

多剤耐性結核の治療におけるリネゾリドの使用について

2021年9月

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

はじめに

多剤耐性結核はイソニアジドとリファンピシンの両剤に耐性である結核と定義される。多剤耐性結核は難治性であり、従来のメタアナリシスでは治療成功率は6割程度とされていた¹⁾が、新規抗結核薬としてわが国では2014年にデラマニド、2018年にベダキリンが発売となり、治療成績は格段に向上している。メチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）による感染症の治療薬として認可されているリネゾリドは結核菌に対する活性を有しており、多剤耐性結核に対して従来の抗結核薬のみでは有効薬が不足する場合に、適応外使用ながらわが国でも広く使用されてきた。しかし高価な薬剤でもあり患者に大きな負担を強いることとなっていたが、2020年10月26日に社会保険診療報酬支払基金は、リネゾリドを多剤耐性結核に対して処方した場合に認可するとの判断を示した。これにより、リネゾリドは感染症法による公費負担の対象外ではあるが、適応外投与としての保険の審査事例となった場合に多剤耐性結核に使用することが認められるようになり、デラマニド、ベダキリンに加えてあらたな多剤耐性結核症に対する治療薬として使用できることとなった。

ただし、抗結核薬の常として、単剤治療や併用薬不足など不適切な治療を行うと容易に治療失敗や耐性誘導につながるおそれがある。その場合患者本人のみならず、耐性菌の感染により幅広い人々に不利益を与えてしまう。そのためデラマニド、ベダキリンが登場した際には、当委員会は薬剤が適正に使用されるための指針を発表してきた²⁾³⁾。今回リネゾリドが多剤耐性結核に投与可能となったため、リネゾリドについても同様の指針を示す必要があると考え、本指針を発表するものである。またリネゾリドは既に市販され広く流通している薬剤であり、適格性確認システムにより処方が厳重に制限されているデラマニドやベダキリンに比べ外からの使用制限は困難であるため、より強く適正使用についての認識の重要性を周知しておく必要がある。

なお、WHOは2021年1月1日より超多剤耐性結核の

定義を変更して「多剤耐性結核あるいはリファンピシン耐性結核のうち、いずれかのフルオロキノロン薬および少なくとも1剤のGroup Aの薬剤（ベダキリン、リネゾリド）に耐性を示す結核」とした⁴⁾が、本稿で述べる超多剤耐性結核は、従来の「多剤耐性結核のうち、いずれかのフルオロキノロン薬および少なくとも1剤の二次注射薬（カプレオマイシン、カナマイシン、アミカシン）に耐性を示す結核」であることをお断りしておく。

リネゾリドの多剤耐性結核に対する有効性と安全性

リネゾリドはオキサゾリジノン系の抗菌薬であり、リボソームの30Sサブユニットと50Sサブユニットの結合を阻害して蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示す。わが国では2001年5月にバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、2006年4月にメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）を適応症として承認された。すでに早くから、リネゾリドが*in vitro*で結核菌に対して抗菌活性を示すことは報告されており⁵⁾、難治性の結核患者に投与して有効であったとの報告は数多くなされている。2012年に発表されたメタアナリシスでは多剤耐性結核に対するリネゾリドを含む治療について検討した12の観察研究のシステムティックレビューが行われ、喀痰培養陰性化率は93.5%、治療成功率は81.8%と報告されている⁶⁾。また、リネゾリドの1日投与量の影響についても検討され、リネゾリドによると考えられた副作用の発生率は、 ≤ 600 mg/日群では46.7%、 > 600 mg/日群では74.5%と有意差があったが、喀痰培養陰性化率や治療成功率には差がなかった。2012年にはリネゾリドの超多剤耐性結核に対する初めてのランダム化比較試験の結果が発表され、リネゾリドの有効性が確認された⁷⁾。

