

米国胸部疾患学会・CDC・米国感染症学会共同声明

## 結核の治療（第1回）

訳 結核予防会結核研究所研究部 吉山 崇，和田雅子

米国胸部疾患学会（ATS）、CDC および米国感染症学会（IDSA）によるこの共同公式声明は、それぞれの団体で2002年10月に承認されたものである。Am J Respir Critical Care Med 2003；167：603-62 に掲載されたものから Summary の部分の全訳を以下に掲げる。次号には残りの部分の抄訳を掲載する。なお、同じ論文はCDCのMMWR June 20, vol. 52/No. RR 11 (<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5211.pdf>)にも収載されており、ダウンロードすることができる。（編集部）

### 治療成功のための責任

結核の治療の最終的なゴールは、① 個々の患者を治癒させること、② 他人への結核菌の感染伝播を最低限度にとどめることである。このように治療成功させることは個々の患者と患者が住んでいる社会の両方に有益である。このために主治医は公的、私的セクターのいずれにせよ、適切な処方をするだけでなく、治療を成功裏に終了させることによって公的衛生的機能を果たしているのである。主治医の治療完遂への責任は、結核制圧の基本的原則である。しかしながら、それぞれの役割と責任を明確に理解したうえで、治療の監視は公衆衛生プログラムと私的機関に所属する医師とが共同で行うべきものであろう。

### 治療のための組織と監視

結核患者の治療は、患者に関連する臨床的、社会的な問題に対応できる包括的な枠組みの中

で行われることが最も成功の可能性が高い。治療方式や患者の監視は個々の患者の臨床的、社会的な状況に応じて選択されること（患者中心の管理）が重要である。患者は私的セクターないし公衆衛生部で、あるいはそれら両方で治療されるであろうが、いずれにせよ、十分に適切な診断と治療のサービスが受けられるように、なおかつ治療の結果をモニターすることを保証する最終的な責任は衛生部にある。

どこが監視をするにせよ、患者中心の管理を基本的管理戦略とすることが強く推奨される。この戦略には、治療完了率を最大のものとするために、患者が抗結核薬を服用するのを毎回観察する直接対面治療（DOT）を重視した規則的治療プログラムを必ず含むものでなければならない。患者管理を包括的な患者中心に行う中で、DOT を中心的な要素として取り入れているプログラム（強化DOT）は、より緩やかな戦略よりも高い治療完了率をおさめている。一人ひとりの患者の管理計画は個別的なものにし

て、治療方式の遵守を促進する方策を取り込むようにすべきである。そのような方策としては例えば、社会的サービスによる支援、治療継続を動機付けするための褒賞や便宜の供与、住居の援助、薬物常用に対する治療の紹介、結核治療に関する他の医療機関との調整などがある。

## 推奨される治療方式

推奨される治療は大部分が臨床試験の証拠に基づいており、米国公衆衛生局 (USPHS) と IDSA によって開発された方式に基づいて評点されている。この評点方式ではアルファベット (A, B, C, D, E) で勧告の強さを示し、ローマ数字 (I, II, III) は勧告を支持する証拠の質を示している (表 1)。

薬剤感受性結核の治療には 4 方式がある。これらの方式は広く用いられているが、下記のような特別な環境下ではある変更がなされている。各々の方式では 2 カ月の初期治療のあと 4 あるいは 7 カ月の維持治療を行うが、後者には幾つかの選択肢がある。各方式とそれぞれの投与回数を表 2 に記載する。初期治療は数字

表 1 証拠の質に基づいた治療に関する勧告の強さの IDSA/USPHS 評点方式\*

勧告の強さ
A. 優先的に：一般的に用いるべきである
B. 代替的に：用いてもよい
C. 優先または代替的な方式を用いることができないときに用いる
D. 一般には用いるべきでない
E. いかなる場合にも用いてはならない
勧告を支持する証拠の質
I. 臨床的結末を確認した適正な無作為試験が少なくとも一つはある
II. 臨床試験が無作為化されていないか、他の母集団で実施された
III. エキスパートの見解

\* Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Clin Infect Dis 1994; 18: 421 による

(1, 2, 3, あるいは 4) で、維持期治療はその初期相に相応した数字と文字 (a, b, または c) で示されている。薬剤の投与量は表 3 ~ 5 に示した。

