

# 「結核医療の基準」の見直し—2014年

2014年7月

日本結核病学会治療委員会

## I. はじめに

結核は感染症法において二類感染症に指定されている感染症であり、社会への蔓延防止、薬剤耐性結核の増加防止の観点から、結核治療は必要な患者すべてに適切かつ確実に行われなければならない。そのため、結核の医療提供に際しては、国が定める「結核医療の基準」に沿った治療に対しては公費負担がなされ、地域 DOTS 等を通して治療終了まで保健所が強く関わることとされている。本声明は、結核医療を実施するうえで必要な「結核医療の基準」について専門家としての見解を示すものである。

なお、治療困難な多剤耐性結核および超多剤耐性結核が世界的に大きな課題となっている中で、これらに有効な新薬の開発が進められている。これらのうち、デラマニドについては日本においても承認され、本見解でも抗結核薬として追加した。ただし、当面、その使用は特別な条件を満たす場合に限るべきであり、その使用指針は「デラマニドの使用について」<sup>1)</sup>に発表した。今後も、新薬の発売・承認に際してはそれぞれ適切な時期にその使用についての見解を発表することとする。また、レボフロキサシンは、その抗菌力、および他の抗結核薬、とりわけ二次抗結核薬と比較すると副作用が少なく、多剤耐性結核の治療においては不可欠の薬剤として広く使用されているが、現在まで厚生労働省が定める「結核医療の基準」には収載されていない。その適切な使用のために「結核医療の基準」に収載され、結核医療費公費負担申請の対象とされるべきである。

## II. 見直しの要点

当委員会は、2008年に結核医療の基準の見直しを行い<sup>2)</sup>、その後も追補としてリファブチンの使用<sup>3)</sup>、レボフロキサシンの使用についての見解<sup>4)</sup>を発表した。その後数年を経過し、結核の疫学的状況、また検査法の進歩などから見直しが必要となった。一方、WHOは近年世界で得られた知見を詳細に検討したうえで、2009年に Treatment of Tuberculosis Guideline 第4版<sup>5)</sup>、2011年には

WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update<sup>6)</sup>を発表している。今回、これらの見解を参考にしつつ、日本の状況に合わせて見直すこととした。また、以上の事情とともに、学会等に寄せられたご質問やご意見も踏まえて、結核治療に関する記載の細部も見直した。今回の主な変更点、追加点は以下のとおりである。

- ①初回標準治療におけるエタンプトール (EB) [またはストレプトマイシン (SM)] の使用期間についての記載
- ②治療期間を3カ月延長することを勧める要件に HIV 感染等を追加
- ③間欠療法的位置付けの変更、週2回の削除、週3回についても推奨度の引き下げ
- ④治療の中断があった場合、治療変更があった場合の考え方を追加
- ⑤DOTSについて、地域DOTSの追加
- ⑥腎不全がある場合、血液透析中の用法・用量の記載 (1986年の委員会見解<sup>7)</sup>の更新)
- ⑦レボフロキサシン (LVFX) の位置付けの変更
- ⑧LVFX以外に使用可能なフルオロキノロン剤の変更
- ⑨抗結核薬にデラマニド (DLM) の追加

## III. 化学療法の原則と抗結核薬

### 1. 抗結核薬

現在の結核医療の基本的目標は、結核患者の体内に生存する結核菌を撲滅することにある。現在使用可能な薬剤によってこの目標を達成するためには、患者が感染している菌に有効な (感受性である) 薬剤を、菌数が多い初期には少なくとも3剤以上併用し、最短でも6カ月間継続して投与することが不可欠である。なお、潜在性結核感染症の治療においては、未発病であって体内の菌数は少ないことから1剤による治療が行われる。

結核患者において治療開始時に薬剤感受性が判明していることは例外的である。使用薬剤、特にリファンピシン (RFP) とイソニアジド (INH) の薬剤感受性が確認できるまでは、未治療耐性である可能性も考え、確実に菌

表1 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) | 最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤<br>RFP, RBT, PZAは滅菌的、INHは殺菌的に作用する   | リファンピシン*    | RFP  |
|                      |   | リファブチン*     | RBT  |
|                      |   | イソニアジド      | INH  |
|                      |   | ピラジナミド      | PZA  |
| First-line drugs (b) | First-line drugs (a)との併用で効果が期待される薬剤<br>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   |
|                      |   | エタンブトール     | EB   |
| 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                  | レボフロキサシン*** | LVFX |
|                      |   | 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   |
| 新薬                   | 使用対象は多剤耐性結核のみ   | デラマニド       | DLM  |

