

新しい抗ハンセン病薬の現状と展望

儀同 政一

ハンセン病は、多剤併用療法 (Multi-drug therapy, MDT) の導入と普及によって、その有病率は急速に低下してきたが、新規患者発生は減少傾向を示さず、いまなお開発途上国、特に熱帯地域における重要な慢性感染症の一つである。しかし、RFPの登場以降RFPを凌駕する新しい抗ハンセン病薬が開発されなかった。その原因として、新薬の開発から認可まで約10年かかること、製薬会社の利益向上に結びつかないこと、臨床試験で単剤の使用が人道上の問題から困難であることなどが考えられる。しかし、1990年以降にニューキノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ステロイド系、リファマシンの抗菌薬から強い抗らい菌活性を示す抗菌薬が臨床に導入され、多剤耐性菌対策、治療期間の短縮などに道を開いた。ハンセン病の制圧には、治療期間の短縮、薬剤耐性化防止、多剤耐性菌の治療、治療完了率の向上などのため既存の抗ハンセン病薬と作用機序の相違した強力な抗らい菌活性を有する新規抗ハンセン病薬の開発は、極めて重要である。

1. 現在、多剤併用療法 (MDT) に用いられている抗菌薬

1943年にFagetら⁽¹⁾によって開発されたプロミンは、ハンセン病の治療に新しい道を開いたが、約30%プロミン中の有効成分であるDDSの含有量は約10%であるため血中濃度は低く、DDS耐性の原因と考えられた。その後、1947年にCochran⁽²⁾らによってDDSがハンセン病患者に用いられ優

れた効果を上げた。DDS (dapsone, ダブソン) は、経口投与薬で血中半減期が約30時間と長く、らい菌に対し静菌作用を示し、抗炎症作用を有するという特徴を持つ。クロファジミン (clofazimine, B663) は、1962年にBrowneら⁽³⁾によってハンセン病の治療に用いられ優れた効果を上げた。1965年にBrowneによってらい性結節性紅班 (ENL) に用いられ優れた効果を上げた。クロファジミンは、血中半減期が10.6日と大変長く、らい菌に対し静菌作用を示し、優れた抗炎症作用を有するという特徴を持つ。リファンピシン (rifampicin, RFP) は、1970年にReesら⁽⁴⁾によってハンセン病患者に用いられ著明な効果を上げた。RFPは、血中半減期が約2.26時間で、らい菌に対し殺菌作用を示し、腸管循環と後抗生物質効果で長く抗らい菌作用を保持するという特徴を持つ。

2. 多剤併用療法の意義

1981年にWHOにより多剤併用療法 (MDT) が提唱され患者数減少に大きな成果を上げた。MDTは、病型により2種類または3種類の薬剤の併用による抗菌力の増強、副作用の軽減、薬剤耐性化の防止または遅延、後抗生物質効果の増強、再発率の減少などの利点がある。

-
- (1) Faget, G.H., Pogge, R.C., Johansen, F.A., Dinan, J.F., Prejean, B.M. and Eccles, C.G.: The promin treatment of leprosy. *Publi. Health. Rep.*, 58:1729-1741, 1943.
 - (2) Cochrane, R.G., Ramanujam, K., Paul, H. and Ressel, D.: Two-and a-half year's experimental work on the group of drugs. *Lepr. Rev.*, 20:4-64, 1949.
 - (3) Browne, S.G. and Hogerzeil, L.M.: 'B663' in the treatment of leprosy. Supplementary report of the pilot trial, *Lepr. Lev.* 33:182-184, 1962.
 - (4) Rees, R.J.M., Pearson, J.M.H. and Waters, M.F.R.: Experimental and clinical studies on rifampicin in treatment of leprosy. *Brit. Med. J.* 1:89-92, 1970.

3. RFP以降新しい抗ハンセン病薬が開発されなかった理由

多菌型は、治療に1年を要することから治療期間の短縮や多剤耐性菌への対応などの課題に対処するため、新しい抗ハンセン病薬の開発が求められたが、RFP開発以後しばらく新たな抗ハンセン病薬が開発されなかった。その原因として、日本では新薬開発から承認まで10年から15年かかること、治験を含め開発費が500億から1000億円の経費がかかること、またハンセン病患者数が少なく開発経費が回収できないこと、治験で単剤の治療は、人道上問題があることなどの理由が考えられる。

