

第 69 回総会シンポジウム

Ⅲ. 抗酸菌症に対する新しい治療の工夫

座長 大 泉 耕太郎 (久留米大学第 1 内科)

受付 平成 6 年 9 月 5 日

The 69th Annual Meeting Symposium

Ⅲ. ATTEMPT TO ESTABLISH NEW MEASURES FOR
THE TREATMENT OF MYCOBACTERIOSIS

Chairman : Kotaro OIZUMI *

Presenters :

1. Studies on therapeutic efficacy of a new anti-tuberculous drug, benzoxazinorifamycin, against murine experimental mycobacterial infections : attempt at various regimens and protocols : Haruaki TOMIOKA¹ and Hajime SAITO^{1,2} (Shimane Medical University¹, National Institute for Leprosy Research²)
2. New drugs against tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections : A review : Ryoichi AMITANI and Fumiyuki KUZE (Chest Disease Research Institute, Kyoto University)
3. Analysis of host defense mechanism against mycobacterial infection and its application to therapy with biological response modifiers : Kazuyoshi KAWAKAMI (Faculty of Medicine, University of the Ryukyus)
4. Therapeutic efficacy of macrolide in pulmonary nontuberculous mycobacteriosis : Kazunori TOMONO (Nagasaki University School of Medicine)
5. Evaluation of aerosol therapy of streptomycin for tracheobronchial tuberculosis : Toru RIKIMARU (Kurume University School of Medicine)

(Received 5 September 1994)

It has been a problem of a continual annoyance to treat successfully the patients with mycobacterial infection due to multi-resistant tubercle bacilli or atypical mycobacteria which are inherently insensitive to currently available antituberculous agents. Moreover, we are now confronting an additional and serious problem, i. e., an increase in population of individuals of high risk for mycobacterial infection. To this high risk group are included the elderly and immunocompromised patients who are tumor-bearing or undergo organ transplantation.

This symposium aimed at searching for new strategies for dealing with recently provoked problems and long-standing problems as well in treatment of mycobacteriosis.

First part of the symposium was devoted to the presentation and reviewing of the

* From the Kurume University School of Medicine, Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830 Japan.

recent results of *in vitro* and animal experiments on evaluation of newly developed anti-mycobacterial agents. Drs. H. Tominaga and R. Amitani presented a summary of their detailed experimental results and reviewed on new agents, rifamycin derivatives, fluoroquinolone, new macrolides and a dye, clofazimine. They demonstrated that these compounds, alone or in combination, possessed satisfactory activities against multi-resistant tubercle bacilli and atypical mycobacteria, and they suggested a possibility of clinical application of these compounds in near future.

Dr. Kawakami, with an intention of clarifying the clinical significance of use of biological response modifiers (BRM), analysed the mechanism of host defence against mycobacterial infection. Through the observations on cytokine network in a tuberculous mouse model, he disclosed the *in vitro* enhancement of anti-tuberculous activity of alveolar macrophages in the presence of INF- γ alone or in combination with an active form of vitamine D₃. Based on the *in vitro* results, he suggested a possibility of clinical use of exogenous INF- γ in treatment of intractable tuberculosis and also mentioned a favorable clinical result of adoptive immunotherapy by injecting the autologus PBL sensitized *in vitro* with killed TB bacilli.

Dr. K. Tomono presented the result of *in vitro* and *in vivo* determination of anti-mycobacterial activity of a new macrolide derivative, clarithromycin, especially against MAC. Confirming the *in vitro* and *in vivo* effectiveness of this new compound against MAC, he treated 30 patients with chronic pulmonary MAC infection who did not respond to the treatment with conventional antituberculous agents. By adding clarithromycin to the previous regimen, in one third of the patient's sputum culture for MAC converted to be negative.

Finally, Dr. T. Rikimaru stated the usefulness of SM inhalation therapy in treatment of bronchial tuberculosis. He found by serial bronchofiberscopic observation that healing of the tracheobronchial tuberculous lesions progresses from active stage ; ulcer formation without regenerating epithelium through healing stage ; ulcer formation with regenerating epithelium and finally to scarring stage ; no ulcer formation, and he concluded that when SM was inhaled the period of time needed for healing of the tracheobronchial lesions seemed to be apparently shorter than it was intramuscularly injected.

Key words : New anti-tuberculous drug, Multi-resistant tubercle bacilli, Cytokines, Tracheobronchial tuberculosis, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC)

キーワード : 新抗結核剤, 多剤耐性結核菌, サイトカイン, 気管・気管支結核, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC)

シンポジスト

1. 新抗結核剤としてのベンゾキサジノリアマイシンの実験的マウス抗酸菌感染症に対する諸種治療法の試み
富岡 治明¹・斎藤 肇^{1,2} (島根医大微生物・免疫¹, 国立多摩研究所²)
2. 抗酸菌感染症に対する新治療薬研究の現状
網谷 良一・久世 文幸 (京都大胸疾研感染・炎症)
3. 結核症の生体防御機構の解析とその BRM 療法への応用
川上 和義 (琉球大学第1内科)

4. 非定型抗酸菌症に対するマクロライド薬の臨床効果

朝野 和典 (長崎大学医学部第2内科)

5. 気管支結核症に対するSM吸入療法

力丸 徹 (久留米大学第1内科)

結核症に対する初回治療あるいは再治療であっても感受性菌の場合には、RFP+INH (+EB or SM) による2~3者併用の有用性は確立されており、解決すべき焦眉の問題は残されていない。

一方、多剤耐性菌喀出の結核症および多くの現有抗結核薬に低感受性の非定型抗酸菌症に対する有効治療の確立は永年にわたる課題である。

さらに近年、高齢者人口の増加、担癌患者の生存期間の延長、臓器移植、AIDSなど結核症・非定型抗酸菌症発症の危険因子を有する患者数の増加に伴い、抗酸菌症の分野に新たな問題が提起されている。

このような現況を踏まえて、このシンポジウムが組まれた。

起因菌である結核菌・非定型抗酸菌に対し強力な抗酸菌作用を有する新しい薬剤に関する研究、宿主側の抵抗性を高める機構に関する研究、あるいは治療法に関する新しい工夫、を推し進めておられる方々から永年にわたる研究成果を総括して発表していただくとともに、新知見あるいは将来への展望についても触れていただいた。

富岡治明、網谷良一の両先生には現有抗結核薬に加えて、新たに臨床応用が可能と目され、優れた治療効果を期待し得る薬剤 (リファマイシン誘導体、新キノロン・

マクロライド系薬剤) に関する主として基礎的研究の現在までの成果の総括をしていただいた。

川上和義先生からはマウス実験モデルを用いた結核感染防御機構の解析結果から、IFN- γ 単独あるいは種々のサイトカイン、他のBRMとの併用、の有効性について発表していただき、さらに養子免疫療法の臨床成績についても言及していただいた。

次いで、朝野和典先生からは抗酸菌感染症に対する新キノロン・マクロライド系薬剤の有用性に関する動物実験成績を踏まえて、臨床例についても報告していただいた。

近年、ファイバー・スコープの性能向上により、気管支鏡検査が容易、かつ安全に行われるようになり、結核性気管支病変の確認、治療効果の評価を客観的に行えるようになった。このような状況を踏まえて、力丸 徹先生は気管支結核に対するSMの吸入療法の臨床成績、とくに気管支鏡所見からみた評価法および有効性と安全性、につき述べられた。

一時期、解決されたかにみなされた抗酸菌治療上の諸問題が、現在、再び多くの難問を抱え込む事態に立ち到っている。本シンポジウムの成果が問題解決の一助となり得れば幸いである。

第 69 回総会シンポジウム

Ⅲ. 抗酸菌症に対する新しい治療の工夫

1. 新抗結核剤としてのベンゾキサジノリファミシンの
実験的マウス抗酸菌感染症に対する諸種治療法の試み富岡 治明¹・斎藤 肇^{1,2}島根医科大学微生物・免疫学¹国立多摩研究所²

受付 平成6年9月5日

1. STUDIES ON THERAPEUTIC EFFICACY OF A NEW ANTI-TUBERCULOUS DRUG,
BENZOXAZINORIFAMYCIN, AGAINST MURINE EXPERIMENTAL
MYCOBACTERIAL INFECTIONS : ATTEMPT AT VARIOUS
REGIMENS AND PROTOCOLS

Haruaki TOMIOKA* and Hajime SAITO

(Received 5 September 1994)

Because of the recent AIDS endemic, there is a worldwide increase in intractable mycobacterial infections including extrapulmonary tuberculosis due to multidrug-resistant *M. tuberculosis* and disseminated *M. avium* complex (MAC) infections. Therefore, development of new anti-tuberculous drugs having an excellent antimycobacterial activity and protocols for clinical use of presently available antimicrobials are urgently desired. In this study, we performed *in vitro* and *in vivo* experiments to assess the chemotherapeutic efficacy of a newly synthesized benzoxazinorifamycin derivative, KRM-1648 (KRM), against experimental infections due to MAC and *M. tuberculosis*. In addition, we attempted to improve the therapeutic efficacy of the KRM against MAC infections by changing its administration protocols and timing or by combined use with other antimicrobials, including clarithromycin (CAM), clofazimine (CFZ), sparfloxacin (SPFX), streptomycin (SM), and ethambutol (EB). Furthermore, we examined therapeutic efficacy of KRM against rifampicin (RFP)-resistant *M. tuberculosis* in details.

KRM showing much more potent *in vitro* activity against the MAC organisms compared to rifabutin (RBT) and RFP, also exerted markedly greater therapeutic efficacy against the MAC infections induced in mice or rabbits in terms of reducing the incidence and the extent of gross pulmonary lesions and the bacterial loads in the lungs and spleens. However, in the case of mouse experimental infections, regrowth of the organisms was initiated after week 4 to 6 even in the animals given KRM. Since KRM-resistant organisms

* From the Department of Microbiology and Immunology, Shimane Medical University, Izumo 693 Japan.

could not be isolated from infected mice given continuous KRM administrations, some unknown mechanisms other than the acquisition of drug resistance by infected organisms may be important for the establishment of the regrowth of MAC organisms. Among various combinations of KRM with other antimicrobial agents, KRM+CAM, KRM+SM, and KRM+CFZ exhibited significant combined therapeutic efficacies against *M. avium* infections. The combinations of KRM+CAM+CFZ and KRM+CAM+CFZ+SM displayed more increased efficacy. In the case of *M. intracellulare* infection, the combinations of KRM+CAM, KRM+CAM+EB, and KRM+CAM+EB+SPFX showed appreciable combined therapeutic efficacy.

KRM also exhibited excellent *in vitro* activity against *M. tuberculosis* on the basis of its MIC values for clinical isolates of *M. tuberculosis* determined by the BACTEC 460 TB system or by the agar dilution method. MICs of KRM were distributed over much lower and slightly lower ranges than those of RFP and RBT, respectively. KRM displayed a potent growth inhibitory activity against RFP-sensitive *M. tuberculosis* phagocytosed in murine peritoneal macrophages as in the case of RFP. KRM exerted the same level of antimicrobial activity against RFP-resistant organisms, while the efficacy of RFP was much reduced. In addition, KRM exhibited much reduced but still significant level of the activity against highly RFP-resistant organisms, whereas the activity of RFP was almost completely diminished. KRM also exhibited a potent chemotherapeutic efficacy against mice infected with RFP-sensitive *M. tuberculosis* and a lower efficacy was observed for RFP. In the case of *M. tuberculosis* infection due to RFP-resistant strain, KRM exerted considerably reduced but still significant level of therapeutic efficacy, while such activity was not observed for RFP. Neither KRM nor RFP displayed appreciable efficacy against the infection due to highly RFP-resistant *M. tuberculosis*. These results indicate that KRM is efficacious against infections due to the RFP-sensitive and intermediately resistant *M. tuberculosis*.

Key words : Benzoxazinorifamycin, KRM-1648, *M. tuberculosis*, *M. avium* complex

キーワード : ベンゾキサジノリファマイシン, KRM-1648, *M. tuberculosis*, *M. avium* complex

1. 緒 言

初回肺結核の治療では、RFPとINHあるいはそれにSMまたはEBを加えるといった2~3剤併用療法が確立されているが¹⁾²⁾、化学療法期間の短縮あるいは再発の防止、AIDS患者における多剤耐性結核³⁾⁴⁾の治療といった観点から、より優れた抗菌力を有し、かつ交差耐性のない新抗結核剤の開発が望まれている。このことはAIDS患者における主要な日和見感染としての*Mycobacterium avium* 症⁵⁾⁶⁾についても切望されているところである。近年、rifabutin (RBT) や rifapentine などの新 rifamycin 誘導体が Farmitalia Carlo Erba 社 (イタリア) や Merrel Dow Pharmaceuticals 社 (米国) で開発され、わが国では ben-

zoxazinorifamycin 誘導体 KRM-1648 (KRM) (鐘淵化学工業) が開発途上にある。KRMはRFPやRBTよりも優れた抗マイコバクテリア活性を有し^{7)~9)}、結核やMAC症への臨床応用が期待されている。今回は主として最近得られた本剤の*in vitro* 抗MACおよび抗結核菌活性ならびに実験的MACあるいは結核菌感染マウスに対する治療効果について紹介したい。

2. KRMの抗MAC活性

1) *In vitro* 抗菌活性

Table 1はBACTEC法で測定したMACに対する諸種抗菌剤のMIC値であるが、KRMは供試 rifamycin 系薬剤のみならず他種抗菌剤中でも最も低いMIC値を示した。

Table 1 MIC₅₀s of various drugs for *M. avium* and *M. intracellulare*^{a)}

Species	MIC ₅₀ (μg/ml)										
	KRM	RFP	RBT	CAM	INH	SM	KM	EB	SPFX	CPFX	OFLX
<i>M. avium</i>	0.032	4	0.25	2	2	4	4	8	1	2	4
<i>M. intracellulare</i>	0.032	0.5	0.125	0.25	2	1	2	2	2	4	16

a) MICs were determined by the BACTEC 460 TB system for ten strains each of *M. avium* and *M. intracellulare*.

