

# ピラジナミドを含んだ治療の80歳以上への適応について

平成30年1月

日本結核病学会治療委員会

## 1. 背景

感受性結核の標準治療においては、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP) およびピラジナミド (PZA) が最も重要な薬剤である。そのため、結核医療の基準にては、薬剤選択の基本的な考え方、治療開始時の薬剤選択、の項目では、治療レジメンについて、「(ア) 初回治療で薬剤耐性結核患者であることが疑われない場合について、次に掲げるとおりとする、i PZAを使用できる場合には、まず、INH、RFPおよびPZAにSM又はEBを加えた4剤併用療法を2カ月行い、その後INH及びRFPの2剤併用療法を4剤併用療法開始時から6カ月(180日)を経過するまでの間行う。(中略)、ii PZAを使用できない場合には、まずINH及びRFPにSM又はEBを加えた3剤併用療法を2月ないし6月行い、その後INHおよびRFPの2剤併用療法を3剤併用療法開始時から9カ月(270日)を経過するまでの間行う。」とiとiiを並列して記載し、いずれを優先とする、とも記載されていない<sup>1)</sup>。一方、結核医療の基準を具体化するうえで用いられる、日本結核病学会治療委員会の勧告<sup>2)</sup>では、「初回治療患者の標準治療法として、その病型や排菌の状況にかかわらず、表4の(A)法(筆者注、結核医療の基準のi)を用いて治療することとし、副作用等のためPZAが投与できない場合に限り(B)法(筆者注、結核医療の基準のii)を用いる。PZAの使用について慎重に検討すべき状況は以下のとおりである。①肝硬変、C型慢性肝炎との肝障害合併患者(肝障害が重篤化しやすい) ②妊娠中(米国胸部学会は妊娠中の安全性が確認されていないので使用を勧めていないが、WHOは勧めている) ③80歳以上の高齢者(肝障害が起きた場合に全身状態が重篤化する可能性がある) なお、80歳以上であっても臓器障害がない場合には、短期治療の観点からPZAを使用することもよい選択肢である。」としており、80歳以上の結核患者については、PZAを用いないことを原則とする、とも読める記載となっている。本報告は、80歳以上の薬剤耐性が疑われない結核症の治療開始時レジメンとして、PZAを使用することの是非について論じるものである。

## 2. 外国の指針

結核治療の標準としては、2カ月のINH、RFP、PZAおよびエタンブトール (EB) の4剤で治療を開始することを標準としているものが多い<sup>3)~5)</sup>が、米国ガイドライン<sup>5)</sup>は“Because PZA is the most common culprit, the benefits of including PZA in the initial regimen for elderly patients with modest disease and low risk of drug resistance may be outweighed by the risk of serious adverse events. Consequently, some experts avoid the use of PZA during the intensive phase among patients >75 years of age. In such cases, the initial regimen consists of INH, RIF, and EMB. If PZA is not used during the intensive phase, then the total duration of tuberculosis treatment should be extended to at least 9 months.”という記載もあり、専門家意見であるが、菌量が多くない場合、PZAなしの9カ月治療も容認している。ただこの場合も、並列ではなく、専門家意見としてPZA無しの治療も容認されるという書き方となっている。

## 3. 日本の治療成績報告

PZAを高齢者に使用した例の課題は肝障害である。肝障害の比率についての文献的な報告を以下に記す。薬剤惹起性肝炎の頻度として、80歳以上でPZAを使用した群では6/23 (26%) に対してPZAを使用しなかった群では11/229 (4.8%)、80歳未満でPZAを使用した群では151/1773 (8.5%) に対してPZAを使用しなかった群では37/595 (6.2%) (和田<sup>6)</sup>)。肝障害による薬剤中止の比率は80歳以上で1/8 (12.5%)、80歳未満で4/28 (14.3%) (宮沢<sup>7)</sup>)。80歳以上でPZAを使用した群と使用しなかった群での肝障害の比率は肝障害全体で47/287 (16.4%) 対84/848 (9.9%)、AST/ALT 500 IU/L以上またはT bil 5 mg/dl以上で9/287 (3%) 対9/848 (1%)、AST/ALT 1000 IU/L以上で3/287 (1%) 対3/848 (0.4%)、ベースの肝障害無有害事象肝障害合併の死亡例で4/287 (1.4%) 対5/848 (0.6%)、ベースの肝障害無アルブミン2.5以上PS1以上の有害事象肝障害合併死亡例で1/287 (0.3%) 対2/848 (0.2%) (結核療法研究協議会<sup>8)</sup>) であった。PZAを含んだ治療での80歳未満と80歳以上とで、肝障害の比率は

