

第 67 回総会シンポジウム

II. 難治性肺結核の治療

座長 篠田 厚 (国立療養所大牟田病院)

受付 平成 4 年 7 月 17 日

The 67th Annual Meeting Symposium

II. TREATMENT OF INTRACTABLE PULMONARY TUBERCULOSIS

Chairman : Atsushi SHINODA *

Symposists :

1. The treatment of previously untreated pulmonary tuberculosis with risk factors : Yoshinari KITAHARA (National Sanatorium Ohmuta Hospital)
2. Re-treatment for intractable tuberculosis : Hideo OGATA (Fukujuji Hospital, JATA)
3. Clinical features and management of rush case : Niro OKIMOTO (Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School)
4. New antituberculous drug—New quinolones : Shin KAWAHARA, Hitoshi NAGARE (National Sanatorium Minami-Okayama Hospital)
5. New antituberculous drugs—*In vitro* and *in vivo* activities of new rifamycin derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* : Ryoichi AMITANI (Department of Infection and Inflammation, First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University)
6. Adoptive immunotherapy for intractable pulmonary tuberculosis using autologous peripheral blood leucocytes sensitized with killed *Mycobacterium tuberculosis* bacteria : Keizo KITSUKAWA (First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus)
7. Interleukin-2 treatment in patients with refractory tuberculosis of the lung : Hiroshi FUJIWARA (Osaka Prefectural Habikino Hospital)
8. Surgical treatment for patients with intractable pulmonary tuberculosis : Nobuo HIROTA (National Sanatorium Minami Fukuoka Hospital)

(Received for publication July 17, 1992)

Discussion was made concerning the following items by eight symposists at the present symposium :

- 1) As to the therapeutic method of intractable pulmonary tuberculosis in which multiple drug resistant tubercle bacillie are persistently expectorated, concerning ① the investigation of new antituberculous drugs, ② the study of immunotherapy, and ③ the application of surgical treatment.

* From the National Sanatorium Ohmuta Hospital, Ohmuta City, Hukuoka 837 Japan.

- 2) Concerning therapeutic countermeasures for pulmonary tuberculosis which is not the intractable tuberculosis yet, but has various intractable factors, thus existing a danger of developing into the intractable tuberculosis in the future under some circumstances of therapeutic methods.
- 3) Concerning the current status of so-called "rush case" that develops rapidly notwithstanding against strong chemotherapies which are mainly consisted of INH and RFP, and countermeasures for the diseases.

The followings are the summary of the results.

(1) Investigation of New Antituberculous Drugs

There were reports on new quinolone series drugs (Dr. Kawahara) and new Rifamycin derivatives (Dr. Amitani).

Among new quinolone series drugs, Ofloxacin (OFLX) and Sparfloxacin (SPFX) are hopeful. OFLX has obtained a considerable effectiveness even if it was utilized in an intractable tuberculosis, thus it seems to be evaluated as an antituberculous drug.

A new Rifamycin derivative KRM-1648 is extremely superior in the results of *in vitro* as well as animal experiments compared with RFP, thus it is an extremely remarkable drug.

(2) Study of Immunotherapy

There were reports on adoptive immunotherapy (Dr. Kitsukawa) and IL-2 therapy (Dr. Fujiwara).

Although both treatments had a small number of case experiences, there were some cases in which effectiveness was observed even if it was tentative. We would like to expect that it will become an auxiliary treatment that has the effectiveness, by further studies hereafter.

(3) Application of Surgical Treatment

Dr. Hirota announced that, even in the case of intractable tuberculosis, the curing was successful if either pneumonectomy or pulmonary lobectomy was possible regarding pulmonary function, but that, in case the above excision was impossible, the percentage of success remained at about 50% even if such techniques as cavernostomy, muscle flap plompage, etc. were employed.

Therefore, in the case where intractability is anticipated, a surgical treatment which has no restriction at the performing time must be taken into consideration in advance, and it is necessary to make a previous treatment planning in which two sensitive drugs are reserved beforehand for the purpose of achieving a success in the surgical treatment.

(4) Therapeutic measures for the case in which intractable factors are involved Reports were made by Dr. Kitahara with regard to countermeasures at the initial treatment, and by Dr. Ogata with regard to countermeasures at the time of retreatment.

Dr. Kitahara announced that the cure of the initial treatment case was mostly achieved by the "INH · RFP" therapy, but he warned that the percentage of developing intractable tuberculosis was high in the patients who had more than four intractable factors and in the cases where serum ChE value was remarkably low.

Further, he noted that what extremely perplexes the doctor in charge was that principal drugs (INH, RFP, SM) became impossible to use until the initial period of two months after the beginning of initial treatment because of allergic side effects. As to the countermeasure, he proposed to tide over this difficulty by the tentative use of drugs which have small allergic side effects (KM, CS, EVM, etc.), and afterwards to try to use INH, RFP again. Concerning the chemotherapy at the retreatment, Dr. Ogata

reported that, if cases were sensitive to both INH and RFP, it was sufficient to perform the therapy in which INH and RFP was mainly employed for 12 months corresponded to the initial treatment. Concerning the perfect resistance to 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of INH, he further reported that in questionnaire survey on the members of the Japanese Society for Tuberculosis, invalid cases or the cases of low effectiveness were more frequent than the cases in which clinical effectiveness was found, and he reported that we were encountered with the cases of therapeutic failure of the "INH-RFP" therapy in which the patients had the complete resistance to 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of INH, and he warned that this was not to be disregarded either.

(5) As to Rush Case

According to the survey of Dr. Okimoto, the frequency of rush case was 0.96% (0.80% by aggravation, 0.16% by initial aggravation), and the cases occurred in the aged and extremely serious patients who had inferior general conditions, and the difference between aggravation groups and initial aggravation groups was not observed. As there is a contradictory aspect in the therapeutic methods for the cases of aggravation and initial aggravation, the investigation of proper treatment of so-called rush case remains to be a problem for the future.

Key words : Intractable tuberculosis, New antituberculous drug, Immunotherapy, Surgical treatment, Rush case

キーワードズ : 難治結核, 新抗結核薬, 免疫療法, 外科療法, 急速進展例

シンポジスト

1. 難治化因子をもった肺結核の初回治療
北原 義也 (国立療養所大牟田病院)
2. 難治性肺結核の再治療
尾形 英雄 (結核予防会複十字病院)
3. Rush Case とその対策
沖本 二郎 (川崎医大呼吸器内科)
4. 新抗結核薬の検討—ニューキノロン系薬剤について
河原 伸・永礼 旬 (国立療養所南岡山病院)
5. 新抗結核薬の検討—新リファマイシン誘導体について
網谷 良一 (京都大胸部疾患研究所)
6. 難治性肺結核に対する感作自己リンパ球を用いた養子免疫療法
橋川 桂三 (琉球大医学部第1内科)
7. 難治肺結核に対する免疫療法—IL-2 療法について—
藤原 寛 (大阪府立羽曳野病院)
8. 難治性肺結核に対する外科療法
廣田 暢雄 (国立療養所南福岡病院)

本シンポジウムでは下記の項目について発表をお願いし討論を行った。

- 1) 持続的に多剤耐性菌を排菌している難治肺結核の治療法として, ①新抗結核薬の検討, ②免疫療法の研究, ③外科療法の適応, について。

2) 未だ難治とはいえなが種々の難治因子をもっており, 治療法のいかんでは将来難治に陥る可能性のある肺結核症に対し, 難治への道をたどらぬための治療上の対策について。

- 3) INH-RFP 主軸の強力療法にもかかわらず急速

に進展し、治療開始早期に死亡する、いわゆる rush case の実態について。

以下はそのまとめである。

(1) 新抗結核薬の検討

難治結核治療の最も期待できる対策は、既存の薬剤に耐性のない抗結核薬の開発であるが、今回は New Quinolone 系（河原：国療南岡山）と新 Rifamycin 誘導体（網谷：京都大胸部研）について報告をお願いした。

河原氏の検討からすると、本剤に属す Ofloxacin (OFLX) は既存の抗結核薬との間に交差耐性がなく、難治肺結核の使用成績では minor drug (TH, CS, PAS, PZA) との併用にもかかわらず 48% という高い持続的菌陰性化を得ており、この結果からすれば抗結核薬として十分評価できる薬剤と思える。その後開発された sparfloxacin (SPFX) も今までの *in vitro* の成績からして今後の検討に注目したい。

網谷氏はここ数年来京都大胸部研で検討中の新 Rifamycin 誘導体 KRM-1648 について報告したが、この薬剤は今までの制菌力、殺菌力、動物実験などの成績からすれば、格段に RFP に優っており、極めて注目すべき薬剤である。ただ RFP との間に交差耐性が認められるようで、RFP 耐性（難治）結核の治療に期待し難い点は残念であるが、これからの臨床成績に大いに期待したい。

(2) 免疫療法

個体の感染抵抗力を増強するための免疫療法が実用化され、化学療法の補助療法として結核治療の場でも広く活用できることが期待されている。

今回は難治肺結核に治療実績のある「感作リンパ球を用いた養子免疫療法」（橘川：琉球大）と「Interleukin-2 療法」（藤原：大阪府立羽曳野）について発表をお願いした。両療法とも未だ少数例の経験ではあるが、それまでに排菌が持続していた難治患者に、一過性にせよ排菌の陰性化あるいは減少がみられた例もあり、どちらも治療効果の機序がほぼ解明あるいは推測されているところからも、今後さらに使用方法を工夫すれば有効に補助療法として有望であることが期待できる。例数を重ね実用化に至ることを切望する。

(3) 外科療法

肺結核治療上最近ではふだんは忘れられがちな外科療法も、難治結核が論じられる場合は必ず注目を取り戻している。

広田氏（国療南福岡）は最近 10 年間の自家成績につき発表した。難治肺結核に対する手術は年間 5 例平均は行われており、多剤耐性菌持続排菌例でも肺機能上全切、葉切が可能であれば成功するが、それが不可能な場合は空洞切開、筋肉充填などの技術をもってしても成功率は 50% 程度であるとした。

したがって難治化が予想される症例には肺機能上の制約を受けない時期の外科療法、しかもそのために、演者も強調したように、少なくとも感性剤 2 剤は残しておくことを念頭において治療計画を立てておくべきである。

(4) 難治化因子をもった症例の治療対策

初回治療時の対策は北原氏（国療大牟田）に、再治療時の対策は尾形氏（予防会複十字）に担当してもらった。

北原氏は初回治療例のほとんどが INH・RFP を主軸とする治療で治癒するが、治療開始時に排菌多量、病型重症、高齢、衰弱などの難治化因子が 4 個以上あるものや、血清 ChE 値、Alb 値が著しく低いものは難治化率が高いことに留意すべきことを警告した。また治療は成功したが、治療の過程で主治医が著しく困難さを感じた例は 5 人に 1 人と意外に多く、その半数がアレルギーによる主要薬剤 (INH, RFP, SM) の中止中断のためのものであり、しかもこれは治療上極めて大切な治療開始 2 カ月以内に集中して起こっており、したがってこの時期をいかに切り抜けることが大切であることを強調し、その対策としてこのような事態が生じた場合は比較的アレルギーの少ない KM, CS, EVM を繋ぎとして切り抜け、その後に INH, RFP の再開（再開成功率 INH 82.6%, RFP 50%）を試みるべきことを提唱した。

今回尾形氏には、① INH・RFP 主軸の化学療法後の再発で、INH, RFP 共感受性である場合、化学療法は初回時と同様の考え方で良いか？ ②再治療時の INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全耐性の取り扱い方、すなわち INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全耐性の場合 INH・RFP 療法を行うことは妥当か？ の 2 点について検討をお願いした。

尾形氏の①についての検討では、再度 INH, RFP 主軸の治療をほぼ 12 カ月間行った例の、その後の 3 年間の追跡調査では再発は見られておらず、再治療時でもほぼ初回治療に準じた考え方、すなわち標準方式で良いようである。尾形氏が今回結核病学会会員を対象として行ったアンケート調査では、初回治療が完全に行われた後の再発では、INH, RFP がともに感受性であっても、標準方式を選んだ会員より Regimen の強化、治療期間の延長の方を選んだ会員がやや多い結果となっているが、これは回答者が再発という事態を重視した慎重さの現れであろう。

②の INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全耐性の取り扱い方について、アンケートからは質問の方法によって、感受性として扱うとした率と耐性として扱うとした率に異なりがあるが、临床上全く無効ではないにしても有効性はある程度低下しているとの考えをもった会員が多いように見受けられた。今回の尾形氏の検討では INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全耐性、RFP 感受性例での INH・RFP 療法からは 15% 程度の再排菌例がみられており、0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性は無視できないということであり、この事実を知った上で慎重で

あることが望ましい。

(5) rush case について

INH, RFP を含む強力化学療法にもかかわらず急速に進展し、悪化（排菌は⊕のまま）および初期悪化（排菌は減少あるいは陰性化）によって治療開始後およそ3カ月以内に死亡した症例について行った沖本氏（川崎医大）のアンケート調査によると、その頻度は0.96%（悪化によるもの0.8%，初期悪化によるもの0.16%）で、悪化群、初期悪化群とも主に高齢の超重症者（大量排菌の広汎空洞型、低アルブミン血症）にみられており、両群間に臨床的特徴にも、また死亡時期にもさ