治療の一般的な方法は図 1 に示した。INH 耐性菌による成人の結核患者の割合が比較的高いので、6 カ月治療の効果を最大限に引き出すために初期強化期間は 4 剤が必要である。このようにほとんどの場合、以前に治療歴のない成人の方式は 2 カ月の INH, RFP, PZA, EB から成っている (表 2, 治療方式 1 ~ 3)。もし薬剤感受性試験の結果、菌が薬剤に完全に感受性であれば (あると分かったときには), EB は不要である。小児は視力をモニターできないので、EB は INH 耐性結核 (表 6) の可能性が高いか、または成人型結核 (上葉浸潤, 空洞形成) であるとき以外は通常推奨しない。もし PZA が初期治療に含まれなかったときや PZA 単剤耐性 (まれな環境) の場合には、初期治療には INH, RFP, EB を毎日使用すべきである (治療方式 4)。PZA が中止される状況の例として重篤な肝疾患, 痛風, 恐らく妊娠などが含まれている。方式 4 の初期治療には EB は薬剤感受性試験の結果が分かるまで含めるべきである。

初期強化治療は全期間毎日投与 (方式 1 と 4), 最初 2 週間は毎日, その後 6 週間は週 2 日, あるいは全期間週 3 日 (方式 3) 投与することができる。毎日投与されている患者では, EB は薬剤感受性試験の結果 INH, RFP へ感受性であることが分かればすぐに中止することができる。毎日投与より少ない治療を受けている患者でも, エキスパートの意見では EB は 2 カ月未満でも安全に中止できる (薬剤感受性試験が分かったとき)。しかしこの方法を支持する証拠はない。

SM の効果は EB に匹敵することが臨床試験で示されているが、全世界的に SM への耐性頻度が高くなってきているので、SM はあまり有用でない。菌が SM に感受性であると分かった

表2 薬剤耐性がないときの培養陽性肺結核の治療方式

初 期 相			維 持 期			投与回数 の幅 (最小限度の期間)	格付け <sup>1)</sup> (証拠 <sup>2)</sup> )	
方式	薬 剤	期間と投与量 <sup>3)</sup> (最小限度の期間)	方式	薬 剤	期間と投与量 <sup>3)</sup> (最小限度の期間)		HIV -	HIV +
1	INH	週7日, 56回投与(8週)	1 a	INH/RFP	週7日, 126回投与(18週)	182~130(26週)	A( I )	A( II )
	RFP	または5日/週, 40回投与(8週 <sup>5)</sup> )			または5日/週, 90回投与(18週 <sup>5)</sup> )			
	PZA		1 b	INH/RFP	週2回, 36回投与(18週)	74~58(26週)	A( I )	A( II ) <sup>5)</sup>
	EB				1 c <sup>7)</sup>			
2	INH	週7日, 14回投与(2週)	2 a	INH/RFP	週2回, 36回投与(18週)	62~58(26週)	A( II )	B( II ) <sup>5)</sup>
	RFP	その後週2日, 12回投与(6週)			2 b <sup>7)</sup>			
	PZA	または5日/週, 10回投与(2週 <sup>5)</sup> )						
	EB	その後週2回, 12回投与(6週)						
3	INH	週3日, 24回投与(8週)	3 a	INH/RFP	週3回, 24回投与(8週)	78(26週)	B( I )	B( II )
	RFP							
	PZA							
	EB							
4	INH	週7日, 56回投与(8週)	4 a	INH/RFP	週7日, 217回投与(31週)	273~195(39週)	C( I )	C( II )
	RFP	または5日/週, 40回投与(8週 <sup>5)</sup> )			または5日/週, 155回投与(31週 <sup>5)</sup> )			
	EB		4 b	INH/RFP	週2日, 62回投与(31週)	102~118(39週)	C( I )	C( II )

1) 証拠のランク: A=好ましい, B=受け入れてもよい, C=AとBが与えられない場合勧める, E=受け入れ不可

2) 証拠のランク: I=無作為割り当てによる臨床研究, II=無作為に割り当てられていない臨床研究または他の集団を対象とした研究, III=エキスパートの意見

3) DOTが使用される場合薬剤は週5日投与される。それぞれに調整した薬剤の投与量が投与される。週5日投与と7日投与を比較した研究はないが、広く行われた経験からこれは有効な選択であることを示している