80歳以上で高いという報告(和田)と、違いはないという報告(宮沢)があり、肝障害の比率はいずれも(80歳以上も80歳未満も)PZAを含んだ治療は含まない治療より高かった。そのほか、学会報告では80歳以上と80歳未満とで肝障害の比率に違いがない(茨城東病院2017)、80歳以上でPZA使用群は非使用群より肝障害が少ない(西新潟病院2017)、との報告がある。

#### 4. 比較衡量すべき事象

PZAを含んだ治療と含まない治療とで比較衡量すべきメリット、デメリットは、治療に伴う有害事象の発生頻度、有害事象に伴う死亡、および最終的な治療成績としての治療失敗および死亡、治療期間短縮に伴う事象である。80歳以上での肝障害の頻度は、PZAを含んだ治療は含まない治療より有意に多い(和田, 結核療法研究協議会)、有害事象を伴う死亡は有意差を認めない(結核療法研究協議会)、治療失敗は認めず、全体の死亡も多変量解析を行ってもPZA有無で差を認めない(結核療法研究協議会)。PZAを含んだ治療でみられる治療期間の短縮は、患者、服薬確認を実施する者および介護者にとってメリットがある。また、INHのみの耐性結核であった場合に3剤治療で開始し感受性結果の入手が遅れることに伴うRFPの耐性化の危険は、PZAを含まない治療のデメリットであるが、耐性遺伝子を調べる方法の開発普及、液体培地を用いた培養および感受性検査による感受性検査の短期化の普及により、そのデメリットは今後より小さくなるものと推定される。

#### 5. 提言

結核病学会治療委員会の勧告における、PZA使用を慎重に検討すべき項目から、「③80歳以上の高齢者(肝障害が起きた場合に全身状態が重篤化する可能性がある)なお、80歳以上であっても臓器障害がない場合には、短

期治療の観点からPZAを使用することもよい選択肢である。」を削除し、「なお、80歳以上では肝障害の危険から、PZAを使用せず、INH, RFPにSMもしくはEBを含んだ9カ月治療を勧める意見もある。」に変更し、日本結核病学会治療委員会『『結核医療の基準』の見直し—2014年』の表4の(A)法、(B)法を削除することを提案する。

#### 〔文 献〕

- 1) 結健感発0129第1号平成28年1月29日「結核医療の基準」の一部改正について、(参考)改正後全文, 結核医療の基準 平成二十八年一月二十九日改正, 平成二十一年厚生労働省告示十六号, 厚生労働省健康局結核感染症課長通知.
- 2) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し—2014年. 結核. 2014; 89: 683-690.
- 3) World Health Organization: Treatment tuberculosis: guidelines—4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420 World Health Organization. Stop TB Dept. ISBN 978 92 4 154783 3 (NLM classification: WF 360) Geneva, 2010.
- 4) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/chapter/recommendations#managing-active-tb-in-all-age-groups> (UK NICE guidelines, available with website, observed on April 14th, 2017)
- 5) 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; 63: e147-e195.
- 6) 和田雅子: 標準治療における肝障害. 結核. 2005; 80: 607-611.
- 7) 宮沢直幹, 堀田信之, 都丸公二, 他: 80歳以上の高齢者肺結核におけるPZA併用治療の検討. 結核. 2013; 88: 297-300.
- 8) 結核療法研究協議会内科会: 80歳以上の結核標準治療の検討. 結核. 2017; 92: 485-491.

#### 日本結核病学会治療委員会

委員長	齋藤 武文				
委員	網島 優	高橋 洋	石井 芳樹	桑原 克弘	
	加藤 達雄	露口 一成	山岡 直樹	泉川 公一	
	重藤えり子	石井 幸雄	近藤 康博	佐々木結花	
	吉山 崇				