

### Ⅲ. 結核の治療

結核の治療は、化学療法を中心とする内科的療法の基本であり、内科的療法で治療の目的を達成することが不可能な場合に外科療法を考慮する。

#### 1. 化学療法

##### 1) 化学療法の一般方針

結核の化学療法は完全な抗菌治療であり、公式化されている。その治療目的は結核病巣を病理学的に治癒に導くことではなく、病巣内の結核菌をせん滅することにある。自然界の結核菌の中にはきわめて少数の耐性菌が含まれている。これに単独の化学療法を行えば、感受性菌は急速に殺菌されまたは増殖を停止するが、耐性菌が増殖して置き換わってしまう。1947年のBritish Medical Research Council (BMRC) による最初の臨床対照実験では、4カ月のストレプトマイシン (SM) 治療で85%に耐性菌が発生した。したがって、単剤での治療は絶対にしてはならない。また抗結核薬を追加するときも、1剤ずつ追加してはならない。

治療の原則は、感受性のある異なった系統の抗結核薬を3~4剤併用することである。このため、結核菌が検出された場合、必ず感受性検査を行い、有効な抗結核薬の選定に努める。ただし、潜在性結核感染症の治療はこのかぎりでない。この場合は発病前で、菌量がきわめて少ない状態と考えられるので、単剤治療で十分な効果が期待されると考えられている。

化学療法の実施に当たっては、副作用の発現を十分考慮し不可逆的な障害を生ずることのないよう配慮する。結核以外の疾患の治療目的で他の薬剤を使用している患者については特に注意を要する。

★DOTS (directly observed treatment, short-course, 対面服薬指導)

化学療法失敗の最大の原因は、治療中断と不完全な治療である。受療中の患者に対しては、規則的な服薬の励行について十分指導する。不完全な化学療法は多剤耐性結核菌を増加させる原因となるので、一人一人の患者を完全に治癒することが重要である。このためWHOは確実な服薬と治療の継続を保証するDOTSを推奨している。わが国では対面服薬指導と訳されているが、わが国の実情に合わせた日本版DOTSが行われている。詳細は結核診療ガイドラインに譲る。

##### 2) 抗結核薬の種類および使用法

現在、わが国で使用することができる抗結核薬の種類、略号、標準投与量、投与方法および耐性基準は表6のとおりである。結核化学療法の中核となる薬剤はイソニアジド (INH) とRFPであり、表6には原則として使用すべき優先順位に従って抗結核薬が配列されている。実際の治療法については結核診療ガイドラインや結核病学会の治療委員会報告などを参照されたい。

##### 3) 肺結核症の化学療法の進め方

###### a) 初回治療

① 標準的な化学療法 (感受性菌感染に対する標準的

表6 抗結核薬のグループ化と使用の原則\*

特 性		薬剤名	略号
First-line drugs (a)	最も強力な抗酸作用を示し、菌の撲滅に必須な薬剤。いずれも殺菌的に作用する	リファンピシン	RFP (R)
		イソニアジド	INH (H)
		ピラジナミド	PZA (Z)
First-line drugs (b)	First-line drugs (a) との併用で効果が期待される薬剤。SMは殺菌的、EBは主に静菌的に作用する	ストレプトマイシン	SM (S)
		エタンブトール	EB (E)
Second-line drugs	First-line drugs に比し抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤	カナマイシン	KM
		エチオナミド	TH
		エンビオマイシン	EVM
		パラアミノサリチル酸	PAS
		サイクロセリン	CS
	レボフロキサシン	LVFX	

\*PZAは最初の2カ月使用することによって最大の効果が期待できる薬剤である。期間を延長して使用しても効果を増大させることはできないので、肝毒性のあるPZAの併用は、漫然と長期にわたって行うべきではない。リファブチン (RBT) については結核診療ガイドラインを参照されたい。CS, PASは分2で内服、THは分3で開始し副作用がなければ分1に変更、他の薬剤は原則的に分1で内服する。

な初回化学療法, 図2)

(A)法: RFP + INH + PZA にエタンブトール (EB) (またはSM) の4剤併用で2カ月間治療後, RFP + INH で4カ月間治療する。

(B)法: RFP + INH にEB (またはSM) の3剤併用で2カ月間治療後, RFP + INH で7カ月間治療する。

**\* 初期強化期の薬剤選択**

first-line drugs (a) 3剤と first-line drugs (b) のいずれか1剤を加えた初期2カ月間4剤併用療法が「菌の撲滅」という治療目標を達成しうる最強の治療法であり, かつ6カ月(180日)間で治療を完了しうる最短 (short course) の治療法として, 既に世界中に広く普及している。

