に加盟し、1987年には東京で研究会議を主催した。

また1979年以降複十字シール募金の益金の中から毎年200万円を国際協力に拠出している。

#### c) 国際協力事業団(JICA)に対する協力

1963年以降国際結核対策コースをJICAの委託を受けて始め、現在三つの国際コースを行い、英語で結核の疫学や対策について教える世界唯一のコースとなっている。昨年末で世界の60カ国から827名の研修生を受け入れている。

JICAの行う保健医療領域の協力のうち、結核対策については積極的に支援し、現在北イエメンとネパールの2国で結核対策のプロジェクトを行っている。またJICAの海外医療協力委員会へ委員を派遣し、運営に協力している。

#### d) 日米医学協力等

1960年に始められた日米医学協力計画については、結核専門部会を担当し、米側と共同で結核免疫の機序の解明、結核菌菌体成分の分析等の領域でめざましい成果を上げており、また日米医学協力委員会に委員を出して、運営に協力している。

#### 3) 今後の方向

先進国で結核についての研究、研修能力が消失しつつあるので、日本には当分の間世界の結核対策の中心として活動することが期待されている。世界のために結核についての研究能力を保持し、対策の中心となる幹部要員の養成を続ける必要がある。

結核対策について、WHOを通じる多国間協力、JICAを通じる二国間協力の強化が要望されている。さらに日本の跡を継いで、将来世界の結核センターとなれる施設の育成も今後の課題である。

結核対策への協力は、日本が保健医療の領域の中で提供できる代表的な協力事業の一つと言える。

### 14. 終わりに

結核は世界的にみて重要な問題でありながら、結核に対する関心は日本を始めとして、途上国でも低下しつつある。この傾向を防ぎ、結核に対して正しい関心を持ってもらうためには、結核病学会の中で声を大にして叫んでも効果は少なく、結核以外の分野の人々の理解を得ることが大切である。筆者自身、WHOの執行理事会や開発のための保健研究世界委員会等の機会に結核問題について発言を繰り返し、結核問題を見る目が違って来たことを実感している。会員諸氏に、本学会以外の他の領域

の人々と接触する機会に、結核問題の重要性と、日本が世界に対して持つ責任について説明し、理解を得よう要請したい。このような日常の努力を積み重ねることによって、結核問題にたいする正しい理解が得られることを確信している。

最後に第64回日本結核病学会総会に際して、特別講演の機会を与えられた螺良会長、座長の労を取られた芳賀東京病院長に深甚な謝意を表する次第である。

### 文 献

- 1) Leowski, J. : The role of short-course chemotherapy in national tuberculosis control programmes in developing countries. Presented at the Meeting of the Working Group on Short-course Chemotherapy for Tuberculosis, WHO Regional Office for the Western Pacific, August 1988, p.22-26.
- 2) 蟻田 功 : 痘瘡の根絶からEPIまで, 健康管理, 378 : 4-16, 1985.
- 3) 大森正子, 青木正和 : 結核の感染危険率の見直しと既感染者の将来予測, 第47回日本公衆衛生学会発表, 札幌, 1988. 10.
- 4) Shimao, T. : Institutional capacity for disease research and control : Tuberculosis, International Cooperation for Health, Problems, prospects and priorities, p.58-75, Edited by M. R. Reich and E. Marui, Auburn House Publishing Company, Dover, Massachusetts, 1989.
- 5) Tripathy, S. : Fifteen-year follow up of the Indian BCG prevention trial, Proceedings of the 26th IUAT World Conference, Singapore, 1987, p.69-72.
- 6) Smith, P. G. : Case-control studies of the efficacy of BCG against tuberculosis, Proceedings of the 26th IUAT World Conference, Singapore, 1987, p.73-79.
- 7) ten Dam, H. G. : Contacts studies on the effectiveness of BCG vaccination in childhood, Proceedings of the 26th IUAT World Conference, Singapore, 1987, p.80-83.
- 8) Chaulet, P. : The chemotherapy of tuberculosis in 1983, Bull IUAT, 58 : 26-36, 1983.
- 9) 結核療法研究協議会, 五味二郎, 塩沢正俊他 : 切除肺病巣内の結核菌検索成績からみた化学良終了時期と外科療法適応の予測, 結核, 53 : 321-330, 1978.

## 第 64 回 総会会長講演

## ムラミルジペプチド誘導体の基礎と臨床応用

螺 良 英 郎

国立療養所刀根山病院

受付 平成元年9月1日

The 64th Annual Meeting President Lecture

## MURAMYL DIPEPTIDE DERIVATIVE AND ITS CLINICAL APPLICATION

Eiro TSUBURA \*

(Received for publication September 1, 1989)

Muramyl dipeptide (MDP) and its synthetic derivatives which comes from the major constituent of bacterial cell wall has variety biological activities as host defence mechanisms.

One of the synthetic MDP derivatives, MDP-Lys (L18), muroctasin has potent biological activities with less adverse reactions among various MDP derivatives.

