

耐性遺伝子検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択

日本結核・非結核性抗酸菌症学会
治療委員会, 社会保険委員会, 抗酸菌検査法検討委員会

要旨 : Xpert MTB®-RIFの普及およびcobas® MTB-RIF/INHの販売を背景として, 結核治療開始時の治療薬選択について報告する。耐性遺伝子検査情報を利用できない場合は, 過去の結核発病歴, 治療歴と結核患者との接触歴をもとに薬剤耐性の推定を行い治療薬を選択する。

2023年2月現在, 抗結核薬としてわが国で承認されているのは, イソニコチン酸ヒドラジド (INH), リファンピシン (RFP), リファブチン (RBT), エタンブトール (EB), ピラジナミド (PZA), レボフロキサシン (LVFX, 内服のみ), ストレプトマイシン (SM), カナマイシン (KM), 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), エンビオマイシン (EVM), 多剤耐性結核の薬として承認されているのが, デラマニド (DLM) とベダキリン (BDQ)¹⁾²⁾である。また, 結核薬として承認されていないが, 国際的には承認され^{2)~4)}, 保険診療上結核に使用しても査定されない薬として, 多剤耐性結核のリネゾリド (LZD) とクロファジミン (CFZ) がある。

結核の治療のためには薬剤感受性検査の情報があるが, 培養株を用いた薬剤感受性検査を行う必要がある。そのため, 結核の診断から薬剤感受性検査結果の判明まで3~8週間かかるのが通常であり, 治療開始の時点で薬剤感受性情報は通常は利用できない。核酸増幅法で結核菌の耐性遺伝子変異を調べるジェノスカラー⁵⁾が保険収載され, 喀痰より直接RFP (2007年), INH (2013年) およびPZA (2012年) の薬剤感受性検査結果が得られるようになったが, 衛生検査所 (検査センター) では受託しておらず, 導入している病院は数少なかった。2017年に, GeneXpert®を用いた, より簡便なXpert MTB®-RIF⁶⁾が保険収載され, 喀痰から, 結核の遺伝子診断とともにRFPの薬剤感受性も判明する症例が増加した。さらに, 2023年cobas® MTB-RIF/INH⁷⁾が保険収載され, INHとRFPの薬剤感受性検査情報が喀痰培養結果を待たず直接得られるようになった。そのため, 結核治療のカギとなる薬であるINHとRFPについては, 治療開始時に耐性遺伝子検査で治療開始時に薬剤感受性検査結果を推定でき

るようになりつつある。以上の状況を踏まえ, 耐性遺伝子検査が使用できない環境下, Xpert MTB®-RIFのみが使用できる環境下, およびジェノスカラーもしくはcobas® MTB-RIF/INHによりINHとRFPの薬剤感受性情報が得られる環境それぞれにおける, 薬剤感受性が判明するまでの, 結核治療開始時の薬剤選択の考え方を以下に示す。

薬剤感受性の推定には, 過去の結核発病歴, 治療歴, および結核患者との接触歴に関する情報が有用である。結核発病歴がある者では過去の薬剤感受性検査結果を, また結核患者との接触歴がある者では, 接触患者の薬剤感受性検査結果を, 保健所や病院を通じて入手する。

過去の結核発病時にINHまたはRFP耐性であった再発結核症例, あるいは, INHまたはRFP耐性結核患者との接触歴がある場合は, それらの薬剤に耐性を有している可能性があり, 「臨床的に耐性が予測される場合」となる。また, 結核治療歴があるが過去の薬剤感受性検査結果が不明の場合で, 治療に難渋したり再発を繰り返した場合は, 専門家に相談する必要がある。

接触歴としては, 家族内, 学校, 職場などでの接触が主なものになる。その他, 外国出生者では多剤耐性が多く⁸⁾, 特に多剤耐性結核が多い地域 (旧ソ連諸国のロシア, ベラルーシ, ウクライナ, 中央アジアの国々などでは初回治療でも3割程度が多剤耐性である⁹⁾) の出身者では, 明らかな接触歴がなくても多剤耐性の可能性を考慮しておかなければならない。多くの場合, 標準的多剤併用による治療開始でよいが, 良好な検体を入手して可能なかぎり薬剤感受性検査を実施するための努力が必要である。

1. 薬剤耐性遺伝子検査が使用できない環境での対応

1-1. 臨床的にINHおよびRFP耐性が予測されない場合

INHまたはRFP感受性結核と仮定し、原則として、結核標準治療を開始する。標準治療とは、INH, RFP, PZA, EBもしくはSMによる2カ月治療のちINHとRFPによる4カ月治療を意味する¹⁾。INH耐性結核に対して標準治療を行うと15%程度再発する¹⁰⁾が、4剤使用中に薬剤感受性が判明すれば、再発および耐性化の危険は高くなく、標準治療での治療開始が選択肢となる。