4) 治療開始時に空洞病巣があり, 2カ月の治療終了後に培養陽性の患者に維持期治療は7カ月(31週 217回(毎日)あるいは62回(週2回))行われるべきである

5) 週5回投与は常にDOTで行われるべきである。週5回療法のランクはAIIIである

6) HIV陽性でCD4+細胞数が100/ml未満の患者には勧められない

7) 1cまたは2bの選択肢は2カ月治療終了後, 塗抹陰性で治療開始時空洞がない例でかつHIV陰性の患者にのみ適応されるべきである(本文参照)。この方式で開始され, 治療開始後2カ月の培養陽性例では3カ月間治療に延長されるべきである

表3 成人および小児に対する抗結核薬の投与量

薬剤	製剤	成人/小児	投与量			
			毎日	1x/週	2x/週	3x/週
INH	錠剤 (50 mg, 100 mg, 300 mg); エリキシル (50 mg/5 ml); 静注・筋注用水溶液 (100 mg/ml)	成人(最大) 5 mg/kg (300 mg) 小児(最大) 10~15 mg/kg (300 mg)	15 mg/kg (900 mg)	15 mg/kg (900 mg) 20~30 mg/kg (900 mg)	15 mg/kg (900 mg)	
RFP	カプセル (150 mg, 300 mg) 経口投与用に粉末の懸濁可 静注用に水溶液も可	成人(最大) 10 mg/kg (600 mg) 小児(最大) 10~20 mg/kg (600 mg)		10 mg/kg (600 mg) 10~20 mg/kg (600 mg)	10 mg/kg (600 mg)	
リファブチン	カプセル (150 mg)	成人(最大) 5 mg/kg (300 mg) 小児 小児用の最適容量は未定	小児用の最適容量は未定	5 mg/kg (300 mg) 小児用の最適容量は未定	5 mg/kg (300 mg) 小児用の最適容量は未定	
RPT	錠剤 (150 mg, フィルムコーティング)	成人 小児用には未承認	10 mg/kg (維持期) (600 mg) 小児用には未承認	小児用には未承認	小児用には未承認	
PZA	錠剤 (500 mg, scored)	成人 表4参照 小児(最大) 15~30 mg/kg (2.0 g)		表4参照 50 mg/kg (4 g)	表4参照	
EB	錠剤 (100 mg, 400 mg)	成人 表5参照 小児(最大) 毎日 15~20 mg/kg (1.0 g)		表5参照 50 mg/kg (4 g)	表5参照	
二 次 薬						
CS	カプセル (250 mg)	成人(最大) 毎日 10~15 mg/kg (1.0 g/分2), 通常 500~750 mg/d (分2) <sup>5)</sup> 小児(最大) 毎日 10~15 mg/kg (1.0 g/d)	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	
TH	錠剤 (250 mg)	成人(最大) 毎日 15~20 mg/kg (1.0 g/d) 通常 500~750 mg/日, 分1または2 <sup>5)</sup> 分1または2	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	
SM	静注・筋注用水溶液 (1g/バイアル)	小児(最大) 15~20 mg/kg (1.0 g/日) 成人(最大) 20~40 mg/kg/日 (1 g)	7)	7)	7)	
アミカシン/ KM	静注・筋注用水溶液 (500 mg~1g/バイアル)	成人(最大) 7) 小児(最大) 15~30 mg/kg/日 (1 g) 静注・筋注, 1日1回用	7)	7)	7)	
CPM	静注・筋注用水溶液 (1g/バイアル)	成人(最大) 7) 小児(最大) 15~30 mg/kg/日 (1 g) 1日1回投与として	7)	7)	7)	
PAS	顆粒錠 (4 g/バック), 食物と混合してもよい 錠剤 (500 mg) は国によっては入手可能だが, 米国では不可 静注用水溶液は欧州では入手可	成人(最大) 8~12 g/日, 分2~3 小児(最大) 200~300 mg/kg/日, 分2~分4 (10 g)	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	
レボフロキサ シン	錠剤 (250 mg, 500 mg, 750 mg); 静注用水溶液 (500 mg/バイアル)	成人(最大) 500~1,000 mg/日 小児(最大) 8)	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	
モキシフロキサ シン	錠剤 (400 mg) 静注用水溶液 (400 mg, 250 mg/バイアル)	成人(最大) 400 mg/日 小児(最大) 9)	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	
ガチフロキサ シン	錠剤 (400 mg) 静注用水溶液 (200 mg/20 ml, 400 mg/40 ml)	成人(最大) 400 mg/日 小児(最大) 10)	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	間欠使用を支持するデータはない	

