

# 多剤耐性結核治療のための新抗結核薬の使用を巡って

<sup>1</sup>森 亨      <sup>2</sup>小川 賢二      <sup>3</sup>重藤えり子      <sup>4</sup>島尾 忠男  
<sup>5</sup>鈴木 克洋      <sup>5</sup>露口 一成      <sup>6</sup>永井 英明      <sup>7</sup>松本 智成  
<sup>1</sup>御手洗 聡      <sup>8</sup>吉山 崇

**要旨：**多剤耐性結核のために開発された新薬の導入に当たり、いかにすれば多剤耐性結核患者の治療を向上させ、同時に新たな薬剤耐性の発生を最小限にとどめて、当該患者および将来の感染者への不利益を予防しうるかについて、結核医療の専門家の立場から検討し、提言を行った。

**キーワード：**多剤耐性結核、抗結核薬、化学療法、薬剤開発

## 1. はじめに

難治の多剤耐性結核治療の有力な解決策の一つが新抗結核薬の導入であることは言を俟たない。最近そのような薬剤が複数個現実に利用可能になりつつある。しかし、以下に論じるように、それらの薬剤の供給が単なる恣意に委ねられれば、その結末は世界の多剤耐性結核の現況のとおりである。われわれ日本結核病学会の有志は会合をもって、新薬をどのように使用することが患者の最大の福利となるかについて議論を行った。その議論の内容と結論を以下にまとめた。

## 2. 結核治療のあり方

結核治療の目的は、第一に結核患者の救命や苦痛の軽減、そしてQOLの改善にある。同時に感染症として、その患者から周囲への感染の伝播を予防することも重要な目的である。これらは患者個人および社会に対する治療の利益となる。

他方、治療による損失も考える必要がある。つまり薬剤による副作用・毒性による健康障害、QOLの損失、そして治療失敗、薬剤耐性（とくに多剤耐性）獲得である。そして上記の利益を最大に、同時に損失を最小にすることが、望ましい結核医療であることは当然である<sup>1)2)</sup>。

そのために必要なことの第一条件が科学的に証拠づけられた治療方式を用いることである。この点で結核医療

は化学療法の歴史と共に誇るべき伝統をもっている<sup>3)</sup>。すなわち、結核医療ではそれぞれの時代に使えた個々の化学療法剤の組み合わせについて、臨床治験を行い、最も優れた組み合わせ方式を「標準治療」と決定し、使用してきた。日本では国がこれを「結核医療の基準」として定め、公費負担医療の基準としている。

そしてこれを支えるもう一方の確立された技法がDOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) である。結核治療の成否の鍵となる規則的な治療の継続の成否は、それまでの歴史では医師ないし医療システムと患者の人的関係に委ねられてきた。これを「直接服薬確認」という具体的な手順に置き換えたのがDOTSである<sup>4)</sup>。これによって多くの途上国一般、さらに先進国の一部の患者集団でみられた低い治療成功率は著しく向上した。

以上にみるように、結核医療は薬剤方式とその患者への提供方式の両面にわたって、いわば「規格化・標準化」されているといえる。

## 3. 薬剤耐性結核とその治療

上に述べたのは「普通の」結核、つまり「薬剤耐性のない」結核の治療の場合である。この場合には基本的には100%の患者を治癒させることが可能である。しかし、ひとたびこの治療が成功しなかった場合（多くの場合、治療方式の誤・不規則治療など、規格外の医療が主な原因）、薬剤耐性菌がつくられてしまう。そのなかでも多

<sup>1</sup>公益財団法人結核予防会結核研究所, <sup>2</sup>国立病院機構東名古屋病院, <sup>3</sup>国立病院機構東広島医療センター, <sup>4</sup>公益財団法人結核予防会, <sup>5</sup>国立病院機構近畿中央胸部疾患センター, <sup>6</sup>国立病院機構東京病院, <sup>7</sup>一般財団法人大阪府結核予防会大阪病院, <sup>8</sup>公益財団法人結核予防会複十字病院

連絡先：森 亨, 公益財団法人結核予防会結核研究所, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: tmori-rit@jata.or.jp)

(Received 17 Jun. 2014/Accepted 6 Sep. 2014)