1-2. 臨床的にINHまたはRFP耐性が予測される場合

耐性を考慮した治療が必要である。再治療例の多くは前回治療時の菌の内因性再燃発病なので¹¹⁾前回治療時の感受性情報を参考にす。ただし、前回治療に難渋して時間がかかっている場合は薬剤耐性化が起きている可能性があるため専門家に相談する。前回治療時の薬剤感受性情報が得られていない場合は、臨床経過から前回治療時の薬剤感受性検査結果を推定しなければならない。例えば前回治療時に標準治療が行われたが、細菌学的に培養陰性化が確認できなかった、陰性化に長期間を要した、臨床的に慢性経過をたどった、頻繁な再発がみられた、等の場合、薬剤耐性が疑われるため、専門家に相談する。また、日本において薬剤が使用開始された時期より前に治療されている患者では、当該薬剤の耐性は考えにくい(1951年以前のINH, 1971年以前のRFP・RBT, 1985年以前のLVFX・モキシフロキサシン, 2001年以前のLZD, 2014年以前のDLM, 2019年以前のBDQなど)。耐性と判断したら結核医療の基準¹⁾、日本結核・非結核性抗酸菌症学会委員会報告^{12)~14)}に沿った治療を行う。

過去に結核発病歴がなく、INHまたはRFP耐性結核患者との接触歴がある場合は、接触した耐性患者と同じ薬剤耐性であることが多い。また、過去に結核治療歴と結核患者との接触歴が両方ある場合、内因性再燃が多いため過去の自分の結核菌と同じ薬剤感受性パターンであることが多いが、まれにINHまたはRFP耐性患者との接触に伴う耐性菌の再感染発病¹⁵⁾¹⁶⁾の報告がみられるため、注意が必要である。

2. Xpert MTB®-RIFが使用できる環境での対応

2-1. Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が示されなかった場合

接触歴・治療歴からINH耐性が予測されない場合は標準治療、臨床的にINH耐性が予測される場合は、INH耐性に対応できる薬で治療¹²⁾を開始する。

2-2. Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が示され、臨床的に耐性が予測されていた場合

RFP以外の薬の薬剤耐性の可能性も考えられることが多く、専門家に意見を求める。結核発病歴・接触歴から

RFP以外の薬の感受性を推定し、その感受性結果に従って耐性結核の治療を開始する¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。ただし、多剤耐性結核と確定していないため、LZD, BDQ, DLM, CFZを使用することはできない。

2-3. Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が示され、臨床的に耐性が予測されなかった場合

RFP以外の薬の感受性を推定できないため専門家に意見を求める必要がある。現在、この場合の治療薬の選択については、A) 多剤耐性結核の治療薬を用いずその他の抗結核薬を多数併用し耐性化を予防する、B) 治療せず培養による薬剤感受性検査結果を待って判断する、の2つの考え方がある。

A) 結核薬〔INH高用量, RBT, EB, PZA, LVFX, SMまたはKMまたはアミカシン (AMK) またはEVM, TH, PAS, CS〕から使用薬剤を選ぶ方法である。新薬が登場する以前2000年から2015年頃まで、多剤耐性と判明したが他の薬の感受性検査がほとんど得られない途上国においてはWHOが多剤耐性結核に当時の推奨する薬を用いた治療¹⁷⁾として用いられた7剤治療 (INH高用量, EB, PZA, LVFX, KM, TH, CS) があり、多数の薬を併用することによって、感受性判明までの耐性化を予防するという戦略である。INH高用量とはINHの通常量の2~3倍、つまり、体重当たり10~15 mg/kgで最大量900 mgとする量である。

B) 薬剤感受性検査結果待ちは、患者の状態が落ち着いていて急いで治療しなくてもよい場合の対処法である。

A, Bいずれにするかは患者の全身状態や治療の緊急性に応じた判断になると思われるが、使用薬剤の耐性化および有害事象を考慮すると専門家の意見を求めることが必須である。

3. INHとRFPの薬剤感受性遺伝子情報が得られる環境での対応

3-1. INHとRFPの耐性遺伝子変異が示されなかった場合

結核発病歴・接触歴からINH耐性が予測されない場合は、標準治療で治療を開始する。現在のINHの耐性遺伝子検査は感度が80%以下程度であり、遺伝子変異では見つからない耐性例があるので⁷⁾、結核発病歴・接触歴からINH耐性を疑う場合は、INHは使用するが、耐性であっても使用薬剤が不足しないような治療¹⁶⁾を行う。

