

第93回総会特別講演

多剤耐性結核

吉山 崇

要旨：多剤耐性結核の割合が高い結核蔓延国出生者の増加が予測される今後、多剤耐性はさらに問題となる可能性が高い。薬剤感受性検査は、遺伝子検査が導入されつつあり、日本でも保険収載された Xpert®MTB/RIF を用いる病院があるが、リファンピシン (RFP) 以外の薬剤感受性は分からず、イソニコチン酸ヒドラジド (INH) をはじめとするいくつかの薬も耐性かもしれないという予測の下、7剤以上の多数の薬を用いて治療しつつ他の薬の薬剤感受性検査を待たないと、使用薬剤の耐性化を招く危険が高い。世界的にはモキシフロキサシン (MFLX)、クロファジミン、高用量INH等を含む9カ月治療が多剤耐性結核に用いられている。日本では、ベダキリン (BDQ) とデラマニド (DLM) が高額であり、有害事象などでINHやRFPが使えない症例にBDQとDLMが用いられないことおよび、リネゾリドとMFLXとクロファジミンが結核治療薬として承認されていないことが多剤耐性結核の予防と治療への妨げとなっている。また、外国では新薬耐性もつくられつつあるが、多剤耐性結核の治療においては使用薬剤の耐性化を予防するレジメンが必要であり、外科治療もまだ必要である。

キーワード：多剤耐性結核, Xpert®MTB/RIF, 耐性獲得

多剤耐性結核症とは

イソニコチン酸ヒドラジド (INH) とリファンピシン (RFP) に対する薬剤感受性検査が耐性の結核菌のことを多剤耐性結核としていますが、そのうち重要な結核薬であるキノロン系抗菌薬と注射薬いずれも耐性の結核菌を超多剤耐性結核 (XDR-TB)、キノロン系抗菌薬または注射薬いずれかが耐性の結核菌を preXDR-TB と表現しています。日本では、用いられているキノロン系抗菌薬はレボフロキサシン (LVFX) のみであり、注射薬はカナマイシン (KM) のみです。他のキノロン系抗菌薬、注射薬が用いられている国が多々ありますが、日本では、XDR-TB といえば、LVFX と KM 耐性の結核ということになります。

疫学状況

日本では、1950年代から結核療法研究協議会で定期的な薬剤感受性検査のサーベイを行っており、耐性結核の

頻度に上下はありますが、トレンドとしての変化はみられておりません。最近では、発生動向調査¹⁾で薬剤耐性の頻度を調査していますが、その数字はほぼ一定で2012年以降多剤耐性結核の割合は初回治療で0.5%前後、治療歴がある者では3~4%程度です。ただし、培養陽性結核患者で全数薬剤感受性検査ができていないわけではなく、検査率は70~80%で最近は頭打ちであり、また、療研調査と異なり薬剤感受性検査の質の管理ができていないので、この数字が正確ではない可能性はあります。世界的にはWHOでは結核患者の5%ほど、全数で48万人と推定しています²⁾。未治療結核患者での多剤耐性結核の割合が3.3%、治療歴のある結核患者では20%となります。計算方法は、結核患者での耐性患者の割合のサンプル調査の結果から耐性割合を国ごとに計算し、各国の結核患者の数の推定値に乗じて、世界の多剤耐性結核患者数を計算し、その割合と実数としています。全数調査ではありません。初回治療での薬剤耐性調査で耐性比率が12%を超えている国が旧ソ連の国々です。1990年代の

社会主義体制崩壊・市場経済化に伴い薬の流通に問題があったためと聞いたことがあります。最近の全ゲノム解析³⁾では1980年代から多剤耐性結核が出現増加していたと推定されています。これは、遺伝子変異が年間0.3回ずつ起こるとのこれまでの経験と、1990年代から収集された菌株を用いた検討から推定されたものですが、1990年の社会主義の崩壊は1980年代からの問題の蓄積によりますので、1980年代の医療体制の問題から多剤耐性結核が発生し、一方、1990年代以降は多剤耐性結核の広がり自体が医療体制に対する負荷ともなりました。先進国はいずれも3%以下と低く、アフリカの国々も低いところが多いのですが、アジアの国は、アフリカより平均して高いところが多くなっています。日本に来る外国人が多い地域では、中国の耐性頻度が高く、耐性比率の実態調査のpreliminaryな報告では初回治療では5.4%、再治療で17.5%で、以前の報告の初回治療5.7%、再治療25%⁴⁾よりは減少しており、耐性結核への対応が適切に行われれば、少なくとも既治療症例での耐性結核の頻度は減少することが示されます。そのほか日本に来る外国人は東アジア、東南アジアが多いのですが、それらの国での初回治療での多剤耐性比率は2~4%程度で日本人よりは高くなっています。

