

多剤耐性結核治療の短期化，結核医療の基準に 18カ月未満の治療を含める方向について

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会，抗酸菌検査法検討委員会

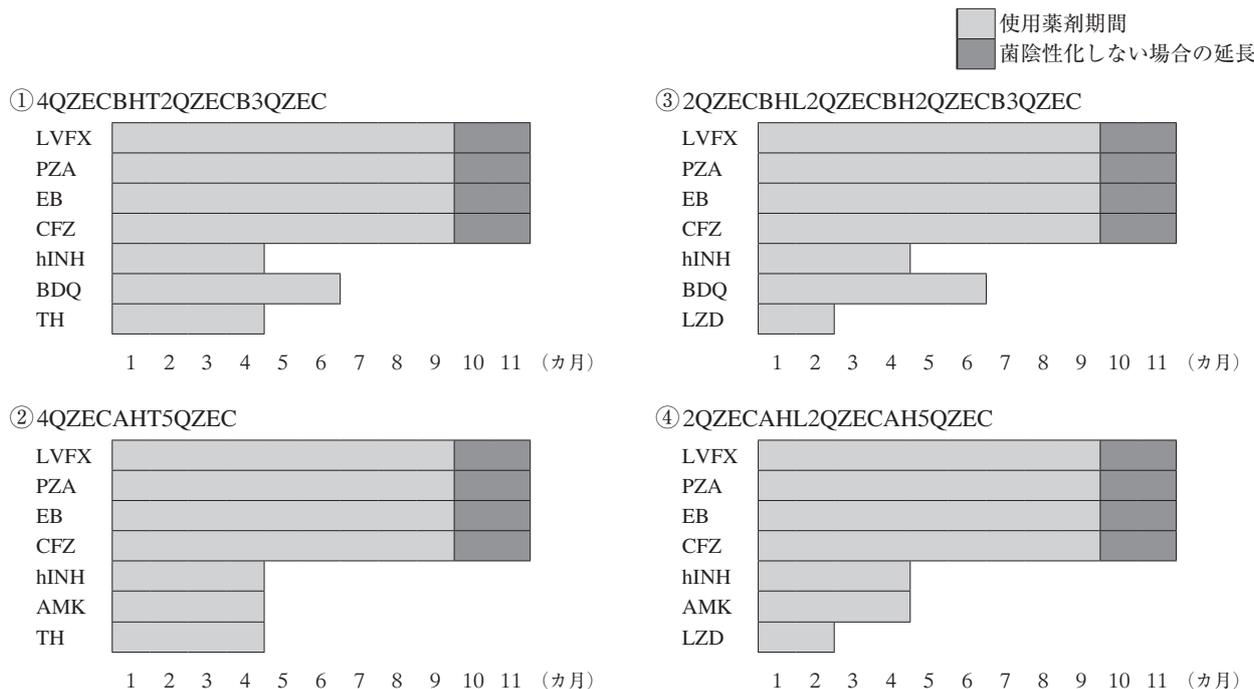
イソニコチン酸ヒドラジド (INH) とリファンピシン (RFP) に耐性である多剤耐性結核 (MDR-TB) の治療について，結核医療の基準では治療期間の規定があり18カ月以上の治療が標準とされてきた¹⁾。しかし，2009年のガチフロキサシン，クロファジミン (CFZ) を軸とするいわゆるバングラデシュ・レジメン²⁾以来18カ月未満の短期化学療法の有効性が報告されてきた。CFZは抗結核薬として承認されていないもののMDR-TBの保険診療において査定されない薬剤となり³⁾，バングラデシュ・レジメンを改訂した現在のWHOの推奨ではフルオロキノロン (FQ) として，ガチフロキサシンに代わって日本でも使用可能なレボフロキサシン (LVFX) を用いており，日本においても18カ月未満の治療のMDR-TBへの使用が現実的な状況となった。これまでの日本におけるMDR-TBの治療は，感性で使用できる薬の順位または優先度を規定して，上位から使用としてきた。WHOほかのMDR-TBの短期治療においては，それぞれの治療レジメンごとに，18カ月未満の規定された治療期間で治療を行う。日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会および抗酸菌検査法検討委員会では，WHOその他の文書で18カ月未満の治療レジメンとして推奨されている治療法について，日本でも推奨するかどうかを検討する方向とした。今回の報告では，はじめにWHOの推奨する9～11カ月レジメン⁴⁾の推奨について記載する。

