

第93回総会教育講演

日本の結核治療における諸問題

重藤えり子

要旨：結核治療は日本においても標準治療が行われているが、一般医における副作用への不適切な対応や不必要な長期治療があると推測され、喀痰抗酸菌塗抹陽性肺結核初回治療においても12カ月超治療が10%を占めている。ピラジナミドの有用性も含めて標準治療に関する適切な情報提供、副作用への対応の指針、また結核専門家や地域の結核診査会との連携が必要である。薬剤耐性結核の治療に関しては迅速薬剤感受性試験の普及、リネゾリドなど保険適応承認がない薬剤も、必要な場合には適切に使用できるような環境が必要である。デラマニドとベダキリンは適格性審査制度の下で135例に使用され3年以上経過後も薬剤耐性菌の出現は報告されていない。これらの新薬は適正に使用されているが、患者の経済的負担の軽減が課題である。DOTは広く普及しているが、若年層で急増している外国生まれの患者への支援が問題である。情報提供のための文書は多言語で提供されているが、医療通訳の利用は困難であり必要性は高い。行政には新たな治療法の導入だけでなく、現在ある技術の適切な利用ができる環境整備、および患者背景の変化への迅速な対応が求められる。

キーワード：ピラジナミド、治療成功率、適正医療、薬剤耐性結核、結核医療体制

はじめに

結核の治療は、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド (PZA) にエタンブトール (EB) の初期4剤併用6カ月間 (2HREZ/4HR) が最強、最短の方法であり、DOT (患者支援) により化学療法が確実に行われるようになった。しかし、薬剤耐性結核とりわけ多剤耐性結核、広範囲薬剤耐性結核の存在、副作用による治療困難など、課題は多い。最短でも6カ月にわたる治療期間も問題であり、より強力かつ安全、そして短期の治療方法を求めて新薬やregimenの開発が進められている。これらの新たな知見、状況の変化に対応し、WHO またATS/CDC/IDSAは結核治療ガイドラインのupdate¹⁾²⁾を行っているが、現在も強く推奨されているのは冒頭の4剤治療である。

日本においても結核病学会は、適宜「『結核医療の基準』に関する見解」などをまとめ発表してきた^{3)~5)}。PZAの使用はWHOの推奨にやや遅れたものの、現在は世界とほぼ合致する内容であり、DOTSも広く行われている。

しかし、実際の臨床の間では様々な問題点があり、改善の余地もあると考えている。本講演では新たな治療法の方向性などは他に譲り、日本の医療現場における結核治療の課題を述べる。

1. 初回標準治療

INH, RFP, PZA, EBの4剤併用は世界のスタンダードであり、WHOの報告では2015年コホートの治療成功率は83%であった⁶⁾。しかし、日本における新登録肺結核喀痰塗抹陽性初回治療患者の治療成績は、治療成功とされる治癒および治療完了をあわせても、この10年間5割前後にとどまっている⁷⁾。その最大の理由は結核の高齢者への偏在とその死亡率の高さであり、2015年のコホートでは80歳代では約4割、90歳代では過半数が死亡している。治療成功率を低くする重要な要因として治療中断および治療失敗が挙げられるが、これらは合わせても5%以内である。一方、1割近くを占めるのが「12カ月を超える治療」である。WHOの薬剤感受性結核治療ガイドライン¹⁾の内容を現在の日本の初回治療の現状と

Table 1 Issues in TB treatment in Japan compared to WHO guidelines in treatment of drug-susceptible tuberculosis

-Treatment with 3 drug regimen without PZA is often adopted.
-Rate of treatment for more than 12 months is high though the drug-resistance rate is low.
-Fixed-dose combination tablets are not available.
-Molecular-based drug susceptibility test is not popular though approved.

