

連載

わが国の結核対策の現状と課題(8)

最近の結核診断・治療の現状と課題

国立病院機構東広島医療センター 感染症診療部長 重藤 えり子

1. はじめに

結核菌検出のための核酸増幅同定法の導入、標準治療へのピラジナミド (PZA) を含む4剤治療の導入により、結核の診断と治療は以前と比較すれば格段に迅速化、短期化している。検体から直接に結核菌の同定が可能になったことで、喀痰抗酸菌塗抹陽性患者については2~3日以内に治療方針の確定、入院の必要性や感染対策の要否判断ができるようになった。しかし、結核菌培養検査は最短でも1~2週間、薬剤感受性検査は更に2週間以上要し、治療開始時に薬剤耐性菌か否かは大半の場合に不明である。また、治療は依然として最短でも6か月間必要であり、治療完遂のために地域DOTSを含むさまざまな患者支援を強化してゆかなければならない。薬剤耐性結核対策は世界的な課題であり、さらに新しい技術、新しい薬剤と治療戦略が必要とされている。

2. 最近の結核診断

1) 現在の結核診断の手順 (図1)

自覚症状、健康診断における所見、感染性患者と

の接触歴等が積極的に結核を疑うための第一歩である。また、糖尿病など種々の慢性疾患においては、結核発症のリスクが高いことを認識し注意を払うことも重要である。

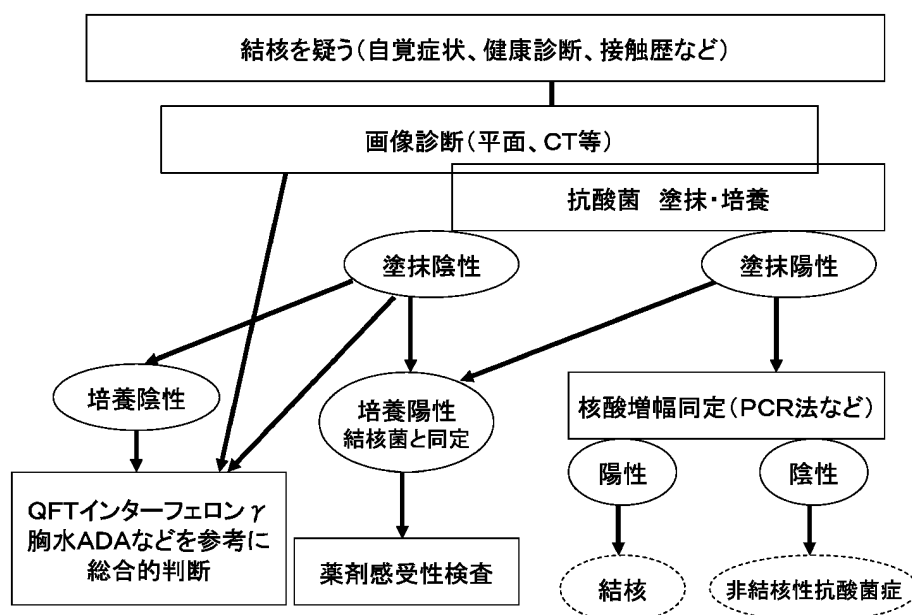
CTを含む画像検査は、結核を疑うための手がかりとして必須である。しかし、結核の確定診断に最も重要であるのは菌検査である。新しい検査法は従来からの抗酸菌塗抹、培養検査にとって代わるものではない。感染性の程度を推定するには、喀痰検体の塗抹検査が必要であり、薬剤感受性検査実施のためには培養検査が前提となる。適切な喀痰を得る努力を行うこと、喀痰が得られない場合には気管支鏡下の採痰、肺外病変では生検や膿瘍の穿刺等適切な方法により、できるだけ菌を検出するよう努力することが必要である。

菌が検出されない場合にはQFT、血液検査、組織検査等の検査結果等を参考にした総合的判断により診断を行う。

2) 新しい診断技術とその応用

核酸増幅同定検査にはDNAを利用するPCR (polymerase chain reaction) 法やRNAを利用する

図1 結核を疑う場合の診断・検査



方法があり、いずれによっても抗酸菌塗抹陽性検体について、実質検査時間6~8時間で結核菌群であるか否かを知ることが出来る。塗抹陰性であっても、結核を疑う場合に実施して陽性であれば、診断意義は培養陽性と同等と考えてよい。注意が必要であるのは、核酸増幅法では死菌でも陽性になることで、学会では治療開始後の菌陰性化を確認するために実施するのは適切な使途ではないとしている¹⁾。2008年の退院基準には菌陰性化の確認のための検査法として記載されているが、この方法で陰性であれば培養陰性1回と同等とみなしてもよいという、退院基準を満たすための方便と考えるべきである。

