



2019年2月20日放送

「『結核医療の基準』2018年の改訂のポイント」

複十字病院 副院長 佐々木 結花

わが国の現状

本日は、結核診療の基盤となる、結核医療の基準が2018年1月に改訂になりましたことをうけて、この改訂のポイントについてお話いたします。

本邦の結核の蔓延状況をまずお話します。2017年の全結核罹患率、すなわち人口10万人当たり新規に発生した活動性結核患者数は13.3人で前年と比較し0.6ポイント減少、新登録患者実数は16,789人で、836人減少です。また、感染性があるとされる喀痰塗抹陽性者数は6,359人で、人口10万人当たり新規に発生した患者数は5.0と前年比較で0.1ポイント上昇

しています。残念ながら結核罹患率の減少速度は、平成の30年間で最も低い状態が続いています。高齢者に結核罹患率が高いのですが、徐々に罹患率は減少しています。しかし、20歳代で大きな変化が生じ、2016年は罹患率がいったん上昇、2017年は低下がほとんどなしという状況となりました。20歳代結核患者1,231名の内、日本人435名、外国生まれすなわち

2017年の結核患者数

新規登録結核患者数	16,789人 (-836人)
罹患率13.3	* 結核低蔓延国 罹患率10以下
新規登録肺結核患者数	13,011人 (-497人)
新規登録肺結核患者中 喀痰塗抹陽性患者数	6,359人 (-283人)

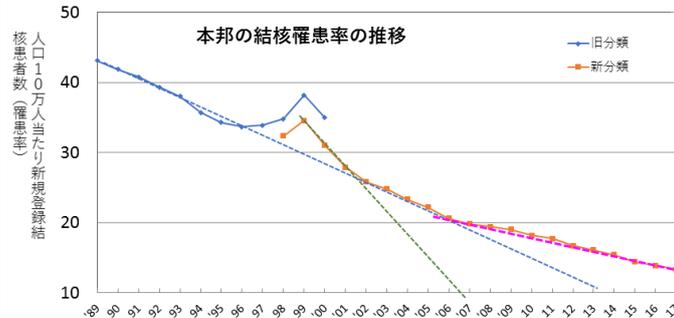
結核予防会：結核の統計2018

本邦の現状2017

しかし
結核罹患率減少
速度は鈍化

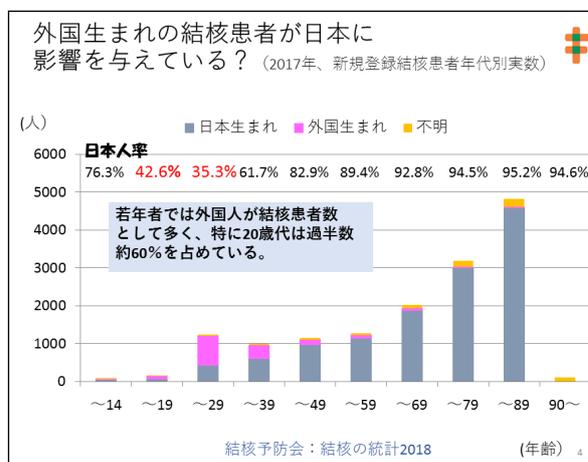
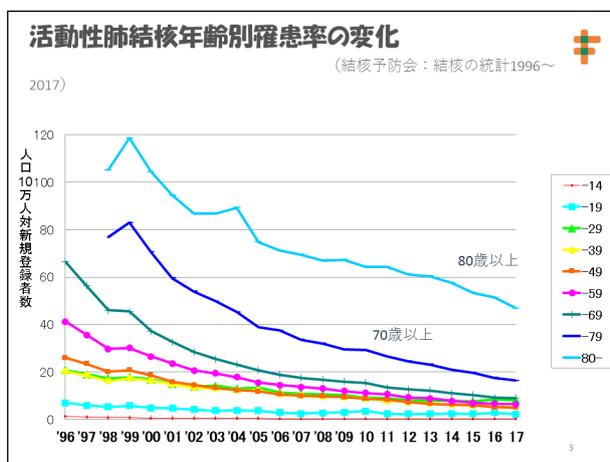
結核罹患率減少速度の鈍化
イコール
新規発生患者数減少スピードの鈍化
しかし