WHOの推奨する9カ月～11カ月レジメン

現在WHOの推奨しているレジメンは，以下の4種のレジメンのいずれかである (表1)。

- ① 4カ月のFQ (LVFXまたはモキシフロキサシン (MFLX)) +ピラジナミド (PZA)+エタンプトール (EB)+CFZ +ベダキリン (BDQ)+高用量INH (通常量の2倍量のINH, highINH)+エチオナミド (TH) の後，2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+BDQの後，3カ月のFQ+PZA+EB+CFZ
 - ② 4カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+アミカシン (AMK)+highINH+THの後，5カ月のFQ+PZA+EB+CFZ
 - ③ 2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+highINH+リネゾリド (LZD) の後，2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+highINH+の後，2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+BDQの後，3カ月のFQ+PZA+EB+CFZ
 - ④ 2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+AMK+highINH+LZDの後，2カ月のFQ+PZA+EB+CFZ+AMK+highINHの後，5カ月のFQ+PZA+EB+CFZ
- である。概略を示すと，FQ+PZA+EB+CFZを全期間使用し，はじめの4カ月highINHを併用する。また，BDQまたはAMK，および，THまたはLZDを初期2～6カ月使用する，となる。
- さらに，菌陰性化が遅い場合について，WHOの勧告では治療開始4カ月後に塗抹陽性なら7剤治療を1カ月延長し，治療開始5カ月後も塗抹陽性ならさらに1カ月延長して6カ月まで使用する。その後投与薬剤数を減らし5カ月治療，つまり長期にわたる場合，最終的には11カ月まで延長する治療である。
- WHOの記載する適応外となる例は，FQ耐性，重症例 (WHOの記載では，15歳を超える年齢では両側空洞例と広範囲病変例，15歳以下では空洞有と両側病変を重症とする)，含まれる二次抗結核薬 (AMKまたはBDQ, FQ, THまたはLZD, CFZ) 使用歴1カ月以上 (ただし，使用歴1カ月より長くとも耐性でないことを確認できていれば使用してよい) であり，この適応外例については踏襲が必要である。また，そのためにはFQの薬剤感受性検査結果を早期に入手することが望ましい。
- WHOは，HIV陽性・陰性にかかわらず同一レジメン・同一治療期間としてよい，と述べている。
- WHOは，小児については，RFP耐性を確認してなくても，接触歴からRFP耐性が疑われる場合はこのレジメンを使用してよい，としている。小児の場合は，MDR-TBの接触者であっても，患児から結核菌を検出できない事例が少なくないため，肺結核診断時よりMDR-TBとして治療すべき事例が想定される。MDR-TBの接触者の結核発病者の多くは，感染源と同じくMDR-TBであるが，菌陰性例では現在の日本ではCFZの使用は認められ

表1 WHOの推奨する9~11カ月レジメン概要



治療開始後4カ月で塗抹陽性なら4カ月目の治療を1カ月延長、延長の1カ月終了時塗抹陽性ならさらに1カ月延長

Q: フルオロキノロン (レボフロキサシン, WHOはモキシフロキサシンでもよいとする), Z: ピラジナミド, E: エタンブトール, C: クロファジミン100 mg, B: ベダキリン, H: 高用量イソニアジド (通常量の2倍量), T: エチオナミド15 mg/kg, A: アミカシン15 mg/kg, L: リネゾリド600 mg

ておらず、本治療法の適応としてよいかどうかは検討が必要である。なお、小児においては、BDQ使用対象は5歳以上および15 kg以上となっている。小児のCFZの使用にあたっては、2~3 mg/kg、上限100 mgを1日1回、食直後に経口投与する。本剤を投与する前には、副作用、特に皮膚着色については中止してから改善までの期間に個人差があるため、学齢期という心身成長期であることに鑑み、患者および保護者に繰り返し説明を行うこと、としている。また、幼小児においては、9カ月レジメンの使用症例数は少なく、エビデンスレベルの高い勧告とはいえないと考える。

日本においては、FQとしては、LVFXが承認されている。

二次抗結核薬について、WHOでは使用歴がない場合は使用可能としているが、日本においては、二次抗結核薬の薬剤感受性検査が可能な場合は実施することが必須で、使用する薬が耐性である場合は、短期化学療法は妥当ではない。なお、商業ベースでは薬剤感受性検査を行っていないBDQについては、投与時に申請を行う適格性確認システムでBDQの感受性検査を実施することとなっている。また、商業ベースでは薬剤感受性検査を行っていないCFZとLZDについては、2023年現在薬剤耐性は多くはないので、未使用の場合2023年時点では感

