

## 相互に拮抗する2種類の化学療法「結核」vs.「エイズ」における 抗結核薬剤・経肺投与剤の可能性

(財)結核予防会 結核研究所      土井 教生

世界的な統計から見てエイズと抗酸菌症（特に結核）の合併症はエイズ患者死亡の最大の要因となっている。近年、HIV 新規感染率がようやく減少傾向となったものの、結核をはじめ抗酸菌症との合併症や死亡率は増加し続けていることが判明している。ところが、エイズと抗酸菌症という2つの難治性感染症に対する「標準的な同時治療レジメン」はいまだ存在していない。その最大の要因は、結核の化学療法上もっとも中心的な役割を果たすリファンピシンが宿主の肝臓内で薬物代謝関連酵素系（チトクローム P450）を活性化するため、同時服用されるプロテアーゼ阻害剤やニューマクロライド系抗菌薬などの薬剤血中濃度を著しく低下させてしまうことによる。

近年の抗結核薬の DDS 製剤研究の概念は、徐放性の DDS 化製剤の開発により、抗結核薬を標的臓器（肺）へ効率的に送達し、肺内における長期持続的な治療効果の実現を志向している。つまり、薬剤を直接肺内に投与できれば肝臓での解毒・代謝作用を受けずに済むので、副作用を軽微に抑え、しかも経口投与に比して投薬用量が少なく済むという利点があるからである。現在、最適化処理（DDS 化）を施した抗結核薬を噴霧吸入による経路で直接肺内に投与しようとする方法論は、抗結核薬開発のひとつの流れとして定着しつつある：capreomycin (CPM)、rifampicin (RFP)、nitroimidazopyran (PA-824)、translocase-I inhibitor 等。

上記の観点から、私たちは抗酸菌治療薬の噴霧吸入製剤開発の基礎研究を行ってきた。結果、① 免疫不全の感染宿主に対する経肺投与ルートによる治療の有用性、② 免疫不全のBALB/c nude と健常BALB/cではRFPの体内動態が異なること、③ 健常BALB/cマウスに抗AIDS薬 nevirapine (NVP) と抗結核薬RFPを投与し、plasma中のNVP血中濃度をHPLC法で経時測定した、結果、RFPとNVPを同時に経口投与した場合はNVPの濃度はヒトの場合と同様に40%前後低下するが、RFPを経肺ルートで投与した場合はNVPの濃度低下は10%以内に留めることができることが判明した。これら一連の結果は、今後の抗結核薬の経肺投与（infhalation therapy）ルート開発の有用性を示唆している。