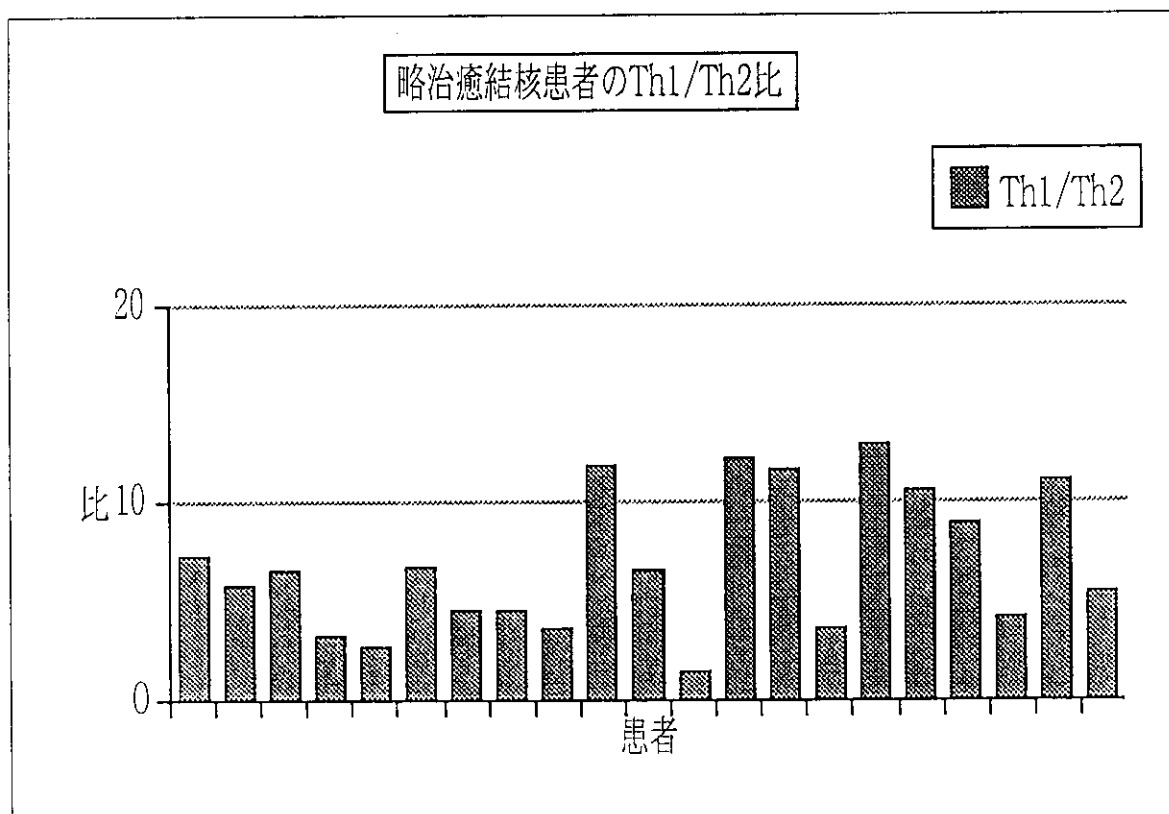
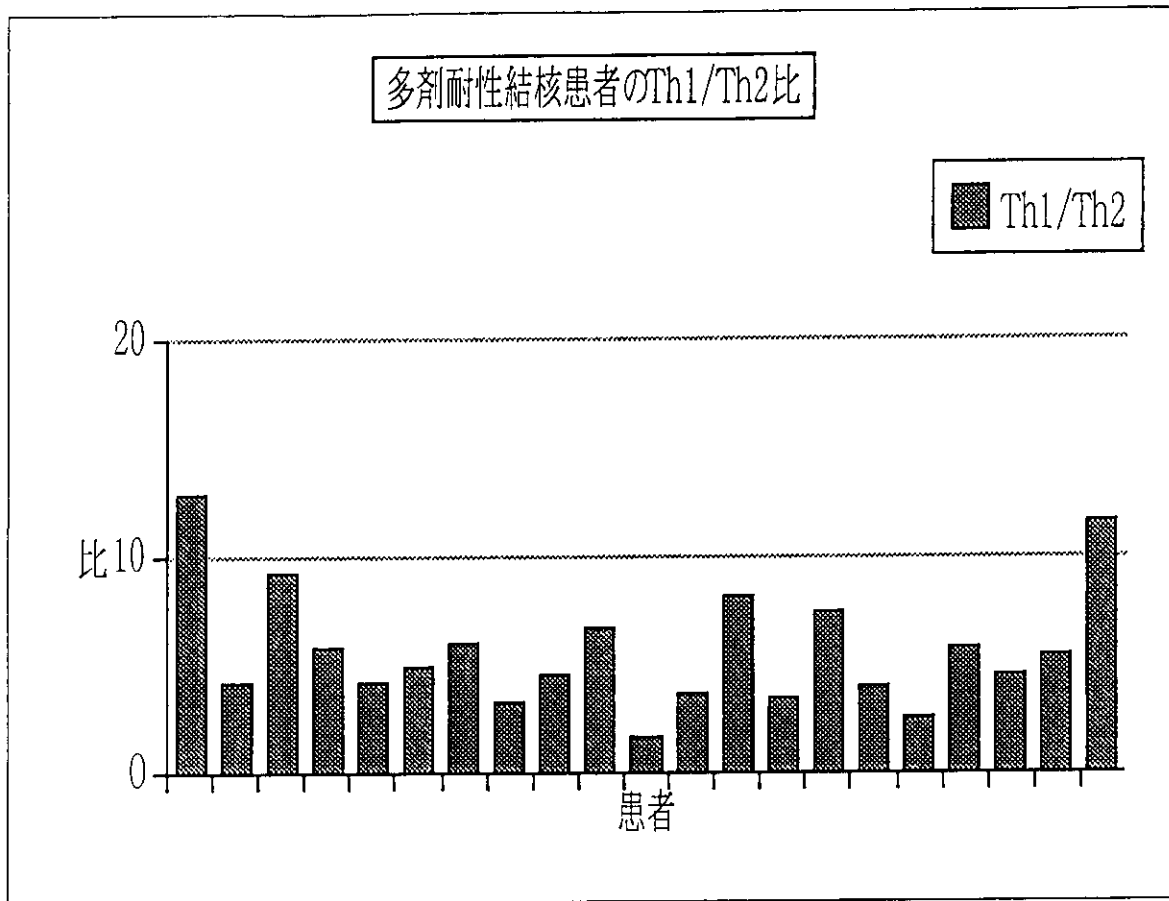
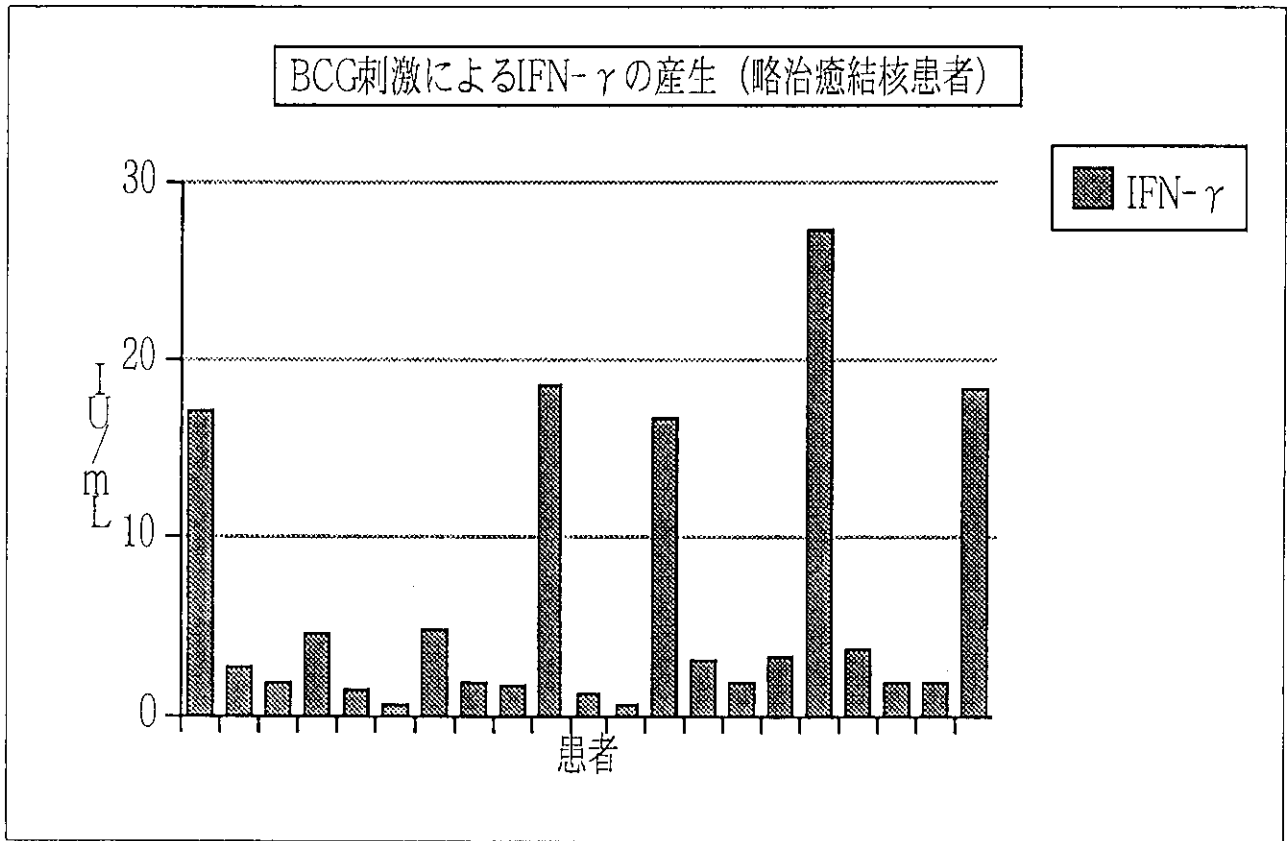
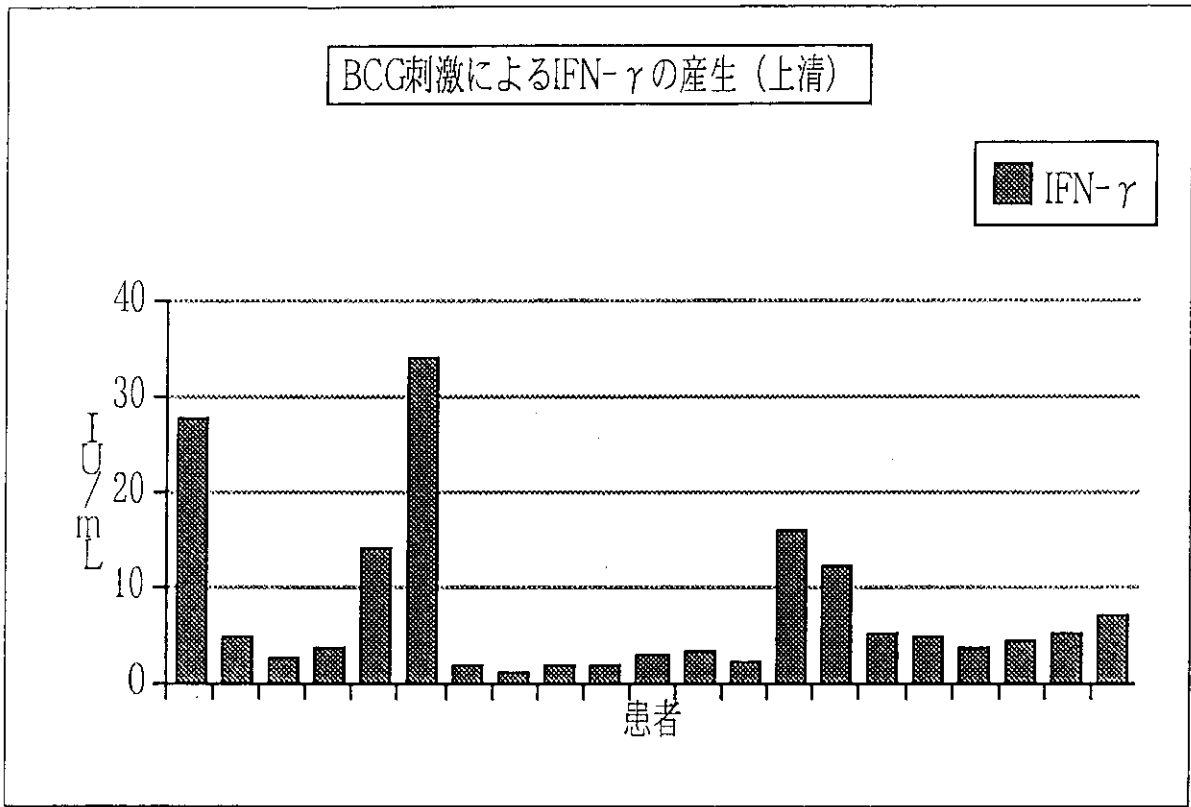


