



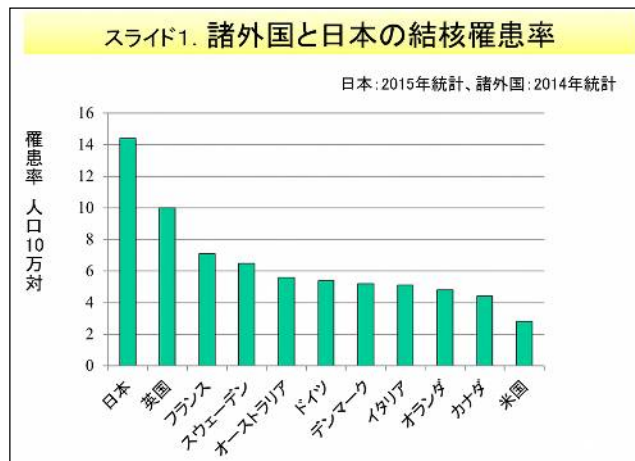
2017年5月10日放送

「超多剤耐性結核（XDR-TB）感染症の国内外の現状と問題点」

国立病院機構東京病院 呼吸器センター一部長
永井 英明

結核罹患率

日本の結核の罹患率は年間10%から11%の割合で順調に低下し、2015年の結核罹患率は人口10万対14.4となりました。しかし、欧米先進国の結核罹患率が5前後の現状と比較すると依然として高値であり（スライド1）、わが国は結核の中蔓延国です。なかでも高齢者ほど結核罹患率が高く、70歳以上が全患者数の58.9%を占め、80歳以上が38.3%を占めています。



1998年に国籍別の分類を始めてから、外国出生者の新登録結核患者数は増え続けており、2012年以降1,000人を超え、全体の6%を占めるようになりました。特に、青壮年層では外国人の比率が高く、30歳から39歳では22.9%、20歳から29歳では50.1%を占めています。つまり、わが国の結核の特徴としては、全体では高齢者の比率が高く、若い人たちでは外国人の結核が多いという点があげられます。

耐性結核の定義と現況

耐性結核菌は抗結核薬のいずれかに耐性の結核菌を指しますが、最も強力な治療薬であるイソニアジドとリファンピシンの両剤が耐性である耐性菌による結核を多剤耐性結核（MDR-TB）といいます（スライド2）。この両薬剤のいずれが欠けても結核の治療は難しくなるからです。多剤耐性結核の中で、少なくとも一つの注射剤（カナマイシン、

カプレオマイシン、アミカシン) と一種類のフルオロキノロン剤に耐性を獲得した結核菌を、超多剤耐性結核 (XDR-TB) といい、世界的にも問題となっています。

WHO によれば 2015 年の世界における新規結核患者数は 1,040 万人であり、結核による死亡者数は 140 万人でした (スライド3)。新規多剤耐性結核患者数は 58 万人でした。超多剤耐性結核は多剤耐性結核の 9.5%を占め、この比率については昨年と比べ大きな変動はありませんでした。耐性結核の予後は不良であり、結核の治療成功率は全体では 83%と高率ですが、多剤耐性結核では 52%と治療成功率は低く、死亡率は 17%でした。超多剤耐性結核では治療成功率は 28%とさらに低く、死亡率は 27%ときわめて予後不良でした。

日本の多剤耐性結核の占める割合は、初回治療例では 1997 年 0.8%、2002 年 0.7%、2007 年 0.4%、2013 年 0.4%であり、増加傾向にありませんでした。既治療では 1997 年 19.7%と高値でしたが、2002 年 9.8%、2007 年 4.1%、2013 年 3.7%と低下傾向にあります。わが国では幸い多剤耐性結核の増加はみられておらず、超多剤耐性結核も増加傾向にないと考えられます。

結核菌の薬剤耐性は突然変異により起こるものと考えられており、この突然変異は菌の分裂過程で一定の確率で生じます。その確率はリファンピシンに対しては $1/10^8$ 、イソニアジド、エタンブトール、ストレプトマイシンに対しては $1/10^6$ と推定されています。したがってイソニアジドとリファンピシンの両剤耐性菌の出現する確率は $1/10^{14}$ 程度ときわめて低くなります。多剤を併用することにより、ある薬剤に対する耐性菌を他の薬剤が抑え、耐性菌の出現を防止することができます。それゆえ、多剤併用療法は必要であり、抗結核薬の 1 剤投与はきわめて危険ということになりますし、1 剤ずつの追加や変更も危険な行為と言えます。多剤耐性結核は患者が服薬を確実に行わなかったか、医師が誤った治療を行ったことにより作られるのです。

