

総 説

結核化学療法 の 過 去 ・ 現 在 ・ 将 来

(基礎, 臨床を含めて)

青 柳 昭 雄

国立療養所東埼玉病院

CHEMOTHERAPY FOR TUBERCULOSIS; YESTERDAY, TODAY,
AND TOMORROW (BASIC AND CLINICAL STUDIES)

Teruo AOYAGI*

The discovery of streptomycin in 1944 had given rise to great flowering of chemotherapy for tuberculosis.

The times which triple treatment of SM · PAS · INH after the temporal time of SM · PAS had been standard regimens on initial treatment had continued for more than twenty years. The shortening of duration for chemotherapy had become possible by the introduction of RFP, and the duration had reduced to one fourth compared with that of the regimens till then by the addition of PZA for two months at the beginning of treatment on the initial treatment cases.

In this paper, historical aspects of early and present-day chemotherapy of tuberculosis and the reports of main studies have been summarized, and pharmacokinetics of INH, action of antituberculous drugs in short-course chemotherapy, MDR-TB and biological response modifiers for treatment of tuberculosis, etc. has been reviewed.

It is urgently awaited that more new drugs without cross resistance to previous drugs will be developed for the more shortening of the duration and the improvement of the treatment for MDR-TB.

Key words : Controlled clinical trial, Pharmacokinetics of INH, Short-course chemotherapy, MDR-TB (multi drug resistant tuberculosis), Biological response modifier

キーワードズ : 比較対照試験, INH の薬物動態, 短期化学療法, 多剤耐性結核, 生物学的修飾物質

はじめに

表記の総説を依頼され、文献検索を行ったところ3万以上が現れた。筆者には過去、現在、将来にわたる膨大

な成績を総括する能力もなく、その紙数もない。したがって思いつくままに結核の化学療法の流れを文献的に記載することにする。

別刷り請求先：
青柳 昭雄
国立療養所東埼玉病院
〒349-0101 埼玉県蓮田市黒浜4147

* From the National Higashi Saitama Hospital, 4147, Kurohama, Hasuda-shi, Saitama 349-0101 Japan.

(Received 21 May 1998)

1. SM 発見前

不治の病とされた結核症の治療薬と称するものは泡のごとく現れ消えていった。その一部をあげれば、1924年デンマークの Moellgard によって発見された金と硫黄の化合物のサノクリジン $[\text{Na}_3\text{Au}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]$ は国際的な話題を呼んだが、わが国では1927年に抗結核作用は否定された。昭和10年長谷川秀治の発見したセファランチン(たまさきつづらふじより取れるアルカロイド)、Neocyanin 系の赤外感光色素である虹波(chinocyanin) および紫光(thioazolcyanin) にも有効でないことが立証され、岡本教授によるオルトアミノフェノールはかなり有望視されたが、その後登場した抗結核薬の出現により影を潜めた^{1)~4)}。

2. SM の登場

結核化学療法の開花は、1943年、Waksman による SM の発見である。SM を産生する *Streptomyces griseus* は彼が土壌菌の研究を始めて間もなく分離培養したものであるが、Fleming のペニシリンの発見に刺激されて、SM が結核菌の発育を阻止することを発見した。1944年に初めて患者に使用して劇的な効果を認め、その後 Hinshaw と Feldman による基礎ならびに臨床研究で結核症に対して有効な抗生物質であることが確認された。

その後1946年に米国における対照試験が発表され、周期的な薬剤ではあるが第八脳神経の副作用と耐性菌の出現などの問題点が指摘された⁵⁾。

わが国では1948年12月、GHQ は *Streptomyces griseus* の菌株を予研の梅沢浜夫に手渡し、日本の製薬会社で SM を製造することを許可し、その製造が軌道にのるまでは SM の輸入を認めた³⁾。

わが国ではこれに対応して、1949年6月、ストレプトマイシン研究協議会が発足し、基礎および臨床的研究が行われ、SM の抗結核作用が確認された。臨床部会の第1回の中間報告は SM 1g 連日40g 投与後第1週目の治療成績で、結論は優秀な治療法ではあるが、この治療法のみではすべての結核を治療することは出来ず、SM の耐性菌が発現するとのことであった⁶⁾。ストレプトマイシン研究協議会は1951年発展的に解消し、全国の結核専門機関をもって組織された結核療法研究協議会(療研)が発足した。

3. 併用療法への発展

1943年スウェーデンの化学者 Rosdall はパラアミノサリチル酸(PAS)を合成し、1946年ヒトの結核症に有用であることが確認された⁷⁾。

SM 単独による耐性菌の発現阻止のために SM・PAS 併用療法が英国と米国とで研究され、1950年までに明らかかな併用効果が立証された。すなわち British Medical Research Council (BMRC) は、SM, PAS, SM・PAS 併用の比較で SM は PAS より有効であり、SM・PAS 併用は SM 単独に比して耐性菌の出現頻度がそれぞれ9%、70%で PAS は SM 耐性菌の出現を防止することを明らかにした⁸⁾⁹⁾。

米国の Roche 社、Squibb 社、独の Bayer 社が全く同時に開発したイソニコチン酸ヒドラジド (INH) は、1951年、52年に米国で臨床実験が行われ「奇跡の薬」として大々的に新聞に報道された。しかし単独では耐性菌が出現し、併用療法の必要性が再認識された¹⁰⁾¹¹⁾。

INH は1935年にわが国ですでに合成されていたが抗結核作用のあることを知らずにいた化合物であり、わが国では直ちに製造使用された³⁾。

1953年、INH に関する臨床の第1回中間報告が療研により発表された¹²⁾。治療期間は4カ月で、PAS・INH 連日 (P_7H_7)、PAS 連日・INH 週2日 (P_7H_2)、SM 週2日・INH 週2日 (S_2H_2) で、軽快率はそれぞれ58.2、37.6、44.5%で P_7H_7 の成績がすぐれていることが示された。

これらの成績を基盤にして1952年6月に「結核医療の基準」が作られ、同年11月に INH が採用された¹³⁾。

療研では1953年よりジヒドロストレプトマイシン (DHSM) 週2日・PAS 連日 (S_2P_7)、DHSM 週2日・PAS 連日・INH 週2日 ($S_2P_7H_2$) の治療を9カ月施行し、3者併用は2者よりすぐれていること、その後も治療を継続することにより軽快率は増加し、結核の治療には長期間の薬剤投与が必要であることが示唆された¹⁴⁾。

