



2016年1月6日放送

## 「多剤耐性結核の治療戦略」

複十字病院 副院長  
尾形 英雄

### はじめに

昨年2014年9月に日本では40年ぶりの新しい抗結核薬デラマニドが多剤耐性結核に対する治療薬として発売されました。また米国ではベダキリンという新規抗結核薬が開発されて昨年からは多剤耐性結核に使われています。更に今後もいくつかの新規抗結核薬の開発が進められています。こうした新規抗結核薬の開発を促した多剤耐性結核という病気について、その誕生の歴史的な背景と結核菌の耐性の機序について説明したうえで、その治療戦略を解説します。

### 多剤耐性結核の歴史的な背景

現在でも耐性のない感受性結核に対する治療法は、1970年代にFoxらが確立した4剤6ヶ月治療です。開発から40年以上にわたって世界共通のレジメンとして使われている治療法で、日本でも「結核医療の基準」という国が定めたガイドラインによって、結核患者に対しては原則この治療を用いることが明記されています。この治療法は、最も強力な抗結核作用のあるイソニアジドと、治療期間を大幅に短縮させたリファンピシンが主役を果たしています。通常肺結核・肺外結核であれば6ヶ月治療によって確実に排菌は停止してその再発率は2-3%程度に過ぎません。結核を手術なしに治るようにした革命的な治療レジメンだったのですが、その反動として世界中に結核問題は解決したという雰囲気は広が

### 第一次/第二次BMRC短期治療遠隔成績

(Fox etc)

治療方式	病状	期間(月)	例	再排菌(%)			F/u
				2	4	6	
第一次 2HRS/E→HR	空洞無	6	129	6.2			3-4年
	OR						
	空洞2cm以内	12	140	1.4			
第二次 2HRE→HR 2HRSZ→HR 2HREZ→HR	空洞有	9	116	0			2年
		18	108	0			
		9	136	1.5			
		6	125	0.8			
		6	132	2.3			

って新規抗結核薬の開発は完全にストップしてしまったのです。

多剤耐性結核は、今の治療の中心薬剤であるイソニアジドとリファンピシンがとも耐性化した結核菌による感染症と定義されています。多剤耐性結核が世界的に注目されるようになったのは、1980 年後半に米国で起こった多剤耐性結核の院内集団感染事件でした。大都市の 6 病院で、多剤耐性肺結核患者が感染源となって、入院中の AIDS 患者に集団感染して、発病後 1~2 ヶ月という結核としては異例のスピードで次々と亡くなったのです。これは、結核免疫の司令塔である CD4 リンパ球を、AIDS ウイルスが破壊するため、結核菌に対する抵抗力を失った AIDS 患者が結核になったときの特有の現象と解釈されています。AIDS 以外の入院患者や医療関係者も巻き込まれ、6 病院で 171 人が発病してその 85%が死亡したのですから、最近のエボラ出血熱やMARSを上回る恐怖の感染事件だったのです。マスコミが流すニュースによって全米中がパニックに陥って「結核の逆襲」と呼ぶ社会現象になったそうです。

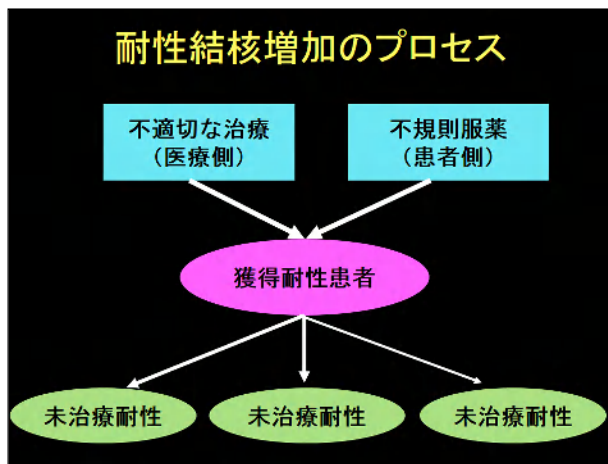
**1980年代米国における多剤耐性結核菌による院内集団感染事件**

事件	患者数	HIV 感染者 (%)	死亡率 (%)	生存期間 (週)	他の薬剤耐性
A	35	100	89	16	SM EB
B	21	95	82	6	SM EB
C	65	96	72	7	EB
D	26	92	83	4	SM EB
E	8	87	100	4	SM,EB,PZA,KM,TH
F	16	87	88	8	SM

