

## 結核治療の新しい展開

結核研究所

企画主幹 吉山 崇

結核標準治療については、4カ月治療などの新しい試みが行われ<sup>1) 2)</sup>ているが今まで6カ月標準治療<sup>3)</sup>が標準であった。一方WHO<sup>4)</sup> およびCDC/ATS/ IDSA/ ERS<sup>5)</sup> は耐性結核に対する結核診療の指針の改訂に従い、日本結核・非結核性抗酸菌症学会 (JSTB) でも結核診療レジメンの見直しが進められ<sup>6) 7)</sup>、多剤耐性結核については、結核医療の基準も改訂された<sup>8)</sup>。

本論では、JSTBの診療レジメンの見直しとしてのイソニコチン酸ヒドラジド (INH) 耐性リファンピシン (RFP) 感性結核の治療<sup>7)</sup>、および、最近提唱された4カ月治療<sup>12)</sup> について論じる。

2022年3月結核誌に掲載された結核非結核性抗酸菌症治療委員会報告では、「INH耐性などで使用できないが、RFP、ピラジナミド (PZA)、レボフロキサシン (LVFX)、エタンブトール (EB) が使用できる症例については、RFP、PZA、EB、LVFXの4剤の6カ月治療を推奨する。PZAの使用期間は6カ月が望ましいが、2カ月への短縮も、重症例ではなければ許容範囲と考える。ただし、RFP、PZA、EB、LVFXの4剤の6カ月治療での再発率の報告がないことから、この治療レジメンにおける再発率についてモニターする必要があると考えられる」としている。これは、各個人のデータを集めたメタアナリシス<sup>9)</sup>の結果である。従来の日本のINHを使用できない結核の治療はWHOに倣って9カ月治療であった。しかし、以前からアメリカではINH、RFP、PZA、EBの治療が行われ<sup>10)</sup>かつ、その治療成績<sup>11)</sup>は、治療失敗無、再発は2/44で5%程度とほぼ容認できる治療成績であり6カ月治療は以前から外国では実施されていた。課題は、2カ月治療しても培養陽性など菌陰性化が遅い例および免疫抑制宿主では、感性菌でも9カ月への治療延長が提唱されており、INHが使用できない例でも同様と考えるがエビデンスが今のところなく、今後の検討が必要である。


INHの感受性検査結果を知ることができるのは、培養、薬剤感受性検査結果の判明後である。現在、

COVID-19検査のためGene Xpertが各病院に普及しつつあり、この機械を用いたRFPの薬剤感受性検査としてXpert<sup>®</sup> MTB RIFが、途上国より遅れてではあるが、日本でも多くの医療機関で可能となっている。よって、結核診断とともにRFP感受性検査結果を得ることができる。しかしINHの薬剤感受性検査は喀痰から遺伝子を調べるジェノスカラーは広く行われている状況ではなく、現在、通常は、培養の後の薬剤感受性検査結果を待っており検体採取後少なくとも2-3週間の日時が必要である。ロシュ社のcobas<sup>®</sup> MTB RFP-INHが通常診療で用いられるようになれば結核診断時にINHとRFPの感受性検査結果を得ることができる。この検査法はPMDAの承認は得られたが、(2022年7月2日現在) 保険診療ではまだ実施できていない。INH耐性結核の治療成績については、LVFXの使用の方が治療成績が良いが、アメリカの治療成績<sup>11)</sup>を勘案すると、EB、RFP、PZAが感性で問題なければLVFXは必須ではないかもしれない。とすると、INH、RFP、PZA、EBの治療継続中にINH耐性が判明した時点でLVFXを追加すれば、合計の治療期間6カ月でも十分かもしれないが、INH感受性検査が判明するまで時間がかかる場合、検討が必要である。