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。なお、リファンピシンとリファブチン、またストレプトマイシン、カナマイシン、エンビオマイシンの併用はできない。

\*リファブチンはリファンピシンが使用できない場合に選択する。特にHIV感染者で抗ウイルス剤投与を必要とする場合にリファンピシンは薬物相互作用のために使用できない場合がある。

\*\*アミノ配糖体は同時併用できない。抗菌力や交差耐性等からストレプトマイシン→カナマイシン→エンビオマイシンの順に選択する。なお、カナマイシンと同等の薬剤としてアミカシンがあり結核菌に有効であるが、カナマイシンと完全な交差耐性があり、また結核に対する保険適応はない。カプレオマイシンも結核に有効であるが、日本では販売されていない。

\*\*\*レボフロキサシンはモキシフロキサシンと換えることができる。

の撲滅を図り、新たな耐性を誘導しないために3剤以上の併用が必須である。近年は薬剤耐性遺伝子の検出が可能になり、治療開始時に薬剤耐性結核である可能性を知ることができるようになった。特にRFPについては保険診療で実施可能であり、結核治療歴がある場合や薬剤耐性率が高い地域の出身など薬剤耐性である可能性が高い状況においては、その実施が強く勧められる。なお、従来の薬剤耐性検査はRFP以外の薬剤も含めて必要であり、確実に実施されなければならない。その場合、結果を得るまで2カ月を超えることが多い固形培地による方法よりも、2カ月以内に結果が得られる液体培地による方法が強く勧められる。

現在、日本で使用可能な抗結核薬をその抗菌力と安全性に基づいて、表1のように3群に区分した。ただし、新薬についてはその位置付けは未だできないため別枠に記載した。LVFX等のフルオロキノロン剤は、世界の結核治療のガイドラインにおいても本学会の見解においても抗結核薬として必須の薬剤としてこれまでも記載し、結核治療に広く使用されており、薬剤耐性菌および副作用のために他の薬剤が使用困難な状況における有用性はきわめて高い。

抗結核薬の副作用には、アレルギー的(様)機序に起因するものと薬剤固有の副作用が認められる。治療中は使用薬剤それぞれに可能性がある副作用に対する注意を怠らず、特に肝機能については定期的に検査を行うなど

が必要である。また、治療効果の判断のため、肺結核の場合には喀痰中結核菌検査は月1回以上行い、必要に応じて胸部X線検査も実施する。

## 2. 抗結核薬の標準投与量

抗結核薬はその有効性を確保し、かつ副作用の出現を最小限にとどめるために適切な用法・用量で使用されなければならない。薬剤固有の副作用は主に薬剤の投与量と関連しており、「菌に有効で、副作用発現の少ない」投与量をあらかじめ設定しておくことで副作用を最小限にとどめることができる。

当委員会は抗結核薬の体内動態に関する知見、米国の結核治療に関する声明<sup>9)</sup>、英国の慢性腎不全患者における治療指針<sup>9)</sup>などに基づいて、抗結核薬の標準投与量を設定した(表2)。表は1日当たり・体重1kg当たり(mg/kg/day)と1日当たりの最大投与量(mg/body/day)で示したが、実際の投与に際してはできるだけカプセルや錠剤で確実に服用されやすい形で提供されることが望ましい。実際の処方の際には年齢や腎機能などを考慮して、計算された標準投与量を基準に適宜増減する。また、薬剤の血中濃度の確保と直接服薬確認療法(DOT)のためには服薬は原則として1日1回とする。ただし、胃腸障害などで服用が困難な場合には適宜分割してよい。特に、エチオナミド(TH)、パラアミノサリチル酸(PAS)、サイクロセリン(CS)は、1回投与が困難な場合が多