3-2. INHの耐性遺伝子変異が見つかりRFPの耐性遺伝子変異が見つからず、臨床的にINH耐性RFP感性が予測されていた場合

結核発病歴・接触歴から、他の薬剤への耐性も推定し、耐性と推定される薬以外の薬を4種類以上選択する。RFPの他、PZA, EB, LVFXを優先とするが、これら薬剤への耐性が推定される場合は、他の薬剤に変更する¹²⁾¹³⁾。

3-3. INHの耐性遺伝子変異が示されRFPの耐性遺伝子変異が示されず、臨床的にINH耐性RFP感受性が予測されなかった場合

INH耐性RFP感受性結核に対応する治療を行う。原則として、RFP, PZA, EB, LVFXの4剤³⁾¹²⁾¹⁷⁾もしくは、さらにSMやKMやAMKなどの注射薬1剤を追加¹³⁾して5剤で治療を開始し他の薬剤の感受性検査結果を待つ。他の薬剤が感受性であれば、RFP, PZA, EB, LVFXで十分であるが、RFP以外の薬剤の感受性検査結果は得られていないため薬剤耐性の可能性を考慮して5剤とする選択肢もある。また、INH耐性遺伝子が示されている場合でも、*fabG1-inhA*の変異では薬剤感受性の場合もあり、高用量のINH使用が有効な場合も多いので、培養による薬剤感受性検査結果判明までの間も、高用量INHを併用してもよい。

3-4. INHの耐性遺伝子変異が示されずRFPの耐性遺伝子変異が示され、臨床的にINH感受性RFP耐性が予測されていた場合

RFP以外の薬剤耐性を考慮する。結核治療歴がある場合、前回治療開始時は感性であった使用薬の耐性化の可能性も考えられるため、専門家の意見を尋ねる必要がある。結核発病歴・接触歴から、INHとRFP以外の薬剤の耐性も推定し、治療を開始する。多剤耐性結核と確定していないため、LZD, BDQ, DLM, CFZを使用することはできない。

3-5. INHの耐性遺伝子変異が見つからずRFPの耐性遺伝子変異が見つかり、臨床的に耐性が予測されていなかった場合

Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が見つかり耐性が予測されなかった場合と同じく、INH, RFP以外の薬剤の耐性を推定できないため専門家に意見を求める必要がある。治療薬の選択についてはXpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が見つかった場合と同じく、A) 多剤耐性に使用される薬を除く抗結核薬を多数併用し耐性化を予防する、B) 治療せず感受性待ち、のいずれかを選択する。Aの場合、INHの使用については、INH感性のため高用量を必須とはしないが、INH感受性検査の感度はRFP感受性検査の感度より低い(70~80%程度)ため、INH耐性の見落としの可能性を考慮して高用量とすることも考慮する。多剤耐性結核と確定していないため、LZD, BDQ, DLM, CFZを使用することはできない。

3-6. INHとRFPの耐性遺伝子変異が見つかり、臨床的に耐性が予測されていた場合

INH, RFP以外の薬剤耐性も考慮する。結核治療歴がある場合、前回治療開始時は感性であった使用薬の耐性化の可能性も考えられるため、専門家に意見を求める必要がある。結核発病歴・接触歴からINH, RFP以外の薬

剤の耐性も推定し、治療^{1)~3)13)14)}を開始する。多剤耐性結核と確定しているため、LZD, BDQ, DLM, CFZを使用することができる。

3-7. INHとRFPの耐性遺伝子検査変異が示され、臨床的に耐性が予測されていなかった場合

この場合の治療薬の選択については3つの考え方があがる。Xpert MTB®-RIFでRFP耐性遺伝子変異が見つかった場合と同じく、A) 多剤耐性に使用される薬を除く抗結核薬を多数併用し耐性化を予防する、B) 治療せず培養による薬剤感受性検査結果を待つ、のほか、C) WHOやATS/CDC/ERS/IDSAの多剤耐性結核レジメンの推奨5剤併用²⁾³⁾¹⁸⁾、または、結核医療の基準¹⁾、あるいは日本結核・非結核性抗酸菌症学会の治療委員会報告¹⁴⁾に従う多剤併用治療である。国際的にはCの考え方が一般的であり、かつ、多剤耐性と判明しているため日本でもこの選択肢は可能である。少なくとも4剤の感受性と推定される薬の使用が必要となるが、どの薬が感性と推定されるかは、耐性結核の疫学状況により変化する。専門家へのコンサルテーションが必須となる。2023年現在の時点では、LZD, BDQ, DLM耐性はほとんどない、という想定の下に薬を選択できる。WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAの推奨する優先薬剤5剤(LVFX, BDQ, LZD, CS, CFZ)の選択、または、感性の場合に強力なLVFXと現在の段階では耐性の少ないLZD, BDQ, DLMの4剤を含む5剤以上の治療が考慮される。日本結核・非結核性抗酸菌症学会の勧告¹⁴⁾は、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAの推奨する5剤+DLM+EB+PZAの8剤からの選択、結核医療の基準¹⁾では日本結核・非結核性抗酸菌症学会の勧告の8剤の内結核薬として承認されていないLZD, CFZ,を除いた薬からの選択であるが、PZAについてはジェノスカラーでPZAの感受性が確認されていたらPZAが上記5剤に追加または置き換えの薬の候補となる。

