

肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年

平成20年4月

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会
日本呼吸器学会感染症・結核学術部会

〔はじめに〕

米国胸部学会 (ATS) と米国感染症学会 (IDSA) は10年ぶりに肺非結核性抗酸菌症に関するガイドラインの改定を行い、2007年3月に発表した¹⁾。

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会は、この改定内容が大幅なものであり、かつ国際的整合性²⁾の見地から、わが国の診断基準 (2003年発表)²⁾も再検討の要

ありとし、日本結核病学会評議員にアンケート調査を行った。

回答者全員 (回収率63%, 126名) が改訂の必要を認め、かつ簡潔な診断基準への要望が多数あった。

以上の経過で作業を開始、今回初めて日本結核病学会、日本呼吸器学会合同での肺非結核性抗酸菌症診断基準とした。

表1 肺非結核性抗酸菌症の診断基準 (日本結核病学会・日本呼吸器学会基準)

A. 臨床的基準 (以下の2項目を満たす)

1. 胸部画像所見 (HRCTを含む) で、結節性陰影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、均等性陰影、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見のいずれか (複数可) を示す。
但し、先行肺疾患による陰影が既にある場合は、この限りではない。
2. 他の疾患を除外できる。

B. 細菌学的基準 (菌種の区別なく、以下のいずれか1項目を満たす)

1. 2回以上の異なった喀痰検体での培養陽性。
2. 1回以上の気管支洗浄液での培養陽性。
3. 経気管支肺生検または肺生検組織の場合は、抗酸菌症に合致する組織学的所見と同時に組織、または気管支洗浄液、または喀痰での1回以上の培養陽性。
4. 稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合は、検体種類を問わず2回以上の培養陽性と菌種同定検査を原則とし、専門家の見解を必要とする。

以上のA, Bを満たす。

表2 わが国でヒト感染症が報告されている非結核性抗酸菌

しばしば認められる菌種

M. avium, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. abscessus*

比較的稀に認められる菌種

M. fortuitum, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. simiae*, *M. shimoidi*, *M. thermoresistibile*, *M. heckeshornense*, *M. intermedium*, *M. lentiflavum*, *M. ulcerans* subsp. *shinshuense*, *M. malmoense*, *M. branderi*, *M. celatum*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. triplex*, *M. goodii*, *M. marinum*, *M. mageritense*, *M. mucogenicum*, *M. peregrinum*

注: *M. avium*, *M. intracellulare* は性状が類似しており、一括して *M. avium* complex (MAC) と呼ぶことが多い。

〔注記〕

1. 近年のわが国での健診や人間ドックでの状況下では、画像診断や核酸同定法などの進歩で、臨床症状出現前に診断可能になったという現状に即し、診断基準から「臨床症状あり」を外した。
2. 従来の診断基準では、暗黙に診断基準合致を治療開始時期と見なしてきたが、2007-ATS/IDSAと同様、診断基準と治療開始時期は分離する。
3. 治療開始時期についてはエビデンスの蓄積が不十分であるが、診断後観察のみの経過では外科治療を含む早期治療、準治癒状態への転帰を失う事例があることを注意すべきである。
4. 2007-ATS/IDSA基準でのHRCT所見は「散在性小結節を伴う多発性の気管支拡張所見」のみになっているが、早期診断や化学療法開始後の症例、孤立結節影などを考慮し、より広範囲な事象に適応する画像基準とした。
5. 感染症診断の原則から、典型例であっても画像所見のみでの診断は採用しない。また画像所見が酷似していても、非結核性抗酸菌症ではない場合があることに注意すべきである。
6. 喀痰の場合、2回以上の異なった検体での培養陽性としたのは1991年の東村の研究³⁾に準拠するとともに、2007-ATS/IDSA基準との整合性をとるためである。
7. 塗抹、培養を含む菌量要件を廃止したのは、やはり2007-ATS/IDSA基準との整合性のためと、菌量そのものは非結核性抗酸菌の場合特に前処理による影響が大きいこと、液体培地の普及で培養菌量報告がないことを考慮したためである（本来、抗酸菌培養は1997ATS勧告どおり、液体培地と固形培地を併用すべきであるが、臨床の実態に即してという条件付

きの考慮)。

8. 検体直接核酸増幅法陽性は菌種同定に有用であるが、培養陽性の代わりにはならない。
9. 細菌学的基準の中に稀な菌種の場合の要件を記載したので、2007-ATS/IDSA基準と異なり細菌学的基準そのものは菌種の区別なく適用とした。
10. 気管支鏡検体は自動洗浄機汚染などの場合影響が大きいので、呼吸器内視鏡学会ガイドライン⁴⁾に沿った気管支鏡消毒操作を遵守すべきである。
11. 気管支、あるいは病巣由来以外の検体については、基本的に通常無菌的な体腔液を用いるべきである。胃液は結核症診断では明らかに有用な検体であるが、消化管液に常在している可能性の高い非結核性抗酸菌症診断での有用性は確証されていない。当面最低限「2回以上の異なった検体での培養陽性」の条件を満たすべきである。
12. 菌種同定は、保険診療も考慮し2回とも同定検査施行を条件にはしないが、稀な菌種や環境から高頻度に分離される菌種の場合 (*M. gordonae*, *M. chelonae* など) は2回以上の菌種同定検査を必要とする。

〔文 献〕

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al., on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 367-416.
- 2) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解—2003年. *結核.* 2003; 78: 569-572.
- 3) Tsukamura M: Diagnosis of disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest.* 1991; 99: 667-669.
- 4) 日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡安全対策委員会: 気管支鏡検査を安全に行うために. *気管支学.* 2005; 27: 388-390.