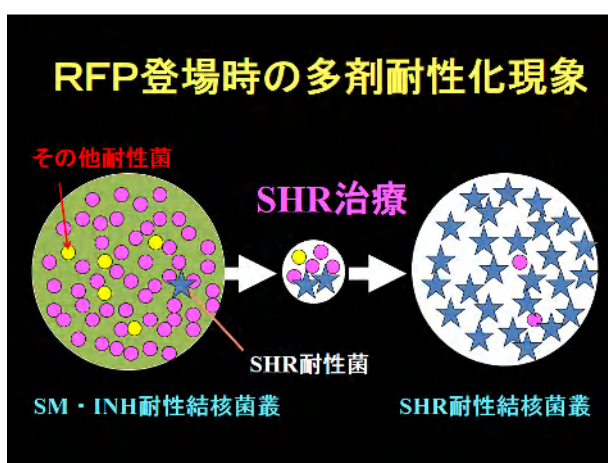
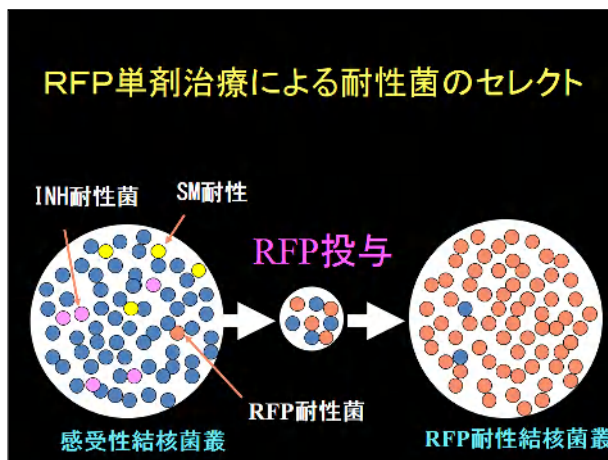
(阿部 臨床と微生物)

### 結核菌の耐性の機序

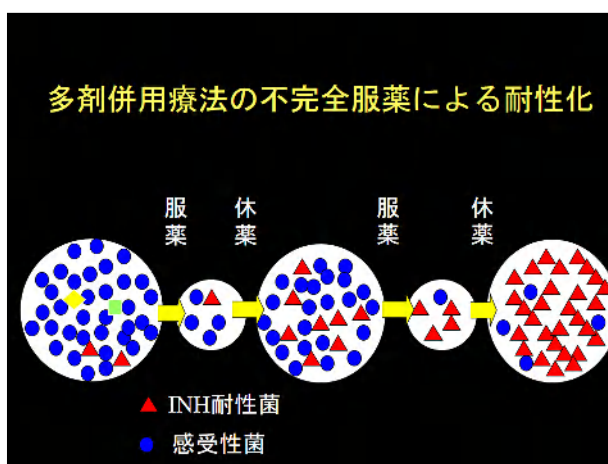
多剤耐性結核は、過去の治療歴の有無によって初回多剤耐性結核と再治療多剤耐性結核に分けられます。再治療多剤耐性結核は医療者が不適切な結核治療を行うか、患者が結核の薬を不規則に飲むか、いずれかが原因となるので man-made disease と呼ばれています。再治療多剤耐性結核が、周囲の未感染者に感染・発病させると初回多剤耐性結核患者が生まれます。結核菌の耐性はプラスミドを介さずに、染色体上にある薬剤耐性遺伝子のポイントミューテーションによっておこります。結核菌は自己の遺伝子をコピーして2分裂増殖しますが、このとき耐性遺伝子上の塩基配列を1箇所ミスコピーするのがポイントミューテーションです。このミスコピーは抗結核薬の有無と無関係に起こるので、薬剤耐性菌はその薬剤の開発前から存在することになります。リファンピシンは最も耐性化しにくい薬剤ですが、インビトロの研究によって、 $10^8$ 個の結核菌がいれば1個のリファンピシン耐



性遺伝子のミスコピーした結核菌が生まれることが判っています。結核性空洞内には、理論上  $10^8$  個以上の結核菌がいるので、中等度以上の感受性菌肺結核患者なら治療前から1個以上のリファンピシン耐性菌が潜んでいることとなります。この患者にリファンピシンの単剤治療をすれば、大多数を占める感受性菌は死滅しますが、代ってリファンピシン耐性菌が選択的に生き残って増殖してリファンピシン耐性結核患者になるのです。肺結核治療において、単剤治療は禁忌で感受性のあるファーストラインドラッグ 3 薬剤以上の多剤併用療法を行なうのが、ストレプトマイシン・パス・イソニアジッドによる3者併用療法時代からの結核治療の基本でした。しかし、今から40年前リファンピシンが新規抗結核薬として登場したときに、この3者併用療法で排菌の止まらないイソニアジッド耐性結核患者にこの新薬を使ったため、この時代に多くの多剤耐性結核患者が生まれてしまったのです。Man-made disease とされる多剤耐性結核患者を増加させる一つの要因は医療者による不適切治療なのです。