多剤耐性結核の経時変化ですが、初回多剤耐性結核が減少傾向という国はまれです。通常は、アメリカのように1990年代に多剤耐性結核の集団感染・集団発生があった時にはそれが落ち着くまでは多剤耐性結核が減少傾向を示しますが、その後の平常時はほぼ一定となります。日本でもほぼ一定です。歴史的には、RFPが標準治療に用いられることによりINH耐性でも標準治療によって90%くらい治癒するようになって、INH耐性結核の感染性の期間が減少するとともに、その感染に伴うINH初回耐性は日本でも韓国でも減少しました。多剤耐性結核が治癒できる新たな標準治療が行われるようにならなければ、いったん出現した多剤耐性結核のうち、集団感染でない部分を減らすことは難しく、今後の多剤耐性結核蔓延国での動向が注目されます。

耐性化

耐性化の機序としては、1剤治療に伴いその薬剤に対する耐性を獲得する耐性獲得、耐性獲得した結核菌の感

染に伴う耐性菌感染、および、結核に感染後に別の耐性結核菌の感染を受けて発病する場合の再感染発病、の3通りがあります。耐性獲得、耐性菌再感染では以前に結核の治療歴があります。Variable numbers of tandem repeats (VNTR)を行うと、耐性獲得の場合は以前と同じパターンであり、耐性菌再感染では以前の治療時の結核菌とは別のパターンとなり、再感染の感染源の遺伝子のパターンと一致あるいはほぼ一致します。耐性化の機序としては、耐性獲得では治療中の耐性化であるのに対して、初回耐性と耐性菌再感染では耐性菌の感染です。耐性の出現は、最初は耐性獲得によりますが、治療の改善とともに耐性獲得は減少し、現在の多剤耐性は耐性菌感染が多く⁵⁾、しかし、新薬耐性の多くは耐性獲得です。

耐性獲得の場合、1剤治療での耐性化は、肺炎としてLVFX治療したら実際には結核であった場合⁶⁾と、有害事象対策で1剤治療となった例のみです。通常は、複数薬剤を使用したのが、使用した薬剤のうち感受性は1~2剤だけで残りが耐性だった場合、感受性であった薬が耐性化する例です。つまり、薬剤感受性検査結果を知らずに治療を行うと、感受性薬も耐性化を起こす危険があります。

耐性菌の再感染は、米国でHIV陽性症例で1994年に報告され大きな話題となりました⁷⁾。日本でも、糖尿病症例で初が多剤耐性菌再感染例の報告がされています⁸⁾。

多剤耐性結核の感染性

INH耐性結核でも標準治療で治癒するとINH耐性結核が減少した、ということからもわかるように、耐性結核は感受性結核に比して感染性はやや低いと推定されます。しかし、多剤耐性結核の集団感染はまれではありません。日本では1980年代に慢性排菌結核患者の接触者での発病率の検討が行われました。慢性排菌患者の同居接触者、感受性結核の同居接触者での発病率⁹⁾はほとんど違いがありませんでした(表)。この結果は様々な解釈が可能です。まず、慢性排菌患者と感受性結核では、排菌している期間が異なります。感受性結核では、通常は治療開始までが感染性があり、一方、慢性排菌・多剤耐性結核での排菌期間はより長くなります。よって、ほぼ同じ陽転率ということは、耐性菌のほうが、単位年月あるいは期間あたりでは感染発病の危険がやや低いとい

結核の接触者での発病者数(1980年代, 斎藤みどり 文献⁹⁾)

感受性	治療の場	接触者観察人	接触者観察人年	発病者
感受性	外来	127	823	10 (1.22/100PYs)
感受性	入院	58	270	2 (0.74/100PYs)
慢性排菌	外来	129	1138	6 (0.53/100PYs)
慢性排菌	入院	32	377	5 (1.33/100PYs)

うことを意味していると判断されます。しかし、やや低いという程度です。

結核の耐性化の原因としての突然変異

結核菌の全ゲノム解析により、各結核菌の耐性化をもたらす突然変異の有無を同定することができます¹⁰⁾¹¹⁾。RFPの*rpoB*、INHの*KatG*や*InhA*は耐性変異の場としてよく知られています。*InhA*はエチオナミド (TH) の耐性遺伝子の場でもあり、INHとTHが交差耐性としてINH耐性菌ではTH未使用例でもTH耐性化が起りやすいことは以前から知られていましたが、遺伝子変異からも確認されているということになります。また、*rpoC*の変異は、耐性をもたらす変異ではないのですが、*rpoB*の変異で耐性化した菌のうち*rpoC*の変異がある者ではクラスターを作りやすく、これは、新たな感染の頻度が高いためです。さきほど耐性菌では単位期間あたり感染発病の危険はやや低いと説明しましたが、*rpoB*の変異で耐性の菌株の感染発病の危険が下がったのに対して、*rpoC*の変異が起こることにより、感染および発病の危険が回復する、という働きをしているのであろうと推定されています。RFPとリファブチン (RBT) は共通の*rpoB*の変異で共通の耐性化を起こしますが、*rpoB*のなかの、1つ1つの遺伝子を調べると、コドン526のアミノ酸がヒスチチンからはロイシンへの変更はRFPを耐性化しRBTは耐性化しませんが、コドン531の変異はRFPとRBT両方の耐性をもたらします。RFP耐性結核のうち2割ほどがRBT感受性となります。