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会

委員長	倉島 篤行				
副委員長	鈴木 克洋				
委員	網島 優	大内 基史	小川 賢二	加治木 彰	
	桑原 克弘	白石 裕治	多田 敦彦	徳島 武	
	中島 由槻	長谷川直樹	藤田 明	本間 光信	
	渡辺 真純				

日本呼吸器学会感染症・結核学術部会

部会長	河野 茂
部員	岸 不盡彌 渡辺 彰

肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針

平成20年4月

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会

〔基本的な考え方〕

1. 外科治療の主体は肺切除術である。菌量減少目的に空洞切開は行われた報告があるが、空洞虚脱目的の胸郭成形術や空洞切開＋筋肉充填＋胸郭成形などの成績は報告されていない。
2. 治療の目標は病状のコントロールであり、病巣が局限している場合でも相対的治癒であって根治的治癒ではない。
3. 術前後の化学療法は必須である。散布源となる粗大病変のない術後こそ相対的に非力な現在の化学療法であっても効果発揮の最適時期であるという集学的治療の観点が必要である。
4. 単一大空洞や荒蕪肺、その他の大量排菌源となる粗大病変を摘除することにより、一時的あるいは一過性であっても病勢の進行抑制や遅延で外科治療が有用な場合が少なからずある。
5. 周辺散布巣を伴わない非結核性抗酸菌による周縁明瞭な孤立結節の外科摘除例では、術後化学療法が必要かどうかはエビデンスがなく今後データの集積が必要と考える。但し周辺散布巣がないという確認は1 cm スライス CTでは不十分で thin section HR-CTなどによる確認が必要である。
6. 術後の予後追跡や調査は外科、内科が共同で行うことが望ましい。

〔指 針〕

1. 外科治療（肺切除術）の適応
 - (1) 排菌源または排菌源となりうる主病巣が明らかで、かつ以下のような病状の場合
 - 化学療法にても排菌が停止しない、または再排菌があり、画像上病巣の拡大または悪化傾向が見られるか予想される。
 - 排菌が停止しても空洞性病巣や気管支拡張病変が残存し、再発再燃が危惧される。
 - 大量排菌源病巣からのシューブを繰り返し、病勢の急速な進行がある。
 - (2) 咯血、繰り返す気道感染、アスペルギルスの混合

感染例などでは排菌状況にかかわらず責任病巣は切除の対象となる。

- (3) 非結核性抗酸菌症の進行を考えると年齢は70歳程度までが外科治療の対象と考えられるが、近年の元気な高齢者の増加や、症状改善の期待などを考慮すると70歳代での手術適応もありうる。
- (4) 心肺機能その他の評価で耐術である。
- (5) 対側肺や同側他葉の散布性小結節や粒状影は必ずしも切除の対象としなくてよい。

2. 術式

- (1) 主として肺切除術を行う。
- (2) 病巣は経気道的に拡がるので、周辺散布性病巣、気道散布病巣を伴う場合は部分切除では切離断端に病巣がかかる可能性がある。したがってこの場合は気道の拡がりに沿った切離方法（区域切除以上）を採用したほうがよい。
- (3) 空洞切開は気道への菌の流れ込みを減少させる点から有用である。

3. 外科治療の時期

少なくともある程度の化学療法の有効性はあり、また菌量の減少を図る目的のためにも緊急の場合を除いて術前3～6カ月程度の化学療法は行われるべきである。

4. 術後の化学療法

基本的考えで述べたように術後化学療法を行うべきである。レジメは術前と同一でよい。期間は、術後半年では再燃傾向が高いとの報告がある。しかし一方いつまで行うべきかとのエビデンスはない。主排菌源病巣は除去されているので、内科的治療における「排菌停止後少なくとも1年間」に準じ、かつ経験的にも少なくとも術後1年以上が妥当かと思われる。さらに化療終了後再燃・再発例が見られることがあるので、化療終了後でも画像、痰検査等で経過観察を怠らず、再燃・再発が疑われたら化学療法を再開することを検討すべきである。

日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会

委員長	倉島 篤行			
副委員長	鈴木 克洋			
委員	網島 優	大内 基史	小川 賢二	加治木 彰
	桑原 克弘	白石 裕治	多田 敦彦	徳島 武
	中島 由槻	長谷川直樹	藤田 明	本間 光信
	渡辺 真純			

「結核医療の基準」の見直し—2008年

平成20年4月

日本結核病学会治療委員会

I. はじめに

当委員会は、2002年と2003年に初回治療患者の標準治療と、標準治療の中心となるイソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP) が使用できない場合の治療法、さらに各薬剤の標準的な用法・用量について検討し発表した¹⁾²⁾。その後5年を経て、新しいフルオロキノロン系薬剤等が利用可能となるなどの進歩が見られ、また、DOTS (Directly Observed Treatment, Short course, 直接服薬確認短期化学療法) の普及・発展に伴い間欠療法の必要性が増している。

一方、2007年4月からは結核予防法が廃止され、結核対策は改正感染症法により進められている。この中で、従来の化学予防が「潜在性結核感染症の治療」と位置付けられたことは重要である。また、2006年には International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) が発表され (The Tuberculosis Coalition for Technical Assistance: International Standards for Tuberculosis Care. http://www.wpro.who.int/internet/files/stb/busar/raw_files/Background_documents/ISTC/ISTC_Ver10_Jan_2006_.pdf http://www.stoptb.org/resource_center/assets/documents/istc_report.pdf), 本学会も2007年6月にこれに賛同の意を表明した。しかし、その内容、および米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society, ATS) 等諸外国における標準治療³⁾と、日本において行われている結核医療との間には微妙な差が認められ検討が必要となった。

今回の見直しは、以上のような最近の状況の変化を踏まえて、間欠療法について記載するとともに、2002年と2003年に発表した2つの報告に見直しを加え、整理して報告するものである。改正感染症法の下で、これまで以上に質の高い結核医療が行われることを願っている。

II. 「基準の見直し」の視点

2004年の結核予防法改正時に結核の治療完遂のための服薬支援、いわゆる日本版DOTSが規定され、これが徐々に普及しつつある。同時に直接服薬確認のような十分な服薬支援を必要とする患者の割合も大きくなりつつある。また、入院治療の制限や入院期間の短縮も求められており、これまで入院治療に依存してきた日本の結核

医療においても、外来治療における服薬支援の役割が重くなるであろう。現在のところ、外来での対面式服薬確認は一部の患者にしか適用されておらず、今後はこれを強化する必要がある。このような状況のなかで、服薬回数の低減、患者の負担の軽減などの利点をもった間欠療法は今後積極的に取り入れるべき治療法である^{3)~5)}。

薬剤の用法・用量については、「結核医療の基準」の見直し—第2報—における提言に加え、間欠療法についての記載を追加するとともに、潜在性結核感染症の治療にも用いられるINHについては小児の用量を記載した。

ISTCおよび米国の基準³⁾等による標準治療において、エタンブトール (EB) の維持期における使用は勧められていない。しかし、日本においては(A)法では6カ月まで、(B)法では9カ月まで使用してもよいとされている。本委員会ではEBの使用期間について改めて検討し、不要な薬剤の投与およびそれによる副作用の防止のためEB [またはストレプトマイシン (SM)] の中止条件を明記した。また、粟粒結核、広汎空洞型等の重症例や菌陰性化遅延例等において維持期治療期間の延長を認めていたが、その条件と表現を再検討し、延長可能な条件をやや拡大した。