2) 実験的 MAC 感染に対する治療効果

上述したごとく KRM は優れた *in vitro* 抗 MAC 活性を有し、またラットでの pharmacokinetics から、KRM はその血中濃度は RFP に比べて低い、肺や脾への移行性および滞留性は RFP と同等あるいはそれ以上であることが確かめられている⁸⁾¹⁰⁾。そこで、その *in vivo* 抗 MAC 活性の検討を意図し、まずマウスの系を用いて KRM 単独および他剤併用治療効果を、MAC 静脈内接種マウスにアラビアゴム-Tween 水溶液懸濁薬剤をゾンデを用いて、感染翌日より 1 日 1 回、週 6 回あてを経口 (SM は週 2 回あて皮下) 投与することによって検討した。

a) KRM 単独投与

Fig. 1 は実験的 *M. intracellulare* 感染マウスに対する KRM の治療効果を肺の肉眼病変並びに肺内生菌数を指標としてみたものである。KRM は RBT や RFP に比べて優れた効果を示したが、感染 6 週以降になると菌の再増殖が認められた。先にも報告したところであるが⁸⁾¹¹⁾、この際観察期間を長くした場合、生存日数の大幅な延長がみられたが、最終的には感染菌の増殖は阻止しえずマウスは感染死し、死亡時の肺内生菌数は薬剤非投

Drug	Dose (mg)	Lung lesions (12w)				
		-	1+	2+	3+	4+
None	-	0	0	0	0	7
KRM	0.4	0	0	7	0	0
RBT	0.4	0	0	0	3	4
RFP	0.4	0	0	0	0	7

Seven mice were used for each regimen.

与動物におけるよりもむしろ多くなる傾向がみられた。この場合、感染マウスの肺・脾よりの分離菌には薬剤耐性の獲得はみられなかった¹¹⁾。したがって、この再増殖のメカニズムについては未だ明らかではなく、現在、特に感染局所での MAC の存在部位、例えば細胞内なのか細胞外なのかという問題、あるいはサイトカイン分布などの免疫学的な観点からの検討を進めている。

他方、すでに報告したように、実験的ウサギ *M. avium* 感染症では、KRM は RFP や clarithromycin (CAM) よりも著しい延命効果をもたらし、生残ウサギでは体重増加、血中ビリルビン値の正常化、肺内菌数の著減、血中の菌の消失がみられた⁹⁾。このようにウサギの実験的 *M. avium* 感染ではマウスでの場合とは異なり、感染菌の再増殖はみられることなく、速やかに排除され治癒していく訳であり、興味深く思われる。

b) KRM 投与条件の検討

Table 2 は、KRM の投与を週 1、3 あるいは 6 回にした場合、投与回数が多いほど優れた治療効果が得られることを示したものである¹²⁾。次に表は省略したが、KRM 投与を感染翌日、2 週目、4 週目および 8 週目に開始したところ、治療開始 4 週後の肺内生菌数には薬剤

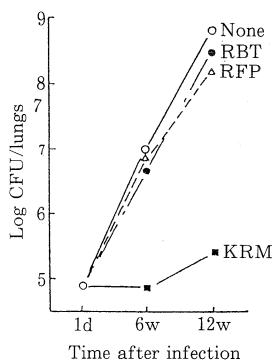


Fig. 1 Therapeutic efficacy of KRM against *M. intracellulare* infection induced in mice. Mice infected iv with *M. intracellulare* were given or not given indicated drugs daily six times per week from day 1 to the end of the experiment.

Table 2 Dependency of the therapeutic efficacy of KRM upon its administration frequency in terms of reduction of bacterial loads in *M. intracellulare*-infected mice

Drug	Dose (mg)	Administration frequency (times/week)	Log CFU/organ			
			Lungs		Spleen	
			4w	8w	4w	8w
None	-	-	4.52	6.02	6.88	7.60
Solute ^{a)}	-	1	4.56	6.12	6.91	7.62
KRM	0.4	1	4.03	5.65	6.74	7.46
Solute	-	3	4.55	6.04	6.86	7.64
KRM	0.4	3	3.99	5.26	6.63	7.43
Solute	-	6	4.55	6.03	6.98	7.59
KRM	0.4	6	3.46	4.14	6.39	7.11

a) Solute control : Mice were given 0.1 ml of 2.5 % gum arabic- 0.2 % Tween 80 solution.

非投与群に比べて各々 2.0, 1.4, 0.8 および 0.2 log units の低下がみられ, 治療開始時期が遅くなるにつれ治療効果も減じ, 感染 8 週目より治療を開始した場合には KRM の治療効果はほとんど望み得ないことが分かった¹³⁾。

c) KRM の他剤併用効果

KRM の治療効果の向上を企図して, 実験的 *M. avium* 感染マウスに対する他剤併用治療効果を, 主として肺内ならびに脾内生菌数の推移を指標として検討した¹⁴⁾。

表は省略したが, KRM を軸にした 2 剤併用効果を見たところ, KRM+CAM, KRM+streptomycin

(SM) および KRM+clofazimine (CFZ) の組合せに有意な併用効果がみられたが, KRM+ofloxacin (OF LX) や KRM+ethambutol (EB) ではそのような効果はみられなかった。次に, KRM と他の 2~4 剤の組合せの併用効果については, KRM+CFZ+SM の 3 剤あるいはこれにさらに CAM を加えた KRM+CFZ+SM+CAM の 4 剤の組合せに優れた併用効果が認められた¹⁴⁾。

Fig. 2 は CAM を軸にした 3~4 剤の併用薬剤の治療成績を示したものであるが, 肺内生菌数からみて CAM+KRM+CFZ の 3 剤併用が, またこれに SM を加えた CAM+KRM+CFZ+SM の 4 剤の併用ではさらに

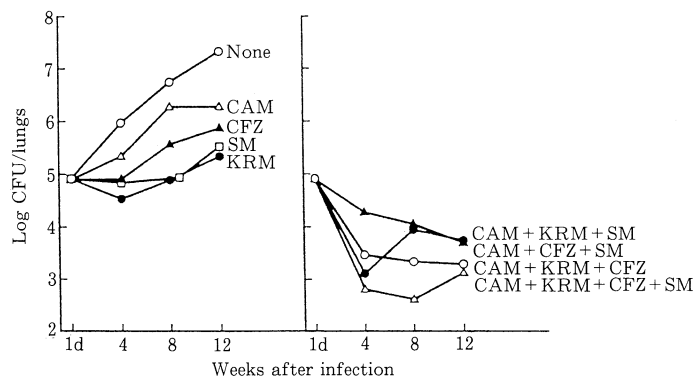


Fig. 2 Therapeutic efficacy of KRM alone or in combination with other drugs against *M. avium* infection induced in mice in terms of reduction of the bacterial loads in the lungs. Dosages of test drugs were as follows : CAM, 0.2 mg ; KRM, 0.2 mg ; CFZ, 0.1 mg ; SM, 0.5 mg/mouse.

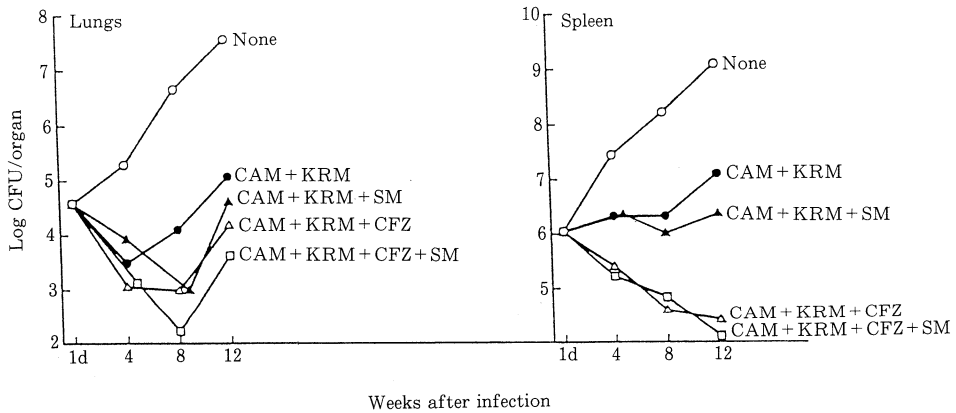


Fig. 3 Therapeutic efficacy of multidrug regimens containing KRM against *M. avium* infection induced in mice in terms of reduction of the bacterial loads in the visceral organs. Dosages of test drugs were as follows : CAM, 0.2 mg ; KRM, 0.2 mg ; CFZ, 0.1 mg ; SM, 0.5 mg/mouse.

優れた治療効果が得られた。また同じ実験で脾内生菌数を指標にした場合でも、肺におけると同様、CAM+KRM+CFZの3剤併用とCAM+KRM+CFZ+SMの4剤併用とが優れることが分かった。

Fig. 3はCAM+KRMを軸にした2~4剤併用時の成績であるが、肺内および脾内生菌数のいずれを指標とした場合も、CAM+KRM+CFZの3剤併用並びにCAM+KRM+CFZ+SMの4剤併用が特に優れた効果を示した。

他方、*M. intracellulare* 感染マウスに対するKRMを軸とした2~4剤の併用時の効果については、*M. avium* 感染におけると同様、KRM+CAMに優れた併用効果がみられ、これにEBあるいはEB+sparfloxacin (SPFX) とを加えたKRM+CAM+EBあるいはKRM+CAM+EB+SPFXに強い治療効果が認められた¹⁴⁾。

久世ら¹⁵⁾は実験的 *M. intracellulare* 感染症マウスにおいて、KRM+KM+EBの3剤併用では、KRMの代わりにRFPまたはRBTを用いた場合よりも優れた治療効果がみられることを報告しており、近い将来本

剤のMAC症の多剤併用療法への応用が期待される。

3. KRMの抗結核菌活性

1) *In vitro* 抗菌活性

Table 3は寒天希釈法およびBACTEC法で測定したKRMの臨床分離結核菌に対するMIC値を示したものであるが、KRMはRFPに比べて著しく優れた、またRBTに比べてもやや強い抗菌力を有することが分かった。Fig. 4はKRMとRFPの供試結核菌30株に対するMIC (BACTEC法測定)の相関をみたものである。KRMのMIC値はRFP感受性および耐性菌株に対するRFPのMIC値よりも低値側に分布し、両剤間には交差耐性がみられた。また別途行った検討で、KRMのMIC値はRBT感受性および耐性菌株に対するRBTのMIC値よりもやや低値側に分布することが明らかになっている。さらに、RFPに対する感受性を異にする結核菌5菌株に対するKRMのMBCとMICを求めたところ、MBC/MIC比はいずれも1~2と小さく、KRMはRFPと同様に殺菌的に働くものと思われる。

2) マクロファージ (Mφ) 内被食結核菌に対する

Table 3 MICs of KRM, RBT, and RFP for *M. tuberculosis*

Drug	Agar dilution method		BACTEC method	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
KRM	0.0125	25	0.016	2
RBT	0.1	12.5	0.125	8
RFP	0.39	>100	4	>100

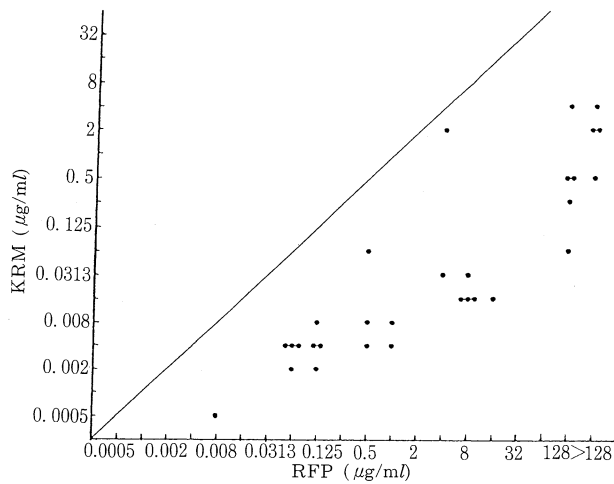


Fig. 4 Relationship between MICs of KRM and those of RFP for 30 clinical isolates of *M. tuberculosis*. MICs were determined by the BACTEC method.

Table 4 Antimicrobial activity of KRM against various strains of *M. tuberculosis* with different sensitivity to RFP, which were phagocytosed by macrophages^{a)}

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Drug-mediated growth inhibition			
	RFP	KRM	RFP ($\mu\text{g/ml}$)		KRM ($\mu\text{g/ml}$)	
			1	10	1	10
H ₃₇ Rv	0.125	0.004	96	99	97	99
Fujii	0.063	0.002	93	97	95	98
Kurono	0.063	0.002	92	96	96	97
Kurata	8	0.016	53	83	83	91
Watanabe	>128	4	5	-1	8	33

a) Bacterial growth in macrophages was measured during 2-days cultivation of macrophages after phagocytosis of the organisms in the presence or absence of indicated drugs.

抗菌活性

Table 4 は J774 M ϕ 細胞内被貪食結核菌に対する KRM の抗菌活性をみたものである。RFP 感受性の H₃₇Rv 株、藤井株および黒野株では、KRM と RFP のいずれによっても 100% に近い菌の増殖阻害がみられた。他方、RFP 低度耐性の倉田株に対しては KRM はなお強い抗菌活性を示したが、RFP ではその活性は著しく低下し、RFP 高度耐性の渡辺株に対しては KRM では弱いながら若干程度の抗菌活性がみられたが、RFP にはほとんど活性は認められなかった。

3) 実験的マウス結核症に対する治療効果

先に、久世ら¹⁵⁾ は、KRM が実験的マウス結核症において動物の著しい延命効果をもたらすことを報告して

いる。われわれは、RFP 耐性度を異にする結核菌に対する本剤の *in vivo* 抗菌活性について検討し、以下のような知見を得た。

すなわち、Table 5 に示すように、肺の肉眼病変の程度を指標とした場合、RFP 感受性の藤井株では KRM および RFP のいずれもが著効を示し、また低度耐性の倉田株では KRM のみに治療効果が認められたが、高度耐性の渡辺株では両薬剤とも無効であった。Fig. 5 は同一実験での KRM の治療効果を肺内生菌数の推移を指標にみたものであるが、上述した肺の肉眼所見とよく符合して、RFP 感受性の藤井株では KRM および RFP のいずれもが著効を示し、低度耐性の倉田株では KRM のみに有意な治療効果が認められ、高度耐性の渡

Table 5 Therapeutic efficacy of KRM against *M. tuberculosis* infection in mice in terms of reducing the incidence and the extent of gross lung lesions^{a)}

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Drug	Dose (mg)	No. of mice	Gross lung lesions (8w)				
	RFP	KRM				-	1+	2+	3+	4+
Fujii	0.063	0.002	None	-	5	0	0	0	0	5
			KRM	0.4	5	5	0	0	0	0
			RFP	0.4	5	5	0	0	0	0
Kurata	8	0.016	None	-	5	0	0	2	3	0
			KRM	0.4	5	5	0	0	0	0
			RFP	0.4	5	0	0	2	3	0
Watanabe	>128	4	None	-	5	0	0	0	0	5
			KRM	0.4	4	0	0	0	0	4
			RFP	0.4	5	0	0	0	0	5

a) Drugs were given to mice daily six times per week from day 1 for up to 8 weeks after infection.

