

肺結核初回標準治療法に関する見解

平成7年9月25日

日本結核病学会治療委員会

委員長	近藤 有好				
委員	岸 不盡彌,	渡 辺 彰,	和 田 雅 子		
	萩原 正雄,	亀田 和彦,	谷 淳 吉		
	中富 昌夫,	佐藤 紘二,	来 生 哲		
	柏木 秀雄,	高嶋 哲也,	鎌 田 達		
	古賀 宏延				

はじめに

わが国の結核医療の原則は、結核予防法の定める結核医療の基準と社会保険による結核の治療指針に準拠するものであり、新薬の登場とともに改定が行われ、わが国の結核医療に貢献することが大であった。また、日本結核病学会は1988年に標準的な化学療法として、初回治療では排菌ならびに空洞所見からINH, RFP, SMまたはEBの三者併用療法、あるいはINH, RFPの二者併用療法を提言し、適切な治療薬の選択と治療期間の短期化に貢献した。この治療法は今日でも標準療法として定着し十分な役割を果たしていると考え、近年の結核減少率の鈍化をはじめとする諸問題を思うとき、結核対策に今まで以上に力を注ぎ結核の撲滅を図らなければならない。結核減少率鈍化の原因はいろいろあるが、日本結核病学会治療委員会としては治療効果の一層の促進が必要であると考え。具体的にはより有効な治療法の開発、導入によって治療開始後の菌陰性化をより早期に達成し、感染源としての危険をいち早く排除するとともに耐性の獲得を防止し、治療期間の短縮を図ることであり、治療後の再発を可及的に阻止することである。今日の治療にもかかわらず排菌の持続する難治例も7-8%存在するが、これらの多くは多剤耐性菌結核であり、服薬コンプライアンスの不良例、あるいはHIV感染、腎透析、糖尿病、膠原病など免疫能の低下をきたすcompromised hostにみられる。これらの患者に対する治療が今後に残された問題の一つである。初期にPZAを加えた「初期強化」短期療法は、これらの問題の解決に曙光を与える治療法として期待されている。諸外国では、1986年にはATS, CDCが、また1988年IUATLD, 1991年WHOが初期2カ月間PZAを加え

たINH, RFP, SM (EB) 4剤併用とその後INH, RFP 2剤併用4カ月間、計6カ月間の「初期強化」短期療法を肺結核初回治療の標準療法として勧告した。

Pyrazinamide (PZA) を加えた「初期強化」短期療法の動向

PZAは1940年に合成され、抗結核薬として使用されたのが1952年である。試験管内中性培地では抗菌力は弱いにもかかわらず酸性培地では強い抗菌力を示し、急性炎症組織内あるいは食細胞に取り込まれた結核菌に有効であると報告されている。SM, PAS, INHが主流をなした時代には、これらの薬剤による治療不成功例や再発例に主として使われたが、副作用特に肝障害の出現が多いため使用されなくなった。しかし、PZAの使用量が1日2.0g以下、使用期間が2カ月以内、併用薬がINH, RFPであれば肝障害も少なく、肺結核の初期の治療に特に有効であることが諸外国の報告およびわが国の報告から明らかとなった。

すなわち、諸外国の報告ではINH, RFP, SM (EB)にPZAを加えた6カ月治療では、2カ月目の菌培養陰性化率はPZAを加えない場合の60-75%に比較し、75-98%と高率であり、再排菌率も1.6-2.0%とPZAを加えない9カ月治療のそれとほぼ同率であると報告されている。わが国の研究でも、国療化研、国療中野病院、羽曳野病院、国療大牟田病院、複十字病院いずれの成績も、PZAを加えた治療による2カ月目の菌陰性化率は83-100%で、加えない場合の67-90%より優れていた。また、再排菌率は平均1.7%で低率であった。

一方、懸念されていた肝障害も、初期の2カ月間PZAを加えたINH, RFP, SM (またはEB) 4剤併

用療法では GOT, GPT 値の上昇率は 2.4-30.1% で、PZA を含まない INH, RFP 治療と同程度であり、多くは 2 カ月間の服薬完了は可能であるとの報告が多い。その他の PZA の副作用としては皮疹、関節痛があり、血清尿酸値も高率 (50-100%) に上昇するが、尿酸値の上昇は関節痛の出現とは関係なく痛風の発症も極めて少なく、使用中止に至る場合は稀である。