表2 抗結核薬の標準投与量と最大投与量

| 薬剤名         | 標準量<br>mg/kg/day | 最大量<br>mg/body/day | 日本で使用<br>可能な剤形 | 備考   |
|-------------|------------------|--------------------|----------------|--|
| リファンピシン     | 成人10<br>小児10～20  | 600                | カプセル           | 薬物相互作用が強い場合があるので、必要な場合にはリファブチンで代える                                   |
| リファブチン      | 5                | 300                | カプセル           | リファンピシンが使用できない場合に選択できる   |
| イソニアジド      | 成人5<br>小児10～20   | 300<br>300         | 錠, 散, 注射液      | 間欠療法の際には10 mg/kg/day, 1日最大量900 mg                                    |
| ピラジナミド*     | 25               | 1500               | 散              |  |
| ストレプトマイシン** | 15               | 750 (1000)         | 注射液            | 初期2カ月間は毎日投与してよいが、その場合には最大量は750 mg/day, 週3回投与の場合は1 g/dayまで使用してよい      |
| エタンブトール*    | 15 (20)          | 750 (1000)         | 錠              | 最初の2カ月間は20 mg/kg/dayとしてよいが、3カ月目以降も継続する場合には15 mg/kg/day, 最大量750 mgとする |
| レボフロキサシン*   | 8                | 500                | 錠, 細粒          | 体重40 kg未満では375 mgとする<br>多剤耐性結核の治療において必要な場合には適宜増量する***<br>小児・妊婦は禁忌    |
| カナマイシン**    | 15               | 750 (1000)         | 注射液            | 初期2カ月間は毎日投与してよいが、その場合には最大量は750 mg/day, 週2回投与の場合は1 g/dayまで使用してよい      |
| エチオナミド      | 10               | 600                | 錠              | 200 mg/dayから漸増する   |
| エンビオマイシン**  | 20               | 1000               | 注射液            | 初期2カ月間は毎日投与, その後は週2～3回とする  |
| パラアミノサリチル酸  | 200              | 12000              | 顆粒             |  |
| サイクロセリン*    | 10               | 500                | カプセル           |  |
| デラマニド       | —                | 通常量200 mg          | 錠              | 200 mg 分2朝夕で使用   |

1. 実際の投与量は体重当たりの標準量を参考にして年齢、腎機能等を考慮して適宜調整し、カプセルまたは錠剤など確実に服用しやすい形で処方することが望ましい。
2. 投与は1日1回を原則とする。ただし、デラマニドは分割投与とする。他の薬剤も、胃腸障害等のため服薬困難であれば分割投与可である。
3. EB, SM, KM, EVMおよびLVFX, PASは髄液への移行は不良である。INH, RFP, PZA, TH, CSは血中濃度と同じまたは臨床的に有効なレベルに移行する。

\*の薬剤については、腎機能低下時には投与間隔を長くすることを検討する必要がある（表3参照）。

\*\*の薬剤は聴力低下がある時、腎機能低下時にはできるだけ使用を避けるか減量する。ただし、腎透析時には使用できる（表3参照）。

\*\*\*註：米国胸部学会の指針ではLVFXの用量は500 mg～1 gとなっている<sup>8)</sup>ことを参考にして、必要と判断された場合には日本の添付文書用量を超えることを了解のうえ使用する。

い。デラマニド (DLM) は分割投与とする。

なお、高齢者においては一般に老化に伴う諸臓器の機能低下、特に肝機能・腎機能の低下が指摘されている。抗結核薬の多くは肝臓で代謝され、主に腎臓より排泄 (RFPは肝臓より排泄) されるため、高齢者にはこれらの機能障害に十分留意するとともに、1日当たりの最大投与量の減量も考慮する必要がある。

腎機能障害時には、腎排泄が主となる薬剤については減量する必要がある。表3に腎不全および血液透析時の投与量の目安を示した。適切な血中濃度を得るために、1日投与量の減量よりも、投与間隔を空けることが望ましい。また、用量は表2を参考に、体重等により適宜増

減することも必要である。なお、SM, カナマイシン (KM), エンビオマイシン (EVM) は薬剤固有の副作用として腎機能障害の可能性があり、原則として使用を避けるべきであるが、血液透析患者においては、これらアミノ配糖体は透析により排除されるので使用可能である。SM等のアミノ配糖体およびピラジナミド (PZA) は透析により多くが排除されるので、透析後に投与する。また、DOTの観点からも抗結核薬は透析後にまとめて投薬することが望ましい。なお、RFPとINHについては通常量を毎日投与する。