薬剤感受性検査

薬剤感受性を知る方法は、これまでは、phenotypicな方法、従来の薬剤感受性検査で薬剤を含む培地では耐性菌は増えるが感受性菌は増えない、ということで行ってきました。最終的なゴールドスタンダードは臨床的な有効性ですが、菌そのものが薬の入った培地で増えるかどうか、というphenotypicな薬剤感受性検査がこれまでゴールドスタンダードの代用として用いられてきました。それに対して、遺伝子変異を調べる方法が最近取り上げられてきています。どの遺伝子変異が耐性と関連しているかを調べる、多数の耐性菌を用いた解析がいくつか進行中であり、耐性遺伝子の知識が増えれば、新たな耐性遺伝子が分かることとなります。既知の耐性遺伝子変異をより特異的に知ることにより、安価で簡便に耐性を知ること为目标とする方法として、技術をもった技師がない検査室でも行えるRFP感受性検査であるXpert®MTB/RIFは世界各地で行われるようになりました。現在のところ、遺伝子を調べる方法のうち最も包括的で感度特異度がよいのは全ゲノムを用いた診断ですが、phenotypic

な方法と比較してどれだけの感度、つまり耐性の遺伝子を見落とさないか、および、特異度、つまり耐性でない株を耐性と判断しないか、については、RFPおよびINHでは感度特異度とも90%を超える値となっています。また、90%以下の薬もあり、genotypicな方法がphenotypicな方法から置き換えられないと考えられるゆえんです。しかしながら、phenotypicな方法が完全かという必ずしもそうではありません。*rpoB*の511番目の塩基のプロリンへの置き換え、516番目の塩基のチロシンへの置き換え、526番目の塩基のアスパラギンへの置き換え、533番目の塩基のプロリンへの置き換えでは、Xpert®MTB/RIFおよび固形培地 (LJ培地)での感受性検査では耐性、液体培地であるMGIT培地では感受性と判断されましたが、標準治療での治療失敗が半数もしくは半数以上であり、臨床的には無効と判断されます。検査結果が食い違うときは、administrativeな間違い、2種類の菌の重感染などいくつかの要因が考えられますが、検査自体にも限界があることを知る必要があります。phenotypicな方法が複数ある場合は、それを比較して得られた結果を基本として、genotypicな方法の結果を加味した結果が現在のところゴールドスタンダードの近似値だと思われま。現在はまだ、genotypicな方法はphenotypicな方法より高価という問題がありますが、網羅的な遺伝子検査は値段が安くなりつつあり、将来的には逆転する可能性が高いと思われま。

治療

実際の結核治療のレジメンを考慮するときには、薬剤感受性不明時のレジメンと、薬剤感受性判明後のレジメンとに分かれます。薬剤感受性不明時レジメンとは、薬剤耐性を推定しながら行うレジメンです。治療開始時、有害事象が発生したが、まだ感受性が分からない時点では、耐性を考慮したレジメンが必要となります。治療開始時レジメンの際に考慮すべきは、治療歴、接触歴、および合併症です。治療歴なし、耐性結核との接触歴なしの場合、標準治療で治療を開始します。治療歴なし、耐性結核との接触歴ありの場合、接触している耐性結核から感染を受けたと想定して、耐性を考慮した治療となります。治療歴ありの場合は過去の治療歴を想定した治療となります。

標準治療を開始した場合、現在の日本では通常は2カ月以内に薬剤感受性検査結果が判明しますが、判明が遅れると、INH耐性RFP感性の患者の場合、RFP単剤治療となり耐性獲得が起ります。これが、かつて耐性獲得で多かったパターンです。耐性結核蔓延国出身者、あるいは、耐性結核蔓延国に長期滞在の日本人の結核発病の場合、耐性結核は一般の日本人より多く見られます。し

かしながら、耐性結核を念頭に置いて、多くの薬を使うのは妥当ではありません。感受性不明の場合、多くの薬を使ってもそれらの薬のなかで、1剤のみ感受性という不運なこともありえますし、有害事象の頻度も増えます。また、半数以上は感受性結核です。よって、標準治療で治療を開始し、耐性と判明したら薬を変更する、つまり、必ず感受性検査を行うということが重要となります。