以上の事実から、PZA は治療初期の 2 カ月間 INH, RFP と併用することにより、現行の標準治療法に比較してもより早期に菌陰性化が達成でき、ひいては治療期間の短縮、医療費の削減に貢献できるなど結核対策に多くの利点をもたらす優れた抗結核薬として評価したい。

依って、日本結核病学会治療委員会は結核治療をより短期間で終了させ、結核撲滅を早期に図るべく肺結核初回標準療法の一つとして PZA を加えた「初期強化」短期療法を導入し、肺結核初回標準治療法に関して以下の提言を行うものである。

肺結核初回標準治療法への提言

日本結核病学会治療委員会は、下記の 3 治療法を活動性肺結核初回標準治療法として推奨し、その適応基準を以下の如く提言する。

I. 標準治療法

- 1) 2HRZS (または E)/4HR (E を加えてもよい)

初期 2 カ月間は PZA を加えた INH, RFP, SM (または EB) 4 剤併用、その後 INH, RFP, (EB を加えてもよい) の 2-(3) 剤併用 4 カ月間の合計 6 カ月間。

- 2) 6HRS (または E)/3-6 HR

INH, RFP, SM (または EB) 3 剤併用 6 カ月間、その後 INH, RFP 2 剤併用 3-6 カ月間の合計 9-12 カ月間。

- 3) 6-9 HR

INH, RFP の 2 剤併用を 6-9 カ月間。

II. 適応基準

- 1) 喀痰塗抹陽性症例は、標準治療法 1) または 2) を施行する。
- 2) 喀痰塗抹陰性、または喀痰塗抹陰性・培養陽性、気管支内視鏡下塗抹陽性、その他の症例は病状により、標準治療法 1), 2), 3) の中から適切なものを選択する。

文 献

- 1) 亀田和彦：今日におけるピラジナマイドの地位. 結核. 1995; 70: 445-455.
- 2) 土屋俊晶, 近藤有好, 坂谷光則：持続排菌患者の実態調査成績 (抄録). 結核. 1995; 70: 211.
- 3) East African/British Medical Research Council: Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. Lancet. 1974; 2: 1100-1106.
- 4) Fox W, Mitehison DA: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1975; 111: 325-353.
- 5) British Thoracic Association: A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Br J Dis Chest. 1981; 75: 141-153.
- 6) Snider DE Jr, Rogowski J, Zierski M, et al.: Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months: a cooperative study in Poland. Am Rev Respir Dis. 1982; 125: 265-267.
- 7) American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis. 1986; 134: 355-363.
- 8) Committee on Treatment of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease: Antituberculosis regimens of chemotherapy. Bull IUATLD. 1988; 63: 60-64.
- 9) Steele MA and DesPrez RM: The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. Chest. 1988; 94: 845-850.
- 10) WHO: Guidelines for tuberculosis treatment in adult and children in national tuberculosis. WHO/TUB/91, 161, 1991.
- 11) 結核療法研究協議会：初回治療における INH, RFP, EB 併用と INH, RFP, PZA 併用の比較に関する研究. 結核. 1980; 55: 7-13.
- 12) 国立療養所化学療法共同研究会：短期化学療法における PZA と EB の比較—国療化研第 22 次研究—。結核. 1984; 59: 575-580.
- 13) 鈴木 孝：PZA を加えた初期強化短期治療. 結核. 1985; 60: 600-603.
- 14) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他：肺結核短期療法の遠隔成績 (第二次研究—A) 無作為割当ての 4

- 方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績.
結核. 1987; 62: 329-339.
- 15) 加治木章: ピラジナミドの再評価. 結核. 1994; 69
: 107-112.
- 16) 和田雅子, 吉山 崇, 吉川正洋, 他: 初回治療肺結
核症に対する Pyrazinamide を含んだ6カ月短期
化学療法. 結核. 1994; 69: 671-680.