国立療養所化学療法共同研究班(会)(国療化研)は砂原院長のもとに1956年に組織化され、わが国で初めての無作為割り当てによる対照試験が行われた。第一次研究は、(1) S_2P_7 、(2) H_2P_7 、(3) H_7P_7 、(4) $S_2H_2P_7$ 、(5) $S_2H_7P_7$ の比較試験で、(1)、(2)、(3)の3者と(4)、(5)の2者では培養陰性化に10%以上の開きがあり、重症群ではこの差が顕著となること、3者では耐性出現率が低いことが示された¹⁵⁾。

これらの成績を踏まえて、わが国では $S_2P_7H_7$ が初回治療の標準治療とされ、1963年に「結核医療の基準」が改正され、3者併用療法が原則となり、初回治療で長期、十分な化学療法を行うことが勧められた¹⁶⁾。その後多くの抗結核薬が登場したが、SM, PAS, INH を一次抗結核薬、その他を二次抗結核薬と呼称した時代が長く続いた。

4. 再治療の抗結核薬と治療成績

〔()内は予防法記載年月〕

SM (1951.4), PAS (1951.4), INH (1952.11) 以降 RFP の登場までわが国で結核予防法に記載された薬剤は、チオアセタゾーン (Tb₁, 1957.4), バイオマイシン (VM, 1957.4), ピラジナマイド (PZA, 1957.4), サイクロセリン (CS, 1959.8), スルファミン製剤 (SF, 1959.8), カナマイシン (KM, 1961.1), エチオナマイド (TH, 1963.5), エタンプトール (EB, 1967.1), カブレオマイシン (CPM, 1967.1) である。

エンビオマイシン (EVM) は1975年9月に記載されたわが国で開発された抗結核薬であるが、VM と交叉耐性がある¹⁷⁾。

Tb₁ は企業から再評価の申請がされず、SF は日本のみしか抗結核薬として用いられておらず抗菌力も弱く、積極的に存続する理由がなく、再評価から除外された¹⁸⁾。VM, CPM は米国で製造が中止され現在使用不能である。

これらの新しい薬剤が導入されるに際しては、多くの研究者による基礎ならびに臨床の研究成績によるものであるが、わが国では主として学研 (文部省科学研究費による結核研究班, その後日結研; 日本化学療法研究会, 現在抗治研; 抗酸菌治療研究会) が基礎的研究を行い、療研, 国療化研が臨床研究をおこなって効果判定したものである。新しい抗結核薬が登場するとその都度効果判定, 副作用などが研究されて日本人に適した処方を含め、その段階において適切と思われる「結核医療の基準」が

表 抗結核剤として検討された主要薬剤

A. 抗生物質

Reticulin (hydroxystreptomycin)	1949	Hosoya et al.
Thiazolidomycin	1952	Ogata Sobin et al. Umezawa et al. McLamore et al. Williams et al.
Orientomycin (Cycloserine)	1952	Kuroya et al.
Pyridomycin	1953	Maeda et al.
Phthiomycin	1953	Maeda et al.
Angustomycin	1954	Hsü Tüntsen et al.
Grismin	1955	Suawazaki et al.
Homomycin (Hygromycin)	1955	Sumiki et al. (Pittenger et al., 1953)
Antibiotic 23572 (dihydrostreptomycin)	1956	Imamura et al.
Phleomycin	1956	Maeda et al.
Sinanomycin (Netrospin)	1956	Watanabe et al. (Finley, Sobin, 1951)
Tubercidin	1957	Anzai et al.
Mycospocidin	1957	Nakamura et al.
Elaiomycin	1957	Ohkuma et al.
Aburamycin	1957	Nishimura et al.
HON (δ -Hydroxy- γ -oxo-L-norvaline)	1960	Miyake et al., Kanazawa et al.
O-carbamyl-D-serine	1962	Okami et al.
Tuberine (trans-p-methoxy-sterylamine)	1962	Ohkuma
B626-Y2	1963	Suzuki et al.
Alboverticillin	1963	Maeda et al.
Triculamine	1967	Suzuki et al.
Lividomycin	1970-71	Mori et al., 東村ら
Griselimycin の半合成誘導体 27753 R. P.	1971	Terlain & Thomas
	1980	豊原
Amikacin (カナマイシンの半合成誘導体)	1973	Kawaguchi et al.
	1979	清水ら
Dihydromycoplanetin	1979	Haneki et al.

B. 合成品

PAS 誘導体		
Phenyl-PAS	1950	Freire et al.
その他の PAS 誘導体	1947-48	Youmans et al. Erlenmyer et al.
	1948	Goodacre et al.
TBI 誘導体 (30種)	1953	足立・川上
INH 誘導体		
metasulfonate	1953	北本ら
keton 誘導体	1953	西村ら
その他の誘導体	1954	内田ら
INH と PAS との塩化合物	1955	柿本・山本
Aminopyridin 誘導体	1946	Feinstone et al.
	1947	Torrest et al.
硫黄化合物		
1,4-dithiane など	1953-54	渡辺ら
thioamide 誘導体	1954	戸田ら
thiazole, thiazolidone 誘導体	1947	Erlenmyer et al.
	1954	谷山ら
thiourea, thiazolidone 誘導体	1948	堀ら
	1954	加藤・柳沢
thiazolcarbonic acid hydrazide (6種)	1954	高田
Hydrazine 誘導体	1950-52	Takeda et al.
o-Aminophenol 誘導体	1948	岡本ら
	1951	宮本ら
	1954	松田
	1954	吉村
	1954	広田
	1952	越村
Phenazine 誘導体 (36種)	1955	川上ら
Naphthoquinone 誘導体 (14種)	1949	戸田・阿部
Naphthoquinone 誘導体 (17種)	1952	依田
Naphthoquinone 誘導体 (44種)	1953	堀
長鎖アルキル化合物 (11種)	1953	野津ら
	1953	高田ら
	1949	細沼ら
Quinoline 誘導体 (6種)	1953	上田ら
Allyl 化合物	1954	遠藤
Acryl acid 誘導体	1952	遠藤
Selene 化合物 (13種)	1954	牧
Furan, Nitrofurane (9種)	1953	戸田ら
Furan, Nitrofurane (12種)	1954	中村ら
Furan, Nitrofurane	1953	上坂ら
Cinnamic acid hydrazide 誘導体	1962	Anzai et al.
α -ethyl-thio-isonicotinamide-sulphoxide	1965	山崎, 谷山ら

制度改正され、それにしたがって結核予防法の範囲が定められた^{3) 13)}。

この時代わが国で臨床使用されるに至った抗結核薬は上記のごとくであるが、金井の総説²⁾を参照すれば、表のごとき多くの薬剤が検討された。これらのうち臨床使用されたが、企業が採算性より中止、あるいは共同研

究により有用性が否定された薬剤も存しており^{19) 20)}、抗結核薬の対照試験法は他薬剤の効果判定法のモデルとなった。

これには1957年に学研結核病型分類および病状経過判定基準が作られ、一定の基準により評価が行われたことによるものである^{21) 22)}。EBの登場までは二次抗結核