したる相異はみられていない。

沖本氏も指摘したように、悪化による死亡は化学療法の効果発現以前のものと考えられ、なお強力な化学療法を必要とするが、反対に初期悪化による死亡は化学療法の効果発現後のもので、強力な化学療法による大量の結核菌の死滅が関与すると考えられており、これを避けるためには化学療法を緩和することも必要であり、両者の治療方法には相反する面がある。このような症例を悪化なくまた初期悪化なく対処するためにはどのような治療を行うべきか、早急に解決すべき今後の課題である。

1. 難治化因子をもった肺結核の初回治療

国立療養所大牟田病院 北原義也

はじめに

「INH・RFP」を主体とする治療によって、肺結核の治療目標到達度は著しく改善した。しかし難治例に関する問題は依然残っており、特に難治化因子が多い症例で問題が多いとされる¹⁾。本シンポジウムでのわたくしの研究目的は、初回治療例において、難治またはそれに近い例での治療成績全般について解析し、治療への知見を得ることである。

しかしながら難治例の多くは、入院時余りに重症であるために、治療が軌道に乗る前に死亡することが多く、化学療法に関する十分な資料を得ることが難しかった。したがって、難治例に加えて準難治例を選択し、これらを解析し、治療法を検討した。

定義および対象

難治例の定義は、結核の治療にもかかわらず、培養で6カ月間の菌陰性化が得られないものとし、退院の時点で判定した。

準難治例である臨床的治療困難例（以下治療困難例）とは、難治化因子の存在や治療経過上の問題で、主治医が著しく治療困難と感じたものと定義した。

対象は：昭和55年から平成元年までの10年間に当病院に入院した患者のうち、肺外結核、手術例などを除いた初回治療例の440例である。対象の背景因子は、男性314名、女性126名で、平均年齢54.9歳、有空洞率63.6%であった。また排菌陽性者は、塗抹54.1%、培養71.4%で、菌の平均陰転化月数は塗抹2.0カ月、培養1.9カ月であり、経過の総合評価では軽度改善以上が93.1%と良好であった。

つまり、初回結核は基本的にはかなりよく治るが、重

症化しており²⁾、途中悪化例が21例見られるなど、その治療経過には意外に多くの例で問題があった。

結 果

I. 難治例の頻度

難治例は入院完遂者386名（治療円滑例323例+治療困難例63例）の中にはいなかったが、死亡例33例中11例と、事故退院中の3例にみられ、合計14例（3.2%）にみられた。

II. 臨床的治療困難例の頻度

入院完遂者群に63例、その他の群に27例の合計90例（20.5%）あった。難治例14例との総計104例（23.6%）において治療上大きな問題を有していた。

III. 難治14例のまとめ

表1に示したように、多量排菌、重症病型のものが多く、高齢や衰弱、基礎疾患に悩まされ、治療中の副作用や併発感染、低肺機能などを起こすものもあり、2カ月以内の死亡が8例みられた。

IV. 入院完遂者中の治療困難63例のまとめ（表2）

1. 治療支障となった難治化因子¹⁾の存在では、1) 病型が特に重症のもの（I, II₃型）が38.1%、2) 高齢・衰弱47.6%、3) 重篤な基礎疾患30.2%であった。

2. 薬剤耐性ではINH (H) の不完全耐性が4例と、RFP (R) 耐性が2例（完全1, 不完全1）と頻度は少なく、実際の治療上の問題は少なかった。参考として挙げたSM (S) の耐性頻度が11.1%であったのに対し、EB (E) 耐性は1.6%と少なかった。

3. 副作用による薬剤の中止・中断では、1) H and/or R の中止中断が32例（50.8%）に見られ、その内訳はH, R の両方中断例が15例、Hのみ中断8例、Rのみ中断9例であった。薬剤再開の成功率は、再開を試

表1 難治肺結核14例の難治化因子と予後

(男性13名, 女性1名) M: 月数

番号	項目 症例	多量 排菌	病型 重症	高 齢	衰 弱	神 経 精 神	糖 尿 病	悪 性 疾 患	消 化 器	そ の 他	副 作 用	併 発 感 染	低 肺 機 能	生 活 態 度	受 診 遅 延	診 断 遅 延	予 後	入 院 月 数	難 治 子 の 化 数
1	塚○幸夫	●	●	●	●	●					●	●				2 M	死亡	6.3	7
2	小○ 励	●	●	●	●		●						●			2 M	死亡	0.2	6
3	佐○貞雄	●	●				●			●		●				1 M	死亡	5.2	6
4	堤○ 一	●	●		●				●		●					3 M	死亡	0.9	5
5	山○節男	●	●		●								●	●	2 M		死亡	0.2	5
6	馬○茂樹	●	●							●			●	●		3 M	事故	5.7	5
7	浦○ 一	●		●		●		●									死亡	0.3	4
8	京○チエ子	●	●	●		●									4 M		死亡	0.5	4
9	阿○則男			●		●				●		●					死亡	2.0	4
10	小○武雄		●	●	●					●							死亡	0.8	4
11	和○光雄	●				●				●	●				1 M		死亡	1.8	4
12	高○智治	●			●			●			●						死亡	8.4	4
13	今○ 登	●		●						●		●			2 M		事故	2.0	4
14	萩○ 昭	●	●										●		1 M		事故	4.0	3

表2 臨床的治療困難例にみられた治療困難理由

——主治医が治療に著しく支障を感じた症例——

n=63

治療困難の理由	例数(%)
1. 治療支障となった難治化因子の存在	
1) 病型が特に重症 (学会分類 I, II ₃)	24 (38.1)
2) 高齢・衰弱	30 (47.6)
3) 基礎疾患で特に重篤なもの	19 (30.2)
2. 薬剤耐性	
1) INH	4 (6.3)
2) RFP	2 (3.2)
* (参考) SM	7 (11.1)
* (参考) EB	1 (1.6)
3. 副作用による薬剤の中止・中断	
1) INH and/or RFP の中止中断	32 (50.8)
2) 同時期に複数薬剤を投薬中止	28 (44.4)
4. 培養陽性4カ月以上継続	3 (4.8)
5. レ線経過に問題があったもの	
1) 治療中のレ線増悪 (初期悪化, 肋膜炎, 膿胸化など)	18 (28.6)
2) 不安定な空洞の残存	28 (44.4)

*治療困難には入れず

みなかった場合も含めて, Hでは82.6%, Rが50%で, Hの方が有意 (P<0.05) に再開率が高かった。

2) 治療期間中のほぼ同時期 (約2カ月間) に複数の薬剤に副作用があり中止中断したものが28例 (44.4%) あり, 主要薬剤の4剤 (H, R, S, E) 中止が4例, 3剤中止が9例もあった。この3剤中止の内訳でみると, H, R, Sが8例に対して, H, R, Eが1例であった。

投薬中止に至った副作用の種類は, アレルギー性 (肝障害, 発熱, 薬疹など) が, 主要薬剤に共通し, 多数見られた。多剤にアレルギーで治療が極度に行き詰まった症例も4例あった。

薬剤の中止時期は表3のように, H, R, Sの主要薬剤では2カ月までに集中していた。しかしEでは中止時期に若干のバラツキがみられた。

2次選択薬のKM, CS, EVMは, 比較的副作用が少なく, アレルギー性のはなかった。

4. 培養陽性4カ月以上継続は3例 (5.4%) のみであった。しかし治療開始後1~3カ月までは菌の陰性化が治療困難群において劣った。

5. レ線経過に問題があったものの中で, 治療中のレ線増悪は18例 (28.6%) で, その出現時期は, 6カ月までに12例で7カ月以降が6例であった。再排菌を伴ったものが2例であった。

また, 通常であるなら治療終了時期にかかる治療9カ

表3 副作用による薬剤の中止・中断時期*

—臨床的治療困難群— n=63

薬 剤	中止・中断までの月数								中止・中断頻度 合計/使用例数(%)
	～1	～2	～3	～4	～5	～6	～7	～8カ月	
I NH	6	8	1	2	1	1	1	0	20/63 (31.7)
R FP	11	10	0	3	0	0	1	0	25/63 (39.7)
S M	4	11	2	3	0	3	0	0	23/55 (41.8)
E B	4	3	2	4	2	0	2	2	19/54 (35.2)
KM **	0	0	0	1	0	0	0	0	1/15 (6.7) [6]
C S **	0	1	0	1	1	0	0	0	3/20 (15.0) [8]
E V M **	0	1	0	0	0	0	0	0	1/11 (9.1) [5]

* : 薬剤を開始後中止・中断までの月数

** : 症例数が少なかったため、治療円滑群で使用した症例も加えた; []内の数値は治療円滑群

月前後での不安定空洞は28例(44.4%)にみられ、硬化壁空洞が主体であったが、非硬化壁空洞も若干あった。治療円滑群では7.7カ月の入院期間であったのに対して、不安定空洞有り群の入院期間は15.3カ月と長かった。(不安定空洞なし群の平均入院期間は11.6カ月)

最後に、難治化を予測する因子として、入院時の血清ChE、Alb、総蛋白を調べたところ、いずれも優れた指標であったが、特にChEは、難治群で非常に数値が低値であった。

考 案

表1に示した難治14例から考案すると、難治例が重症化に至るには、治療以前の患者個人の問題(事故退院や、生活態度不良、受診の遅れ³⁾に代表される)と医療側や高齢者検診の問題などが関与しているように思われた。難治化因子の数が4個以上になると、はっきりと難治化率や治療困難率が高くなるが、3個以下でも質的な問題すなわち、超高齢⁴⁾、超重症などでは一部治療困難化することがあった。

治療困難群の検討では、副作用が最も大きい問題であった。H、Rの副作用による中断の頻度が高いことは、「H・R」を軸とした標準療法が一時期にせよ、うまくゆかないことを意味し、初回治療といえども単に投薬しておけば治癒するというものではないことを示している。

治療初期の2カ月までに主要薬剤(S、H、R)でのアレルギー性の副作用が集中して見られるが、治療に全く行きづまった際には、比較的アレルギーの少なかったKM、CS、EVMなどを繋ぎの薬剤とし、その後にHやRの再投与を試みるべきである。ちなみにHの再開成功率は高かったため、Hを一度中止した場合でも特

別な場合を除いて、再開を試み、より強力な薬剤の組合せにすべきである。

菌陰性化が培養で4カ月以上かかった例は3例のみで、副作用の問題などに比べると頻度的な問題は少ないようである。

治療困難群の多くで、表2に示した治療困難理由が重複し(平均3.1件)、表1のような難治例ではさらに重症で、多くは4件以上の治療困難理由があった。

難治例の治療で「H・R」にもう1剤EかSかを加えようとする場合に、今回の検討の結果からは、Eを加えた方が良さそうである。その理由は治療困難群でのEの耐性頻度がSよりも10%ほど少ないこと、薬剤開始後2カ月までの副作用の集中度が、Eの方が少ないこと、および同時期の副作用頻度がEを含んだ場合の方が少ないということによる。

結 語

1. 難治例の多くは、治療開始時病型重症で早期死亡例も多く、このような重症に至る以前の問題点と、治療途中での問題点がともに大きいものであった。

2. 準難治例(治療困難群)の解析結果によると、1)初回治療では、ほとんどの症例は「H、R」を軸とする治療で治癒しうる。しかし、約4人に1人(23.7%)で治療課程が順調にゆかないという集計結果であった。

2) 難治化の予測としては; 難治化因子が4個以上のものや、血清ChEやAlb値が著しく低値のものが難治化の率が高いので、該当例では、事前に認識、予測し、早期の栄養面の庇護、副作用の早期発見、対処、事故退院しないような治療環境を整えてやるなどの留意が必要である。3) 治療途中での最大の問題点は副作用である。

4) 副作用 (特に S, H, R) は治療開始後 2 カ月以内に集中し、複数の薬剤に出現することが多いので、治療 2 カ月以内を切り抜ける方策が最も重要である (一律な方法はないが、工夫できる)。5) 症例個々の問題点に従い治療期間の延長も必要である。

文 献

1) 国立療養所化学療法研究会 (蝶良英郎): Compromised host における肺結核, 結核. 1991; 66: 95

-99.

2) 森 亨: 第 65 回総会シンポジウム, これからの結核管理 (座長・藤岡正信), 結核. 1990; 65: 733-737.

3) 佐藤俊二: 第 64 回総会シンポジウム, 入院時重症初回肺結核の追跡調査 (国療化研第 30 次 A 研究) を中心に, 結核. 1989; 64: 792-795.

4) 北尾 武, 小澤真二: 超高齢者の結核初回治療例の検討, 結核. 1991; 66: 413-419.