比較して相違点, 問題点と考えられる点を Table 1 に示した。

(1) PZAの使用について

初回治療においては, 肝障害がある場合, また, 80歳以上の場合にはPZAの使用は慎重に判断するとしている。80歳未満では原則としてPZAを使用することとしており, 全国の使用率は2008年の74%から2016年は82.33%に上昇している。しかし, 都道府県単位で比較すると, 最高92.5%, 最低59.57% (2016年) と地域差が大きい⁸⁾。肝障害等PZAが使用できない条件について地域で大差があるとは考えられず, 地域や個々の処方医の認識の差が大きな要因と思われる。

なお, WHOの指針等においては, 高齢であることを理由にPZAの使用を避けることはされていない。米国で2016年に発表された指針²⁾には, 「結核が中等症まで薬剤耐性のリスクが低い高齢者においては, 重篤な副作用のリスクのほうがPZAを併用する利益を上回るかもしれない」「75歳以上では初期強化期のPZA使用を避ける専門家もある」と記載されている。日本における80歳以上の標準治療例においてPZA使用の有無と副作用および治療成績に関する報告⁹⁾によれば, PZA使用例では副作用, 特に薬剤性肝障害はやや多い (16.4% vs. 9.9%) が, 治療成績はPZAを含む治療のほうがやや良好 (治癒・完了34.8% vs. 27.8%, 治療中死亡25.1% vs. 27.5%)であった。これらの結果も踏まえて学会では「結核医療の基準」に関する見解を2018年1月に改定し, 「標準治療」としてはPZAを含む4剤治療のみとした⁵⁾。すなわち, 結核の初回標準治療は2HREZ/4HRであることを明示し, PZA使用の可否は年齢も含めて個別に判断することを勧める記載とした。PZA使用によるリスクに対して, PZAを併用しない場合には治療期間が長い (1.5倍), 菌陰性化がやや遅れる, 薬剤耐性であった場合の治療失敗のリスク上昇 (特に菌量が多い場合) という不利益があることも認識して判断することが必要である。

(2) 12カ月を超える治療

12カ月を超える治療の割合は全国で9.32%であり, 2008年の12%から減少傾向にある。都道府県単位では最高20.69%, 最低0.0% (2016年) であり地域差が大きい⁸⁾。治療が長期化する要因としては, ①薬剤耐性, 特にRFP耐性結核, ②副作用のためにRFPが使用できない, ③治

療中断による治療終了時期の遅れ, ④合併症や結核重症のための治療延長, が挙げられる。

RFP耐性では治療期間が18カ月以上必要になるが, その比率は全体で1.2%, 未治療患者では0.7% (2012年調査)¹⁰⁾であって, 著しい地域差も認められていない。その他の要因についてはサーベイランスからの詳細な分析は困難であるが, 担当医の考え方や地域DOTSの状況により異なる可能性があり, これらが12カ月を超える治療の割合の地域差の背景にあると考える。感染症診査協議会結核部会 (以下, 診査会) における審議において, 結核医療の基準を超えた治療期間の延長, 副作用への不適切な対応などはしばしば経験するところであり, これらは12カ月を超える治療につながっている可能性が高い。また, PZAを含まない3剤9カ月治療を選択し, かつ重症結核等のため治療期間3カ月延長の要件を満たした場合には12カ月を超えることが多いと推測される。結核治療およびその必要期間に関する認識の広がり, 副作用への適切な対応のための情報などがあれば, 長期治療はさらに減少するものと考えられる。

(3) 副作用への対応

抗結核薬による副作用は標準治療に際して高頻度に認められ, 治療変更の最大の要因である。重篤な副作用には注意が必要であり治療変更も必要であるが, 軽度の副作用や合併症を理由とした標準治療からの安易な逸脱から, 治療の失敗, 治療の長期化につながる例もある。特に, RFPが使用されない場合は必要な治療期間が2~3倍になる。抗結核薬の副作用と考えられる症状が出現した場合, 標準治療の利点およびRFPの治療における重要性も認識して対応する必要がある。結核の治療に不慣れた医療機関では判断が困難であることも多いと考えられるが, 適切な情報提供や専門家の関与により短期標準治療の完遂が可能となる例は少なくないと思われる。