以上の観点より, 初回治療の標準療法として, その病型や排菌のいかんにかかわらず, 上記の(A)法を用いて治療することとし, 副作用等のためPZAが投与不可の場合に限り(B)法を用いる。

なお, 肝硬変, C型慢性肝炎等の肝障害合併患者, 80歳以上の高齢者では重篤な薬剤性肝障害が起こる可能性が高くなるので, 当初から(B)法を選択することを検討する。また, 妊娠中の女性に治療を行う場合, SMによる胎児への第八脳神経障害が危惧され, また, PZAの胎児に対する安全性はいまだ不明であるので, 妊娠中の女性には両薬剤は用いない。妊娠中の女性に対する治療法としては, (B)法で第3の薬剤としてEBを用いることを原則とする。

**\* 維持期におけるEB (またはSM) の使用**

(A)法, (B)法いずれにおいても, 菌がRFPおよびINHに感受性であることが確認された場合には, EB

またはSMを3カ月目以降の維持期に使用する意義は少なく, またこれらの薬剤は長期に使用することにより副作用の危険性も高まるので, 原則として3カ月目以降は中止する。なお, INH耐性とは小川法を用いた0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ における耐性である。なおMGIT法による検査を採用している場合には0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ が耐性濃度となる。菌陰性であって薬剤感受性が確認できない場合には, 感染源が明らかであれば感染源の菌に薬剤耐性が認められないこと, または感染源不明であれば疫学的状況から薬剤耐性である可能性が低いと考えられ, かつ臨床的に改善が明らかであると判断された時点でEB (またはSM) は中止する。

**\* 標準治療が行えない場合の治療法**

副作用などのために標準治療が行えない場合についての治療は, 結核診療ガイドラインを参照されたい。

**② 間欠療法**

間欠療法は少ない服薬確認回数で, 確実な治療継続の確保が可能な治療法である。日本版DOTSにおいて, 特に外来で直接服薬確認が必要であると判断される場合には積極的に取り入れるべき治療法である。詳細は結核診療ガイドライン, 治療委員会報告に譲る。

**③ 耐性菌感染例への対応と多剤耐性結核**

INH, RFP, SM, EBの4剤のうち, いずれかに耐性の結核菌が証明された場合は, その抗結核薬を原則として表6に掲げる順位に従って他の有効な感受性薬剤に変更する。ただし, SM, カナマイシン (KM), カプレオマイシン (CPM) およびエンビオマイシン (EVM) の間の併用は禁忌である。この場合, PZAの副作用には特に注意する。

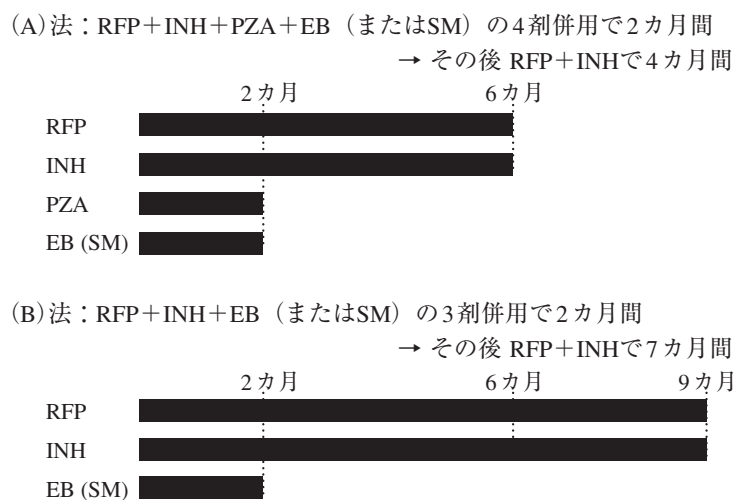


図2 結核の初回標準治療

RFPとINHの2剤に耐性を示す結核菌を多剤耐性菌（MDR-TB：multi-drug resistant tuberculosis）という。さらに、多剤耐性に加えてフルオロキノロンのいずれかと注射二次薬〔CPM、アミカシン（AMK）、KM〕の少なくとも1つに耐性をもつ結核菌を超多剤耐性結核（XDR-TB：extensively drug resistant tuberculosis）とWHOは定義している。治療不能の慢性排菌状態へ進展させないため、多剤耐性結核の治療は専門家に相談するべきである。