多剤耐性結核患者と略治癒中の結核患者の血清中TGF- β 1には、T検定において5%の危険率をもって有意差が認められた。

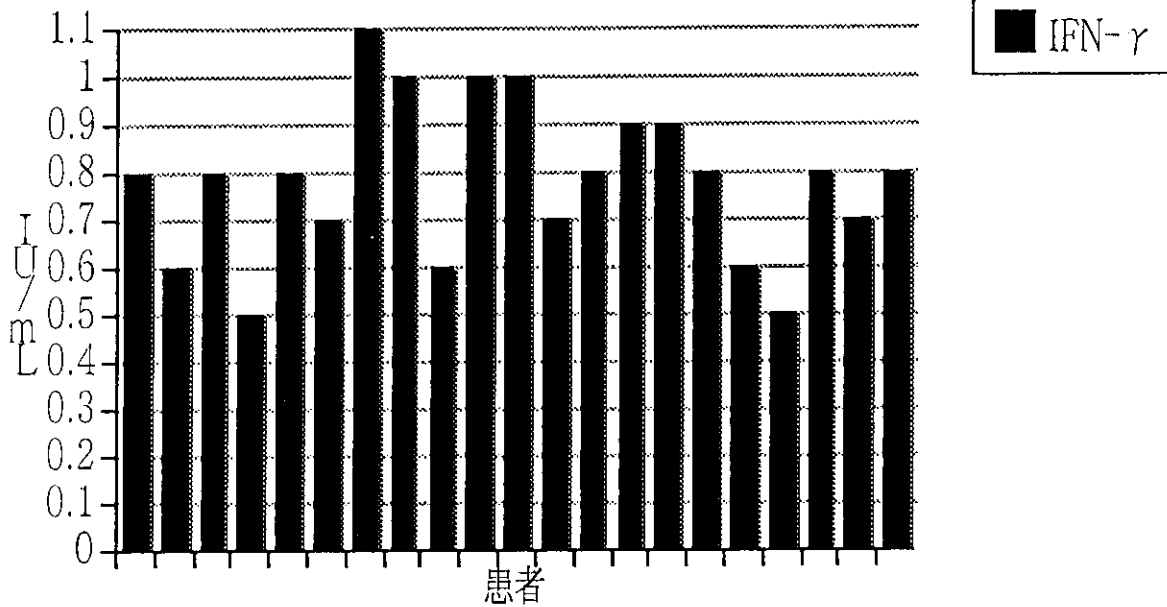


上2図のデータ間には有意差は認められなかった。

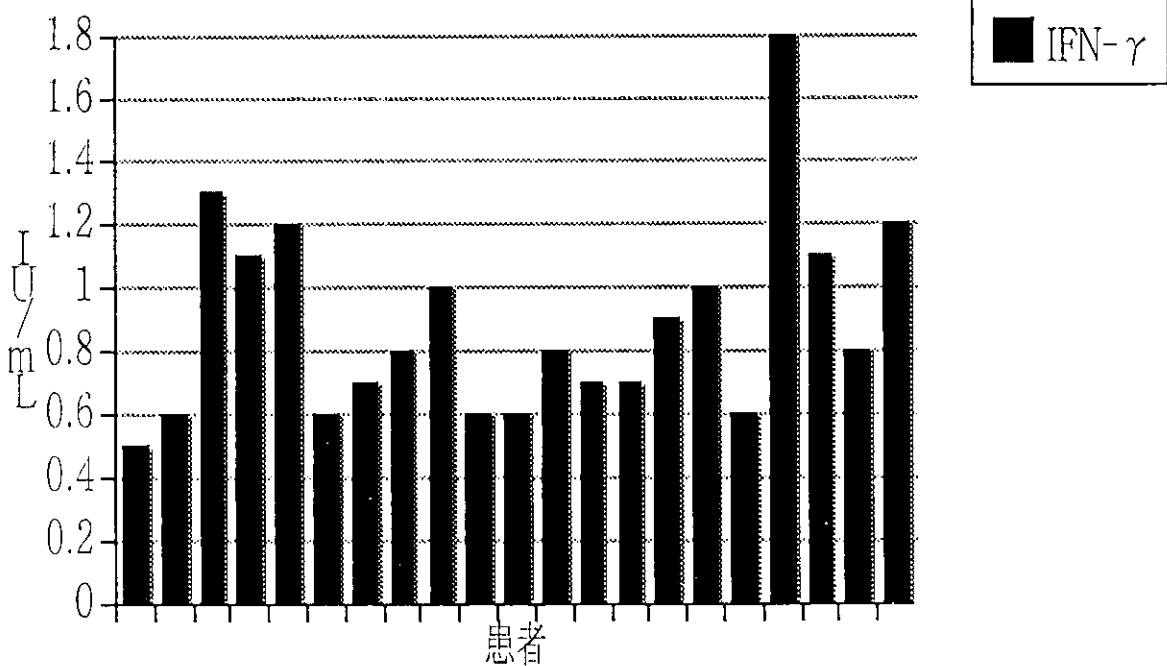


上2図のデータ間には有意差は認められなかった。

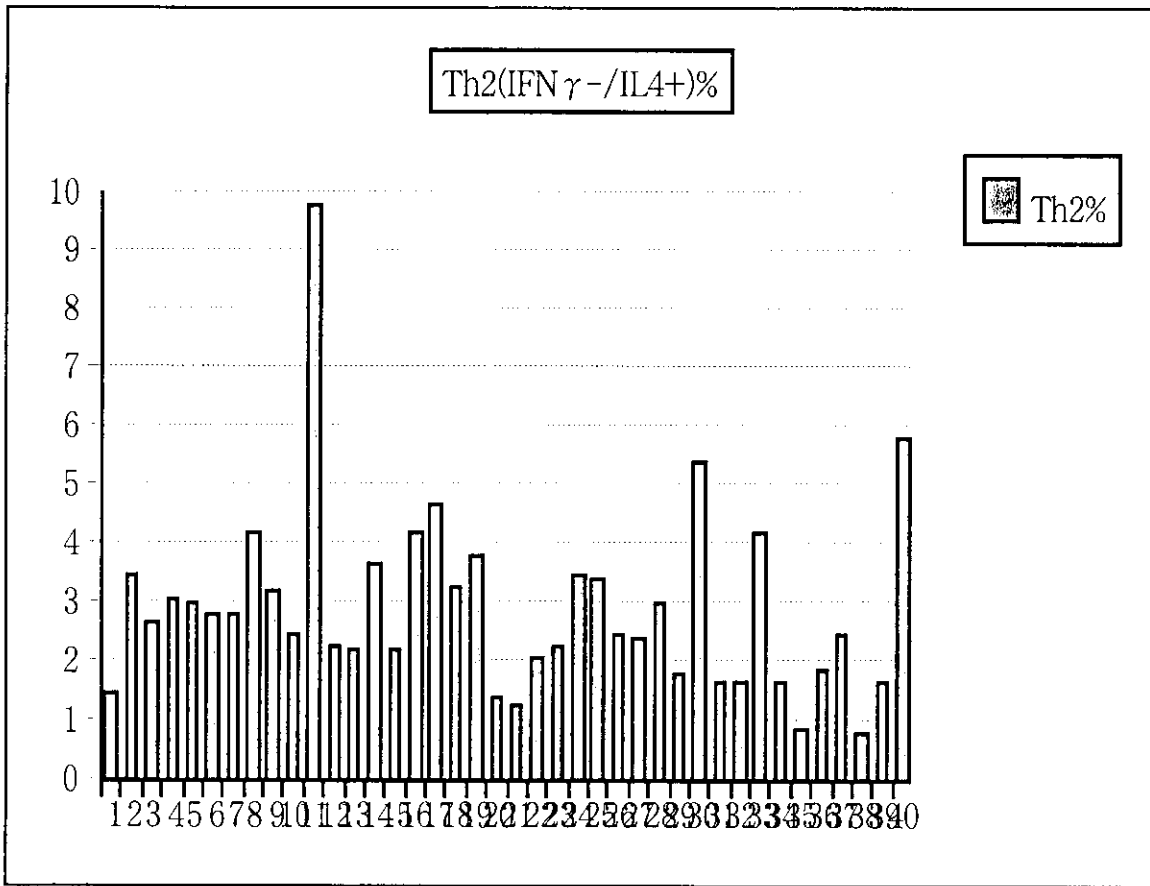
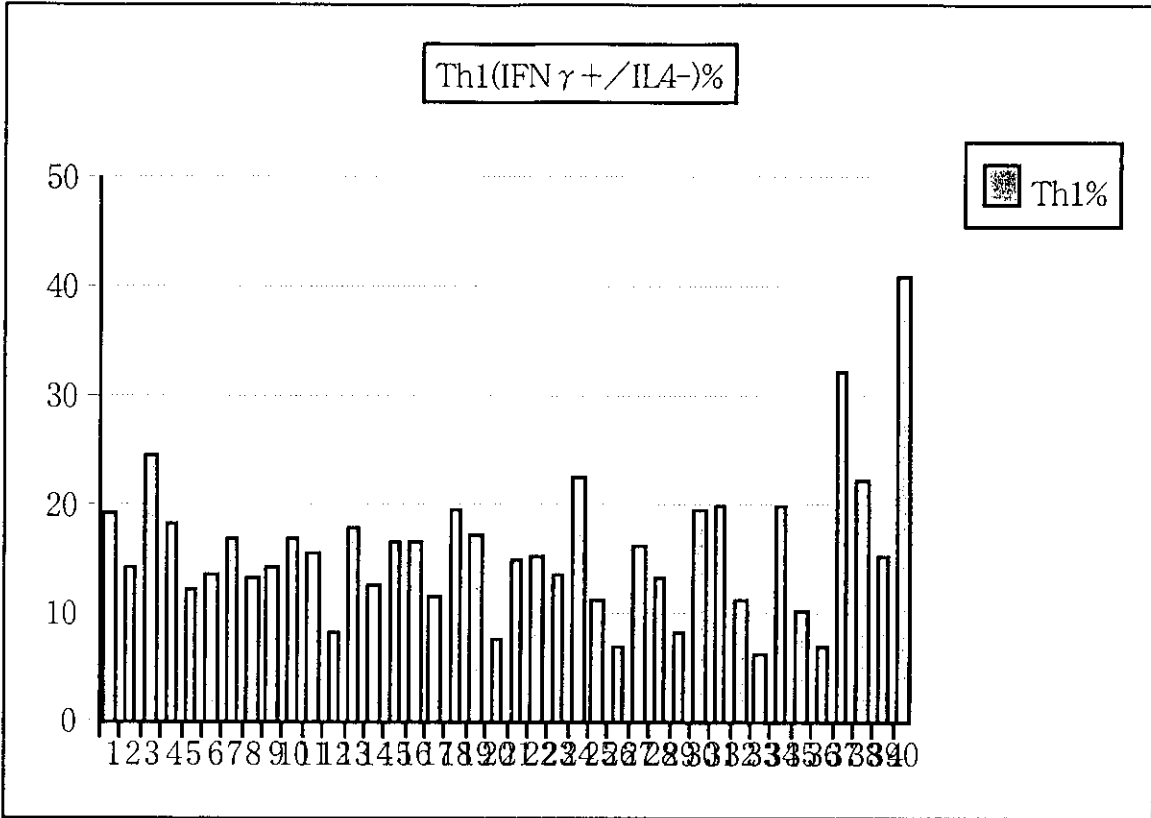
PPD刺激によるIFN- γ の産生 (多剤耐性結核患者)



PPD刺激によるIFN- γ 産生 (略治癒結核患者) (上清)



上2図のデータ間には有意差は認められなかった。



難治性抗酸菌症に対するBIOTHERAPY

—ロムルチドおよび補中益気湯による免疫増強療法—続報—

結核予防会大阪府支部大阪病院 螺 良 英 郎

研究要旨：菌に耐性があり、抗結核療法その他の化学療法の効果期待し難い難治性肺抗酸菌症に対して宿主免疫力を含む総合的な抵抗力を増強する目的でムラミルジペプチド（MDP）合成誘導体ロムルチドおよび漢方薬補中益気湯を用い、臨床経過に及ぼす影響を引き続き検討した。

A. 研究目的

肺結核症および肺非定型抗酸菌症にて原因菌が薬物に耐性を有しているため治療抵抗性で年余にわたって病状が持続あるいは進行する病態は増加の傾向にあり、難治性で临床上、取り扱いに難渋する事が多い。

このような症例のみに限れば、化学療法以前の肺結核が社会的な問題であった時代に匹敵する状況であると言って過言ではない。

化学療法の効果が必ずしも期待出来ず、また、新薬の開発も望めない現状では、従来の病原菌に対する攻撃法から宿主それ自体の菌抵抗性を増強する防御法へと発想を転換せざるを得ない。療養時代への回帰とも言えるがその手段として病原菌に対する宿主の総合的な抵抗力を増強する薬物の補助的な使用が考えられる。