- 1) 体重あたり投与量は理想体重に基づく。40 kg 以上の小児は成人用量とする
- 2) 成人投与量は15歳から適応とする
- 3) プロテアーゼ阻害剤や非核酸逆転写酵素阻害剤を同時に使用する場合には投与量は調整されるべきである
- 4) EBは年長の小児には安全に使用できるが、視力検査がモニターできない5歳未満の小児に使用するには注意して使用しなければならない。INH, または RFP へ耐性が疑われた場合、あるいは耐性がある場合には15 mg/kgの投与量であれば、年少の小児にも安全に使用できる
- 5) これは一般的に推奨される投与量であるが、CSの使用経験のある医師はこの投与量はほとんどの患者は耐えられないと指摘していることに注目すべきである。該当患者に対する適切な投与量を決めるために血中濃度の測定がしばしば有用である
- 6) 1回の投与量は就寝前または主な食事と一緒に服用することができる
- 7) 投与量: 15 mg/kg (1 g), あるいは50歳以上 10 mg/kg (750 mg)。通常投与量: 750 mg~1,000 mgを筋肉注射または静脈注射, 最初は週5~7日間1日1回注射し, 治療開始2~4カ月後または培養陰性転化してから, 一緒に使用している他の薬剤の効果によって, 週2日または週3日に減量する
- 8) 小児や思春期の青年に長期間(数週間以上), レボフロキサシンを使用することは骨や軟骨の成長に関する問題のために承認されていない。しかしながら, ほとんどの専門家は INH, RFP 両剤に耐性結核の小児にも使用するべきであると考えている
- 9) モキシフロキサシンを小児と思春期の青年に長期間(数週間)使用することは, 骨または軟骨の成長に与える影響のために承認されていない。最適投与量は不明である
- 10) ガチフロキサシンを小児と思春期の青年に長期間(数週間)使用することは, 骨または軟骨の成長に与える影響のために承認されていない。最適投与量は不明である

表4 体重40～90 kgまでの成人に対するPZAの投与量

	体 重 (kg)*		
	40～55	56～75	76～90
毎 日, mg (mg/kg)	1,000(18.2～25.0)	1,500(20.0～26.8)	2,000(22.2～26.3)
週3回, mg (mg/kg)	1,500(27.3～37.5)	2,500(33.3～44.6)	3,000(33.3～39.5)
週2回, mg (mg/kg)	2,000(36.4～50.0)	3,000(40.0～53.6)	4,000(44.4～52.6)

\* 推定除脂肪体重に基づく

† 体重に関係なく最大投与量

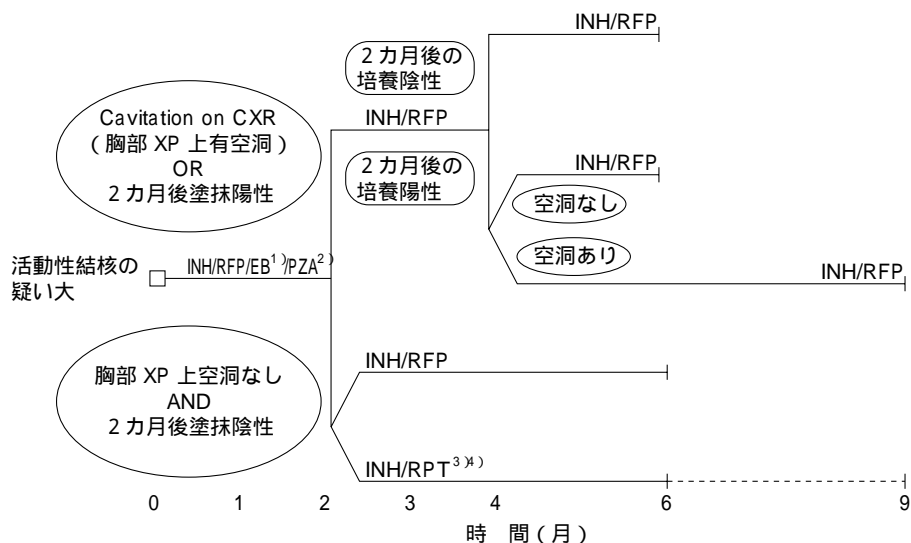
表5 体重40～90 kgまでの成人に対するEBの投与量

	体 重 (kg)*		
	40～55	56～75	76～90
毎 日, mg (mg/kg)	800(14.5～20.0)	1,200(16.0～21.4)	1,600(17.8～21.1)
週3回, mg (mg/kg)	1,200(21.8～30.0)	2,000(26.7～35.7)	2,400(26.7～31.6)
週2回, mg (mg/kg)	2,000(36.4～50.0)	2,800(37.3～50.0)	4,000(44.4～52.6)