スライド2. 耐性結核の定義

多剤耐性結核
(Multidrug-resistant tuberculosis: MDR-TB)

最も強力な治療薬であるイソニアジドとリファンピシンの両剤が耐性である耐性菌による結核

超多剤耐性結核
(Extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB)

多剤耐性結核菌の中で、少なくとも一つの注射剤(カナマイシン、カプレオマイシン、アミカシン)と一種類のフルオロキノロン剤に耐性を獲得(わが国ではカナマイシンとレボフロキサシン耐性)

スライド3. MDR/XDR-TBの現況

WHO

- ・2015年: 世界における新規結核患者数: 1,040万人
結核による死亡者数: 140万人
- ・新規MDR-TB患者数: 58万人 (10万人はリファンピシン耐性)
- ・XDR-TBはMDR-TBの9.5%
- ・治療成功率 全体 83%

MDR-TB	52% (17%死亡)
XDR-TB	28% (27%死亡)

日本

・結核療法研究協議会および「結核の統計」: MDR-TB

	1997年	2002年	2007年	2013年
初回治療	0.8%	0.7%	0.4%	0.4%
既治療	19.7%	9.8%	4.1%	3.7%

多剤耐性結核の克服

多剤耐性結核を克服するためには、作らないことと広げないことが重要です。

耐性菌を作らないようにするためには、新規結核患者の治療を治療基準に沿って確実にいき、完全に終了することです。それには患者の理解と協力が必要であり、直接服薬確認療法 (DOTS) を行うなどの医療者側からの積極的なアプローチが求められます。また、薬剤感受性検査を必ず行い、適切な抗結核薬を選択しなければならないのは当然です。

多剤耐性結核の拡大を防ぐためには、患者を早期に発見し、隔離し、治療を行うことですが、そのためには結核菌の迅速な感受性検査は必須です。従来の感受性検査では長期間を要してしまい、その間に適切な治療薬の選択と感染対策が遅れ、感染を広げてしまう可能性がありました。現在では迅速な耐性検出法として、核酸増幅を基礎とする遺伝子変異の検出を行う検査法が開発されています。結核治療の key drug であるリファンピシンが耐性の場合、多剤耐性結核である確率が高いことがわかっています。したがってリファンピシン耐性が早期に診断できれば、治療と感染対策に大きく寄与できます。リファンピシン耐性に強く関連する *rpoB* 遺伝子の変異を検出する方法が開発されており、その一つである Xpert MTB/RIF (Cepheid, USA) はその簡便性から WHO も途上国での使用を推奨しています。この検査法は喀痰を用いて、結核菌群と多剤耐性結核菌の指標となるリファンピシン耐性遺伝子変異を約 2 時間で同時に検出することが可能です。

多剤耐性結核の治療

日本結核病学会治療委員会発表の『「結核医療の基準」の見直し-2014年』における多剤耐性結核の治療では、第1選択薬 (リファブチン、ピラジナミド、ストレプトマイシン、エタンブトール)、第2選択薬 (レボフロキサシン、カナマイシン、エチオナミド、エンビオマイシン、パラアミノサリチル酸、サイクロセリン)の中から、この優先順位に従って感受性がある薬剤を選択することとしています (スライド4)。リファンピシン耐性でもリファブチンに感受性の菌が存在するので、リファブチン感受性を確認した上でリファブチンを使用することも可能です。イソニアジドとリファンピシンのみに耐性である場合にはピラジナミド、レボフロキサシン、エタンブトール、アミノグリコシド系薬剤、エチオナミドのうちの4 ~ 5 剤が選択されます。これらのうち使用できる薬剤数が不足する場合に