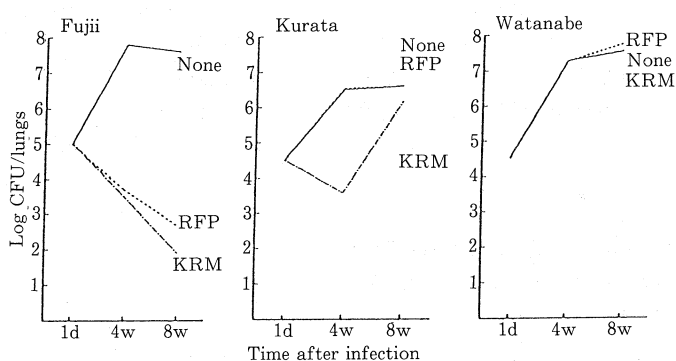


Fig. 5 Therapeutic efficacies of KRM and RFP against *M. tuberculosis* infection induced in mice in terms of reducing bacterial loads in the lungs. Drugs were given to mice at the dose of 0.4 mg/mouse daily six times per week from day 1 for up to 8 weeks after infection.

辺株ではいずれの薬剤とも全く無効であった。また脾内生菌数を指標とした場合も同様な成績が得られた。以上、KRMはRFP感受性あるいは低度耐性結核菌には優れた *in vivo* 抗菌活性を示しうるが、高度耐性菌に対しては無効と思われる。

4. 結 論

1) KRMはMACに対して優れた *in vitro* 抗菌活性を有し、また実験的マウスあるいはウサギMAC感染症に対してRFPやRBTに比べて著しく優れた治療効果を示した。

2) MAC感染マウスではKRMの継続治療中、感染6週以降になると感染菌の再増殖が認められる。これ

は耐性菌の出現以外の原因によるものであり、その解明は今後の重要な課題といえよう。

3) KRMは感染早期に治療を開始した方が、また投与回数が多いほどより優れた治療効果が期待できる。

4) *M. avium* 感染にたいして、KRM+CAM, KRM+SM, KRM+CFZの各2剤の組合せが優れており、さらにKRM+SM+CFZ, KRM+CAM+CFZの3剤併用およびKRM+CAM+CFZ+SMの4剤併用により優れた併用効果が認められた。

5) *M. intracellulare* 感染では、KRM+CAMに優れた併用効果がみられ、これにEBあるいはEB+SPFXを加えることにより、その効果がより強められた。

6) KRM, RFP および RBT の臨床分離結核菌計 30 株に対する MIC 値からして, KRM が最も優れた *in vitro* 抗結核菌活性を示したが, KRM と RFP あるいは RBT との間には交差耐性がみられた。

7) KRM は M ϕ 内に貪食された RFP 感受性あるいは低度耐性結核菌に対しては優れた *in vitro* 抗菌活性を示したが, RFP 高度耐性菌株には無効であった。

8) KRM は RFP 感受性結核菌感染マウスに対しては RFP よりも著しく優れた治療効果を, また低度耐性結核菌感染マウスにはかなり劣りはするものなお有意な治療効果を示したが, 高度耐性菌結核には無効であった。

以上の成績より, KRM は RFP 感受性あるいは低度耐性結核菌に対しては RFP に比べて優れた *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性を有することが明らかになった。従って, 今後, 間歇療法, ターゲティング療法などの投与法の改良を試みることによって, KRM は将来有望な結核治療薬剤になるものと期待される。

共同研究者: 佐藤勝昌, 平田哲夫, 長島清文 (島根医科大学微生物・免疫学), 日高隆義 (鐘淵化学工業高砂研究所)

謝 辞

本研究を行うに当たり, 薬剤の提供を頂いた鐘淵化学工業, 第一製薬, フェルミタリアカルロエルバ, 大正製薬, 大日本製薬, チバガイギー, 日本レダリー, バイエル薬品株式会社に深謝します。

文 献

- 厚生省保健医療局結核病感染症課編: 昭和 61 年度改正, 結核医療の基準とその解説. 結核予防会, 東京, 1986; 52-72.
- 青柳昭雄: 結核症の治療の進歩. 化学療法の領域. 1989; 5: 640-648.
- Kochi A, Varelzdis B, Styblo K: Multidrug-resistant tuberculosis and its control. *Res Microbiol.* 1994; 145: 104-110.
- McCowan JE Jr: Multipledrug-resistant tuberculosis: clinical and laboratory issues. *Res Microbiol.* 1994; 145: 122-128.
- Benson CA, Ellner JJ: *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: Advances in theory and practice. *Clin Infect Dis.* 1993; 17: 7-20.
- Benson CA: Disease due to the *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS: epidemiology and clinical syndrome. *Clin Infect Dis.* 1994; 18 (Suppl 3): S218-S222.
- Saito H, Tomioka H, Sato K, et al.: *In vitro* antimicrobial activities of newly synthesized benzoxazinorifamycins. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 542-547.
- Tomioka H, Saito H, Sato K, et al.: Chemotherapeutic efficacy of newly synthesized benzoxazinorifamycin, KRM-1648, against *Mycobacterium avium* complex infection induced in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36: 387-393.
- Emori M, Saito H, Sato K, et al.: Therapeutic efficacy of the benzoxazinorifamycin KRM-1648 against experimental *Mycobacterium avium* infection induced in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 722-728.
- Yamane T, Hashizume T, Yamashita K, et al.: Synthesis and biological activity of 3'-hydroxy-5'-aminobenzoxazinorifamycin derivatives. *Chem Pharm Bull.* 1993; 41: 148-155.
- 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇, 他: *Mycobacterium intracellulare* 感染マウスに対するベンゾキサジノリファマイシン系薬剤 KRM-1648 の長期治療. 結核. 1994; 69: 59-63.
- 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇, 他: *Mycobacterium intracellulare* 感染マウスに対するベンゾキサジノリファマイシン系薬剤 KRM-1648 の効果一投与回数検討. 結核. 1993; 68: 683-686.
- 富岡治明, 佐藤勝昌, 斎藤 肇, 他: *Mycobacterium intracellulare* 感染マウスに対するベンゾキサジノリファマイシン系薬剤 KRM-1648 の効果一治療開始時期の検討一. 結核. 1993; 68: 631-635.
- Saito H, Tomioka H, Sato K, et al.: Therapeutic effect of KRM-1648 with various antimicrobials against *Mycobacterium avium* complex infection in mice. *Tubercle Lung Dis.* 1994 (in press).
- 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.

第 69 回総会シンポジウム

Ⅲ. 抗酸菌症に対する新しい治療の工夫

2. 抗酸菌感染症に対する新治療薬研究の現状

網 谷 良 一 ・ 久 世 文 幸

京都大学胸部疾患研究所感染・炎症学, 第 1 内科

受付 平成 6 年 9 月 5 日

2. NEW DRUGS AGAINST TUBERCULOSIS AND NONTUBERCULOUS

MYCOBACTERIAL INFECTIONS : A REVIEW

Ryoichi AMITANI* and Fumiyuki KUZE

(Received 5 September/1994)

The number of cases with tuberculosis is again increasing in many countries, and recently several nosocomial outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis have occurred in the United States. The number of patients with disseminated *Mycobacterium avium* complex (MAC) infections in AIDS population, and patients with MAC pulmonary disease unassociated with HIV seem to be also increasing. It takes at least 6 to 9 months for an initial treatment of active tuberculosis due to drug-sensitive strains with the standard regimen which includes isoniazid (INH) and rifampicin (RFP). Treatment for the diseases caused by drug-resistant *M. tuberculosis* and MAC is much more time-consuming and more toxic than for the diseases caused by drug-sensitive strains, and often unsuccessful.

For the reasons described above, the developments of new agents with potent antimycobacterial activities are highly desired. The new agents should also be useful for treating patients who have acquired resistance to many of the currently available drugs.

In this review the new antimycobacterial drugs are summarized. Some of them have already been used clinically, but many are still in experimental evaluations.

1) Rifamycin derivatives : rifabutin (RBT), KRM-1648 (KRM), rifapentin (RPT), FCE-22250, FCE-22807, CGP-7040, SPA-S-565 and other rifamycin derivatives.

New rifamycin derivatives including RBT, KRM have increased *in vitro* antimycobacterial activities. RBT and KRM are much more active *in vitro* and *in vivo* than RFP against both *M. tuberculosis* and MAC. KRM seems to be more potent than RBT against MAC in experimental studies. RBT has already been introduced clinically for prophylaxis of *M. tuberculosis* and MAC infections in AIDS patients in the United States.

2) Fluoroquinolones : ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and sparfloxacin (SPFX). OFLX has been considered to be effective against drug-sensitive as well as drug-resistant

*From the Department of Infection and Inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Kyoto 606 Japan.

tuberculosis. CPMX and SPFX have been considered to be effective for *M. tuberculosis* in experimental evaluations. The efficacy of the fluoroquinolones is, however, still controversial against MAC infections.

3) Macrolides : clarithromycin (CAM) and azithromycin (AZM).

CAM and AZM have *in vitro* and *in vivo* anti-MAC activities. The macrolides are commonly used in combination with other agents for disseminated MAC infections in AIDS patients in the United States, and are being evaluated for MAC pulmonary disease.

4) Rimonophenazines : clofazimine.

Clofazimine, iminophenazine red dye, has been a main stay of leprosy therapy. The drug is also considered to be active *in vitro* and *in vivo* against MAC, and has been used in combination with other effective drugs for disseminated MAC infections in North America.

5) *In vitro* activity of Thiacetazone have been evaluated also against MAC, and nitroimidazoles against multidrug-resistant *M. tuberculosis*, respectively.

Key words : New drugs, Tuberculosis, Nontuberculous mycobacterial infection, Rifamycin derivatives, Fluoroquinolones, Macrolides

キーワード : 新治療薬, 結核, 非定型抗酸菌症, リファマイシン誘導体, ニューキノロン, マクロライド

現在わが国で臨床使用が許可されている抗結核薬は INH, RFP, SM, EB など 11 薬剤である。比較的限られた種類のこれら抗結核薬の中から、初回治療の場合には INH と RFP を主軸に SM または EB を加えた 3 剤併用あるいはこれに PZA を追加する強化化学療法が標準方式として広く普及している。しかしながら、この方式によってもなお全治療期間は 6 カ月から 1 年を要するため、よりいっそう強力な抗結核薬の開発による治療期間の短縮の可能性を追求することは忘れてはならない。

また一方、かねてよりわが国でも、主に再治療時に (時に初回治療においても) 経験する INH, RFP のいずれか一方あるいは両者に対する耐性菌の感染が難治結核症の主要な原因として問題になっているが、とくに近年米国では INH, RFP を含む 4~8 剤に耐性を示す多剤耐性結核菌による致命率の高い結核症の院内流行が相対して報告され大きな関心を呼んでいる¹⁾²⁾。これらの院内流行では HIV 感染者が多数を占めているとはいえ、HIV 非感染者も約 10% 含まれており、今後日本でも留意する必要がある。また感受性菌感染であっても副作用のために抗結核薬の継続投与の困難な症例も少なからず存在する。

以上のような状況に鑑みて、よりいっそう強力かつ副作用の少ない抗結核薬の開発が益々緊急の課題になっている。また元来が多剤耐性である *Mycobacterium avium* complex (MAC) に対しては、近年になってようやく有効性を期待しうる薬剤の開発の可能性が生ま

れてきたばかりの現状である。

本稿では、すでに臨床的評価が固まりつつある新しい抗酸菌治療薬、および基礎的検討が進みつつある諸薬剤について、当研究室でのこれまでの検討成績とともに国内の他の施設でのこれまでの研究成果をもとに諸外国での研究開発の状況をも交えながら、最近の動向の概要を示す。

Table 1 に現在、日本および欧米において検討中の新たな諸薬剤を抗酸菌治療薬として見直される機運のある既存の薬剤も含めて主要なものを示す。新 rifamycin 系誘導体や fluoroquinolones は結核菌と MAC の両者を対象とし、macrolides や rimonophenazines は MAC を対象として基礎的並びに臨床的検討が進められている。その中には従来より開発途上国を中心に結核症に対して継続使用されてきた thiacetazone の MAC に対する抗菌活性や、INH, RFP を含む多剤耐性結核菌に対する nitroimidazole の抗菌活性の検討等も含まれている。これら諸薬剤の中の主要なものに関して現時点での検討成績について以下に述べる。

1. Rifamycin Derivatives

新 rifamycin 系誘導体の中では、rifabutin (RBT) が米国を中心にすでに臨床治験に供され、HIV 感染者での結核症および MAC 症に対する予防効果が報告されている³⁾。またすでに当教室より結核菌および MAC に対する *in vitro*⁴⁾ 並びに *in vivo*⁵⁾⁶⁾ での高い抗菌活

Table 1 New Antimycobacterial Drugs

1) Rifamycin Derivatives	3) Macrolides
rifabutin (ansamycin)	clarithromycin
rifapentin	azithromycin
KRM-1648	roxithromycin
FCE-22250, 22807	
CGP-7040	4) Riminophenazines
SPA-S-565	clofazimine
2) Fluoroquinolones	5) Thiacetazone
ofloxacin	
ciprofloxacin	6) Nitroimidazoles
sparfloxacin	CGI-17341

Table 2 *In vitro* Activities of Rifamycin Derivatives against Mycobacteria in Kirchner's Medium

compound	MIC		MIC 90	MIC 90
	MTB (H37Rv)	MAC (31F093T)	MTB (20 strains)	MAC (20 strains)
RFP	0.6	5	1.25	40, 80
RBU	0.035	1.25	0.035, 0.07	5
KRM1648	0.017	0.07	0.035	0.07, 0.15
KRM1657	0.035	0.07	0.07	0.3
KRM1668	0.017	0.035	0.07	0.3
KRM1674	0.017	0.07	0.07	0.3
KRM2312	0.017	0.07	0.07	0.07, 0.3

MIC : $\mu\text{g/ml}$ RFP : Rifampicin
 RBU : Rifabutin MTB : *M. tuberculosis*
 MAC : *M. avium* complex
 (山本 他, 結核, 65 : 808, 1990, 再掲)

性を報告している KRM-1648 (KRM) については国内の他の研究グループからも同様の優れた抗菌活性が報告されつつある現状である^{7,8)}。この他にも rifapentin (RPT) をはじめ多数の新 rifamycin 系誘導体の抗菌活性の検討報告がある。MAC と結核菌に対する新 rifamycin 系誘導体の MIC を RFP のそれとで比較した成績を Table 2 (再掲) に示す⁴⁾。RFP に比べて RBT などの新 rifamycin 系誘導体の高い抗菌活性が明らかである。

RBT についてはすでに CD4 陽性細胞が $200/\text{mm}^3$ 以下の AIDS 患者における MAC 菌血症の発現頻度を RBT 300 mg/日投与群と placebo 群とで比較した randomised, double-blind, multicenter trial が北米地区で 2 回にわたって実施され、いずれも MAC 菌血症の発現頻度が RBT 投与群で有意に低く、RBT の予防効果が示された³⁾。米国では現在、結核症および MAC 症の発症予防の目的で RBT の投与が行われてい