薬の代表的な組合せはKM・CS・TH (KCT)であった。療研ではSM・PAS・INHのいずれかに2剤以上耐性を示す塗抹陽性肺結核患者のKCTの治療効果を検討し、6カ月で48.8%が菌陰性化し当時としては画期的な成績であったが^{23) 24)}、24カ月の遠隔成績では29.4%が再排菌した。またKTCなどで菌陰性化しなかった症例にVM・EB・INHの併用が行われ6カ月で52.4%が菌陰性化した²⁵⁾が、12カ月では34.6%に過ぎない²⁵⁾。

このように排菌陽性再治療患者の予後は悪いが、北本は昭和38年に難治結核であった症例の10年後の経過を調査し、結核死43.1%、菌陽性持続7.0%で、脱難治・菌陰性持続は38.4%に過ぎない²⁶⁾。また磯江の報告では、高度進展例の5年後の調査では死亡50.8%、重症持続48.2%で脱難治は0である²⁷⁾。

5. INHの臨床

(1) INHの代謝

RFPが登場する以前はINHは結核の併用療法の肩の要の薬剤であったので、多くの本剤の代謝の研究が行われた。

INHの血中濃度は個人差があり、これはINHのアセチル化能によるものである。砂原は4mg/kg経口投与6時間の薬剤濃度によりrapid inactivator (迅速不活性型, R型), intermediate inactivator (中間不活性型, I型), slow inactivator (遅延不活性型, S型)に分類し、S型とR型はホモ接合体、I型はヘテロ接合体で、個人のアセチル化能は遺伝的に決められていることを発見し遺伝学賞を受賞した^{28) 29)}。これは沖中らの1卵性双生児の研究から確認されている³⁰⁾。S型の頻度は、アイヌ0%、日本10%、スカンジナビア57%、米国60%、イタリ-64%と、日本ではR型が、欧米ではS型が高率である²⁹⁾。

これら血中濃度の治療効果に及ぼす影響はSM・INH・PASでは見られず³¹⁾、PAS・INH、INH単独ではS型の治療効果がすぐれており³²⁾、S・Hの間欠療法³³⁾、S・H・Zの週1回法⁶⁴⁾ではかなりの差が見られている。また末梢神経炎の頻度はS型23%、R型3%であり、腎機能不全の際はS型では投与量の調節が必要である^{34) 35)}。これらINH血中濃度の表現型は砂原以外の多くの報告者はSとRの2型であるとしているが、Deguchiら³⁶⁾は人の肝のN-acetyl transferaseのcDNAを抽出し、その遺伝子の3つの型を確認した。アセチル型の表現型が29人の健康者で測定され、R10、I16、S3例で、Rは遺伝子1のホモ接合体、Iは遺伝子1と2、あるいは1と3のヘテロ接合体、Sは2と3のヘテロあるいは3のホモ接合体であり、遺伝子1は高いN-acetyl transferase活性を、遺伝子2と3は低い活

性を引き起こすことを示し、INH付加によるアセチル化能は3型であることを報告している。またParkinら³⁷⁾も同様にINHのアセチル化能の遺伝型と表現型は一致し3型を示すとしている。

INHによる肝障害は、当初S型よりもR型に多いことが予想された³⁸⁾。これはINHはアセチル化されacetyl hydrazidとなり、次いで肝毒性のあるmonoacetylhydrazineを経て無害のdiacetylhydrazineに加水分解される。Rはacetyl INHが高率であるから肝毒性を示すmonoacetylhydrazineも多く蓄積して肝毒性が多いと考えられた。その後、臨床的にR型はS型に比して肝障害は多くないことが証明され、これはRはmonoacetylhydrazineより無害のdiacetylhydrazineにより早く分解するためであるとされた³⁹⁾。

横田ら⁴⁰⁾はN acetyltransferase (NAT-2) 遺伝子多型を肺結核患者70名で測定し、肝機能異常発現者はR7.4%、I27.6%、S100%でNAT-2遺伝子多型を判定することよりH、R投与時の肝機能異常の発現を予測する可能性を示唆している。

(2) INH耐性例にINHを投与する意義

多剤耐性肺結核患者にINH単独治療を行う理由として、①INH高度耐性菌(特にカタラーゼ陰性の菌)はモルモットに毒力が減じているから人に感染力が弱い、②INH耐性を感受性検査で示しても少数の毒力の強い感性菌が混じているからこれを叩く、③腸管に高濃度で移行するから腸結核を妨げる、などであったが、①はINHを含む多剤耐性菌の集団感染の報告より否定されている。Moulding⁴¹⁾は「INH耐性再治療患者にINHを付加する意義があるか?」を総説している。IUAT⁴²⁾の成績ではTH、PZAの併用で、INH低耐性(1μg/mlで1%以下の発育)では菌陰性化例はINH付加群5/6、対照群1/3であった。PettyとMitchell⁴³⁾は0.2~1μg/mlのINH耐性例にTHとPZAにINH16~20mg/ml(1~1.5g)を加えた群では69%に再燃なく菌陰性化し、対照では21%であった。これら2つの成績より再治療患者で85%以上の菌陰性化を期待しう場合はINH付加の意義は無いと述べている。また福原⁴⁴⁾もINH耐性例にINH・TH療法の意義を報告している。

(3) INH誘導体

SMとINHの合剤の注射薬Streptomycin isonicotinyl hydrazine (アイナマイシン)はSM・INH・PAS以上の効果を示していない⁴⁵⁾。INHの副作用を減じ、高容量を使用しうることを目的に3種のINH誘導体(isoniazid sodium methanesulfonate, IHMS, isoniazid sodium glucuronate INHG, pyruvic acid calcium isoniazone, IP)が合成されたが、マウス実験的結核症で経口では有効であるが皮下

注では無効であることより、いずれも体内で分解して有効性を示すもので⁴⁶⁾、臨床的にもINH大量療法(500mg)と有意差は認められず、またこの程度のINHの量では普通量に比して利点が認められていない⁴⁷⁾。

6. RFPの登場

RFPはstrteptomycetes mediterraneiより抽出されたりファマイシンSVの誘導体でLepetit社、Ciba社の合同で合成された。わが国では1971年9月に結核医療基準に収載され、当初は再治療に使用された。療研では一次薬、二次薬を使用するも3カ月以上菌陽性を持続する肺結核症を対象として、(1)RFP連日準単独(R₇)、EB未使用例に、(2)RFP連日、EB連日(R₇E₇)、(3)RFP週2日、EB連日(R₂E₇)、の比較試験を行った。6カ月の菌陰性化率は、それぞれ50.4%、82.5%、84.5%、菌陰性化症例よりの3年後の再排菌率は、それぞれ31.3%、10%、7.8%で未使用薬剤の併用が重要であること、RFPの普通投与量でも週2日で毎日に匹敵する効果を示すことが示された⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