注）CPMは、現在日本では発売されていない。

#### ④ 化学療法の効果判定

現在の強力な化学療法では有効な治療であれば胸部X線上の陰影は改善するが、その速度は通常菌陰性化の速度より遅れるので、化学療法の効果判定には結核菌培養成績の推移、特に治療開始2カ月目の培養陰性化率を重視する。RFPを含む初回治療では、主として治療開始から3カ月頃までの間にX線陰影の拡大、胸水の貯留、縦隔リンパ節の腫脹などを認めることがある（初期悪化）が、分離された結核菌が感受性菌で患者が規則的に薬剤を服用している場合には、化学療法を変更する必要はない。

#### ⑤ 治療期間

初回治療では容易に排菌が陰性化した場合、治療開始から6～9カ月治療を継続すれば（PZAを加えた標準治療では6カ月）、治療を終了してよい。耐性菌感染または副作用からINHまたはRFPを使用できないときの治療期間の決定には菌陰性化期間を考慮して決める。

症状が著しく重い場合、治療開始から4カ月を経ても結核菌培養検査の成績が好転しない場合、糖尿病・塵肺など結核の経過に悪影響を及ぼす疾患を合併する場合、または副腎皮質ステロイド薬もしくは免疫抑制薬を長期にわたり使用している場合などでは、患者の病状および経過を考慮して適宜治療期間を延長する。

#### b) 再治療

再治療に対する標準化学療法は確立していないが、再治療開始時の耐性の有無と程度が治療成績を決定するので、原則として表6に掲げる序列に従い、未使用または使用期間の短い抗結核薬を4～5剤選んで併用療法を開始し、感受性試験の結果が判明した時点で必要に応じ薬剤を変更する。原則的には以下のように行う。

再治療開始時には未使用薬（PZAが使用されてい

なかった場合にはPZAが第一に選択される）を複数追加してできれば5剤で治療を開始し、薬剤感受性試験の結果が判明してから耐性薬剤を感受性薬剤へ変更する。未使用薬を1剤ずつ加えることは、獲得耐性菌を作ることになるので、絶対に避けなければならない。

INHまたはRFPのいずれかが感受性で他の有効薬が2～3剤残されている場合には、化学療法のみで排菌停止する可能性が高いが、INHとRFPの両剤耐性の場合（MDR-TB）には他の薬剤にも耐性をもっていることが多く、喀痰塗抹陽性で胸部X線上硬化壁空洞があるような例では化学療法のみで菌陰性化を得ることは困難である。これらの症例には未使用薬をすべて使用し（アミノグリコシド系薬剤の重複は禁忌）、感受性のあるニューキノロン薬も併用して、外科手術の適応を考慮しながら化学療法を進めなければならない。

菌陰性化しないため薬剤を変更する場合は、全部の薬剤を同時に新しい薬剤の組み合わせに変更することが望ましい。

なお、再治療においては、たとえ化学療法が有効であってもX線所見の改善は期待できないことが多いので、治療効果の判定には初回治療以上に排菌の推移を重視する。また再発防止の観点から初回治療の場合に比べ相当長期の治療を必要とする（菌陰性化後2～3年）。

#### c) 薬剤の副作用

抗結核薬の使用にあたっては、副作用の発現に十分に注意する。特に重篤な肝機能障害、腎機能障害などを合併している患者には慎重に対処しなければならない。

#### ① 主な抗結核薬の副作用

主な抗結核薬の副作用は以下のとおりである。

- INH：肝障害、末梢神経障害、アレルギー反応（発熱、発疹）がある。末梢神経障害の治療にはビタミンB<sub>6</sub>が有効である。糖尿病、アルコール依存症、低栄養状態、妊娠、HIV感染者では、予防的にビタミンB<sub>6</sub>を併用する。

- RFP：肝障害、食欲不振・悪心などの胃腸障害、アレルギー反応（発熱・筋肉痛・関節痛などのインフルエンザ様症状、まれに血小板減少、ショック症状）などがみられる。胃腸障害のある場合は朝食後に服用させる。肝障害の発現頻度はINHとの併用で約10%であり、多くは3カ月以内にAST、ALTの上昇がみられるが、薬剤の中止により1～2カ月で正常に復すること