結核病学会では副作用に対する専門家の見解として, 「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」¹¹⁾, アレルギー性の副作用への対応として「抗結核薬の減感作療法に関する提言」¹²⁾を発表している。しかし, その他の多様な副作用に対する具体的な対応指針は不足している。学会治療委員会では白血球減少症や皮疹・発熱などの副作用への対応についての見解を準備中である。

(4) 初回標準治療が適正に行われるための課題

「結核医療の基準」は定められているが、基準があれば全ての結核患者に最良の医療が行われるとはいえない。診査会もそれぞれの地域で結核専門家を確保することが困難な状況になりつつある。集約・広域化による専門家の確保等、その運営に見直しが必要である。学会としては、結核患者の治療に関して専門家以外でもわかりやすく誤解を招かないような情報提供を行っていかねばならない。またこれらの情報提供では対応が困難な場合の、専門家への相談体制の整備も課題であろう。

2. 薬剤耐性結核の治療

薬剤耐性結核ではその治療の失敗は多剤耐性結核、広範囲薬剤耐性結核に直結する。薬剤耐性結核の治療に際しての問題点については既に「薬剤耐性結核の医療に関する提言」¹³⁾で指摘されている。一部の問題点については前進が見られるが、多くは解決されないままであり、また新たな問題点も出てきている。前項とは異なった視点で検討する。

(1) 適切な治療法の選択

日本では、薬剤耐性結核の治療は薬剤感受性試験の結果に基づき個別に設計される。その前提としては、精度が保証された薬剤感受性試験、またその迅速性も求められる。現在、RFP, INH, PZAについては薬剤耐性遺伝子検査が保険診療で可能となっている。しかし、現在のところ遺伝子検査のみでは薬剤感受性の一部しか知ることができないため、培養による従来の検査も必要である。医療現場ではコストの問題などからみ、遺伝子検査の普及は進んでおらず、薬剤感受性検査結果が判明するまでに2カ月以上を要して適切な治療の開始が遅れ、新たな耐性獲得のリスクも高くなることは問題である。

抗結核薬は、多剤耐性（およびRFP耐性）である場合には4～5剤の感受性薬剤の併用が必要となるが、大半の場合に二次薬も使用することになる。抗結核薬としては、一次薬5種（RFPとリファブチンは1つに計算）、二次薬は5種（注射剤は1つに計算）、また多剤耐性肺

結核にのみ使用可能な新薬が2種である。使用可能なものが3剤以下の場合には、治療失敗のリスクが非常に高くなる。その場合、保険適応外であって結核医療の基準に含まれない薬剤の使用が必要となる。また、化学療法に加えて、外科治療を検討すべき状況もある。

以上の判断は、耐性薬剤、薬剤の副作用、患者の状態等から、薬剤耐性結核の治療に十分な技術・経験をもった専門家に関与して行うべきである。副作用等のため多数の薬剤が使用できない場合も同様である。治療失敗を防ぐためには、専門家の関与は早いほどよいが、相談すべき状況の目安を示しておくことも役立つと考える。また相談先となるべき専門家の確保なども必要である。

(2) 新薬、適応外薬剤等の使用

WHOの薬剤耐性結核治療ガイドライン¹⁴⁾に示されている治療薬について、日本では入手できないか適応症として承認されていない薬剤、他疾患には使用できるが結核に保険適応が認められていない薬剤に分けてTable 2に記載した。なお、レボフロキサシン（LVFX）は2016年に抗結核薬としての承認を得たが、WHOのガイドラインに示された用量は750 mg/日である。リネゾリド（LZD）はcore second-line agentに挙げられており、使用可能な抗結核薬が不足する場合には結核専門家は時に使用しているが、2018年現在は保険適応外である。LZDを含め、Table 2に挙げた保険適応外薬剤は、原則として診査会における適正医療に関する審議対象にはならない。結核治療における保険適応外使用についての現状と問題点は2010年に報告した¹⁵⁾。