スライド4. 抗結核薬のグループ化			
	薬剤名	略号	特性
第1選択薬 (a)	リファンピシン リファブチン イソニアジド ピラジナミド	RFP RBT INH PZA	最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤
第1選択薬 (b)	ストレプトマイシン エタンブトール	SM EB	第1選択薬(a)との併用で効果が期待される薬剤
第2選択薬	レボフロキサシン カナマイシン エチオナミド エンビオマイシン パラアミノサリチル酸 サイクロセリン	LVFX KM TH EVM PAS CS	第1選択薬に比し抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤
新薬	デラマニド	DLM	使用対象は多剤耐性肺結核のみ

「結核医療の基準」の見直し-2014年 結核89:683-690, 2014

は、多剤耐性肺結核に適応のあるデラマニドも選択できます。アミノグリコシド系薬剤の使用は原則として最大6 カ月間投与ですが、その他の薬剤はできるだけ継続し、治療期間は菌陰性化後18 カ月間です。

新しい抗結核薬

多剤耐性結核の治療に対しては新薬が必要ですが、新しい抗結核薬はリファンピシン出現以降は長い間開発されませんでした。しかし、2012年に米国でベダキリンが承認され（スライド5）、2014年に日本ではデラマニドが承認されました（スライド6）。デラマニドは多剤耐性肺結核のみの適応であり、肺外結核の適応はない点に注意が必要です。副作用として心電図でのQT延長があります。デラマニドの使用にあたっては乱用による耐性化を防ぐために、使用予定症例の適格性の審査が行われています。日本結核病学会治療委員会はデラマニドの使用指針を公表していますので参照してください。ベダキリンも多剤耐性結核用の薬剤であり、近々使用できるようになりますが、デラマニドと同様に適格性の審査が行われる予定です（スライド5）。

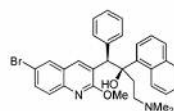
効果が期待される他の薬剤としては、モキシフロキサシン、リネゾリドがあります。わが国ではこの2つの薬剤は結核の治療薬としては承認されていませんが、WHOのガイドラインではモキシフロキサシンもリネゾリドも多剤耐性結核の治療薬に挙げられています。リネゾリドの長期投与では血液毒性、神経障害などの副作用がおこり、中断せざるを得ない場合があります。多剤耐性結核の治療は長期にわたりますので、リネゾリドに限らず薬剤の副作用には十分注意する必要があります。

おわりに

多剤耐性結核の治療では外科的治療もきわめて有効な手段です。デラマニドやリネゾリドを使用できなかった時代の多剤耐性結核の治療成績では、内科的治療成功率は30%

スライド5. ベダキリン

一般名: diarylquinoline (TMC207) (Janssen)

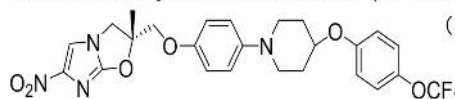


- ATP合成酵素の活性阻害作用
- 米国FDA承認:2012年12月。日本では近々使用可能となる
- 副作用:QT延長
- CYP3A4により代謝 RFPとの併用でAUCが52%減少
→RFPとの併用禁忌
- 半減期は極めて長期(4~5カ月)。他の薬剤を終了する4~5カ月前にベダキリンを中止する

スライド6. デラマニド(DLM)

一般名: nitro-dihydro-imidazo[4,5-c]oxazole (OPC-67683)

(大塚製薬)



- 結核菌の細胞壁を構成するミコール酸の生成を阻害することにより殺菌効果を示す
- 商品名:デルティバ錠 50mg 2014年9月販売開始
- 投与量:100mg x 2/day
- 適応症:多剤耐性肺結核
- 主な副作用:QT延長(DLM群9.9%、プラセボ群3.8%:QT延長のある患者、QT延長を起こしやすい患者には慎重投与)
- CYP 450により代謝を受けない、CYP 450に影響を与えない

台から80%台と報告者によって差がありましたが、外科的治療の成功率は80%以上と高率でした。

多剤耐性結核の治療では、感受性薬剤を駆使し、外科的治療を考慮しながらの集学的治療が行われなければなりません。したがって、多剤耐性結核の治療を行う施設としては、結核治療経験が豊富な専門家の存在、陰圧病室の整備、直接服薬確認療法の確実な施行、外科治療が可能かあるいは可能な施設との緊密な連携がとれることなどの条件を満たす必要があります。

いずれにしましても多剤耐性結核を作らない結核医療が最も重要と言えます。