また、フルオロキノロン系薬剤については、薬剤耐性結核、特に多剤耐性結核の治療において国際的に必須の薬剤となっており³⁾⁶⁾、さらに近年モキシフロキサシン (MFLX) 等新たな薬剤の諸外国での治療成績が報告⁷⁾されているところから、抗菌剤として使用可能となった薬剤の記載を追加した。

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可及的に撲滅することにある。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)、作用点が異なる薬剤を初期には少なくとも3剤以上組み合わせた多剤併用方式で最短でも6カ月間継続して投与することが不可欠である。有効かつ安全な治療法を選択し、それが必要な期間継続されることが結核治療の基本であることに変わりはない。

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 RFP, PZAは滅菌的, INHは殺菌的に作用する	リファンピシン* イソニアジド ピラジナミド	RFP INH PZA
First-line drugs (b)	First-line drug (a)との併用で効果が期待される薬剤 SMは殺菌的, EBはおもに静菌的に作用する	ストレプトマイシン エタンブール	SM 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	カナマイシン エチオナミド エンビオマイシン パラアミノサリチル酸 サイクロセリン レボフロキサシン**	KM TH EVM PAS CS LVFX

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、SM, KM, EVMの同時併用はできない。抗菌力や交差耐性等から、SM→KM→EVMの順に選択する。

*多くの薬剤との薬物相互作用があるので注意が必要である。特にHIV感染者において抗ウイルス剤投与を必要とする場合にはリファンピシンに代わりリファブチンの使用を検討する。

**LVFXは他のフルオロキノロン剤と替えることができる。抗菌力や副作用等を考慮してモキシフロキサシン、ガチフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシンの中から選択する。これらフルオロキノロン剤は、結核菌に対する抗菌力はFirst-line drugs (b)並みに強いが、2008年本見解発表時点では保険適応が認められていないため最後に記載した。

現在わが国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。フルオロキノロン剤についてはその保険適応承認が得られていないことから末尾に記したが、結核治療、特に薬剤耐性菌および副作用のため他の薬剤が使用困難な状況における有用性は高いものである。本学会としては、これらの薬剤が抗結核薬として早期に承認されるよう、引き続き当局に要望するものである。

2. 抗結核薬の標準投与量 (表2)

抗結核薬にはアレルギー的(様)機序に起因する副作用とともに、薬剤固有の副作用も多く認められる。アレルギー反応は予見困難であるが、薬剤固有の副作用はおもに薬剤の投与量と関連しており⁹⁾、薬剤固有の副作用の発現を防止するには、「菌に有効で、副作用発現の少ない」投与量を予め設定しておく必要がある。

当委員会は抗結核薬の体内動態に関する知見⁹⁾、ATSの結核治療に関する声明³⁾、長年蓄積されてきたわが国の治療実績、などに基づいて、成人の抗結核薬の標準投与量について、1日当たり・体重1kg当たりの標準投与量(mg/体重kg/日)と1日当たりの最大投与量(mg/日)を設定し提案した(表2)。また、薬剤の有効血中濃度の確保と直接服薬確認療法(DOT)と短期療法の普及を推進する観点から服薬を原則1日1回とすること〔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)を除く〕とした¹⁾。

なお、高齢者で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、おもに腎臓より排泄(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(mg/日)の減量も考慮する必要がある。

既に肝機能障害や腎機能障害を合併している場合は日本結核病学会治療委員会による「肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解」¹⁰⁾を参照し、投与量を別途設定する必要がある。

IV. 初回治療患者の標準治療

初回治療患者においては、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。未治療耐性である可能性も考え、確実に菌の撲滅をはかるためには多剤併用が必須である。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勧める。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、使用薬剤に薬剤耐性が認められれば章VI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、「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

表2 成人の標準投与量と最大投与量

薬剤名	標準量 mg/kg/day	最大量 mg/body/day	備考
リファンピシン	10	600	
イソニアジド	5	300	間欠療法時の用量は本文に記載
ピラジナミド	25	1500	
ストレプトマイシン	15*	750 (1000)	週2回投与の場合は1000 mgまで可 初期2カ月は毎日投与可、毎日投与の 場合は750 mgまで
エタンブトール	15 (20)*	750 (1000)	最初の2カ月間は20 mg/kgを投与して もよいが、3カ月日以降も継続する場 合には15 mg/kg (750 mg/day) とする
カナマイシン	15*	750 (1000)	週3回投与の場合は1000 mgまで可 初期2カ月は毎日投与可、毎日投与の 場合は750 mgまで
エチオナミド	10	600	200 mg/dayより漸増する
エンビオマイシン	20*	1000	最初の2カ月間は毎日、以後は週2～ 3回投与する
パラアミノサリチル酸	200	12 g	
サイクロセリン	10	500	
レボフロキサシン	8	600	小児・妊婦は禁忌

1. 投与は1日1回を原則とする。TH, PAS, CSは分割投与とする
2. 高齢者、腎機能低下者では投与量の減量を検討する必要がある
3. 腎機能低下時には、特に*の薬剤については減量、または投与間隔をあけることが必要である

表3 初回治療例の標準的治療法

原則として (A)法を用いる。PZA使用不可の場合に限り、(B)法を用いる。 薬剤感受性が不明かつ症状の改善が明らかでない場合には、薬剤感受性の判明、臨床的改善の 確認までSM (またはEB) を継続する。
(A)法：RFP+INH+PZAにSM (またはEB) 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SM (またはEB) の3剤併用で2カ月間治療後、RFP+INHで7カ月間 治療する

る³⁾¹¹⁾。

以上の観点より、初回治療患者の標準療法として、その病型や排菌のいかんにかかわらず、表3の(A)法を用いて治療することとし、副作用等のためピラジナミド(PZA)が投与できない場合に限り(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お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未だ不明であるので、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。

(A)法で治療を開始し、菌が薬剤に感受性であることが確認され、副作用なく薬剤が継続可能である例では、章Vに示す間欠療法も検討する。

2. 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カ月日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3カ月日以降は中止する。なお、INH耐性とは小川法を用いた0.2 μg/mlにおける耐性である¹²⁾。なおMGIT法による検査を採用している場合には0.1 μg/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が、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場合には、原則

表4 初回治療例の間欠療法

週2回法：2カ月間毎日 RFP+INH+PZA+EB (または SM) の後、4カ月間 *週2回 RFP+INH
週3回法：2カ月間毎日 RFP+INH+PZA+EB (または SM) の後、4カ月間 *週3回 RFP+INH

