

第91回総会教育講演

デラマニドの使用経験

奥村 昌夫 吉山 崇

要旨：新規抗結核薬デラマニドが日本で2014年7月に多剤耐性肺結核の治療薬として承認された。当院ではこれまで多剤耐性肺結核12例，超多剤耐性肺結核3例に対してデラマニドを使用した。2例にQTc延長がみられたが，不整脈の出現も含めてあきらかな自覚症状はみられなかった。その他消化器症状を含めて中断に至るあきらかな副作用はみられなかった。15例中6例に外科的肺切除術を内科的治療に追加して行った。1例が難治性気胸合併にて死亡中断，1例が抗菌薬リネゾリドとの併用にて白血球減少による骨髄抑制の疑いにて中断したが，中断例も含めて全症例培養陰性化が得られた。有効な感受性薬剤数が少ない場合外科的治療の適応の検討も必要となるが，既存薬で使用できる薬剤が少ない場合，デラマニド使用を慎重に検討する必要がある。

キーワード：デラマニド，多剤耐性結核 (MDR-TB)，超多剤耐性結核 (XDR-TB)，内科的治療，外科的切除術

はじめに

デラマニドが2012年ヨーロッパにおいて多剤耐性結核の治療薬として申請され，2014年4月に承認された。日本でも2013年3月に申請され2014年7月に多剤耐性肺結核の治療薬として承認された。デラマニドは結核治療を目的として開発された新規ニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体である。抗菌作用は細胞壁のミコール酸の合成阻害によるものであり，既存の抗結核薬との交差耐性はみられない。適応症は多剤耐性肺結核に限定されている。デラマニドの使用対象は，多剤耐性肺結核の治療において既存の抗結核薬に薬剤耐性および副作用の点から4～5剤目として使用できる薬剤がない症例である。既存薬で5剤が使用可能である場合には未知の副作用の可能性なども考慮して既存薬での治療を原則とする。既存のすべての薬剤が使用不能である場合には単剤使用となるので使用は不可である。既存薬で使用できる薬剤が1～3剤の場合には，その必要性和耐性化の危険性を考慮し慎重に検討することとなる。

デラマニドを使用する施設用件としては，①使用する施設に関して精度が高い薬剤感受性検査が実施または利

用できる，②確実な患者支援 (DOTS) を行っている，③院内感染対策ができていて，④多剤耐性結核治療に十分な治療経験をもつ医師が関わる，などが必要となる。

今回，われわれはデラマニドを使用する機会を得られたので報告する。

症 例

当院では，Table 1に示すように，これまで多剤耐性肺結核 (multi-drug resistant pulmonary tuberculosis: MDR-TB) 12例，超多剤耐性肺結核 (extensively drug-resistant

Table 1 Demographic data of M(X)DR-TB cases

15 cases (2014–2015);	
MDR-TB cases	12 cases
XDR-TB cases	3 cases
Male	11 cases (53.3 y/o) (24–72 y/o)
Female	4 cases (28.3 y/o) (20–32 y/o)
Japanese	8 cases
Chinese	5
Filipino	1
Afghan	1
All	15 cases

pulmonary tuberculosis: XDR-TB) 3例に対してデラマニドを使用した。男性が11例で平均年齢は53.3歳(24~72歳)、女性が4例で28.3歳(20~32歳)であった。出身国は日本が8例、中国が5例、フィリピンが1例、アフガニスタンが1例であった。