2. 難治性肺結核の再治療

結核予防会複十字病院 尾形 英雄

目 的

①INH (H)・RFP (R) を主軸とした化療後の再発で H・R 感性例は難治性か。②H 0.1 μ g/ml 耐性は臨床的に耐性とすべきか。これが難治化因子となるか。この 2 点について検討した。

対象と方法

1) 内科を専攻する結核病学会会員より約 1000 人を地域的偏りがないよう無作為抽出し質問用紙を郵送した。質問内容は①と②に関する臨床症例を想定して提示し、これをどのように治療するかを選択してもらった。約 400 人の学会員より返送があり、そのうち 363 人が有効回答であったので、これを集計し①②の問題に関する全国の結核専門医の最大公約数的な見解として用いた。同時に回答者のバックグラウンドとして年齢・結核診療年数などについても無記名アンケート方式で調査した。

その結果、回答者の年齢分布は 20 歳代 1.7%, 30 歳代 22.1%, 40 歳代 21.5%, 50 歳代 15.5%, 60 歳代 27.9%, 70 歳代 11.3% で、結核診療年数は 0~5 年 12.2%, 5~10 年 21.3%, 10~20 年 19.6%, 20~30 年 15.5%, 30 年以上 31.5% であることが分かった。

2) ①に関する臨床例は、羽曳野病院と複十字病院の入院例で H・R を主軸とした化療後に再排菌により再発が確認された 64 例を対象とした。対象例の再発までの期間や再発時の耐性化率、再発時に H・R 感性例の再治療成績を検討した。耐性検査は羽曳野病院か複十字病院で実施されており、H 耐性は 0.1 μ g/ml 不完全以上、R 耐性は 50 μ g/ml 不完全以上を基準とした。

3) ②に関する臨床例は複十字病院で治療をうけ、治療開始時の薬剤感受性試験の結果 H 0.1 μ g/ml 不完全または完全耐性で R 感性の症例で経過観察期間が 3 年以上ある 43 例 (初回 27 例, 再治療 16 例) を対象とした。

これを H・R を含む 3 剤で治療した 32 例と、感受性試験判明後 H を中止して R を含む 3 剤で治療した 11 例に分けてそれぞれの治療成績を比較した。

4) また複十字病院の再治療例 513 例中、0.1 μ g/ml 不完全耐性は 31 例・完全耐性は 50 例だった。これら 81 例についてその予後と H 耐性濃度の治療による変化を検討した。なお、H 0.1 μ g/ml の臨床的意味を考える際、薬剤感受性試験の方法が同一なことが絶対条件なので、3) と 4) の症例は昭和 50~63 年までに複十字病院で感受性試験を行ったものに限った。この間、感受性試験は卵培地による絶対濃度法を採用しており、手技や記載法に変動はなかった。

結 果

1. ①に関するアンケート調査結果

設問 1 は SHR 治療をうけ 3 カ月で自己中断した患者 A と SHR 12 カ月治療完了した患者 B が、3 年後に再発し全剤感性が判明している場合を仮定し、再治療に用いる使用薬剤とその治療期間を尋ねた。中断再治療例 A の治療薬は、初回と同様 SHR を会員の 62.2% が選択し、初回薬に EB (E) か PZA (Z) を加えた SHRE または SHRZ を 29.8% が支持した。再治療期間は 58.2% が 9~12 カ月の短期治療を、12 カ月以上の長期治療は 33.4% が選択した。完了再治療例 B では SHR の選択が 40% と少数で、SHRE または SHRZ の選択が 45.6% と多数だった。治療期間も 9~12 カ月が 42.2% に対し 12 カ月以上治療したいとする意見が 52.4% と多数だった。

設問 2 で標準化療完了後の再発例を回答者が何例経験したか尋ねたところ、0 例が 40%, 1~3 例が 36.6% と経験数は少なかった。一方で 11 例以上の経験者が 5% いることから一部の施設に症例が集中する傾向があった。設問 3 で標準化療完了後の再発例の予後はどう思う

かを、治療経験者に限って尋ねたところ55.4%は良好、17.4%は不良との印象をもっていた。

2. ①に関する臨床例の検討

HRを主軸とした治療後再発した例64例を、以前の化療期間が6カ月以上だった完了群46例と化療を2カ月以上6カ月以内に中止してしまっただ中断群18例とにわけ、化療終了時から再発までの期間を観察した。3年以内の再発は完了群70%、中断群83%といずれも高率だが、完了群では17%が5~10年後の再発例だった。

初回治療時の耐性検査成績が、全剤感性だった26例について再発時の耐性化の有無を見た。Rの耐性は50 μ g/ml不完全耐性以上とし、Hは0.1 μ g/ml完全耐性以上を耐性とした。耐性化は完了群の8例にみられたが、このうち6例は糖尿病合併例であり、耐性化と糖尿病に密接な関連が疑われた。耐性の内容はH耐性は全例にR耐性は6例に見られた。

耐性化のあった8例と他疾患死亡や治療中断で脱落した3例を除く53例の再治療はHRを主軸に74%が3剤で治療され、治療期間は60%は12カ月治療で標準化療に準じたものだった。化療終了後3年間以上経過観察されたのは完了群と中断群あわせて23例で、それ以外は3年以下の観察期間だったが、これまでのところ再発例はなかった。

3. ②のアンケート調査結果

合併症のない学会分類b_{II}でG7号の患者にSHRで治療を開始していたと仮定した。1カ月後他の薬剤に感性だったが、Hに耐性が判明した。このときその耐性がH1 μ g/ml完耐の場合、0.1 μ g/ml完耐の場合、0.1 μ g/ml不完耐の場合の3通りを仮定し、その後ケースごとに、どのような薬剤を用いるか質問した。設問1では、

さらに初回治療患者との条件を入れた(図1)。H1 μ g/ml完耐ではSHRまたはEHRを選んだのが回答者363人中の14.3%だった。これらの薬剤を選択したのはHを感性と考える回答者と思われる。一方、SERまたはSERZを選択した25.1%の方はHを臨床的に無効と考えた回答者と思われる。SHREかSHRZかSHREZを選択した57.3%は、Hは有効だが効果が劣るので1~2剤追加したいとする回答者と思われる。H0.1 μ g/ml完耐の場合感性扱いが44.9%と増加し、H0.1 μ g/ml不完耐では感性扱いは62.8%と多数を占めた。

設問2では患者の条件を再治療としたところ、図2のような結果だった。結局、図1・2よりH0.1 μ g/ml耐性は初回治療の場合45%の方が無視できると回答したが、それを上回る過半数の回答者はHの臨床的効果が落ちていたとした。また再治療の場合は感性扱いとしたのは1/4の回答者で、61%の回答者はHの有効性が低下していると考え、7.7%は耐性扱いとした。

設問3はEHRで再治療継続している患者でRFP50 μ g/mlとEB5 μ g/mlの耐性があり、さらに以下のH耐性が判明した場合、Hをそのまま継続するか、中止するかを尋ねた。H1 μ g/ml完耐で中止42.7%、継続49.5%。H0.1 μ g/ml完耐で中止8.9%、継続87.0%。H0.1 μ g/ml不完耐では中止3.0%、継続95.2%とほとんどのが継続を支持した。

設問4はH0.1 μ g/ml耐性を臨床的に耐性と扱うか意見を求めたところ、感性扱いが40%、耐性扱いが28.5%、不完全耐性扱いが10%という結果であった。

4. ②に関する臨床例の検討

H0.1 μ g/ml耐性・R感性例43例を治療法別に2グループに分け予後調査した。治療はいずれも標準化療で

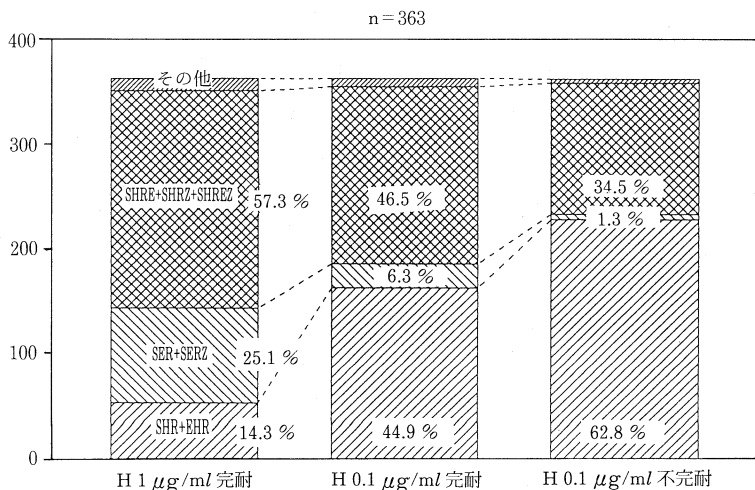


図1 H耐性別の初回治療例使用薬剤

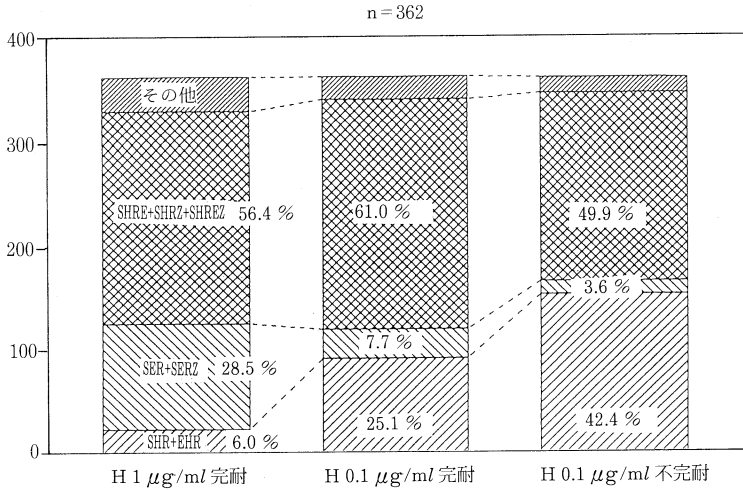


図 2 H耐性別の再治療例使用薬剤

開始されているが、H耐性判明後も同一治療を継続した32例とHを止めて他の薬剤に変更した11例と比較した。前者では5例(15.6%)が再排菌したのに対し、後者では1例も再発はなかった。治療に失敗した5例はG5~10号の中等度以上の排菌があり、有空洞例で初回3例、再治療2例だった。1例に治療中断があった以外不規則服用や糖尿病・塵肺の難治化因子はなく、治療開始時の薬剤感受性試験はH0.1µg/ml耐性(完耐2例、不完耐3例)以外にはSM20µg/ml不完耐1例、200µg/ml完耐2例だった。再排菌時の感受性試験はRは5例とも耐性化しHは1例1µg/mlに、2例5µg/mlに耐性上昇し、2例は0.1µg/mlのままだった。

当院に再治療のため入院した患者513例中、H耐性例は276例(他の薬剤耐性も含む)あったので、これをH耐性濃度別に予後をみた。H0.1µg/ml耐性81例(不完31,完耐50)のうち治療で菌陰性化したのは41例50.6%,1µg/ml耐性38(不完20,完耐18)では55.2%,5µg/ml耐性(不完17,完耐107)では54例50.5%とほとんど差はなかった。

H0.1µg/ml耐性81例中、2回以上感受性試験が行われた56例について6カ月以内に排菌の停止した場合と持続した場合にわけ耐性濃度の変動をみた。ただし不完耐と完耐の差異は無視し、0.1µg/mlが1µg/ml以

上になった時耐性上昇、0.1µg/mlが感性になった時耐性低下とした。排菌の持続した38例中3例が耐性低下、6例が耐性上昇し、4例は一定しなかった。しかし症例の多く(25例)は、0.1µg/mlのまま耐性不変のパターンを示し、うち20例はHを継続使用していた。

さらにこの20例のうち10例は10カ月以上の耐性検査成績とH使用歴があり、最長15年間経過しても0.1µg/ml耐性は不変のままであった。この10症例はすべて厚壁空洞を伴う多剤耐性結核であった。

ま と め

- (1) INH・RFP治療後の再発例は、治療終了後3年以内に症例の70%以上が再発した。この際、糖尿病病合併例を除けば耐性化は低率だった。
- (2) H・R治療後の再発例は耐性のない症例は、標準治療をおこなうことで予後良好だった。
- (3) H0.1µg/ml耐性・R感性例は、標準治療で失敗することがあり、INH0.1µg/ml耐性は無視できないと思われる。
- (4) INH0.1µg/ml耐性で持続排菌症例には、INH使用中に耐性の上昇がみられない例があった。このような症例は臨床的にINH耐性例と考えられる。

3. Rush Case とその対策

川崎医科大学呼吸器内科 沖本二郎

目 的

肺結核患者でRFP, INHを含む強力化学療法にもか

かわらず急速に進展し、治療開始後早期に死亡するいわゆるrush caseの実態を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

肺結核患者で RFP, INH を含む強力化学療法にもかかわらず急速に進展し、およそ3カ月以内に死亡した症例のアンケート調査を行ったところ、それら症例の死因は3つに分けられた。すなわち、①結核の悪化によるもの、②初期悪化によるもの、③その他の原因によるものである。その中で③その他の原因によるものには、結核の基礎疾患となった悪性腫瘍、結核の治療中に合併した脳梗塞や心筋梗塞などによるものであった。

そこで、③その他の原因によるものは除外し、肺結核患者で RFP, INH を含む強力化学療法にもかかわらず急速に進展し、①結核の悪化ならびに②初期悪化によっておよそ3カ月以内に死亡した症例を rush case と定義し、アンケート調査に基づいて臨床的検討を行った。

なお、初期悪化とは、大量排菌患者において RFP を含む強力化学療法開始後、排菌減少にもかかわらず胸部 X線像の悪化、胸水貯留、縦隔リンパ節腫大などをきたすものであり、結核菌が急速に大量破壊され、遊離した菌体成分が引き起こすアレルギー性の病巣反応と考えられている。今回の検討における初期悪化との診断は、主治医の判断によった。

結 果

1. 頻 度

1988年1月から90年12月までの新規肺結核入院患者6,986例中 rush case は67例(結核の悪化56例、初期悪化11例)で、頻度は0.96%であった。