が多い。AST, ALTが100単位以下の場合は1~2週ごとに肝機能を検査しつつ治療を継続してよい。150単位以上のときはRFPまたはINHをいったん中止し、正常に復したら再投与を試み、AST, ALT値が再び上昇したらRFPまたはINHの投与をあきらめる。アレルギー反応は、特に大量間欠投与時に多い。

- SM, KM, CPM, およびEVM：第八神経障害（耳鳴り，難聴，平衡覚障害）が主で，高齢者や腎機能障害を有する患者では特に注意する。適宜オーディオメーターによる聴力検査を行う。腎障害，アレルギー反応（発熱，発疹）を起こすこともある。また腎機能障害のある例では薬剤の排出遅延が起こりうるので，SM, KM, CPM, EVMなどの使用は好ましくない。

- EB：視神経障害（視力低下，視野の狭窄・欠損，色覚の異常など球後神経炎の症状）に注意し，毎月1回視力検査を行う。

- TH：胃腸障害（悪心が強い）と肝障害がある。

- PZA：肝障害，胃腸障害，高尿酸血症，関節痛がある。

- PAS：胃腸障害（食欲不振が主），アレルギー反応（発熱，発疹）がある。

- CS：精神障害がある。

## ② 抗結核薬と併用薬剤との相互作用

結核患者の高齢化が進んでいるので，日常的に他疾患を合併している症例にしばしば遭遇する。注意を要する代表的な抗結核薬との相互反応をあげる。

③副腎皮質ステロイド薬，アゾール系抗真菌薬，抗HIV薬，スルフォニル尿素薬，ワーファリン，テオフィリン：RFPは薬剤代謝酵素として重要なCYP3Aを強力に誘導する。これらの薬はCYP3Aにより代謝されるためRFPによって血中濃度が低下する。どのくらい増量すればよいのか個々の症例で異なるので，適正投与量を決定するために，これらの薬剤にRFPを併用するときは，血中濃度を測定する必要がある。CYP3Aの誘導能が弱いリファブチン（RBT）を使用する方法もある。

④フェニトイン，カルバマゼピン：INHによって代謝阻害されるために血中濃度を測定し，中毒症状に注意する。

## ③ 減感作療法および薬剤の変更

アレルギー反応の場合にはまず薬剤を中止し，症状が改善してから原因と推定される薬剤を1剤ずつ極微量から開始し，漸増して常用量まで増量するいわゆる減感作療法を試みるべきである。詳細は結核診療ガイドライン，および治療委員会報告を参照されたい。

薬剤の変更を考慮する際には，副作用の程度と結核の治療効果の両面から慎重に考慮する必要がある。INHとRFPの両剤が使用できないと短期化学療法は不可能なので，INHあるいはRFPを中止する場合には慎重にするべきである。しかしながら，間質性肺炎，血小板減少症，溶血性貧血，ショックなどがみられた場合には再投与は禁忌である。

## 2. 外科療法

化学療法の進歩により，肺結核の外科療法の適応例は非常に少なくなった。一方，多剤耐性例の治療法として，外科療法が見直されてきている。外科療法の適応となるのは，次のうち心・肺機能など全身状態が手術に耐えられる症例である。

①強力な化学療法にもかかわらず排菌が継続する多剤耐性結核で，排菌源となる病巣が比較的限局しているもの。

②慢性膿胸。原因として胸膜炎，人工気胸の後遺症のほか，まれに空洞性病変の胸膜腔穿孔などがある。このうち特に，気管支胸腔瘻（bronchopleural fistula）を有する有癭性膿胸では絶対的適応となる。

③気管支結核による気管支狭窄。気管支結核は治療過程で癭痕狭窄を示すことがあり，末梢肺に無気肺または肺炎を起こす場合には外科治療の適応となることもある。

④咯血。結核空洞からのものと，合併する気管支拡張症からの出血とがある。いずれも，化学療法の進歩により減少したが，大量かつ持続的な出血は外科治療の適応となる。

手術術式としては，多剤耐性肺結核や咯血のように主病巣が肺にある場合には，肺切除術が基本である。病巣の拡がりにより，肺葉切除術または肺全切除術（pneumonectomy）が行われる。まれに，胸郭成形術や空洞を切開して内容を搔爬し肺縫縮する空洞形成術も選択される。慢性膿胸に対する術式は肺剥皮術が基本であるが，肺内病変の強いもの，特に気管支瘻を有するものでは胸膜肺全切除術が行われる。特殊な方法としては開窓術，有茎性大網充填術がある。気管支狭窄に対しては，末梢肺の病変が軽度であれば気管支形成術により肺の再膨張が得られる。