外国人結核症の場合、日本語学校検診発見などでは、菌陰性が少なくありません。しかし、日本より耐性が多いことを考えると、菌を見つけて耐性を知ることの重要性は日本人以上に高く、画像のみで治療を開始する前に、肺結核の場合は、胃液、可能なら気管支鏡検査で検体を採取してから治療を行うことが必要となります。結核治療歴がある場合は、以前の治療歴を考慮した治療となります。外国で治療がうまくいってなくて来日した場合など、治療歴も、感受性が不明のことも多くあります。その場合は、既存の全薬剤〔INH, RFP, エタンブトール (EB), ピラジナミド (PZA), KM, LVFX, TH, サイクロセリン (CS), パス (PAS)〕をすべて使用しつつ感受性検査結果を待つ、という選択肢もあります。

2016年から Xpert®MTB/RIFが日本でも使用可能となり導入している病院もあります。その結果、RFP耐性が見つかることがあります。課題は、他の薬剤の感受性が全く分からないということです。この場合も、WHOの programatic management of drug resistant tuberculosis の方針¹²⁾では、RFP耐性と分かった時点で多剤耐性の可能性が高いので感受性検査を行うと同時に、多剤耐性向けの標準化した治療方針で治療する、となっています。これにのっとり、日本で行う場合は、多剤耐性結核と判明した場合に使用する薬であるPZA, EB, LVFX, KM, TH, CS, PASに加えて、INH 2~3倍量、RBT感受性かもしれないと考えたらRBTまで加えて薬剤感受性検査結果を待つ、ということになります。ただし、日本の初回治療でのRFP耐性は1%以下ですので、まれに偽耐性の可能性もあります。

感受性不明時にはどの薬を選択しても、選択した薬の1~2剤が感性で残りが耐性であったら感性薬を耐性化させる危険があります。とすると、弱く耐性比率の少ない薬も総動員した治療で開始することが、PZAやLVFXなど重要な薬の耐性化を予防するうえで必要となります。2010年まで使えた薬全薬剤が耐性の場合にベダキリン (BDQ) とデラマニド (DLM) を生かすためには、これらの薬を中途半端に使うことは賢明ではありません。Xpert®MTBでRFP耐性と分かっても、以前の治療歴やRFP耐性結核との接触歴から耐性結核が想定される場合は、前回治療時の情報、RFP耐性感染源情報に基づいて

治療レジメンを考えることとなります。薬剤感受性が最終的に判明するまでの薬の使用法により、多剤耐性の増幅を起こさないことが重要となります。

多剤耐性結核と分かった者の治療は結核医療費公費負担の審査の基準となっている、結核医療の基準では抗結核薬の使用法が記載されています。RBT, PZA, EB, ストレプトマイシン (SM), LVFX, KM, TH, エンビオマイシン (EVM), CS, PAS, 次いで多剤耐性結核専用薬のBDQとDLMの順となり、感受性かつ有害事象などの点から使用できる薬を使う、少なくとも3剤以上、弱い治療の場合は通常は4剤以上使用することが必要となります。また、結核薬として未承認ですが、他の疾患に日本では認められている、リネゾリド (LZD), クロファジミン, アミカシン (AMK), モキシフロキサシン (MFLX) が結核菌に有効ですが、保険適応外で有害事象発生時の救済制度対象外です。

WHOでは日本の結核治療レジメンと少々異なった治療薬リストを作成しています。4群に分け、主要なものとしてA群のフルオロキノロン〔LVFX, MFLX〕, B群の注射薬〔KM, AMK, カプレオマイシン (CPM)〕, C群のその他の薬としてTH, LZD, CS, クロファジミン, D群として既存の薬であるD1群PZA, EBおよび2~3倍量のINH, 新薬のD2群がBDQとDLM, D3群として効果のはっきりしない薬として、PAS, メロペネム (MEPM) とクラブラン酸 (CVA: ただし、クラブラン酸は単剤として日本では売っていないのでオーグメンチン), イミペネム・シラスタチン (IPM/CS) とCVA, が挙げられます。

優先順位としては、日本では、RFPとの交差耐性がない場合のRBT, ついで、PZA, EB, LVFX, SMかKM, THが優先され、5~6剤となると、これらの薬が用いられます。ついで、CS, PAS, DLMとBDQ, そして未承認薬となります。WHOでは5剤として、PZA, ニューキノロン系のMFLXかLVFX, 注射薬のKMかAMKかCPM, TH, そしてCSが優先5剤で、この5剤が有効で用いられる場合はこの5剤を用いとなっています。PZA, フルオロキノロン, 注射薬, TH, CSは共通です。また、THとCSとならんで、日本では未承認のLZDとクロファジミンが挙げられており、長く使用されてきたPASの評価が低くなっています。

現在世界的に話題となっているのは、多剤耐性結核の9カ月レジメンです。これは、van Deunらが2011年に発表した¹³⁾バングラデシュにおける、ガチフロキサシン (GTFX), KM, PZA, TH, クロファジミン, EBおよび高用量INHのレジメンで9カ月治療を行い85%の治療成功、再発は1%という報告を行った後、西アフリカ各国での追試が行われ、GTFXの代わりにMFLXを用いても