もう一つの要因は患者の不規則服薬です。既に紹介した米国の院内集団感染事件における感染源は、不規則服薬の繰り返しによって多剤耐性結核となったホームレス患者でした。当時の米国では肺結核にかかったホームレス患者を2週間ほど入院治療して感染性がなくなると外来治療にしていました。治療意欲のないこうした患者は、通院をかってにやめて結核が悪化すると再入院してまた治療を開始します。これを繰り返すことによって、感受性結核が多剤耐性結核になっていったのです。

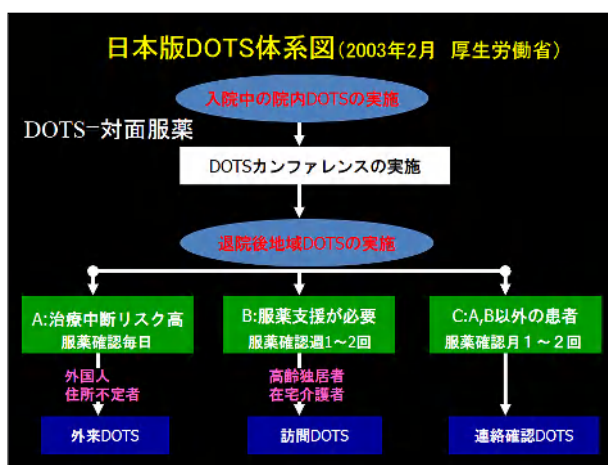




## 治療戦略

抗結核薬はイソニアジッド・リファンピシンの2薬剤にピラジナミド・ストレプトマイシン・エタンブトールを加えた5薬剤は副作用も少なく使いやすいためファーストラインドラッグと呼ばれます。それ以外の抗結核薬は抗結核作用が劣り副作用も強いのでセカンドラインドラッグと呼ばれます。多剤耐性結核の薬剤治療は、薬剤感受性試験で感受性のある薬剤を総動員して行ないますが、多くの場合他のファーストラインドラッグにも耐性を示すことが多いので、セカンドラインドラッグを中心に使うこととなります。しかしこれをどのように組み合わせても空洞病変のある多剤耐性結核の排菌を止めることは困難で、排菌が続くまま何年もの入院治療を余儀なくされます。それでも徐々に肺が破壊されて5年間で50%が死亡する大変予後の悪い疾患です。多剤耐性結核を治すには、多くの場合肺葉切除術・全摘術などの外科療法が必要になります。それでもセカンドラインドラッグによる食欲不振やアレルギーなどの副作用で使えないか、病巣範囲が広すぎて手術適応にならない患者がいるために、積極的な治療をしっかりと行なってもその治癒率は70%にやっと達する程度でした。

新薬がでなかったため、これまでの多剤耐性結核の治療戦略は、新たな患者の発生を減らす予防策が中心でした。具体的には肺結核患者に対して必ず薬剤感受性試験を行なって、感受性結核であればかならず4剤6ヶ月治療を行なう適正治療が推進されています。その上で患者の不規則服薬を防ぐために、日本では21世紀日本版DOTSという服薬管理システムによって格段に治療中断患者は減少しました。これは結核病棟のある病院と保健所がカンファレンスを行なって、退院前に不規則服薬に結びつく社会的背景のある患者を選定して、重点的に服薬管理するシステムです。場合によっては医療者の見ている前で、服用してもらうDOTを行なっているのです。



世界的に見れば多剤耐性結核は増加傾向にあつて、新規患者は31万人と推定されていますが、幸い日本国内では適正医療の推進と服薬管理によって患者は確実に減少しています。今では若い多剤耐性結核患者の半数は外国人が占めるようになっています。手術が必要な多剤耐性結核の治療は、限られた施設に患者を集中させてシステムが有効です。東日本では私のいる複十字病院と西日本では近畿中央病院が厚生労働省から指定を受けています。昨年1月米国FDAはヤンセンファーマ社の新規抗結核薬のベダキリンを承認しました。9月には大塚製薬から新規抗結核薬デラマニドが登場しました。リファンピシン登場時に多くの多剤耐性結核患者が生まれた轍を踏まないように、こうした新

薬の使用も製薬会社と学会が管理して使用することによって治癒率向上に貢献するはずでず。