4. 抗ハンセン病薬の特徴

ハンセン病はらい菌によって皮膚と末梢神経などが侵される慢性感染症であることから、抗ハンセン病薬は試験管内抗菌力がいくら強くても、患者に投与された後の体内動態が劣るならば、臨床効果は期待できない。抗ハンセン病薬は投与後速やかに感染組織に移行し、らい菌に対し殺菌的または静菌的に作用するだけの濃度に達し、かつその濃度が一定期間持続することが大切である。Gidohら⁽⁵⁾によってDDS、B663、RFPの薬理学特徴を検討した結果、強い抗らい菌活性を示す抗菌薬は、脂溶性薬剤で血中半減期が長い、代謝安定性が高い、その代謝物も抗らい菌活性を保持する、後抗生物質効果を持つ、腸肝循環をする、組織移行性が高い、抗炎症作用を持つなどの特長があること明らかにされた。これらの特徴を満たす抗菌薬の中から新しいハンセン病治療薬の検討が進められた結果、ニューキノロン系や新規リファマイシン系抗菌薬が強い抗らい菌活性を示すことが確認された。

5. 新規抗ハンセン病薬開発の意義

新規抗ハンセン病薬の開発は、治療期間の短縮、多剤耐性らい菌の治療、薬剤耐性化防止または遅延、治療完了率の向上などのため極めて重要である。

6. 薬剤耐性化の原因

低用量長期投与、単剤長期投与、無意味な処方、不規則服用、治療中断などが薬剤耐性化の原因と考えられる。ハンセン病治療指針に基づいた化学療法を行うことが望まれる。

7. ニューキノロン系抗菌薬

1992年にGelberら⁽⁶⁾によってオフロキサシン (ofloxacin, OFLX) に優れた効果が認められ、その作用形式は殺菌的である。OFLXは*in vitro*及び*in vivo*の実験系でも抗らい菌活性が弱いため「ハンセン病については、原則として他の抗ハンセン病剤と併用する」という承認条件で保険適用薬となった。その後、1992年にGidohら⁽⁷⁾によってスパルフロキサシン (sparfloxacin, SPFX) に強い抗らい菌活性を保持することが報告された。SPFXは、血中半減期が約12時間と長く組織移行性の優れ、後抗生物質効果が長いという特徴を持つ。レボフロキサシン (levofloxacin, LVFX) は、ラセミ体であるOFLXの一方の光学活性体 (抗らい菌活性の主体) である。LVFXは、血中半減期が約5時間で組織移行性に優れ、OFLXの約2倍の抗らい菌活性を示す。モキシフロキサシン (moxifloxacin, MFLX) は、血中半減期が約14時間と長く、後抗生物質効果が長く、組織移行性に優れ、強い抗らい菌活性を持ち⁽⁸⁾、耐性発現化率が低く、副作用が少ないなどの特徴を持つ抗菌薬である。ガレノキサシン (garenoxacin, GRNX) は、抗らい菌活性を保持⁽⁸⁾しつつ、ニュ

(5) Gidoh,M.,Tsutsumi,S.,Funazu,T.,Koide,S. and Narita,M.: On characteristic antiinflammatory effects of several antileprosy drugs. Jap. J. Lepr. 48:7-18,1979.

(6) Gelber,R.H.,Iranmanesh,A.,Murray,L.,Siu,P. and Tsang,M.: Activities of various quinolone antibiotics against *Mycobacterium leprae* in infected mice. Antimicrob. Agents Chemother. 36:2544-2547,1992.

(7) Gidoh,M. and Tsutsumi,S.: Activity of sparfloxacin against *Mycobacterium leprae* inoculated into footpads of nude mice. Lepr. Rev. 63:108-116,1992.

(8) 儀同政一：Moxifloxacinとgarenoxacinの抗らい菌活性、日本ハンセン病学会雑誌、76:11-17,2007.

ーキノロンの中で最も副作用が少ないことから小児や高齢者への使用が期待される。現在開発中のDC-159aは、SPFXやMFLXと同等の抗らい菌活性を持つとともにキノロン耐性菌にも優れた抗らい菌活性を示すことから、今後の治験が期待されてる。

8. ニューキノロンの化学構造と抗らい菌活性の相関

キノロン骨格の1位がcyclopropyl基、3位がCOOH基、6位がF基、7位がpiperazineまたはpyrrolidine基、8位がF、ClまたはOCH₃基を有するニューキノロンが強い抗らい菌活性を示す。併せて6位のF（疎水性）と7位のpiperazine（親水性）及び7位のpiperazine（塩基性）と3位のCOOH（酸性）の両性イオン型構造は、組織移行性や代謝安定性を高めることで強い抗らい菌活性を示すことがGidoh⁽⁹⁾によって明らかにされたことから、今後開発されるニューキノロンが優れた抗らい菌活性を保持するかどうか判断する指針となると考える。

9. マクロライド系抗菌薬

クラリスロマイシン（clarithromycin, CAM）⁽¹⁰⁾は、1992年にGelber⁽¹¹⁾によって優れた臨床効果が認められた。血中半減期は4.4時間で、組織移行性が高く、炎症制御作用や免疫調節作用があり、その作用形式は静菌的である。ロキシスロマイシン（roxithromycin, RXM）は、血中半減期