\* 推定除脂肪体重に基づく

† 体重に関係なく最大投与量

図1 結核症の治療のアルゴリズム



結核と診断された患者、結核が強く疑われた患者には、最初2カ月間INH、RFP、PZA、EBを使用する。2カ月間の治療が終了したとき、喀痰塗抹培養検査を繰り返し行う。治療開始時に空洞性病変があるか、治療開始2カ月後に塗抹検査が陽性の場合には、INH、RFPからなる維持期治療を4カ月、総計6カ月の治療を行うべきである。治療開始時空洞性病巣があり、かつ治療開始2カ月後培養陽性の場合には維持期治療は7カ月間行う（総計9カ月間治療する）。もしHIV感染者でCD4<sup>+</sup>細胞数が100/μL未満の患者では毎日または週3回INH、RFPからなる維持期治療を7カ月間行う。HIV未感染者で非空洞例、かつ治療開始2カ月後の喀痰塗抹陰性であれば、INHとRPT週1回または毎日、週2回のINH、RFPからなる維持期治療を行い、総計6カ月の治療を完了させる（最下段）。INH、RFP週1回投与を受けた患者が2カ月目培養陽性だった場合はさらに3カ月間治療を延長する（総計9カ月）

1) EBは薬剤感受性試験の結果耐性がなければ中止することができる

2) PZAは2カ月で中止できる（56回投与）

3) RFPはHIV感染者や肺外結核の患者には使用すべきでない

4) 2カ月目の培養陽性の場合には治療を9カ月に延長する

表6 接触者が耐性結核菌感染を受けたリスクが増大する疫学的環境

- 薬剤耐性結核であることが知られている人と接触がある
- 結核の治療歴のある活動性結核（治療失敗例，再発例）で，その薬剤感受性試験が行われていない患者と接触がある
- 薬剤耐性の結核の有病率が高い地域からきた活動性結核患者と接触がある
- 併用療法を2カ月以上しても喀痰塗抹陽性が続く患者と接触がある
- 薬剤耐性の有病率の高い地域を旅行した

この情報は第4番目の薬剤（EB）を加えるかどうかを決定するときに使われる。経験的に二次抗結核薬を必要かどうか推定するものではない

場合とSMの耐性の頻度が低い国からの出身者でなければ，SMをEBに置き換えることは推奨できない。

維持期（表2）は4カ月間あるいは7カ月間投与する。4カ月の維持期はほとんど大部分の患者に使われるべきである。7カ月治療は以下の三つのグループに限って使用されるべきである。薬剤感受性の有空洞結核で，2カ月間の治療終了時に培養陽性の患者，初期強化期間にPZAを含まない治療を受けた患者，週1回のINHとリファペンチン（RPT）を使用し，初期強化期間の治療終了時に培養陽性の患者，である。維持期治療は毎日（治療方式1aと4a），DOT下で週2回（治療1b，2aと4b），あるいは週3回（治療3a）投与することができる。HIV陰性で非空洞性（標準胸部XPで判断）で，2カ月間の治療終了時に喀痰塗抹陰性の患者では，DOTによりINHとRPTの週1回投与からなる維持期治療も可能である（図1，方式1cと2b）。もし初期強化治療終了時の培養が陽性であれば，維持期治療は7カ月まで延長すべきである。HIV感染患者に対する週1回INH RPTの維持期治療（E Iランク）以外，すべての6カ月治療はHIV陽性または陰性患者に対しA I，A II，あるいはB I，またはB