間欠期の INH の用量は 15 mg/kg, 1 日最大 900 mg とする。

としてそのようなことが確認された時点で EB (または SM) は中止する。

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。

但し、有空洞(特に広汎空洞)例や粟粒結核などの重症例、3カ月目以後(初期2カ月の治療終了後)にも培養陽性である例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤併用例など、および再治療例では3カ月間延長し、(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、直近の菌を用いた感受性検査を再度実施するべきである。

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継続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ている。治療に際しては、本学会保健看護委員会によるガイドライン¹³⁾等によって、それぞれの患者に適切な DOTS を実施する。

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の服薬支援が進められるべきである。また治療評価のための保健所による治療経過の把握(コホート分析)は日本版 DOTS の必須の要件として確実に行われる必要がある。

5. 標準治療が行えない状況

INH, RFP のいずれか1剤以上に薬剤耐性が認められた場合、副作用等のため RFP または INH が投与できない場合は、章 VI 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変更する。

但し、わが国には結核医療に関する専門施設や専門医を認定する制度がないので、相談すべき近隣の専門施設や専門医が不明の場合は最寄りの保健所に相談し、専門医の紹介を受ける。

なお、副作用が疑われる場合等、これらの薬剤の安易な投与中止により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¹⁴⁾を発表しているのので、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、専門医と相談のうえ、速やかに「服薬をいったん中止し、極少量より再投与し、漸増する」減感作療法¹⁵⁾を試みることも必要である。

また、治療開始から概ね3カ月以内に胸部 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があるが、結核菌検査において陰性化または菌量の減少が認められている場合には治療は有効であると考え、薬剤の変更は行わず薬剤感受性検査の結果を得てから治療方針を決定する。

V. 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⁵⁾¹⁶⁾。

1. 対象とできる条件

PZA を加えた標準治療(A)法を開始し、結核菌が培養で確認され RFP, 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、また副作用のため RFP, INH または PZA が中止された例では再発率が高いので間欠療法は不可である。また、HIV 感染者も間欠療法は不可である。

2. 治療方式(表4)

初期2カ月間4剤の治療終了後、RFP と INH の2剤を4カ月間週2回、または週3回服用する。広汎空洞型では週3回とする。初期治療における第4の薬剤は EB または SM であるが、SM のほうが殺菌力は強いので、重症型では SM を選択することが望ましい。

治療期間は6カ月を原則とするが、糖尿病合併例、広汎空洞型、再治療例は3カ月延長して9カ月とする。

3. 薬剤投与量

- ① RFP: 全期間 10 mg/kg, 1 日最大投与量 600 mg (標準治療, 表3に同じ)
- ② INH: 初期2カ月間毎日投与 5 mg/kg, 1 日最大投与量 300 mg。間欠期 15 mg/kg, 1 日最大投与量

900 mg

PZA, EB, SMは初期2カ月間、投与量は標準治療(表3)と同じとする。

4. DOTSの実施

間欠期間は1回でも服薬を怠ると治療失敗につながるため、必ずDOT(直接服薬確認治療)を行う必要がある。すなわち、原則として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、その他のDOTについて訓練された者等とする。患者が服薬のために来診しなかった場合には直ちに必要な行動を起こせる体制を整えておく必要がある。

VI. 標準治療が行えない場合の治療法

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。

①治療当初は投与可能な感受性のある薬剤を最低でも3剤(可能なら4~5剤)を菌陰性化後6カ月間投与し、その後は長期投与が困難な薬剤を除いて治療を継続する¹⁷⁾。(具体的な継続期間は以下の記述を参照。)

②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耐性が疑われる1剤のみを他の薬剤に替えることは、結果的に新たな薬剤による単独療法となる可能性が大きく、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は一挙に複数の有効薬剤に変更する。

③薬剤の選択は表1の記載順に従って行う。ただし、SM, カナマイシン(KM), エンビオマイシン(EVM)は同時併用できない。抗菌力や交差耐性を考慮し、SM→KM→EVMの順に選択する。また、フルオロキノロン薬も複数同時併用はできない。抗菌力や副作用等を勘案し、LVFX, MFLX, ガチフロキサシン, シプロフロキサシン, スパルフロキサシンの中から1剤を選択する。

1. RFPまたはINHが投与できない場合の治療法

RFPとINHは現代の結核治療において最も強力な不可欠の薬剤であるが、菌の耐性化や副作用などのためにこれらの薬剤が投与できない場合には体内の生菌を可及的に撲滅するという所期の治療目標の達成はより難しくなる。このため、体内の生菌数が最も多いと考えられる治療当初は結核菌に有効とされるフルオロキノロン薬⁶⁾⁷⁾¹⁸⁾を含めた感受性のある他の抗結核薬を4剤以上併用して治療することが望まれる。

以下の例示を参考にして、有効な治療薬を複数選択し、多剤併用療法により治療する。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(表のKM以下の薬剤)またはフルオロキノロン薬(LVFXなど)から感受性のある薬剤を順次選択し、変更する。

なお、治療期間は標準治療法に準じて、粟粒結核や広汎空洞型などの重症例、治療開始3カ月後も持続する培養陽性例、糖尿病や塵肺合併例、全身的な副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制剤の併用例などはさらに3~6カ月間延長してもよい。

(1) RFPが投与できない場合の治療法(INH感受性でINH投与可の場合)

①PZAが投与可能な場合

INH・PZA・SM(またはKMまたはEVM)・EB・(LVFXまたは感受性のあるSecond-line drugの1剤)の4~5剤で菌陰性化後6カ月まで治療し、その後INH・EB・(LVFXまたは感受性のあるSecond-line drugの1剤)の2~3剤で治療する。治療期間は菌陰性化後18カ月間とする。

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。

②PZAが投与できない場合

INH・SM(またはKMまたはEVM)・EBにLVFXまたは感受性のあるSecond-line drugの1剤を加えた4剤で菌陰性化後6カ月まで継続治療し、その後INH・EB・LVFXまたはSecond-line drugの1剤の3剤で治療する。治療期間は菌陰性化後18~24カ月間とする。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。

(2) INHが投与できない場合の治療法(RFP感受性でRFP投与可の場合)

①PZAが投与可能な場合

RFP・PZA・SM(またはKMまたはEVM)・EB・(LVFXまたは感受性のあるSecond-line drugの1剤)の4~5剤で菌陰性化後6カ月まで継続治療し、その後RFP・EBの2剤で治療する。治療期間は9カ月間、または、菌陰性化後6カ月間のいずれか長い期間とする。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。