性と仮定することは許容されるが、近い将来薬剤感受性検査を実施すべきである。

治療延長については、WHOの推奨は喀痰の塗抹検査を指標としているが、日本においては培養検査が一般的に行われている。培養検査を基準とする治療延長については、WHOには記載がないが、これまでの標準治療における培養陰性化が遅れた際の治療延長の経験からは、培養検査で2カ月後の時点で培養陽性の場合、培養陰性化まで、4カ月目までのレジメンを継続し、治療期間としては培養陰性化の後7カ月とすることも考慮してよいと考える。また、免疫抑制状態などにおいて治療を延長することを許容している日本の結核医療の基準にある3カ月間の治療期間延長については、MDR-TBにおいても許容してよいと考えられる。

このWHOの推奨する9~11カ月レジメンはWHOで検討が行われ長期治療と遜色がないことが確認されており⁹⁾、日本においても上記条件のもと、推奨することについて支障がないと考える。ただし、治療を短期とするためには、LVFX, BDQ, AMK, CFZ, TH, LZDなど二次抗結核薬が使い続けられることが必要であり、これらの薬剤が治療中に使用できなくなる場合には、治療の短期化は妥当ではないと考えられ、現時点では従来の長期治療が妥当と考えられる。また、長期レジメンと比較し

て治療成績に差を認めないという点については、治療失敗例が皆無ではなく、治療失敗によるさらなる薬剤の耐性化の危険を考慮する必要がある。従来どおり、MDR-TBの治療経験を豊富に有する医師の管理下での治療が必須である。本邦独自となるが、治療失敗の危険を減らすために、有害事象の頻度の低いデラマニド（DLM）を全期間投与すること、BDQを途中で終了せず全期間投与することを検討していく必要がある。また、本文書で議論している9～11カ月レジメン治療開始時においては、INH、RFPの薬剤耐性は遺伝子変異検査で判明してもその他の薬の薬剤耐性が不明である場合も考慮する必要がある⁶⁾。その場合の治療レジメンとして、2023年現在の時点では、LZD、BDQ、DLM耐性はほとんどない、という想定の下に、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAの推奨する優先薬剤5剤（LVFX、BDQ、LZD、サイクロセリン（CS）、CFZ）の選択、および日本結核・非結核性抗酸菌症学会の勧告⁷⁾による、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAの推奨する5剤+DLM+EB+PZAの8剤からの選択、が考慮される。WHOの推奨する9カ月～11カ月レジメンは、この8剤治療に高用量INHを追加し、DLMとCSを除いたものとなる。9剤で治療を開始しつつFQ剤他の薬剤耐性の判明を待ち、その結果によって、本治療レジメンを継続するかどうかを決定することも考慮される。

なお、BDQ、DLMを使用する場合、先に述べた適格性確認システムに申請することが必要である。

CFZおよびLZDは結核薬として承認されていないため、結核医療の基準¹⁾に含まれていなかった。しかし、本報告で示している18カ月未満の短期治療レジメンにおいては、CFZが必須となる。CFZおよびLZDについては、日本結核・非結核性抗酸菌症学会の治療委員会報告ではすでにMDR-TBに対して推奨された⁷⁾。CFZの使用法については学会の総説特集^{8)～11)}に記載されており、有害事象を熟知し、考慮しなければならない。また、CFZおよびLZDは結核医療の基準には記載されず公費負担の対象となっていない。治療の短期化による患者負担の軽減のためには、これらの薬の結核医療への記載、すなわち公費による医療費助成が必要であると考えられる。

なお、WHOでは最近、MDR-TBとRFP耐性結核に対して同様の治療を推奨している⁴⁾。背景としては薬剤感受性検査として遺伝子検査が広く用いられるようになり、RFP耐性と判明した時点で標準治療とは別のMDR-TB治療に移行することが多いことが挙げられる。また、遺伝子検査が広く用いられるようになったが、INHの遺伝子検査の感度が低いため、INH感性RFP耐性であってもMDR-TBレジメンに移行することが多いことも背景にある。RFPは、最近使われるようになったBDQ、DLM

などに対しては血中濃度を下げる効果があり同時併用はできないが、INHについては薬理学的な制限はない。日本においては、BDQ、DLM、LZD、CFZはMDR-TBを適応症としており、INH耐性を確認されていない場合は適応外となるが、RFP耐性を確認し、INH耐性不明の時点で本レジメンを使用することがWHOのやり方でもあり、この時点での本レジメンの使用を日本でも考慮すべきと考える。