Muroctasin has proved to be safe to use clinically as the results of phase I clinical study.

We attempted to evaluate its clinical usefulness and safety from the view point of restorative activity in leukopenia that was induced by cancer chemotherapy in patients with malignancies.

It is concluded that muroctasin is effective as well as useful on the restorative activities against leukopenia in lung cancer patients after cancer chemotherapy, with the optimal daily dosage of 200  $\mu$ g for six times by subcutaneous injections through phase II and phase III clinical cooperative studies in Japan.

Supposed mode of action of muroctasin for granulocytosis may be the results of CSF production due to stimulation of macrophage by muroctasin.

This first clinical success of restoration of leukopenia in patients with cancer receiving cancer chemotherapy by MDP derivative, muroctasin, might be not only advantageous for cancer chemotherapy and/or radiation therapy but also for preventing infections occurring in compromised host due to neutropenia in cancer patients by means of cytotoxic cancer chemotherapy or irradiation.

**Key words** : Muramyl dipeptide, MDP, MDP-Lys (L18), Muroctasin, Neutropenia, Restoration of WBC, Cancer chemotherapy, CSF

**キーワード** : ムラミルジペプチド, MDP, MDP-Lys (L18), ムロクタシン, 好中球減少, 白血球の回復, 癌化学療法, CSF

\* From the Toneyama National Hospital, Toyonaka, Osaka 560 Japan.

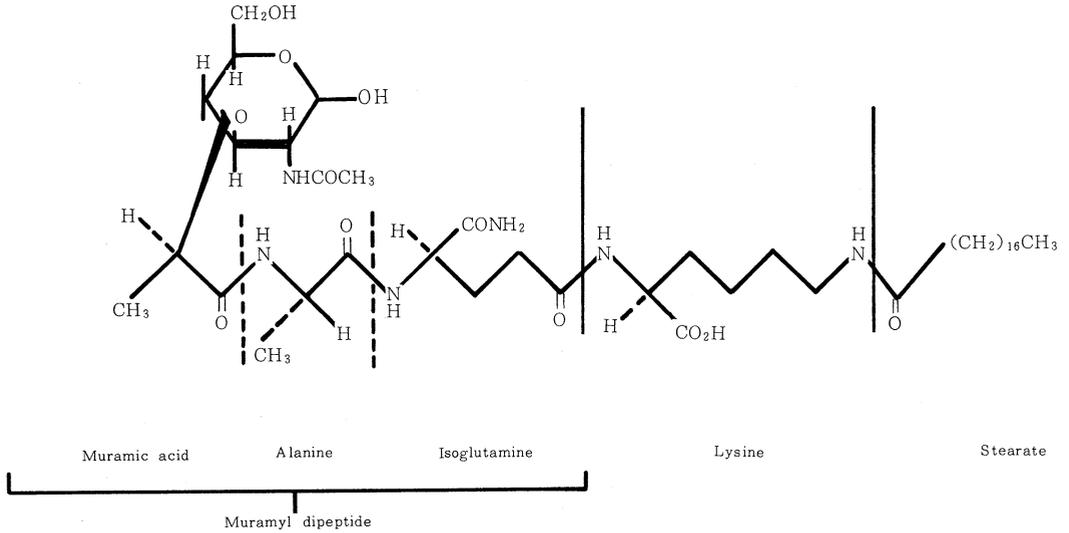


Fig. 1. Chemical Structure of MDP-Lys (L18),  $N^2$ -[(N-acetylmuramoyl)-L-alanyl-D-isoglutaminyl]- $N^6$ -stearyl-L-lysine

## 緒言

細菌細胞壁の基本構成要素としてペプチドグリカンがある。細菌感染症にあつては、菌体成分と宿主諸細胞との接触によって生体には種々の病態と反応が生じる。こうした現象のなかでも注目されるのが、結核感染と免疫での現象であろう。細菌菌体成分は免疫応答の上で抗体産生の増強、あるいは細胞性免疫の制御を含め、広く生体防御にも関わっていることが基礎研究で指摘されているところである。結核菌の細胞壁成分、菌体成分に関する研究は、とくに日本では山村、東ら<sup>1)</sup>によって進められた分野である。

細菌細胞壁主成分であるペプチドグリカンは、アジュバント活性、網内系機能の刺激、発熱その他多岐に及ぶ生物活性を有している。

ペプチドグリカんに特異酵素を作用させて、えられたムラミルジペプチド muramyl dipeptide (MDP) はこれら生物活性を示す最小単位であることが、Ellouzaら (1974)<sup>2)</sup>、小谷ら (1975)<sup>3)</sup> によって明らかにされた。

その後 MDP の臨床応用を目標に、より有効な生物活性を示すが、より低毒性の MDP の誘導体の開発研究が活発に進められた。その1つである MDP Lysine-L18 (以下 muroctasin) は第一製薬中央研究所で開発されたものであり、約15年に及ぶ基礎研究でもって、その生物活性も種々明らかにされてきつつあったが臨床