2. 結核の悪化による死亡

性別は男性37例、女性19例、年齢は30~90歳(平均71.5歳)であった。初回治療は43例、再治療は12例で、結核の家族歴を有する者は8例であった。基礎疾患は28例に認められ、悪性腫瘍、糖尿病、肝硬変、珪肺が多く、発症前にステロイドが投与されていたのは5

例のみであった。

入院時の病態(表1)では、学会分類による病型をみると、全例両側に病変を認め、病巣の性状は第I型13例、第II型28例、第III型15例で、病巣の拡がりは2.13例、3.43例であった。排菌は塗抹陽性50例で、Gaffky 5号以上は31例、培養陽性は47例であった。

白血球数平均9220/ μ l、赤沈1時間値平均65mm、CRP平均13.8mg/dl、ツベルクリン反応は施行23例中陰性9例、疑陽性9例で、血清アルブミン濃度は平均2.3g/dlであった。

治療として RFP, INH, SM の投与された症例が26例、RFP, INH, EB が14例、RFP, INH, EB, SM が10例であった。28例が RFP, INH 両剤に感性例であり、RFP, INH 両剤に耐性例は5例にすぎなかった。

これら治療にもかかわらず、治療開始1~84日(平均28.7日)後に死亡している。

3. 初期悪化による死亡例

性別は男性9例、女性2例、年齢は31~92歳(平均64.6歳)であった。初回治療9例、再治療2例で、結核の家族歴を有する者は2例であった。基礎疾患は2例が慢性肝炎であった。発症前にステロイドが投与されていた症例は認めていない。

入院時の病態(表2)として、学会分類による病型をみると、全例両側に病変を認め、病巣の性状は第I型5例、第II型6例で、病巣の拡がりは2.2例、3.9例であった。

排菌は、全例塗抹陽性であり、Gaffky 5号以上は9例、また培養も全例陽性であった。

白血球数平均10620/ μ l、赤沈1時間値平均59mm、CRP平均12.1mg/dl、ツベルクリン反応は施行5例中陰性2例、疑陽性2例で、血清アルブミン濃度は平均2.1g/dlであった。

治療は RFP, INH, SM の投与が5例に、RFP, INH, EB, SM は4例に、RFP, INH, EB の投与例は

表1 結核の悪化による死亡

[入院時の病態]

病型(学会分類)			
①病側	(r) 0例	(l) 0例	(b) 56例
②病巣の性状	(I) 13例	(II) 28例	(III) 15例 (P1) 4例
③病巣の拡がり	(1) 0例	(2) 13例	(3) 43例
排菌			
①塗抹	陽性50例 (G 5号以上31例)	陰性4例	不明2例
②培養	陽性47例	陰性3例	不明6例 (2+以上32例)

表2 初期悪化による死亡

〔入院時の病態〕

病型(学会分類)			
①病側	(r) 0例	(l) 0例	(b) 11例
②病巣の性状	(I) 5例	(II) 6例	
③病巣の拡がり	(1) 0例	(2) 2例	(3) 9例
排菌			
①塗抹	陽性11例 (G 5号以上9例)	陰性0例	
②培養	陽性11例 (2+以上)	陰性0例	

2例であった。RFP, INH 両側に感性例は6例, RFP, INH 両剤に耐性例は1例であった。

治療開始後初期悪化までの期間は、5～60日(平均25.8日)であり、全例入院時に比し、胸部X線上陰影の増強を認め、胸水貯留も6例に認めた。ARDSも6例に合併した。排菌は、7例が塗抹陽性で、Gaffky 5号以上は4例、培養陽性は4例であった。

初期悪化後の治療として、ステロイドの投与は7例、レスピレーター使用は5例、抗結核剤の変更は2例に行われた。それらの治療にかかわらず、初期悪化後1～30(平均9.6日)日で死亡した。

考 察

結核の悪化による死亡例の多くは、高齢超重症肺結核患者であり、栄養状態も悪く、ツベルクリン反応は陰性もしくは疑陽性が多かった。これらの症例が、RFP, INH に感受性を持ちながら、強力化学療法開始平均28.7日後に死亡しており、化学療法の効果発現以前の死亡と考えられる。

初期悪化による死亡例の多くも高齢超重症肺結核患者であり、栄養状態も悪く、ツベルクリン反応は陰性もしくは疑陽性が多かった。強力化学療法開始平均25.8日後に急速に胸部X線上陰影の増強や胸水貯留を認め、6例にはARDSも発症し、ステロイド投与やレスピレーター使用にもかかわらず、悪化後平均9.6日で死亡している。これらの結果より、超重症肺結核の強力化学療法中に起こる初期悪化は、重篤な呼吸不全をひきおこし¹⁾²⁾、死に至る経過をたどることもある³⁾⁴⁾と考えられた。

また、結核の悪化による死亡例と初期悪化による死亡例の臨床的特徴には差を認めなかった。つまり、高齢超重症肺結核患者では、化学療法の効果発現以前に死亡したり、効果発現後は初期悪化によって死亡する恐れのあることが示唆された。

対 策

症例のほとんどが高齢超重症肺結核患者であり、高齢者の検診の徹底と、医師も常に肺結核を念頭において高齢者の診察にあたる必要があろう。

不幸にして発見時超重症肺結核である場合には、化学療法の効果発現以前に死亡することのないよう全身管理が重要になる。

初期悪化による死亡に対しては、初期悪化により呼吸不全を起こした場合、早期大量ステロイド療法が有効であるとの報告⁴⁾がみられており、初期悪化時の迅速な対応が要求される。また、初期悪化による死亡を防ぐために、加療時超重症肺結核の化学療法のすすめ方に工夫が必要かもしれない。

例えば、最初あえてRFPを含まない化学療法を行い、病状の沈静化を待ってRFPを投与するという方法も考えられよう。しかしその場合、重症例に処方弱めることになり、結核の真の悪化をひきおこす恐れもある。このような症例に対する適切な治療法は、結核病の残された課題の一つであろう。

ま と め

1. rush case (RFP, INH を含む強力化学療法にもかかわらず急速に進展し、およそ3カ月以内に死亡した症例)の頻度は0.96%であった。

2. 結核の悪化による死亡例の多くは、①男性、②70歳以上、③両側広汎囲に空洞を有する病変、④大量排菌、⑤ツベルクリン反応は陰性もしくは疑陽性、⑥低アルブミン血症、⑦RFP, INH に感性、⑧治療開始平均25.8日後に死亡、という特徴を認めた。

3. 初期悪化による死亡例の多くは、①男性、②60歳以上、③両側広汎囲に空洞を有する病変、④大量排菌、⑤ツベルクリン反応は陰性もしくは疑陽性、⑥低アルブミン血症、⑦RFP, INH に感性、⑧治療開始平均25.8日後急速に悪化し、その平均9.6日後に死亡、という特徴を認めた。

4. rush case に対する化学療法のすすめ方に問題を提起した。

今回の研究にあたって、アンケート調査にご協力いただいた全国の結核専門病院の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Dyer RA and Potgieter PD. The adult respiratory distress syndrome and bronchogenic pulmonary tuberculosis. Thorax. 1984; 39: 383-387.
- 2) Levy H, Kallenbach JM, Feldman C, et al.

- Acute respiratory failure in active tuberculosis, *Critical Care Medicine*. 1987; 15: 221-225.
- 3) 梅木茂宣, 沖本二郎, 副島林造, 他: 強力化学療法後に悪化し死亡した重症結核性肺炎と考えられる症

例の検討—初期悪化の成因に関連して—, 結核. 1989; 64: 85-93.

- 4) 安達達志, 木村謙太郎, 川幡誠一, 他: 化学療法早期に重症呼吸不全となった肺結核症例の検討, 結核. 1989; 64: 519-527.

4. 新抗結核薬の検討 — ニューキノロン系薬剤について

国立療養所南岡山病院 河原 伸・永 礼 旬

肺結核症の治療は INH・RFP を主軸とする化学療法により飛躍的に向上したが, 未だ多剤耐性菌に起因する慢性排菌患者の治療については難波を極めており, 既存の抗結核薬に交差耐性を示さずかつ強力な抗結核菌活性を有する薬剤の開発が切望されている。

今回, われわれは新抗結核薬として期待されるニューキノロン系薬剤の *in vitro* 抗結核菌活性, 体内動態および難治肺結核に対する臨床効果について検討したので報告する。

1) ofloxacin (OFLX) の *in vitro* 抗結核菌活性, 体内動態および難治肺結核に対する臨床効果

OFLX の *in vitro* 抗結核菌活性を OFLX 含有小川培地を用い検討したところ (Table 1), すべての抗結核剤に対して感性を示す菌株と SM 耐性株, INH 耐性株, RFP 耐性株, EB 耐性株, PAS 耐性株は同様の感受性を示しており, OFLX が既存の抗結核剤に対して交差耐性を示さないことが示唆された。

さらに, 当院入院中の肺結核患者のうち, 肝・腎機能に異常がなく OFLX 200mg 1日3回投与が1カ月以上継続された患者を対象に朝食後 OFLX 投与直前と OFLX 投与1, 2, 4, 6時間後の血清中濃度を測定したところ, 投与直前は $1.55 \pm 0.33 \mu\text{g/ml}$ で, 投与2時間後に最高濃度 $2.14 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ に達し, 6時間後の濃度は $1.77 \pm 0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。したがって, 前述の *in vitro* 抗結核菌活性と OFLX の良好な気道移行性を考え合わせると臨床効果が十分期待される結果と思われる

た。

そこで, 過去1年間以上既存の抗結核剤で治療されたにもかかわらず排菌が停止しなかった難治肺結核患者27例 (男性17例, 女性10例, 平均年齢62歳) に対し OFLX を 200mg 1日3回毎食後経口投与したところ13例 (48.1%) において持続的な菌陰性化が認められ (Table 2), OFLX 投与12カ月の平均培養陽性率は $82.2 \pm 5.3\%$ であったのに対し, 投与後12カ月のそれは $43.2 \pm 5.7\%$ であり, 統計学的に有意の差 ($P < 0.001$) をもって培養陽性率は低下していた。

2) ニューキノロン系薬剤の *in vitro* 抗結核菌活性

接種生菌数の影響を除くため “actual count 法” により現在治験中のものを含め10種のニューキノロン系薬剤の結核菌発育阻止作用を比較検討したところ (Table 3), *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, 以前に肺結核症治療薬として長期間 OFLX が投与されていない患者の喀痰から分離された結核菌株 (OFLX 感性株と定義する) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は norfloxacin $2.5 \sim 10 \mu\text{g/ml}$, enoxacin $2.5 \sim 5 \mu\text{g/ml}$, OFLX $0.63 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$, ciprofloxacin (CPFX) $0.63 \sim 1.25 \mu\text{g/ml}$, lomefloxacin $2.5 \sim 10 \mu\text{g/ml}$, tosufloxacin $5 \sim >10 \mu\text{g/ml}$, fleroxacin (AM-833) $2.5 \sim 5 \mu\text{g/ml}$, temafloxacin (TA-167) $1.25 \sim 2.5 \mu\text{g/ml}$, sparfloxacin (SPFX, AT-4140) $0.16 \sim 0.32 \mu\text{g/ml}$ および levofloxacin (ラセミ体である OFLX の一方の光学活性1体: LVFX, DR-3355)

Table 1 *In vitro* Antituberculous Activity of Ofloxacin

Strain	No. of strains tested	No. of strains showing growth				
		Concentration of ofloxacin ($\mu\text{g/ml}$)				
		5	2.5	1.25	0.63	0
non-resistant	20	0	1	10	18	20
SM-resistant	20	0	0	10	17	20
INH-resistant	20	0	1	13	15	20
PAS-resistant	20	0	1	8	14	20
RFP-resistant	20	0	1	13	16	20
EB-resistant	20	0	1	9	15	20

Table 2-1 Effect of Administration of Ofloxacin on Smear and Culture of Tubercle Bacilli

Patient No.	Time in months before administration											Time in months after administration												drug used in combination with ofloxacin	
	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12
1	S	-	-	-	-	I	-	V	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	TH* CS
	C	+	+	+	+	30	-	30	+	+	20	-	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2	S	IV	-	-	-	II	-	II	4	-	-	-	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	INH** PAS CS
	C	15	10	+	1	+	50	+	50	+	5	20	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	INH** TH* CS EVM**
	C	10	-	+	+	3	+	1	20	5	3	50	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	II	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	INH** PZA
	C	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	+	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	C	-	-	1	-	-	1	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	INH** TH CS*
	C	-	-	10	2	5	-	-	2	+	5	10	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	INH**
	C	30	-	1	5	2	50	4	-	-	50	50	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
8	S	-	I	II	-	-	-	II	II	II	-	-	II	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	PAS TH KM
	C	+	+	2	3	10	5	+	+	50	-	-	+	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
9	S	-	-	-	-	VI	V	VI	VI	I	VI	VII	IV	III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	INH**
	C	6	1	10	-	+	+	+	+	50	+	+	+	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	S	-	-	-	VII	-	-	-	-	-	-	I	V	I	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	TH*
	C	10	10	20	+	-	-	3	10	1	-	+	+	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
11	S	VII	VII	III	VII	VIII	VII	II	-	VII	VI	V	II	II	V	II	-	-	-	-	-	-	-	-	TH
	C	+	+	50	+	+	+	+	10	+	+	+	30	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12	S	VI	VI	II	II	V	V	V	V	V	IV	VII	IV	-	II	II	II	-	-	-	-	-	-	-	TH* PZA CS*
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	S	-	VI	VI	V	IV	VI	V	VII	VII	V	VI	VI	-	II	I	-	-	-	-	-	-	-	-	INH**
	C	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1	+	-	-	-	-	-	-	(+)	(50)	(50)	