表3 腎不全および血液透析時の主な抗結核薬の用法・用量  
(体重60 kgの場合の標準的投与量を示す。表2を参考に、体重および年齢を考慮して用量を調整する)

| 薬 剤                 | 主な排泄経路    | 1日投与量, 投与間隔 (時間) |                  |                     |             | 透析外液への移行 |
|---------------------|-----------|------------------|------------------|---------------------|-------------|----------|
|                     |           | 正常時              | 腎不全時             |                     | 透析時         |          |
|                     |           |                  | Ccr 30 ml/min 以上 | Ccr 30 ml/min 未満    |             |          |
| リファンピシン             | 肝         | 毎日 600 mg        | 正常時と同じ           | 正常時と同じ              | 正常時と同じ      | 一部*      |
| イソニアジド              | 腎<br>肝で代謝 | 毎日 300 mg        | 正常時と同じ           | 正常時と同じ              | 正常時と同じ      | 一部*      |
| ピラジナミド              | 腎<br>肝で代謝 | 毎日 1500 mg       | 毎日 減量            | 隔日または週3回<br>1500 mg | 透析後 1500 mg | あり*      |
| エタンブトール             |           | 毎日 1000 mg       | 毎日 減量            | 隔日または週3回<br>1000 mg | 透析後 750 mg  | 一部*      |
| ストレプトマイシン<br>カナマイシン | 腎         | 週2～3回 1 g        | 使用は勧めない          | 使用は勧めない             | 透析後 0.75 g  | あり       |
| レボフロキサシン            | 腎         | 毎日 500 mg        | <Ccr 50 減量**     | 隔日または週3回<br>500 mg  | 透析後 500 mg  | なし       |

\*文献12によれば、透析外液への移行はRFP 1.8～7.8%、INH 2.4～18.4%、PZA 30.5～76.5%、EB 0.9～4.2%である。

\*\*結核患者における検討のデータはなく、添付文書による。

表4 初回標準治療例の標準的治療法

原則として下記の (A) 法を用いる。PZA 使用不可の場合に限り (B) 法を用いる。

(A) 法: RFP + INH + PZA に EB (または SM) の 4 剤併用で初期強化期 2 カ月間治療後、維持期は RFP + INH を 4 カ月継続し、全治療期間 6 カ月 (180 日) とする

(B) 法: RFP + INH に EB (または SM) の 3 剤併用で初期強化期 2 カ月間治療後、維持期は RFP + INH を 7 カ月継続し、全治療期間 9 カ月 (270 日) とする

なお、下記の条件がある場合には維持期を 3 カ月延長し、(A) 法では維持期を 7 カ月、全治療期間 9 カ月 (270 日)、(B) 法では維持期を 10 カ月、全治療期間 12 カ月 (360 日) とすることができる。

- (1) 結核再治療例
- (2) 治療開始時結核が重症: 有空洞 (特に広汎空洞型) 例, 粟粒結核, 結核性髄膜炎
- (3) 排菌陰性化遅延: 初期 2 カ月の治療後も培養陽性
- (4) 免疫低下を伴う合併症: HIV 感染, 糖尿病, 塵肺, 関節リウマチ等の自己免疫疾患など
- (5) 免疫抑制剤等の使用: 副腎皮質ステロイド剤, その他の免疫抑制剤
- (6) その他: 骨関節結核で病巣の改善が遅延している場合など

#### IV. 初回治療患者の標準治療

初回治療患者においては、RFP と INH のいずれか 1 つ以上に耐性である可能性は比較的低いが、3% 前後はある<sup>10)</sup>ものと考えなければならない。薬剤感受性が確認できるまでは、未治療耐性である可能性も考え 3 剤以上の併用が必須である。既治療患者であっても、以前の治療において薬剤耐性が認められずかつ治療を完遂した場合においては、初回治療に準じて標準治療を行う。いずれの場合においても、薬剤感受性検査の結果を確認したうえで、使用薬剤に耐性が認められれば章 V に従って治療方針を再検討することが必要である。

##### 1. 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強の治療法である。「菌の撲滅」の観点から、初回治療患者の標準治療法として、その病型や排菌の状況にかかわらず、表 4 の (A) 法を用いて治療することとし、副作用等のため PZA が投与できない場合に限り (B) 法を用いる。

PZA の使用について慎重に検討すべき状況は以下のとおりである。

- ① 肝硬変, C 型慢性肝炎との肝障害合併患者 (肝障害が重篤化しやすい)
- ② 妊娠中 (米国胸部学会は妊娠中の安全性が確認されていないので使用を勧めていないが、WHO は勧めてい

る)