2014 15.4 2015 14.4 2016 13.9 2017 13.3



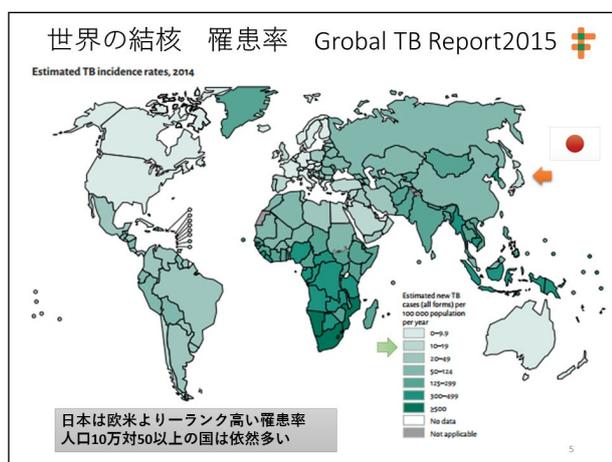
結核予防会：結核の統計2018

外国人が 774 名と、外国人の患者数が圧倒的に増えました。また、感染源となる喀痰塗抹陽性例 20 歳代 289 名中、日本人 110 名、外国人 175 人と、外国人患者で喀痰塗抹陽性患者数が過半数を占めています。



世界の罹患率

世界的に見て、結核患者が多い国は日本周辺の東アジア、東南アジア、南米、旧ソ連圏、アフリカで、日本企業が海外拠点を設け駐在者を赴任させ、研修生としてそれらの国の人々を招いています。また、今国会で出入国管理及び難民認定法が改定され、外国人雇用人口 30 万人以上が期待されています。外国人労働者の雇用管理の改善等に関して事業主が適切に対処するための指針が示され、その三の 安全衛生の確保に、4 健康診断の実施等、5 健康指導及び健康相談の実施があり、今後さらに詳細な入国前、就労時の健診が決められると考えられるが、日本の結核罹患率を変えていく可能性がある変更であるため、注意していく必要があります。



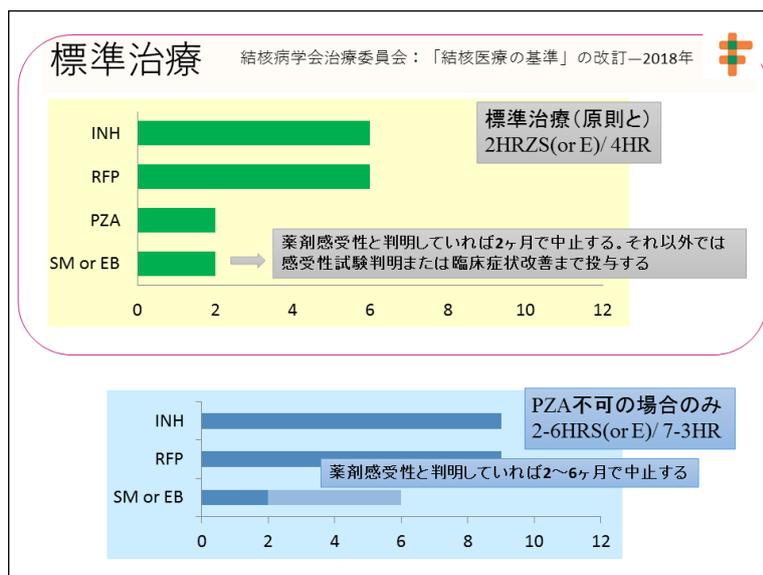
2018 年の改定の柱①標準化学療法

今回の結核医療の基準の改定の柱は、1 標準化学療法、2 副腎皮質ステロイド薬を結核性心外膜炎に一律に投与することは勧めないこと、3 多剤耐性結核の治療と新薬開発です。順次述べます。