Table 2にそれぞれの症例のデラマニド開始時の耐性抗結核薬数を示す。MDR-TBの症例でイソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)の2剤のみ耐性の症例は、前医での薬剤感受性検査の結果であり、当院では抗酸菌培養検査で陽性所見が得られなかったため薬剤感受性検査を施行することができなかった。ただし当院に入院するまでの治療経過において、さらにいくつかの抗結核薬で薬剤耐性を獲得していることが予想されたためデラマニドを使用するに至った。その他のMDR-TB症例では耐性薬剤数3剤が1例、5剤が3例、6剤が6例、7剤が1例であった。XDR-TBでは耐性薬剤数が6剤、7剤、9剤とMDR-TBと比較すると、あきらかにXDR-TBに薬剤耐性数が多い傾向にあった。一方、感受性薬剤数もMDR-TBと比較すると、XDR-TBにおいて2剤のみが1例、4剤、5剤が1例と少ない結果であった。当院入院後治療を開始してからデラマニドを追加するまでの期間は、3.8カ月(0.5~15カ月)であった。

今回、デラマニド追加時の治療薬をTable 3に示す。抗結核薬2剤にリネゾリド(LZD)をデラマニドに追加した症例が1例、抗結核薬3剤にLZDをデラマニドに追加

した症例が5例、抗結核薬3剤にINH3倍量をデラマニドに追加した症例が1例、抗結核薬4剤にLZDをデラマニドに追加した症例が2例、抗結核薬4剤にINH3倍量をデラマニドに追加した症例が1例、抗結核薬4剤にメロペネム(MEPM)+アンピシリン/クラブラン酸(AMPC/CVA)をデラマニドに追加した症例が1例、抗結核薬5剤にデラマニドを追加した症例が1例、抗結核薬5剤にLZDをデラマニドに追加した症例が3例存在した。すなわち、15例中11例にデラマニドに加えてLZDを追加した。

デラマニドの使用期間は6カ月未満で終了した症例が3例存在した。1例が難治性気胸合併による死亡中断、1例が白血球減少による骨髄抑制の疑いにて中断、1例は退院に伴って終了した症例であった。デラマニドを6カ月で予定終了した症例が2例みられた。その他の10例は6カ月を超えて治療継続した。

副作用は1例が0.484ms、1例が0.464msのQTc延長がみられた。どちらも不整脈の出現も含めてあきらかな自覚症状はみられず中止には至らなかった。他には前述したように1例が白血球減少による骨髄抑制がみられ、この症例はLZDを併用していたがLZDとともにデラマニドも中止した。その他消化器症状を含め、中止に至るあきらかな副作用はみられなかった。

今回の15症例のなかで内科的治療のみを行った症例は9例(60.0%)、外科的切除術を併用した症例が6例(40.0%)存在した。外科的切除術のなかで葉切除術を行ったのが5例(内科的治療開始3カ月後が2例、4カ月後が3例)、片肺全切除術を行ったのが1例(内科的治療開始4カ月後)であった。

今回デラマニドを使用した結果は、デラマニド開始時喀痰培養陽性であったのが15例中6例みられたが、全症例使用期間内に培養陰性化が得られた。培養陰性となるまでの期間は1.17カ月(0.5~2カ月)であった。15例中治療中断に至ったのは2例で、1例は難治性気胸合併による死亡中断、もう1例は前述のLZDと併用による白血球減少による骨髄抑制の疑いにて中断したが、どちらも中断時培養陰性化が得られていた。その他の9例はデラマニド追加時より培養陰性であった。すなわち今回デラマニドを使用した全症例で培養陰性化が得られた。

考 察

デラマニドの使用対象は、多剤耐性結核の治療において既存の抗結核薬に薬剤耐性および副作用の点から4~5剤目として使用できる薬剤がない症例であり、既存薬で使用できる薬剤が1~3剤の場合には、その必要性和耐性化の危険性を考慮し慎重に検討することとなる。今回の症例のなかには、INH低濃度耐性、高濃度感受性にて、感受性抗結核薬3剤にINH3倍量を追加した症例、

Table 2 Resistant drugs of M(X)DR-TB cases in our hospital

Resistant drugs	MDR-TB (12 cases)	XDR-TB (3 cases)
2 drugs (INH, RFP only)	1 case	
3	1	
5	3	
6	6	1
7	1	1
9		1