なお、世界的にはLVFXと並んでMFLXも使用されているが、MFLXは日本では結核に適応がなく、心電図のQT延長の頻度がLVFXより高い¹²⁾。QT延長を起こす薬として、他にCFZとBDQが併用されていることも含め、日本においては、現在のところ、LVFXを使用する（MFLXとLVFXは交差耐性があるが、MFLXのみ感性の例も見られ、そのような例では、原理的にはMFLXの使用が考慮されるが、適応ではなく現在のところ使用できない）。

また、今後、日本でも前向きに検討する必要があるレジメンとして、現在論文などで有効性の報告されているものとして以下のものが挙げられ、有効性と有害事象の根拠と忍容性を考慮して検討していきたい。

(1) BPaL, BPaLM 6カ月治療⁴⁾

WHO、米国CDCが推奨する、BPaL（BDQ、プレトマニド、LZD 1200 mg）およびBPaLM（BDQ、プレトマニド、LZD 600 mg、モキシフロキサシン）6カ月治療。

ただし、日本ではプレトマニドが入手できない。現在のところ、デラマニドがプレトマニドの代替となるという証拠はない。

(2) MDR-END 9カ月レジメン¹³⁾

LZD、DLM、LVFX、PZAの9カ月治療。

日本で現在使用できる薬剤のみよりなるが、LZDなど結核医療の基準に記載していない薬を含む。

(3) BEAT TB India 6カ月レジメン¹⁴⁾

LZD 600 mg 有害事象で300 mgに減量、CFZ 100 mg、BDQ、DLMの6カ月治療。

日本で現在使用できる薬剤のみよりなるが、LZD、CFZなど結核医療の基準に記載していない薬を含む。

2023年5月時点の結核医療の基準ではMDR-TBの治療は菌陰性化の後18カ月を治療するとなっているが、本報告では、国際的に推奨されているレジメンとして、日本でも治療期間を9～11カ月まで短縮するレジメンも使用可能とすることを推奨とした。

本稿作成にあたって、小児については、南京都病院の徳永修先生のアドバイスをいただいた。厚く感謝する。

〔文 献〕

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核医療の基準」の一部改正について。健感発1018第1号，令和3年10月18日。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000844766.pdf> (2023年2月2日閲覧)
- 2) 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 Sep 1; 182 (5) : 684-92.
- 3) 社会保険診療報酬支払基金350クロファジミン② https://www.ssk.or.jp/smph/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/no600/jirei_350.html (2022年6月24日アクセス)
- 4) WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment—drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (2023年2月2日閲覧)
- 5) Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, et al.: STREAM Study Collaborators: A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28; 380 (13) : 1201-1213. doi: 10.1056/NEJMoa1811867.
- 6) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会，社会保険委員会，抗酸菌検査法検討委員会：耐性遺伝子検査の有無を考慮した結核治療開始時の薬剤選択。 *結核.* 2023; 98 : 127-131.
- 7) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会：本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方。 *結核.* 2020; 95 : 79-84.
- 8) 佐々木結花：日本結核・非結核性抗酸菌症学会が申請した審査事例承認薬について。 *結核.* 2022; 97 : 99-103.
- 9) 倉原 優：クロファジミンの歴史の変遷。 *結核.* 2022; 97 : 105-109.
- 10) 渡辺史也，古内浩司，藤原啓司，他：肺非結核性抗酸菌症におけるクロファジミンの使用について。 *結核.* 2022; 97 : 111-119.
- 11) 吉山 崇，露口一成：多剤耐性結核の治療におけるクロファジミンの使用について。 *結核.* 2022; 97 : 121-124.
- 12) Anh LTN, Kumar AMV, Ramaswamy G, et al.: High Levels of Treatment Success and Zero Relapse in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving a Levofloxacin-Based Shorter Treatment Regimen in Vietnam. *Trop Med Infect Dis.* 2020 Mar 10; 5 (1) : 43. doi: 10.3390/tropicalmed5010043.
- 13) Mok J, Lee M, Kim DK, et al.: 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. *Lancet.* 2022; 400 (10362) : 1522-1530.
- 14) Padmapriyadarsini C, Vohra V, Bhatnagar A, et al.: Bedaquiline, Delamanid, Linezolid and Clofazimine for Treatment of Pre-extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2022; Jun 29; ciac528. doi: 10.1093/cid/ciac528. Online ahead of print.

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 公一	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		

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 抗酸菌検査法検討委員会

委員長	御手洗 聡			
委員	網島 優	伊藤 穰	岩本 朋忠	佐野 千晶
	高木 明子	樋口 武史	本間 光信	柳原 克紀
	吉田志緒美			