る。

KRM の *in vitro* および *in vivo* の抗菌活性の検討成績についてはすでに報告したように、RFP と比較して結核菌、MAC のいずれに対してもはるかに強い抗菌活性を示した⁴⁾⁻⁶⁾。RBT との比較でも、KRM は結核菌に対しては同等の優れた抗菌活性を、MAC に対しては RBT よりも優れた抗菌活性を示した。Fig. 1 はマウス実験的 MAC 症における肺内生菌数の推移でみた治療実験において、KRM を含む多剤併用の効果を検討した成績である (原著未発表)。KRM は単独投与でも明らかに治療効果を示したが、RFP を KRM に変更した KRM, KM, EB の 3 剤併用は RFP, KM, EB の 3 剤併用に比べてはるかに優れた治療効果を示している。

次に同様のマウス実験的 MAC 症における治療実験で KM にかえて clarithromycin (CAM) を加えた KRM, EB, CAM の 3 剤併用は RFP, EB, CAM の 3 剤併用よりもさらに優れた治療効果を示し肺内生菌数

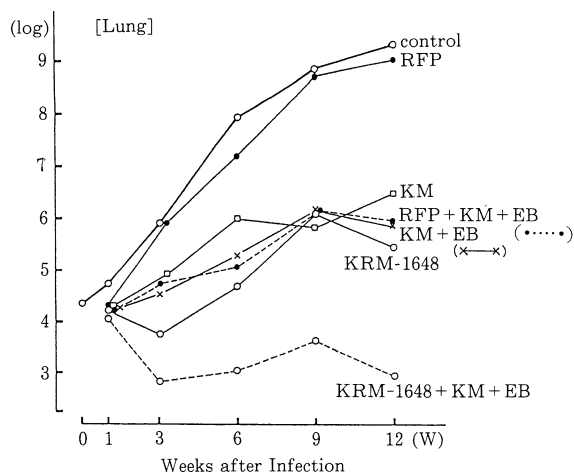


Fig. 1 Log CFU Recovered from the Lung of Mice Infected with *M. avium* complex 31F093T (原著未発表)

が検出限界近くまで減少した (Fig. 2, 原著未発表)。これら併用投与の成績からも KRM の MAC に対する優れた抗菌活性が窺える。

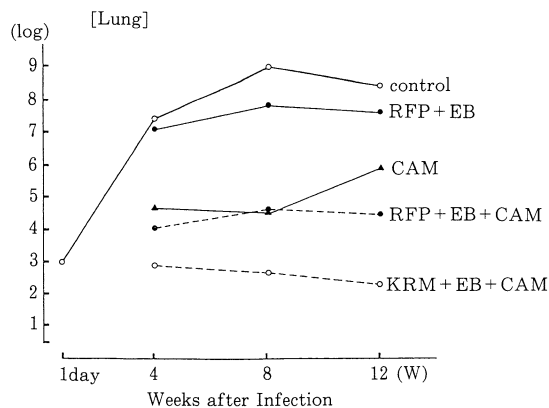


Fig. 2 Log CFU Recovered from the Lung of Mice Infected with *M. avium* complex 31F093T (原著未発表)

2. Fluoroquinolones

1978年の norfloxacin (NFLX) 開発以降のいわゆるニューキノロンに関しては極めて多種類の新薬が開発されているが、結核菌および MAC に関する限り、現在までの検討の結果では、ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX) の3薬剤

Table 3 Antimycobacterial Activities of Sparfloxacin and Reference Compounds against Clinical Isolates

Organism (No. of strains)		Dubos		Kirchner	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. tuberculosis</i> (20)	sparfloxacin	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01
	ofloxacin	0.02	0.05~0.10	0.02~0.05	0.10~0.20
	ciprofloxacin	0.02	0.05~0.10	0.05~0.10	0.20
	rifampicin	≤0.01	12.5	0.02	12.5
<i>M. kansasii</i> (20)	sparfloxacin	≤0.01	0.10~0.20	0.02	0.20
	ofloxacin	0.10~0.20	0.39~0.78	0.10~0.20	1.56~3.13
	ciprofloxacin	0.10	0.78	0.20~0.39	1.56
	rifampicin	0.10~0.20	0.78~1.56	0.20~0.39	3.13
<i>M. avium</i> complex (20)	sparfloxacin	0.10~0.20	0.78	0.20	1.56
	ofloxacin	0.78	3.13~6.25	3.13	12.5~≥25
	ciprofloxacin	0.39	1.56~3.13	0.78~1.56	6.25
	rifampicin	0.20	1.56~3.13	12.5~≥25	12.5~≥25
<i>M. fortuitum</i> (15)	sparfloxacin	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01
	ofloxacin	≤0.01	≤0.01~0.02	≤0.01~0.02	0.05~0.10
	ciprofloxacin	≤0.01	≤0.01~0.02	≤0.01	0.02~0.05
	rifampicin	0.78~1.56	1.56~3.13	6.25~12.5	12.5~≥25

($\mu\text{g}/\text{ml}$)

(加藤元一, 久世文幸 CHEMOTHERAPY 39 (s-4) : 104, 1991)

が特に有望とされている。Table 3 はこれら3剤の各種抗酸菌に対する MIC₅₀, MIC₉₀ の成績を示す⁹⁾。結核菌, *M. kansasii*, *M. fortuitum* に対してはいずれも優れた抗菌活性を示した。MAC に対しては, 中でも SPFX が良好な *in vitro* 抗菌活性を示している。Grosset らは多くの新治療薬の検討の結果, INH および RFP 耐性の結核菌に対しては fluoroquinolone 剤だけが明確な抗菌活性を有しており, 中でも SPFX が多剤耐性結核患者の治療においては有力な薬剤の1つとして他の感受性薬剤との併用が期待されるであろう, と述べている¹⁰⁾。初回治療の肺結核症に対しては, すでに長崎大学第2内科が中心となって多施設共同研究による OFLX, INH, RFP 併用群と EB, INH, RFP 併用群との間で比較検討を行い, OFLX が EB と同等に有効であることを示唆している¹¹⁾。また近畿地区国療胸部疾患研究会の検討の結果, 高頻度に INH, RFP 耐性結核を含む難治肺結核症例に対しても OFLX の単独追加投与によって20%弱の排菌陰性化率が得られている¹²⁾。現在, WHO を中心に諸外国では結核症に対して, SPFX の臨床治験に向けての努力が為されていると聞いている。

3. Macrolides

近年相次いで開発された, clarithromycin (CAM) を始めとする, いわゆるニューマクロライドについては, 近年 MAC に対する抗菌作用が注目され, 多くの施設で *in vitro*, *in vivo* の検討が精力的に行われている。なかでも CAM については AIDS 患者における全身播種型の MAC 症に対する臨床治験が行われ, その有効

性が確認されている。

Dautzenberg らは末期 AIDS 患者における全身播種型の MAC 症に対する CAM の有効性を血中の MAC 生菌数の消長を指標にして double-blind study で検討した¹³⁾。第1群では CAM (1000 mg×2/day) を単独で6週間投与した後 placebo と INH (5 mg/kg, daily), RFP (10 mg/kg, daily), EB (20 mg/kg, daily), clofazimine (100 mg, daily) の4剤を6週間併用した。別の群では最初6週間は placebo のみを投与し, ついで CAM, INH, RFP, EB, clofazimine の5剤を上記と同量で6週間併用した。

両群における血中の MAC の生菌数の推移を12週間にわたって比較した結果, まず先に CAM を投与した群では血液中の生菌数は確実に減少したが, 逆に placebo を先に投与した群では MAC の血液中生菌数は上昇し, 6週間後 placebo から CAM に変更した後には生菌数は減少に転じた。以上の結果から, AIDS における全身播種型の MAC 症に対して CAM を含む多剤併用療法の有効性が示された。

米国の FDA は1993年12月, AIDS 患者の全身播種型に対する多剤併用療法の中の併用薬の1つとして CAM の使用を認可した。日本でも MAC の慢性肺感染症に対して, CAM の臨床検討が多施設ですでに始められているが, その評価のためにはいましばらくの時間が必要であろう。

4. Riminophenazines

Riminophenazines に属する clofazimine は癩の

Table 4 MICs ($\mu\text{g/ml}$) of Clofazimine and Other Rimino-compounds, Tested at Different pHs in 7H12 broth for 10 *M. avium* Strains

	pH 6.8			pH 6.0			pH 5.0		
	50%	90%	Range	50%	90%	Range	50%	90%	Range
Clofazimine	0.097	0.188	0.06 - 0.25	0.70	3.0	0.25 - 4.0	2.7	4.0	1.0 - 8.0
B746	0.070	0.114	0.06 - 0.125	0.50	0.90	0.25 - 1.0	1.0	1.8	1.0 - 2.0
B776	0.113	0.22	0.06 - 0.25	0.44	0.95	0.25 - 1.0	1.43	2.0	1.0 - 4.0
B749	0.113	0.25	0.06 - 0.5	0.80	1.75	1.0 - 2.0	1.8	3.5	2.0 - 4.0
B797	0.093	0.125	0.06 - 0.25	0.83	1.66	0.5 - 2.0	2.3	3.65	2.0 - 4.0
B1865	0.082	0.125	0.06 - 0.25	0.71	1.0	0.5 - 2.0	1.6	3.0	2.0 - 4.0
B1912	0.096	0.125	0.125 - 0.25	0.71	1.0	0.5 - 1.0	1.55	2.0	2.0 - 4.0
B1772	0.25	0.44	0.25 - 0.5	0.5	0.9	0.5 - 1.0	1.0	1.8	1.0 - 2.0
B3767	0.45	0.87	0.25 - 1.0	1.43	2.0	1.0 - 4.0	1.70	3.30	2.0 - 4.0
B826	0.40	0.83	0.125 - 1.0	1.50	3.3	0.5 - 4.0	2.90	3.80	2.0 - 4.0
B3785	0.38	0.83	0.125 - 1.0	1.38	1.88	1.0 - 2.0	1.60	2.0	2.0 - 4.0
B3935	0.40	0.83	0.125 - 1.0	1.28	1.85	0.5 - 2.0	1.60	2.0	2.0 - 4.0

(P. J. Lindholm-Levy & L. B. Heifets, Tubercle 69 : 179-186, 1988)

Table 5 Antimycobacterial Agents Commonly Used to Treat *M. avium* Complex Infection

Agent	Adult Dose	Adverse Effects
Amikacin	7.5–15 mg/kg i.v. every day (equivalent dose twice daily)	
Azithromycin	500 mg every day	
Clarithromycin	500 mg twice daily	
Ciprofloxacin	750 mg twice daily	
Clofazimine	100–200 mg every day	skin discoloration, ichthyosis anorexia, nausea, vomiting abdominal pain, peripheral neuropathy
Ethambutol	15 mg/kg every day	
Rifampin	600 mg every day	
Rifabutin	450–600 mg every day	neutropenia, platelet ↓, rash, nausea, GOT ↑, GPT ↑, myositis

(H. Masur and Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *M. avium* Complex. New Engl J Med. 329 : 898, 1993)

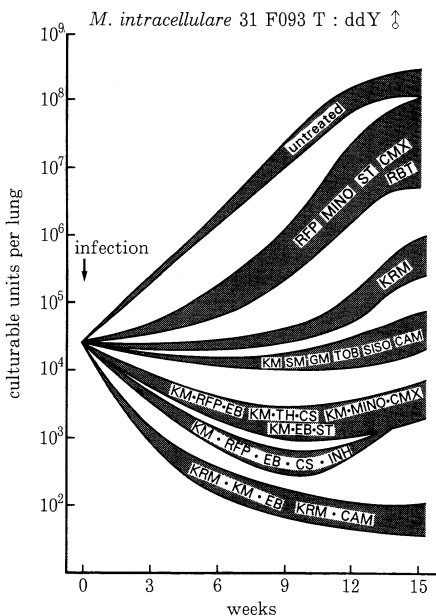


Fig. 3 Murine Experimental Chemotherapy (schematic representation)

治療薬として使用されている薬剤であるが、結核菌やMACに対する抗菌活性についても以前から指摘されている。近年米国などで、とくにMACに対して多剤併用療法の併用薬の1つとして投与が勧められている薬剤である。Table 4に示すように clofazimine を始めとする多数の riminophenazines の *in vitro* でのMACに対する抗菌活性はかなり優れているが¹⁴⁾、本来がフェ

ナジン色素であるため継続投与による皮膚の色素沈着を呈することが難点である。

5. 米国におけるMAC症治療薬の現況

Table 5は現在米国でMAC症（主にAIDS患者に発症した全身播種型MAC症）に対して通常使用されている薬剤のリストである¹⁵⁾。CAM, CPMX, RFP, EBなどわが国でも頻繁に使用されている薬剤のほかに clofazimine, RBT, amikacin 等が併用されているのが興味深い点である。

6. MAC症に対する各種薬剤の抗菌活性

Fig. 3は、これまでの当教室における研究成績からマウスMAC症に対する各薬剤のおおよその抗菌活性を肺内生菌数の推移で表現したものである。曲線が下方へ向かうものほど *in vivo* 抗菌活性が高いことを示しており、今後KRM・CAMを主軸にした多剤併用療法の臨床治験での有効性が期待されるところである。

謝 辞

KRM-1648をはじめ多くの rifamycin 誘導体を合成され検討の機会を与えていただいた鐘淵化学工業株式会社総合研究所の方々に篤く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. : An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. Ann

- Intern Med. 1992 ; 117 : 177-183.
- 2) Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al. : Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* : a risk to patients and health care workers. Ann Intern Med. 1992 ; 117 : 191-196.
 - 3) Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. : Two control trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. New Engl J Med. 1993 ; 329 : 828-833.
 - 4) 山本 誉, 網谷良一, 久世文幸, 他 : 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) Tomioka H, Saito H, Fujii K, et al. : *In vitro* antimicrobial activity of benzoxazinorifamycin, KRM-1648, against *Mycobacterium avium* complex, determined by the radiometric method. Antimicrob. Agents Chemother. 1993 ; 37 : 67-70.
 - 8) 土井教生, 真田 仁 : 新 rifamycin 誘導体 KRM-1648 化合物の実験的マウス結核症に対する *in vivo* 治療効果—第一報, 大量菌感染モデル系に対する短期治療と延命効果. 結核. 1993 ; 68 : 274.
 - 9) 加藤元一, 久世文幸 : ニューキノロン系抗菌薬 (Sparfloxacin) の抗酸菌に対する試験管内抗菌力. CHEMOTHERAPY. 1991 ; 39 (S-4) : 101-106.
 - 10) Grosset JH : Treatment of tuberculosis in HIV infection. Tubercle and Lung Disease. 1992 ; 73 : 378-383.
 - 11) Kohno S, Koga H, Kaku M, et al. : Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. Chest. 1992 ; 102 : 1815-1818.
 - 12) 近畿地区国療胸部疾患研究会 : 難治肺結核症例に対する Ofloxacin の臨床効果並びに耐性獲得について. 結核. 1991 ; 66 : 299-307.
 - 13) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al. : Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the acquired immune deficiency syndrome. A controlled clinical trial. Am Rev Respir Dis. 1991 ; 144 : 564-569.
 - 14) Lindholm-Levy PJ, Heifets LB : Clofazimine and other rimino-compounds : Minimal inhibitory and minimal bactericidal concentrations at different pHs for *Mycobacterium avium* complex. Tubercle. 1988 ; 69 : 179-186.
 - 15) Masur H, and Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* complex : Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. New Engl J Med. 1993 ; 329 : 898-904.