- ③ 80歳以上の高齢者（肝障害が起きた場合に全身状態が重篤化する可能性がある）

なお、80歳以上であっても臓器障害がない場合には、短期治療の観点からPZAを使用することもよい選択肢である。

SMかEBのいずれを選択するかには際しては、以下の条件を考慮する。

- ① 抗菌力はSMが殺菌的、EBは静菌的とされておりSMが勝る
- ② 日本における薬剤耐性率は、SMがEBよりも約5倍高い（2007年調査でSMの耐性率は未治療で5.6%、既治療で12.3%と報告されている）
- ③ 腎機能低下がある場合はSMの使用は避ける（ただし、血液透析下で腎機能の低下に配慮する必要がない場合には使用できる）
- ④ 聴力低下がある場合には原則としてSMの使用は避ける
- ⑤ 視力障害がある場合には原則としてEBの使用を避ける
- ⑥ SMは胎児への第八脳神経障害のリスクが高いため妊娠中は使用してはならない
- ⑦ SMは注射剤であるため、週2回の通院を要する

## 2. 維持期におけるエタンブトール（またはストレプトマイシン）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、原則として維持期においてはRFPとINHに感受性であることが確認された時点で中止する。排菌があって3カ月目以降も感受性が確認されていない場合には、RFPおよびINHの感受性が確認されるまで継続することが安全である。不必要なEBの使用を避けるためにも、薬剤感受性検査は2カ月以内に得られるよう、液体培地による実施が強く勧められる。なお、INH耐性とは小川法で $0.2\mu\text{g/ml}$ 、MGIT法では $0.1\mu\text{g/ml}$ における耐性である<sup>11)</sup>。菌陰性であって薬剤耐性が確認できない場合には、薬剤耐性である可能性が低く、臨床的に改善が明らかであると確認された時点（概ね2カ月後）で中止する。

## 3. 治療期間

標準的治療期間は、(A)法では6カ月間、(B)法では9カ月間とする。ただし、再治療例、治療開始時結核が重症等（広汎空洞例、粟粒結核、結核性髄膜炎、骨関節結核など）、菌陰性化遅延（初期2カ月終了後にも培養が

陽性）、免疫低下を伴う合併症（HIV感染、糖尿病、塵肺など）、免疫抑制作用をきたす可能性が高い医療（副腎皮質ステロイド薬の全身投与、その他免疫抑制剤、抗腫瘍剤など）では3カ月延長し、(A)法は9カ月、(B)法は12カ月まで行うことができる。

なお、4カ月を超える排菌持続例では菌の耐性化を考慮して、最近の菌を用いた薬剤感受性検査を再度実施すべきである。また、これまでの治療が適切であったか、確実に服薬されていたかどうかについて再確認すべきである。

なお、種々の理由によりやむなく服薬中断した場合の治療期間については、状況もさまざまであり、一定のエビデンスはない。米国胸部学会の見解<sup>8)</sup>、および日本における専門家の意見として、概ね、初期強化期60日分は90日以内、維持期については(A)法では120日分を180日以内、(B)法では210日分を315日以内に服薬を終れば可とする。なお、以上の期間を超えた場合および連続2カ月以上の中断、または中断後の再開時に菌量の増加など症状の悪化がみられた場合には改めて治療方法を検討する。

## 4. 服薬支援

結核治療の基本は計画された薬剤が予定された期間、確実に投与されることであり、計画どおり治療を完遂するための特別な配慮も求められる。治療に際しては、本学会保健・看護委員会（現エキスパート委員会）によるガイドライン<sup>12)</sup>等に従って、入院中は院内DOTS、外来治療においては地域DOTSにより、すべての患者にそれぞれ適切な患者支援を行う。

特に、主治医にあっては患者の服薬・受診状況の点検や未受診の場合の受診の督促、保健所との連絡など、また保健所にあっては必要な患者に対する直接服薬確認、家庭訪問や主治医との連絡を介しての緩やかな服薬確認を確実に実践するなど、主治医と保健所の連携のもとに患者支援が進められるべきである。

また、入院から外来治療への移行時などには、治療計画等の情報が確実に担当者間で共有できるよう、地域連携パス等を用いた情報提供も行う<sup>13)</sup>。担当者の中には、投薬を行う医療機関、調剤薬局、福祉や介護担当者および保健所が含まれる。

## 5. 間欠療法

地域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検討してもよい治療法である。

### (1) 対象とできる条件

PZAを含む標準治療(A)法を開始して中断なく2カ月

間の服薬を完了し、かつ結核菌が培養で確認されRFPおよびINHの両剤に感受性であることが確認された例を対象とする。(B)法による治療例、副作用等による治療中断がある例、またHIV感染者では再発率が高いので間欠療法は不可である。