応用にはいたらなかった<sup>4)</sup>。

臨床第I相試験 (1981) での安全性成績を基盤として、早期第II相臨床試験で、感染防御を目標に検討中、たまたま本物質投与後に末梢血中の単球数の増加につづく、白血球数の増加がみられたことから、この MDP 誘導体の生物活性の1つである CSF 産生を介する白血球増多作用を、抗腫瘍治療中の白血球減少の回復促進効果に応用できないものかということで臨床検討を行い、その有効性、有用性を明らかにした。

## 研究方法

MDP-Lys (L18), muroctasin は Fig. 1 に示すごとく、ムラミルジペプチドの誘導体であり、リジンとステアリン酸が結合した分子量 887.12 の水に不溶の物質である。

実験的研究結果に基づく Muroctasin のもつ生物活性の概要は、Table 1 にまとめるごとく、広く感染ないし癌に対する生体防御作用である<sup>5)</sup>。

このうち、とくに今回の臨床研究と関連の深いものは、マウス (BDF<sub>1</sub>) に muroctasin 投与後の血清中 CSF 活性を上昇させることである。MDP そのものでは10時間しか持続がないのに比し、MDP 誘導体である本物質投与後では10~96時間のCSF活性持続があり (Yamaguchi, F. et al.<sup>6,7)</sup>), かつ *in vitro* のマウスマクロファージおよび T 細胞を用いた系で、muroctasin はマク

**Table 1.** Summary of the Results in Experimental Studies on Muroctasin

1. Stimulation of nonspecific resistance to infection in mice induced by microbes such as *E. coli*
2. Enhancement of adjuvant activities on the humoral and cellular immune response
3. Induction of CSF from macrophage
4. Increase of leukocyte on experimental murine leukopenia induced by cyclophosphamide or irradiation
5. Augmentation of antitumor activity by macrophage

ロファージを刺激してCSFを産生させる点である。

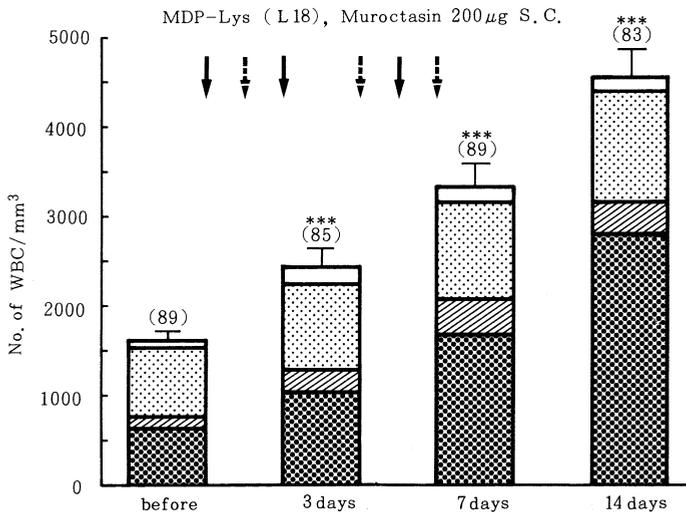
さらにこのMDP誘導体は、他のMDP類に比し、免疫生物活性が優れ、副作用ともいえる抗原性や発熱誘起作用が低いことから人体使用の可能性の高いものとして選択されていた。人体使用については50 $\mu$ gから400 $\mu$ gの皮下注での安全性、白血球数の変動、血中動態からみた第I相臨床試験で、200 $\mu$ g、400 $\mu$ g投与で以下の臨床効果の検討がなされる可能性、安全性が示唆された<sup>5)</sup>。

初期第II相試験は、国療刀根山病院ほか18施設で、各種悪性腫瘍患者で抗癌化学療法・放射線療法による白血球3000/mm<sup>3</sup>以下の白血球減少例を対象として実施した<sup>8)</sup>。

Muroctasinは1日1回200 $\mu$ gおよび400 $\mu$ gを連日6日間および隔日3回皮下投与した。投与開始4日、7日、14日後の白血球数および白血球分画、その他の血液、血清、尿等の諸検査、自覚所見、注射部位の所見、感染症の有無等についてもみた。

後期第II相試験は大阪府立羽曳野病院で肺癌患者で癌化学療法による白血球減少例を対象に、muroctasin 200 $\mu$ gと100 $\mu$ gの無作為用量比較試験が行われた<sup>9)</sup>。

第III相の無作為比較試験はグルタチオン200mg静注とmuroctasin 200 $\mu$ g、100 $\mu$ g1日1回6日間皮下注射群との比較で、肺癌患者の癌化学療法による白血球減少例を対象に国療刀根山病院ほか33施設で行った。調査項目はいずれも前述と同様である<sup>10)</sup>。