一方、デラマニド（DLM）は2014年9月に、ベダキリン（BDQ）は2018年1月に多剤耐性肺結核を適応症として承認され、「結核医療の基準」に記載されている。承認に際してはそれぞれの薬剤の使用について学会の見解を発表した^{16)~19)}。また、デラマニド承認と同時に「デルティバ®適格性確認システム」の運用が開始された。このシステムは製薬会社によるresponsible access programとして構築され、2018年2月末までに150例以上の申請があ

Table 2 Availability of drugs in Japan listed in WHO guidelines¹⁴⁾

	Approved as anti-tuberculosis drug	Not approved as anti-tuberculosis drug	Not available
A. Fluoroquinolones	Levofloxacin (but dose \leq 500 mg/day)	Moxifloxacin	Gatifloxacin
B. Second-line injectable agents	Kanamycin	Amikacin	Capreomycin
C. Other core second-line agents	Ethionamide Cycloserine	Linezolid Clofazimine	
D. Add-on agents	Pyrazinamide Ethambutol Bedaquiline Delamanid Para-aminosalicylic acid	Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate	

Table 3 Proposals for treatment of MDR/XDR-TB in Japan

-
- Active intervention by experts and/or consultation system with experts.
 - Arrangement for use of off-label use of necessary drugs in specialized facilities.
 - Abatement of economic burden on patient (now 5% of medical expense when noninfectious).
-

り135例が適格と判断された。BDQについても同様に適格性審査を行う体制となっている。適格性の判断は治療適応と副作用面について行われ、治療に関する適格性の確認は日本結核病学会の委員が行っている。また、必要に応じて個々の患者の治療に対する助言も行っている。その結果、DLMまたはBDQが必要とされる多剤耐性結核の治療に関しては、日本では100%専門家が関与していることになる。DLM使用症例については報告を取りまとめ中であるが、少なくともこれまでにDLM耐性となった治療失敗例は知られていない。新しい抗結核薬は、その使用が個々の医師の判断に任せられると、新薬以外には感受性薬剤がない状況で使用される可能性もある。この場合には数カ月後にはほぼ確実にDLM耐性となると考えるべきであり、既に世界ではDLMおよびBDQを事実上1剤ずつ追加し両者に耐性になった症例の報告²⁰⁾もある。日本での「適格性確認システム」は成果を上げていると考える。

(3) 結核治療における費用負担の問題

以上述べた新薬は効果的かつ安全に使用されているとしてよいが、DLMまたはBDQの一日あたりの薬剤費は、初回標準治療の2HREZ/4HR全期間の薬剤費（後発品使用で最安22,000円程度）とほぼ同じであり、6カ月で400万円を超える。なお、多剤耐性結核の場合、入院中の医療費は全額公費で負担されることが大半であろうが、退院後は5%の自己負担が生じる。多剤耐性結核患者は、過去に治療歴があり、治療期間も長く、治療中断歴があることも多く、経済的に困難な状況にある患者も少なくない。DLM等新薬を使用すると、外来治療では新薬の薬剤費の5%は月30日分で36,000円以上であり、患者には大きな負担となる。なお、高額医療費制度では所得税非課税世帯の場合の限度額は月35,400円（連月で多数回該当の場合24,600円）とされているが、保険優先の公費医療をうけている場合には70歳未満の場合自己負担限度額は一律に〔80,100 + (医療費 - 267,000) × 1%〕円と規定されている。医療費が高額になる場合、一部の患者については結核医療費の公費負担が適用されると、適用されない場合より自己負担額が大きくなる制度になっていることには注意が必要である。

また、結核の治療のために必要と考えられるが保険適応外であるLZD等の薬剤の医療現場での扱いも問題である。正式な適応が承認されていなくても、医学的に必要性が認められればoff-labelの使用が認められる場合も多