Table 3 Clinical course

Mean time from admission to the time of using Delamanid: 3.8 months (0.5-15 months)

Treatment in our hospital		
Sensitive	2 drugs + DLM + LZD	1 case
	3 drugs + DLM + LZD	5 cases
	3 drugs + DLM + INH high dose	1 case
	4 drugs + DLM + LZD	2 cases
	4 drugs + DLM + INH high dose	1 case
	4 drugs + DLM + MEPM + AMPC/CVA	1 case
	5 drugs + DLM	1 case
	5 drugs + DLM + LZD	3 cases
	All	15 cases

DLM: Delamanid LZD: Linezolid INH: Isoniazid
MEPM: Meropenem AMPC/CVA: Amoxicillin-clavulanate

感受性抗結核薬 4 剤に INH 3 倍量を追加した症例がそれぞれ 1 例ずつ存在した。また感受性抗結核薬が 2 剤のみで、LZD とデラマニドの 2 剤を追加することによって治療を行うことが可能であったのが 1 例存在した。これらは新規抗結核薬のみ 1 剤追加することによる、不適切な使用による新たな耐性化を防ぐことを目的としたためである。この症例も含めて今回デラマニドを使用した 15 症例中 11 例に LZD を併用した。LZD (ザイボックス®) は、オキサゾリジノン系完全合成抗菌薬であり、2001 年 4 月、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症治療薬として承認を得、さらにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) などの薬剤耐性菌に対しても感受性菌と同程度の抗菌活性を有し使用されている。リボソームの 50S, 30S-mRNA, fMet-tRNA の三者が形成される過程を阻害し、かつ伸長過程を阻害しない新しい系統の抗菌薬である。LZD は結核菌に対しても有効性を示しており、6 カ月治療で菌陰性化しなかった XDR-TB 41 例中除外した 2 例を除いて LZD を使用したところ、直ちに治療を開始した 19 例中 15 例 (79%) で 4 カ月以内に陰性化 (2 カ月遅れて始めた群で 7/20) が得られたと報告されている¹⁾。ただし骨髄抑制による白血球減少などの副作用が課題となっている。今回デラマニドと LZD を併用した症例のなかで白血球減少にて 1 例中断例があるが、デラマニドではなく LZD が原因の可能性であることも否定できない。

デラマニドの使用期間は、臨床試験において 6 カ月を超える使用経験がないため、長期に使用するときにはリスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断するとあるが、V. Skripconoka らによると²⁾ デラマニドを 2 カ月以下で終了した症例と 6 カ月以上使用した症例を比較して、6 カ月以上使用した症例において治癒率は高く、死亡率も少なかったとしている。われわれの検討では 2 例が 6 カ月で終了しており、6 カ月を超えて使用している症例も観察期間中あきらかな副作用はみられず、どちらも培養陰性化が得られた。

デラマニドは臨床試験において³⁾、副作用のうち placebo 群と有意差が認められたのが心電図上の QTc 延長である。臨床試験では placebo 群 3.8% に対して、100 mg 1 日 2 回使用群では 9.9%、200 mg 1 日 2 回使用群では 13.1% と有意差がみられた。一方、今回のわれわれの使用経験では症例数は少ないが、15 例中 2 例 (13.3%) に QTc 延長がみられた。臨床試験同様、不整脈などの臨床兆候はみられなかった。ただし、キノロン剤を使用する際にも QTc 延長をきたす可能性もあり、デラマニドの使用に際しては、使用薬剤の選択に際して十分な検討が必要である。今回の 15 症例のなかで、内科的治療のみならず外科的切除術を追加した症例が 6 例 (40.0%) み

られた。中島⁴⁾は、①多剤耐性結核に対する外科治療はあくまでも難治性結核に対する集学的治療の一手段として位置づけられる、②主たる排菌源である空洞性病巣を手術で除去し、残存小病巣は弱いいくつかの有効薬で抑え込む、という考え方で、内科専門医と治療計画をたてるとしているが、多剤耐性結核治療の最後の砦として外科的治療を考慮する必要があると考えられる。