薬剤感受性検査は薬剤耐性結核対策にますます重要になっている。現在の日本における薬剤感受性検査は、平成9年の日本結核病学会の委員会の提案²⁾により、各薬剤について1濃度 (INHのみ2濃度) について比率法を用いで行われている。液体培地を用いた薬剤感受性検査も行われるようになり、結果を得るまでの期間が短縮され、診断時の検体提出後2か月以内に結果が得られるようになった。また、RFPについては耐性遺伝子の検出により、治療開始時に多剤耐性結核である可能性を知ることが可能である。

結核診療において胸部レ線検査は極めて大きな役割を果たしてきた。しかし、従来の平面単純写真では診断能力に限界があり、肺結核の一部や肺外結核の診断にはCTやMRIなどの画像検査も必要となっている。2009年2月改定の結核治療の基準では、ようやくこれ等の検査も公費負担の対象として認められた。

結核菌特異抗原によるインターフェロン γ 放出試験(クオンティフェロンTB-2G[®])は、潜在性結核感染症の診断のみならず結核の補助診断にも大きく寄与している。結核を疑うが菌が検出されない場合、特に菌検査が行いにくい肺外結核の診断には必須の検査になりつつある。

3) 診断の課題

臨床における結核菌検査は飛躍的に進歩したが、課題は多い。その一つが薬剤感受性検査である。まず認識しておくべきは、現在行われている薬剤感受性検査によって得られる結果は不安定であること、そして精度管理が重要なことである。結核病学会は精度管理のための努力を行っている³⁾が、今後も継続してゆく必要がある。

結果を得るまでに要する時間も問題である。従来の固形培地では3~4週間、液体培地を用いても2週間は必要であり、薬剤耐性結核の場合には適切な薬剤選択が遅れることになる。また、より速く結果

が得られる液体培地を用いる方法も、現状では診療報酬上検査コストがひきあわず医療機関の負担となるため一定以上は普及が進んでいない。

RFP耐性遺伝子検出もWHOの薬剤耐性結核対策のガイドラインでも可能であれば行うことが望ましいとされている⁴⁾が、日本では広く利用されるには至っていない。またINHについては関与する遺伝子数が多いため一般的な臨床応用はまだ困難である。

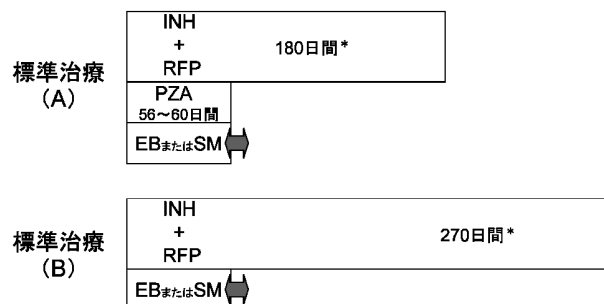
診断に関する最大の問題は受診と診断の遅れである。結核の減少と共に、医療従事者の中でも結核は忘れられやすくなる。結核の大半は一般の医療機関で発見されている。医師、医療機関、また社会への注意喚起、啓蒙はますます重要になろう。

3. 治療の現状と課題

1) 標準的治療⁵⁾ (図2)

初回治療ではINHとRFPに初期2か月PZAとEB(またはSM)を使用し全治療期間6か月とする方式を第一選択とし、重症肝障害等のためにPZAが使用できない場合に限りPZAを使用しない9か月治療を行うこととしている。さらに、2009年の基準ではEB(またはSM)に関して、米国胸部学会のガイドライン⁶⁾や世界標準である「結核治療の国際基準(International Standards for Tuberculosis Care)」に歩み寄り、INHとRFPに対して感受性であることが確認されれば使用を中止することになった。PZAの使用に関しては、高齢者の比率が極めて高い日本においては一定以上進めにくいものと考えられる。結核の統計によれば、80歳未満では新登録肺結核喀痰塗抹陽性初回治療におけるPZAを含む4剤処方割合は2000年の52.6%から2007年には77%にまで上昇した。ただし、地域差も大きく、

図2 初回標準治療



PZAが使用できない場合に限り(B)を選択する。

* 結核が重症の場合、2か月を超えて排菌が続くとき、HIV陽性、免疫低下状態、

免疫抑制剤使用時等の状態では90日間延長する

←RFPとINH共に感受性であることが確認できた時、または菌陰性であった場合は中止する

その割合は治療不明が10%以下の都道府県のデータで62.1%から98%までばらつきがある。PZAが使用できない重症肝障害などの合併症の頻度にこれほどの地域差があるとは考えにくく、PZA併用が可能であっても選択されていない場合もあると考えられる。

また、薬剤の用法・用量に関する表は2009年の基準からは削除されたが、体重、年齢、合併症により薬剤の選択や用量設定を行うことは有効で安全な治療を行うために重要な事項であり、結核病学会のガイドラインには記載されている。

薬剤耐性に関しては、初回治療でも多剤耐性が0.7%、INH耐性は3%程度あると報告されている⁷⁾。薬剤耐性結核の治療の失敗は、多剤耐性結核に、更には超多剤耐性結核につながる可能性が高い。INHとRFPが共に使用できない多剤耐性結核では副作用も多い二次薬を含む4剤以上を併用し、治療期間も18か月から24か月必要となる。INH耐性であってRFPとPZAが使用できる場合でも治療開始時には4剤併用、治療期間は9か月以上が原則である。薬剤耐性結核の治療は、精度が高い薬剤感受性検査に基づいて、患者の状況を十分に把握した上で、個別に検討する必要がある。

