

多剤耐性結核の治療の国際潮流



結核予防会結核研究所

企画主幹 吉山 崇

前史

1970年代にリファンピシン (RFP) が登場するまでの結核の標準治療はイソニコチン酸ヒドラジド (INH) とストレプトマイシン (SM) とアルミノニッパスカルシウム (PAS) によるものであり、1970年頃これらの治療で治療失敗し難治化した者に対してRFPやエタンブロール (EB) が投与された。その治療に失敗してRFP耐性となった者が出現し、1990年代にRFPとINH耐性の者が標準的な治療が無効な難治の結核症である多剤耐性結核として定義された。1990年代までは薬剤感受性検査が行われていた国は日本を含む先進国のみであり、INHとRFPが耐性の場合、感受性で有効な薬剤を薬の順番に従い上位から3剤以上できれば4～5剤の薬剤を使用する、という原則で日本の治療は行われてきた。他の先進国もほぼ同様の治療方針があり、これらの国では、多剤耐性結核であっても治癒するものもあれば、耐性薬剤数が多く治癒しないものもあった。また、治療開始前あるいは治療開始後の多剤耐性結核患者からの耐性結核の感染に伴う発病を防ぐことは完全にはできなかったが、治療中に新たに多剤耐性結核を作る－耐性獲得－の危険は1980年代以降さほど高くなく、外国からの入国者を除いて多剤耐性結核の患者数は日本のように初回治療では1～2%以下という国がほとんどであった。多剤耐性結核が多い国地域とは、薬剤感受性検査が全症例に対しては行われなかったため感受性検査上不適切な治療をせざるを得なかった国、旧ソ連のように体制変革の際に薬の供給が不安定になり耐性化症例増加を招いた国など、個々の結核症例が多剤耐性結核であるかどうかを知って適切な治療を行うことができなかった国地域である。そして、1990年代から国際薬剤耐性サーベイランスが行われ、多剤耐性結核が個々の国で問題であることが明らかになると、それに対する対応が2000年以降行われるようになってきた。

治療の前にまず診断

本稿のタイトルは、「多剤耐性結核の治療の国際潮流」であるが、多剤耐性結核に対して治療を適切に行うためには多剤耐性であることを知ることが必要であり、その治療は、その他の有効な抗結核薬をできるだけ多数活用するか、二次薬に対する薬剤感受性検査を行いそれに従った治療を行うかであった。日本などでは既述のように二次薬に対しても感受性検査を行いそれに従った治療が行われてきたが、2000年代以降多剤耐性結核の治療が開始された多くの国では、治療についてはほとんどの二次結核薬を用いるという標準化方式を採用した。二次薬に対する信頼できる薬剤感受性検査を行うための検査室の整備、質の管理などが困難であり、薬を多数用いる方が効果的と考えたためである。その場合でも、多剤耐性であることを知ることは必要であり、INHとRFPの感受性検査は必要である。長年先進国で行われてきた培養検査を用いる薬剤感受性検査は途上国では国の中枢的な結核治療機関では行われてきたが、その対象は1990年代までは研究目的であった。2000年以降の多剤耐性結核対策のプログラムでは、治療失敗例など耐性の危険の高いものから感受性検査を行う、という方式を採用した。核酸増幅法を用いたリファンピシン耐性遺伝子の検出を行う Xpert-TB Rif が2010年WHOの推奨され多くの国で導入され、RFPの感受性については簡便に知ることができるようになり、ほとんどの国では再治療患者についてはRFP感受性検査を行うようになった。耐性と分かったら、RFP耐性はほぼ多剤耐性であろうという想定のもと、多剤耐性治療が行われた。また、南アフリカでは結核診断から、塗抹検査ではなく Xpert-TB Rifを行うようになり、初回治療患者でもRFP感受性検査が行われるようになった。

治療の潮流－標準化治療

では、多剤耐性結核の標準化治療とはどのような治療であったのだろうか？レボフロキサシン (LVFX)、カナマイシン (KM)、ピラジナミド (PZA)、エチオナミドもしくはプロチオナミド (TH)、サイクロセリン (CS)、エタンブトール (EB) の6剤を用いることを標準とする治療である。治療期間は18カ月が標準。日本の医師ならなぜPASがはいっていないのか？と疑問に思うかもしれないが、有害事象の多さ、効果の低さ、耐性の多さから、他の薬との併用とならなかったであろう。なお、KM耐性の場合の注射薬はエンビオマイシンが用いられるのはほぼ日本のみで、1994年まで日本でも使用されたカプレオマイシンが国際的には用いられている。また、プロチオナミドも1990年代まで日本でも使用されたエチオナミドの同効薬で副作用がやや少ない。

治療の潮流－9カ月治療

2010年発表された論文で、ガチフロキサシン、KM、TH、PZA、CS、クロファジミン(CFZ)、INHの3倍量を用いた9カ月治療で多剤耐性結核も80%以上の治癒率を上げるという発表があり、その後、ガチフロキサシンが入手できないため、モキシフロキサシンに変更しても同様の治療成績の報告が相次いでいる。モキシフロキサシン感受性株であるかどうか、が治療成功の鍵となる。治療期間が短いため、薬代が安くまた治療中断も少ないことが高く評価され上記の標準治療に取って代わりつつある。

治療の潮流－2016年WHOガイドライン

2016年WHOは多剤耐性結核の治療のガイドラインを発表した。優先的に使用する薬として、日本の順位付けとやや異なる。キノロン－筋肉注射薬の次に位置する薬として、TH、リネゾリド (LZD)、CS、CFZが挙げられている。ここまでが核となる結核薬で、その

他の使用してもよい薬としては、一次薬であるPZA、EB、INHの高容量、その次に新薬であるベダキリン (BDQ)とデラマニド(DLM)、そして最後に、PASはチエナム、メロペン、オーグメンチン等とともに中心的な役割は果たさない薬として挙げられている。

治療の潮流－リネゾリド、ベダキリン、デラマニドを用いた治療

日本を含む先進国では感受性検査を行い、感受性検査結果から、従来の抗結核薬を選んだ場合に治療失敗する可能性が高いと思われる場合には、LZD、DLM、BDQ（日本ではBDQは2018年に使用可能となる予定）を組み合わせて治療失敗を防ぐ。一方、二次薬への薬剤感受性検査が行われていない国地域の場合はどうするのが妥当であろうか？その場合、従来の18カ月あるいは9カ月標準化多剤耐性結核治療での治療失敗例に対しては、それまで使用されていない薬を用いることが考えられる。しかし、新薬1剤の治療では治療に失敗しその新薬を耐性化させてしまうので、BDQ、DLM、LZDの組み合わせが考えられる。しかしながら、BDQとDLM併用の安全性については、まだ確立していない。様々な報告は、BDQとDLMの併用が問題なく行われている例が少なくないとしているが、今後の課題である。また、1970年代のRFP、1990年代以降のニューキノロン剤の不適切な使用がそれぞれの耐性の増加を招いた。現在課題となっているのが、治療失敗例におけるLZDである。BDQ、DLMが登場する直前の2010年頃から日本および他の国でLZDは使用されはじめ、BDQ、DLMが新薬として厳格な薬使用管理下に使われているのに対して、LZDはニューキノロン剤と同じで一般抗生剤として入手可能であり、管理が困難である。LZD耐性となると、BDQ、DLMを使用しても治療失敗の危険が高くなる。LZDも含めた薬の使用については臨床医任せではなく専門家がこれらの薬の必要性を判断し対応する体制が必要となる。☹