同様の有効性の報告がされています。日本では、MFLXは一般抗菌薬ですが結核に承認されておらず、GTFXは入手できず、また、クロファジミンはらいの薬で結核には承認されておられません。現在のところ、LVFXで9カ月レジメンが可能なのではないか、という想定は危険と思われませんが、MFLXの代わりにLVFXを用いた9カ月治療のトライアルも他国で始まっており、その結果が期待されます。バングラデシュの結果は、フルオロキノロン、PZA、EBがすべて感受性の場合、失敗再発2%ですが、3剤耐性の場合には20%が治療失敗となります。よって、現在のWHO方針として、9カ月治療薬への耐性が確認または疑われる場合、これらの薬を使用したことがある場合、有害事象などで使えない場合および9カ月治療で経過が思わしくない場合は、9カ月治療でなく、通常の18カ月以上の長期治療の適応となります。9カ月治療で85%の治癒といましたが、日本の結核予防会複十字病院の成績では治癒が85%には達していません。治癒および菌陰性化して他院へ転院後再転院がない例をfavorableな結果としてみると、1989~2000年に治療を開始した群ではfavorableな結果が73%、2000~2011年が75%、LZDの使用を開始した2011年から2014年が84%、DLMが追加となった2014年後半から2015年の例で83%です。また、治癒後あるいは菌陰性化後に転出したのちに再排菌した例は1989年以降300例中4例ありますが、これは1%台であり、感受性結核と比較してさほど悪い結果ではありません。しかしながら、日本の結果が9カ月レジメンに比べて優秀というわけでもなく、症例を限って考えれば9カ月レジメンを考慮してよいと考えます。しかしながら、MFLXもしくはGTFXとクロファジミンを結核症にも使えるようにすることが必要となります。

XDR, preXDR結核では、既存の薬のみでは治癒しません。2000年以降結核薬として使われるようになった薬が必要です。DLM, BDQとともに保険未収載のLZDがカギとなる薬です。BDQは第二相試験では、治療開始後2カ月後の培養陰性化がプラセボ48%に対して9%と差があり¹⁴⁾、併用薬剤への耐性化の危険も減らしました。6カ月投与では、菌陰性化、再陽性化、治療失敗いずれもプラセボ群に比して成績が良好だった¹⁵⁾のですが、治療中の死亡が多く見られたことが問題とされました。実際の使用例としては、南アフリカの報告でもBDQ使用例のほうが死亡例が少なく¹⁶⁾、BDQ使用に伴う死亡は大きな問題ではないと考えられていますが、知られている有害事象は、肝障害の危険と心電図上のQT延長の危険であり、QT延長が死亡に関係している可能性は否定できず、まだ情報が必要です。このように新薬使用例についての有害事象の全数調査は、日本では新薬では通常行

われますが、途上国においても、新薬の有害事象のサーベイランス (pharmaco vigilance) が行われています。

LZDについては韓国で2012年に発表された論文¹⁷⁾では、XDR-TBで菌陰性化しなかった例に使用して6カ月以内の培養陰性化を39例中34例で達成し、うち、完了した患者では再発例はないが、4例の治療失敗例は耐性獲得したという報告があります。1日600mgの投与ですが、課題は、有害事象と値段です。結核薬として承認されていないため、適応外使用による保険審査上の問題、600mg錠でも7000円という費用負担が過大です。長期使用に伴い、有害事象は血液毒性、末梢神経障害での視神経障害などが頻繁に起こります。日本でも、複十字病院の1990年から2015年までの多剤耐性結核で、治療失敗、死亡、中断などせずに完了できた因子を多変量解析で検討しましたが、塗抹陽性では成績不良、年齢若年のほうが成績良好、薬に限らず治療開始年が遅いほうが成績良好、薬としては、LZD, PZA, EB, LVFXのみがその使用によって有意に成績良好でした¹⁸⁾。

WHOが推奨しているもう一つの薬がクロファジミンです。中国の報告では他の薬と組み合わせて偽薬での治癒53.8%に対してクロファジミン群では73.6%の治癒¹⁹⁾が見られており、また、9カ月治療で採用されており、結核に対する有効性は確立しつつあります。有害事象としては、最終的には戻りますが皮膚が橙色に変色すること、および、消化器症状、QT延長が知られています。QT延長のため、BDQ, DLMとの併用は、使用可否についての慎重な扱いが必要となります。LZD, クロファジミン、およびMFLXは保険診療上結核薬として承認されておりませんが、世界的には広く使われており、日本でも結核薬として承認されることを期待したい薬です。