RFPは間欠投与に適する薬剤であることが試験管内ならびに動物実験により示され、1日量0.9~1.2gを週2日あるいは1日投与する方式が検討されたが、効果は連日投与と差はないが、flusyndromeなどのアレルギー症状が高率に発現したためRFPの間欠、大量投与は行われなくなった^{50)~53)}。

7. 治療期間短縮の研究

初回治療の化療期間は、1963年の医療基準の改正でおおよその治療期間が定められた。すなわち、菌が陰性化しX線所見が不変の状態になったいわゆる目標点(target point)に達してから12~18カ月であった¹⁶⁾。軽症でも1年以下の期間では再発率は5年までの累積で20%に達し、18~23カ月の治療では5%に低下するが、これ以上期間を延長しても再発率は低下しないためである⁵⁴⁾。BMRCの成績では1年間の治療では再発率22%、2年間で4%で、3年以上治療しても再発率は改善されていない⁵⁵⁾。RFPの登場前に初回治療を強化するためにINH大量療法⁵⁶⁾、SM連日療法⁵⁷⁾、EBを加えた4者併用療法⁵⁸⁾⁵⁹⁾などが検討されたが、いずれも培養で100%陰性化するには至らなかった。RFP、INHを含む治療方式により100%の陰性化が得られ、明らかに従来のSHP治療に比し優れていることが認められた⁶⁰⁾⁶¹⁾。従来の治療期間を短縮しようのではないかとの期待が持たれていたが、われわれを驚嘆させたのは1973年東京で行われたIUATでの短期治療の報告であり、1975年にAm Rev Respir Disに掲載されたFoxとMitchisonによるShort course chemotherapyの

論文であった⁶²⁾。SM・INH・RFP連日6カ月の治療期間で治療終了24カ月までの再排菌率は2%で、再排菌時の菌は感性であるから、同じ治療を行えば良いこと、再排菌の時期は治療終了半年以内に多いこと、治療終了時に有空洞、病影不安定であってもその後改善されることなどが示されたのである。

わが国の成績では、再排菌時の菌は耐性であることが多かった⁶³⁾。またその後のBMRCのHRZSの9つの治療方式の研究では、再排菌の9.3%が耐性であったと報告している⁶⁴⁾。わが国では羽曳野病院⁶⁵⁾、国療中野⁶⁶⁾、長崎大⁶⁷⁾などの成績が、海外からも多くの短期治療の成績が報告された⁶⁸⁾⁶⁹⁾。

日本結核病学会では1980年に「結核化学療法の治療期間に関する見解」を治療委員会(委員長 砂原茂一)が発表し⁷⁰⁾、これを受けて1986年に結核医療基準の改正が行われ、初回治療の薬剤の組合せ、おおよその治療期間が示された。ここでRFP、INHを含む治療が標準治療となり、RFPが初回治療に使用される薬剤として正式に認められることになった⁵⁴⁾。

海外において初回治療に治療開始初期にPZAを併用することの有用性が次々と報告され、PZAを加えた6カ月治療は加えない9カ月治療に匹敵することが示された⁷¹⁾。わが国でも多くの研究がなされ、治療開始2カ月PZAを加えた4剤併用では、それほど副作用は高率ではなく、菌陰性化のスピードが早いことが報告され⁶⁵⁾⁷²⁾⁷³⁾、2HRZE(あるいはSM)/4HR(あるいは4HRE)が、従来の治療方式とともに標準療法として医療基準に取り入れられた⁷⁴⁾。わが国では最近1年間にPZAを含む治療は38.3%に行われており、副作用でZを中止した例は肝障害8.6%、高尿酸血症2.8%である⁷⁵⁾。

8. 短期治療に使用される抗結核薬の作用

従来成しえなかった治療期間短縮を可能にしたのはRFPのDNA-dependent RNA polymeraseを阻害する特異な作用機序による。

RFPはほとんど増殖しない菌にも有効であることを示す基礎実験が多く報告された。

Mitchisonらは菌の発育した培地を8℃におき37℃にする時間を1日1時間としても菌量は変わらず、INHを加えても不変であるが、RFPを加えると菌数は減少し、発育が極めて遅くなった菌に対しても有効であることを示し⁷⁶⁾、豊原も生食中の菌で同様の成績を報告している⁷⁹⁾。Dickinsonらは結核菌を薬剤と種々時間接触させて、接触が無くなってから発育が再び始まるまでの時間(lag time)の研究からRFPは僅か20分の接触でも菌に作用することを示した⁷⁷⁾。これは生体内で再発の原因と考えられている時に短時間代謝する菌

に有効である根拠となっている。動物実験では、金井らのマウス体内では増殖しないSM依存菌の菌量を減少させた成績は増殖しない菌にも作用することを如実に示した⁷⁸⁾。豊原もBCG菌を用いて同様の観察を行っている⁷⁹⁾。

Mitchisonらは病巣内の結核菌を、A)活発に増殖している菌、B)ゆっくりと時に代謝する菌(persisters, 持続生残菌)、C)全く代謝していない菌(dormant bacilli)に分け、Aに作用する場合を殺菌作用、Bに作用する場合を滅菌作用と呼んでいる⁸²⁾。また短期治療に使用される薬剤の結核菌に対する作用方式を次のごとく説明している⁸⁰⁾。(1)薬剤耐性の阻止;併用薬剤で他薬剤(主としてINH)の耐性発現を阻止する力で、種々臨床研究でINH耐性発現とともに治療不成功例の比率で示され、RFPでは強く、Tb₁では弱い。(2)早期の殺菌活性(early bactericidal activity EBA);抗結核薬投与後の喀痰中結核菌量を14日間連日測定し、2日目の減少はINHが最も強く、次いでEB, RFP, SM, PZAの順であった⁸¹⁾。(3)滅菌活性(sterilizing activity);治療開始2カ月の培養陰性化率、治療終了後の再排菌率によって評価され、RFPとPZAが強い活性を有する。上記Aの菌はEBAの強い薬剤特にINH次いでRFP、細胞外の菌はSMによって殺され、残った菌は静止菌となり、この一部は環境が酸性になることや低酸素状態になることで発育が阻止されており、これらの菌にはPZAが有効であり、Bの菌にはlag timeに要する時間の短いRFPが有効である。Cの菌にはいずれ薬剤も無効であると説明している⁸⁰⁾⁸²⁾。