かねてから要望されていた¹⁹⁾耐性遺伝子検査の実用化により薬剤感受性を早期に知ることができるようになり、より早期から薬剤感受性検査結果に基づいた治療が適切に行われるようになりつつある。今後、

- (1) すでに承認されている耐性遺伝子検査のさらなる普及(衛生検査所(検査センター)での受託)
- (2) 不適切な医療を避けるためのコンサルテーションのさらなる実施
- (3) 公的医療において、国際的には一般的に用いられながら日本では承認されていないフルオロキノロン剤およびその他の薬剤の耐性遺伝子検査の承認、多剤耐性と判明していないが少なくともRFPが使用できない例におけるBDQ, DLM, LZDなどの薬剤の使用の承

認, 多剤耐性結核の短期化学療法²⁰⁾, 外国ではすでに使われながら日本では承認されていないプレトマニド³⁾など新薬の承認, 多剤耐性の肺外結核におけるBDQ, DLM, LZD, CFZも多剤耐性肺結核と同様に使用できるようにすること, LZDとCFZの抗結核薬としての公費承認

(4) より多くの薬剤に対する耐性遺伝子検査の開発などにより, 治療開始時の結核治療の改善, 患者負担の軽減が必要である。

[文 献]

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課長: 「結核医療の基準」の一部改正について. 健感発1018第1号, 令和3年10月18日通知.
- 2) Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al.: Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *AJRCCM*. 2019; 200: e93-e142. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201909-1874ST>
- 3) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment—drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (2023年2月2日閲覧) <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>
- 4) 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 Oct 1;63(7):e147-e195. doi: 10.1093/cid/ciw376. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27516382
- 5) 吉田志緒美, 富田元久, 木原実香, 他: LiPAの実用性評価と耐性結核状況の推測. *日本臨床微生物学雑誌*. 2012; 22: 42-48.
- 6) Chang K, Lu W, Wang J, et al.: Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect*. 2012; 64: 580-8. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.012. Epub 2012 Feb 27. PMID: 2238145
- 7) Aono A, Murase Y, Minegishi M, et al.: Clinical evaluation of the cobas® MTB-RIF/INH reagent and the cobas® 6800 for the detection of isoniazid and rifampicin resistance Tuberculosis (Edinb). 2022; 134: 102199.
- 8) 結核予防会編: 「結核の統計 2022」
- 9) WHO global tuberculosis report 2022; 56. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
- 10) Gegia M, Winters N, Benedetti A, et al.: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Feb; 17(2): 223-234. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30407-8. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27865891
- 11) Papaventsis D, Casali N, Kontsevaya I, et al.: Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* for detection of drug resistance: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Feb; 23(2): 61-68. doi: 10.1016/j.cmi.2016.09.008. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27665704
- 12) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会: イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない場合の結核治療について. *結核*. 2022; 97: 125-127.
- 13) 日本結核病学会 (現: 日本結核・非結核性抗酸菌症学会) 治療委員会: 「結核医療の基準」の改訂—2018. *結核*. 2018; 93: 61-68.
- 14) 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.
- 15) 土屋俊晶: 第80回総会ミニシンポジウム「結核の外來性再感染」. *結核*. 2006; 81: 79-91.
- 16) Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, et al.: Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1137-1144.
- 17) WHO: Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, 2014, 83. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf
- 18) Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment—2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al.: Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*. 2018 Sep 8; 392(10150): 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1
- 19) 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.
- 20) Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al.: A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 28; 380(13): 1201-1213. doi: 10.1056/NEJMoa1811867. Epub 2019 Mar 13

日本結核・非結核性抗酸菌症学会

治療委員会	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	吉山 崇	
社会保険委員会	阿部 聖裕	川崎 雅之	川島 正裕	木村 啓二
	黒沼 幸治	小林 岳彦	佐々木結花	高橋 典明
	豊嶋 幹生	西堀 武明	南方 良章	吉山 崇
抗酸菌検査法検討委員会	網島 優	伊藤 穰	岩本 朋忠	佐野 千晶
	高木 明子	樋口 武史	本間 光信	御手洗 聡
	柳原 克紀	吉田志緒美		