いが、日本における多剤耐性結核への適応外薬剤の使用は個々の医療機関や地域の判断に委ねられているのが現状であろう。原則、診査会での審査対象外の薬剤となることも併せ、その使用には問題点や様々なりリスクがある¹⁵⁾。

(4) 多剤耐性結核治療への提言 (Table 3)

薬剤耐性結核、とりわけ多剤耐性結核の治療に際しては医療体制上の課題が多い。治療に際しては、薬剤耐性結核の治療を熟知している専門家の関与・助言が必要である。薬剤耐性の状況によっては、治療法の選択に際して薬剤感受性の確認、化学療法剤の選択、外科治療の適応の判断など、各分野の専門家による協力も必要である。現在の結核医療の基準を超えた薬剤等が必要な場合もあるがそれら薬剤の結核への保険適応承認と医療の基準への取載、あるいは限定された高度専門施設であれば保険診療の枠を超えた治療も行えるような体制も望まれる。また医療費は高額かつ外来も含め長期にわたるため患者の負担が大きく、さらなる治療脱落・失敗の要素にもなりうる。多剤耐性結核患者の場合には、医療費の自己負担率は薬剤感受性結核と同じ一律に5%とするのではなく、感染性消失後も全額公費負担とすることを検討すべきである。

新たに発生する多剤耐性結核患者の数は減少している。今後は多剤耐性結核の治療については、原則として全例専門家が介入すること、治療終了まで患者の負担を現在以上に軽減し確実な治療を行うことも検討すべきと考える。なお、今後外国人患者の増加が多剤耐性結核の増加につながる可能性がある。迅速な診断を含めた医療体制の整備、医療費の患者負担の調整がますます重要になろう。

3. 患者支援と医療提供体制

地域DOTSの推進により患者支援：地域医療連携²¹⁾ 22) は、この数十年で大きく変化した。結核専門医療機関と保健所保健師の連携が進み、服薬確認に関しても患者の状況に合わせメール等の通信手段の利用も含め様々な方法が工夫されるようになった。なお、Table 1で日本には標準治療薬の合剤がないことを指摘したが、合剤がないことの不利益は患者支援でカバーできていると考える。

現在および今後の課題として挙げるべきは外国人患者への支援である。最近では20歳代の結核患者の半数以上が外国生まれの患者となっている⁷⁾。外国人患者の支援に際しては言語の障壁があることが多く、また宗教・習

慣への配慮等も必要で、これまでにない対応や知識が必要とされることが多くなった。個々の保健師、地域の保健所の努力では限界があり、また多大なエネルギーを要する。多言語での情報提供のための資料や医療通訳など全国での体制整備が必要である。