リネゾリドの副作用発生率は高く、神経障害、骨髄抑制、消化管障害が主なものである。前述のメタアナリシスでは、貧血（38.1%）、末梢神経炎（47.1%）、消化管障害（16.7%）、視神経炎（13.2%）、血小板減少（11.8%）などが挙げられている⁶⁾。結核治療に使用される薬剤の中では、アミカシンやカナマイシンなどの注射薬やパラア

ミノサリチル酸と並んで、もっとも副作用による中断率の高い薬剤である⁸⁾。使用にあたっては血算や視神経障害、末梢神経障害などの慎重なモニタリングが必須である。また、リネゾリドはモノアミン酸化酵素阻害作用があるので、セロトニン作動性の向精神薬との併用により重篤な中枢神経症状を生じる可能性があり、注意が必要である。

リネゾリドの1日投与量は、おおむね1200 mg/日と600 mg/日では有効性は同等で副作用は1200 mg/日でより高率であるとする報告が多く、600 mg/日が推奨されている⁹⁾。また、300 mg/日でも有効でより副作用が少ないとする報告もあるが¹⁰⁾、エビデンスは十分ではない。600 mg/日での投与が困難な場合に試みてもよいが、その場合は、有効性が不十分である可能性も考慮に入れて使用する必要があろう。

結核菌のリネゾリド耐性のメカニズム、 薬剤感受性試験

結核菌のリネゾリド耐性にかかわる遺伝子としては、リボソーム蛋白L3をコードする遺伝子である*rplC*と、23S rRNAをコードする遺伝子である*rrl*の関与が報告されているが、これらの遺伝子に変異を認めない耐性菌も報告されている¹¹⁾。薬剤感受性試験としてWHOは、Critical concentrationを1.0 $\mu\text{g/ml}$ としたMGITによる試験を提案している¹²⁾が、現在のところキットは販売されていない。

ガイドラインにおける多剤耐性結核の治療方針

ATS/CDC/ERS/IDSAは2019年に⁹⁾、WHOは2020年に¹³⁾、それぞれ耐性結核のガイドラインを発表している。また日本結核・非結核性抗酸菌症学会(JSTB)も2020年に指針を発表している¹⁴⁾。これらは少しずつ異なる点があるが、多剤耐性結核治療の原則は概ね共通しており、以下に記載する。多剤耐性結核に対してリネゾリドを使用する際にもこれらの原則を遵守しなければならない。

(1) 使用する薬剤としては、フルオロキノロン(レボフロキサシンあるいはモキシフロキサシン)、ベダキリン、リネゾリドの3剤を第一選択とし、次いでクロファジミン、サイクロセリンの2剤が第一選択となる。ただし、クロファジミンは日本においては抗結核薬としては承認されておらず公費負担対象外である。治療開始時の薬剤数についてATSは5剤、WHOは4剤としているが、JSTBは塗抹陰性で空洞を有さない菌量の少ない例などを除いては5剤による治療開始を原則としている。耐性や副作用のため上記の5剤のみでレジメンが組み立てられない場合は、アミカシンやストレプトマイシンの注射

薬、デラマニド、ピラジナミド、エタンブトール、エチオナミド、パラアミノサリチル酸、(オグメンチンなどクラブラン酸を含む薬と併用しつつ)イミベネムあるいはメロペネム、の中から感受性結果等を踏まえて選択する。ただし、イミベネムおよびメロペネムは日本においては抗結核薬としては承認されておらず公費負担対象外である。なおカナマイシンについてはATSやWHOは使用例でむしろ治療成績が悪化したため使用すべきでないとしているが、JSTBは選択肢に含めている。

(2) 治療期間は、強化期はATSが培養陰性化後5~7カ月、WHOが6~7カ月としている。維持期における薬剤数はATSが少なくとも4剤、WHOが少なくとも3剤となる。全治療期間は、ATSが培養陰性化後15~21カ月、WHOが培養陰性化後15~17カ月としている。なおATSは、超多剤耐性結核を含む高度耐性例については培養陰性化後15~24カ月としている。JSTBは従来どおり培養陰性化後18カ月としている。