基礎的研究、1992年のパイロット試験およびそれ以降の研究結果に基づき、菌体成分ムラミルジペプチド（MDP）合成誘導体ロムルチドならびに漢方薬補中益気湯を難治性抗酸菌症に対する補助療法として抗菌剤とともに用い、臨床経過に及ぼす影響を観察項目に多少の修正を加えて検討した。

B. 研究対象

1. 菌耐性が確認され、難治性の経過を辿る肺結核症および喀痰中に非定型抗酸菌が証明され抗結核薬に耐性があり、遷延性の経過を辿り難治化あるいは難治化が予測出来る症例を対象とした。
2. ロムルチドの投与に関しては発熱等の副作用を観察する必要性から入院を原則とした。

3. 病期が進行して末期的であり、呼吸不全や咳、痰のような自覚症を強く訴えるものは新しい対象としては除外した。
4. ロムルチドに対して理解の十分でない症例や入院の困難な症例には補中益気湯を長期投与した。
5. 現時点で、ロムルチド投与者は初回投与に引き続いての症例を含め肺非定型抗酸菌症（MAC）2名であった。
6. 補中益気湯投与者は、難治性肺結核症2名であり、現在、さらに1例を追加中である。

研究方法

1. ロムルチド投与の初期に見られる発熱に対する対応をして開始を少量（5 μ g程度）皮下注射とし、漸増して所定量（100 μ g）に達して安定した所で週2回の皮下注射に移行する方法を継承するが実施に当たっては、漸増の方法、目標量の設定は経過に従って柔軟に対応する事とした。

2. ロムルチド経過中に発熱、倦怠感等が強い場合は段階を下げ、再漸増を行う事とした。
3. 補中益気湯の投与は特に障害のない限り、長期継続を原則とした
4. 経過の観察は各種の指標によったが今回は、対象を病期が末期的でない者を含めたので、自覚症を中心とした主観的事項には有意差が少なく、むしろ胸部X線像の変化、喀痰中抗酸菌の消長、血沈値のような客観的評価に耐え得る指標の推移を重視した。
5. 胸部X線所見は全例において観察出来たが、喀痰は採取不可能の場合があった。
6. 当院での喀痰塗抹検査は、従来の方法に代えて集菌蛍光抗体塗抹法を採用し、ガフキー号数は行政関係への便宜に止めたので塗抹結果はその両者の表現を交えて表示した。
両表現の対比概略は次表の如くした。