第 69 回総会シンポジウム

Ⅲ. 抗酸菌症に対する新しい治療の工夫

3. 結核症の生体防御機構の解析とその BRM 療法への応用

川 上 和 義

琉球大学第 1 内科

受付 平成 6 年 9 月 5 日

3. ANALYSIS OF HOST DEFENSE MECHANISM AGAINST
MYCOBACTERIAL INFECTION AND ITS APPLICATION
TO THERAPY WITH BIOLOGICAL
RESPONSE MODIFIERS

Kazuyoshi KAWAKAMI *

(Received 5 September/1994)

Recently, tuberculosis have been increasing among the immunocompromised patients. In patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), multi-drug resistant mycobacteria are often detected, which make the therapy difficult. In these patients, chemotherapy alone is often insufficient and some treatment to augment their host defense activity has been desired. Therefore, to know the host defense mechanism against mycobacterial infection will be helpful to develop an adjuvant therapy for intractable tuberculosis.

In this study, IFN- γ mRNA was induced in murine lungs after mycobacterial infection, and anti-IFN- γ monoclonal antibody (mAb) prevented the activation of pulmonary intraparenchymal macrophages by *M. bovis* BCG and the elimination of *M. tuberculosis* from lungs. In addition, this mAb inhibited the activation of Mac1⁺CD4⁻CD8⁻ T cells bearing $\alpha\beta$ antigen receptor by BCG, which were found in murine lungs and might be involved in the host defense mechanism against mycobacterial infection, and administration of IFN- γ significantly increased this population in lungs. Thus, IFN- γ was suggested to be a candidate cytokine for the treatment of intractable tuberculosis. Next, CD4⁺ T cell-depleted mice were prepared by injecting anti-CD4 mAb and used as an immunocompromised model. When infected with *M. tuberculosis*, the multiplication of the bacilli within the lungs of such immunocompromised mice was much more enhanced in comparison with the control mice with intact CD4⁺ T cells. Administration of IFN- γ significantly reduced the number of the bacilli in lungs. Further, in an *in vitro* study with human lung macrophages, IFN- γ enhanced the killing activity of macrophages against *M. tuberculosis* in a dose dependent manner, and suboptimal dose of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ synergistically augmented the effect of IFN- γ .

* From the First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-01 Japan.

Recently, it has been reported that IFN- γ treatment was attempted for some diseases such as atypical mycobacteriosis, lepromatous leprosy, chronic granulomatous disease, adult T cell leukemia and atopic dermatitis without any serious side effects. Together, these results suggest that an adjuvant therapy with IFN- γ is hopeful in the treatment of tuberculosis caused by multi-drug resistant bacilli in immunocompromised patients.

Key words : IFN- γ , BRM, Tuberculosis, Mac1⁺CD4⁻CD8⁻ T cells bearing $\alpha\beta$ antigen receptor, 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃

キーワード : γ インターフェロン, BRM 療法, 結核, Mac1 陽性 CD4⁻CD8⁻ $\alpha\beta$ T リンパ球, 活性型ビタミンD₃

はじめに

結核菌感染においてマクロファージは菌増殖の場であるとともに、菌を排除する上でエフェクター細胞として中心的な役割を果たしている。しかしながら、菌自体から産生される因子がマクロファージによる貪食後のファゴゾームとリソゾームの融合を抑制したり¹⁾、菌体の刺激でマクロファージから産生される IL-6, IL-10, TGF- β のようなサイトカインを介して自らが殺菌されるのを抑制することで結核菌は巧妙に生体からの排除機構から逃れている^{2)~4)}。これに対し、生体側はマクロファージを活性化して結核菌に対する殺菌力を増強する事で対抗し、生体からの菌の排除を促進しているものと考えられている。マクロファージの活性化においては、従来よりタイプ1ヘルパーT細胞(Th1)から産生されるIFN- γ を代表とする活性化因子の重要性が指摘されているが、最近、NK細胞もマクロファージから産生されるTNF- α やIL-1, IL-12の刺激でIFN- γ を産生し、逆にマクロファージを活性化することでT細胞によって担われる特異的な免疫機構が誘導される前の感染初期において重要な働きをしていることが報告されている⁵⁾。また、 $\gamma\delta$ T細胞が結核感染初期に局所に集積すること、 $\gamma\delta$ T細胞の中に結核菌の菌体成分に反応するクローンが多く含まれること、IFN- γ などのサイトカインを産生しうることから、これらの細胞もマクロファージ活性化因子の産生を介して結核の初期感染防御に関わっている可能性が考えられている⁶⁾(図1)。

今回われわれは、このような知見をふまえた上で肺における結核感染防御機構を調べる目的でマウスにBCGを接種した後の肺内でのリンパ球およびサイトカインの動態について解析を試み、さらにそのような基礎的検討を、免疫力の低下した難治性結核症患者における補助的療法の開発に応用するべく、動物モデルを用いてIFN- γ による治療実験を試みた。そして、このような新しい治療法を実際に臨床の場に応用する際に問題となる点につ

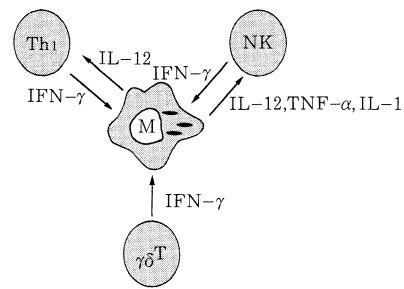


図1 結核感染防御に関わる免疫担当細胞とサイトカインネットワーク

いて考察を試みた。

Mac1 陽性 CD4⁻CD8⁻ $\alpha\beta$ T 細胞

結核感染後肺内でみられる細胞性感染防御機構について解析するために、BCG抵抗性ストレインであるDBA/2マウス(7~8週齢雄)に *Mycobacterium bovis* BCG 0.5~1 \times 10⁷ cfu を経静脈的に感染させ、経時的に右心室から冷生食を注入して肺血管床を十分に洗浄した後肺を取り出し、コラゲナーゼ、DNase I で処理した後、比重遠心法にて肺組織内に存在する単核球分画を回収した。得られた細胞は種々のモノクローナル抗体で染色した後、フローサイトメトリーを用いて細胞表面抗原の発現について解析した。BCG感染後に最も目立った変化はリンパ球ポピュレーションの中のMac1陽性細胞の増加であった。Mac1はCD11bとCD18からなるヘテロダイマーで、通常はマクロファージ、好中球、NK細胞および一部のリンパ球にのみ発現しうる表面抗原であり、補体のiC3bや接着分子であるLFA-1に対するレセプターとして知られている⁷⁾。BCG非感染マウスでも肺内リンパ球の約20%を占め、感染後は経時的に増加し、2週間後には約2倍に増加した。セルソーターを用いてこの細胞を精製した後、メイ・ギム

ザ染色にてその形態を調べると、大型で広い細胞質を有する細胞でありNK細胞に類似していたがアズール顆粒は明らかではなかった。NK細胞マーカーであるシアロGM1に対する抗体で免疫染色すると約20%が染まるにすぎず残りは陰性であったことから、一部にはNK細胞を含んでいるものの、それとは異なる細胞集団であることが示唆された。また非特異的エステラーゼ染色ではほとんどが陰性であったため、マクロファージでないことは明らかである。これらの細胞を、種々のモノクローナル抗体で二重染色した後フローサイトメトリーで解析したところ、その約70~80%はCD3^{dull+}, $\alpha\beta$ TCR^{dull+}であるが、 $\gamma\delta$ TCR⁻, CD4⁻, CD8⁻, CD5⁻, B220⁻で示されるように特異な細胞集団であることがわかった。CD3やT細胞受容体を発現していることからT細胞ではあるものの、CD4もCD8も発現していないことから、いわゆるダブルネガティブ $\alpha\beta$ T細胞であるものと思われる。さらに、通常のT細胞が発現しているCD5を欠いている点でも特異な細胞である。さらに、これらの細胞は肺以外の臓器では胸腺、骨髄、脾臓および肝臓には存在していないことから肺に固有の細胞集団であることがわかった。ヒトの場合についても、肺癌患者の手術肺から正常部分を得、同様な方法で検討したところリンパ球中の約30%がMac1陽性であった。

マウスにBCGを感染させると、肺内で経時的にMac1陽性リンパ球の増加が観察され、2週間後にはリンパ球中の40~50%を占めるようになった。また、細胞表面上のMHCクラスIIや接着分子の1つであるICAM-1の発現をフローサイトメトリーを用いて調べると、両者ともBCG感染後経時的にその発現増強が認められた。このことからマウスの肺において見出されたMac1陽性 $\alpha\beta$ T細胞は、BCG感染によって質的にも量的にも活性化されることが明らかになった。さらに、BCGを接種する前に予めマウスに抗CD4抗体または抗IFN- γ 抗体を投与してCD4陽性T細胞を除去したり、内因性に産生されるIFN- γ をブロックしておくこと、BCGによって誘導されるこれらの変化が抑制されることから、BCG感染後ヘルパーT細胞から産生されるIFN- γ によって、Mac1陽性 $\alpha\beta$ T細胞の活性化が引き起こされるものと考えられた。実際に、BCGの代わりにリコンビナントIFN- γ をマウスに投与すると、肺内でこれらの細胞が増加してくることが観察された。以上の結果から、この細胞も結核感染防御において何らかの役割を果たしている可能性が示唆された。

IFN- γ による治療実験

マウスにBCGを感染させると、マクロファージの活性化表面抗原であるMHCクラスIIやICAM-1の発現

増強が肺内マクロファージにおいて観察されるが、予め内因性に産生されるIFN- γ を抗体でブロックしておくこと、このようなマクロファージの活性化が抑制された。このことは、従来の知見を再確認するものであるが、実際に肺内においても同様なことが起こっていることを示すものである。さらに、RT-PCR法を用いた解析ではBCG感染後1日目よりIFN- γ mRNAの発現誘導がみられ、14日目まで持続した。同時にGM-CSF, NO合成酵素 mRNAの発現も確認しており、IFN- γ とともにGM-CSF, NOの重要性が示唆された。

結核感染防御におけるIFN- γ の重要性をさらに明らかにするために、ヒト型結核菌H37Rvをマウスに経静脈的に感染させることによってマウス結核モデルを作製し、これに抗IFN- γ 抗体を投与して内因性に産生されるIFN- γ をブロックしてその影響を調べると、抗体の投与によって、肺からの結核菌の排除が有意に抑制された。これは、結核感染防御におけるIFN- γ の重要性を直接示すものである。

以上の結果は、IFN- γ による結核症の治療の可能性に根拠を与えるものであるため、次にマウス結核モデルを用いてその治療実験を試みた。実際の臨床の場では、免疫不全患者に合併する難治性結核症がIFN- γ 治療の適応になりうると思われることから、今回は、抗CD4抗体やステロイドを投与して免疫不全状態にしたマウスに結核菌を感染させ、その治療を試みた。免疫不全マウスではコントロールマウスに比べ明らかに肺からの菌の排除が障害されていたが、これにマウスリコンビナントIFN- γ (5,000単位)を連日投与することによって有意差をもって改善が認められた。

ヒトへの応用の可能性

マウスモデルを用いた結核症のIFN- γ による治療実験は、比較的良好な結果を得ることができたが、これまでのヒト末梢血単球を用いた研究では、マウスほどにはIFN- γ の効果がみられないとする報告が多く、中には逆に、細胞内での結核菌の増殖を促進するとの報告もみられる⁸⁾⁻¹⁰⁾。しかしながら、これらの報告ではすべて末梢血単球またはそれを*in vitro*で1週間程度培養してマクロファージに分化させたものが用いられており、肺組織内のマクロファージについては明らかではない。そこでわれわれは、肺癌患者の手術肺から得られたヒト肺組織内マクロファージを用いて同様の検討を行ってみた。手術肺の中から正常な部分を得、マウスと同様な方法で肺内単核球を精製し、さらにプラスチック非付着細胞を除いて肺組織内マクロファージとした。この細胞を用いて*in vitro*でIFN- γ がマクロファージの抗結核菌活性を増強するかどうかを調べたところ、IFN- γ の用

表 γ インターフェロン療法の臨床応用例

疾患	投与ルート	参考文献
1. 癩	皮下	Nathan CF, et al. (New Engl. J. Med. 315 ; 6, 1986)
2. 慢性肉芽腫症	筋肉内	Ezekowicz RAB, et al. (J. Clin. Invest. 80 ; 1009, 1987)
3. 非定型抗酸菌症 (AIDS 患者)	静脈, 皮下	Squires KE, et al. (J. Infect. Dis. 159 ; 599, 1989)
4. アトピー性皮膚炎	皮下	Beguniewicz M, et al. (Am. J. Med. 88 ; 365, 1990)
5. 成人T細胞白血病	吸入	Taira M, et al. (Prog. Med. 13 ; 1159, 1993)

量依存的に殺菌作用の増強が認められ、さらに活性型ビタミンD₃を併用すると、IFN- γ 単独時に比べて同活性が相乗効果的に高められた。このことは、ヒトにおいても結核症の治療にIFN- γ を応用できる可能性を示唆しているものと思われる。

これまでに、癩¹¹⁾、慢性肉芽腫症¹²⁾、成人T細胞白血病¹³⁾、アレルギー性皮膚炎¹⁴⁾、AIDS患者に合併した播種性非定型抗酸菌症¹⁵⁾のような結核以外の疾患でヒトにおいて実際にIFN- γ 療法が試みられているが、特に重篤な副作用もなくある程度の効果をあげているようである(表)。投与方法も皮下接種、筋肉内接種、吸入などさまざまであるが、肺をターゲットにする場合は吸入投与の方が全身投与に比べて肺へのIFN- γ の移行が良好であり¹⁶⁾、さらに、健常人を用いた研究では、IFN- γ の吸入後も特に肺機能に悪い影響を及ぼさなかったと報告している¹⁷⁾。