9. 多剤耐性結核菌 (multi drug resistant tubercle bacilli, MDR-TB) 感染症

H, Rの両薬剤に耐性を示す結核菌を排出する患者を、MDR-TB症と呼んでいる。わが国の療研による全国調査では、化療なし群で0.1%, あり群では10.1%である⁸³⁾。しかしながら、近畿地区ではそれぞれ4.9%, 36%との報告がみられ、地区別で差がある⁸⁴⁾。米国でも全国調査では計3.5%であるが⁸⁵⁾、ニューヨーク市では化療ありでは30%と高率である⁸⁶⁾。

米国では、主にHIV感染者の間にMDR-TBによる集団感染が多発して大問題となった。感染は患者から患者あるいは職員に波及し、死亡率は70~90%で、診断から死亡までの期間は4~16週で、多くは耐性検査の判明する以前に死亡している⁸⁷⁾。これらの集団発生の多くはRFLP(restriction fragment length polymorphism, 制限酵素断片長多型性, 結核菌の指紋鑑定法)によって感染源が確かめられており、Kings county hospitalでは治療1年後に排菌陽性であった患者の菌

株と治療前のもをRFLP分析を行い、17例中5例は治療前と異なる菌株で、しかもH, R耐性の同一菌株であることが判明し、AIDS患者の結核管理に大きな問題となった⁸⁸⁾。

再治療患者のMDR-TBの治療成績に関しては、療研の成績では観察期間14.6カ月で、死亡、菌陽性持続、再排菌を合わせた治療不成功例は56.3%であり⁸⁹⁾、また、療研の長期入院患者の予後の成績では必ずしもH, R耐性ではないが、1975年に菌陽性のため5年以上入院していた者は54.1%が5年8カ月の間に⁹⁰⁾、1988年に2年以上入院菌持続陽性者の32.4%が2年2カ月の間に死亡している⁹¹⁾。すなわち、慢性持続排菌者は毎年10~15%が死亡している。米国のAIDS以前のNational jewish centreに入院したH, R耐性例の51カ月の追跡調査では排菌持続陰性は56%で、治療失敗例のうち46%が結核死しており、また30%以上が1剤以上の薬剤が副作用のため中止を余儀なくされている⁹²⁾。

AIDS患者のH, R耐性菌感染、発症例の死亡率が高率であることはすでに述べたが、わが国のH, R初回耐性例の軽快率は良好である⁹⁴⁾。池田は、H, R完全耐性例の軽快率は初回治療84.7%, 継続治療10%, 再治療70%であることを報告している⁸⁴⁾。米国でも耐性検査の迅速化により初回MDR-TBの治療成績は向上している⁹³⁾。

MDR-TBの治療薬として幾つかのニューキノロン剤が抗結核作用を示すことが認められている。

東村は多剤耐性症例にオフロキサシン(OFLX)を使用して19例中5例に菌陰性化を示した⁹⁵⁾。本剤はマウスでは肺から急速に排泄されるためマウス実験的結核症の肺病変には無効であったが、肝では有効であった⁹⁶⁾。わが国ではかなり使用されているが、池田は、準単独で83例中13例(15.3%)が菌陰性化したのが4例は再排菌し陰性持続例は10.3%であった、と報告している⁸⁴⁾。シプロフロキサシン(CPFX)はOFLXと異なり獲得耐性が見られず、DNA-gyraseの87番目のアミノ酸の変異も観察されていない⁹⁸⁾。

スパロフロキサシン(SPFX)は最も強い抗結核作用を有するが⁹⁷⁾、光線過敏症の発現が高率で、長期使用が危惧されている。現在、さらに幾つかの抗結核作用を有するニューキノロン剤が開発されている。

Rifamycin誘導体としてRifabutin, Rifapentine, KRM-1648がある。RifabutinはRFPよりも抗菌活性が強く⁹⁹⁾、またRFP耐性菌の30%に活性を持ち、半減期も長い。肝薬物代謝酵素の誘導もRFPに比して弱く、protease inhibitorとの併用も可能であるとされている¹⁰⁰⁾。しかしながら、RFPとの交叉耐性が高いレベルにあり、香港でのtrialは失望的であったとも

されている¹⁰¹⁾。RifapentineはRFPよりも10倍高い抗菌活性を有するが、RFP耐性菌には活性がなく、長い半減期を有するので間欠療法への期待が持たれている^{101) 102)}。

Benzoxazino rifampicines (KRM-1648)はわが国で開発され久世、斉藤らによって極めて強い抗菌活性を有することが立証されている^{103) 104)}。

クラブラン酸/アモキシシリン(CVA/AMPC)は、結核菌の有する β -lactamaseを阻止することによりAMPCの抗結核作用をMIC 4 μ g/mlと増強させ¹⁰⁵⁾、多剤耐性結核症に有効であったとの報告が見られる^{106) 107)}。

その他Gangamicinはubiquinoneの類似物で細胞壁合成阻害により作用する¹⁰⁸⁾。

MDR-TBの治療には新しい抗結核薬の開発が急務であることは言うまでもないが、その他の治療法が工夫されている。

10. DDS, BRM を応用した抗結核療法

(1) Drug Delivery System (DDS)

リポソームが食細胞内への移行性を利用して抗菌薬を高濃度に細胞内に移行させ、細胞内寄生菌の増殖を阻止する試みが行われた。アミノグリコシッドは細胞内に移行しないのでSM, AMKをリポソームに封入してマウス治療実験が行われ、すぐれた成績を示したと報告されている¹⁰⁹⁾。

(2) biological response modifier

①ワクチン；英国ロンドン大学のStanfordによって開発されたM Vaccaeの加熱死菌を0.1ml/皮内注射することにより、治療期間の短縮、化療成績の向上への試みが行われている¹¹⁰⁾。

また多剤耐性結核症に菌陰性化率が化療単独に比し高率であること、X線の改善率、体重の増加などの臨床所見の改善が見られたと報告されている¹¹¹⁾。

②サイトカイン；寄生虫駆除剤レバミーゾール(L)はマクロファージの活性を高めるのでBMRCでは2SHRZ/4THに週1回Lを加えた治療を行ったが対照群と差が見られていない¹¹²⁾。Candosら¹¹³⁾は、重症MDR-TB5例にrecombinant human interferonを週3回aerosolで投与し全例喀痰中結核菌塗抹陰性となり培養の菌発育までの日数が延長したが、治療終了後5カ月でいずれも塗抹陽性となり、本剤の長期投与の必要性を示唆している。

③細胞移入；患者血液よりリンパ球を分離し、起因菌である結核菌から作成した抗原液およびIL-2とともに培養して患者血中に移入する養子免疫療法(Adotive immunotherapy)がMDR-TBに行われ一時的にガフキー号数の減少が認められたが、X線の陰影は増加