結核治療は世界的に定まっています。標準治療を熟知したうえで、患者さんの全身状態、合併症、薬剤相互作用で治療内容を変更する場合がありますが、治療効果や再発率

を考えると、標準治療に準じていく必要があります。結核治療の際に重要なことは、菌検出を行い、薬剤感受性検査を施行し感受性を知り、治療を確固たるものにする توسط。よって治療開始前に、喀痰抗酸菌塗抹培養検査を最低3回行い、結核菌の同定を迅速に行うとともに、培養検体を用い薬剤感受性検査を行う必要があります。本邦では5年ごとに結核療法研究会細菌科が本邦の薬剤耐性率を報告しています。現在報告されている本邦の耐性率は、初めて治療した患者さんでは、INH4.2%、RFP1.3%、SM6.1%、EB1.7%、PZA1.3%、LVFX3.2%で、過去に治療したことがある患者さんではINH17.5%、RFP10.0%、SM15%、EB8.3%、PZA11.6%、LVFX23.7%と、過去に治療歴がある患者さんでは薬剤耐性率が高いことが判明しています。肺結核治療を失敗しないためには、菌株を確保し感受性検査を行うことは必須です。

初回治療、薬剤感受性菌の標準化学療法は、今まではAとBが定められ、AにはPZAを含んだ6か月治療、BにはPZAを含まない9か月治療が示されてきました。この標準治療法Bは欧米では想定されておらず、欧米のガイドラインと違いがありました。2018年の改定で、標準治療はPZAとINH、RFP、EBないしはSMの4剤を2か月、INH、RFP2剤を4か月、計6か月治療が標準となり、A、Bという名称はなくなりました。なぜBを標準から外したかということですが、もともとBは、高齢者、全身状態が悪い、あるいは肝硬変でPZA内服が難しい、PZAに副作用がある、などの例外的な処方考慮したものです。現在の結核治療の基本はPZAを用い治療を6か月で終了し、再発を起こさないように処方すべきです。



抗結核薬のグループ化がなされています。リファマイシン系薬剤である RFP、RBT、イソニアチド、ピラジナミドは first-line drug(a) であり、最も強力な抗結核作用を呈し、菌の撲滅に必須な薬剤です。RFP、PZA は滅菌的、INH は殺菌的に働きます。次に SM、EB は first-line drugs(b) であり、first-line drugs(a) との併用で、効果が期待できる薬剤として分類されています。SM は殺菌的、EB は静菌的に働きます。Second-line drugs は first-line drugs に比して抗菌効果は劣りますが、多剤併用で効果が期待される薬剤です。LVFX、KM、TH、EVM、PAS、CS と、聞きなれない抗結核薬が含まれています。LVFX は 2017 年から結核治療の保険収載、公費負担が可能な薬剤となりました。

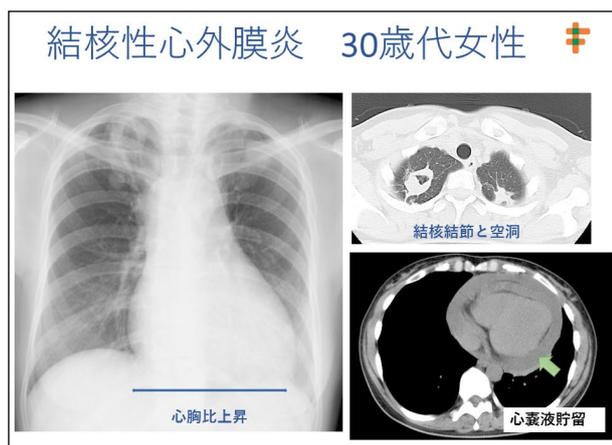
KM はアミノグリコシド薬ですので、SM と併用は行えません。なお、副作用等で、LVFX、KM 以外の second-line drugs を用いるときには、副作用が高率であるため結核治療経験が多い医師にアドバイスを受けながら治療する必要があります。最後に、デラマニド、ベダキリンが公費負担可能となっています。デラマニドは 2014 年、ベダキリンは 2018 年に、本邦で販売が開始され、多剤耐性肺結核のみを適応としています。この薬剤、および多剤耐性結核については後に述べます。

Anti-tuberculous drugs	drug		Effect of anti-tuberculous drug
First-line drugs(a)	rifampicin	RFP	Drugs with strongest anti-tuberculosis action.
	rifabutin	RBT	
	isoniazid	INH	
	pyrazinamide	PZA	
First-line drugs(b)	streptomycin	SM	Anti-tuberculous effect of First-line drugs(b) can be expected by using in combination with First-line drugs (a).
	ethambutol	EB	
Second-line drugs	levofloxacin	LVFX	Anti-tuberculous effect of Second-line drugs is less effective than First-line drugs, when used in combination.
	kanamycin	KM	
	ethionamide	TH	
	enviomycin	EVM	
	para-amino salicylic acid	PAS	
New drugs	Delamanid	DLM	These drugs can be used only for multi-drug resistant pulmonary tuberculosis.
	Saturo	BDQ	

