

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

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

背景

国際的にはイソニコチン酸ヒドラジド (INH) が使用できない場合の結核治療についての指針の変更が最近見られている¹⁾²⁾。背景には、これまでの報告のメタアナリシスが行われたことが大きい³⁾。

目的

INHが使用できない場合の結核治療について学会の勧告を行う。

方法

文献レビューおよび専門家意見の聴取。

結果

WHOの勧告¹⁾は、

1.1 In patients with confirmed rifampicin-susceptible and isoniazid-resistant tuberculosis, treatment with rifampicin, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin is recommended for a duration of 6 months (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).

INH耐性でリファンピシン (RFP) 感性の結核では、RFP, エタンブトール (EB), ピラジナミド (PZA) およびレボフロキサシン (LVFX) を用いた6カ月治療を推奨する。

1.2 In patients with confirmed rifampicin-susceptible and isoniazid-resistant tuberculosis, it is not recommended to add streptomycin or other injectable agents to the treatment regimen (conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect).

INH耐性RFP感性結核では、ストレプトマイシン (SM) ほかの注射薬を加えることを推奨しない、

となっている。

LVFXを加えたほうが加えないほうより治療成績が良く、PZAは2カ月より3カ月以上のほうが治療成績が良く、SMは使用したほうが使用しなかった場合より治療成績がわるい、という分析結果³⁾をもとにしている。

ATS/CDC/IDSA/ERSの勧告²⁾も同じ文献³⁾を基礎として、

We conclude that in patients with isoniazid resistant TB, the addition of a later-generation fluoroquinolone to 6 months of daily rifampin, ethambutol, and pyrazinamide improves treatment success rates. In patients in whom toxicity from pyrazinamide is anticipated or experienced, or in patients with active TB with lower burden of disease (i.e., noncavitary), the committee viewed the balance of benefits and harms to favor shortening the duration of pyrazinamide when a later-generation fluoroquinolone is included in the regimen, acknowledging that the certainty in the evidence is very low and more research is needed.

INH耐性結核に対して、RFP, EB, PZAの6カ月治療にLVFXなどのlater generationフルオロキノロンの追加を推奨し、PZA肝障害が予測される場合や非空洞例など軽症例ではPZAを短縮することも考慮する、

としている。

いずれも、INH耐性RFP感性の結核に、LVFX, PZA, EBが使用できる場合の勧告で、PZA, LVFX, EBがRFPとともに使用できる場合は6カ月治療で問題ないと考えられる。一方、RFP, PZA, EB, LVFXが有害事象、耐性などにより使用できない場合についての記載はない。

PZAが使用できない場合については、ATS/CDC/IDSAのガイドラインでは、

Treatment without INH and PZA: For advanced liver disease patients, RIF and EMB with a fluoroquinolone, injectable, or cycloserine for 12-18 months, depending on the extent of the disease and response could be considered⁴⁾.

と、RFP, EBとあと1剤〔フルオロキノロンか注射薬かサイクロセリン (CS)] で12~18カ月としているが、明確な根拠は示していない (引用文献⁵⁾ではフルオロキノロンを含まない治療となっている)。日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (JSTB, 旧称・日本結核病学会) のこれまでの推奨 (RFP, EB, フルオロキノロン, 注射薬の併用で4剤で開始する)⁶⁾では12カ月治療であるが、これを支持する論文も不十分とする論文もない。PZAを6カ月でなく2カ月の短期間使用した場合について (つま

り, 2REZQ4REQ, Q=フルオロキノロン), メタアナリシスに基づき米国では³⁾,

When evaluating the impact of shortening the duration of pyrazinamide (ranging from 1-3 mo) in a regimen that contains a fluoroquinolone, the treatment success was very high, with 117 of 118 patients achieving treatment success.

としており, フルオロキノロンを含んだレジメンであれば, PZAは6カ月でなく2カ月であっても治療成績はよい, としている。

フルオロキノロン剤が使用できない場合については, INH耐性結核でRFP, EB, PZAを2カ月使用した12カ月治療では, フルオロキノロン剤があってもなくても治療成績は同じ⁷⁾というイギリスの報告, および, ATS/CDC/IDSAのガイドライン⁸⁾と同じく, RFP, PZA, EBの6カ月治療をした2002年の米国の治療成績⁹⁾では44例で失敗0再発2などが報告されており, 先進国ではフルオロキノロンがなくてもほぼ容認できる治療成績を報告しているところが多い。EBの薬剤感受性検査はINH, RFPより難しく, 日本も含め先進国ではINH薬剤感受性検査とともに信頼できるEBの感受性検査を行ったうえで治療しているのに対して, 途上国ではINH感受性は信頼できてもEBの感受性検査は信頼できない結果のうえに治療している可能性があり, 実は有効ではないEBを用いている危険があることなどが背景にあると推定される。フルオロキノロン剤が使用できない場合でもPZAとEBが使用できれば, 6REZまたは2REZ10REまたはこれまでのJSTBの推奨である6REZS (またはカナマイシン (KM)) 3REを不可とする根拠はなさそうである。また, 以前の米国の方針とこれまでのJSTBの方針の間にあたるRFP, EB, PZA 3剤6カ月ののちRFP, EBの2剤3カ月で合計9カ月治療の場合の治療成績もないが, 両治療の中間として考慮してよいと考える。