②PZAが投与できない場合

RFP・SM(またはKMまたはEVM)・EB・(LVFXまたは感受性のあるSecond-line drugの1剤)の4剤で菌陰性化後6カ月まで継続治療し、その後RFP・EBの2剤で治療する。治療期間は12カ月、または、菌陰性化後9カ月のいずれか長い期間とする。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。

2. RFPおよびINH両薬剤が投与できない場合の治療法

表5 潜在性結核感染症の治療における成人・小児の投与量

		成人用量 mg/体重 kg/日	12歳以下小児用量 mg/体重 kg/日	1日最大投与量 mg/日
イソニアジド	INH	5	8-15	300
リファンピシン	RFP	10	10-20	600

RFPおよびINHの両薬剤が耐性あるいは副作用のため投与できない場合は、前記の原則を踏まえて治療する。なお多剤耐性であっても、INH 0.2 μg/ml耐性、1 μg/ml感受性の場合にはINHを投与してもよいが、有効薬剤数には数えない。治療期間は菌陰性化後24カ月間とする。外科治療が可能な患者では治療当初から外科療法を積極的に考慮する。なお、外科治療の成功のためにも、いくつかの有効な抗結核薬が不可欠である⁽⁷⁾⁽⁹⁾。

多剤耐性結核患者は感染防止のための設備を備え、かつ長期の生活に適した設備をもった個室を備え、DOTを実施し、外科治療も可能な専門的医療機関で治療すべきである。また、医療チームは副作用の発現に細心の注意を払うとともに、治療期間が長期に及ぶこと、治療の成功率が必ずしも高くないこと、治療薬剤の副作用やその早期発見方法、治療後の排菌の推移、などについて患者およびその家族に繰り返し説明し、治療が完了できるように保健所などとも協力して、バックアップすることが大切である。

Ⅶ. 肺結核および肺外結核における抗結核薬以外の治療

1. 副腎皮質ホルモン剤

結核性髄膜炎、結核性心外膜炎、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不良の状態等においては副腎皮質ホルモン剤の使用を考慮する。

2. 外科治療等化学療法以外の治療を検討すべき状態

(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カ月が適切である。

(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。

Ⅷ. 潜在性結核感染症の治療 (表5)

診断と治療の適応については、本学会予防委員会の報

告²⁰⁾を参考に検討する。なお、薬剤耐性誘導をきたさないよう、画像検査等により発病の可能性を除外しておくことが必要である。使用する薬剤は原則としてINHであり、感染源がINH耐性である場合にはRFPを使用する。INHは6カ月または9カ月間、RFPは4カ月または6カ月間使用する。いずれも用量は活動性結核の場合と同じである。ただし、潜在性結核感染症として治療の対象となるのは小児が多いが、INHの標準的用量は小児においては成人よりも高い(体重kg当たり8～15 mg/日、最大300 mg/日)ので注意が必要である。

〔文 献〕

- 1) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し. 結核. 2002; 77: 537-538.
- 2) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し—第2報. 結核. 2003; 78: 497-499.
- 3) ATS/CDC/IDSA: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 603-662. MMWR June 20, 2003/52 (RR11); 1-77.
- 4) Zierski M, Beck E, Long MW, et al.: Short-course (6 month) cooperative tuberculosis study in Poland. Results 18 months after completion of treatment. Am J Respir Dis. 1980; 122: 879-889.
- 5) 和田雅子, 溝口國弘, 奥村昌夫, 他: 結核化学療法における維持期週2回間欠療法の効果と副作用. 結核. 2006; 81: 363-369.
- 6) Tomioka H: Current status of some antituberculosis drugs and the development of antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities. Curr Pharm Des. 2006; 12: 4047-4070.
- 7) Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al.: Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174: 331-338.
- 8) 和田雅子: 抗結核薬の副作用とその対策. 日本臨床. 1998; 56: 3091-3095.
- 9) Heifets LB: Antimycobacterial Drugs. Semin Resp Infect. 1994; 9: 88-103.
- 10) 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.
- 11) WHO: Guidelines for National Programmes. Third edition WHO/CDS/TB/2003.3.13 WHO/CDS/TB, 2003.
- 12) 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

- 案. 結核. 1997; 72: 597-598.
- 13) 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.
- 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) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 2, 4, 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Am Rev Respir Dis. 1991; 143: 700-706.
- 17) 中島山槻：多剤耐性結核の治療. 結核. 2002; 77: 805-813.
- 18) Berning SE: The Role of Fluoroquinolones in Tuberculosis Therapy. Drugs. 2001; 61: 9-18.
- 19) Pomerantz BJ, Cleveland JC, Olson HK, et al.: Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001; 121: 448-453.
- 20) 日本結核病学会予防委員会, 有限責任中間法人日本リウマチ学会：さらに積極的な化学予防の実施について. 結核. 2004; 79: 747-748.

日本結核病学会治療委員会

委員長	重藤えり子			
副委員長	和田 雅子			
委員	高橋 弘毅	藤井 俊司	斉藤 武文	佐藤 和弘
	田野 正夫	露口 一成	小橋 吉博	藤田 次郎

第82回総会招請講演

II. THE INTERNATIONAL STANDARDS FOR TUBERCULOSIS CARE (ISTC):
WHAT IS THE IMPORTANCE FOR JAPAN?

結核医療の国際標準 (ISTC) : 日本におけるその重要性と考え方

Paula I. FUJIWARA

キーワード: 国際標準, 結核医療

この講演では、まずテーマの「結核医療の国際標準」(以下「標準」と略)がなぜ必要になったのかを解説してからその要点を概観する。そのあとで、章を追って17項目の「標準」を診断・治療・公衆衛生責任について検討し、それぞれにこれらの「標準」の日本の状況への適用について考えていくことにする。

なぜいま「国際標準」なのか

2005年の世界保健機関(WHO)の世界保健総会(WHA)で次のような議決がなされた。「第58回世界保健総会は、あらゆる保健サービス提供者が、結核医療の国際標準をDOTS戦略に沿って実践していくことの重要性を強調しつつ、すべての加盟国が、すべての結核がDOTS戦略にあった適正な診断、治療および報告にもとづく普遍的な標準的医療を享受しうるようにすることを勧告する」。これがこの「標準」策定の起源である。