したとの報告が見られる¹¹⁴⁾。

おわりに

結核の化学療法はSMの発見により開花し、SM・PASの時代を経て、SM・PAS・INHの3者併用が初回治療の標準であった時代が20年以上続いた。RFPの登場により治療期間の短縮が可能になり、さらにPZAを治療開始2カ月加えることにより、従来の治療期間は約4分の1に短縮された。

本総説はこれに至った経緯とわが国の主な研究成績を紹介するとともに、INHの代謝、抗結核薬の作用動態、多剤耐性結核菌感染症、免疫療法などの現況を解説した。

治療期間のさらなる短縮、MDR-TBの治療成績の向上には、従来の抗結核薬と交叉耐性のない強力な2剤の薬剤の開発が急務である。

文 献

- 1) 堀三津夫：サノクリジン。結核(日本結核病学会50周年記念号)。1975；50：175。
- 2) 金井興美：結核菌発見100周年記念総説 結核化学療法基礎研究100年の展望(その1) 結核化学療法剤開発のあゆみ。結核。1982；57：643-651。
- 3) 岩崎龍郎：「日本の結核—流行の歴史と対策の変遷」、財団法人結核予防会、東京、1990、69-73。
- 4) 青柳昭雄：結核菌発見100周年記念総説 結核の化学療法(臨床面より)。結核。1983；58：53-60。
- 5) Hinshow HC, Feldmann WH: Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. Proc Staff Meetings Mayo Clin. 1945；20：313-318。
- 6) 厚生省結核療法研究協議会(療研)：ストレプトマイシン研究協議会臨床部会第1回中間報告(ストレプトマイシン1日1g連日40g投与後1週目の治療成績)、「結核治療の評価」、医学書院、東京、1956、3-4。
- 7) 佐藤彦次郎：「パス、チビオンの臨床」、協同医書出版社、東京、1951。
- 8) British Medical Research Council (BMRC)：Treatment of pulmonary tuberculosis with para-amino salicylic acid and streptomycin, preliminary report. Br Med J. 1949；2：1521-1525。
- 9) BMRC: Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino salicylic acid. Brit Med J. 1950；2：1073-1085。
- 10) 坂口康藏、砂原茂一：「ヒドラジッドの臨床」、中外医学社、東京、1952。

- 11) Ayvazian LF: History of Tuberculosis, Tuberculosis A comprehensive international Approach, Edited by Reichmann LB, Hershfield ES, Marcel Dekker Inc, New York, 1993, 1-20.
- 12) 熊谷岱蔵: PAS・INH 併用療法, INH 週2日単独投与療法, SM・INH 併用療法等の臨床成績について, 「結核治療の評価」, 医学書院, 東京, 1956, 130-141.
- 13) 青木正和: 結核医療の基準の移り変わり, 厚生省保険医療局エイズ結核感染症課監修「結核医療基準とその解説」, 財団法人結核予防会, 1986, 7-17.
- 14) 療研: 結核化学療法九カ月間終了患者のその後十二カ月における遠隔成績, 日本医事新報, 1956; No. 1961: 63-70.
- 15) 国立療養所化学療法共同研究班(国療化研): SM + PAS, INH(間欠および毎日) + PAS, 3者併用(INH 間欠及び毎日)の5方式について, 結核化学療法の対照試験—国立療養所化学療法共同研究班の歩み—, 1970, 21-73.
- 16) 小西 宏: 結核医療の基準改正の要点, 厚生省監修「結核の治療方針, 結核医療の基準とその解説」昭和38年改定版, 結核予防会, 東京, 1963. 6, 4-7.
- 17) 青柳昭雄: 治療の歴史—結核の化学療法. 治療学. 1996; 30: 841-844.
- 18) 砂原茂一: 結核化学療法とその研究の動向. 結核. 1976; 51: 123-130.
- 19) 療研: 二次抗結核薬併用による四種化学療法の比較, 日本医事新報, 1966; No.2193: 49-55.
- 20) The Cooperative Study Unit on Chemotherapy of Tuberculosis of The National Sanatoria in Japan: Comparison of PAS, Thioacetazone or 4-4 Diisoamyloxythiocarbamilid with Streptomycin and Isoniazid in previously untreated Patients with Pulmonary Tuberculosis, 「結核化学療法の対照試験—国立療養所化学療法共同研究班の歩み—」, 1970, 205-214.
- 21) 日本結核化学療法研究会(堂野前維摩卿): 「化学療法を目標にした学研肺結核病型分類ならびに病状経過等の判定基準(昭和39年改定)」, 財団法人結核予防会, 東京, 1964. 6.
- 22) 日本結核病学会治療委員会: 学研肺結核病型分類ならびに病状経過等の判定基準の改定について. 結核. 1978; 53: 477-479.
- 23) 療研: 重症肺結核患者に対する KM・CS・1314 TH 併用の治療効果に関する研究—一年間の治療成績—. 日本医事新報. 1962; No.1997: 112-123.
- 24) 療研: KM・CS・1314 TH の三者併用療法にて一年間治療せる重症肺結核患者の遠隔成績. 日本医事新報. 1963; No.2061: 152-156.
- 25) 療研: EB・VM・INH 三者併用療法の効果. 日本医事新報. 1966; No.2222: 13-30.
- 26) 北本 治: 難治肺結核, 「結核研究五十年」, 日本結核病学会, 東京, 1975, 220-223.
- 27) 山本正彦: <最近における結核病学の成果と将来への展望> 難治化の要因およびその対策. 最新医学. 1975; 346: 89-94.
- 28) 砂原茂一: ヒドラジッド代謝の問題—遺伝・人種差など—. 日本医師会雑誌. 1961; 96: 322-325.
- 29) Sunahara S: Genetical geographical and clinical studies on isoniazid metabolism. Bull int Union Tuberc. 1962; 32: 513-541.
- 30) 沖中重雄, 吉田清一, 三上理一郎, 他: 双生児の活性 INH 血中濃度について. 結核. 1961; 36: 27-31.
- 31) Scottish Thoracic Society: A Study of isoniazid serum levels and their clinical significance in the treatment of pulmonary tuberculosis. Tubercle. 1962; 43: 139-144.
- 32) Selken JB, Fox W, Gangadharm PRJ, et al.: Rate of inactivation of isoniazid in study of indian patients with pulmonary tuberculosis. II Clinical implications in the treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid alone or in combination with PAS. Bull Wld Hlth Orga. 1961; 25: 779-792.
- 33) Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras: A controlled comparison of a twice weekly and once weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. Bull Wld Hlth Org. 1970; 43: 143-206.
- 34) Gangadharam PRJ, Cohen ML, Middlebrook G: Dynamic aspects of the sterilizing action of isoniazid on mycobacterium tuberculosis. Am Rev Resp Dis. 1963; 88: 558-562.
- 35) Vivien JN, Thibier R, LePeuple T: Recent studies on isoniazid, Advances in Tuberculosis Research, Vol.18 edited by Canett G, S Karger, Basal, 1972, 188-193.
- 36) Deguchi T, Mashimo M and Suzuki T: Correlation between acetylator phenotypes and