S : smear C : culture ** : complete resistance
* : incomplete resistance () : M. chelonae

Table 3 Minimal Inhibitory Concentration of Various New Quinolones against *Mycobacterium tuberculosis*

strain	Minimal inhibitory concentration (µg/ml)									
	NFLX	OFLX	ENX	CPFV	LFLX	TFLX	FLRX	TMFX	SPFX	LVFX
H37Rv	5	1.25	5	0.63	2.5	>10	2.5	2.5	0.32	0.63
Patient S.T.	2.5	0.63	2.5	0.63	5	5	2.5	1.25	0.16	0.32
Patient K.B.	5	0.63	5	0.63	10	>10	5	2.5	0.16	0.63
Patient Y.W.	5	0.63	2.5	0.63	5	>10	2.5	1.25	0.16	0.32
Patient H.Y.	5	1.25	5	0.63	10	>10	5	2.5	0.32	0.63
Patient T.K.	10	1.25	5	1.25	10	>10	5	2.5	0.32	0.63

NFLX : norfloxacin LFLX : lomefloxacin SPFX : sparfloxacin
OFLX : ofloxacin TFLX : tosufloxacin LVFX : levofloxacin
ENX : enoxacin FLRX : fleroxacin
CPFV : ciprofloxacin TMFX : temafloxacin

0.32~0.63 $\mu\text{g/ml}$ であり, OFLX, CPFX, SPFX, LVFX の MIC は他の 6 剤より優れていた。

次に, 肺結核症治療薬として OFLX が長期間投与されたにもかかわらず持続的な排菌停止が得られなかった患者の喀痰から分離された結核菌株 (OFLX 耐性株と定義する) に対する OFLX を除く 9 剤の MIC を Table 4 に示すが, 9 剤の MIC は前述の OFLX 感性株に対する MIC よりすべて高くなっており, OFLX と他の 9 剤の間には部分的あるいは完全な交差耐性が存在するものと思われた。しかし, SPFX の OFLX 耐性株に対する MIC は 0.63~2.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, その良好な体内動態を考慮すれば SPFX はニューキノロン系薬剤による治療歴のない難治肺結核のみならず現時点で

は他の化学療法の効果が期待し得ない OFLX 耐性難治肺結核に対しても十分臨床効果が期待されうるものと思われた。

ま と め

概してニューキノロン系薬剤は結核菌に対して優れた *in vitro* 抗菌活性を有していたが, 特に OFLX, CPFX, SPFX, LVFX のそれは他の 6 剤より優れていた。OFLX と他の 9 剤との間には部分的あるいは完全な交差耐性が存在するものと思われるが, SPFX の OFLX 耐性結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性はその良好な気道移行性を考慮すると臨床効果も十分期待しうる結果であり, 今後は臨床的検討を行う必要がある。

5. 新抗結核薬の検討 — 新リファマイシン誘導体について

京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学, 第1内科 網谷良一

難治肺結核および難治性肺結核に対しては結核症の診療に従事する者すべてが日々難渋しながらも既存の抗結核薬をさまざまに組み合わせて対処しているが, うまく治癒に至らせることは容易ではなく, 今後も既存の抗結核薬のみで対応する限り治療成績の大幅な改善は望めないであろうというのが偽らざる実感である。したがって, この現状を打破するためには既存の薬剤よりもはるかに強力かつ既存薬剤との間に交差耐性のない新たな抗結核薬の緊急の開発が強く望まれる。

ここに呈示する新リファマイシン誘導体の一つである KRM-1648 は鐘淵化学工業株式会社生物化学研究所の多年にわたる研究によって合成され, 同研究所からの御提供により, 当研究室において数年来, 結核菌と *M. avium* complex に対する抗菌活性を *in vitro*¹⁾ および *in vivo*²⁾ の両面から検討してきた新たな薬剤である。現在までの *in vitro* ならびにマウス実験感染症における検討では rifampicin を凌駕する抗菌活性が確認されており, 今後の臨床試験を踏まえた上で近い将来抗酸菌感染症全般に対しての有力な薬剤となり, 結核治療のいっそうの強化および短期化に寄与するとともに, 本シンポジウムのテーマである難治性肺結核に対しても強力な武器になりうるものと期待される。

すでに昨年の本学会の会長講演³⁾ で久世が本薬剤の開発の経緯や *in vitro*, *in vivo* の抗菌活性の検討成績について詳しく述べており, 今回はこれまでの経過を簡単に述べた上で, その後の検討成績すなわち薬剤接触時間と抗菌活性との関連やマウス実験結核症における本薬剤と他剤との併用効果等の検討成績を中心に呈示する。

予備的な薬物動態, 抗菌活性並びに毒性の検討をもと

に第1回の選択によって絞り込まれた新リファマイシン誘導体 3'-hydroxy-5'-(4-alkylpiperazinyl) benzoxazinorifamycin に属する 5 つの化合物と rifampicin (RFP), rifabutin (RBU) について感受性の臨床分離結核菌 20 株に対する MIC を検討したところ, KRM 5 化合物は RBU とほぼ同等の成績を示し, RFP に比べて 16 倍~32 倍の制菌力を示した¹⁾。またマウス実験結核症に対する治療効果の検討でも RFP より遙かに優れた成績を示した²⁾。

以上の抗菌活性の検討成績をもとに, その後の薬物動態, 毒性, 合成の難易度などについての検討結果を勘案して, 最近では開発の候補化合物として KRM-1648 を中心に基礎実験を継続している。KRM-1648 の結核菌 H37Rv 株に対する短時間接触 (2, 5, 24 時間接触) による殺菌力をシリコン被覆スライド培養法を用いて *in vitro* に検討したところ, 2 時間接触時の MBC でみると, KRM-1648 は RBU の 10 分の 1 程度, RFP の 100 分の 1 以下という良好な成績であった。

ついで同じシリコン被覆スライド法を用い, 薬剤との接触時間をさらに長くした時の殺菌力の変化についての検討を行った。すなわち一定時間薬剤と接触させた後, 蒸留水で 3 回洗浄後薬剤を含まない培地でさらに 3 週間培養し肉眼的にシリコン被覆スライド上に菌の発育が認められない最大希釈濃度を MBC とし, 薬剤接触時間の長さによる MBC の変化をみた。Fig. 1 はその成績で, KRM-1648 では接触時間が 1 日から 21 日の間で MBC 値はほぼ 0.15~0.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 薬剤と菌の接触時間による殺菌力の大きな変化は認められなかった。一方 RFP では接触時間が長くなるにしたがって殺菌力も強

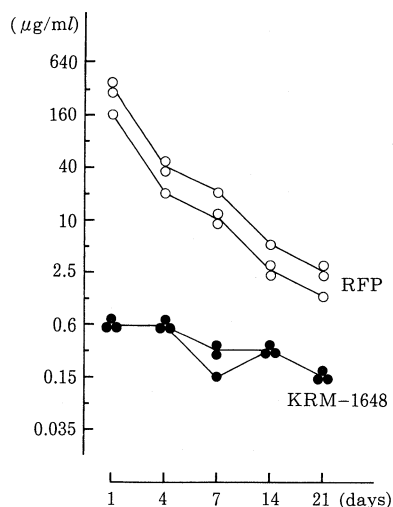


Fig. 1 Change of MBCs of KRM-1648 and RFP by SSC Method

くなり 21 日間の接触では 1 日接触に比べて 100 分の 1 以下の MBC 値を示したが、KRM-1648 と比較すれば、それでもなお MBC 値は 10 倍以上であった。すなわち KRM-1648 の殺菌力は RFP に比較して接触時間による影響が少なく、かつ短時間で強い殺菌効果を呈した。

次に、これまでの *in vitro* での殺菌力の検討成績をもとに、マウス実験結核症に対して単剤の少量投与を行い生存率の推移を検討したところ、KRM-1648 3mg/kg の投与は RFP 10mg/kg 投与の効果を明らかに凌駕しており、さらに RBU 3mg/kg の効果をも有意に凌いでいた。ついでマウス実験結核症に対する併用治療効果の検討を行った。

方法は 5 週齢 ddy 雄マウスに H37Rv 株を尾静脈内接種して感染させた後、1 週目から 3 週目までの 2 週間、各種抗結核薬 (KRM-1648 3mg/kg, RFP 10mg/kg, INH 3mg/kg, EB 10mg/kg) の単剤並びに多剤併用 (各薬剤の量は単剤の場合と同じ) の治療を行い、その後マウスの生死を経時的に 160 日目まで観察した。Fig. 2 にその結果を示す。

コントロールのマウスおよび EB 群では感染後 50 日までに全例が死亡。INH 単独、INH と EB 併用、RFP 単独の各群では感染後 40 日を過ぎてから死亡例が出現しはじめ、80 日から 100 日目までにほぼ全例が死亡した。一方、KRM1648 + INH + EB 併用、RFP + INH + EB 併用、KRM-1648 単独の各群では良好な治療効果を認め、感染後 150 日目の生存率はそれぞれ 87.5%、25%、25% であった。すなわち KRM1648 + INH + EB の併用によって RFP + INH + EB の併用よりも明らかに優れた治療効果を認めた。

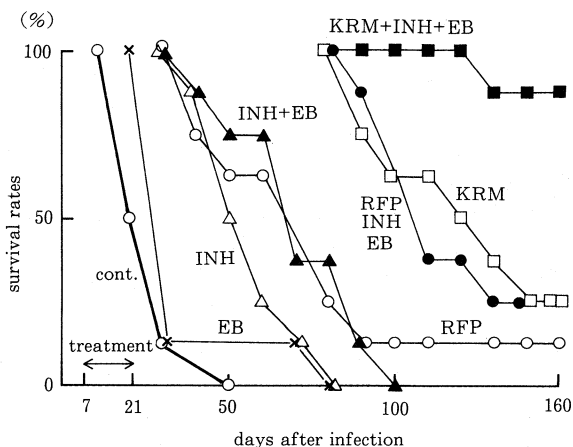


Fig. 2 Percent Survival of Mice Infected with *M. tuberculosis* H37Rv

重要な課題である RFP, RBU および KRM-1648 相互間の交差耐性に関する検討は現在進行中であって未だ最終的な結論を得るには至っていないが、構造式の類似性から考えて交差耐性が存在するであろうと予測するのが当然であろう。実際に RFP 耐性結核菌の少数株を用いた *in vitro* での抗菌力の予備的検討ならびに臨床分離の多剤耐性結核菌を用いた実験結核症の生存率の比較検討からも、交差耐性の存在を示唆する成績が得られており、RFP の初回耐性例あるいは再治療の耐性例における有用性は期待し難いと考えられる。しかしながら、この化合物が RFP に比べて格段に強い殺菌力を有しており、RFP 耐性以外の多くの難治化要因に対しては十分な有用性を発揮するものと期待される。

もとより本薬剤は難治結核のみを対象にした薬剤ではなく、RFP よりも殺菌力をはるかに優れ *in vivo* においても治療効果の優位性が確認されていることから抗酸菌感染症全般に対する新薬として有用性を発揮することが期待されるとともに、肺結核症に対しては RFP に替えて初回化学療法よりもいっそうの強力化と短期化が期待される。

次に今回のテーマからは少し離れるが、*M. avium* complex 肺感染症に対する本剤の *in vitro*, *in vivo* の抗菌活性について簡単に述べる。まず *M. avium* complex の臨床分離株 20 株に対する MIC の累積百分率の検討結果から KRM-1648 は RFP のみならず RBU との比較でも結核菌の場合よりも明らかに優れた抗菌力を示した。また *M. avium* complex マウス毒力株 31F093T を用いたマウス感染モデルに対して KRM-1648 を含む多剤併用療法を行った際の肺と脾臓内の還元生菌数の推移を他の併用術式との比較で検討した結果でも、KRM-1648, KM, EB の 3 剤併用は KRM-1648

を RFP または RBU に置き換えた場合の3剤併用と比べて、肺・脾の還元生菌数は有意に少ないという結果が得られ、*M. avium* complex 肺感染症においても、KRM-1648 を含む多剤併用化学療法が臨床的に有効である可能性が示された。

上記の検討は本教室の山本誉、本間トキエ、久世文幸の諸氏によって行われたものであり、薬剤接触時間と抗菌活性との関連並びにマウス実験結核症における本剤と他剤との併用効果等の成績については近く原著論文として発表する。なお新リファマイシン誘導体 KRM5 化合物の御提供に対し鐘淵工業株式会社に篤く感謝致しますとともに、rifabutin の御提供に対しフェルミタリア・カルロエルバ株式会社に深謝致します。

6. 難治性肺結核に対する感作自己リンパ球を用いた養子免疫療法

琉球大学医学部第1内科 橘川 桂三

結核菌はヒトのマクロファージでは容易に消化され難いため、結核の治療の主体が現在と同様に将来においても抗菌剤であることは疑う余地はないと思われる。しかし、抗菌剤と併用して患者の結核に対する感染抵抗力を増強することは、治療においてより効果的と思われる。今回は、結核菌菌体で誘導した感作自己リンパ球による養子免疫療法の補助療法としての有効性と限界について報告する。