いずれの場合にも，外科療法の適応，術式の選択に際しては，術後の予測肺機能を十分に考慮しなければならない。

### 3. 入院および退院の基準

#### 1) 入院基準

呼吸不全や全身状態不良のために外来治療が困難な場合は当然入院の適応となるが、感染性のない状態（肺外結核など）であれば結核病棟をもたない一般病院への入院でもかまわない。それに対し、いわゆる「感染源隔離」を目的とした入院医療は人権を制限する措置であり、法的な手続きが必要となる。

従来の結核予防法は2007年に廃止され、いわゆる感染症法（「伝染病予防法」「性病予防法」「エイズ予防法」の3つを統合し1999年施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」）に統合された。感染症法をもとにして、厚生労働省から2007年に示された入院基準を以下に示す。

肺結核、気管・気管支結核、喉頭結核、咽頭結核の患者で、次の(1)または(2)の状態にある場合

- (1) 喀痰塗抹検査の結果が「陽性」の場合
- (2) 喀痰塗抹検査の結果は「陰性」だが、喀痰以外の検体（胃液や気管支鏡検体）の塗抹検査で「陽性」と判明した患者、または喀痰を含めた上記いずれかの検体の培養または核酸増幅法（PCRなど）の検査で「陽性」と判明した患者のうち、次の①または②に該当する場合

①感染のおそれがあると判断される者（例：著しい咳などの呼吸器症状がある者）

②外来治療では規則的な治療が確保されず早晚大量排菌、または多剤耐性結核に至るおそれ大きいと判断される者（例：不規則治療や治療中断により再発した患者、外来治療中に排菌量の増加がみられた患者）

#### 2) 退院基準

結核患者の治療の場を入院から外来にうつすためには、以下の2つの条件がともに満たされる必要がある。

- ①感染性が消失したと考えられる
- ②退院後の治療の継続性が確保できる

退院後服薬が不規則になったり中断したりすると、他者への感染や多剤耐性化のリスクを伴うため、医療機関と保健所による服薬支援（日本版DOTS）などによる継続性の確保が重要である。

2007年に厚生労働省から示された退院基準を以下に示す。

咳、発熱などの症状が消失し、かつ異なる日に採取された喀痰の培養検査の結果が連続して3回陰性であ

ることが確認された場合は、退院させなければならない。

また、以下の3つのすべてを満たした場合には、退院させることができる。

①2週間以上の標準的化学療法が実施され、咳、発熱、痰などの臨床症状が消失している。

②2週間以上の標準的化学療法を実施した後の異なった日の喀痰の塗抹検査または培養検査の結果が連続して3回陰性である（3回の検査の組み合わせは問わない）。

③患者が治療の継続および感染拡大の防止の重要性を理解し、かつ、退院後の治療の継続および他者への感染の防止が可能であると確認できている。

### 4. 後遺症

肺結核治癒後に残される肺の主要な形態的变化は、菌陰性空洞、気管支拡張、胸膜の癒着や肥厚、および無気肺等である。これらはその拡がりや程度に応じて呼吸機能を障害し、アスペルギルス、非結核性抗酸菌や一般細菌による二次感染の場ともなる。早期診断と強力な治療によって、このような後遺症を残さぬように努める。

病変の範囲が広く、罹病期間が長いと拘束性換気障害に種々の程度の閉塞性換気障害が加わって混合性換気障害をきたすことが多い。呼吸機能障害のある患者には呼吸機能についてのリハビリテーションを行い、残された呼吸機能を十分活用する方法を練習させるとともに、息切れしない範囲での生活指導を行う。在宅酸素療法の適応基準に合致する呼吸不全の症例には在宅酸素療法を実施する。

### 5. 結核死亡の現状

わが国の結核死亡率は2010年は1.7（人口10万対）であり、わが国の人口減少に伴い、全国結核死亡数は2126人と年々減少している。地域差が大きく、大都市で高い傾向にある。また、年齢階級別結核死亡率では、80歳以上が17（人口10万対）ときわめて高率である。一方、わが国の結核罹患率（人口10万あたりの年間患者発生件数）は2010年に18.2（人口10万対）で、欧米に比べてまだまだ高いレベルにあり、人口の高齢化が影響を与えている。