剤耐性結核の治療は非常に困難で、患者本人にとってはもとより、その患者から感染を受ける地域社会にとっても深刻な問題となる。化学療法が導入されてからほぼ70年になる今日、その今日までの適用失敗の累積の結果として、現在世界で毎年31万人<sup>5)</sup>、日本でも年間100人程度<sup>6)</sup>の多剤耐性結核患者が発生している。多剤耐性結核の一部はその患者自身の治療失敗の結果（獲得耐性）、残りは獲得耐性になった患者から感染を受けて発病した例（初回耐性）である。

その治療成績は非常に悪く、世界的には2009年のコホートで治療成功といえるものは50%に達せず<sup>5)</sup>、日本ですら55%程度（いくつかの観察の統合率、よいものでもせいぜい70%程度）である<sup>6)</sup>。

「結核治療の国際基準」によれば、多剤耐性結核の治療は、①菌の薬剤感受性検査で感受性がある（と考えられる）薬剤を、②少なくとも4剤以上用いて、③18カ月以上規則的に継続することが必要である<sup>4)</sup>。日本結核病学会も同様の基準を定めている<sup>7)</sup>。これらの条件が十分満たされないことが上でみた惨めな治療成績の原因とされる。

菌の薬剤感受性検査は、技術的に難しく、日本においても検査機関のばらつきが問題になる<sup>8)</sup>。とくに二次薬も含めて考えるとさらに難しいものがあり、そのような微妙な検査の結果に基づいて使用薬剤を選定する点で医師の経験や知識に頼る部分がでてくる。

多剤耐性ではイソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）が無効なので他の薬剤（いわゆる二次薬、三次薬）を用いることになるが、少なからぬ患者がその他の薬剤にも耐性になっており〔超多剤耐性（XDR）、Pre-XDR〕、その結果使用できる薬剤が抗菌活性の低いものしかないという状態になることも多い。INHやRFP級の強力な薬剤の発見・導入が希求されるゆえんである。

多剤耐性結核の治療に用いる二次薬には副作用の強いものが多く、そのような薬剤を長期間連用することは患者にとって、また医師・関係職員にとっても容易なことではない。この点でもとくに医療側には臨床の高い技能が求められる。

#### 4. 新抗結核薬の使用法

前章で述べた新規薬剤への期待に応じて、最近世界でいくつか有力な開発が進められていることは心強い。これらの薬剤が、速やかに、できるだけ多くの患者に提供されることが期待される。しかし一方、古くはストレプトマイシン、最近ではRFPをはじめとした抗結核薬の歴史に明らかのように、これらの新薬を不適切に使用すれば、患者を救えないだけでなく、薬剤耐性の獲得が容易に起こり、せっかくの開発が活かさない結果を招く。こ

れは3で述べたとおりである。このような事態を回避するためには、新薬の使用を含んだ多剤耐性結核の適正な治療の確保に向けて、基準化された医療の徹底のための一定の仕組みを確立すべきである。

この仕組みは、上記の議論から以下の原則に立脚したものでなければならない。

1. 必要な患者に最大限新薬が供給されることを原則とすること。
2. 薬剤供給者（製薬メーカー等）、国、のいずれでもない第三者機関（たとえば、日本結核病学会）が、供給を受ける患者の条件、およびその患者を診療する施設の条件をそれぞれ決定し、供給者はこれに基づいて薬剤を供給する。
3. 上記の過程は十分透明かつ公平であること。

上記の原則のうち2に関して、同様の仕組みは世界的にはCompassionate UseあるいはExpanded Application Program<sup>9)</sup>といわれるもの、日本では「先進医療」の一部（旧高度医療）が、診療を担当する医療機関を限定するという点で類似している（ただし、これは未承認や適用外の医薬品・医療機器の使用にかかるものであるが）。さらに一部の承認済み医薬品について、有害事象などに十分な対応ができると認定された医療機関においてのみ投与されることが定められているものがあることと共通の考えといえる。