**Fig. 2.** Increase in Leukocytes after MDP-Lys (L18), Muroctasin Administration

■ neutrophils ▨ monocytes ▩ lymphocytes □ other WBC  
( ): n, vertical bar, standard error

\*\*\* statistically significant increase over pretreatment value (p<.001)

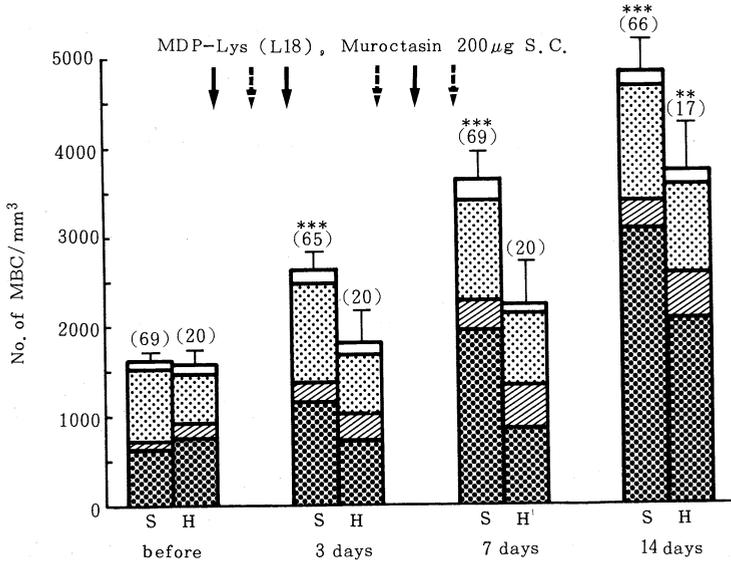


Fig. 3. Increase in Leukocyte Population after MDP-Lys (L18) Administration Stratified by Solid Tumors (S) and Hematological Malignancies (H)  
 ■ neutrophils ▨ monocytes ▩ lymphocytes □ other WBC  
 ( ): n, vertical bar ; standard error  
 \*\*, \*\*\* statistically significant at .01, .001 before and after MDP-Lys (L18) administration

結 果

臨床初期第Ⅱ相試験では、総投与症例 155 例中実施要綱に合致しなかった 53 例を除外した 102 例を解析対象とした。悪性腫瘍のうち固形癌が 73 例、うち肺癌が 55 例であり、造血管腫瘍は 29 例であった。Muroctasin 投与後 4, 7, 14 日目の白血球数と、その分画を投与前と比較したのが Fig. 2 のごとくである。

全例での成績では muroctasin 投与前の白血球数が  $1610.7 \pm 68.4/\text{mm}^3$  であったものが、投与 3 日後には  $2438.2 \pm 186.2$  となり、7 日目すなわち投与終了 1 日後では  $3330.9 \pm 258.5/\text{mm}^3$ 、14 日目 (投与終了 7 日目) で  $4551.2 \pm 314.6/\text{mm}^3$  と回復していた。その白血球分画をみると、Fig. 3 のごとく増加しているのは好中球分画であって、単球は僅かに増えているが、リンパ球の変動はみられていない。すなわち muroctasin は好中球増多に働いていると解される。また造血管腫瘍ではその抑制の程度が固形癌に比し著しいためか、白血球の nadir からの回復効果はえられなかった。肺癌がほとんどを占める固形癌において有効性と有用性が認められたため、以下の臨床研究の対象を肺癌患者で化学療法によ

る白血球減少例で検討が進められた。

肺癌患者における historical control と対比した。muroctasin 投与群では対照群に比し、白血球数の nadir からの回復効果は Fig. 4 に示すごとく優れていることが分かる。

以上の第Ⅱ相臨床試験後、他の種々なプロジェクトによる後期第Ⅱ相試験も行われ<sup>11)~13)</sup>、それらを総括して第Ⅲ相試験に移った。

第Ⅲ相比較試験として肺癌患者を対象に、癌化学療法による白血球減少症例に対して、これまで白血球減少症の予防、治療薬とされている還元型グルタチオンの静注群を対照群として muroctasin 200 µg と 100 µg 皮下注群の 3 群を無作為に電話法で割りつけた、177 例の登録症例中、除外基準で 36 例を除外して 141 例について有効性、有用性を一定の基準の下に解析した。その結果のうちでも、白血球数およびその分画の推移が本研究では最も問題となる。

白血球数の推移は Fig. 5 のごとく、化学療法を受ける前値から 0 日で nadir となっているが、muroctasin 投与群では、グルタチオン群と比較して有意に白血球数が増加していた。

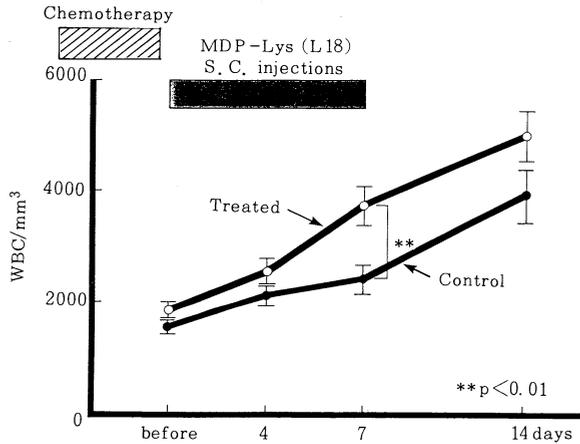


Fig. 4. Comparative time course of WBC counts in patient with lung cancer receiving cancer chemotherapy between historical untreated group (Control, n : 53) and MDP-Lys (L18), muroctasin treated group (Treated, n : 29).