BDQとDLMはいずれもQTの延長が課題であり、QTcFが0.500以上では禁忌、男性0.45/女性0.47以上では注意して使用となります。課題は、現実的には、既存の有効薬が3剤以下の場合、DLMもしくはBDQ1剤の追加では不十分であり、結核薬として日本では承認されていないLZD, クロファジミンなどの薬との併用が必要です。また、DLM, BDQとも6カ月を超える使用は治験では経験がないのですが、DLMは日本では6カ月を超える使用はかなり行われており、ECGモニタリングとともに安全に使用可能と考えられます。DLMとBDQの併用はこれまで禁忌ではなく、QTcFの延長は併用28症例の検討では相加的でも、相乗的でもないとのことでした。一方、LZDについてBDQ, BDQについてDLMと順次に投与することによりすべて耐性化させてしまった例、BDQとLZDで菌陰性化させたXDR-TBでBDQ6カ月終了後に有効薬剤がLZDだけとなったためLZDが耐性化してしまい、その後、BDQを追加、さらに遅れてDLMを追加

したため、どの薬を追加しても菌陰性化させられなかった例、などが世界には散見されます。よって、貴重な薬を使うときは、有害事象と金銭的な問題はありますが、逐次投与はしてはならず、一挙にできるだけ長期投入すべきであると考えます。問題は値段で、医療費高騰と、患者側としては外来治療の場合の5%負担が問題です。5%であっても現在の薬価ではDLM月額4万円、BDQ1カ月目8万円、2カ月目から3万円となり、多くの患者さんにとっては高額療養費制度の対象となります。

既存薬剤以外使用経験のない全薬剤耐性症例の場合に、現在のWHOの承認している薬としては、BDQ+DLM+LZD+クロファジミン+効果があるかもしれないMEPMもしくはIPM/CS+CVAという治療が、治癒をもたらしかどうかは現在の課題です。現在の新薬はおそらく国内では耐性化していないので、これらの薬をできるだけ併用して治癒を目指す、というのが現在は可能ですが、今後、新薬耐性が出現してくると、今後の治療失敗の危険が出現します。まだ、外科治療は必要です。BDQ、DLMの2剤の強力さと有害事象から、今後は、既存の二次抗結核薬の多くより優先的に用いられるようになるかと予測されます。また、現在の適応は多剤耐性肺結核であり、肺外結核においても肺結核と同じく多剤耐性の場合には治療に難渋するし、多剤耐性ではないが有害事象でINHとRFPが使えない例におけるDLMとBDQの使用は、今後検討すべき課題となります。

世界的には、様々な治療レジメンの開発が進められています。一つには新薬の開発、もう一つは最近登場した薬を含むレジメンの開発です。最近登場した薬の中には、DLMと同じくニトロイミダゾ系のプレトマニドが含まれています。プレトマニドとBDQとMFLXとPZA、プレトマニドとBDQとLZDなど、既存の有害事象の多い薬を含まないレジメン、および、XDR-TB向けのレジメンの開発が進められています。新薬としては、これまで開発されてきた薬の系統のキノロン系だが交差耐性のないD-159a、リネゾリドと同系統だが有害事象が少ないことを期待してステゾリド、AZD5847、(および抗菌薬として承認されているTedizolid)、新しい系統のSQ109などの薬の開発が進められています。しかし、DLM、BDQ、LZDのあと開発中の薬が市場に出るには、まだ少々時間がかかります。

新薬耐性結核をつくらない治療のためには、耐性結核をつくらない仕組みが必要です。まずい治療を許さないための仕組みとして、DLM、BDQの治療開始および治療の継続にあたっては、適格性確認システムが導入され、基準を満たした医療機関でのみ治療開始が可能という施設基準審査と、個別の症例についての治療開始時レジメン、菌検査経過、薬剤感受性検査結果を専門家が判断し

て、DLMまたはBDQを使用してよいかどうかの審査が行われています。BDQ、DLM非使用例については感染症診査会で行いますが、診査会の質が問われますし、感染症診査会にかからない暫定的な薬の使用による耐性増幅、つまり、アレルギーのコントロール不良での暫時の1~2剤治療や弱い治療薬剤2剤の追加での耐性増幅の経験は無視できず、これらのコントロールは各医療機関に任されています。コンサルテーションを結核研究所や各地域の専門家は受けているかと思いますが、難しい結核については、衆知を集めた治療が必要となります。菌検査のQCが、まずい治療を防ぐ仕組みの二つ目となります。これは、結核病学会の精度管理委員会で行われていました。また、不規則内服の予防も重要です。筆者は不規則内服による治療失敗の経験がある一方耐性化の経験はないのですが、他院からの紹介例をみますと、不規則内服で耐性化したという症例の紹介状はかなりあります。また、既存の研究でも不規則内服がおそらく耐性に関与しているという報告は多く、よって、不規則内服はおそらく多剤耐性の増幅に関与しているであろうと推測されます。