方法と結果

健康成人 19 名のリンパ球増殖反応、その培養上清中の $\text{IFN}\gamma$ 、 $\text{TNF}\alpha$ 産生、およびツベルクリン皮膚反応について、危険率 5% 以下の t 検定と多変量解析を用いて検討した。結核菌体と PPD のリンパ球増殖反応、 $\text{IFN}\gamma$ 、 $\text{TNF}\alpha$ 産生の間には相関がみられ、リンパ球増殖反応と $\text{IFN}\gamma$ 産生にも相関がみられた。 $\text{IFN}\gamma$ 産生と $\text{TNF}\alpha$ 産生に相関がみられ、ツベルクリン皮膚反応の紅斑と $\text{TNF}\alpha$ 産生の間にも相関が認められた。このように、リンパ球増殖反応と $\text{IFN}\gamma$ 産生、 $\text{IFN}\gamma$ 産生と $\text{TNF}\alpha$ 産生、 $\text{TNF}\alpha$ 産生とツベルクリン皮膚反応の間に相関が認められたので、PPD を用い *in vitro* の実験を行った。

PBL から各モノクローナル抗体を結合したダイナビーズ(磁気ビーズ)を用い、各リンパ球サブセットを negative selection し、PPD 抗原と 7 日間混合培養し、 ^3H -thymidine を加え 16 時間培養後、harvester にて回収乾燥後、 β カウンターにて測定した。また、同時間に培養上清を回収し、 $\text{IFN}\gamma$ と $\text{TNF}\alpha$ を測定した。

CD2 陽性細胞または CD4 陽性細胞を除去したリンパ

文 献

- 1) 山本 誉, 網谷良一, 鈴木克洋, 久世文幸: 新 rifamycin 誘導体の *Mycobacterium tuberculosis* と *M. avium* complex に対する *in vitro* 抗菌活性, 結核. 1990; 65: 805-810.
- 2) 久世文幸, 山本 誉, 網谷良一, 他: 新 rifamycin 誘導体の *Mycobacterium tuberculosis* と *M. avium* complex に対する *in vivo* 活性, 結核. 1991; 66: 7-12.
- 3) 久世文幸: 第 66 回総会会長講演; リファマイシン誘導体の抗菌活性, 結核. 1991; 66: 679-685.

球サブセットはリンパ球増殖反応が消失したが、CD8 陽性細胞を除去したサブセットは高い増殖反応を示した。 $\text{IFN}\gamma$ は CD8 陽性細胞を除去しても産生されたが、CD2 陽性細胞または CD4 陽性細胞を除去したリンパ球サブセットからは産生されなかった。 $\text{TNF}\alpha$ 産生は、CD8 陽性細胞を除去しても産生量の低下は起こらなかったが、CD2 陽性細胞または CD4 陽性細胞を除去したリンパ球サブセットでは $\text{TNF}\alpha$ 産生が低下した。

以上のことより、PPD に対するリンパ球増殖反応と $\text{IFN}\gamma$ 産生は CD4 陽性 T 細胞が担っていることが示された。また、 $\text{TNF}\alpha$ 産生のうち、活性化したリンパ球を介する $\text{TNF}\alpha$ 産生の CD4 陽性 T 細胞が関与していた。

次に、以下の方法でマクロファージを回収した。ヘパリン加末梢血を Ficoll-Paque 液に重層し、室温、 $450 \times g$ 、10 分間遠心した後、リンパ球層および単球層の上半分を回収する。 $250 \times g$ で 3 回遠心洗浄し、非働化 AB 型血清をコーティングしたプラスチックシャーレに入れ、2 時間、 CO_2 インキュベーターで培養する。 37°C に温めた培養液で洗浄し非付着細胞を洗い流す。0.01% EDTA を加え、30 分間、 4°C で静置した後、付着細胞をピペッティングで剥離し、 $250 \times g$ で 3 回遠心洗浄する。これをマクロファージとした。

回収したマクロファージおよび PBL $1 \times 10^6/\text{ml}$ に PPD の 0, 0.5, 5, $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ を加え、8 日間、毎日培養上清を回収し $\text{IFN}\gamma$ と $\text{TNF}\alpha$ を測定した。また、3, 5, 7 日のリンパ球増殖反応を測定した。

培養上清中の $\text{IFN}\gamma$ は、PBL では 2 日後よりだいに産生量が増加したが、マクロファージからは、産生さ

れなかった。TNF α は、PBLではPPD 50 μ g/mlを加えた培養を除き、0.5 μ g/mlおよび5 μ g/mlを加えた培養上清中にはしだいに増加した。PPD 50 μ g/mlを加えた場合は1日目からTNF α を産生したが、これはPBLに含まれるマクロファージを直接刺激して産生したものと考えられた。マクロファージでは1日からTNF α を産生し、その後、産生されないため低下していった。また、PPDに対するリンパ球増殖反応は、3日より増加しはじめ5～7日で最高に達した。

以上のことより、TNF α はPPD抗原を貪食したマクロファージから早期に産生される経路と活性化したリンパ球から産生されるIFN γ により活性化したマクロファージから遅れて産生される経路があると考えられた。

次に、ヒトリコンピナントIFN γ とマクロファージを22時間インキュベーションした後、250 \times gで4回遠心洗浄した。洗浄したマクロファージ 1×10^6 /mlにPPDを0, 0.5, 5, 50 μ g/mlを加え、1, 2, 3日後に培養上清を回収しTNF α を測定した。

マクロファージは、IFN γ でプライムされていなくてもPPD抗原の量を増加するとTNF α を産生したが、IFN γ をマクロファージにプライムしておくと、少量のPPD抗原で大量のTNF α を産生した。プライムするIFN γ を増加しても、IFN γ をプライムしたマクロファージ単独では、TNF α はほとんど産生されなかった。

この結果より、IFN γ をプライムしたマクロファージは、少量のPPD抗原で効率よくTNF α を産生することが示された。

次に、ヒトリコンピナントIFN γ 2×10^4 /mlを抗IFN γ 抗体12.5, 125, 1250 unit/mlおよびポリミキシンB 10, 100, 1000 μ g/mlと2時間インキュベーションした後、マクロファージと20時間培養した。250 \times gで4回遠心洗浄した後、PPD 0, 0.5, 5 μ g/mlと混合培養し、2日後に培養上清を回収しTNF α を測定した。

抗IFN γ 125および1250 unit/mlとインキュベーションしたときにTNF α 産生が低下した。ポリミキシンBによる抑制はみられず、リコンビナントIFN γ に含まれるLPSはTNF α 産生に影響しなかった。

これは、ヒトリコンピナントIFN γ に含まれるLPSではなく、IFN γ によりプライムされたマクロファージがPPD抗原の刺激を受け、TNF α を産生していることを示している。

感染細胞を破壊するeffector細胞について検討した。AB型血清をコーティングしたプラスチックシャーレに付着したマクロファージ 1×10^7 /mlをPPD 10 μ g/mlと6時間インキュベーション後、マイトマイシンC 100 μ g/mlで1時間処理し、250 \times gで4回遠心洗浄し、stimulatorとした。シャーレに非付着の細胞をT、B分離用ナイロンウールカラムにかけ、通過した細胞に

stimulatorを加え、7日間混合培養した。7日後、各モノクローナル抗体を結合したダイナビーズにてnegative selectionを行い、effector細胞とした。

target細胞はPPDと6時間培養したマクロファージとし、細胞障害試験には ^{51}Cr でtarget細胞を標識し、IFN γ とTNF α 測定にはcold targetをもちいた。CD2陽性細胞またはCD4陽性細胞を除いたリンパ球サブセットでは細胞障害活性の低下およびIFN γ 産生の低下がみられたが、CD8陽性細胞を除去したeffector細胞は、細胞障害活性を示した。

このことは、PPD処理したマクロファージを直接障害するCD4陽性T細胞あるいはIFN γ を介するNK細胞による細胞破壊と考えられた。また、細胞障害活性を示さないCD2陽性細胞を除いたeffector細胞においても培養上清中にTNF α が産生されているため、TNF α によるPPD貪食細胞の直接破壊は考え難かった。

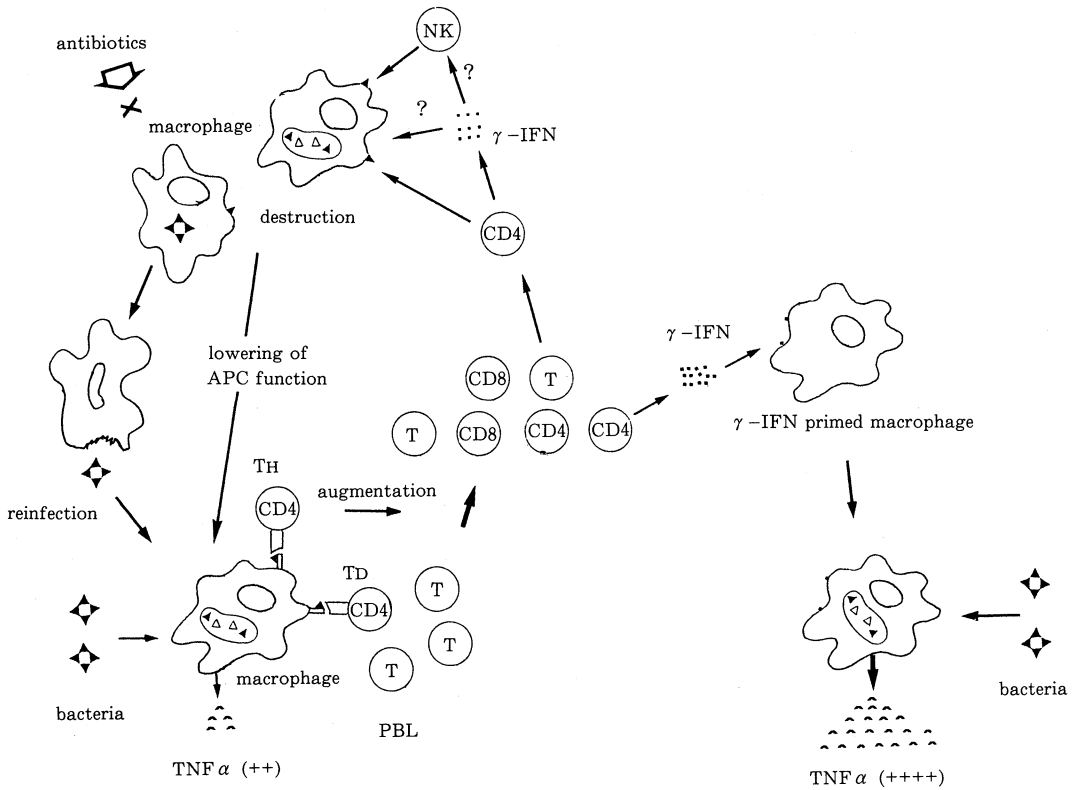
これまでの結果より図に示すようなことが考えられる。細菌を貪食したマクロファージはTNF α をすぐに産生放出し、局所に他のサイトカインの産生、免疫反応を起こし炎症反応を起こす。感作されたリンパ球は増殖し、CD4陽性細胞からはIFN γ が産生され、そのIFN γ をプライムしたマクロファージは細菌を貪食すると大量のTNF α を産生する。TNF α は直接またはマクロファージをさらに活性化し、細菌の障害あるいは増殖抑制を行うと考えられた。一方、感染したマクロファージはCD4陽性細胞により破壊され、排除されようとするが、ここに有効な抗生剤がないと細胞内の菌は再感染し抗原提示細胞は減少し免疫反応の低下が進行すると考えられた。

養子免疫療法と1治療症例

リンパ球戻し移入の方法は、PBLを結核菌体と混合培養し、IL-2を加え、7日後に戻し移入する。

患者は32歳男性。1981年6月肺結核発症。82年3月左肺区域切除し、10月菌陰性化した。85年11月再排菌したため入院。種々の抗結核剤治療に反応せず排菌持続し、体重減少、高熱、胸部レントゲン陰影の増悪をきたし、予後不良と判断され、89年8月28日当内科へ転院した。検査成績では白血球増多、核左方移動、赤沈亢進しCRPは陽性であった。ツベルクリン皮内反応は中等度陽性。検便潜血(+)、動脈血ガスではPaO $_2$ の低下、PHA、Con-Aに対するリンパ球幼若化反応の低下がみられた。プロスタグランディンの増加がみられた。当内科へ入院したときにはほとんどの抗結核剤に対して耐性をしめしていた。

患者PBLは同等度のツベルクリン皮内反応を示す健康人PBLに比べPPD、PHA、結核菌菌体に対するリンパ球反応の低下がみられた。患者のPBLはリンパ球



図

増殖反応、 $IFN\gamma$ 産生とも CD2 陽性細胞、CD4 陽性細胞を除いた PBL では、低下することより、CD4 陽性 T 細胞が担っていた。 $IFN\gamma$ 産生量は少なかった。リンパ球移入前のリンパ球増殖反応に比べ、治療後 1 年 4 月後の反応は、増強していた。

入院前の 1989 年 6 月 13 日の胸部レントゲンでは、右上肺野と左上中肺野に多発性の空洞を有する F 型広範進展結核で右中下肺野と左下肺野に浸潤影がみられた。治療開始前の 9 月 18 日の胸部レントゲン写真では、抗結核剤の使用にもかかわらず、陰影は増大していた。また、体重減少、発熱は持続していた。89 年 11 月 9 日、90 年 1 月 12 日の胸部レントゲン写真では、治療前に比べ右空洞の縮小がみられた。養子免疫療法前の 89 年 9 月 7 日の CT スキャンに比べ、90 年 1 月 25 日の CT スキャンでは粒状陰影はやや縮小していた。