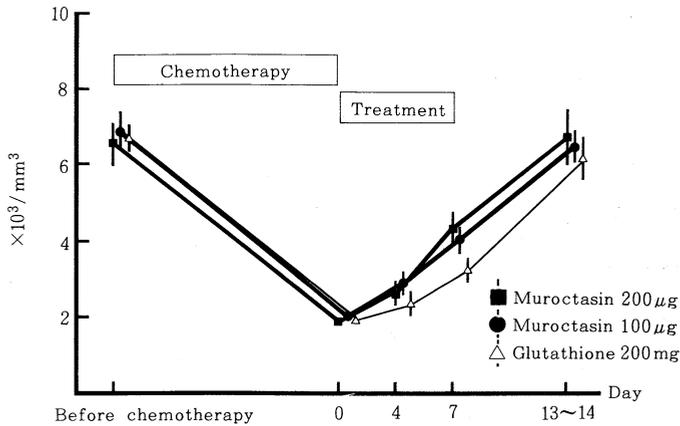


Fig. 5. Time Course of WBC Count (mean±SE) in Phase III controlled study

白血球数の分画の推移を7日目と前値への回復率でもみると、リンパ球数には変動はみられず、好中球の変動、増加によっていることが明らかとなった。このことはグルタチオン群に比し、muroctasin 群に有意に高く、かつ投与量に応じている (Fig. 6)。

こういうところから muroctasin の有効性は有効以上が、200 µg 群で 65.1%，100 µg で 65.3%，グルタチオン群で 30.6% であり、有用性もほぼこれに平行したものであった (Table 2)。

MDP 誘導体はマクロファージ刺激、IL-1 産生があ

るので副作用として発熱、注射部位の発赤、硬結等があるのは当然のことかもしれないが、本試験においても muroctasin 投与群で 25.0、15.1% の発熱と、15.4、9.4% の注射局所異常をみたが (Table 3)、投与中止によっていずれも消失した。臨床検査値も一過性に異常をみたが、投与中止にまでいわず、安全性も確認された。

Muroctasin 投与による有用性は、1つは nadir になった白血球減少を回復させて、次回の抗腫瘍化学療法が7日目までに実施可能となるかどうかの点である。このことについて推定した結果、200 µg 群では 59.6% の

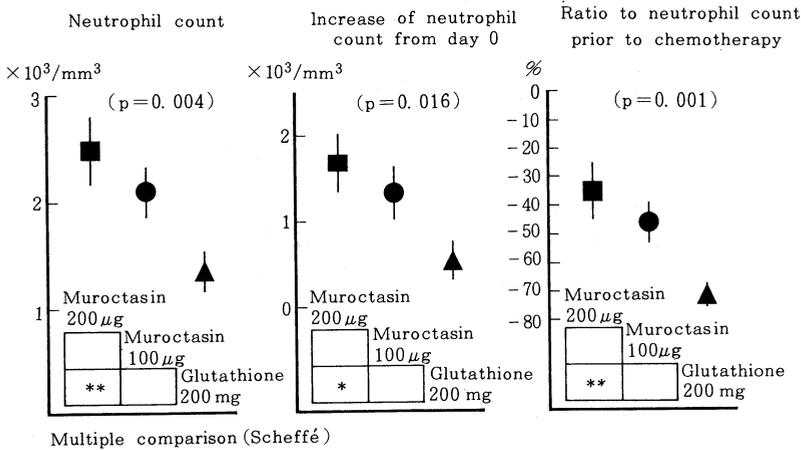


Fig. 6. Neutrophil Count on Day 7 (mean±SE)

Table 2. Efficacy Analysis

Drug	Total	Excellent Good	Fair	No change	Aggravate	Statistical test <sup>1)</sup>
Muroctasin 200 µg	43	$\frac{9}{28}$ 19 (65.1)	10	5		H; p = 0.000 Excellent + Good $\chi^2$ ; p = 0.000
Muroctasin 100 µg	49	$\frac{4}{32}$ 28 (65.3)	8	9		
Glutathione 200 mg	49	$\frac{15}{15}$ (30.6)	12	21	1	

Percentage in parentheses  
1) : H; Kruskal-Wallis test  
 $\chi^2$ ; Chi-square test

Multiple comparison (Scheffé)  
\*\* Muroctasin 200 µg  
\*\* Muroctasin 100 µg  
Glutathione 200 mg