## (2) 治療方式

維持期においてRFPとINHの2剤を4カ月間、週3回服用する。なお、重症例では、初期強化期の第4の薬剤として、EBよりも抗菌力が強いSMを使用することが望ましい。治療期間は維持期4カ月で全治療期間6カ月を原則とするが、毎日法と同様、糖尿病合併例、広汎空洞型等は3カ月延長して9カ月とする。

### ①薬剤投与量

初期強化期は毎日法と同じである。維持期(間欠期)においては、RFPは毎日法と同じ1日投与量、INHについては1回投与量を通常の2倍の10 mg/kg、1日最大量900 mgとする。

### ②DOTSの実施

間欠療法においては、1回でも服薬を怠ると治療失敗につながるため、必ず直接服薬確認を行う。すなわち、すべての服薬は確認者の面前で行う。電話やFAXでの確認、空包による確認は不可である。服薬確認者は医師、看護師、保健師、薬剤師等、また訪問看護、訪問介護者、その他DOTSについて訓練された者等とする。患者が服薬のために来院しなかった等の場合には直ちに対応できる体制を整えておくことが必要である。

## 6. 標準治療が行えない状況

RFP、INHのいずれか1剤以上に薬剤耐性が認められた場合、副作用のためRFPまたはINHが投与できない場合は、章Vに従い治療法を選択する。結核治療の経験が少ない場合には、原則として結核の専門医に紹介するか相談したうえで治療法を決定する。本学会では、結核・抗酸菌症認定医・指導医を認定しているため、各地域で認定された指導医等に相談、もしくは最寄りの保健所に相談し、感染症診査協議会での検討を含め専門家の意見を聞く。

なお、副作用が疑われる場合等、標準治療の薬剤、とりわけRFPやINHを安易に投与中止すると治療の長期化は免れず、治療目標の達成が不完全となることも懸念される。最も頻度が高い副作用である肝障害については、本委員会が対応の指針<sup>14)</sup>を発表しているため、それを参考にできるだけRFPとINHを中止せず継続するように試みるべきである。また、RFPまたはINHのアレルギー様の副作用(発疹、発熱など)が疑われ投与を中止した場合には、症状の消失後、専門家と相談のうえ、速やかに「服薬をいったん中止し、ごく少量より再投与

し、漸増する」減感作療法<sup>15)</sup>を試みることも必要である。

また、治療中に胸部X線所見の悪化、リンパ節の腫脹等が一時的に認められること(以前は「初期悪化」、最近ではparadoxical reactionといわれる現象)があるが、結核菌検査で菌の陰性化または菌量の減少が認められていれば、抗菌療法としては有効であると考えて薬剤の変更等は行わず、薬剤感受性検査の結果を得てから治療方針を再検討する。

## V. 標準治療が行えない場合の治療法

薬剤耐性もしくは薬剤の副作用のために章IVの標準治療が行えない場合には、以下の治療の原則に従って薬剤の選択、治療期間の決定を行う。なお、薬剤の選択は、精度管理された信頼できる薬剤感受性検査に基づいて行わなければならない。

- ①治療当初は投与可能な感受性がある薬剤を最低でも3剤、可能であれば4～5剤を菌陰性化後6カ月間投与し、その後はSM等の長期投与が困難な薬剤を除いて治療を継続する。
- ②必要な期間は使用薬剤により異なり、それぞれ下記の1～3に記載したとおりである。ただし、実際には標準治療を開始した後に薬剤の変更を行う場合が大半である。薬剤耐性の状況と変更前の治療期間等を勘案して、1～3に示した治療期間よりも短くすることも検討する。
- ③治療中に再排菌があり薬剤耐性獲得が強く疑われる場合、使用中の薬剤のうち1剤のみを他の薬剤に換えることは、事実上新たな薬剤による単独療法となり、その薬剤への耐性を誘導する危険性が高いので禁忌である。治療薬を変更する場合には一挙に複数の有効薬剤に変更する。
- ④薬剤の選択は表1の記載順に従って行う。ただし、SM、KM、EVMは同時使用できない。抗菌力と交差耐性を考慮し、SM→KM→EVMの順に選択する。またフルオロキノロン剤も複数と同時に使用することはできない。結核菌に対する抗菌力と長期使用の安全性が確認されている点からLVFXを第一選択とする。現在日本で使用できる薬剤のうち、モキシフロキサシンも結核菌に対して十分な抗菌力があるが、保険診療上は使用が認められていない。オフロキサシン、シプロフロキサシンは結核菌に対する抗菌力が弱いので、結核に使用することは勧めない。