当該第三者機関が、患者および診療施設の条件を設定する際には、とくに以下の点に留意する。まず患者については、患者の薬剤感受性の所見や基礎疾患などから、当該新薬を含む適切な治療方式によって治癒の可能性が十分あることが確認されるべきである。施設（指定施設）については、薬剤感受性の検査の実施において十分な能力があること、その施設における患者指導・院内感染防止体制が十分なこと、多剤耐性結核の治療に関して十分な経験と知識を有する医師がいることは必須の条件である。

これらの原則に基づくより具体的な条件については第三者機関の議論に委ねられる。

#### 5. 課題

提案された「仕組み」を実効あるものとするためには、患者はじめ関係者（指定施設および医師、一般診療機関、第三者機関、および供給者）の間の理解と信頼関係が欠かせない。各関係者はそれぞれの立場で仕組みの円滑な運営に協力することが望まれる。またこの仕組みは、供給者および第三者機関の以下のような活動を通して、その稼働状況がモニターされ、常に改善が図られるべきである。

供給者は、公的に義務づけられている発売後の症例調

査の所見などについて第三者機関と連絡を取り、当該新薬の使用について重大な知見は直ちに現場に還元されるよう計らうことが必要である。

第三者機関は、上記とは別に指定施設と連絡を取り合っており、当該新薬を用いた患者の治療成績や安全性に関して随時分析・検討を行い、その結果を指定施設に還元する。

日本でまだ抗結核薬として承認されていないいくつかの薬剤の早期承認を引き続き薬事当局に要請していく。

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) Frieden T, ed.: Toman's Tuberculosis. Case detection, Treatment, and Monitoring. Questions and Answers. 2nd ed., WHO, Geneva, 2000, 122.
- 2) Iseman MD: A Clinician's Guide to Tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 271.
- 3) Cochrane AL: Effectiveness and Efficiency. Random reflections on health services. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, 1971.
- 4) Tuberculosis Coalition for Technical Assistance: International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, The Hague, 2006.
- 5) WHO: Global tuberculosis report 2012, WHO/HTM/TB/2012.6.
- 6) 森 亨, 御手洗聡, 吉山 崇: 文献・資料からみた近年の日本における多剤耐性結核. 結核. 2012; 87: 565-575.
- 7) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核. 2008; 83: 529-535.
- 8) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会: 抗酸菌検査施設を対象とした薬剤感受性検査. 外部精度評価第8回 (2010年度) 結果. 結核. 2012; 87: 87-91.
- 9) Horsburgh CR, Haxaire-Theeuwes M, Lienhardt C, et al.: Compassionate use of and expanded access to new drugs for drug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2013; 17: 146-152.

## Issue

### CONSIDERATIONS ON USES OF NEWLY DEVELOPED ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS FOR MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

<sup>1</sup>Toru MORI, <sup>2</sup>Kenji OGAWA, <sup>3</sup>Eriko SHIGETO, <sup>4</sup>Tadao SHIMAO, <sup>5</sup>Katsuhiko SUZUKI, <sup>6</sup>Kazunari TSUYUGUCHI, <sup>7</sup>Hideaki NAGAI, <sup>8</sup>Tomoshige MATSUMOTO, <sup>1</sup>Satoshi MITARAI, and <sup>8</sup>Takashi YOSHIYAMA

**Abstract** We, group of tuberculosis experts, made discussions over how to improve the quality of treatment of multi-drug resistant tuberculosis using a newly developed anti-tuberculosis drug, and at the same time, how to prevent the disadvantages of the treated patients and also that of persons who would be infected with newly produced drug-resistant bacilli, by preventing the emergence of resistance to the new drug. A series of proposals are made.

**Key words:** Multi-drug resistant tuberculosis, Anti-tuberculosis drug, Chemotherapy, Drug development

<sup>1</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), <sup>2</sup>National Hospital Organization (NHO) Higashi Nagoya National Hospital, <sup>3</sup>NHO Higashihiroshima Medical Center, <sup>4</sup>Japan Anti-Tuberculosis Association, <sup>5</sup>NHO Kinki-chuo Chest Medical Center, <sup>6</sup>NHO Tokyo National Hospital, <sup>7</sup>Osaka Anti-Tuberculosis Association Osaka Hospital, <sup>8</sup>Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Toru Mori, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: tmori-rit@jata.or.jp)