- genotypes of polymorphic arylamine N-acetyltransferase in human liver. *J Biological Chemistry*. 1990; 265: 12757-12760.
- 37) Parkin DP, Vandenplas S, Botha FJH, et al.: Trimodality of isoniazid elimination, phenotype and genotype in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 1717-1722.
- 38) Mitchell JR, Thorgeirsson UP, Timbell JA, et al.: Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators—possible relation to hydrazid metabolism, *Clin Pharmacology and Therapeutics*. 1975; 18: 70-79.
- 39) Girling DJ: Adverse effects of antituberculosis drugs. *Drugs*. 1982; 23: 56-74.
- 40) 横田総一郎, 大野雅子: INH, RFP 併用抗結核療法時における肝機能異常発現予知の試み (NAT-2 遺伝子多型と肝機能異常), 第18回抗治研報告, 1997.
- 41) Moulding TS: Should isoniazid be used in retreatment of tuberculosis despite acquired isoniazid resistance? *Am Rev Respir Dis*. 1981; 264: 262-264.
- 42) International against tuberculosis: A comparison of regimens of ethionamide, pyrazinamide and cycloserin in retreatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Bull int Union Tuberc*. 1969; 42: 7-37.
- 43) Petty TL, Mitchell RS: Successful treatment of advanced isoniazid and streptomycin-resistant pulmonary tuberculosis with ethionamide, pyrazinamide and isoniazid. *Amer Rev Respir Dis*. 1962; 86: 593-612.
- 44) 福原得光: 第51回総会特別講演, 結核菌の薬剤耐性—臨床面を加味して. *結核*. 1976; 51: 477-487.
- 45) 療研: 肺結核患者に対するストレプトマイシン・isonicotinilヒドラゾンの臨床効果に関する研究 (続報)12ヵ月間の治療成績について, *日本医事新報*. 1958; No.1795: 79-92.
- 46) 井上礼太郎: Isonicotinyl Hydrazide 誘導体に関する研究. *慶應医学*. 1957; 34: 645-673.
- 47) 国療化研: Sulfa 剤, Pyrazinamide および INH 誘導体の評価, 「結核化学療法への対照試験—国立療養所化学療法共同研究班の歩み—」国立療養所化学療法共同研究班, 1970, 108-136.
- 48) 療研: 肺結核再治療例に対する Rifampicin の治療効果. *結核*. 1970; 45: 227-235.
- 49) 療研: RFP に関する療研第一次研究における RFP 治療患者の3年後の遠隔成績. *結核*. 1974; 49: 107-112.
- 50) Grosset J and Leventis S: Adverse Effects of Rifampin. *Reviews of Infectious Dis*. 1983; 5 suppl: 440-446.
- 51) Zierski M: Adverse reaction under intermittent rifampicin regimens. *Chemotherapy*. 1976; 4: 385-392.
- 52) Worlledge S: Rifampicin-induced antibodies. *Chemotherapy*. 1976; 4: 273-278.
- 53) Riska N and Matson K: Intermittent rifampicin treatment of tuberculosis, *Scand Resp Dis*, suppl. 1973; 84: 140-144.
- 54) 木野知慧光: 短期化学療法はなぜ可能となったか, 「昭和61年度改正結核医療の基準とその解説」, 厚生省保険医療局結核難病感染症課編, 財団法人結核予防会, 東京, 1986, 33-51.
- 55) BMRC: Long term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. A report to the Medical Research Council by their tuberculous chemotherapy trials committee. *Tubercle*. 1962; 43: 201-267.
- 56) Cooperative study unit on chemotherapy of tuberculosis of national sanatoria in Japan: Comparison between high daily dosage of isoniazid in divided doses and low daily doses in a single dose in triple drug regimens. *Tubercle*. 1968; 170: 170-179.
- 57) 療研: SM 毎日三者と SM 週二日三者併用による治療効果の比較. *日本医事新報*. 1964; No.2111: 162-165.
- 58) 療研: 初回治療肺結核患者に対する三種類の化学療法術式 SM・INH・PAS, SM・INH・PAS・EB 週二日および SM・INH・PAS・EB 毎日の治療効果の比較に関する研究. *結核*. 1971; 46: 325-333.
- 59) 療研: EB を含む多剤併用療法を1年間実施した肺結核初回治療患者の2年目までの追及. *結核*. 1973; 48: 135-141.
- 60) 日本結核化学療法研究会: Rifampicin による肺結核治療の臨床的研究, 第2報 未治療肺結核に対する RFP・INH・PAS 併用と SM・INH・PAS 併用の治療効果比較. *結核*. 1970; 45: 257-262.
- 61) 国療化研: Rifampicin を使用した初回治療成績. *臨床薬理*. 1970; 1: 69-73.
- 62) Fox W and Mitchison A: State of the Art

- Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1975; 111: 325-352.
- 63) 国療化研: INH・RFPを主軸とする化学療法の再排菌例の検討—国療化研第27次B研究報告. *結核.* 1987; 62: 265-280.
- 64) Mitchison DA: How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc and Lung Dis.* 1998; 2: 10-15.
- 65) 山本和男: 第56回総会特別講演 肺結核の短期化学療法. *結核.* 1981; 56: 445-456.
- 66) 馬場治賢, 新海明彦, 井植六郎, 他: 肺結核短期療法の遠隔成績(最終成績). *結核.* 1988; 63: 239-246.
- 67) 小田敏郎: 肺結核の短期化学療法, 第1報 未治療肺結核患者に対するRFP・INH・EB9ヵ月治療の成績. *結核.* 1980; 55: 331-339.
- 68) 青柳昭雄: 結核の短期化学療法. *日胸.* 1984; 43: 455-465.
- 69) 島尾忠男: 「新しい結核の化学療法」, 新臨床医学文庫297, 金原出版, 東京, 1982, 67-98.
- 70) 日本結核病学会治療専門委員会: 肺結核化学療法の期間に関する見解. *結核.* 1980; 55: 189-193.
- 71) British Thoracic Association: A controlled trial of six-month chemotherapy in pulmonary tuberculosis, second report; results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 126: 460-473.
- 72) 亀田和彦: 第70回総会特別講演 今日におけるピラジナマイドの地位. *結核.* 1995; 70: 445-455.
- 73) 和田雅子: 第72回総会教育講演 Pyrazinamideを加えた初期強化短期化学療法. *結核.* 1997; 72: 587-595.
- 74) 新村和哉: 結核医療の基準の改定の経緯と概要, 「結核医療の基準とその解説」, 厚生省保険医療局エイズ結核感染症課監修, 財団法人結核予防会, 東京, 1996, 1-6.
- 75) 日本結核病学会治療委員会: 医療基準改定後の肺結核初回標準療法, 特にPZAを含む初期強化化学療法の実施状況と副作用の出現頻度に関するアンケート調査成績. *結核.* 1997; 72: 639-642.
- 76) Mitchison DA and Dickinson JM: Bactericidal mechanisms in short-course chemotherapy. *Bull IUAT.* 1978; 53: 254-259.
- 77) Mitchison DA, Dickinson JM: Laboratory aspects of intermittent drug therapy. *Postgrad Med J.* 1971; 47: 737-741.
- 78) 近藤蛭子, 金井興美: 感染菌の増殖度と結核化学療法効果, ストレプトマイシン依存株を用いたマウス実験モデル. *結核.* 1977; 52: 411-415.
- 79) 豊原希一: 第54回総会シンポジウム RFPの作用動態—細菌, 基礎面から. *結核.* 1979; 54: 576-578.
- 80) Mitchison DA: The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle.* 1985; 80: 214-225.
- 81) Jindai A, Edwards EA, Mitchison DA: The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respi Dis.* 1980; 121: 939-941.
- 82) 青柳昭雄: 結核症治療の進歩, 化学療法の領域. 1989; 4: 640-647.
- 83) Hirano K, Abe C, Mori T: Resistance to antituberculosis drugs in Japan. *Tubercle.* 1996; 77: 130-135.
- 84) 池田宣昭: INH・RFP 両薬剤耐性例の臨床的観察. *結核.* 1991; 66: 690-694.
- 85) Bloch AR, Cauthen GM, Onorato M, et al.: National survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA.* 1994; 271: 665-671.
- 86) Frieden TR, Sterling T, Pulos-Menderz A, et al.: The emergence of drug resistant tuberculosis in the New York city. *N Eng J Med.* 1993; 328: 521-526.
- 87) Snider DE, Roper WL: The new tuberculosis, *N Eng J Med.* 1992; 326: 703-705.
- 88) Small PM, Shafer RW, Hopwell PC, et al.: Exogenous reinfection with multi-drug-resistant mycobacterium tuberculosis in patients with advanced HIV infection. *N Eng J Med.* 1993; 328: 1137-1144.
- 89) 河合 健: 肺結核の再治療例の治療方式に関する研究成績(療研)を中心に. *結核.* 1989; 64: 793-798.
- 90) 療研: 1975年度結核長期入院患者の追跡調査成績(第1報). *結核.* 1985; 60: 351-360.
- 91) 療研: 昭和63年度結核病棟長期入院患者の追跡調査, 平成3年度療研研究報告書.
- 92) Goble M, Iceman MD, Madson LA, et al.: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Eng J Med.* 1993; 328: 527-532.

- 93) Castro KG and Snider E: Editorial: The good news and the bad news about multi-drug-resistant tuberculosis. *CID*. 1995; 2: 1265-1266.
- 94) 青柳昭雄: 注目すべき感染症の臨床, 多剤耐性結核菌感染症. 治療. 1994; 70: 2974-2980.
- 95) 東村道雄, 一山 智: 新抗菌物質 ofloxacin (DL8280) の肺結核に対する臨床効果 (1年間投与の成績). 結核. 1988; 63: 88-90.
- 96) 東村道雄: マウスの *Mycobacterium bovis* 感染に対する ofloxacin の効果 (Pyrazinamide 併用の影響). 結核. 1987; 62: 67-72.
- 97) Louni N, Truffot-Pernot C, Grosset J: Which aminoglycoside or fluoroquinolone is more active against *Mycobacterium tuberculosis* in mice? *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 41: 251-254.
- 98) Tillotson GS: Tuberculosis-New aspects of chemotherapy. *J Med Microbiol*, 1996; 44: 16-20.
- 99) 斎藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明: Rifabutin 並びに Rifampicin の諸種抗酸菌, 特に *Mycobacterium avium* complex に対する *in vitro* 抗菌作用. 結核. 1988; 63: 167-172.
- 100) Brogden RN, Filton A: Rifampicin—a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994; 47: 983-1009.
- 101) Iccaman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *New Eng J Med*. 1993; 329: 784-791.
- 102) Dickinson JM, Mitchison DA: *in vitro* properties of rifampicin (MDL47B) relevant to its use in intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle*. 1987; 68: 113-118.
- 103) 久世文幸: リファマイシン誘導体の抗菌活性. 結核. 1991; 66: 679-685.
- 104) Saito H, Tomioka H, Sato K, et al.: *In vitro* antimycobacterial activities of newly synthesized Benzoxazinorifamycins. *Antimicrobial Agents and Chemother*. 1991; 35: 542-547.
- 105) Sorg TB and Cyamon MH: Comparison of four β -lactamase inhibitors in combination with ampicillin against mycobacterium tuberculosis. *J Antimicrobial chemotherapy*. 1987; 19: 59-64.
- 106) 岩永和秋, 横田欣児, 岸川禮子, 他: オフロキサシンとアモキシシリン/クラブラン酸の併用が有用であった多剤耐性結核菌による持続排菌肺結核症の1例. 結核. 1997; 72: 9-13.
- 107) Nadler JP, Berger J, Nord JA, et al.: Amoxicillin-clavulamic acid for treating drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest*. 1991; 99: 1025-1026.
- 108) Gangadharam PRJ: Gangamicin, a potential antimycobacterial drug, 33rd interscience congress of antimicrobial agents and chemotherapy, 1993.
- 109) 古賀宏延, 宮崎義継, 河野 茂, 他: 第68回総会シンポジウム II. 結核研究の進歩—State of Arts(2), 4. DDS, BRM を応用した抗結核療法. 結核. 1994; 69: 113-118.
- 110) Stanford JL and Stanford CA: Immunotherapy for tuberculosis with M Vacce. *J Med Microbiol*. 1996; 44: 24-28.
- 111) Corlan E, Marcia C, Stanford JL, et al.: Immunotherapy with mycobacterium vacce in the treatment of tuberculosis in Romania. 2. Chronic or relapsed disease. 1997; 91: 21-29.
- 112) BMRC: Controlled clinical trial of levamisole in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 990-995.
- 113) Conds R, Rom WN, Schluger NW: Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon- γ via aerosol. *Lancet*. 1997; 349: 1513-1515.
- 114) 橘川桂三, 比嘉 太, 澤砥安教, 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.