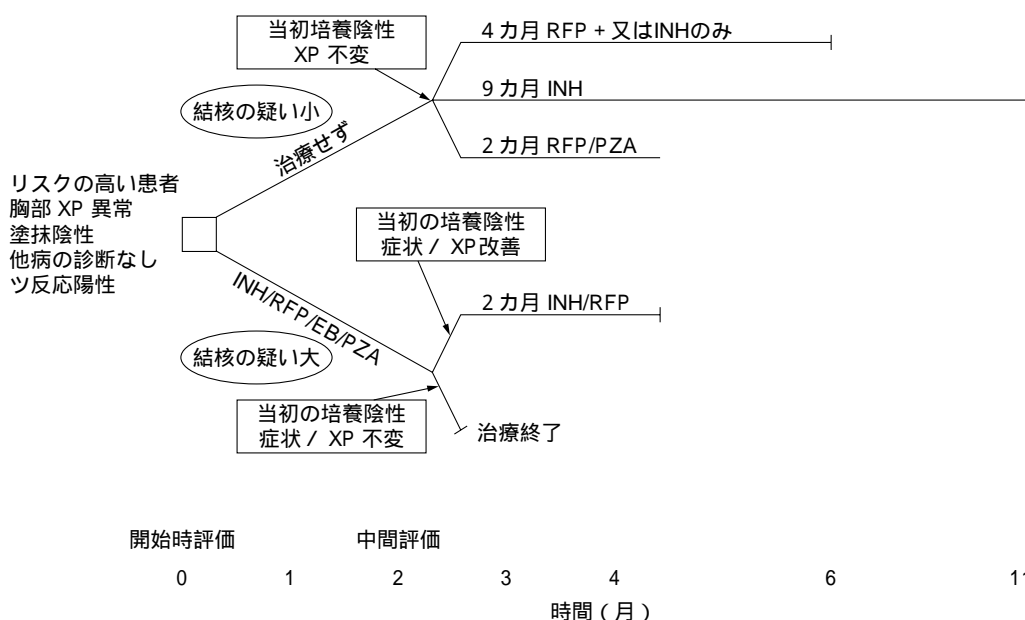
IIとしてランク付けされる。HIV感染者に対し週1回の維持期治療（E Iランク）は治療失敗や再発率が受け入れ難いほど高く，しばしばリファマイシン剤耐性獲得の恐れもあるので禁忌である。同様の理由でCD4<sup>+</sup>細胞数が100/ $\mu$ L以下のHIV感染者に対して，週2回療法は初期強化期間の部分（方式2）としても，あるいは維持期治療の一部分（方式1bと2a）としても，いずれにせよ推奨できない。これらの患者は毎日療法（初期強化期間）あるいは週3回（維持期治療）のいずれかを受けるべきである。方式4（4a/4b），9カ月治療はHIV非感染者に対してはC I，HIV感染患者にはC IIにランクされる。

## 治療開始の決定

治療開始の決定は疫学的情報，臨床，病理，XP上の所見，喀痰（その他の適切に集められた診断のための検体と同様に）抗酸菌塗抹検査と培養検査に基づいて決められるべきである。ツ反応検査は初期の評価として行ってもよいが，陰性反応は活動性結核を除外するものではない。しかしながら皮内反応陽性は培養陰性結核の診断を支持し，同様にXP上不活動性結核に合致する安定した陰影をもった患者における潜在性結核感染の診断を支持する（以下参照）。

結核の疑いが強いとか，肺あるいは肺外の病変があつて重篤な状態で結核による可能性がある場合には，抗酸菌塗抹検査の結果が分かる前，通常抗酸菌培養結果が分かる前に薬剤併用療法を開始すべきである。抗酸菌塗抹検査陽性は結核症の診断の推測を強める。もし結核菌が分離され，もしくは核酸増幅法で陽性であれば治療完了まで標準治療を続けることができる（図1）。初回の抗酸菌塗抹，培養ともに陰性の場合には結核以外の診断を考え，適切な評価を行うべきである。他の病気の診断が確定されないで，しかもツ反応が陽性（硬結の直径が5 mm以上を陽性と判断）である場合には，推定

図2 活動性菌陰性結核または不活動性結核治療のアルゴリズム



喀痰塗抹陰性の患者に対し治療を開始するかどうかの決定は患者が結核である可能性の大きさによる。どの治療方式を選択するかの配慮については本文に記述した。臨床的に結核の疑いが強ければ（図の下段）、塗抹、培養検査の結果を待たないで、薬剤併用療法を開始すべきである。培養で診断が確定されれば治療は標準治療を最後まで継続する（図1参照）。治療開始時の培養が陰性で2カ月間多剤併用療法を行った場合、2カ月目に繰り返し行った評価による（下段）