集菌蛍光抗体塗抹法とGaffky号数

集菌蛍光抗体塗抹法	—	+—	+	++	+++
Gaffky号数	G0	G1	G2~3	G4~6	G7~10

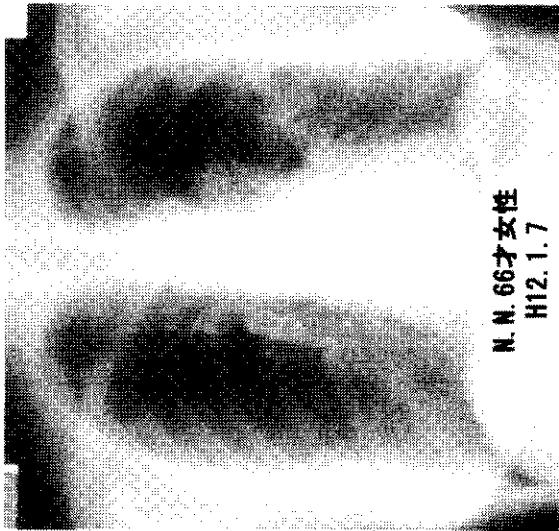
C. 研究結果

〔症 例 I〕N. N. 65才 女性
 診断：肺非定型抗酸菌症（MAC）
 発病；平成5年9月
 初診以来，外来にて経過観察して
 いて排菌無く，胸部X線所見も安定し
 ていたが平成11年，X線像の悪化
 、咳、痰の増加、喀痰中、排菌持続
 、意欲低下の自覚があり平成11年
 7月12日入院の上，ロムルチドに
 よる補充療法を行い、排菌の陰性化
 、QOLの改善が著明であった症例
 である。病態が改善したため本人の
 希望もあり外来にて週2回のロムル
 チド皮下注射を続行した。

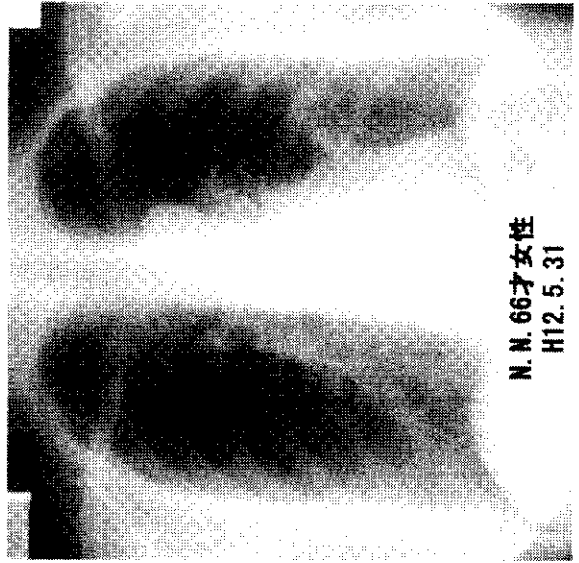
10月30日退院後、週2回通院によ
 ロムルチド100μg皮下注射した。
 注射による発熱、疼痛等の副作用は無
 く、気分は良好で咳、痰も殆ど見られ
 ず、気力は充実していた。
 体重は退院時を維持し52.2kgか
 ら53.4kgとむしろ増加し、喀痰
 中、抗酸菌は11月12日では塗抹、
 培養ともに陰性であった。
 しかし、平成12年1月7日、自覚的
 には変化が無かったが胸部X線上、左
 中野の病巣拡大と胸膜の変化が認めら
 れたのでロムルチド中止とした。
 外来におけるロムルチド注の総量は、

M. Avium 再排菌症例(N. N.)の経過

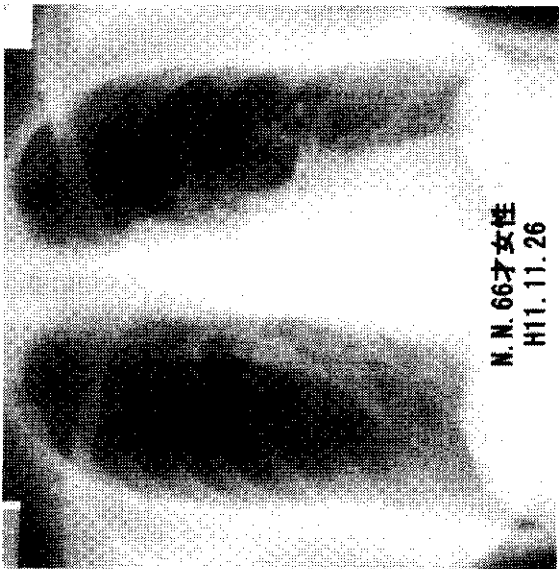
治療	ロムルチド	100μg 2/W							1/7中止
	CAM								3/4中止
	CPFX CS	1/14開始							6/28再開
塗抹 培養	GO	GO	GO	GO	G1	GO	GO	G4	
	-	-	+15d	+17d	+	+9d	+5d	+7d	
胸部X線所見		不変	不変	悪化		改善	不変	不変	
随伴症状	-	-	-	-	血痰	咳痰	血痰	-	
体重(Kg)		52.6	52.7	52.8					
	平成11年				△ 再入院 (2/1)	△ 退院 (3/4)	△ 再入院 (4/28)	△ 退院 (5/3)	
	10月	11月	12月	平成12年 1月	2月	3月	4月	5月	6月



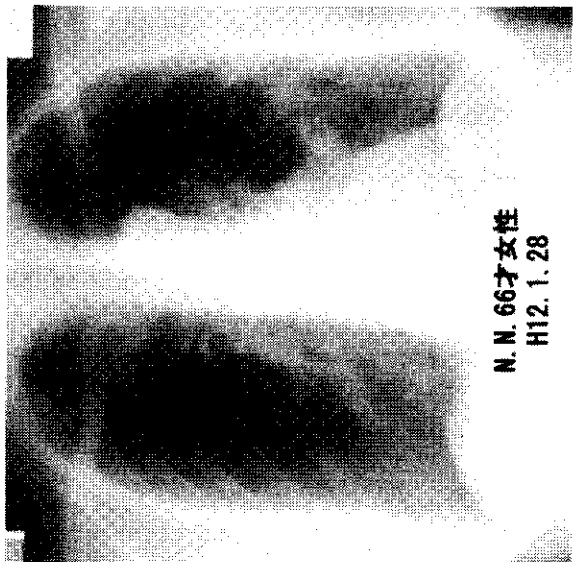
N. N. 66才女性
H12. 1. 7



N. N. 66才女性
H12. 5. 31



N. N. 66才女性
H11. 11. 26



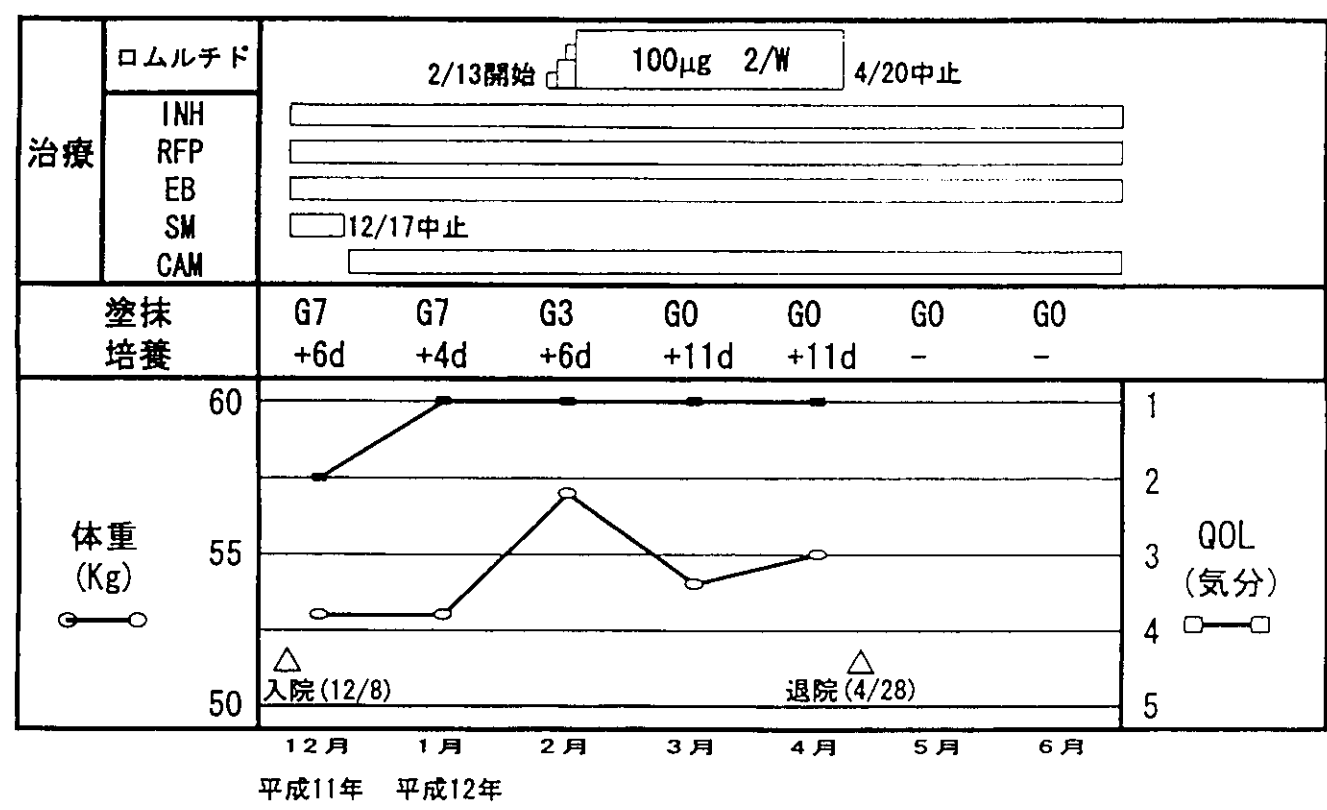
N. N. 66才女性
H12. 1. 28

17回、1700mgであった。
 ロムルチド中止後、拡大した病巣は次第に減少したが平成12年1月の検痰では塗抹(++)、培養17日陽性であった。以後、時に、小咯血、血痰があり短期間入院を余儀なくされたが、拡大した病巣は速やかに減少した。12年4月以降、常に塗抹、培養ともに陽性を示して現在に至っている。気力の低下があり、補中益気湯の投与にても気分不良を訴え、CS、CPFX等にも胃腸障害、不定愁訴があり、現在は対症的に経過を観察せざるを得ない。