抗結核薬は 1970 年代に RFP が登場して以来、新規抗結核薬は 40 年以上にわたり出現しなかった。今回新たにデラマニドが登場したが、新規抗結核薬を不適切に使用すれば患者を治療できないばかりでなく、さらなる薬剤耐性の獲得が容易に起こることになってしまう。森ら⁵⁾は、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、としている。既存薬で使用できる薬剤が少ない場合、デラマニドを使用する必要性と耐性化の危険を考慮し慎重に検討する必要があると思われる。

今回デラマニドを使用した 15 症例のなかで、使用開始時培養陽性であったのが 6 例存在したが、難治性気胸合併による呼吸不全による死亡中断 1 例、白血球減少による骨髄抑制の疑いにより中断した 1 例を含めて全症例において培養陰性化が確認できた。デラマニドはその効果、安全性についての報告はあるが、多剤耐性結核の治療において積極的に使用すべき薬剤であるとのエビデンスはまだない。ただし、デラマニドは有効な抗結核薬数が不足する場合に、慎重に注意を払って使用することにより今回我々が経験したように十分な効果が得られるものと思われる。

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) Lee M, Lee J, Carrol MW, et al.: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *NEJM*. 2012; 367: 1508-18.
- 2) Skripconoka V, Danilovis M, Pehme L, et al.: Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multi-drug resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013; 41: 1393-1400.
- 3) Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al.: Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2151-2160.
- 4) 中島由槻：多剤耐性結核の治療。結核。2002; 77: 805-813.

- 5) 森 亨, 小川賢二, 重藤えり子, 他: 多剤耐性結核治療のための新規結核薬の使用を巡って. 結核. 2014; 89: 813-815.

————— Review Article —————

EXPERIENCE OF USE OF NEW ANTI-TUBERCULOUS DRUG,
DELAMANID IN MULTI- AND EXTENSIVELY DRUG RESISTANT
TUBERCULOSIS CASES IN OUR HOSPITAL

Masao OKUMURA and Takashi YOSHIYAMA

Abstract [Objective] We experienced use of new anti-tuberculous drug, Delamanid in multi- and extensively drug resistant tuberculosis (M (X) DR-TB) in our hospital.

[Materials and Methods] Fifteen cases who were diagnosed M(X)DR-TB had been used Delamanid in our hospital from 2014 to 2015.

[Results] The gender distribution consisted of eleven males and four females in M(X)DR-TB. The mean age was 53.3 years old in male and 28.3 years old in female. Japanese were eight cases, and Chinese were five cases, and other countries patients were two cases. Twelve cases were MDR-TB cases, and three cases were XDR-TB cases. Six cases of fifteen cases were sputum culture positive before using Delamanid. Two cases (13.3%) had been appeared QTc extension in EKG by using Delamanid. But these cases had not seen symptom. Other typical side effects had not seen. Six cases (40.0%) of fifteen cases had done surgical resection. One case of fifteen cases had been died with intractable pneumothorax, and one case had been discontinued for leukopenia. All cases containing two discontinued cases had obtained negative conversion of sputum culture.

[Conclusion] We experienced new anti-tuberculous drug, Delamanid. If we add Delamanid only for MDR-TB patients with only one or two sensitive anti-tuberculous drugs, it will be possible to make anew resistance. We used one more another new drug, for example Linezolid or high dose isoniazid or Meropenem and Ampicilin Clavulanate acid with Delamanid and sensitive anti-tuberculous drugs. We need to investigate risk and benefit when we use new anti-tuberculous drug. We need not to make more another MDR-TB cases.

Key words : Delamanid, MDR-TB, XDR-TB, Chemotherapy, Surgical resection

Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Masao Okumura, Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: okumuram@fukujuji.org)