「標準」のキーポイントは以下のように要約できよう。

- 目的: すべての保健医療提供者が遵守すべき、広く受け入れられている水準の結核医療を記述すること
- 対象: すべての公的および私的な保健医療従事者
- 範囲: 診断、治療および公衆衛生責任にわたり、国や地域のガイドラインを補完すること
- 必要性: 健全な結核対策にとって必要なことは、すべての医療従事者が参加して質の高い医療を提供し、結核対策計画と協同することである

この「標準」の策定に当たって結核医療の中心的な原則としたのは以下の5点であり、これらはそのまま「標準」の骨子となっている。①結核を迅速かつ正確に診断すること、②効果の証明された方式による標準的な治

療、③適切な治療支援と監督、④治療への反応の経過観察、⑤本質的な公衆衛生的対応の実施。

ところでこのような文書はこれまでの国際的、地域的、また各国のガイドラインや勧告、手引きなどとしてあまた作られ、流布している。いまさらどうしてそれが必要なのかという問いもあろう。しかし以下のような点で今回の「標準」はこれまでのものと違った意味がある。

①従来のものはたいてい「結核対策」に焦点を当てているが、今回はむしろ「結核医療」を焦点としている。②広範な国際的合意にもとづいたものはなかった。③勧告のための証拠の点で十分でないものが多かった。④たいていのは「政府文書」といふべきものであり、私的セクターに向けたものではなかった。⑤結核医療や対策の向上のための世界的な努力のなかに私的セクターの臨床家を巻き込むような文書の必要性がある。

「標準」はどのように策定されたか

策定はUSAIDS(米国国際開発庁)の資金援助を受けてTBCTA(Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 結核技術援助共同計画)が、米国CDC, 米国胸部疾患学会, WHO, KNCV(オランダ結核予防会)の参加を得て実施した。

このための運営委員会が設置され、14カ国からの28人の委員が参加した。共同委員長にはM. Raviglione(WHOストップ結核本部長), P. Hopewell(米国胸部疾患学会)が就任した。委員としては看護, 小児科, 患者, 私的セクター, 医学生, 国の結核対策, 非政府組織, 新技術開発団体, 技術機関, 多剤耐性結核対策関連, 結核/HIV対策, HIV医療提供者, 検査室関係, 医学研究機関,

WHO、臨床家、基金等々広範な分野や機関の代表者を含めた。

作業としてはまず7回にわたりシステム・レビューを行ってエビデンス文献を渉猟し、これにもとづいて初回から最終まで前後10回にわたり原稿を作成し改訂を繰り返した。並行して「結核医療のための患者憲章」を定めた。そして最終的に2006年3月24日の世界結核デーに公表した。

この「標準」のなかで強調している保健医療提供者への希望と問題としては以下のようなものがある。まず保健医療従事者に「いかにして」ではなく、「何を」してもらいたいのか、を語りかけることである。そして彼らにエビデンスにもとづいた医療の基礎を提供する。ただし疾病管理の個々の点に関する指示（これは国や学会など職能団体の専任事項である）などは出さずに、大部分の状況に応用できるような原則を提示することが重要である。

診断の国際標準

(1) 症状の持続期間

他に説明のつかない咳が2～3週間あるいはそれ以上長期に続いている患者は全員結核について検査しなければならない。

日本の場合：実際に結核と診断されることは日本では相対的にまれであろう。しかしそれでも臨床家は「結核はまだある！」ことを忘れてはならない。日本では結核は高齢者に多く、高齢者では乾性の咳症状があまりない、あるいは呼吸器症状が全くないこともある。しかし「結核はまだある！」のであるから結核を疑っての検査は必要である。

(2) 喀痰の検査回数

肺結核の疑われる患者にはすべて（喀痰をだせる成人、青年および小児）は、最低2回、できれば3回、喀痰の塗抹検査を行わなければならない。こうして調べる痰の結核菌陽性率は平均4%程度、範囲も0.7～7.2%でかなりばらつく。普通の光学顕微鏡の代わりに蛍光顕微鏡を使用すると感度は10%位上昇する（特異度は変わらない）。

日本の場合：塗抹検査と同時に培養検査を行う。

(3) 肺外結核の診断

肺外結核が疑われる患者は成人から小児まですべて罹患臓器から何らかの適切な検体を採取し、顕微鏡検査に供すべきである。施設や資源が許す場合には培養や組織病理学的な検査も行う。

日本の場合：肺外臓器からの検体による塗抹検査の感度は低いので、培養や組織学的検査は重要である。とくに免疫抑制宿主の場合においてそうである。

(4) 胸部X線撮影検査

胸部X線写真で結核を疑わせる所見のある患者については喀痰の塗抹検査を行わなければならない。この場合留意すべきことは、胸部X線検査は結核の診断に対して感度は高いが特異度は低いということである。ゆえに診断過剰および見落としがともに多く、他の病気を見誤る危険性も大きく、これだけで結核を診断することは困難である。

(5) 塗抹陰性結核の診断

喀痰塗抹陰性の肺結核の診断は以下の判定基準に従わなければならない。

- 喀痰塗抹検査を最低3回行って陰性であること
- 胸部X線所見が結核と適合すること
- 広域スペクトルの抗生物質を用いた試験的治療に対して反応がないこと。この場合フルオロキノロン剤は結核でも一時的な改善を起こすことがあるので用いてはならない

このような患者に対して、培養の設備が使えるのであれば、喀痰の培養検査を行うべきである。HIV感染があることが知られている、あるいは疑われている患者ではこのような検査はとくに緊急性が高い。

核酸増幅法（NAAT）は結核の診断を除外するのに十分なほど感度が高いとは言い難い。また肺外結核の診断に関しては十分な証明がない。血清学的な診断についても証拠はない。

(6) 小児結核の診断

有症状の小児における胸郭内の結核（肺、胸膜、リンパ節）で喀痰塗抹陰性の場合、その診断は、胸部X線撮影で結核に一致する異常があり同時に感染性患者に曝露したとか、結核感染の証拠（ツベルクリン反応陽性とかインターフェロン γ 放出試験陽性など）がある場合に行われる。もしこのような患者に対して施設で培養ができるなら、喀痰の培養検査（喀出痰、胃洗浄液、誘発痰など）を行うべきである。

治療の国際標準

(1) 公衆衛生上の責任

結核患者を治療する医師はだれでも重要な公衆衛生上の役割と責任を負っている。この責任を全うするために医師は適切な薬剤方式の処方を出し、その治療方式に患者が協調しているか否かを評価し、かつ協調が不十分であればそれにきちんと対処しなければならない。そのようにして初めて医師は治療が終了するまでの間の規則的治療を確保することができるのである。