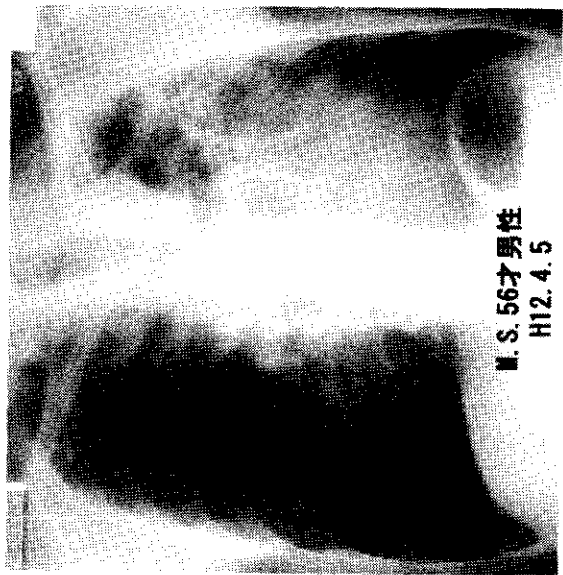
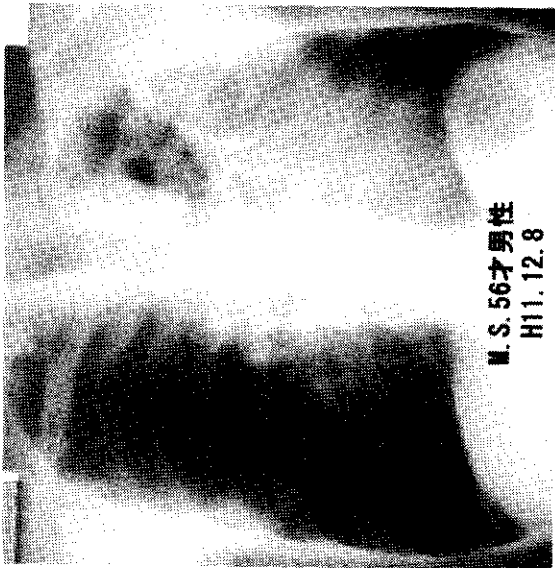
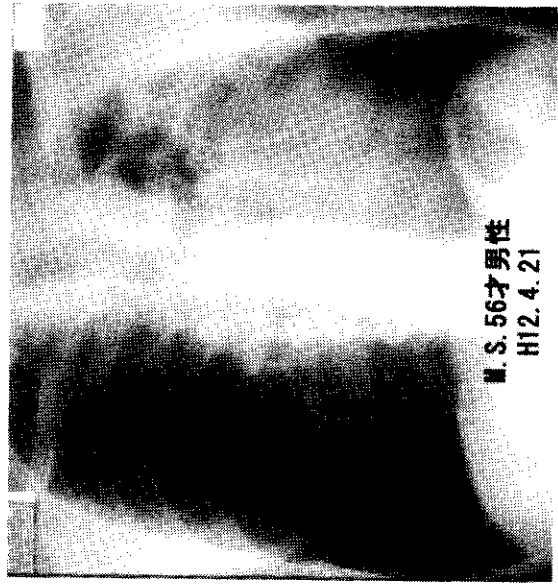
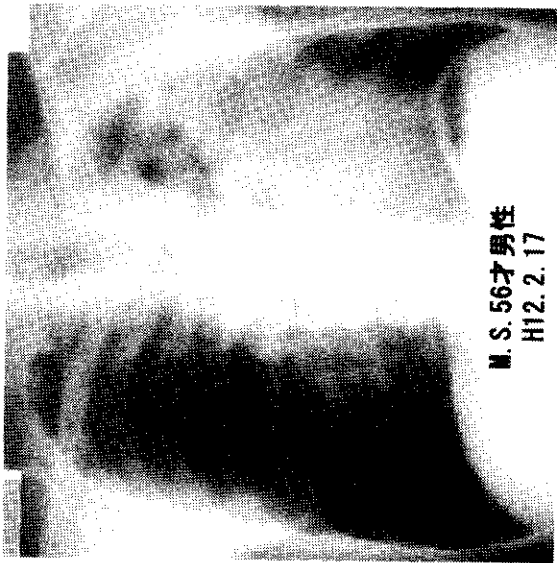
当該症例は、従来の治療にロムルチドを加える事によってQOLの改善、胸部X線所見の安定および排菌の陰性化等、極めて良好な結果を得たが、外来にてロムルチド継続途次に病巣の拡大と再排菌を来した。現在はロムルチド施行以前の病態に等しいが気力の低下、不定愁訴の増加が認められる。
 ロムルチドによる過剰反応が否定出来ず、向後、投与期間等に一考を要する考えた。

〔症 例 Ⅱ〕M. S. 56才 男性
 診断：非定型肺抗酸菌症(MAC)
 発病：平成11年5月頃

M. Avium 症例(M. S.)の経過



Osaka Hospital. J.N.T.N. Osaka Branch



初診：平成11年12月8日

既往症：特記すべきものなし

臨床経過：平成11年5月頃より食思低下、咳が多く、特に、飲酒すると血痰が10日間程度持続していたが放置。11月頃よりは血痰、咳が少なくなり食思も改善したが12月、職場検診にて胸部X線上、異常影を指摘され、喀痰中より抗酸菌塗抹陽性を検出。

肺結核として当院に紹介、入院した。

一般状態は良好、時に咳と共に痰の排出を見るが食欲は保たれている。SHRE抗結核療法開始したがPCRにてM. Aviumを検出。また、治療開始旬日にして耳鳴を訴えたので10日間でSMを中止しCAM200×2を開始した。

耐性結果で、SM₂₀₀、KM₁₀₀、CSに感受性があったが他の薬剤は全て耐性であった。

1月検痰にて塗抹+++、培養4日陽性と変化が見られなかったので2月8日よりロムルチド漸増法開始し、発熱等の反応を示す事なく21日より100mg週2回法に円滑に移行する事が出来た。

ロムルチド開始後、3月より検痰

上、塗抹の減少傾向があり、胸部X線所見も病巣の収縮機転が明瞭となり、咳、痰のような呼吸器症状を訴える事も少なく病態安定し経過は良好であった。4月28日退院したが外来通院は現在なお継続し、喀痰塗抹、培養共に陰性を持続し、胸部X線上、病巣の収縮と安定が認められた。

〔症 例 Ⅲ〕Y. H. 32才 女性

診断：難治性肺結核症

発病：平成5年8月頃

第一回入院：平成5年8月25日より
12月3日まで

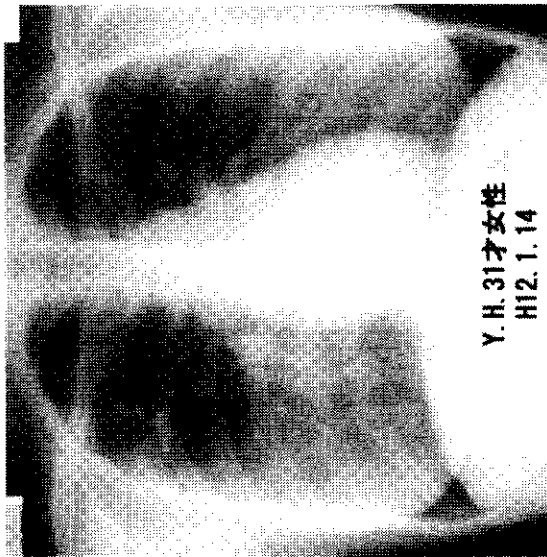
平成5年2月、発熱、胸部X線上、右下野浸潤影、喀痰中、結核菌G1号を検出。

SHREにて加療開始したがRFPによる肝障害がありHE+SPFXに変更、10月より排菌は停止したが当時、すでにRFP₁₀、EB_{2.5}に不完全耐性が存在していた。

