

「結核医療の基準」の一部改正について

結核研究所

企画主幹 吉山 崇

10月18日、結核医療の基準の改訂が通知された。

今回の改訂は、潜在性結核感染症と多剤耐性結核の治療の医療に関するものである。潜在性結核感染症の治療とは、結核に感染しているが発病していない（潜在性結核感染症）者に対して、結核薬を内服してもらうことにより、結核発病の危険を減らすことである。潜在性結核感染症は“症”とはいっても、症状はない。いわば、高血圧の人に降圧剤を飲んでもらい脳出血を予防するのと同じように「病気の予防のための治療」である。よって、当然、結核症では3種類以上の多数の薬を6カ月以上の長期併用するのに比して、潜在性結核感染症の治療では、これまで1剤の薬の治療を4～9カ月行う、というものであった。今回、潜在性結核感染症については、“潜在性結核感染症の治療においては、原則としてINH（イソニコチン酸ヒドラジド）の単独療法を6カ月行い、必要に応じて更に3カ月行う。ただし、INHが使用できない場合は、RFP（リファンピシン）の単独療法を4カ月ないし6カ月間行うであったものが、潜在性結核感染症の治療においては、原則として次の（1）又は（2）に掲げるとおりとする。ただし、INHが使用できない場合又はINHの副作用が予想される場合は、RFP単独療法を4カ月行う。（1）INHの単独療法を6カ月行い、必要に応じて更に3カ月行う。（2）INH及びRFPの2剤併用療法を3カ月又は4カ月行う。に変更となった。RFPの治療期間については、RFP導入時は6カ月とされていたが、4カ月でも治療成績は6カ月と違わなく問題ないとされ、今回は4カ月に統一された。INHの副作用が予測される場合とは、これまでの論文では、40～60歳代およびホームレス・生活保護受給者などが報告されているが、医師の判断に任されており、INHによる肝障害の危険が高い、と主治医が判断したら、RFPを使用することについては支障がないものとなっている。今回の改訂により、INH＋RFPの2剤治療3カ月、および、RFP4カ月治療がより進むと考えられる。結核患者の治療が6カ月が標準となりつつある現在、潜在性結核感染治療で6カ月ある

いはそれ以上と標準治療と同等あるいはそれより長い治療はやはり使いにくい。RFP4カ月、あるいは、INH＋RFPの3～4カ月治療は、薬にかかる医療費の増加はあるものの大きいはなく、有害事象もその頻度が高いわけではないと考えられ、一方、治療期間の短縮によるメリットは、患者本人のメリットとともに、服薬確認期間の短縮により保健所がかける人手を減らせることは大きいであろう。COVID-19では保健所の人手不足がきらかになった。COVID-19が終わった後、その作業がなくなれば、結核にまた同じように時間を割くことができるかという、疾患としてのCOVID-19の作業量はなくなるとしても、今後の、次の新型感染症対策にむけての公衆衛生対応の検討など、新たな作業が増えてきている。結核患者対応の時間は、効果が同じであるなら短い方が望ましい。米国では、INH＋リファペンチンの週1回3カ月治療が、3カ月のINH＋RFP、4カ月のRFPとともに推奨され、INH単剤治療は推奨度が落ちている。さらに、指針には載っていないがHIV陽性者では、INH＋リファペンチンの1カ月毎日の潜在結核感染治療の有用性が示されている。リファペンチンは日本では入手できず今後の課題となっているが、潜在性結核感染治療の短縮は、世界的な趨勢である。ところで、RFP4カ月治療はINH6カ月治療より優先されるわけではないことに批判的な考えもある。外国の検討では、INH6カ月とRFP4カ月でその効果は違いなし、RFP4カ月治療の方が肝障害の頻度が少ないため有害事象は少ないという報告があり、米国に倣ってRFP4カ月治療を優先すべきという考えがある。今回の改訂は、イギリスのINH＋RFP3カ月ないし4カ月治療という現在国レベルで推奨されている最短治療のひとつを導入した点が大きいと私は考えるが、RFP4カ月治療が一段低い推奨度となったことについての批判である。ただしアメリカでは、INH耐性結核でRFPの潜在性結核感染治療を行ってRFP耐性化した例の報告がある。日本では、RFPによる潜在性結核感染治療が少ないこともあり耐性化の報告はない。アメリカの耐性化

例は不規則内服のための耐性化が疑われると論文に記載されている。INHの耐性化、RFPの耐性化いずれも、潜在性結核感染治療では起こりうるが、RFPの耐性化の方が患者に対するデメリットが大きく、そのため今回の改訂ではRFPの推奨度を少し下げたものとなっているが、今後RFP使用例で問題があまり起こらないことが明らかになれば、RFPによる潜在性結核感染症の治療はより広く用いられることになる想定される。

多剤耐性結核症とは、INHとRFPへの耐性菌、つまりINHとRFPが効かない結核菌による結核症を発病している者のことをいう。多剤耐性結核については、“患者の結核菌がINH及びRFPに対して耐性を有する場合については、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を5剤選んで併用療法を行う。この場合において、薬剤の選択に当たっては、まず、LVFX（レボフロキサシン）及びBDQ（ベダキリン）の使用を検討し、その後PZA（ピラジナミド）、EB（エタンブトール）、CS（サイクロセリン）及びDLM（デラマニド）の使用を検討しなければならない。ただし、これらの薬剤から5剤選ぶことが困難な場合には、これらの薬剤に代えてSM（ストレプトマイシン）、KM（カナマイシン）、TH（エチオナミド）、EVM（エンビオマイシン）又はPAS（パス）を使用することもできる。これらの場合の治療期間は、菌陰性化後18月間とする”としている。これまでとの違いは、これまでは、“INH又はRFPが使用できない場合については、使用できない抗結核薬に代えて、2の(1)のアの(ア)から(サ)までに掲げる順に、患者の結核菌が感受性を有すると想定される抗結核薬を4剤以上選んで併用療法を開始し、その後は長期投与が困難な薬剤を除いて治療を継続する”としており、結核薬の使用の優先順位として、“(ア)INH イソニアジド、(イ)RFP リファンピシン（又はRBT リファブチン）、(ウ)PZA ピラジナミド、(エ)SM 硫酸ストレプトマイシン、(オ)EB エタンブトール、(カ)LVFX レボフロキサシン、(キ)KM 硫酸カナマイシン、(ク)TH エチオナミド、(ケ)

EVM 硫酸エンビオマイシン、(コ)PAS パラアミノサリチル酸、(サ)CS サイクロセリン、(シ)DLM デラマニド、(ス)BDQ ベダキリン”としている。使用できる薬は変更がないが、優先順位の変更である。ただ、現在の多剤耐性結核症の治療では、リネゾリド（LZD）とクロファジミン（CFZ）およびアミカシン（AMK）とカルバペネム（イミペネムシラスタチンとメロペネム）が実際には用いられている。適応外使用としては、結核薬として認められていないLZDおよびCFZについても、保険審査上多剤耐性結核に使用した場合査定しない薬として認められているが、製薬会社が適応拡大の申請をしないとLZDとCFZは結核薬として承認されない。かつてLVFXについては、製薬会社が適応拡大の申請をおこなったがゆえに、結核薬として承認されることとなった。が、現在のところ、LZDとCFZについては、製薬会社で適応拡大の動きはない。そして、結核医療の基準は厚生労働省の公的文書のため、結核薬として承認されていない薬を記載していない。🐱