外国人結核症

外国人結核症が全体でも増加しています。実数でも2000年代は900人ほどで安定していましたが、最近徐々に増加して1300~1400人程度となってきました¹⁾。結核患者数全体が減少している中、外国人結核症が過半数を占める西欧北歐型に徐々に移行しつつあります。西欧北歐の国々が多剤耐性結核の多い旧ソ連の結核対策に協力しているのは、多剤耐性結核の西欧北歐への流入を恐れているから、という側面があります。多剤耐性結核蔓延国での多剤耐性結核治療の課題は、信頼できる二次薬への薬剤感受性検査が行われないことが多く、一部の薬が有効で感受性有効薬剤が少ない場合、残存している感受性薬の耐性化の危険があること。さらに、二次薬で失敗時、BDQとDLMの新薬が完全に国のコントロール下にあるのに対して、LZDは日本の10分の1の値段で私的医療機関でも購入可能なため、国のコントロール外で使用されている危険があります。既存二次薬に加えてLZDまで耐性化すると、国のコントロールがされている新薬も、新薬単剤、もしくはBDQとDLMのみでは耐性化の危険を免れません。よって、多剤耐性が多いこと、治療歴によっては超多剤耐性も見られることから、アジアの結核蔓延国出身者では、日本人以上に多剤耐性結核に対して考慮が必要です。耐性と分かった時点で、既往歴や接触歴から他の薬への耐性の予測が困難な場合は、多くの薬の併用が必要であり、使用薬に迷う場合は、専門家へのコンサルテーションが必要です。

多剤耐性結核の接触者

通常の接触者検診ではIGRA検査が行われます。IGRA陽性の場合、多剤耐性結核の接触者の場合は、多剤耐性菌感染の可能性が高くなります。その場合、まずすべきことは発病の除外です。通常の発病診断では、胸部X線検査が行われ、CT検査の価値は限定的です。しかし、多剤耐性の場合には潜在性結核感染症治療が困難なことが多いことを考慮すると、少なくともはじめの1回はCT検査が必要です。CT検査により左肺に微小な病変が見つかり、積極的な痰検査、胃液検査で培養陽性となった多剤耐性結核症の兄弟の例もあります。その後の経過観察は通常は6カ月ごとですが、多剤耐性結核の接触者で潜在性結核感染症治療が行われない場合の発病の危険の高さと発病した時の影響の大きさの両方を考慮すると、多剤耐性結核の接触者での接触者健診は通常の接触者健診より頻繁に行う必要（例として3カ月ごとのX線検査）があります。CT検査が追跡中必要かどうかについては、若年健康な人にCT検査を繰り返し行うことの被曝の問題を考えると、まだ情報が不足しています。日本の多剤耐性結核の集団感染事例の中に、IGRA陽性接触者として経過観察中の者からの発病が二次感染源となった例の報告があり、接触者の発病をいかに早く知るかは重要です²⁰。潜在性結核感染と分かった場合で、発病の危険が高いHIV陽性、乳児などの場合、治療をどうするかですが、エビデンスがまだなく、現在、LVFXやDLMを用いた試験が外国で進行中です。発病の危険が高い、つまり、すでに集団感染や感染を受けての発病者がいるとか、HIV陽性の場合などは、米国では、PZA、フルオロキノロン、EBのいずれか2剤を推奨しています。使用薬剤についてのsystematic reviewでは、潜在性結核感染症治療を行ったほうが発病率はさがり、また、PZAは副作用中止率が高いので、フルオロキノロンのみ、もしくはフルオロキノロンとEB、フルオロキノロンとTHが使用可能なら使用すべきとの報告があります。日本の専門家意見としては、乳児の場合は多剤耐性結核感染が明らかな場合、画像上正常でも、発病としての感染源の感受性に対応する治療が必要なのではないかという考え方もあります。

一方、院内感染自体はさほどしばしば起こることではありません。しばしば起こらないからこそ、油断してしまうという側面はあるのですが、結核予防会複十字病院は多剤耐性結核の専門施設で、117,746名の入院患者のうち676名が多剤耐性結核で、6%を占めます。1985年から2015年までの入院患者の多剤耐性結核の感染は、耐性パターンから推定するに、非結核性抗酸菌症などで入院していた2例のみで、結核患者では再感染発病を思

わせる症例はありませんでした²¹。正確には、非結核入院患者で後に多剤耐性結核を発病している人は3名いたのですが、感染源が1名は不明でした。また、この3名とも1980年代の入院でした。また、感受性結核が退院後多剤耐性結核を再排菌しており、多剤耐性結核の感染事例かと推定したのですが、耐性のパターンが同時期の入院患者と一致せず、また、RFLPも一致せず、この患者では多剤耐性菌を重感染ではじめから保有していたのではないかと推定されている例があります²²。1990年までは空気感染隔離室ではなく、N95レスピレーターもなく院内感染対策はほぼゼロといってよいかと思います。多剤耐性菌の感染発病は、感受性菌と大きな違いがあるわけではないというのも事実ですが、また、多剤耐性結核の感染事例があることも事実であり、しかし、感染性のある多剤耐性結核と分かっている患者への対応が行われている場においては、多剤耐性結核の感染は通常あまり起こることではありません。よって、多剤耐性結核の感染対策としては、はやく結核を診断し、耐性を診断し、感染性を判断すること、現在の院内感染対策を行うことでよいかと思います。