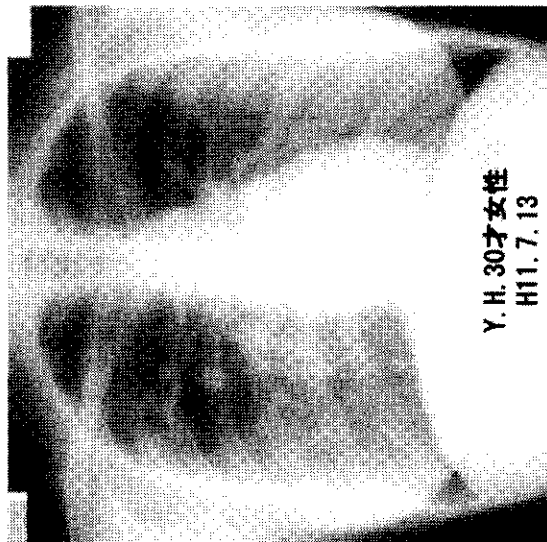
第二回入院：平成7年2月6日より
11月8日まで

7年2月、塗抹陽性(G4号)にて再入院、再治療。

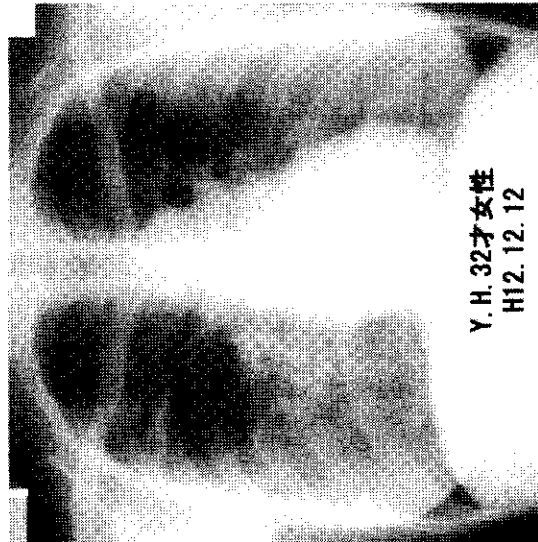
SM、INH、RFP、EBにて不完全耐性があり、退院時、塗抹陰性であったが培養上、数個の微量排菌が残った。



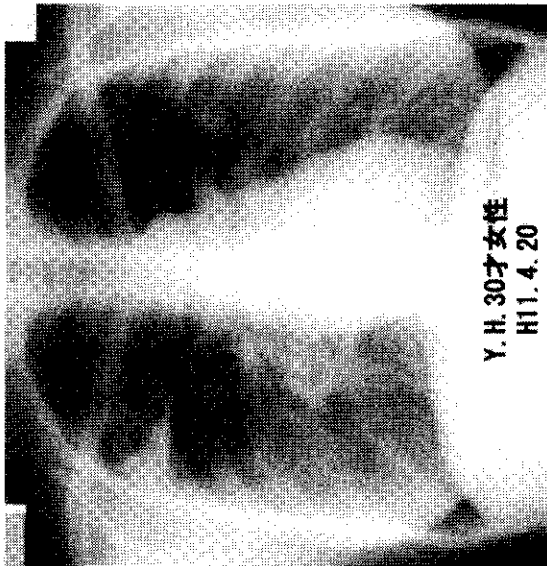
Y. H. 31才女性
H12. 1. 14



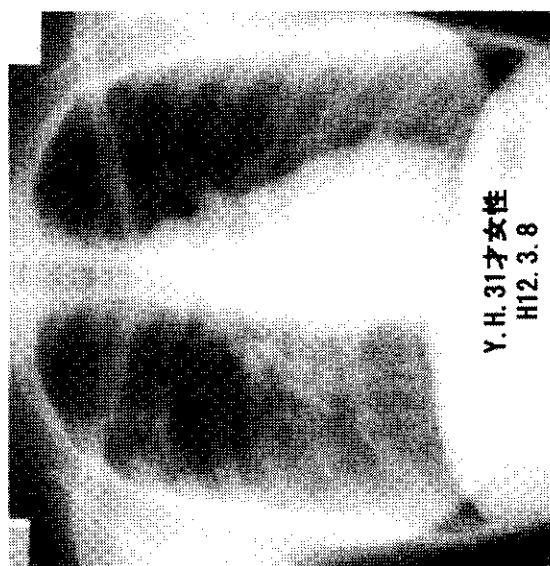
Y. H. 30才女性
H11. 7. 13



Y. H. 32才女性
H12. 12. 12

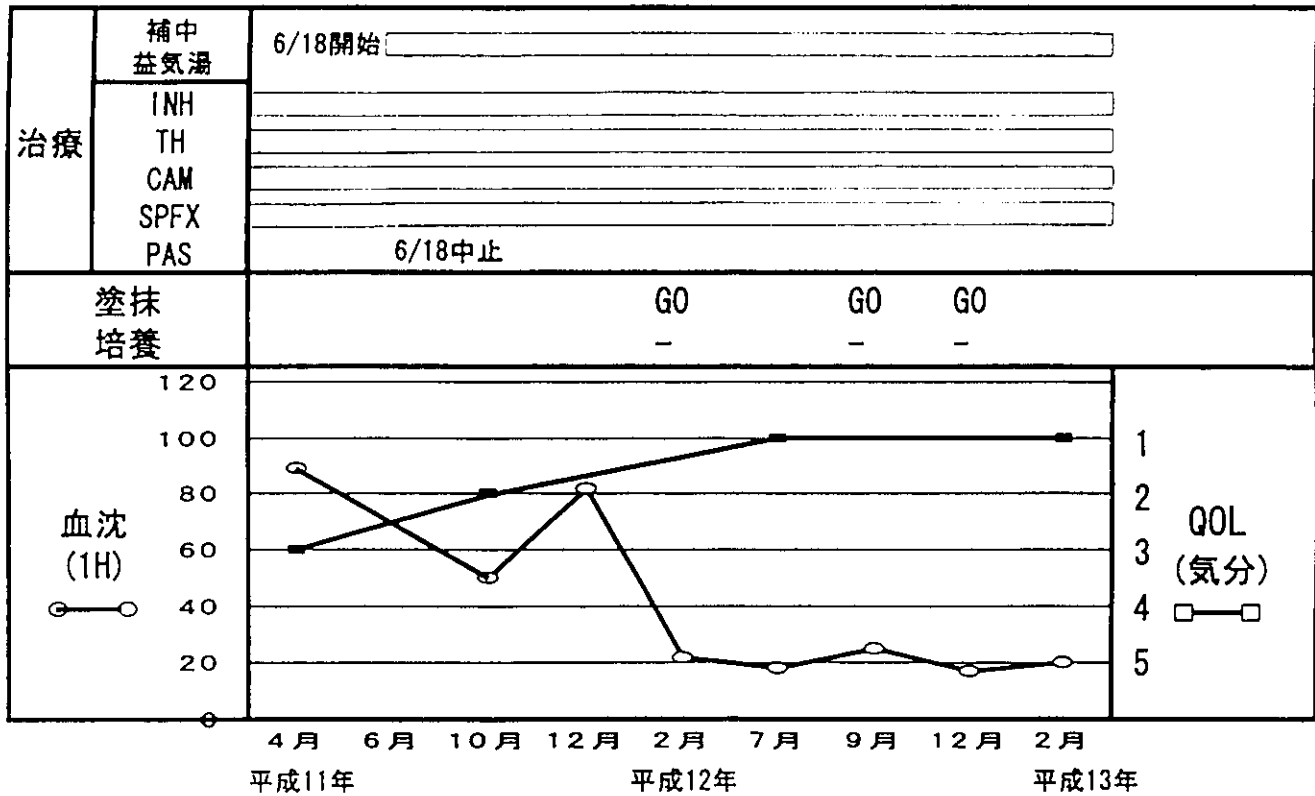


Y. H. 30才女性
H11. 4. 20



Y. H. 31才女性
H12. 3. 8

Y. H. (MDR-TB) 32才女性 長期補中益気湯投与、病状安定例



Osaka Hospital. J.N.T.N. Osaka Branch

外来治療：HR+TH、KM等に加えて、SPFX、CS、CAM等の集中治療を施行していたが、病影は出没を繰り返していた。

平成11年4月20日、胸部X線上、浸潤影の増加が認められた。

平成11年6月18日より、従来より用いられていたINH、TH、CAM、SPFXに加えて補中益気湯を投与した。臨床経過を表(Y. H.)に示した。

喀痰が殆ど採取されなかったため血沈の経過を図示したが、経過に従い多少の変動はあったものの血沈値は次第に低下傾向を示し、胸

部病影の減少、安定化が認められた。特に、平成12年度以降は極めて安定した経過を示し、血沈値の正常化及び気分の改善が明瞭で現在も投薬は続行中であるが特別な障害は見られていない。平成12年度に施行した検痰では抗酸菌、塗抹培養共に陰性であった。