Table 3. Adverse Reactions

	Muroctasin (200 µg)	Muroctasin (100 µg)	Glutathione (200 mg)
Fever	13 (25.0) <sup>c,g,h,i,j,k</sup>	8 (15.1) <sup>b,d</sup>	
Reaction at injected site	8 (15.4) <sup>g,h,i,k</sup>	5 (9.4) <sup>b,d,f</sup>	
Anorexia	2 (3.8) <sup>c,e</sup>	1 (1.9) <sup>d</sup>	
Lassitude	1 (1.9) <sup>e</sup>	1 (1.9) <sup>d</sup>	
Blister			1 (1.7)
Nausea	1 (1.9) <sup>a</sup>		
Jaundice	1 (1.9) <sup>a</sup>		
Eruption		1 (1.9) <sup>b</sup>	
Weakness in inferior limb	1 (1.9) <sup>e</sup>		
Abnormal laboratory findings	5 (9.6) <sup>a,j</sup>	2 (3.8) <sup>f</sup>	1 (1.7)

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k: identifies the same case.  
( ): %

ものに可能性があるとの判定がなされた。もう1つの有用性は muroctasin 投与によって感染症発症頻度が低下することである。有意差はないものの好中球数の回復傾向の少なかったグルタチオン群の11.7%という発症頻度に比し muroctasin 投与群では5.8%, 5.7%とやや低い傾向にあった。しかし、このことは十分長期の観察を要する問題であって、これのみでは判断しにくい。いずれにしても主治医による総合的な有用性判定は、対照群の30.6%に比し、muroctasin 投与群では60%と高かった。

考 察

Freund (1942) の研究に発して、菌体成分のアジュバント活性は大いに注目されてきたところである。

細菌菌体成分の基本となるムラミルジペプチド (MDP) は生物活性の最小単位であることが、Ellouz (1974)<sup>2)</sup> 小谷ら (1975)<sup>3)</sup> によって明らかにされ、さらに MDP の各種誘導体が、抗腫瘍免疫能の増強、感染防御能の増強、抗体産生に対するアジュバント活性など種々の免疫賦活作用のあることが次々と明らかにされるに従って、その臨床応用への道は開けつつあった<sup>1)</sup>。しかし、具体的に臨床使用にはなかなか至らなかった。

MDP 誘導体の臨床応用を企てた理由は、近年感染症の変貌に伴って、抵抗力低下を来した易感染性宿主、いわゆる compromised host での感染症難治化への対策の一環として<sup>14)</sup>、宿主感染抵抗力の賦活化に用いるためであった。しかし、現実にはこの臨床評価は困難である。一方、抗腫瘍剤や免疫抑制剤の使用頻度が増すにつれて、感染防御の第一線にある好中球が減少することが

易感染のリスク因子とされている<sup>15)16)</sup>。抗腫瘍剤投与後の好中球減少の nadir から、早く、正常値まで回復させることは癌治療効果の向上からも、またひいては感染防御の上からも有効な手段として、最近では遺伝子工学操作を用いてつくった CSF 類の登場ともなっている<sup>17)</sup>。われわれは、これらの研究とは別途に企画して、臨床検討も済ませ、臨床応用への道を開拓したことになり、そのもつ意義と価値は大きいといえよう。

MDP 全般に関する研究は、結核菌菌体成分の研究と密接に関係している。MDP の基礎研究は、日本ではとくに優れたものが多い。その MDP 誘導体のうちにあつてムロクタシンはマウス等の動物生体内投与後、マクロファージを刺激してインターロイキン1を産生を介して、あるいは直接 CSF 産生を促すか、また別の過程を経て好中球を増加させることが証せられており、単に marginal pool からの好中球動員にとどまらない。かかる効果がヒト体内でも生じていると推測される。これらを略図化すると、Fig. 7 のごとくなるよう。

抗腫瘍剤投与をうけて白血球、とくに好中球減少患者での易感染性については指摘されているところであり、感染症での重要課題ともなっている。好中球減少をいかに防止し、かつ nadir からの回復をいかに計るかについて、CSF 類そのものによる方が良いか、MDP 誘導体のように CSF のインデューサーが良いか、それは好中球減少の程度、過程によって差があるが、これからの臨床使用の段階において次第に明らかになっていくことであろう。MDP 誘導体のごとき immunomodulator は CSF 類の cytokines に比し特異な点は、顆粒球の産生と制御が宿主刺激に基づいており、間接的であつて、