2) 抗結核薬の問題点

結核治療の失敗の主な原因は、①薬剤耐性 ②脱落・中断、③誤った治療（薬剤の選択や、用法・用量など） ④副作用による薬剤使用困難 であり、後3項目は薬剤耐性の増加の要因となる。薬剤耐性結核対策は世界規模の大きな課題として検討され、新たな治療薬の可能性もみえている。しかし、その数は限られており、また現場で使用できるようになるまでには臨床試験から承認、そして「結核医療の基準」によって使用できるようになるまでには多くのハードルがある。

日本における課題のひとつに、制度上の問題により必要な薬剤が適正に使用できないことがある。レボフロキサシンは薬剤耐性結核治療に必要な薬剤であり、結核病学会では難治性結核に対する適応承認を求めてきたが未だ認められていない。同じフルオロキノロン系薬剤のうち、モキシフロキサシンはその有用性が期待される報告⁸⁾があり、日本でも適切に使用可能となるよう検討すべきである。

また、多数の錠剤、カプセルとPZAの散剤を飲むことは患者にとって負担であり、またのみ間違いや、一部の薬剤を服用しない等の不規則治療がおこりやすい。世界ではINHとRFPの2剤またはPZAも含めた3剤、4剤の合剤が使用できるが、日本では承認・販売されていない。また、内服困難な

合併症を持つ患者に対して、欧米では使用できるRFPやEB等の注射剤の必要性も高い。これ等の合剤、注射剤等も日本でも使用可能とすることも課題のひとつである。

3) 適正医療の実施と医療提供体制

日本における結核治療は「結核医療の基準」に基づいて、感染症診査協議会（結核部会）において内容を検討することで、結核指定医療機関であればどこでも適切な医療が行える体制になっている。また、結核医療の基準と診療ガイドライン等の利用により、結核治療の経験が少ない医療機関であっても適正な医療提供が可能であり、それぞれの地域での医療提供が可能であろう。

しかし、薬剤耐性や副作用等のため初回標準治療が行えない場合には、十分な情報を持った専門家が関わる必要がある。特に多剤耐性結核に、外科治療も含めた十分な対応を行うことが出来る施設は、今後ますます減少することが予想される。専門家の確保も含め診療体制の整備が課題である。また、合併症を持つ患者の治療は、従来の結核病床では困難な状況が多くなっており、結核モデル病床やそれに準じる病床の利用と整備が必要である。また、現在の結核病床、モデル病床を含め、現在の保険診療の下では結核医療の不採算性は著しく、今後の結核医療の存続を危うくしている。

外国人や社会的弱者の治療における患者支援等にも問題がある。現在の制度の下では、医療機関や保健所の力だけでこれ等の患者を治療完了に至るまで支援することは困難な場合が多い。服薬確認等だけでなく、全治療機関にわたり医療費の患者負担をなくすこと、特別な福祉の提供なども必要である。

4. おわりに

最近の診断技術の進歩は、結核の診断と治療を大きく変えた。しかし、依然として治療期間は長く、服薬支援が必須である。また、薬剤耐性や副作用のため標準治療が行えないことも多い。ニトロイミダゾール誘導体、ジアリルキノロン系薬剤など有望な新薬の開発も進んでいるが、現場で利用できるようになるにはまだ時間を要する。また、新薬も適切に使用されなければ新たな薬剤耐性を増やすことになる。薬剤耐性や副作用のため治療が困難と考えられた場合には、治療の失敗、そしてその結果としての薬剤耐性増加を防ぐために専門家への相談が必要である。地域DOTSを含む患者支援の強化も含め保健所、一般医療機関、結核専門家の連携を強化してゆく必要がある。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療・社会保険・抗酸菌検査法検討合同委員会. 新しい結核菌検査法の臨床での利用について. 結核 2000; 75: 681-684.
 - 2) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会. 結核菌の薬剤感受性試験, 特に試験濃度改変と比率法導入への提案. 結核 1997; 72: 597-598.
 - 3) 日本結核病学会抗酸菌検査検討委員会. 抗酸菌検査の精度保証(6)—抗酸菌検査施設を対象とした結核菌薬剤感受性検査の外部精度評価. 結核 2008; 83: 729-730.
 - 4) 日本結核病学会治療委員会. 「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核 2008; 83: 529-535.
 - 5) WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. EMERGENCY UPDATE 2008, WHO/HTM/TB/2008.402.
 - 6) ATS/CDC/IDSA. Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62. MMWR June 20, 2003/52 (RR11); 1-77.
 - 7) Tuberculosis Research Committee (Ryoken). Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide surveillance in 2002. Int J Tuber Lung Dis 2007; 11: 1129-1135.
 - 8) Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 331-338.
-