〔症 例 IV〕Y. I. 32才 女性

診断：難治性肺結核症

初診：昭和61年12月18日

長い病歴を持ち、再発、再々発症を繰り返し、次第に菌耐性が増加した症例であり、平成11年度にロムルチド療法を1クール施行した症例である。

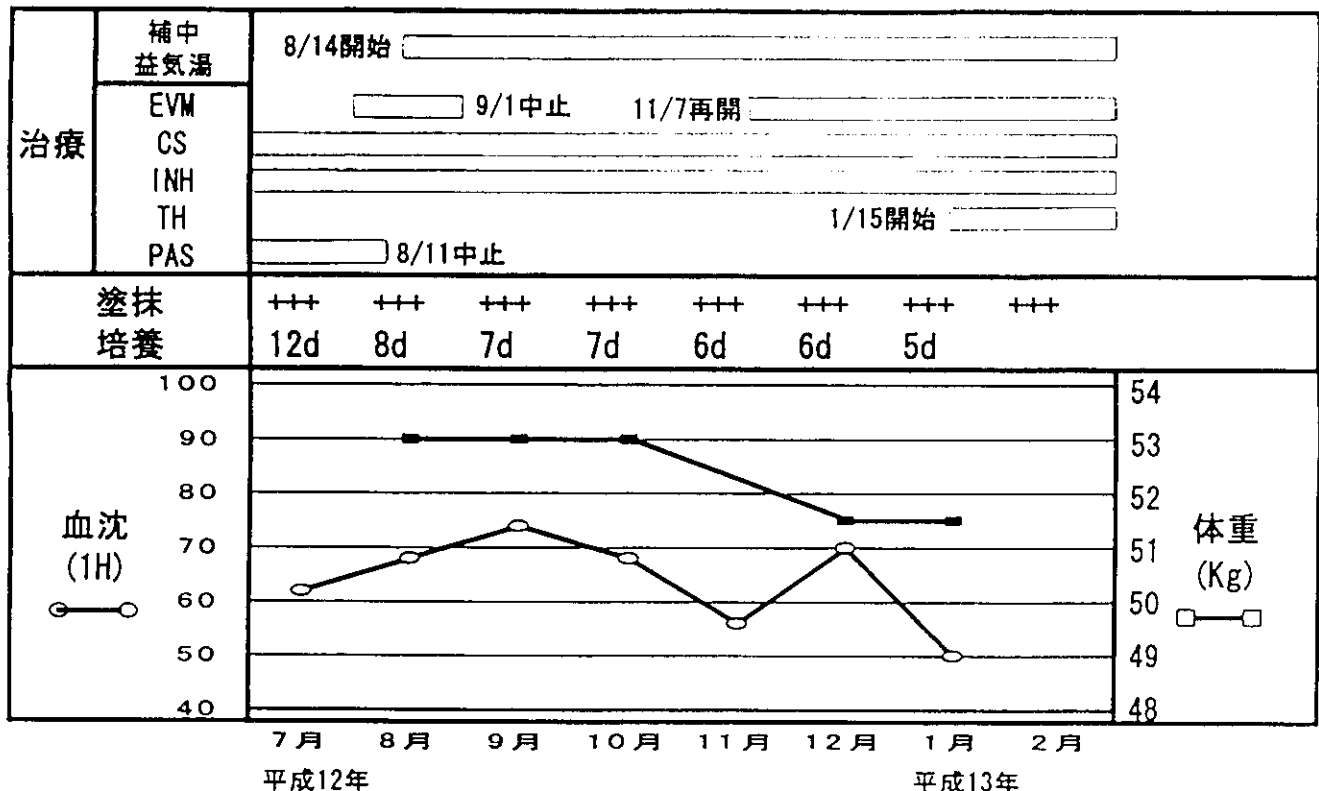
ロムルチド施行により、体重の増加、気分の改善、喀痰中結核菌の塗抹陰性化、胸部X線所見の改善が認められたが、培養上、菌の陰性化には至らなかった。

以後、外来にて観察、加療を続行していたが平成12年3月、病巣の増悪、両側肺に新病巣の出現などがあり、6月には呼吸困難を呈したため7月より入院、現在も入院中である。極めて遷延性の経過を辿るので従来のEVM、CS、INH等に加えて8月より補中益気湯を投与した。喀痰中、結核菌は持続的に塗抹、

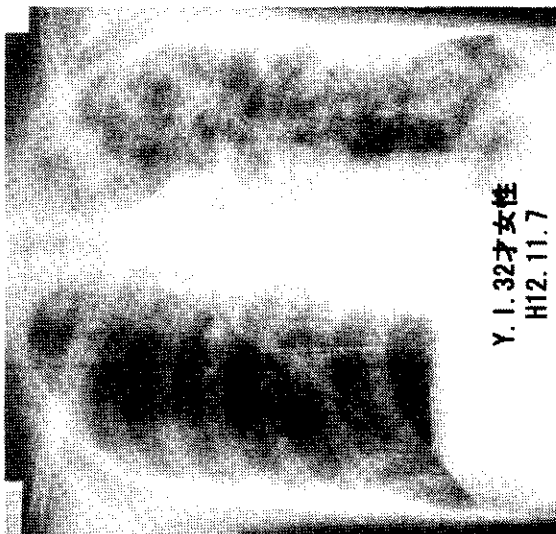
培養ともに陽性であり、特に、MGIT法による培養日数の延長が認められないのは検査上ではEVM、CSに感受性を示しているにも関わらず薬物の効果が殆ど期待出来ない事を意味していると考えられる。

補中益気湯開始以後も発熱が続き、時に高熱を呈して、倦怠感、食思等には著明な変化は無く、また、排菌も減少しなかったが、血沈値は動揺を示しながらも低下の傾向があり、また、胸部X線所見には収縮傾向が増加している事が認められた。現在、なお、投薬は続行中である。図(Y. I.)に以上の経過を示した。

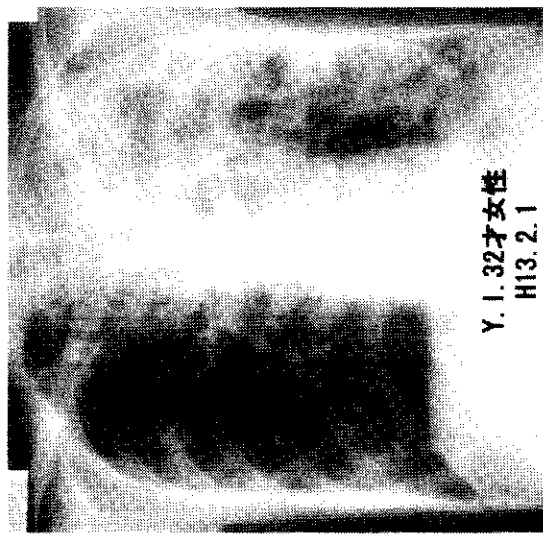
Y. I. (MDR-TB) 32才女性 補中益気湯長期投与中



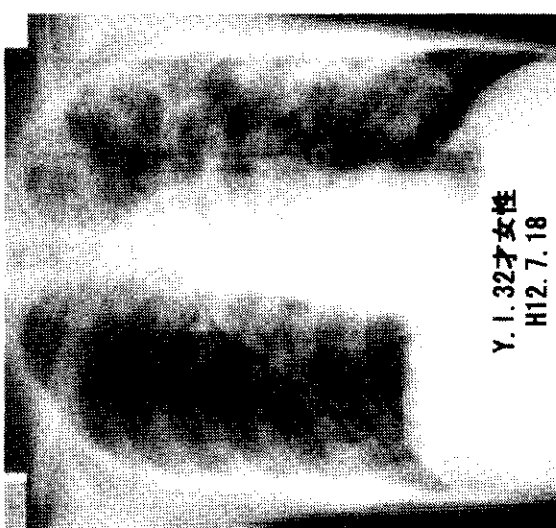
Osaka Hospital. J.N.T.N. Osaka Branch



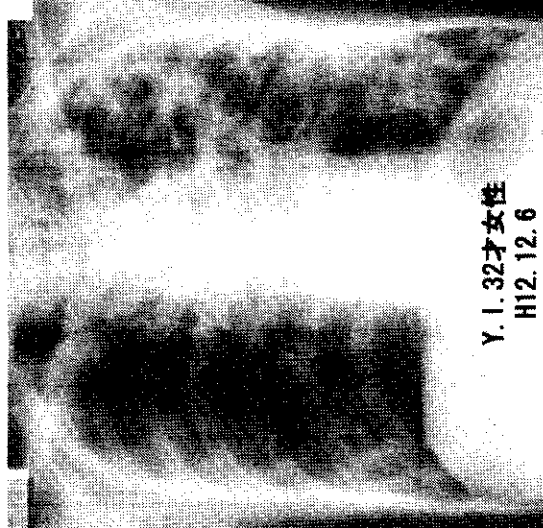
Y. I. 32才女性
H12. 11. 7



Y. I. 32才女性
H13. 2. 1



Y. I. 32才女性
H12. 7. 18



Y. I. 32才女性
H12. 12. 6

D. 考案および結論：

ロムルチドを3か月間投与されて、自覚症、胸部X線所見、喀痰中、抗酸菌の消長等に極めて有効であったにも関わらず、外来にて引き続き投与を継続途次において、新病巣の発現、排菌状態の悪化を来し、ロムルチド投与を中止せるところ速やかに病態は改善した症例があり、ロムルチドによる過剰反応が否定出来なかった。(N. N.)