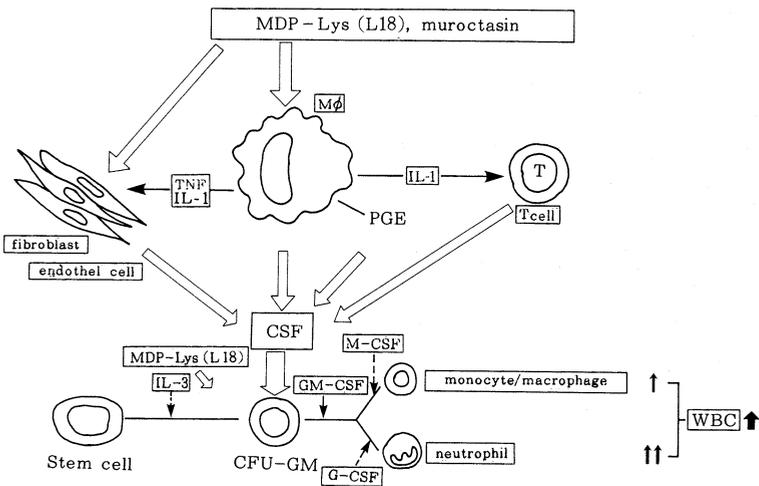


Fig. 7. The Mode of Action of Granulocytopoiesis by MDP-Lys (L18), Muroctasin

その調整は宿主に依存している点である。骨髄抑制が大きいときには immunomodulator は働きにくいところもあるが、生体防御からみて好中球数は健常者のレベルにまで維持されるのが理想である。

また MDP 誘導体は好中球数の増加のみならず、血小板の増加や好中球の諸機能を亢進させうる可能性もあり、今後の長期観察で感染防御効果の増強に MDP 誘導体が有効であるという臨床効果も期待できよう。

肺癌の癌化学療法による白血球減少に対する muroctasin の至適用量検討の後期第 II 相試験については福岡ら<sup>9)</sup>が、本剤の 200  $\mu$ g と 100  $\mu$ g の 2 用量の 6 日間投与と無投与の自然経過を対照として実施し、有効性、有用性の面から 1 日 200  $\mu$ g が妥当であるとの結果をえている。

消化器癌<sup>13)</sup>、泌尿器科癌<sup>18)</sup>、悪性リンパ腫<sup>19)</sup>の癌化学療法後さらに放射線治療後<sup>20)21)</sup>の白血球減少に対する muroctasin 投与による好中球数の回復効果はいずれにおいてもほぼ同様の有効性、有用性が証せられている。

また肺癌の癌化学療法による白血球減少を対象として muroctasin の 200  $\mu$ g と 20  $\mu$ g との二重盲検比較試験を行った古瀬ら<sup>22)</sup>の成績では、20  $\mu$ g 投与群に比し 200  $\mu$ g 投与群で、癌化学療法開始 16 日目ないし 23 日目の回復効果が明らかに優れている結果をえている。

以上の各臨床研究結果を総括して、muroctasin は目下のところ肺癌例に限定されるが、癌化学療法後に 1 日 1 回 200  $\mu$ g を連日 6 日間投与して、白血球、とくに好中球の減少、すなわち nadir からの回復を促進して次回癌化学療法剤の投与を早期に実施しうる利点を有することは明らかである。

感染防御効果は第 IV 相臨床試験で明らかにされてくることであろうが、いずれにしても癌治療の補助療法として有意義である。

ただ MDP 誘導体としても、作用機序として考えられるインターロイキン 1 産生能からいっても、発熱や、注射局所の発赤、硬結は避け難い副作用であるが、これまでのところ、これによる大きい障害はなかった。

むしろ muroctasin が、生体内でマクロファージのインターロイキン 1 の産生を招くことは、インターロイキン 1 の生物作用の多様性からみて、他の生物活性の影響による生体への効果も期待できる。

## 総括

細菌細胞壁の主成分であるペプチドグリカンに由来するムラミルジペプチド muramyl dipeptide (MDP) とその多数の誘導体は、多様な生物活性を示す。MDP 誘導体の 1 つである MDP Lysine (L 18), muroctasin は、それら誘導体のなかにおいて生物活性も強く、臨床

使用に耐えるものであることが分かり、癌化学療法で生じる白血球減少の回復促進のための臨床応用を初めて試みた。種々の臨床検討のなかから、肺癌例を対象に muroctasin 200  $\mu$ g/日、6 日間皮下注射とで、nadir の回復効果のあることを明らかにした。その機作としては muroctasin 投与によるマクロファージ刺激、インターロイキン 1 産生による CSF による好中球増加によると解される。この効果は癌化学療法の上からも、また好中球減少にもとづく compromised host での感染予防の上でも、将来臨床価値の高い研究であると信じる。(終わりに、本研究は第一製薬中央研究所はじめ多数の施設、研究者が直接、間接に関係している。とくにムロクタシン研究班の構成員の方々のご協力によるところが大きい。ここにそれら各位に深甚な謝意を表します。)