EBが使用できない場合についての論文はないが, EBよりLVFXのほうが強力であることを考慮すると, 上記, LVFXが使えない場合のEBをLVFXに置き換えた, 6RLZまたは2RLZ10RLまたは6RLZS (またはKM) 3RLまたは6RLZ3RLが考慮されるが, エビデンスはない。

INH耐性かつ, PZA, EB, フルオロキノロンのうち2剤が使用できない場合についての記載はない。結核医療の基準のこれまでの考え方からは, RFP, PZAかEBかLVFXの1剤の次に優先される薬はアミノグリコシド (SMかKM), ついでエチオナミド (TH) である。一方, 最近の, 多剤耐性結核の治療についての文献では, アミノグリコシド, THよりも, リネゾリド (LZD), ベダキリン (BDQ), CS, クロファジミン (CFZ) を優先している。BDQはRFPとの併用は不可にて除外される。LZD,

CFZは併用禁忌からは除外されないが, 保険審査において査定されない薬としては多剤耐性結核症のみが適応となっており, RFPが使用可能な場合は査定される場合があり, また, これらの薬のRFPとの併用時の有効性についての報告はない。

なお, RFPが使えないがリファブチンが使える場合についての記載はないが, 代替可能と考えられる。

まとめと勧告

システマティックレビュー³⁾およびそれに基づくWHOおよびATS/CDC/IDSA/ERSの勧告¹⁾²⁾に従い, INH耐性などで使用できないが, RFP, PZA, EB, LVFXが使用できる症例については, RFP+PZA+EB+LVFXの4剤の6カ月治療を推奨する。PZAの使用期間は6カ月が望ましいが, 2カ月への短縮も, 重症例ではなければ許容範囲と考える。ただし, RFP+PZA+EB+LVFXの4剤の6カ月治療での再発率の報告がないことから, この治療レジメンにおける再発率についてモニターする必要があると考えられる。

INH, PZAが使用できず, RFP, EB, LVFXが使用できる場合, 明確なレジメンの推奨はしないが, RFP+EB+LVFXの3剤で12カ月というかつての米国の指針の一例⁴⁾, RFP+EB+LVFXに注射薬1剤を加えた4剤治療による12カ月治療 (4剤は6カ月) というこれまでのJSTBの指針⁶⁾を変更する根拠が今のところない。しかしながら, この治療方針における治療成績の報告はなく, 今後, 情報を収集する必要がある。

INH, LVFXが使用できず, RFP, EB, PZAが使用できる場合, 明確なレジメンの推奨はしないが, RFP+EB+PZAの3剤6カ月という以前の米国の指針⁵⁾, RFP+EB+PZAを2カ月使用し残り10カ月RFP+EBを使用する12カ月治療⁷⁾, RFP+EB+PZAに加えて注射薬などを併用し4剤6カ月ののち3カ月のRFP+EBの9カ月治療というこれまでのJSTBの指針⁶⁾が考慮される。しかしながら, この治療方針における治療成績の報告はなく, 今後, 情報を収集する必要がある。また, 以前の米国の方針とこれまでのJSTBの方針の間にあたるRFP+EB+PZA 3剤6カ月ののちRFP+EBの2剤3カ月で合計9カ月治療の場合の治療成績はないが, この9カ月治療も考慮してもよいかもしれない。

INH, EBが使用できず, RFP, LVFX, PZAが使用できる場合, 明確なレジメンの推奨はしないが, 上記, LVFXが使用できずEBが使用できる場合のレジメンの, EBをLVFXに変更した治療レジメンが考慮される。しかしながら, この治療方針における治療成績の報告はなく, 今後, 情報を収集する必要がある。

RFPは使用できるが, INHおよびPZA, EB, LVFXの

3 剤中 2 剤以上が使用できない場合の治療については勧告を行わず個別の治療を行う。感性薬剤 4 剤以上で開始し、治療期間 12 カ月以上を原則とする。

〔文献〕

- 1) WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO, 2019, 12- ISBN 978-92-4-155052-9.
- 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 : e93-e142
- 3) Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, et al.: Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med. 2018 ; 6 (4) : 265-75.
- 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) Hong YP, Kim SC, Chang SC, et al.: Comparison of a daily and three intermittent retreatment regimens for pulmonary tuberculosis administered under programme conditions. Tubercle. 1988 ; 69 : 241-53.
- 6) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年. 結核. 2018 ; 93 : 61-68.
- 7) Stagg HR, Bothamley GM, Davidson JA, et al.; on behalf of the London INH-R TB study group: Fluoroquinolones and isoniazid-resistant tuberculosis: implications for the 2018 WHO guidance. European Respiratory Journal. 2019 54 : 1900982 ; DOI : 10.1183/13993003.00982-2019
- 8) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.; American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 : 603-662.
- 9) Nolan CM, Goldberg SV: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. Int J Tuberc Lung Dis. 2002 ; 6 : 952-8.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会