### 1. INHが使用できない場合の治療法(RFPは使用できる場合)

INH耐性の場合には、以下の例示を参考にして有効治療薬を複数選択する。ただし、例示した治療薬の一部が

投与できない場合には、表1の優先順位に従って second-line drugs から感受性がある薬剤を順次選択し変更する。

#### ① PZAが投与可能な場合

RFP・PZAの2剤にLVFX, SM (またはKMまたはEVM), EBの中から使用できる2剤以上を選び合計4～5剤を使用する。ただし、SM (またはKMまたはEVM) の投与は最大6カ月間とする。INHが耐性または副作用のために使用できなくなるまでの治療期間も含めて、RFPとPZAを含む感受性(有効)薬剤3剤以上の使用期間が6カ月以上、その後3カ月以上RFPを含む感受性(有効)薬剤2剤以上の合計9カ月、かつ菌陰性化後6カ月以上の治療を行う。

#### ② PZAが投与できない場合

RFPにLVFX, SM (またはKMまたはEVM), EBの合計4剤で6カ月、その後RFP・EBの2剤で治療する。ただし、SM (またはKMまたはEVM) の投与は最大6カ月間とする。INHが耐性または副作用のために使用できなくなるまでの治療期間も含めて、RFPを含む感受性(有効)薬剤3剤以上の使用期間が6カ月以上、その後6カ月以上RFPを含む感受性(有効)薬剤2剤以上の合計12カ月、かつ菌陰性化後9カ月以上の治療を行う。

### 2. RFPが使用できない場合の治療法 (INHは使用できる場合)

RFP耐性の場合には、以下の例示を参考にして有効治療薬を複数選択する。ただし、例示した治療薬の一部が投与できない場合には、表1の優先順位に従って second-line drugs から感受性がある薬剤を順次選択し変更する。

#### ① PZAが投与可能な場合

INH・PZAの2剤にLVFX, SM (またはKMまたはEVM), EBのうちから2剤以上を選択し、合計4～5剤を6カ月使用する。その後LVFX, INH, EBの中の2～3剤で治療する。RFPが耐性または副作用のために使用できなくなるまでの治療期間も含めて、INHとPZAを含む感受性(有効)薬剤3剤以上の使用期間が6カ月以上、その後INHを含む感受性(有効)薬剤2剤以上の継続期間を含め、全治療期間は菌陰性化後18カ月とする。

#### ② PZAが投与できない場合

INH・LVFX・SM (またはKMまたはEVM)・EBの4剤で6カ月まで継続し、その後INH・LVFX・EBの3剤で治療する。RFPが耐性または副作用のために使用できなくなるまでの治療期間も含めて、INHを含む感受性(有効)薬剤4剤の使用期間が6カ月以上、その後12カ月以上INHを含む感受性(有効)薬剤3剤を継続し全治療期間は菌陰性化後18カ月とする。

### 3. RFPとINHの両剤が使用できない場合の治療法

RFPおよびINHの両薬剤が耐性あるいは副作用のために使用できない場合は、表1の優先順位に従って感受性がある薬剤を順次選択し変更する。たとえば、RFPとINHのみに耐性である場合には、PZA・LVFX・EB・SM (またはKMまたはEVM)・THのうちの4～5剤が選択される。多剤耐性であって、これらのうち使用できる薬剤数が不足する場合には、DLMも選択できる。SM (またはKMまたはEVM) の使用は原則として最大6カ月間とするが、その他の薬剤はできるだけ継続し、治療期間は菌陰性化後18カ月間とする。

なお、WHOのガイドライン<sup>6)</sup>は、多剤耐性結核の治療におけるEBの有用性に関して否定的な見解であり、使用してもよいが標準的な使用薬剤には数えないとしている。日本においては、精度が保証された薬剤感受性検査においてEBに感受性であると判断されていれば有効であると考えられる。