しかしながら、癩患者におけるトライアルでは、結節性紅斑が高頻度に発生したとの報告があり、これはIFN- γ の投与によって過剰に産生されたTNF- α が原因になっているものと考えられている¹⁸⁾。実際、このような患者に、TNF- α mRNAの安定性を低下させることが知られているサリドマイドを投与することでその発生を抑えることができる¹⁸⁾。一方、結核患者からの末梢血単球は健常人由来のものに比べTNF- α の産生能が亢進しており、さらに、患者由来のリンパ球はTNF- α に対する感受性が高まっているとの報告もあることから¹⁹⁾、結核の場合においても、過度のTNF- α 産生に伴う組織傷害などの副作用に厳重に注意する必要があるものと思われる。また、TNF- α はNF κ Bの活性化を通してAIDSウイルスの増殖を促進することが知られていることから²⁰⁾、AIDS患者ではこの点を十分に考慮する必要がある。

まとめ

結核の治療として、宿主の免疫機能に全く問題がない場合には化学療法のみで十分と考えられるが、近年増加

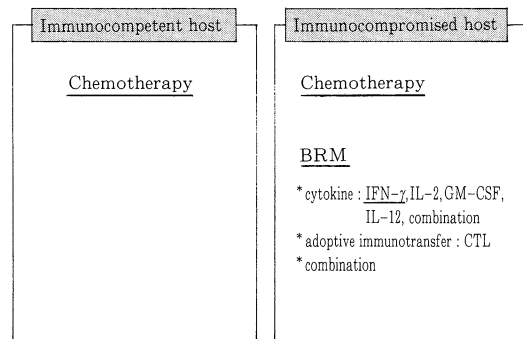


図2 結核症に対するBRM療法

傾向にある immunocompromised host の中には化学療法だけでは対処し得ないケースも出現してくることから、今後、補助的療法としてのBRM療法の必要性が増えてくることが予想される。IFN- γ によるサイトカイン療法もその中のひとつであるが、今回検討したように、結核菌の排除という点ではある程度の効果が予想され、またこれまでに他疾患においてすでに試みられており、安全性の問題は少ないものと考えられる。他にも、IL-2、IL-12、GM-CSFのようなサイトカイン、あるいはその組み合わせについても、今後試みられ得るものと思われる。また、これまでにわれわれの教室で実施してある程度の有効性を報告してきた養子免疫療法についても²¹⁾、基礎的検討を重ね、より有効な方法を開発していく必要があると思われる(図2)。

文献

- 1) Wadde AA, Cohen JD, Rabson AR: Gamma interferon reverses inhibition of leukocyte bactericidal activity by a 25-kilodalton fraction from *Mycobacterium tuberculosis*. Infect. Immun. 1987 ; 55 : 2777-2782.
- 2) Bermudez LE, Wu M, Petrofsky M, et al. : Interleukin 6 antagonizes tumor necrosis factor-mediated mycobacteriostatic and

- mycobactericidal activities in macrophages. *Infect. Immun.* 1992 ; 60 : 4245-4252.
- 3) Bermudez LE, Champs J : Infection with *Mycobacterium avium* induces production of interleukin 10 (IL-10), and administration of anti-IL-10 antibody is associated with enhanced resistance to infection in mice. *Infect. Immun.* 1993 ; 61 : 3093-3097.
 - 4) Bermudez LE : Production of transforming growth factor- β by *Mycobacterium avium*-infected human macrophages is associated with unresponsiveness to IFN- γ . *J. Immunol.* 1993 ; 150 : 1838-1845.
 - 5) Trinchieri G : Interleukin 12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunol. Today* 1993 ; 14 : 335-337.
 - 6) 中田 光, 中野裕康, 杉江琢美 : 結核感染症と $\gamma\delta$ 細胞, 臨床免疫. 1992 ; 24 : 861-866.
 - 7) Arnaout MA : Structure and function of the leukocyte adhesion molecule CD11/CD18. *Blood.* 1990 ; 75 : 1037-1050.
 - 8) Rook GAW, Steele J, Ainsworth M, et al. : Activation of macrophages to inhibit proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* : comparison of the effects of recombinant gamma-interferon on human monocytes and murine peritoneal macrophages. *Immunol.* 1986 ; 59 : 333-338.
 - 9) Douvas GS, Looker DL, Vatter AE, et al. : Gamma interferon activates human macrophages to become tumoricidal and leishmanicidal but enhances replication of macrophage-associated mycobacteria. *Infect Immun.* 1985 ; 50 : 1-8.
 - 10) Denis M : Killing of *Mycobacterium tuberculosis* within human monocytes : activation by cytokine and calcitriol. *Clin Exp Immunol.* 1991 ; 84 : 200-206.
 - 11) Nathan CF, Kaplan G, Levis WR, et al. : Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon- γ in patients with lepromatous leprosy. *N Engl J Med.* 1986 ; 315 : 6-15.
 - 12) Ezekowitz RAB, Orkin SH, Newburger PE : Recombinant interferon gamma augments phagocyte superoxide production and X-linked granulomatous disease gene expression in X-linked variant chronic granulomatous disease. *J Clin Inv.* 1987 ; 80 : 1009-1016.
 - 13) 太良光利 : 成人T細胞白血病に対するインターフェロン- γ の吸入療法, *Prog Med.* 1993 ; 13 : 1159-1166.
 - 14) Bougniewicz M, Jaffe HS, Izu A, et al. : Recombinant gamma interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am J Med.* 1990 ; 88 : 365-370.
 - 15) Squires KE, Murphy WF, Madoff LC, et al. : Interferon- γ and *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. *J Infect Dis.* 1989 ; 159 : 599-600.
 - 16) Jaffe HA, Buhl R, Mastrangeli A, et al. : Organ specific cytokine therapy. Local activation of mononuclear phagocytes by delivery of an aerosol of recombinant interferon- γ to the human lung. *J Clin Invest.* 1991 ; 88 : 297-302.
 - 17) Martin Rj, Boguniewicz M, Henson JE, et al. : The effect of inhaled interferon gamma in normal human airways. *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; 148 : 1677-1682.
 - 18) Sampaio EP, Moreira AL, Sarno EN, et al. : Prolonged treatment with recombinant interferon- γ induces erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy patients. *J Exp Med.* 1992 ; 175 : 1729-1737.
 - 19) Ehlers S, Mielke MEA, Hahn H : Progress in TB research : Robert Koch's dilemma revisited. *Immunol. Today.* 1994 ; 15 : 1-4.
 - 20) Vyakarnam A, Mckeating J, Meager A, et al. : Tumor necrosis factors (alpha, beta) induced by HIV-I in peripheral blood mononuclear cells potentiate virus replication. *AIDS.* 1990 ; 4 : 21-27.
 - 21) 橘川桂三, 比嘉 太, 澤岷安教, 他 : 多剤耐性肺結核に対する感作自己リンパ球による養子免疫療法. 結核. 1991 ; 66 : 563-575.

第 69 回総会シンポジウム

Ⅲ. 抗酸菌症に対する新しい治療の工夫

4. 非定型抗酸菌症に対するマクロライド薬の臨床効果

朝 野 和 典

長崎大学医学部第 2 内科

受付 平成 6 年 9 月 5 日

THERAPEUTIC EFFICACY OF MACROLIDE IN PULMONARY
NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS

Kazunori TOMONO*

(Received September/1994)

Clarithromycin (CAM) is semi-synthetic macrolide antimicrobial agent, differing from erythromycin by an *O*-methyl substitution at position 6 of the 14-membered lactating. CAM is one of the very few antimicrobial agents that show activity against that *Mycobacterium avium* complex (MAC) *in vivo*, *in vitro*, and in AIDS patients with disseminated infections. The purpose of the present study was to evaluate the therapeutic efficacy of CAM against MAC in patients with chronic pulmonary MAC infection.

In vitro activity against clinically isolated MAC ; MIC was evaluated by liquid medium dilution method. CAM was the most effective than other antituberculous drugs against *M. avium*, but less effective than RFP against *M. intracellulare*.

Activity in animal model of infection ; *In vivo* activity was evaluated by the murine models of hematogenous pulmonary MAC infection. A dose-related reduction in lung cell counts was noted with treatment at 10, 50, 150, and 300 mg/kg of body weight administered daily. Histopathological examinations were revealed also the reduction of the numbers of granulomas in the lungs with treatment CAM at 300 mg/kg.

Therapeutic efficacy of CAM in chronic pulmonary MAC infection ; Thirty patients with chronic pulmonary MAC infection were given CAM with other antituberculous drugs. Nineteen of 30 patients had previously received combination antimycobacterial therapy. The overall efficacy rates were 23.3 %, and ten patients (33.3 %) had negative sputum culture for MAC. Eradication of MAC from sputum has been almost observed within 3 months of initiating treatment, and the patients those who had no cavitation were effective. In conclusion, CAM was considerably effective against chronic pulmonary MAC infection, and the effect was observed relatively rapid.

* From the Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki 852 Japan.

Key words : Pulmonary nontuberculous mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex, Antituberculous drugs, Clarithromycin

キーワード : 非定型抗酸菌症, *Mycobacterium avium* complex, 抗結核剤, クラリスロマイシン

1. はじめに

クラリスロマイシン（以下CAM）は大正製薬株式会社総合研究所において開発された合成新規マクロライド系抗生物質で、エリスロマイシンの6位の水酸基を化学的にメチル化したものであり、グラム陽性菌、グラム陰性菌の一部およびマイコプラズマなどに抗菌力を示すことが報告されている。

CAMのもうひとつの特徴として、非定型抗酸菌とくに *Mycobacterium avium* complex（以下MAC）に抗菌力を有することが知られており^{1)~3)}、AIDSに合併する感染症として特有な、非定型抗酸菌による全身播種性感染症に対し有効であることが確認されており⁴⁾⁵⁾、アメリカにおいてはすでに臨床適応が承認されている。

本論文で、まず *in vitro* および *in vivo* におけるCAMの効果を評価し、さらに長崎大学第2内科とその関連の施設を中心として、慢性の肺感染症である非定型抗酸菌症にCAMが有効か否か臨床的検討を加えたので報告する。

2. 基礎的検討

1) *in vitro* 抗菌力の比較

臨床分離MACに対するCAMの *in vitro* 抗菌力をマイクロブイオン希釈法で測定した。

対象薬としてRFP, EB, INH, OFLXを用いた。CAMは図1-aの *M. avium* に対しては他の抗結核薬よりも強い抗菌力を示したが、図1-bの *M. intracellulare* に比べ感受性は低い傾向にあった。

2) マウス実験モデルを用いた *in vivo* におけるCAMの効果の検討

次にCAMのMACに対する *in vivo* における効果を、マウスを用いた動物実験によって検討した。

BALB/c, 6週齢, SPFマウスを用い、臨床分離 *M. intracellulare* による血行性肺感染モデルを作製した。用いた *M. intracellulare* はCAM以外の抗結核薬に128 γ 以上の耐性を示した。

感染実験動物の作製は慢性気道感染症作製に用いられるAgar beads法を応用し⁶⁾、0.04%のAgar beads (Noble Agar ; Difco) に封入した5 \times 10⁶ CFU/mlの菌をマウス尾静脈より静注し、肺に梗塞性感染を惹起する方法で行った。

この方法を用いることにより図2のごとく、肝臓や脾臓に比べ肺に2桁多くの菌を感染させることが可能であった。また菌は各臓器に持続的に感染し、この観察期間ではクリアランスされなかった。

菌接種3週目の肺の組織像ではびまん性に多発性の結節病変があり、マクロファージを主とする肉芽の形成が認められた(図3)。

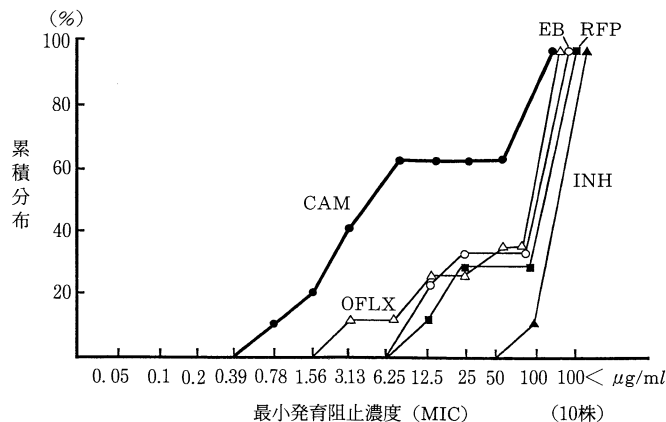


図1-a *M. avium* の薬剤感受性

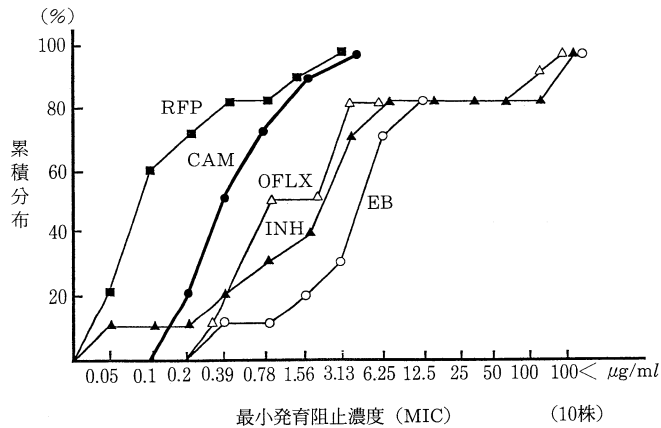


図1-b *M. intracellulare* の薬剤感受性

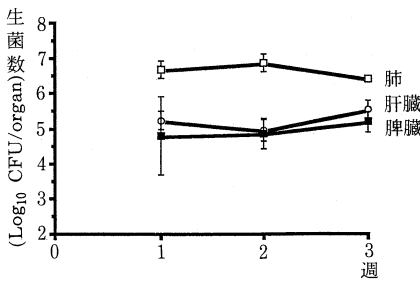


図2 無治療群の肺、肝臓、脾臓における生菌数の推移

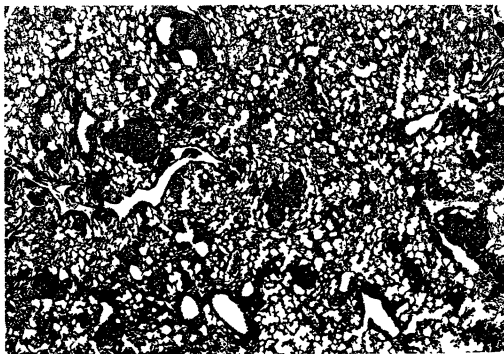


図3 無治療対照群の菌接種後3週間目の肺の組織. HE染色(4×)