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) 「結核の統計2012-2017」. 結核予防会, 東京.
- 2) WHO Global Tuberculosis Report WHO/HTM/TB/2017.23, Geneva.
- 3) Merker M, Blin C, Mona S, et al.: Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. *Nat Genet.* 2015 ; 47 : 242-9.
- 4) Zhang Z, Lu J, Wang Y, et al.: Prevalence and molecular characterization of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 ; 58 : 364-9.
- 5) 吉山 崇, 伊藤邦彦, 尾形英雄, 他: 多剤耐性結核の耐性化過程の検討. *結核.* 2004 ; 79 : 717-724.
- 6) Wang JY, Hsueh PR, Jan IS, et al.: Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax.* 2006 ; 61 : 903-908.
- 7) Small PM, Hopewell PC, Singh SP, et al.: The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med.* 1994 ; 330 : 1703-9.
- 8) 露口一成: 多剤耐性結核の再感染. ミニシンポジウム「結核の外来性再感染」. *結核.* 2005 ; 80 : 232. (第80回総会抄録)
- 9) 斎藤みどり: 慢性排菌者の感染性に関する疫学研究. *結核.* 1984 ; 59 : 542-44.

- 10) 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 ; 23 : 61-68.
- 11) Coll F, Phelan J, Hill-Cawthorne GA, et al.: Genome-wide analysis of multi- and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Genet.* 2018 ; 50 : 307-316.
- 12) WHO: WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). Geneva, 2016.
- 13) Van Deun A, Maug AK, Salim MA, et al.: Short, highly effective, and inexpensive standardized treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ; 182 : 684-92.
- 14) Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al.: The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2009 ; 360 : 2397-405.
- 15) Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014 ; 371 : 723-32.
- 16) Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, et al.: Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018 Jul 9.pii: S2213-2600 (18) 30235-2. doi: 10.1016/S2213-2600 (18) 30235-2.
- 17) Lee M, Lee J, Carroll MW, et al.: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 : 1508-18.
- 18) 吉山 崇, 尾形英雄, 佐々木結花, 他: 多剤耐性結核症の外来治療の有効性と限界について. *結核.* 2017 ; 92 : 529-534.
- 19) Tang S, Yao L, Hao X, et al.: Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis.* 2015 ; 60 : 1361-7.
- 20) 小林弘美, 小柳孝太郎, 加藤 収, 他: 血液透析施設における超多剤耐性結核の集団感染. *結核.* 2013 ; 88 : 477-484.
- 21) Yoshiyama T: Low risk of hospital-acquired infection and reinfection of multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Dis (Lond).* 2017 ; 49 : 158-160.
- 22) 伊藤邦彦, 高橋光良, 吉山 崇, 他: 重感染による多剤耐性肺結核. *結核.* 2004 ; 79 : 387-390.

Review Article

MULTI DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

Takashi YOSHIYAMA

Abstract The proportion of multi drug resistant tuberculosis (MDR-TB) among new TB cases is 0.5% in Japan and 3% overall the world and with the increasing trend of TB cases that were born in endemic countries of TB, the risk of MDR-TB is increasing in Japan. Drug susceptibility test has been done traditionally with phenotypic method but the genotypic method is prevailing globally in 2010s and Xpert® MTB/RIF has been introduced in Japan from 2016. When the case is detected as Rifampicin resistant, we need to start treatment with isoniazid, ethambutol, pyrazinamide, kanamycin, ethionamide, cycloserine and para-amino salicylic acid together with rifabutin until we know the drug susceptibility test result considering the risk of drug resistance and in order to avoid further acquisition of drug resistance. Globally, 9 months regimen including moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide, high dose isoniazid, ethambutol, ethionamide/prothionamide is used with good treatment result. In Japan, high cost of bedaquiline and delamanid, non-approval of bed-

quiline and delamanid for non-MDR-TB who cannot be treated with isoniazid and rifampicin with adverse drug reactions, and non-approval of linezolid, clofazimine and moxifloxacin for tuberculosis are the barriers to the appropriate prevention and treatment of MDR-TB. Drug resistance to new drugs is appearing globally and we need to consider these resistant cases and avoid further acquisition of drug resistance, and role of surgery will continue in this setting.

Key words: Multi drug resistant tuberculosis, Xpert® MTB/RIF, Acquisition of drug resistance

Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.

(E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)