活動性分類の運用について

平成7年9月20日

日本結核病学会予防委員会

委員長 森 亨
 委員 久世彰彦, 佐藤博, 前田秀雄
 山岸文雄, 荒川正昭, 五十里明
 門政男, 倉岡敏彦, 津田富康

結核登録者に対する管理および統計の便宜に資するための病状や指示の分類については既に当委員会は声明(平成7年4月9日「結核症の活動性分類の改訂について」, 結核 70:491-492, 1995)を公表したが, その後国においてもこの声明に沿った方向で関連の制度の改訂が進められている。そこで改訂された分類の運用について補足することが求められている。これにつき当委員会は検討を重ねた結果, 以下のように定めることが適切であると考えに至った。以下前回改定の内容を含めてその運用の基準を掲げる。

1) 病類

結核症の主な罹患臓器によって以下のように分類する。

- ①肺結核：肺あるいは気管支を主要罹患臓器とする結核症。
従来便宜的にこれに含めていた結核性胸膜炎, 肺門リンパ節結核, 粟粒結核などはこれには含めず, 肺外結核に分類する。
- ②肺外結核：肺および気管支以外の臓器を主要罹患臓器とする結核症, および粟粒結核。
肺結核と肺外結核を合併する者は「肺結核」とする。ただし粟粒結核は肺病変の如何を問わず肺外結核とする。
- ③初感染結核：結核感染を受けていて抗結核薬の投与を必要とする者など。「マル初」例。

2) 菌所見

肺結核について, 診断時の結核菌検査所見によって以下のように分類する。治療開始後6カ月以内に, ②あるいは③の者でより若い番号の所見が得られた場合にはこれに訂正する。ただし①, ②あるいは③だった者が非定型抗酸菌陽性と判明した場合は④「非定型抗酸菌陽性」

に変更する。この分類は登録後6カ月以後は変更されない。

- ①喀痰塗抹陽性：結核菌喀痰塗抹陽性の者。
- ②その他の結核菌陽性：喀痰塗抹以外の検体・検査法を用いた検査で結核菌陽性の者。例えば喀痰塗抹陰性で培養陽性のもの, 気管支内視鏡検査で塗抹陽性の者, 核酸診断検査で陽性の者など。
- ③菌陰性その他：結核菌陰性の者。検査を行わなかった場合を含む。
- ④非定型抗酸菌陽性：非定型抗酸菌陽性例。
臨床的に意味のある場合(注1)に限る。

3) 治療の既往

今回の登録時より以前の結核に対する化学療法の状態によって以下のように区分する。この区分は全登録期間を通して変更されない。

- ①初回治療：②以外の者。
- ②再治療：結核に対する化学療法を過去に1カ月以上受け, かつその時の治療終了後2カ月以上経過している者。

4) 活動性分類

4-1. 分類の原則

現在結核のために登録されている者に対する管理の区分を示す分類である。最新の医師の診断(注2)による指示とその診断の時期からの経過期間に基づいて随時決定される。

- ①活動性：結核の治療を必要とする者。
- ②不活動性：治療を必要としないが経過観察を必

要とする者。

- ③活動性不明：病状に関する診断結果が得られない者。

4-2. 区分の変更

この分類の変更および登録者の登録からの削除については、以下の基準に基づいて保健所長が判断する。

(1) 不活動性

予定の治療を順調に終了した者は不活動性に移行する。

さらに、活動性結核であったが医療費公費負担申請の有効期限を過ぎて2カ月以上経過した時点でもまだ公費負担申請が行われていない者であって、最近の菌所見が2回ともに陰性であることが知られている場合には「不活動性」としてよい。

(2) 活動性不明

「病状に関する診断結果が得られない」とは最近1年以内の病状に関する診断結果が得られない状態と解釈する。

(3) 不活動性の者の登録削除

はじめて「不活動性」に区分されてから最長3年間を限度とし、以下の基準に基づき登録から削除する。

①肺結核塗抹陽性初回治療例であって順調に治療を完了した者では治療終了後2年で削除する。なお、「治療基準」に定める期間を越えて長期に治療が行われた例については、その超過期間を考慮してより早期に削除してもよい。

②肺結核「その他の結核菌陽性」、「菌陰性その他」および肺外結核で順調に治療を完了した者では治療終了後それぞれ2年、1年で削除する。なお、「治療基準」に定める期間を越えて長期に治療が行われた例については、その超過期間を考慮してより早期に削除してもよい。