結核治療における4カ月治療は二つの方向がある。すべての感性結核において現在の6カ月治療に代わる方法としての4カ月治療と軽症選択を選んでの4カ月治療である。前者としては、2021年に発表された1,200mgリファペンチン (RPT)、モキシフロキサシン (MFLX)、PZA、INHの2カ月の後PZAを終了して合計4カ月の治療<sup>1)</sup>を行うものであり、後者は、2022年に小児及び15歳以下の若年若症者で、塗抹陰性、空洞無の肺結核カリンパ節結核、治療歴が過去2年以内でない症例に対して行った<sup>2)</sup>ものである。いずれも標準6カ月治療との比較である。リファペンチン治療の研究ではfavorableな結果となったのが6カ月治療で85.4%に対して4カ月治療は84.5%で差がない、と

いう結果をもって有効と報告している。unfavorableな状況については、結核に関連したunfavorableな結果となった者が6カ月で3.1%、4カ月で5.7%で、そのうち、17週治療の後に培養陽性2回連続となった者が6カ月治療で1.4%、4カ月治療で4.3%であった。結核に関連しないunfavorableな結果となった者が6カ月治療で6%、4カ月治療で5.4%、評価不能が6カ月治療で5.5%、4カ月治療で4.0%で、うち、治療開始後12カ月の時点で不在であったが最後の検査時に培養陰性であった者が6カ月治療で4%、4カ月治療で2.8%であった。favorableな結果となった者の違いは無いのだが、unfavorableな結果の原因として、結核再排菌の割合が4カ月治療ではやや多いのが気になる。症例を選べば、4カ月治療は有効と思われる。有害事象の頻度に大きな違いは見られなかった。この4カ月治療を日本で導入するためにはリファペントンの結核薬としての承認が必要となる。これまで軽症結核に対する4カ月治療は成功をおさめなかったのだが、今回の研究では16歳以下、つまり、初感染結核の悪化がまだ軽症の段階で4カ月治療を試みたことが成功の要因と思われる。15歳以下ではあるが年齢の中央値は3歳、4カ月治療572例、6カ月治療573例で治療失敗がいずれも1例ずつ、再発が4カ月治療で6例、6カ月治療で4例、治療延長が4カ月治療1例、その他も含みunfavorableな結果となった例は4カ月16例、6カ月18例で違いがなかった。このレジメンは、現存の薬のみを用いた治療であり、導入へのハードルとしてはPMDAなどの障害はなく、小児結核専門家が推奨するかどうかの判断に依存するところが大きいと思われる。世界的にはWHOはこのふたつの4カ月治療も推奨としている<sup>12)</sup>。

2021年に潜在性結核感染治療と多剤耐性結核の、結核医療の基準が改正となったが、今回、INHを使用できない場合と、標準治療の代替について報告した。より、失敗の少ない患者負担の少ない治療へむけて、世

界の結核診療は変わりつつあり、日本がとりのこされない必要がある。

#### 参考文献:

- 1) Dorman SE, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2021 May 6;384 (18) :1705-1718.
- 2) Turkova A, et al Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10;386 (10) :911-922. PMID: 35263517
- 3) Nahid P, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control / Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016;63 (7) :e147-e195. PMID: 27516382
- 4) World Health Organization: WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, WHO Geneva 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>) 2022年6月24日アクセス
- 5) Nahid P, et al Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/ IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e93-e142. PMID: 31729908
- 6) 日本結核 非結核性抗酸菌症学会治療医委員会 本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方, *結核* 95:79-84, 2020
- 7) 日本結核 非結核性抗酸菌症学会治療委員会 イソニコチン酸ヒドラジドが使用できない場合の結核治療について *結核* 97:125-127, 2022
- 8) 厚生労働省 健感発1018第1号「結核医療の基準」の一部改正について 令和3年10月18日
- 9) Fregonese F, Ahuja SD, Akkerman OW, Arakaki-Sanchez D, Ayakaka I, Baghaei P et al. Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2018;6 (4) :265-75.
- 10) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America, Treatment of Tuberculosis, *MMWR* 2003; 52 RR 11 1-77
- 11) Nolan CM, Goldberg SV. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002;6:952-8.
- 12) WHO consolidated guidelines on Tuberculosis, Module 4: Treatment-Drug-Susceptible Tuberculosis Treatment 24, May 2022