このようにして作製したマウスモデルに 10, 50, 150, 300 mg/kg のそれぞれの量の CAM を、菌接種 1 週目から経口的に投与し肺内生菌数に及ぼす影響をみた。図 4 に治療 1 週間目および 2 週間目の肺、肝、脾臓からの分離菌数を示した。治療 1 週目では各臓器とも用量に依存した菌数の減少が認められ、治療 2 週目には肝臓、脾臓では高用量群で菌が検出限界以下となった。しかし、肺では CAM 投与による菌数の減少は軽度で 300 mg/kg 投与においてのみコントロール群に比べ 1 log の減少を認めるに留まった。

細菌学的検討から、CAM の効果は既に投与 1 週目に認められており、さらにその効果は用量依存性であることが示された。

これを組織学的に検討した。対象群に比べ、300 mg/kg 投与 2 週間目の像では、明らかに結節性病変の数に相違がみられたが、300 mg/kg 投与群においても大きな結節性病変は認めることができた(図5)。

抗酸菌染色でこれらの病変部を比べると、無治療対象群には多くの抗酸菌が観察されるが、300 mg/kg 投与 2 週間目の像でもそれよりは少ないものの抗酸菌を認めた。

このような結果から、病変の広がりやの広い、器質的な変化を有する部位では CAM の効果は低いことが示された。

3) 基礎的検討のまとめ

以上の *in vitro* および *in vivo* の実験系から以下のような効果を臨床において予測した。

すなわち、症例としては *M. intracellulare* 感染症例の方が *M. avium* 感染症例より有効であろう。かつ効果は投与後速やかに得られ、用量依存性であり、また病変の広がりやの小さな、器質的な変化の乏しいものほど有効であろう、と予測された。

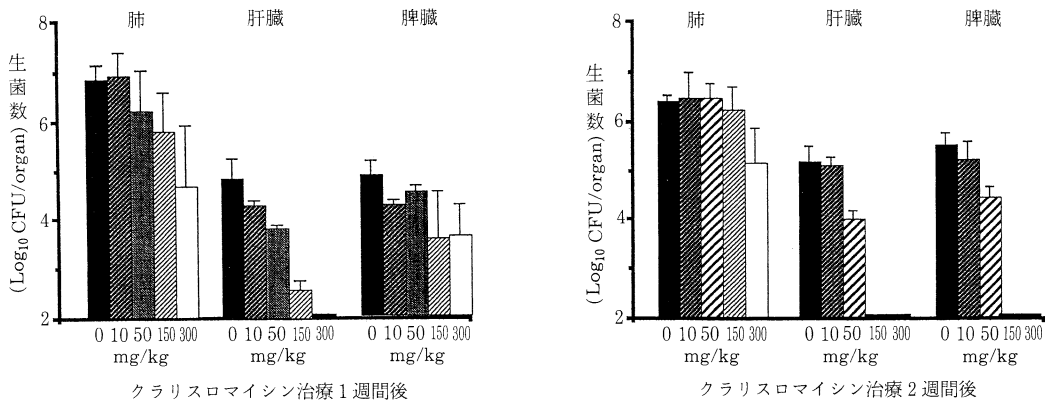


図4 クラリスロマイシン治療1週目と2週目の肺、肝臓、脾臓からの生菌数の投与量別比較

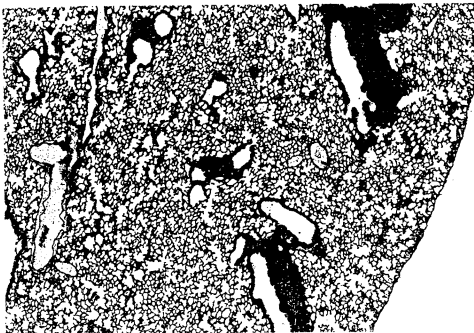


図5 クラリスロマイシン 300 mg/kg/day 治療群の菌接種後3週間目の肺の組織。HE染色(4×)

3. 臨床的検討

平成4年1月から、長崎大学第2内科とその関連の施設を中心として、慢性の難治性肺感染症である非定型抗酸菌症にCAMが有効か否か臨床的検討を開始した。

1) 対象と方法

対象は、AM症研究協議会あるいは国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の非定型抗酸菌症診断基準のいずれかを満たした症例で、それらをCAMを含む抗結核薬によって治療開始する初回治療群と、それまでに治療を行い無効であった症例にCAMを加え治療を継続する継続治療群の2つの群に分けて検討を加えた。以下初回治療群をA群、CAMを加えた継続治療群をB群とする。

エントリーされた症例は46症例で、そのうち治療効果解析対象群は30症例で、除外は投与前菌陰性、観察

期間不足、手術併用、併用薬変更を理由とする16例であった。

除外例をのぞいたA群5例、B群25例が解析され、このうち *M. avium* が6例、*M. intracellulare* が18例、MACとされたものが5例、MAC以外が1例であった。

基礎疾患および合併症では陈旧性肺結核、肺気腫および糖尿病、慢性肝炎などがみられ、B群に基礎疾患、合併疾患が多い傾向が認められた。

2) 臨床効果

起炎菌別の細菌学的効果では *M. avium* の菌陰性化は6例中4例の67%であり、*M. intracellulare* の菌陰性化17症例中3例の29%と比べ高い傾向にあった。B群だけの検討でも同様の結果であった。

臨床症状改善度では *M. avium* 感染症例が50%、*M. intracellulare* が17%であり、総合で23.3%の改善度であった。

これらを総合した総合臨床効果では、*M. avium* が50%、*M. intracellulare* が11%、MACが20%有効であり、全体で23.3%の有効率が得られた。

M. avium の症例が少ないために明確なことは判断できないが、*in vitro* の結果と異なり *M. avium* の方が *M. intracellulare* に比べ菌の菌陰性化傾向や臨床症状が改善しやすい傾向にあった。

副作用としては、食欲不振のため投与を中止した症例の1例を除き軽度から中等度のものであり、投与継続あるいは中止後に全例改善した。

副作用の発現率は解析対象46例中3例の6.5%、臨床値異常は2例4.3%であった。

これらを合わせた有用性判定では、全体で28.6%、なおB群のみでは21.7%の症例で有用という判定が下

された。

3) 菌陰性化群の検討

そこで菌陰性化症例に絞って検討を加えた。

菌陰性化群の症例を表1に呈示する。これらの症例は胸部X線写真上の陰影が浸潤影を主とし、病変の広がりも広範でない症例が多く、A群はもちろんのことB群においても罹病期間の短いことが特徴的であった。

細菌学的効果不変群を表2に示す。菌陰性化群に比べ、病変の広がりやの広いもの、罹病期間の長いものが多く認められた。

そこで器質の変化のひとつの指標として空洞の有無と、罹病期間を菌陰性化群と細菌学的効果不変群で比較してみた。

確認できた症例で、空洞の有るものは菌陰性化群で

14症例1例、細菌学的効果不変群で16症例中13症例と有意差をもって細菌学的効果の乏しい群に空洞を有する症例が含まれていた。

非定型抗酸菌症罹病期間についても平均で菌陰性化群と細菌学的効果不変群ではそれぞれ13.9カ月と67カ月であり、菌陰性化群が有意に短期間であった。

しかし、菌の陰性化そのものは臨床症状の改善度とは相関してなかった。

特に、臨床症状改善として評価されていることが喀痰量の減少である点が多いのは、マクロライド系抗生物質のもつ抗菌作用以外の効果の可能性も考えられると思われる。

CAM投与前排菌量と臨床効果について検討を加えた。菌陰性化群に排菌量が少ない傾向がみられるが、統計学

表1-a 菌陰性化症例〔A群〕
























No.	Age/Sex	罹病期間	基礎疾患 合併症	菌名	併用薬	X線像 (空洞)
1	60/F	5カ月	—	<i>M. intracellulare</i>	INH+RFP	 (-)
2	86/F	1カ月	気管支拡張症	<i>M. intracellulare</i>	INH+RFP+EB	 (-)
3	80/F	5カ月	心筋梗塞	<i>M. intracellulare</i>	INH+RFP	 (-)
4	51/F	1カ月	—	<i>M. avium</i>	INH+RFP+EB	 (-)
5	73/F	10カ月	陳旧性肺結核	<i>M. avium</i>	INH+RFP	 (+)

表1-b 菌陰性化症例〔B群〕

No.	Age/Sex	罹病期間	基礎疾患 合併症	菌名	併用薬	X線像 (空洞)
1	72/F	9カ月	陳旧性肺結核	<i>M. avium</i>	INH+RFP+CS	 (-)
2	62/F	10カ月	—	<i>M. avium</i>	INH+RFP+EB	 (-)
3	77/F	8カ月	陳旧性肺結核 甲状腺腫	MAC	INH+RFP+EB	 (-)
4	73/M	2年6カ月	陳旧性肺結核	<i>M. intracellulare</i>	PZA+RFP	 (-)
5	85/F	5年	気管支拡張症	<i>M. intracellulare</i>	RFP	 (-)

表2 細菌学的効果不変群の症例一覧

No.	Age/sex	罹病期間	基礎疾患 合併症	菌名	併用薬	X線像(空洞)
1	72/M	5年	—	<i>M. intracellulare</i>	RFP+OFLX+PZA	 (+)
2	67/F	3年2ヵ月	—	<i>M. intracellulare</i>	INH	 (+)
3	64/M	5年	慢性肝炎	<i>M. intracellulare</i>	INH	 (+)
4	64/M	1ヵ月	陳旧性肺結核 肺気腫	MAC	INH+RFP+EB	 (+)
5	54/F	2年10ヵ月	陳旧性肺結核	MAC	INH+RFP+EB	 (+)
6	65/F	3年6ヵ月	気管支拡張症	MAC	INH+RFP+EB	 (-)
7	47/M	1年10ヵ月	陳旧性肺結核	MAC	INH+RFP+EB	 (+)
8	67/M	19年	慢性肝炎	<i>M. avium</i>	INH+OFLX	 (-)
9	48/M	12年	—	<i>M. intracellulare</i>	OFLX	 (+)
10	48/M	12年	—	<i>M. intracellulare</i>	INH+OFLX	 (-)
11	84/F	1年2ヵ月	慢性肝炎	<i>M. intracellulare</i>	INH	 (+)
12	65/M	16年1ヵ月	—	<i>M. intracellulare</i>	INH+CS	 (+)
13	72/F	10年	—	<i>M. intracellulare</i>	INH	 (+)
14	67/F	4ヵ月	—	<i>M. avium</i>	OFLX	 (-)
15	63/M	6年	陳旧性肺結核	<i>M. intracellulare</i>	INH	 (+)
16	47/M	5年	—	<i>M. intracellulare</i>	RFP	 (+)
17	79/M	6年	糖尿病	<i>M. intracellulare</i>	INH+RFP+EB	 (+)
18	74/F	1年11ヵ月	気管支拡張症	<i>M. intracellulare</i>	INH+RFP	 (+)
19	62/F	2年3ヵ月	サルコイドーシス	MAC以外のAM	INH+RFP	 (+)

文 献

- 1) Berlin OGW, Young LS, Flord-Reising SA, et al. : Comparative *in vitro* activity of the new macrolide A-56268 against mycobacteria. *Europ J Clin Microbiol.* 1987 ; 6 : 486-487.
- 2) Naik S, Ruck R : *In vitro* activities of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1989 ; 33 : 1614-1616.
- 3) Brown BA, Wallace Jr RJ, Onyi GO : Activities of clarithromycin against eight slowly growing species of nontuberculous mycobacteria, determined by using a broth microdilution MIC system. *Antimicrobial Agents Chemother.* 1992 ; 36 : 1987-1990.
- 4) Dautzenberg B, Saint Marc T, Meyohas MC, et al. : Clarithromycin and other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrom. *Arch Int Med.* 1993 ; 153 : 368-372.
- 5) Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, et al. : Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrom. *Am Rev Resp Dis.* 1991 ; 144 : 564-569.
- 6) Cash HA, Woods DE, McCullough B, et al. : A rat model of chronic respiratory infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am Rev Resp Dis.* 1979 ; 119 : 456-459.

第 69 回総会シンポジウム

Ⅲ. 抗酸菌症に対する新しい治療の工夫

5. 気管支結核症に対する SM 吸入療法

力 丸 徹

久留米大学第 1 内科

受付 平成 6 年 9 月 5 日

EVALUATION OF AEROSOL THERAPY OF STREPTOMYCIN
FOR TRACHEOBRONCHIAL TUBERCULOSIS

Toru RIKIMARU *

(Received 5 September/1994)

The clinical features of tracheobronchial tuberculosis are distinct from those of pulmonary tuberculosis in some aspects. Streptomycin (SM) is claimed by some investigators that it has a tendency to promote the development of bronchial stenosis.

The purpose of the present investigation is to point out that aerosol therapy of SM is useful for patients with tracheobronchial tuberculosis. Prior to clinical application of the inhalation therapy, we confirmed that the therapy was not harmful. Serum concentration of SM, when inhaled, was measured in 9 volunteers. Before and after administration of SM aerosol, spiograms were examined in 4 volunteers, and no special abnormality was recognized. It seemed that serum concentration of SM after the administration was too low to evoke adverse reactions (less than 3.0 γ). In 6 patients, blood gases were measured, and no obvious change was observed.

In 41 patients with bronchial tuberculosis, bronchofiberscopic examinations were performed twice or more. We observed the ulcerous lesions of bronchial tuberculosis at various stages of healing, and could classify the ulcerous lesions into the following three stages. Active Stage : stage A ; ulcer formation without regenerating epithelium, Healing Stage : stage H ; ulcer formation with regenerating epithelium, Scarring Stage : stage S ; and no ulcer formation. Only the lesions of stage A were observed before treatment. In many patients during the first and second month of treatment, the lesions were at stage A or H. It was found that healing of the lesions of tracheobronchial tuberculosis progressed through the stages A, H, and S, in this order.

We conclude that at least 3 months were generally required for the healing of tracheobronchial tuberculosis with ulcerous lesion. However, it seems that the period of time needed for healing of ulcerous lesions is apparently shorter in patients who are treated by aerosol therapy with SM.

* From the First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume 830 Japan.