## 文 献

- 1) Yamamura, Y., Kotani, S., Azuma, I. et al. : "Immunomodulation by microbial products and related synthetic compounds", EXCERPTA MEDICA, 1982.
- 2) Ellouz, F. Adam, A., Ciorbaru, R. et al. : Minimal structural requirements for adjuvant activity of bacterial peptidoglycan derivatives, Biochem Biophys Res Commun, 59 : 1317-1325, 1974.
- 3) Kotani, S., Watanabe, Y., Kinoshita, F. et al. : Immunoadjuvant activities of synthetic N-acetylmuramyl-peptides or-amino acids, Biken J, 18 : 105-111, 1975.
- 4) Matsumoto, K., Otani, T., Une, T. et al. : Stimulation of nonspecific resistance to infection induced by muramyl dipeptide analogs substituted in the  $\gamma$ -carboxyl group and evaluation of N $^{\alpha}$ -muramyl dipeptide-N $^{\epsilon}$ -stearoyllysine, Infect Immun, 39 : 1029-1040, 1983.
- 5) "Muroctasin, A new muramyl dipeptide derivative, MDP-Lys (L 18)". Arzneimittel.-Forsch/Drug Res. 38 (II) Nr. 7a, 1988.
- 6) Yamaguchi, F., Akasaki, M., Tsukada, W. : Induction of colony-stimulating factor and stimulation of stem cell proliferation by injection of muroctasin. Arzneimittel.-Forsch. 38 (II) : 980-983. 1988.
- 7) Yamaguchi, F., Akahane, K., Takashi, T. et al. : Production of colony-stimulating factor from macrophages by muroctasin. Arzneimittel.-Forsch. 38 (II) : 983-986, 1988.

- 8) Tsubura, E., Nomura, T., Niitani, H. et al. : Restorative activity of muroctasin on leukopenia associated with anticancer treatment. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38 (II) Nr. 7a : 1070-1074, 1988.
- 9) 高田 実, 福岡正博, 瀧藤伸英他 : 肺癌患者の抗癌化学療法による白血球減少に対するムロクタシン, MDP-Lys (L 18) の回復促進効果—封筒法による比較臨床試験—, *癌と化学療法*, 15 : 3095~3101, 1988.
- 10) 螺良英郎, 仁井谷久暢, 小川暢也他 : ムロクタシン [MDP-Lys (L 18)] の白血球減少回復促進効果に対する第Ⅲ相比較試験—肺癌化学療法施行例—, *Prog Med*, 8 : 2427~2442, 1988.
- 11) 尾崎敏夫, 清水英治, 前田道彦他 : 癌化学療法後の感染防御因子に及ぼす muramyl dipeptide 誘導体 [MDP-Lys (L 18), ムロクタシン] の影響, *Biotherapy*, 2 : 967~972, 1988.
- 12) 廣田正毅, 千住玲子, 門田淳一他 : MDP-Lys (L 18) の好中球機能賦活効果, *癌と化学療法*, 16 : 219~224, 1989.
- 13) 涌井 昭, 高橋 弘, 清水弘之他 : Muramyl-dipeptide 誘導体 (DJ-7041) の進行胃癌・大腸癌を対象とした癌化学療法後の白血球減少に対する無作為比較試験, *Biotherapy*, 2 : 1110~1119, 1988.
- 14) 螺良英郎 : Compromised host とは何か, *日本細菌学雑誌*, 42 : 725~729, 1987.
- 15) Brown, A. E. and Armstrong, D. eds. : Infectious complications of neoplastic disease. Controversies in the management, York Medical Books, 1985.
- 16) Klastersky, J. eds. : Infections in cancer patients, Ravan Press, 1982.
- 17) Brandt, S. J., Peters, W. P., Atwater, S. K. et al. : Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation, *N Eng J Med*, 318 : 869-876, 1988.
- 18) 大石賢三, 吉田 修, 竹内秀雄他 : 泌尿器科癌患者における癌化学療法後の白血球減少症にたいする Muroctasin : MDP-Lys (L 18) [DJ-7041] の白血球回復効果について, *日本泌尿器科紀要* (in press), 1987.
- 19) Hiraoka, A., Masaoka, T., Satoh, K. et al. : Hematological response to the new synthetic muramyl dipeptide derivative muroctasin after chemotherapy in patients with malignant lymphoma. A randomized crossover trial. *Arzneim.-Forsch.* 38 (II) : 1499-1501, 1988.
- 20) Okawa, T., Kikuchi, Y., Watarai, J. et al. : Restorative effect of MDP-Lys (L 18) on leukopenia of cancer patient treated with radiotherapy, *Nippon Act Radiol*, 48 (4) : 514-522, 1988.
- 21) 坂本澄彦, 大川智彦, 小川暢也他 : 癌患者の放射線療法中白血球減少に対するムロクタシンの治療効果—イノシンを対照薬とした電話法による多施設第Ⅲ相比較試験—, *癌の臨床* (in press), 1987.
- 22) 古瀬清行, 柳内 登, 桜井与志彦他 : 肺癌の癌化学療法時白血球減少に対するムロクタシン [MDP-Lys (L 18)] の回復促進効果—多施設二重盲検 2 用量比較試験—, *Prog Med*, 9 : 631~649, 1989.