しかし、反面、全身状態がなお良好であるが抗結核薬の殆どに耐性を有するMAC症例(M. S.)にロムルチドを併用して特別な副作用なく、胸部X線所見の改善、排菌陰性化が得られ、現在、なお安定した経過を辿っている症例を経験した。

長い病歴を持ち、胸部X線上、しばしば新病巣が出現するが全身状態の良好な難治性肺結核症例(Y. H.)に抗酸菌薬を追加する事なく補中益気湯の長期投与を行い胸部X線所見、血沈値の改善、良好なQOLの維持を得る事が出来た。

疾患の活動性が強く、病態末期的で全身状態不良な難治性肺結核(Y. I.)に補中益気湯を長期併用したが、排菌陽性が持続し、QOLの改善を得る事は出来なかった。しかし、胸部X線上、強い収縮機転が認められた。

以上の結果から、抗酸菌薬に加えた補充療法としてロムルチドの間欠投与、補中益気湯の長期投与は病態に何らかの影響を及ぼしていると考えられる。

ロムルチドの投与はその適応と限界について対象患者の理解と認識が必要なために対象症例は限定されざるを得ないが、加えて、今回の結果からは効果を見ながら投与を短期間に止め、経過を観察して反復投与の是非を検討する事も必要ではないかと考えた。

補中益気湯の抗酸菌症に対する薬理作用は解明されないが、投与による障害の無い限り、長期に投与する事が治癒力を高める可能性があると考えられる。

さらに、ロムルチド、補中益気湯による補充療法は病勢がなお、重症化に至らず全身状態が保たれているような症例に対して、より良好な結果を得られるようであり、抗酸菌症のように年余に渉り進行性の病態には将来、重症化が予測された時点で早期から補充療法の適応を考慮する事も肝要である。

補中益気湯の通常投与量は一日あたり7.5gであるが、特に副作用と言うほどのものも観察されなかったので倍量投与も検討中である。

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

分担研究報告書

アンサー20による多剤耐性結核に対する免疫療法に関する研究

分担研究者 和田雅子 結核予防会結核研究所 疫学部長

研究協力者 桑原克弘 国立療養所西新潟中央病院

千布 節 国立療養所東佐賀病院

河原 伸・多賀敦彦・堀場昌英 国立療養所南岡山病院

桜井稔康 西神戸医療センター

河田兼光 国立療養所南横浜病院

守 純一 結核予防会新山手病院

佐藤敦彦 国立療養所南京都病院

溝口國弘 結核予防会複十字病院薬剤科長（コントローラー）

研究要旨： もっとも有効と考えられる治療を行ったが、少なくとも6ヶ月間排菌停止しない多剤耐性結核症に対してアンサー20注を投与し、その効果を多施設二重盲験法により比較した。全国から7施設11例の多剤耐性結核患者が研究対象として登録された。その結果2例は慢性呼吸不全で死し、1例は化学療法の変更のために効果判定から除外された。アンサー20注投与群6例中有効と判定された例はなかった。これに対しプラセボ群では排菌量が減少した例はみられなかったが、自覚症状が改善した例が一例あった。平成10年度11年度の対象25例中アンサー20注を受けた13例中3例は有効、1例はやや有効、無効は6例、脱落除外は3例、プラセボを投与された12例で有効はなく、やや有効が3例、無効が6例、脱落除外が3例であった。今回の研究では明確に有効性をしめす結果は得られなかったが、数種類の有効薬剤が残っている、病巣が比較的新しい、年齢が高齢者出ない、呼吸不全を合併していないなど症例を選択し、6ヶ月よりも長期間使用すると効果が見られる症例があると思われた。

A. 研究目的

多剤耐性結核の治療法は二次抗結核薬とニューキノロン剤の併用療法や外科療法が行われているが、長期にわたる治療が必要なことと治療失敗や再発が高率にみられる。そのために種々の免疫賦活療法が試みられているが、まだ有効な成績が得られていない。過去に丸山ワクチンが有効であったと考えられる多剤耐性結核症を経験したことから、丸山ワクチ

ンと同じ成分を含むアンサー20注を多剤耐性結核患者に投与してその有効性を研究する。

B. 研究方法

c) 対象： 感受性試験の結果感受性ある抗結核薬、ニューキノロン剤の併用または外科療法施行後も少なくとも6ヶ月以上排菌停止しない多剤耐性肺結核患者を対象とした。他の重篤な合

併症や余命短い呼吸不全などを併発した症例は対象から除外した。多剤耐性結核は少なくともINH,RFPに耐性であるものとした。

d) 治験薬: アンサー20注はゼリア新薬から発売されている注射液であり、1ml中D-アラビノース換算糖含量として20 μ gを含む。プラセボは関東科研株式会社が製造し、大塚製薬工業が無毒試験を行った。

e) 治療薬の割付: 研究参加申し込みがあった例について対象の条件を満たしているか確認し、コントローラーが無作為に治験薬、プラセボを割り付けた。割り付け表は封筒に入れ、封印して管理された。治験薬は各施設に持参して直接薬剤管理者に渡し文書で確認した。

f) 治験薬の投与方法: アンサー20注またはプラセボを一回1ml、週2回皮下に6ヶ月間注射した。

g) 治療開始時および治療開始後の経過観察: 体重、体温、Performance Status 食欲などの全身症状を注射部位の変化、咳、痰、血痰、胸痛、呼吸困難などの自覚症状、理学所見、喀痰結核菌検査、末梢血液検査、血液生化学検査、胸部X線撮影を治療開始時と開始後は月1回行った。

C. 倫理問題

主治医が研究対象に合致した患者に対し、研究の意義、副作用、効果などについて十分説明し書面によるインフォームドコンセントを得て研究開始した。研究の可否について各施設の倫理委員会または治験委員会の許可を得た。

D. 研究結果

a. 研究対象例の背景:

対象例の背景は表1に示した。14例の参加申し込みがあったが、1例はアンサー20注を使用、1例は開始前に死亡、1例は自己退院したために開始できなくなり、最終的に11例が治験に参加した。男女比は8:3で、平均年齢は男性61.4歳(レンジ50歳~776歳)、女性68.0歳(レンジ63歳~72歳)。治験開始までの平均治療期間は11.7年(レンジ26年~35年)。平均既使用抗結核薬数は8.4剤(レンジ3剤~11剤)。ニューキノロン剤を使用した例は11例中9例であった。治験開始時の残存感受性抗結核薬数は2.5剤(レンジ1剤~4剤)であった。薬剤の詳細は表に示しているが感受性薬剤の種類別では、EVM10例、TH8例、KM5例、SM4例、EB1例であった。治験開始前の喀痰排菌数では、20コロニー以下2例、1+4例、2+2例、4+3例であった。胸部X線学会病型ではb I₂1例、b II₃4例、b II₂5例、b III₁1例であった。

合併症を有するものは11例中10例で、内訳は慢性呼吸不全5例、糖尿病3例、甲状腺機能亢進症1例、気管支喘息1例であった。

b. 治療効果(表2, 表3): 治療効果判定は主任研究者およびコントローラーの参加のもと、研究協力者6名により行われた。治療効果は全身状態、自覚症状、喀痰検査、末梢血液検査、血液生化学検査、胸部X線検査の各項目毎に、それぞれ改善、やや改善、不変、悪化と判定した。総合判定は喀痰培養検査の結果で行った。排菌停止した例、停止はしなかったが、減少傾向が持続している例は有効、排菌

状況に変化は見られなかったが、全身状態、自覚症状、検査所見などに改善が見られたをやや有効とし、それらの何れかにも改善がみられなかったものを無効とし判定した。

アンサー使用5例中、全身状態が改善した例はなく、不変4例、悪化1例であった。自覚症状も同様であった。排菌状況では改善した例が1例、不変4例、悪化なし、検査所見では改善例なし、不変が4例、悪化1例、胸部X線写真では改善1例、不変3例、悪化1例であった。これに対し、プラセボ投与5例では全身状態では改善例なし、不変3例、悪化2例、自覚症状では改善例なし、不変4例、悪化1例、排菌状況では改善1例、不変2例、悪化2例、検査所見では改善2例、不変2例、悪化1例、胸部X線では改善2例不変2例、悪化1例であった。

C: 総合判定: 表4に示した。

総合判定の基準は以下のように定義した。 1.有効:排菌停止または菌量の減少がみられたもの、 2.やや有効: 菌量に変化はみられなかったが、全身状態、自覚症状、末梢血液検査、血液生化学検査、胸部X線写真の何れかに改善がみられたもの、 3.無効: 上記の何れの指標に改善がみられなかったもの。全例の効果判定が終了してから、コントローラーによりkey openが行われた。結果はアンサー20注6例中3例が脱落、3例が無効であった。脱落した3例の内訳は呼吸不全により死亡1例、中断1例、治療変更1例であった。プラセボ群で1例が脱落、有効例はなく、やや有効1例、無効が3例であった。効果判定から除外された1例は呼吸不全によ

り死亡した。アンサー20注が使用された例と対象例の患者の背景を見ると今回対象となった例は前年度対象例に比較するとより高齢者が多かったことと慢性呼吸不全が11例中5例と多く、罹病期間の長い症例が多かった。

D: 平成10年度症例と11年度症例のまとめ

アンサー20を使用した13例中3例が有効、1例はやや有効、無効6例脱落除外3例であった。対照例は12例で有効例はなく、やや有効4例、無効6例、脱落除外3例であった。

E: 症例の予後 (表6)

研究対象となった症例について治療終了から1年後まで追跡調査をおこなった。平成10年度、11年度合計で25例が対象となった。アンサーが投与された13例中排菌停止した例が2例あった。一例は治験終了後抗結核薬を変更しその後菌陰性化が得られた。他の1例は治験開始前に治療変更が行われたために効果判定から除外されたが、SM、INH、CSの化学療法で菌陰性化していた。5例は治療終了後も持続排菌していた。死亡1例、中断2例、不明3例であった。プラセボ投与された11例では排菌停止した例はなく、持続排菌4例、死亡4例、中断1例、不明2例、その他1例は対象外の為に除外された。アンサー20注を使用した13例中1例(7.7%)が死亡していたのに対し、プラセボ投与例では11例中4例(36.4%)が死亡していた。

考案

結核菌に対する防御免疫はマクロファージ-T-cell、サイトカインネットワーク