- (1) 他の診断がつけられないで、症状やXP 画像上改善したならば、培養陰性の肺結核症と診断できる。治療はINH, RFP をあと2カ月続ける
- (2) 患者の症状やXP 上の改善がみられなければ、結核だったことは考えにくいので、PZAとRFPを加えた治療を最低2カ月間行った時点で治療を完了させる。最初に治療を受けなかった結核の可能性の低い患者（上段）では、培養が陰性で患者の症状がなく胸部XPが2~3カ月不変であれば、三つの治療の選択肢がある。① INHを9カ月投与、② 単独、あるいはRFP + INHを4カ月、③ RFP + PZAを2カ月、である  
（RFP + PZAで2カ月の治療法は、より長期の治療を完了することができそうになく、密接に治療経過をモニターできる患者にのみ限るべきである）

に基づく薬剤併用療法を継続すべきである。治療開始2カ月以内に臨床的、XP改善の反応がみられ、他の診断がつかなかった場合には培養陰性の結核と診断でき、維持期治療としてさらに2カ月間INH, RFPを追加し、合計4カ月の菌陰性結核の十分な治療を行う。しかし臨床的、XP改善の反応がみられない場合には治療を中止し、不活動性結核を含む他の診断を考える。

抗酸菌塗抹検査が陰性で活動性結核の可能性が低い場合には、抗酸菌培養結果や比較できる胸部XPが得られるまで治療を延期（通常2カ月以内）してもよい（図2）。治療が開始され

ておらず、結核の疑いも弱い患者で、培養陰性でツ反応が陽性（硬結の直径が5mm以上）、かつ胸部XPが2カ月後も不変の場合には、潜在性結核感染の3治療方式のいずれかが推奨される。これらには① INHを9カ月、② RFPをINHとともに、または単独で4カ月、③ RFP + PZAを2カ月、がある。RFP + PZA治療による肝毒性の頻度が増加してきているので、この方式は、長期間の治療を続けられず、密接に肝機能をモニターでき、そしてこの治療の禁忌でない患者に限るべきである。

## 治療開始前と治療中の評価

結核が疑われる患者については、塗抹検査と抗酸菌培養検査のために適切な検体を集めなければならない。病気の部位が肺であれば、3回の検体を集めなければならない。喀痰を喀出できない患者は臨床状況に応じて、高張生理食塩水で喀痰を誘発したり、気管支鏡検査が必要である（両者とも適切な感染対策を考慮した方法で行う）。検体の種類にかかわらず初回分離菌についてINH、RFP、EBに対する感受性試験を行うべきである。二次抗結核薬に対する感受性試験はレファレンス検査室においてのみ行われるべきであり、以前の治療歴のある患者、耐性結核患者の接触者、RFPあるいは他の一次抗結核薬に耐性の患者、または3カ月以上の治療後なお培養陽性となった患者からの検体に限定すべきである。

すべての結核患者は以前に受けていなければ、治療開始時にはHIVについてのカウンセリングを受けHIV抗体検査を行うことが推奨される。HIV感染患者ではCD4<sup>+</sup>細胞数を検査する。B型またはC型肝炎の危険のある患者（例えば注射薬物常用者、アジアやアフリカ生まれの患者、HIV感染者など）はこれらのウイルスに対する血清学的な検査を行う。すべての成人の患者について、治療開始時に血清AST、ALT、ビリルビン、ALP、血清クレアチニンと血小板を測定する。EBが使用されるときには視力検査と赤緑識別についての色覚検査をする。肺結核症の患者では、少なくとも2度続けて培養陰性となるまでは毎月喀痰塗抹検査と培養検査を行う。さらに頻回の塗抹検査は治療への反応の評価や感染性の有無の情報を提供するために有用である。肺外結核の患者では評価の頻度や種類は病変部位による。さらに患者は抗結核薬に対する副作用や、服薬の規則性を評価するために少なくとも月1回臨床的に検討することが重要である。一般的に治療終了後

は経過観察の必要はないが、症状や所見が再発した場合には速やかに医療機関を受診するよう教育する。

肝酵素、腎機能や血小板の定期的な測定は、治療開始時に異常がなく、肝毒性のリスク要因（B型肝炎、C型肝炎やアルコール中毒など）がなければ不要である。EBを服用している患者には、目のかすみ、暗点などを含む視力障害について質問を行い、また表5に示してある体重1kg当たりのmg数よりも多くのEBを服用している患者には、月1回の視力検査と色覚検査を行う。