委員長	吉山 崇				
委員	網島 優	池上 靖彦	泉川 紘一	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			

エタンブトール (EB) による視神経障害に関する見解

(2022年2月一部改訂)

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会

エタンブトール (EB) は結核および非結核性抗酸菌症の標準治療薬として日常的に使用されている。特に非結核性抗酸菌症の場合には1年以上の長期にわたる使用や、再発再燃例に対して繰り返し使用することにより、重大な副作用として視神経障害による視力障害の発生が危惧される。そこで日本結核・非結核性抗酸菌症学会、日本眼科学会、日本神経眼科学会の3学会合同で「EB投与に際して行うべき眼科的副作用対策」を提言する。

1. EB投与前に行うこと

投与前に、副作用、早期発見のための最適な自己検査法、診察間隔、眼科医との連携について患者へ十分に説明する。

(1) 患者への説明

まず、EB内服の必要性、副作用として視神経障害による視力低下や視野狭窄を生じる可能性、症状が出現した後も内服を継続した場合には不可逆性の視力障害が残る可能性があることを説明する。

(2) 視神経障害の初期症状と自己評価

初期の自覚症状について説明し、理解してもらう。すなわち、かすんで見える (霧視)、注視しているものが見づらい、黒ずんで見える、色調が変わって見えるなどの視神経障害の初期に出現するわずかな変化を見逃さず、早期発見に努める。

早期発見のために患者自身で実施可能な評価法として、以下の具体的な方法を教育する。

「裸眼もしくは常用眼鏡を用いて、毎朝、片眼ずつ、一定の距離で新聞・雑誌・コンピューター・スマートフォンなどの文字を読み、前日に比べて見にくくなっていないかを確認する」。もし見にくくなった場合にはまずEB内服を中止する。

(3) 投与前の眼科診察

投与前にEB処方医は眼科に診療情報提供書を作成し、眼科にて、眼科一般検査 (細隙灯顕微鏡検査、眼底検査)、視力検査等を行う。視神経炎、糖尿病、アルコール依存症、乳幼児は原則、EB投与は禁忌である。

2. 診察間隔

投与中は定期的に眼科で評価を受ける。自覚症状がなければ1~3カ月ごと、自身で毎日自己評価できる患者は3カ月に一度、眼科で定期的に評価を受けることが早期発見に重要である。

3. 眼科での検査内容

視力検査 (矯正視力) は必須で、視野検査も行う。必要に応じて、中心フリッカ検査も行う。色覚検査 (石原式)、アムスラーチャート (簡易な中心視野検査) も早期発見に有用である。

上記の提言を順守することを前提に、EB使用を判断した処方医が患者に説明すべき要点を以下に示す。

患者への説明内容

- ・治療上EB内服の必要性があること。
- ・副作用として視神経障害による視力低下や視野狭窄がおこることがあり、症状が出現した後も内服を継続した場合には不可逆性の視力障害が残る可能性があること。
- ・EB服薬開始前にEB処方医が作成した診療情報提供書を持って眼科を受診し、EB投与に支障がないかを判定してもらうこと。
- ・投与中は定期的に眼科を受診し、視力検査や視野検査などにより副作用の有無を評価をしてもらう必要があること。
- ・自身で「毎朝、片眼ずつ一定の距離で新聞・雑誌・コンピューター・スマートフォンなどの文字を読み、前日に比べて見にくくなっていないかを確認する」こと。
- ・視力に異常を感じた場合にはまずEB内服を中止し、すみやかに眼科を受診して再度評価を受けること。

以上が視神経障害の早期発見に重要であることを説明する。

薬剤の副作用を完全に抑止することは不可能であるが、本提言に従って診療することにより、EBによる視神経障害の回避に努められたい。

〔参考文献〕

- 小川賢二, 敷島敬悟: 第95回総会ジョイントシンポジウム
日本眼科学会・日本神経眼科学会「エタンブトール (EB) による視神経障害」, 結核. 2021; 96 (3): 71-81.

日本結核・非結核性抗酸菌症学会

理事長 磯部 威 前理事長 藤田 明

同 非結核性抗酸菌症対策委員会

委員長: 長谷川直樹 前委員長: 小川 賢二

委員: 岸本 伸人 木田 博 佐藤 和弘 鈴木 克洋

鈴木 博貴 中川 拓 藤田 昌樹 森本 耕三

山崎 泰宏 原田 敏之 葉久 貴司 小林 岳彦

南宮 湖

日本眼科学会 理事長 大鹿 哲郎

日本神経眼科学会 理事長 石川 均 理事 敷島 敬悟