日本の場合：日本では結核医療はプライマリーケアの医療に統合されているので、この「標準」はすべての臨床医に守られなければならない。治療を始めることはた

やすいことであるが、適切な治療を確実に完了することはかなりの難問となる。

(2) 適切な治療方式：6カ月対8カ月

以前に結核の化学療法を受けたことのないすべての結核患者（HIV感染者を含む）に国際的に承認された一次薬方式による治療を、生物利用率の知られた薬剤を用いて行わなければならない。この治療の初期相はイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミドおよびエタンブトールを2カ月間用いる。引き続き維持期ではイソニアジドとリファンピシンを4カ月用いることが望ましい。代わりにイソニアジドとエタンブトールを6カ月用いる方式もある。これはイソニアジド+リファンピシン方式を不規則に用いると多剤耐性になる危険性が大きいいため、規則的な治療の確認が困難なときに用いられるが、治療失敗や再発の頻度が前者よりも高く、とくにHIV感染のあるときにそうなので問題がある。

用いられる抗結核薬の用量は国際的な勧告に従わなければならない。薬剤の服用が見届けられないような場合には、2剤（イソニアジド+リファンピシン）、3剤（上記+ピラジナミド）、あるいは4剤（上記+エタンブトール）の固定用量合剤（Fixed dose combination, FDC）の使用がとくに推奨される。

日本の場合：日本で標準的方式であるリファンピシンを全期間用いる6カ月治療において、全剤感性の場合にはエタンブトールは不要であり、維持期においては全く必要がない（参考：Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed., Geneva, WHO, 2003, WHO/CDS/TB/2003.313）。また固定用量合剤は日本では承認されていないが、結核治療の重要な方式として採用を考慮すべきである。これを利用することで単剤治療の危険性と投薬ミスを減らし、薬剤耐性の出現予防につなげることができる。また患者が服用する錠剤の個数を減らし、管理が容易になる利点もある。

(3) 規則的服薬確保のための患者中心主義

規則的な服薬を強化し評価するため、患者中心の、性差別に配慮した、相手の年齢に合わせた支援方法を、患者のニーズと患者・職員間の信頼にもとづいて、すべての患者に対して作り上げていかなければならない。患者中心のアプローチは、勧奨されている介入方法と利用しうる支援サービスのすべてを動員し、また患者に対するカウンセリングと教育を含むものでなければならない。

患者中心主義の戦略の要素としては以下のようなものがある。①治療方式に対する患者の協調を評価する手段、および脱落が発生した場合のそれに対処する手段の援用、②それらの手段は個々の患者の環境に対して別個に用意されるもので、患者および職員の双方にとって受け入れ可能なものであること、③そして、そのような手

段としては、患者および保健システムの双方に認められ、説明責任を果たしうるような治療支援者による服薬の直接確認を含むことがある。

(4) 治療中の菌検査の重要性

すべての患者について治療への反応を追跡しなければならないが、これは肺結核患者では喀痰塗抹検査（2個の検体について）によって、少なくとも初期相の終了時（治療開始後2カ月）および5カ月、および治療終了時に行われる。治療第5月時の塗抹検査で陽性となった場合には「治療失敗」と考えなければならず、治療は適宜変更しなければならない。

肺外結核患者や小児では治療への反応は臨床的に評価するのが最善である。

日本の場合：日本の結核対策では胸部X線撮影が伝統的に大きな役割をもっている。しかしながら、それらは治療への反応を評価するためには信頼性は低い。たとえばX線上で改善していても培養が陽性であれば病気がまだ持続していることを示すし、逆に塗抹・培養が陰性になってもX線上病巣が残存するために治療失敗と誤った判定をされる場合もある。ある研究では、112人の患者を菌所見とX線所見とで4年間追跡したところ、X線では31%もの患者を菌所見が陰性であるにもかかわらず「悪化」と判定していた。（Fox W: The chemotherapy of tuberculosis in developing countries. In: Recent advances in respiratory tuberculosis. Heaf F, Rugsby NL, eds., London, Churchill, 1968: 127-159）

(5) 治療経過記録の重要性

投与されたすべての薬剤、菌所見、副作用等の記録はすべての患者について残されなければならない。

(6) 結核患者に対するHIV検査

一般住民におけるHIVの有病率が高く、結核、HIVが同時に起こることが多い地域では、すべて結核患者に対してHIVに関するカウンセリングと検査がルーチンの患者管理の一部として必要である。HIV蔓延が低い地域では、HIVカウンセリング・検査はHIV関連疾患の症状ないし所見のある結核患者、およびHIV曝露の高いリスクを考えさせる既往例のある結核患者に対して行う。

日本の場合：日本では今のところHIV感染率は低いが、保健医療従事者としては患者にHIV感染のリスクに関して問診を行うことは必要である。もしこれでリスク要因がある場合には、オプト・アウト（患者の意思で拒否の余地もある）方式下での検査を進める。つまり、検査は必要であり、患者が拒否しないかぎり行われる、と患者に説明する。

(7) 抗レトロウイルス剤治療に対する評価

エイズ合併結核の患者については、いつ彼らに抗レト

ロウイルス剤の治療を導入したらいいかの評価を行わなければならない。治療の適応となる患者に対しては抗レトロウイルス剤の適切な入手の条件について配慮しなければならない。抗結核薬と抗レトロウイルス剤という2つの病気に対する治療を同時に行うことの複雑さを考慮して、HIVと結核のどちらの病気が早く顕在化したかには関係なく、併用療法を導入する前にこの領域に精通している専門家との検討を行うことが勧められる。しかしながら、結核治療の開始は遅れてはならない。

エイズ合併結核患者は他の関連疾患の予防のためコトリモキサゾール治療も一緒に受けなければならない。

日本の場合：日和見感染の予防に対してその大きな有効性が証明されているにもかかわらず、日本ではエイズ合併結核患者のすべてにコトリモキサゾール治療が行われているわけではない。これは患者が重大な治療上の機会を剝奪されていることを意味する。

(8) 薬剤耐性の評価

薬剤耐性の可能性がどのくらいありそうかの評価は、患者の治療歴、薬剤耐性菌をもっている患者との接触状況、地域における薬剤耐性の蔓延度などにもとづいて、すべての患者について行われなければならない。治療失敗の患者や慢性排菌患者に対しては常に薬剤感受性の可能性を評価する。過去に結核の治療を受けたことのある患者は、何らかの耐性の可能性が未治療患者に比して4倍以上、多剤耐性結核の可能性が10倍以上大きくなる。