③上記①、②にかかわらず、再発のおそれがとくに著しいと思われる者については治療終了後3年以内の範囲で経過観察を継続する。

ここで「再発のおそれがとくに著しいと思われる者」とは、例えば再発例、受療が不規則だった者、薬剤耐性のあった者、糖尿病・塵肺・人工透析患者・副腎皮質ホルモン剤使用患者、その他の免疫抑制要因を持った者、その他医師がそのように判断する者を指す。

④初感染結核（マル初）例では結核感染の疑いが特に濃厚な者では治療終了後1年間、その他の者では治療終了と同時に削除する。

(4) 活動性不明の者の登録削除

活動性不明の者については病状把握のため管理検診の実施が必要であるが、これに3年以上継続して応じない者については、知られた最後の菌所見が陰性である者および結核菌陽性所見が一度もない者に限り、登録から削除できる。それ以外の者については、管理検診に5年間継続して応じない場合に登録削除としてよい。

5) 総合的な分類

結核のために登録されている者への指導のためには上記の各分類を適宜組み合わせるが、統計上の便宜のためには以下のような総合的な区分を用いる。

5-1. 新登録者に関する統計

- a) 肺結核活動性・喀痰塗抹陽性・初回治療
- b) 肺結核活動性・喀痰塗抹陽性・再治療
- c) 肺結核活動性・その他の菌陽性
- d) 肺結核活動性・菌陰性その他
- e) 肺外結核活動性
- f) マル初（別掲）
- g) 非定型抗酸菌陽性（別掲）

5-2. 現在登録者に関する統計

- a) 肺結核活動性・喀痰塗抹陽性・初回治療
- b) 肺結核活動性・喀痰塗抹陽性・再治療
- c) 肺結核活動性・その他の菌陽性
- d) 肺結核活動性・菌陰性その他
- e) 肺外結核活動性
- f) 不活動性
- g) 活動性不明
- h) マル初（別掲）
- i) 非定型抗酸菌陽性（別掲）

(注1) 「臨床的に意味のある場合」とは「非定型抗酸菌症として治療を必要とする程度」を意味する。これについては例えば国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班などの診断基準（結核 60:51, 1985）がある。

(注2) ここでいう「診断」とは肺結核については結核菌検査あるいは胸部エックス線検査、肺外結核については必要な臨床的・理学的検査を意味する。

核酸増幅法による結核菌検査の臨床での利用について

平成7年9月20日

日本結核病学会予防・治療合同委員会

日本結核病学会予防委員会委員

委員長 森 亨
 委員 久世彰彦, 佐藤博, 前田秀雄
 山岸文雄, 荒川正昭, 五十里明
 門政男, 倉岡敏彦, 津田富康

日本結核病学会治療委員会

委員長 近藤有好
 委員 岸不盡彌, 渡辺彰, 佐藤紘二
 和田雅子, 来生哲, 高嶋哲也
 鎌田達, 古賀宏延

近年開発された核酸増幅を原理とする結核菌の検出技術については、既にこれを応用したキットが2種類商品化され、これらが日本では健康保険での使用も認可され、まさに実用段階に入っている。この方法は内外での試用経験から、従来の培養と比較し得る菌の検出能力（感度）をもち、しかも所用時間が数時間という利点をもっていることが示されている^{1)~3)}。これから、この方法は結核菌の迅速検出法として、結核の診断に大きな期待がもたれているところである。

しかし、この方法の安易な利用には問題がある。その最大の問題は特異度、つまり偽の陽性にかかるものである。これまでの試用の報告ではこの点について厳密な吟味は行われていない。これまでの報告のようにかりに従来の培養法を基準法とみなして特異度（確立された従来の基準で陰性の検体のうち本法でも陰性のものの割合）をみると、未治療患者からの検体では、ある方法¹⁾³⁾では94~95%であった。治療中の患者の検体については、このように定義した特異度は70%前後になる³⁾。このように特異度が低いことの一部は、この方法が培養法よりも感度が高い（例えば死菌まで検出してしまうなど）ためであり、絶対基準の設定に問題があると考えられている。

しかし最近阿部らの行った多施設共同研究⁴⁾では、絶対的な陰性検体（超純水）をこの方法で検査施設に検査させたところ、のべ90件中5件が陽性と判定された。ある検査施設はそうした15検体のうち3検査体を陽性