結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の改訂—2018年

②副腎皮質ステロイド薬を結核性心外膜炎に一律に投与することは勧めない

次に結核治療における副腎皮質ステロイド薬投与の問題です。結核治療中副腎皮質ステロイド薬を用いることは、適応を考慮しなければ、結核病巣改善の遅れ、他感染症発症を招きます。肺外結核、特に漿膜炎では癒着予防として漫然と投与を行われてきました。結核病変で副腎皮質ステロイド薬の投与が行われる代表的疾患は結核性髄膜炎ですが、結核性心外膜炎の癒着防止に副腎皮質ステロイド薬が用いられてきました。また呼吸不全を生じた場合にも、副腎皮質ステロイド薬は投与され、パルス療法も行われます。しかし、結核性心外膜炎では、海外の報告で全例にステロイド薬の投与を行っても機能的および生命予後の改善に違いがなかったと報告されたことから、今回の改定では、勧めないとなりました。しかし炎症反応が強い場合は症例ごとに考慮し、治療経験のある医師の意見を聞きつつ投与を行う場合もあると注記されています。



③多剤耐性結核の治療と新薬開発

多剤耐性結核 MDR-TB についてお話しします。MDR-TB とは、INH と RFP に耐性を有する

結核菌による感染症で、この中でアミノグリコシド薬、フルオロキノロン薬に耐性があるものを、超多剤耐性結核 XDR-TB と称します。本邦では、MDR-TB は年間 50 人前後の発症で、2017 年では MDRTB 患者 52 名、うち日本人患者 26 例、外国人患者 24 例、不明 2 例と、外国人 MDRTB 患者が多く存在していることがわかります。非常に難治であり、薬剤感受性が判明後、有効性の高い薬剤を 5 剤以上選択し、治療を開始します。菌陰性化つまり 8 週培養陰性が判明後 18 カ月治療を継続します。その治療薬の多くが second-line drugs と新薬になるため、副作用や治療変更のタイミングが難しいので、MDR-TB の治療経験が豊富な医師が治療を行う必要があります。

新薬をご説明いたします。デラマニド商品名デルテイバは大塚製薬が製造した国産の抗結核薬です。ニトロ・ジヒドロ イミダゾ・オキサゾール誘導体であり、マイコバクテリアのミコール酸合成阻害を作用機序とする抗結核薬です。本邦では 2014 年 7 月に薬事承認されており、投与量は 100mg/回、1 日 2 回朝・夕食後内服します。治療効果として、欧米の報告としては、MDR-TB に対する適切な治療に加え DLM を追加し、100mg 1 日 2 回、あるいは 200mg 1 日 2 回投与を行い、day57 の喀痰陰性化を比較した結果、Placebo 投与群 29.6%、100mg 投与群 45.4%、200mg 投与群 41.9%と、DLM 投与群で有意に高率でした。副作用が少ないですが、心電図上 QT 延長には定期的に心電図検査を行い、注意する必要があります。

ベダキリン、商品名サチュロは、ヤンセン社が製造した抗結核薬です。ジアリルキノリン系薬剤で、結核菌 ATP 活性の阻害を作用機序とし、本邦では、2018 年に保険収載となりました。CYP3A4 により代謝されるため、誘導する薬剤との相互作用が生じることに注意を要します。投与開始から 2 週間はベダキリンとして 1 日 1 回 400mg を食直後に内服し、3 週以後は 1 回 200mg を週 3 回、48 時間以上の間隔をあけて食直後に内服します。治療効果としては、MDR-TB に対する適切な治療に BDQ を追加投与した群の 24 週での喀痰の菌陰性化率は、Placebo 投与群で 57.6%、bedaquiline 投与群で 78.8%と、投与群で有意に高率でした。本薬剤も QT 延長が報告されるため、定期的に心電図検査を行い、注意する必要があります。

以上結核医療の基準 2018 年改訂について報告いたしました。