経過中、リンパ球移入療法は、1 回から 9 回までは $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ 、10 回から 15 回までは $1 \times 10^8 \sim 3 \times 10^8$ を静注した。10 回目のリンパ球戻し移入後、一過性に喀痰中のガフキー号数の減少がみられ、体重増加、解熱、

赤沈の軽度改善がみられた。また、リンパ球移入 2 日目の喀痰には、結核菌を貪食した好中球が多数みられ、7 日目の喀痰は、単球優位で、一部の単球は結核菌を貪食していた。養子免疫療法は 15 回で終了した。

まとめ

以上の実験結果と 1 治療症例より、リンパ球移入療法の限界と治療上の注意について考察する。

- (1) 感作自己リンパ球による養子免疫療法は抗菌剤との併用で用いる必要がある。
- (2) 養子免疫療法は、全薬剤耐性結核に用いるべきではなく、少なくとも感受性のある抗菌剤のあるうちに併用すべきである。
- (3) 肺機能の低下した患者には十分注意して用いる必要がある。
- (4) 感作自己リンパ球の大量移入は、大量の $TNF\alpha$ 産生を引き起こす可能性があり、危険である。
- (5) 感作自己リンパ球の漫然とした持続的移入は、抗原提示細胞の減少をおこし宿主の感染防御の低下を引き起こす可能性がある。
- (6) 養子免疫療法は、さらに改良し、使用方法を工夫すれば、有効な補助療法になると思われる。

7. 難治肺結核に対する免疫療法—IL-2療法について—

大阪府立羽曳野病院 藤原 寛

はじめに

IL-2はこれまで主に癌の治療に使われてきたが、最近、免疫不全症や慢性感染症にも使われるようになってきた。しかし、今までのところ肺結核患者に対するIL-2治療の報告はない。今回われわれは難治肺結核患者にIL-2を5～6カ月間投与し、経時的に末梢血中のリンパ球および単球の機能等免疫学的な検討をおこなった。

対象および方法

(1) IL-2: ヒトリコンピナントIL-2 (TGP-3)は武田薬品工業株式会社から提供された。

(2) 患者: 少なくとも最近2年間は入院、外来を含めて適切な化学療法をうけているにもかかわらず排菌が持続しているか、一時的に菌陰性化しても再排菌を繰り返している肺結核患者を対象とした。IL-2投与前数カ月間は持続排菌しており、その菌はナイアシントテスト陽性で、大部分の抗結核薬に耐性(特にRFP完全耐性)があり、感受性のある薬剤は副作用が強くて使用できないものであった。IL-2は1回につき40万JRU (Japan Reference Unit) を5%ブドウ糖液100mlに溶解し、週3回点滴静注により投与した。IL-2治療中も有効と思われる化学療法は継続した。IL-2投与前3カ月間と投与終了後2カ月間およびIL-2投与中は1～3週毎に採血し、以下の各種検査をおこなった。

(3) 一般検血: 血中の白血球の算定およびその分類は多項目自動血球分析装置によりおこなった。

(4) 免疫学的検討

a) リンパ球幼若化反応。比重遠沈法により分離した末梢血単核球(PBMC)を非特異的T細胞マイトジェンであるPHAまたはCon Aと共に3日間、特異抗原PPDと共に6日間培養し³H-thymidineの取り込みを測定した。

b) サイトカインの産生。PBMCをLPSまたは

PPDで刺激して24時間後の培養上清中のIL-1 β とTNF α 濃度を、PHAまたはPPD刺激後48時間の培養上清中のIL-2濃度を市販のELISAキットを用いて測定した。

c) リンパ球サブセット、細胞表面IL-2レセプター(IL-2R)およびTNFレセプター(TNF-R)。リンパ球サブセットは蛍光色素でラベルした各種モノクローン抗体をもちいてPBMCを染色後、フローサイトメーターで解析した。IL-2Rは抗CD25抗体で、TNF-Rはサイトカイン受容体検出用キット(Fluorokine, R & D社)を用いて検出した。なお、CD3陽性細胞をT細胞、CD19陽性をB細胞、CD14陽性を単球とした。

(5) 喀痰結核菌培養: 小川培地で6週間おこない、コロニー数を算定した。

結 果

IL-2治療、各種検査を予定どおり終了した患者3名について解析した。患者の年齢、性別、結核歴を表1に示した。

(1) 喀痰結核菌培養: 表2のように患者1と患者2においてIL-2投与中に排菌量の減少ないし陰性化がみられた。しかし、IL-2治療後は再び排菌量が増加し投与前と同程度になった。患者3では排菌量に全く変化がみられなかった。

(2) 一般検血: 赤血球数、白血球総数、リンパ球数、単球数、好中球数の変化は患者によりさまざまで、IL-2治療による特定の変化はみられなかった。ただ、好酸

表1 対象患者

患者	年齢(歳)	性別	結核歴
1	59	男	19年
2	59	男	4年
3	62	男	11年

表2 喀痰結核菌培養

患者	治療前	治療中			治療後
		1～2カ月	3～4カ月	5～6カ月	
1	++～++++	+～++++	+	+	++～++++
2	++～++++	+	+	-	+++
3	+++～++++	+++～++++	++++	++++	++～++++

(+) 1～200コロニー (++) 200～500
 (+++) 500～2000 (++++) 2000～

表3 免疫学的検査の変化

検査項目	IL-2 投与	患者1 ¹⁾	患者2 ¹⁾	患者3 ²⁾
リンパ球幼若化反応	前 ³⁾	低下	低下	正常
	中 ⁴⁾	増加のち低下	増加のち低下	低下
	後 ⁴⁾	低下	低下	低下
リンパ球サブセット				
IL-2R ⁺ T細胞	前	正常	増加	正常
	中	増加	増加	不変
	後	増加	増加	不変
IL-2R ⁺ 単球	前	正常	減少	正常
	中	減少	減少	減少
	後	減少	減少	減少
TNF-R ⁺ 単球	前	正常	減少	増加
	中	減少	増加	減少
	後	減少	増加	減少
B細胞	前	正常	減少	正常
	中	減少	不変	減少
	後	減少	不変	減少
サイトカイン産生				
IL-1 β	前	正常	正常	正常
	中	不変	不変	不変
	後	不変	不変	不変
IL-2	前	正常	正常	正常
	中	不変	不変	不変
	後	不変	不変	不変
TNF α	前	正常	正常	増加
	中	不変	増加	不変
	後	増加	増加	不変

1) 排菌減少例 2) 排菌不変例 3) 健康人と比較 4) IL-2 投与前と比較

球は患者1においてIL-2投与開始後1~2カ月間は著明に増加($940 \pm 286/\text{mm}^3$)し、治療前($215 \pm 36/\text{mm}^3$)と比べて有意の差がみられた($P < 0.03$)。しかし、3カ月後からは減少し正常範囲内となった。他の患者2名においては好酸球の変動はなかった。

(3) 免疫学的検討:各患者において、IL-2投与前中の各種検査結果をまとめたものが表3である。IL-2投与前は健康人と比較して、IL-2投与中および投与後は投与前と比べて、統計学的に有意の差があった場合に増加あるいは減少とし、有意差のない場合は正常または不変と表した。

a) リンパ球幼若化反応:排菌減少例(患者1,患者2)ではIL-2投与前に低く、IL-2投与開始後2~3カ月間は増加し、その後低下した。しかし、排菌不変例(患者3)はIL-2治療をしても増加することなく低下した。

b) サイトカイン産生:IL-1 β とIL-2の産生は全例においてIL-2治療による影響はみられなかったが、

TNF α の産生は菌減少例においてIL-2投与前は正常でIL-2投与により増加した。しかし、菌不変例ではIL-2投与前から増加しており、IL-2治療によっても変化しなかった。

c) リンパ球サブセットおよび表面レセプター:IL-2治療により患者によってはCD3⁺リンパ球の増加(患者3)やCD8⁺リンパ球の増加(患者2)が認められたが、排菌減少例と不変例との間で特徴的な違いはなかった(表には示していない)。Tリンパ球中のIL-2R⁺細胞の割合は排菌減少例においてIL-2投与により増加したが、排菌不変例では変化しなかった。単球中のIL-2R⁺細胞は全例においてIL-2投与と共に減少した。単球中のTNF-R⁺細胞の割合はIL-2投与前では、排菌減少例において正常(患者1)が減少(患者2)していたが、排菌不変例(患者3)では増加していた。このTNF-R⁺単球はIL-2投与によって、患者1と患者3では減少、患者2では増加したが、排菌の状態とは相関しなかった。B細胞は2例(患者1と3)においてIL-

2投与により減少し、1例(患者2)では変わらなかった。

考 察

IL-2は *in vitro* においてヒトあるいはマウスマクロファージを活性化して結核菌等抗酸菌の増殖を抑制することが報告されており、*in vivo* でも *M. bovis* BCG や *M. avium* complex (MAC) 感染マウスに IL-2 を全身投与することにより、臓器内の菌量の減少が観察されている。ヒトでは、羽曳野病院において鳥羽らが7例の MAC 感染症に1~4カ月間の IL-2 治療をおこなない2例に排菌陰性化、1例に一過性の排菌減少をみているが、難治肺結核に対する IL-2 療法の報告はない。本研究では、難治肺結核患者3名にヒトリコンビナント IL-2 を数カ月にわたり間欠投与し、2名において喀痰中結核菌の減少をみた。これらの患者の T リンパ球および単球の機能等免疫学的な検討をおこなうため、IL-2 投与前3カ月から投与終了後2カ月まで1~3週毎に採血し PBMC を分離した。排菌減少例では排菌不変例と異なり、IL-2 投与中に、T 細胞マイトジェンである PHA や Con A または特異抗原 PPD の刺激による *in vitro* リンパ球幼若化反応が増強し、しかも IL-2 レセプター陽性 T リンパ球が増加したことは、IL-2 の投与により一時的にしる T リンパ球が活性化され、それが排菌の減少に関連したことを示唆する。TNF α は主に活性化された単球・マクロファージから分泌され、抗酸菌に対する宿主の防御機構に重要なサイトカインであると考えられている。また、単球表面に表出している TNF レセプターは *in vitro* で単球を活性化させると down regulate されることが知られている。排菌の減少した

患者と減少しなかった患者の PBMC において TNF 産生能および TNF レセプター陽性単球の割合に相違がみられたことは、これらの患者間で IL-2 投与前から単球の活性化の状態が異なっていたことを示すものかもしれない。単球上の IL-2 レセプターは単球を *in vitro* で LPS や IFN γ によって刺激すると増加するといわれており、癌患者に IL-2 治療をしたときは単球の大部分が IL-2 レセプター (CD25) 陽性になったという報告もみられる。しかし、本研究では3例とも、IL-2 レセプター陽性単球の割合は IL-2 投与前から投与後にかけて低値を示した。この理由として、対象疾患の違いや IL-2 の投与量・投与期間の違い、観察した時点が異なっていることなどが考えられる。

最近、大量の IL-2 投与をうけた癌患者において液性免疫反応の低下が報告された。そのほかにもリンパ球幼若化反応や遅延型皮膚反応が減弱したという報告もみられる。本研究の3例も最終的にはリンパ球幼若化反応がかなり低下し、B リンパ球の割合も IL-2 投与前から投与後にかけて低値を示した。このことは、液性および細胞性免疫の両者が損なわれていることを示唆しており、IL-2 投与は長期間やればよいというものではなく適当な期間(おそらく2~3カ月間)があることを示しているものと思われる。

結 論

IL-2 治療をおこなった難治肺結核患者において、感染免疫を担う T リンパ球と単球に活性化あるいは変化がおこっており、それが排菌の減少に関連している可能性が考えられるため、難治肺結核に対しても症例を選べば IL-2 療法をおこなう意義はあるものと思われる。

8. 難治性肺結核に対する外科療法

国立療養所南福岡病院 廣 田 暢 雄

はじめに

肺結核症例は化学療法の進歩により急激に減少し、とくに1972年より INH, RFP を主軸とする化学療法によって減少を示したが、最近10年間は、肺結核患者の減少は鈍化し、薬剤耐性や、副作用、合併症、その他の理由によって菌陰転化が得られない症例や将来悪化が予想されるような症例がみられるようになった。これら難治性肺結核に対する当院の外科療法について検討した。

対 象

過去15年間の当院における肺結核入院患者および手

術例の推移を調べ、さらに RFP が抗結核剤の Major として登場してから数年後の1976年から91年にかけての手術例で、肺癌に酷似した症例として切除したものや、復職のため健康管理上切除されたものや、陳旧性肺結核で喀血持続により切除した症例等の31例(男性21例、女性10例。平均年齢49.8歳)を非難治とし、種々の原因により難治化したもの、または難治化の可能性のある症例を難治性肺結核として外科療法を行った50例(男性41例、女性9例。平均年齢41.8歳)を比較検討の対象とした。膿胸および非定型抗酸菌症の症例は除外した。