と報告している。これは、現在の核酸増幅による結核菌検出法には偽の陽性の事例が皆無でないことを示している。

核酸増幅法による偽の陽性の重要な原因として検査過程での汚染が考えられており、これを排除するための精度管理が検査施設では行われているはずである。しかしこれも完璧なものといえないことが上記の報告で示されている。さらに検体採取過程の汚染（最も問題になるのが気管支内視鏡検査であろう）についてはいまだ十分な検討が行われているとはいえない。

偽の陰性に関しては患者検体中に存在するポリメラーゼ酵素の阻害物質によるものが問題になる。今のところ研究は十分に行われておらず、今後さらに検討を加えなければならない。

一方、上記の試用で明らかにされたように³⁾、治療中の患者の検体の検査における特異度の低さにみられる偽の陽性は、そのかなりのものが培養法で発育しない菌（いわゆる死菌など）の検出によると考えられる。したがって従来の培養法の所見に基づいて確立されてきた治療経過の判定（例えば入院患者の退院時期の決定など）に関して、この新しい方法は従来法と同等の意義をもつとはいえないことも考えなければならない。この検査で菌陰性になるのを待って退院時期を決定するようなことをすれば、入院期間が必要以上に長くなるようなことも起き得る。

結核診断における核酸増幅法の信頼性について論議し

た Grosset ら⁵⁾ は、この方法の潜在的な能力に期待しつつも、現時点では「結核治療の開始にも、中止にも用いるべきではない」と断定している。またおそらく同様の根拠から米国では連邦政府が現時点でその一般的な使用を認可していない。当委員会はこのような事情について検討を行い、現在行われている核酸増幅法による結核菌検査の利用にあたっては、以下のような点を慎重に考慮すべきであると結論に達し、これについて勧告を行うこととした。これによってこの方法の利益が最大限のものになることを期待したい。

なお、本検査法で非定型抗酸菌を検出するキットもあるが、これによる所見に基づいた非定型抗酸菌症の定義はいまだ確立されていないこと、また環境中の非定型抗酸菌により偽の陽性が出る可能性の大きいこと（本学会予防委員会声明「結核 1994, 69: 535-536」参照）に十分留意すべきである。

核酸増幅法による結核菌検査の利用に際しての留意点（勧告）

- 1) 核酸増幅法による結核菌の検査法（以下「本検査法」という）を用いて結核菌の検出を行う場合には、必ず塗抹検査および培養検査を並行して行うこと。
- 2) 結核疑いの患者の検査で在来の菌検査法の所見が陰性で、本検査法のみで陽性の場合には、つねに偽の陽性の可能性を考慮し、臨床所見やエックス線所見などを併せた総合的な検討を慎重に行って判断すること。
- 3) 結核の治療中の経過判定のために本検査法を用いないこと。ただし重大な悪化や再発を思わせる臨床的な変化があるような場合は2)に準じること。
- 4) 気管支内視鏡検査など、検査材料の採取に用いる

器具が以前の検査で結核菌成分により汚染される可能性があるような場合には、本検査法による結核菌陽性所見の解釈は慎重に行うこと。

5) あらゆる段階での検査精度の確保に努めること。検査の実施を外部施設に委託する場合にも疑わしい結果については施設担当者と十分な検討を行うなど、施設での精度管理にも注意すること。

文 献

- 1) Abe C, Hirano K, Wada M, et al. : Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens by polymerase chain reaction and Gen-Probe Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test. J Clin Microbiol. 1993 ; 31 : 3270-3274.
- 2) 青柳昭雄, 豊田丈夫, 大角光彦, 他 : 核酸 (rRNA) 増幅を応用した結核菌直接検査法 (Gen-Probe ; MTD) の臨床的検討—小川培地と液体培地 (MB チェック) との比較を中心として—. 結核. 1994 ; 69 : 7-14.
- 3) 青木正和, 片山 透, 山岸文雄, 他 : PCR 法を利用した抗酸菌 DNA 検出キット (アンプリコア™ マイコバクテリウム) による臨床材料からの抗酸菌迅速検出. 結核. 1994 ; 69 : 593-605.
- 4) 阿部千代治, 森 亨, 藤井英治, 他 : 結核菌の迅速検出のための MTD の評価に関する共同研究. 結核. 1995 ; 70 : 467-472.
- 5) Grosset J, Mouton Y : Is PCR a useful tool for the diagnosis of tuberculosis in 1995. Tubercle and Lung Disease 1995 ; 76 : 183-184.