(3) ATS、WHO、JSTBいずれも症例によっては手術を考慮すべきとしている。

なお、南アフリカ超多剤耐性結核患者に対して行われたベダキリン+ブレトマニド+リネゾリドによる6カ月治療(BPaL)の臨床試験は、90%で良好な予後が得られ脚光を浴びることとなった¹⁵⁾。しかし有効性や安全性、将来的な再発率や耐性誘導に関わるエビデンスが十分でないことから、WHOは現状ではBPaLレジメンはフルオロキノロン耐性でベダキリンやリネゾリドの服用歴がない多剤耐性結核に対してのみ試験的に考慮すべきで、ルーチンに用いるレジメンではないとしている。なおブレトマニドはデラマニドと同じニトロイミダゾール系薬剤であるが、BPaLのブレトマニドをデラマニドに置き換えたレジメンが有効かどうかは不明である。

多剤耐性結核治療薬としてのリネゾリドが 適正に使用されるために

リネゾリドもデラマニドやベダキリン同様、多剤耐性結核に対する貴重な薬剤である。不適切な使用のために治療失敗し耐性を誘導してしまうと、患者本人のみならず公衆衛生上も大きな損失となる。適正使用のために求められることを列挙する。

(1) 抗結核薬として用いられるリネゾリドの、適応外使用の審査事例において保険適応が認められるのは多剤耐性結核のみである。感受性結核に対して使用することはできない。リネゾリドはMRSAやVREといった耐性菌に対しても貴重な薬剤で、高価な薬剤でもあり、乱用することは許されない。なお、多剤耐性の肺外結核にも使用可能である。

(2) リネゾリドの使用にあたっては、上述したように

ガイドラインの推奨に従って少なくとも4剤との併用により治療を行うべきである。またその併用薬が本当に臨床的に有効であるかどうか、薬剤感受性やそれまでの使用歴を踏まえて十分に検討する。有害事象の頻度を考えると、リネゾリド使用症例は同時にベダキリンやデラマニド等適格性確認システムを使用している薬も併用することが多いと想定されるため、それらの適格性確認システムの中でリネゾリド投与の妥当性についても検討されることが考えられる。多剤耐性結核の治療は、結核診療の経験があっても多剤耐性結核の診療経験がなければ、経験豊富な医師に相談しつつ治療するか、紹介することが望ましい。

(3) 十分な数の併用薬を確保するために、クロファジミンやイミペネムなどの薬剤についても多剤耐性結核に対する保険適用が認可されることが望ましい。

(4) すでにリネゾリド耐性結核の報告も散見されるようになってきており、信頼性のあるリネゾリド感受性試験キットの発売が待望される。

(5) 強力な薬である一方、有害事象の多い薬であるので、十分な説明と適切な有害事象管理の下で使用する必要がある。

〔文献〕

- Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al.: Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 ; 9 : 153–161.
- 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
- 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.
- World Health Organization: Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020. 2021, Geneva.
- Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD, et al.: In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 ; 40 : 839–845.
- Sotgiu G, Centis R, D’ambrosio L, et al.: Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012 ; 40 : 1430–1442.
- Lee M, Lee J, Carroll MW, et al.: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 1508–1518.
- Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, et al.: Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2020 ; 8 : 383–394.
- Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 ; 200 : e93–e142.
- Koh WJ, Kang YR, Jeon K, et al.: Daily 300mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother.* 2012 ; 67 : 1503–1507.
- Kadura S, King N, Nakhoul M, et al.: Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J Antimicrob Chemother.* 2020 ; 75 : 2031–2043.
- World Health Organization: Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- World Health Organization: WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment. 2020, Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. *結核.* 2020 ; 95 : 79–84.
- Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al.: Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 : 893–902.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

委員長	吉山 崇				
委員	網島 優	池上 靖彦	泉川 公一	奥村 昌夫	
	桑原 克弘	齋藤 武文	佐々木結花	高橋 洋	
	露口 一成	横山 敏之			