Key words : Tracheobronchial tuberculosis, Aerosol therapy, Streptomycin

キーワード : 気管・気管支結核症, 吸入療法, ストレプトマイシン

はじめに

気管支結核症は肺結核症のみの症例に比べ、比較的がんこな症状を伴う反面、胸部X線所見に乏しい症例も多く、気管支炎や気管支喘息などと誤診されることも少なくない疾患である¹⁾。治療により気管や気管支の狭窄を来しやすく、結核が治癒した後もその後遺症のため、患者の生活が制限されたり、時には外科的処置が必要となる場合もある。また、ストレプトマイシンが気管支の狭窄を助長するとの意見もあり、その使用方法も定まっていない。また狭窄予防にステロイドを併用すべきか否か、も種々の意見があり、検討の余地がある。

対象と成績

昭和62年以降、久留米大学第1内科で経験した活動性気管支結核症例50例を検討した。平均年齢は43.9歳で、男性23例、女性27例とやや女性に多い傾向にあった。以前に明らかな結核の既往のある患者を11例、また家族歴のある症例も11例認めた (Table 1)。主訴は咳が最も多く36例に、痰を21例、発熱を11例、全身倦怠感を6例に認めた。一方、無症状の症例も4例認めた (Table 2)。胸部X線写真では、空洞を伴うものは少なく、学会病型分類のⅢ型が40例とほとんどを占める一方、無所見も2例、また胸水のみ症例も2例認めた。病巣の拡がりでは27例が1で、逆に3は5例と少

数で、肺野病変に乏しい症例も多く注意が必要と思われた。病側は右側のみが23例、左側のみが14例、両側が9例とやや右側に多い傾向にあった (Table 3)。

治療はイソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP) および症例によりストレプトマイシン (SM) やエタンブトール (EB) を併用した3者または4者を用いて行い、平成2年以降は基本的にINH, RFP, EBの経口およびSMとステロイドの吸入を併用した。吸入療法の投与量および投与方法は、朝夕2回、ストマイ100mg、デキサメタゾン0.5mg、ナファゾリン0.1mgを生食水で希釈し、約15分かけて吸入した。

臨床的にSM吸入療法を行う前に、ボランティアにおいて薬物動態および呼吸機能検査を行った。JET式

Table 1 Patients Characteristics

N=50		
Age	mean range	49.9 (17-83)
Sex	Male	23
	Female	27
Past history	Tbc (+)	11
	Tbc (-)	37
	unknown	2
Family	Tbc (+)	11
	Tbc (-)	31
	unknown	8
Smoking	Con.	7
	Ex.	3
	Non.	38
	unknown	2

Table 2 Symptoms

Cough	36 (72)
Sputum	21 (42)
Fever	11 (22)
General fatigue	6 (12)
Stridor	3 (6)
Chest pain	3 (6)
Hoarseness	3 (6)
Bloody sputum	2 (4)
Weight loss	2 (4)
Night sweat	1 (2)
No symptom	4 (8)

(%)

Table 3 Characteristics of Chest Roentgenogram

Classification	distribution			localization		
	1	2	3	r	l	b
I						
II	2			1	1	
III	21	14	5*	19	12	9*
IV	2			1	1	
V	2				2	
0		2				
Pl only		2				

* : Include one case with pleural effusion

Table 4
SM Concentrations in Serum after Aerosols Inhalation
with Jet Nebulizer

Case	before	0h *	1 h	2 h	4 h	6 h
1	0	U.D.	0.89	U.D.	U.D.	U.D.
2	0	0.69	U.D.	U.D.	U.D.	0.43
3	0	U.D.	1.57	2.80	1.00	U.D.
4	0	0.72	1.24	0.64	0.77	0.72
5	0	U.D.	U.D.	0.36	0.12	U.D.

U.D. : Under the detectable level [μg/ml]

* Immediately after the end of inhalation

SM Concentrations in Serum after Aerosols Inhalation
with Ultrasonic Nebulizer

Case	before	0h *	1 h	2 h	4 h	6 h
1	0	U.D.	0.08	U.D.	U.D.	0.34
2	0	U.D.	U.D.	U.D.	0.22	0.05
3	0	U.D.	U.D.	U.D.	U.D.	U.D.
4	0	U.D.	U.D.	0.88	U.D.	0.48
5	0	0.28	U.D.	0.80	1.23	1.17
6	0	U.D.	U.D.	U.D.	U.D.	U.D.

U.D. : Under the detectable level [μg/ml]

* Immediately after the end of inhalation

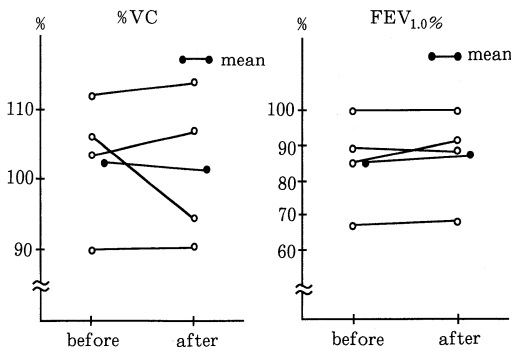


Fig. 1 Effect of SM Nebulization on Respiratory Functions

ネブライザーを用いて吸入を行い、経時的なSMの血中濃度を測定した。最高値2.80 μg/mlを示したが、そのほとんどが測定感度以下であった。また、超音波ネブライザーを使用したときの血中濃度も別に検討したが、JET式ネブライザー使用時と比較大きな差を認めなかった (Table 4)。4例のボランティアにおいて吸入前後で呼吸機能検査を行った。肺活量、一秒量の変化を検討してみると、SM吸入療法を行うことによる影響は

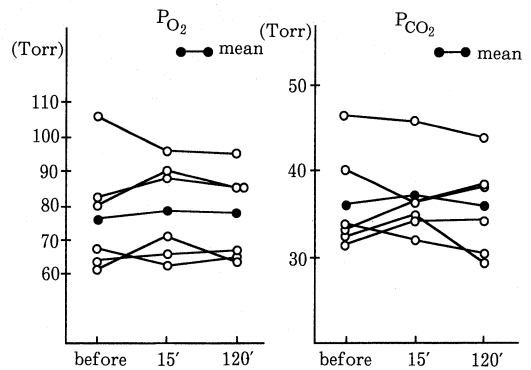


Fig. 2 Effect of SM Nebulization on Blood Gases

少ないと考えられた (Fig. 1)。

以上より臨床応用において大きな問題はないと判断し、患者の同意を得た後、この療法を実際に試みた。臨床応用当初の6例において吸入前後で動脈血ガス分析を行った。pHやPCO₂およびPO₂とも吸入前、吸入直後および吸入後2時間でも有意な変化を認めず (Fig. 2)、自覚的および他覚的にも問題はなかった。

SM吸入療法の臨床応用において大きな副作用は認め

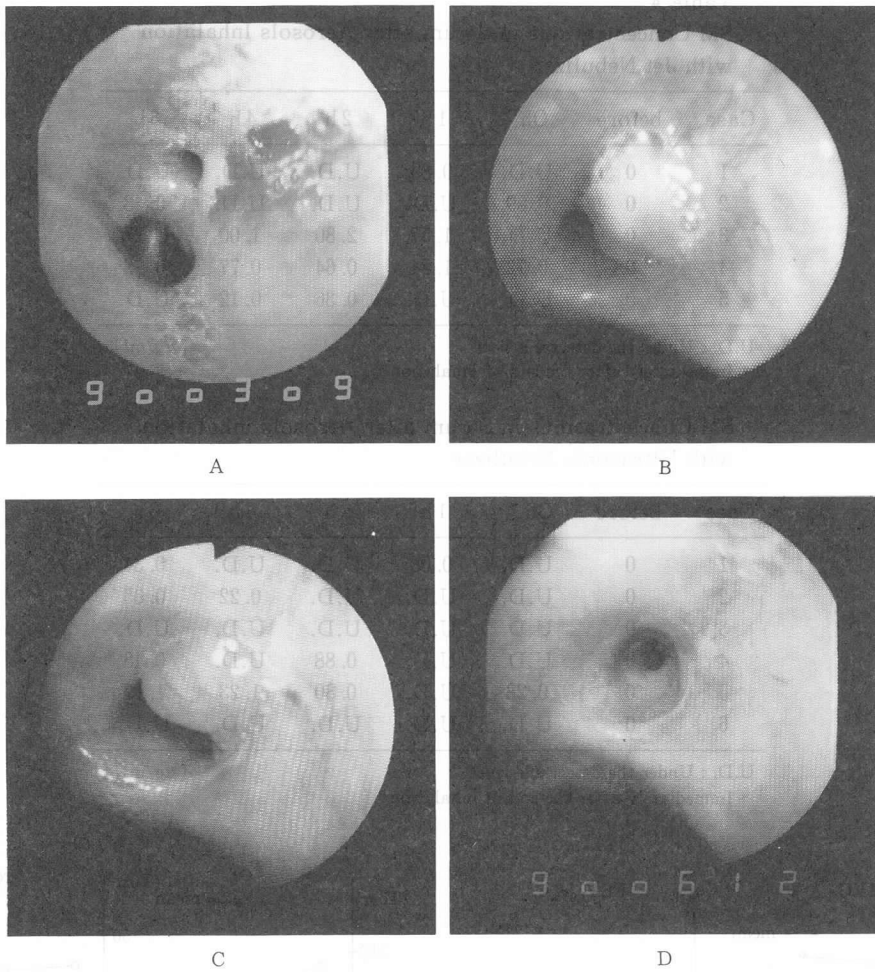


Fig. 3 Endobronchial Stage of Tracheobronchial Tuberculosis during Healing
 A. Active stage ; ulcer formation without regenerating epithelium. 5 days before treatment.
 B. Healing stage ; ulcer formation with regenerating epithelium. 49 days after treatment.
 C. Scaring stage with polyp. 77 days after treatment.
 D. Scaring stage without polyp. 105 days after treatment.

Table 5 Relationship between stage and bacteriological results in sputum

Stage	Smear		Culture	
	positive	negative	positive	negative
A	27 (84.4)	5 (15.6)	27 (84.4)	5 (15.6)
H	4 (12.9)	27 (87.1)	6 (20.0)	24 (80.0)
S ₁	1 (7.7)	12 (92.3)	0 (0.0)	13 (100.0)
S ₂	1 (3.7)	26 (96.3)	0 (0.0)	27 (100.0)

(%)

* P<0.01

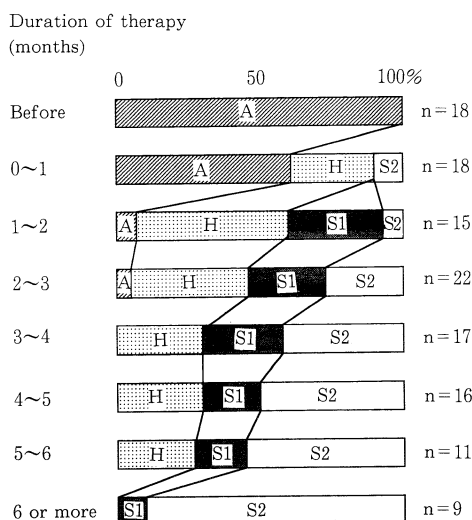


Fig. 4 Relationship between Endobronchial Stage and Duration of Therapy

ないと考えられたが、その治療効果をこれまでの治療法と比較検討する必要があると考えられた。そこで気管支結核の治癒過程を内視鏡的に分類し、客観的に治療効果を判定するように試みた。気管支結核症は経験的に潰瘍性病変が周囲および潰瘍底より再生上皮に覆われながら消失し、そして最後に瘢痕性変化のみとなって治癒すると思われる。また時に炎症性ポリープを認めるが、比較的早期に消失してしまうため見落としている場合も多いと

考える。以上の判断より、再生上皮を認めない時期を活動期（A期）、再生上皮が出現してきた時期を治癒期（H期）、潰瘍性病変が消失した時期を瘢痕期（S期）に分類し、さらに瘢痕期をポリープを認める時期（S1期）と、ポリープが消失した時期（S2期）とに細分し検討した（Fig. 3）。

各内視鏡病期における同時期の排菌状況を検討してみると、A期からH期やS期と経過するにつれて塗抹陽性率および培養陽性率とも低下し、排菌の状態と内視鏡的分類が一致した（Table 5）。治療経過と内視鏡所見の推移を検討してみると、治療前ではすべての症例でA期であったが、治療経過とともにH期を経てS期に移行した。しかし、治療開始後5から6カ月を経ても潰瘍性病変の残るH期に留まる症例も認められた（Fig. 4）。

以上より、内視鏡所見が速やかにA期からH期やS期に移行する治療法が、排菌の状態を含め有効な方法と考えられた。そこで、今までの一般的な治療を受けた症例の内視鏡所見の変化と、SM吸入療法を受けた症例のそれとを比べ検討した。Table 6の左側はSM吸入療法を行った患者の経時的な内視鏡分類である。また一方、右側はそれ以前に行っていた従来の治療法を受けた患者の経時的な内視鏡分類である。SM吸入療法を行った患者の内視鏡分類は従来の治療法と比べ、有意な差をもって早期にA期がH期やS期に移行した。以上よりSM吸入療法は有効な治療法と考えられた。また、統計学的検討は行っていないが、狭窄の程度もいままでの治療法と比べ軽微な印象を受けた。

Table 6 Relationship between Duration of Therapy and Endobronchial Stage in Patients Treated with Aerosolized SM and in Those with Conventional Therapy

Duration (months)	Aerosol				Conventional				n
	A	H	S1	S2	A	H	S1	S2	
Before	8				10				18
0 - 1	1	2		2	10	3			18
1 - 2		2	3	1	1	6	2		15
2 - 3			4	2	1	8	3	4	22
3 - 4			3	1	5	1	7		17
4 - 5					5	3	8		16
5 - 6					3	2	6		11
6 or more				2		1	6		9

* P<0.01

A : Active Stage. H : Healing Stage.
S1 : Scarring Stage with Polyp.
S2 : Scarring Stage without Polyp.

考 察

気管支結核症は治癒しても気管支狭窄などの後遺症を残し、外科的対応を必要とする場合も多く、どのような治療法が優れているか、まだ検討の余地が残っている疾患と考える。SMは筋注時に薬剤が気管、気管支に移行し難い薬であるとともに、気管支の狭窄を助長する可能性が指摘されている。そのため、気管支結核症に対するSMの使用方法も確定したものがない状態である。しかし、SMは結核菌に対して有効な薬剤であることに変わりなく、気管支結核症に対しSMを吸入で直接気管、気管支に投与することは薬物動態から考えても理にかなっ

た方法と考える²⁾。SM吸入療法は私どもの検討では、大きな副作用も認めず、気管支結核症の治癒を促進するものと思われた。

文 献

- 1) 力丸 徹, 田中泰之, 大滝光生, 横山俊伸, 二神恵美子, 陣内嘉和, 市川洋一郎, 大泉耕太郎: 活動性気管支結核36症例の臨床的検討. 結核. 1991; 66: 511.
- 2) 野口行雄, 田口幹雄, 隆杉正和, 坂本 翊, 松本慶蔵: 抗生物質の吸入療法. 日胸疾会誌. 1990; 28: 1432.