RFPとINH以外の多数の薬剤に耐性があるまたは副作用のために、使用できる感受性薬剤が2つ以下の場合には、当面新たに抗結核薬を使用しないことも選択肢の一つである。今後、さらに新薬が使用可能となった場合にも最低限3剤の感受性薬剤が必要であり、1剤の追加(変更を含む)は禁忌である。また、多剤耐性結核においては化学療法のみではなく外科治療も検討すべきである<sup>16)17)</sup>。

なお、多剤耐性結核の治療は、結核治療経験が豊富な専門家が関わり、さらに以下の条件も満たす医療機関で行われるべきである。

- ① 感染性がある間の病室として感染防止のための設備(陰圧病室など)がある
- ② DOTを確実に実施している
- ③ 外科治療が可能か、可能な施設と緊密な連携がとれる

## VI. 肺結核および肺外結核における抗結核薬以外の治療

### 1. 副腎皮質ステロイド剤

結核性髄膜炎、結核性心外膜炎では勧められる。結核が重症である場合、特に粟粒結核などで呼吸不全や高熱など全身状態が不良の場合においても使用してよい。

### 2. 外科治療を検討すべき状況

#### (1) 肺結核

多剤耐性で病巣が限局しており切除が可能な場合には、早期から外科的治療を検討する。適応については専門家と相談が必要であるが、切除の時期は、有効な化学療法により菌量が減少した状態—概ね化学療法開始後3～4カ月が適当である。

#### (2) 肺外結核

リンパ節、骨・関節、腸腰筋、皮下等にある程度の大

きさの膿瘍を形成した場合には、化学療法のみでは治療効果に限界があり、病巣廓清、ドレナージ等それぞれに適切な外科的治療が必要になる。

## Ⅶ. 潜在性結核感染症の治療

潜在性結核感染症の治療は、本学会の予防・治療合同委員会による潜在性結核感染症治療指針<sup>18)</sup>により行う。使用する薬剤は原則としてINHであるが、感染源がINH耐性である場合、およびINHが副作用で使用できないがRFPは使用できる場合にはRFPを使用する。INHは6カ月ないし9カ月間、RFPは4カ月ないし6カ月間使用する。いずれも用量は表2に示すとおりで、成人、小児とも活動性肺結核の場合と同じである。

### 〔文 献〕

- 1) 日本結核病学会治療委員会：デラマニドの使用について。結核。2014；89：679-682.
- 2) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年。結核。2008；83：529-535.
- 3) 日本結核病学会治療委員会：リファマイシン系抗生物質リファブチンの結核への使用について。結核。2008；83：679.
- 4) 日本結核病学会治療委員会：結核治療におけるレボフロキサシンの使用方法について。結核。2010；85：7.
- 5) WHO: Treatment of tuberculosis guidelines, 4th ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2009. WHO/HTM/TB/2009.420.
- 6) WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. World Health Organization, Geneva, Switzerland. WHO/HTM/TB/2011.6
- 7) 日本結核病学会治療委員会：肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解。結核。1986；61：53.
- 8) ATS/CDC/IDSA: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003；167：603-662. MMWR June 20, 2003/52 (RR11)；1-77.
- 9) British Thoracic Society: Guidelines for prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax. 2010；65：559-570.
- 10) Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2007；11：1129-35.
- 11) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会：結核菌の薬剤感受性試験、特に試験濃度改変と比率法導入への提言。結核。1997；72：597-598.
- 12) 日本結核病学会保健・看護委員会：院内DOTSガイドライン。結核。2004；79：689-692.
- 13) 日本結核病学会治療委員会：地域連携クリニカルパスを用いた結核の地域医療連携のための指針（地域DOTSにおける医療機関の役割）。結核。2013；88：687-693.
- 14) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬使用中の肝障害への対応について。結核。2007；82：115-118.
- 15) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬の減感作療法に関する提言。結核。1997；72：697-700.
- 16) 中島由槻：多剤耐性結核の治療。結核。2002；77：805-813.
- 17) Pomerantz BJ, Cleveland JC, Olson HK, et al.: Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001；121：448-453.
- 18) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針。結核。2013；88：497-512.

## 日本結核病学会治療委員会

|     |       |       |       |       |  |
|-----|-------|-------|-------|-------|--|
| 委員長 | 重藤えり子 |       |       |       |  |
| 委員  | 藤兼 俊明 | 新妻 一直 | 増山 英則 | 吉山 崇  |  |
|     | 桑原 克弘 | 八木 哲也 | 露口 一成 | 大串 文隆 |  |
|     | 藤田 次郎 |       |       |       |  |