薬剤耐性がありそうだと考えられる患者に対しては培養および薬剤感受性検査(イソニアジド、リファンピシン、エタンブトールに対して)を直ちに行うべきである。

日本の場合：少数の例外を除いて、感受性検査はルーチンにすべての培養陽性患者に対して行われている。薬剤感受性検査は、制度化された厳格な精度保証計画に参加している特定の専門検査機関で行われるべきである。結核病学会と結核研究所がその方向で目下努力をしている。

(9) 多剤耐性結核の治療

薬剤耐性結核(とくに多剤耐性)の患者は二次抗結核薬を含む特殊な方式で治療しなければならない。少なくとも4種類の感性剤ないしはそう推定される薬剤で、18カ月以上治療しなければならない(推奨される治療方式の詳細は米国、英国、WHOそして日本のあいだで微妙に異なっている)。

この場合も規則的治療確保のために患者中心の対応が必要である。多剤耐性結核患者の治療の経験のある医療職員からコンサルテーションを受けなければならない。

公衆衛生の責任に関する国際標準

(1) 接触者とくに小児やHIV陽性者に関する対応

すべての結核の医療職員は、感染性結核患者の濃厚接触者(とりわけ5歳未満の小児やHIV感染を受けた人)は国際的な勧告に沿って、結核がないかどうか、感染を受けていないかについて確実に健診が行われるように努めなければならない。低蔓延の状況では接触者の数は初発患者1人あたり5~10人あり、潜在結核感染は接触者の30%、活動性結核患者は1~4%程度の頻度で見られている。

日本の場合：接触者の調査や健診は基本的に保健所の責任であり、私的セクターの医療職員がみな同じように接触者への対応に当たる必要はない。しかし保健所への協力は重要である。

(2) 患者の届出と治療経過の報告

すべての医療職員は初回治療、再治療患者の届出および患者の治療成績を地域の保健所に、地域の政策や基準に合う形で報告しなければならない。

まとめと日本への期待

この「国際標準」はこれまでに以下のような団体、組織が承認している。米国胸部疾患学会、インド医師会、インドネシア医師会、国際結核肺疾患予防連合、オランダ結核予防会、米国CDC、ストップ結核パートナーシップ、世界保健機関、日本結核病学会。また文書は以下の言葉に翻訳された。英語、フランス語、スペイン語、ロシア語、中国語、インドネシア語、ベトナム語、日本語。

現在インドネシアやケニア、タンザニアあるいはメキシコで、「標準」の最適な使用法を決定すべく、パイロットプロジェクトが実施されている。この使用法は国によって幾分異なるものとなろう。世界的には結核医療や対策において私的セクターが効果的に関与することを後押しするためのキャンペーンの目玉として機能するであろう。このキャンペーンは主として専門団体を通して臨床家に接近する方策として有用であろうと考えられる。「標準」はまた医師の就業前およびその後の生涯教育のカリキュラム形成のコアとしても、また資金提供団体への手引きや普及啓発団体の焦点としても用いられるであろう。

さて、この「標準」に対して日本にはどのように対応していただきたいか？日本は世界保健総会を通して世界の健康コミュニティの重要な一部分である。同時に日本の政府・非政府の保健医療従事者もこのコミュニティの成員である。結核病学会は結核の職能団体としてこの「標準」が日本の状況に適合し、また遵守されるようにする指導的な役割を担っている。この結核病学会が「標準」を承認したことは、日本における患者ケアの質的向上に対して重要かつ強力な一歩となった。またそれによって他の日本の職能団体(医師会、内科、呼吸器科、

小児科, HIV, 感染症, 細菌学等)も承認するための努力を先導することになる。

上に述べたいくつかの国で行われているように, 日本でもこの「標準」実践のパイロットプロジェクトが実施できないものだろうか。また全国および都道府県レベルでこの「標準」の完全実施に対する障害要因の現状分析なども意味があろう。その他, 「標準」に関して以下のような日本での活動を提案したい。

- 完全実施に向けた多くの職能団体の合同キャンペーン
- 医学教育活動の普及と生涯教育化
- Lancet や European Respiratory Society Journal が 2006 年

に行ったように, 「標準」を日本の有力な国内, 国際雑誌に掲載する。

謝 辞

講演の機会を与えてくださった坂谷光則学会長, 講演に先立ち日本の実情について意見を提供された井上義一(近畿中央胸部疾患センター), 石川信克(結核研究所), 伊藤邦彦(結核研究所), 重藤えり子(東広島医療センター), 下内 昭(大阪市)各先生に深謝する。

(文責: 編集委員会)

———— The 82nd Annual Meeting Invited Lecture ————

THE INTERNATIONAL STANDARDS FOR TUBERCULOSIS CARE (ISTC): WHAT IS THE IMPORTANCE FOR JAPAN?

Paula I. FUJIWARA

Abstract In 2005, the World Health Assembly resolved that all Member States should ensure that all persons with tuberculosis (TB) "have access to the universal standard of care based on proper diagnosis, treatment and reporting consistent with the DOTS strategy..." The purpose of the International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) is to define the widely accepted level of care of persons either suspected of, or diagnosed with, TB by all health practitioners, especially those in the private sector, who often lack guidance and systematic evaluation of outcomes provided by government programs. Since their publication in 2006 on World TB Day, the standards have been endorsed by the major international health organizations as well as many country-level professional societies.

The intention is to complement local and national control policies consistent with those of the World Health Organization: they are not intended to replace local guidelines, but are written to accommodate local differences in practice. The ISTC comprise seventeen evidence-based standards on tuberculosis diagnosis and treatment, as well as the responsibility of the public health sector. These are based on the basic principles of TB care: prompt and accurate diagnosis, standardized treatment regimens of proven efficacy, appropriate treatment support and supervision, monitoring of response to treatment and the carrying out of essential public health

responsibilities.

The relevance of the ISTC to the Japanese context is highlighted, in terms of when persons should be suspected of TB; the appropriate diagnostic modalities, including the use of chest radiographs; the advantages of fixed dose combinations; the importance of follow-up laboratory tests to document response to treatment, the importance of record-keeping and reporting to public health authorities, the value of HIV testing of TB patients and the use of anti-retrovirals for those dually infected; and the assessment of drug resistance and the appropriate treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Finally, some proposals were made on the way forward for Japan.

Key words: International standards, Tuberculosis care

Supervisory Medical Officer, Division of TB Elimination, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia USA; Senior Technical Advisor, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, FRANCE; Member, ISTC Steering Committee

Correspondence to: Paula I. Fujiwara, IUATLD, 68 bd St. Michel 75006 Paris, France