肺結核入院患者および手術例数の推移

1972 年 RFP が出てから約 3 年後からの data で (図 1) Major, minor の drug が全部使用可能になった時期から 3~4 年経過した 75 年の 307 例の入院患者は、78 年には 222 例に減少、しかしその 4 年後には再び 349 例に増加した。83 年には減少し、結核病棟 1 個病棟を閉鎖、86 年にもさらに 1 個病棟を閉鎖しているが、その後の患者数はあまり変動がない。病棟閉鎖にかかわらず、入院患者があまり変わらないのは、強力短期化療により入院期間の短縮によるものと思える。

RFP 使用後 4~5 年間の 1980 年までは手術例は減少している。この時期、切除病巣の菌陰性がみられるようになり、浄化空洞が確かめられ、1980 年には手術例は 0 となっている。しかしながら、その後、薬剤耐性や、前述の種々の理由によって毎年 5 例前後の結核の外科療

法が行われており、その後の結核の手術症例は 0 ではない。

難治性となるまでの再発の有無

表 1 に示すように、非難治の再発は 31 例中 3 例、10% に過ぎず、難治例は 50 例中 28 例、56% が再発例である。逆に非難治の 90% が初回例で難治化例のそれは 22 例、44% であった。非難治で結核があり、また他病巣として肺癌が疑われ手術したもの 3 例、肺癌酷似例 18 例であり、他は健康管理上切除されたものである。非難治の再発例 3 例は、咯血例で、1 例は陳旧性結核病巣にアスペルギールスが認められた。難治例で初回例の 1 例は糖尿病合併で肺癌も合併していた。

術前空洞の有無

術前 XP 上、術側に空洞を有するものは、非難治例

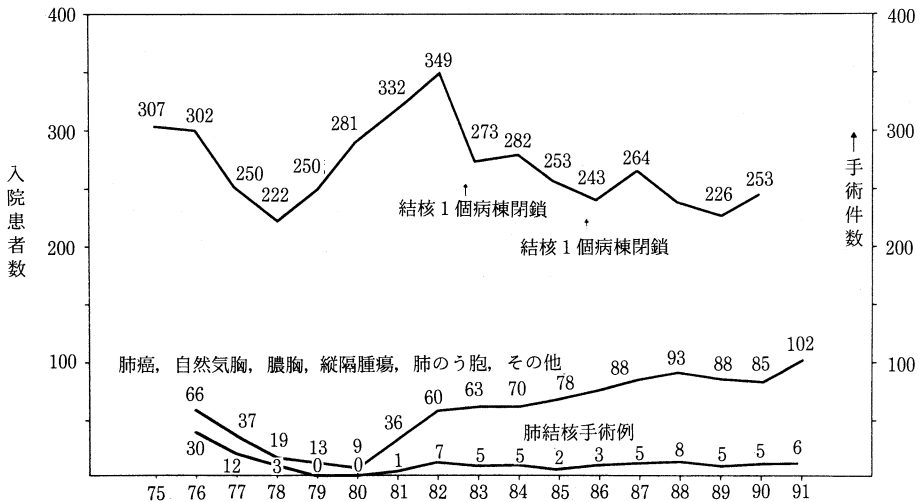


図 1 肺結核入院患者および手術例数の推移

表 1 難治性となるまでの再発の有無

非難治 31			難治性 50			
初回	再発	再々発	初回	再発	再々発	4回目
Tb 28	1	2	22	15	11	2
Tb > 3	(oldTb 1)	oldTb ア症 1	Tb > 1			
Ca疑			Ca			
Ca疑 18						
28	3		22	28		
90%	10%		44%	56%		

表2 術前排菌の有無

非難治 31		難治性 50	
-	+	-	+
28	1	40 (術前3カ月内+11)	10
肺癌疑 15	肺癌疑 1 (術前ブラッシングによる培養)		〔排菌持続7〕 〔手術不成功2〕
肺癌疑 3 結核合併			
Old Tb 3 (咯血)(アス, 1)			
TB 7 (肺癌疑, 2, 不検)		80%	20%

表3 結核菌薬剤耐性

耐性	非難治 31 例						難治性 50 例								
	なし	1剤	2	3	4	5	なし	1剤	2	3	4	5	6	7	8
例数	1	1	1	0	1	0	4	3	3	7	5	3	3	1	3
	4						32								
	不検						不検								
	病巣内菌 塗抹 (+) 培養 (-) >10						病巣内菌 塗抹 (+) 培養 (-) >10								
	塗抹 (-) 培養 (-) >17 (アスペルギルス1)						塗抹 (-) 培養 (-) >7 (アスペルギルス1)								
							塗抹 (-) 培養 (+) >1 (耐性検査なし)								
	31						50								

22.6%，難治例 82% であった。対側空洞を認めたものは、非難治例はないが、難治例は 6% で、全く対側病変のないのは非難治 83.9%，難治例では 50% に認められた。

術前排菌の有無

術前排菌は、非難治例で 1 例に認められたが、これは肺癌酷似例で、術前の brushing. BALF の培養によるもので術前には塗抹では結核菌は証明されなかった症例である。難治例では術前排菌例は 10 例 20%，菌陰性例は 40 例 80% であったが、術前 3 カ月までの排菌例で、術前感性抗結核剤の使用により、術直前の菌陰転化例は 11 例 22% で、この症例を含めると、排菌例は 21 例 42% になる。持続排菌例 7 例は耐性菌によるもので、術前まで、菌量の減少が認められなかった。術後も排菌がある 2 例が不成功に終わっている。術前排菌があっても、

葉切、全切葉の外科療法が可能であった肺機能のよい症例は手術が成功している。肺機能の制約から切除不能で、空洞切開、筋弁充填の 4 例中 2 例が、術後排菌で手術不成功であった。したがって手術不成功例は難治例 50 例中 2 例の 4% にみられた (表 2)。

結核菌の薬剤耐性

表 3 に示すように、経過中に排菌があり耐性検査がなされた症例は、非難治 31 例中 4 例、難治例 50 例中 32 例である。不検例の内訳は表 3 の下部に示したとおりである。耐性検査実施要領は、小川固型培地で半定量培養を行った。臨床的耐性の基準は INH のみ 0.1 μg/ml を臨床的耐性の基準とし、他の薬剤については厚生省の臨床耐性基準によって判定した。

非難治例の多剤 (4 剤以上) 耐性は 1 例のみで、難治例では多剤耐性が 32 例中 15 例 47% にみられた。これ

らの多剤耐性例はすべて INH, RFP 耐性例であった。

合併症と難治化と思われる因子

難治化に関与したと考えられる合併症と、その誘因は糖尿病、肝障害、胃腸障害等があり、不徹底な化学療法に終止した症例もある。また、主として患者側の問題として初回治療中断例があり、再発を繰り返した症例でも、1 剤ずつの変更にて難治化した症例がみられた。難治化には、多数の因子があろうが、まとめてみると前治療の失敗 21 件、肝障害 14 件、胃腸障害 9 件、糖尿病の合併 6 例であった。前治療の失敗には、前述のいろいろな理由はあろうが、医師と患者、ともに反省させられる問題である。

ツ反応および CD₄/CD₈

測定し得た症例からは、非難治例と難治例に差を認め得なかった。

手術術式

手術術式別に検討すると (表 4)。非難治例には 1 側肺全切はない。難治例で肺機能の予備力のあるものは切除がすべて成功している。1 側肺全切は左肺が右肺の 3 倍、葉切は右肺が左肺の 2 倍であった。術前臨床にまた XP 上気管支瘻をもった限局性膿胸が不明であった症例で左の pleuro-pneumonectomy の 1 例が全切例に含まれている。多剤耐性で排菌持続例でしかも肺機能の制約をうけた症例の 4 例 (表 4 の右下) では、空洞切開、筋弁充填の技術を駆使しても 2 例、() 内の症例が術後排菌持続し不成功に終わっている。しかし、全手術症例の術死はなかった。空洞切開後、大網充填の意見もあるが、個々の症例によっては適応がある場合もあろう。

術前後の肺機能

図 2, 3 にみられるように、術前→術後の肺機能は、非難治例では術前正常で、術後多少とも拘束性換気障害を残すものがあるが、難治例では拘束性、閉塞性の混合性換気障害に移行する case が多い。難治例の下部 4 例の矢印は、前述の空洞切開、筋弁充填の症例である。

難治性肺結核の組織学的所見

概して病巣の拡がりが大きく、多発性病変であって大きな乾酪巣もみられたが、一部被包化されている部分や被包化の不完全な部分もあり、不規則な乾酪化がみられた。巨細胞を含む活動性病変も散見された。肉芽の形成が悪く、類上皮細胞の多い部分や fibrosis の多い部分もみられた。

主病巣としての大きな空洞の外側には強い胸膜の肥厚がみられ、空洞周囲の病巣は線維化し、無気肺硬化した所見がみられ、責任病巣の収縮を妨げていた。気管支拡張性変化も著明で、Bronchitis caseosa の所見もみられた。

まとめ

1. 当院での肺結核患者は、最近 10 年間ではその減少は鈍化し、肺結核の外科症例は年間 5 例前後で推移し、症例は 0 ではない。
2. 難治性肺結核の手術例は、その 56% が再発例であり、空洞を有するものが 82% に認められ、術前 3 か月までの持続排菌例が 42% にみられた。INH, RFP を含む 4 剤以上の多剤耐性例は 47% にみられた。
3. 難治化に関与したと思われる合併症は、糖尿病があり、また肝障害や胃腸障害による不徹底な治療が余儀

表 4 手術術式

	非 難 治 31		難 治 性 50	
全 切	右	0	右	2
	左	0	左	6
葉 切	右	10	右	14
	左	8	左	7
複 合 切 (葉切+区部切)	右	2	右	3
	左	1	左	1
区 切	右	2	右 左→	3 10
	左	6		
部 切	右	2	$\left(\begin{array}{l} \text{上区, S}_6 \\ \text{上区} \\ \text{S}_{1+2} \end{array} \right)$	$\left(\begin{array}{l} 1 \\ 6 \\ 3 \end{array} \right)$

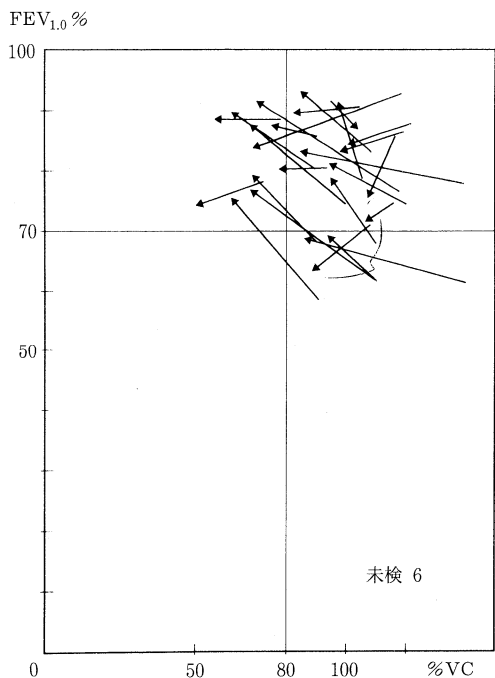


図2 非難治例の術前後の肺機能

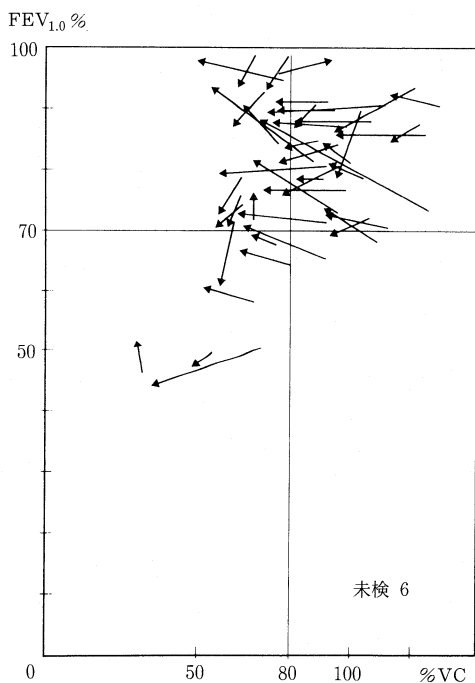


図3 難治性例の術前後の肺機能

なくされた症例もあり、患者側にも医師側にも問題がある症例が含まれていた。

4. 難治性肺結核の外科療法は肺機能上の制約を受ける。外科と技術上の問題と肺機能との座標のからみあいの中で難渋するが、慎重に検討されねばならない。全切、葉切の可能な肺機能の予備力のある症例では、多剤耐性排菌持続例でも治癒に導き得るが、肺機能の強い制約を受ける症例は、空切、筋充等の技術を駆使しても成功率は低い。

5. 難治性肺結核の手術の絶対適応は、排菌持続症例であるが、合併症や、化療による副作用のため難治化が考えられる症例も含めて少なくとも感性剤2剤を残しておく方が、手術の成功率は高い。

(稿を終えるにあたり、組織をみて頂いた九州がんセ

ンターの勝田弥三郎博士に感謝いたします。)

文 献

- 1) 安野 博, 他: 肺結核, 外科診療. 1986; 28: 678-685.
- 2) 荒井他嘉司, 桑原 修, 小松彦太郎, 他: 難治性活動性肺結核の外科療法, 結核. 1991; 66: 45-63.
- 3) 広田暢雄, 長野 準: 肺結核症, Geriatric Medicine. 1983; 21: 57-61.
- 4) 「新外科学大系」16, B, 中山書店, 東京, 1989; 78-85.
- 5) 「新内科学大系」27, 中山書店, 東京, 1978; 241-269.