が約6.23時間で、組織移行性と持続性を高く、マクロライド系の中で最も抗炎症作用が強く、ステロイド減量作用があるが、抗らい菌活性はCAMより弱い。

10. テトラサイクリン系抗菌薬

ミノサイクリン（minocycline, MINO）⁽¹²⁾は、Chanら⁽¹³⁾によって優れた臨床効果が認められた。血中半減期は9.5時間で、組織移行性や代謝安定性が高く、その作用形式は静菌的であるが、抗らい菌には殺菌的に働くとの報告がある。強い抗炎症作用を有し、らい性結節性紅斑（ENL）⁽¹⁴⁾を抑制するなどの特徴を持つことから、クロファジミンに変わる薬剤として期待される。

11. リファマシン系抗菌薬

リファブチン（rifabutin, RFT）は、血中半減期が約45時間と長く、脂肪親和性が高く全身に分布し細胞内に多く取り込まれる。抗らい菌活性はRFPより約2～4倍強く⁽¹⁵⁾、RFP耐性菌への導入が期待されている。その作用形式は殺菌的である。リファラジル（rifalazil, KRM-1648）は、血中半減期が約61時間と長く、組織移行性に優れ、マクロファージ内抗酸菌に対する抗菌力が強く抗らい菌活性はRFPより約8倍強いことがGidohら⁽¹⁶⁾によって報告された。結核で週1回の間欠併用療法が期待されていたが、白血球減少症などの副作用のため、現在治験が中断されている。

(9) 儀同政一：ニューキノロン系抗菌薬の構造式と抗らい菌活性の相関、日本ハンセン病学会雑誌、78:17-23,2008.

(10) Franzblau, S.G. and Hastings, R.C.: *In vitro* and *in vivo* activities of macrolides against *Mycobacterium leprae*. Antimicro. Agents. Chemother. 32:1758-1762, 1988.

(11) Gelber, R.H., Fukuda, K., Byrd, S., Murray, L.P., Siu, P., Tsang, M. and Rea, T.H.: A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. Brit. Med. J. 304:91-92, 1992.

(12) Gelber, R.H.: Activity of minocycline in *Mycobacterium leprae* infected mice. J. Infect. Dis. 156:236-239, 1987.

(13) Chan, G.P., Garcia-Ignacio, B.Y., Chavez, V.E., Livel, J.B., Jimenez, C.L., Parrilla, M.L.R. and Franzblau, S.G.: Clinical trial of clarithromycin for lepromatous leprosy. Antimicrob. Agents Chemother. 38:515-517, 1994.

(14) Gelber, R.H., Fukuda, K., Byrd, S., Murray, L.P., Siu, P., Tsang, M. and Rea, T.H.: A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. Brit. Med. J. 304:91-92, 1992.

(15) Yoder, L.J., Jacobson, R.R. and Hastings, R.C.: The activity of rifabutin against *Mycobacterium leprae*. Lepr. Rev. 62:280-287, 1991.

(16) Gidoh, M., Tsutsumi, S., Yamane, T., Yamashita, K., Hosoe, K. and Hidaka, T.: Bactericidal action at low doses of a new rifamycin derivative, 3'-Hydroxy-5'- (4-iso-butyl-1-piperazinyl) benzoxazinorifamycin (KRM-1648) on *Mycobacterium leprae* inoculated into footpads on nude mice. Lepr. Rev. 63:319-328, 1992.

12. ステロイド系抗菌薬

フシジン酸 (fusidic acid, FA) はステロイド系抗生物質で、血中半減期は約16時間で組織移行性に優れ抗炎症作用を有する。Franzblauら⁽¹⁷⁾は、LL型患者に500mg毎日4週間、更に500mg毎日8週間、または750mg毎日4週間の経口投与で、投与期間依存性に弱い殺菌的抗菌活性がみられたと報告した。現在FAは、国内未販売である。

13. まとめ

近年、ニューキノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、ステロイド系、リファマシン

系に強い抗らい菌活性をもつ新規抗菌薬が開発され、ハンセン病治療の選択肢が広がった。しかし、多剤併用療法の普及に伴い世界の登録患者は減少しているが、今なお新規発生患者は年間約二十数万人といわれ、ハンセン病を制圧するためには、治療期間の短縮、多剤耐性らい菌の治療、薬剤耐性化防止または遅延、治療完了率の向上のため、既存の抗ハンセン病薬と作用機序の相違した強い抗らい菌活性を有する新規抗菌薬と新規抗菌薬を含む多剤併用療法の開発が極めて重要である。

(17) Franzblau, S.G., Chan, G.P., Garcia-Ignacio, B.G., Chavez, V.E., Livelo, J.B., Jimenez, C.L., Parrilla, M.L.R., Calvo, R.F., Williams, D.L. and Gillis, T.P.: Clinical trial of fusidic acid for lepromatous leprosy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38:1651- 1654, 1994.