おわりに

現在の「結核医療の基準」の下での日本の結核治療の問題点を述べた。これらの問題点の改善のためには、個々の患者の治療・支援にあたる医療現場の努力と共に現在の医療環境と結核患者の状況に合わせた制度の見直し、患者に合わせた柔軟な対応ができる行政が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) WHO: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care 2017 update. WHO/HTM/TB/2017.05 ISBN 978-92-4-155000-0 WHO, Geneva.
- 2) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis, Clin Infect Dis. 2016 ; 63 : 853-67.
- 3) The Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis: Review of "Standards for tuberculosis care"—2008. Kekkaku. 2011 ; 86 : 29-36.
- 4) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2014年. 結核. 2014 ; 89 : 683-690.
- 5) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改定—2018年. 結核. 2018 ; 93 : 61-68.
- 6) World Health Organization: Global tuberculosis report 2017. WHO/HTM/TB/2017.23 ISBN 978-92-4-156551-6 WHO, Geneva.
- 7) 結核予防会結核研究所疫学情報センター：結核の統計結核年報シリーズ <http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/nenpou/> (2018.8.30アクセス)
- 8) 結核予防会結核研究所疫学情報センター：結核の統計結核管理図・指標値・評価図2016年版 http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/control_chart/ (2018年8月20日閲覧)
- 9) 結核療法研究協議会内科会：80歳以上の結核標準治療の検討. 結核. 2017 ; 92 : 485-491.
- 10) Tuberculosis Research Committee (RYOKEN), Tokyo, Japan: Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19 : 157-62.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 日本結核病学会治療委員会・社会保険委員会・抗酸菌検査法検討委員会：薬剤耐性結核の医療に関する提言. 結核. 2011 ; 86 : 523-528.
- 14) World Health Organization: WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update, WHO/HTM/TB/2016.04 ISBN978 92 4 1549639 WHO, Geneva.
- 15) 重藤えり子：結核治療におけるフルオロキノロン剤およびその他の保険適応外薬剤使用の現状. 結核. 2010 ; 85 : 757-760.
- 16) 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.
- 17) The Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis: The Use of Delamanid. Kekkaku. 2015 ; 90 : 7-10.
- 18) 日本結核病学会治療委員会：デラマニドの使用について (改訂). 結核. 2017 ; 92 : 47-50.
- 19) 日本結核病学会治療委員会：ベダキリンの使用について. 結核. 2018 ; 93 : 71-74.
- 20) Guido V, Blomberg GV, Gagneux EC, et al.: Acquired Resistance to Bedaquiline and Delamanid in Therapy for Tuberculosis. N Eng J Med. 2015 ; 373 : 20.
- 21) 日本結核病学会エキスパート委員会：地域DOTSを円滑に進めるための指針. 結核. 2015 ; 90 : 527-530.
- 22) 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. 結核. 2013 ; 88 : 687-693.

Review Article

ISSUES IN TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN JAPAN

Eriko SHIGETO

Abstract Treatment of tuberculosis is under control of government in Japan by administrative standards for tuberculosis care with public expenses payment system and DOT by public health center nurses. But the treatment success rate of initial treatment is lately around 50 percent which is substantially lower than recommended target level. Though high mortality in aged is the utmost cause and failure plus dropout is less than 5%, proportion of patients still on treatment at 12 months is around 10%. Long-term treatment of drug-susceptible tuberculosis may be caused by treatment without PZA, and/or inadequate cope with adverse reaction by general practitioner. Provision of information on standard treatment, more detailed guides of countermeasures to side effects and liaison between general practitioner and TB experts or Regional Tuberculosis Advisory Committees are required.

Treatment of drug-resistant tuberculosis needs different viewpoint. Drug-resistant tuberculosis patients are treated by personalized regimen based on drug-resistant test, but molecular based drug sensitivity tests are not widely used despite being approved for RFP, INH and PZA. Several drugs including moxifloxacin and linezolid recommended in WHO guidelines for drug-resistant tuberculosis are used by some experts but insufficiently because they are off-label. Consideration is necessary for these laboratory tests and off-label drugs to be available when needed. Delamanid and bedaquiline are approved for pulmonary MDR-TB and under control of tuberculosis expert through responsible access program by the pharmaceutical company. From September 2014 to

February 2018, 135 cases were eligible to use delamanid and no acquisition of resistance is reported till June 2018. These new drugs are properly used under the control of experts, but its cost can be heavy burden on outpatient who must pay 5% of medical expenses. Abatement of economic burden for these patients is required.

DOTS is widely and well done lately, but recent issue is the support for foreign born patients who now account for more than 50% in 20–29yr age group. Language barrier is common, and knowledge of patient's religious constraints and customs are required. Tuberculosis treatment literacy materials in various languages are recently becoming available but the need for medical interpreter is not fulfilled.

Political will is required for implementation of adequate treatment in response to new technology and change of patient background.

Key words : Pyrazinamide, Treatment success rate, Adequate treatment, Drug-resistant tuberculosis, Medical system for tuberculosis treatment

National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

Correspondence to: Eriko Shigeto, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center, 513 Jike, Saijyochō, Higashihiroshima-shi, Hiroshima 739-0041 Japan.
(E-mail: eshigetou@hiro-hosp.jp)