## 治療失敗や再発の危険が高い患者の発見と管理

治療開始時にXP上空洞があり、初期強化期間の完了時点で喀痰培養陽性のようなケースは、治験上、治療成績が不良（治療失敗、つまり治療開始後4カ月の時点で培養陽性になる、あるいは再発、つまり治療完了・一度治療した後いずれかの時点で再燃）な患者となることが示されている。このため治療開始後2カ月の時点で細菌学的評価を行うことは特に重要である（図1）。薬剤感受性の菌による結核症で標準的な4剤治療を行えば、80%の患者では2カ月の時点で培養陰性となっている。治療開始後2カ月で培養陽性の場合、その原因を注意深く検討しなければならない。DOTを受けていないで培養陽性の場合、最も一般的な治療失敗の原因は、きちんと内服していないためである。ほかの原因としては、特にDOTを受けている場合には次のことが考えられる。診断時に広汎空洞型であった、薬剤耐性がある、薬の吸収不良、検査室の誤り、治療に対する反応の生物学的なばらつき、などである。

USPHS第22研究では、週2回のINHとRFPの間欠療法を受けた患者のうち、治療開始時空洞があり治療開始後2カ月で培養陽性であった者の21%が再発している。一方、治療



開始時空洞があったが2カ月後の培養が陰性であった者と、治療開始時空洞がなく2カ月後の培養が陽性であった者とは5~6%の割合で再発し、治療開始時空洞がなく治療開始後2カ月の培養が陰性であった者の再発割合はわずかに2%である。このため治療開始時空洞があり、治療開始後2カ月の培養が陽性であった場合、治療期間は9カ月、内服回数は毎日法か間欠法かによって84~273回となる(図1, 2)。維持治療期間を延ばす根拠は、エキスパートの意見および、珪肺結核の際に治療期間を6カ月から8カ月に伸ばしたときに再発率が減少したという成績(証拠の格付けはAⅢ)の二者である。また、再発の危険が高い患者では、INH+RPTの週1回投与の治験でも維持治療期間を7カ月に延長した際の治療結果からも、治療期間を9カ月とすることは妥当と判断される。つまり、INH+RPTの治療で結核の再発の危険が高い患者での9カ月治療の治験の再発率は、それ以前の治験での6カ月治療の場合の再発率よりも有意に減少していた。

治療開始時空洞があったが2カ月後の培養が陰性であった者と、治療開始時空洞がなく2カ月後の培養が陽性であった者は5~6%の割合で再発しているが、治療期間を延ばすべきかどうかは、それぞれの症例で個別に判断を行う。

## 治療の完了

治療完了の決定は単に治療期間のみではなく、内服回数によって行うことがより正確である。例えば6カ月の毎日治療の場合、INHとRFPは182回、PZAは56回服用することが必要である。つまり6カ月とは最短の治療期間であり、内服の中断がない場合に薬剤が投与される回数を正確に示したものである。薬の副作用が発生したり、内服が規則的でなかった患者の場合には、必要とする量の薬剤がその目標期間内に投与されないことになる。その場合には、必要とされる量の薬剤を最大許容日数内に

投与することを目標とする。例えば6カ月方式の場合、182回分の薬剤を治療開始後9カ月以内に投与する。この期間内に治療が完了しなかった場合、さらに何らかの方法をとるかどう(治療期間を延長するか、治療をもう一度初めから行うか)、の評価を行わなければならない。いずれの方法をとる場合でも、確実に治療を完了させるために、患者の行動制限を強化しなければならないかもしれない。

臨床的な観察結果では、DOTを週5日行った場合、週7日のDOTと治療成功率は同等である。よって毎日治療とは週5日の治療と解釈し、必要治療回数もそれに依りて変更される。そのため6カ月の毎日治療の場合、必要治療回数は130となる。(このような週5日のDOTは、USPHS 22研究を含む数多くの臨床治験では行われているが、対照試験での評価は行われていないため、格付けはAⅢとなる。)一つの方法として、週末にはDOTなしで自己内服するという方法もある。

治療の中断は、治療期間に重大な影響を及ぼす。治療の再導入の際には、患者の体内の菌量、中断の時期、中断の期間を考慮して行わなければならない。一般的には、治療開始後短期間であるほど、中断の期間が長いほど、その影響はより大きく治療を初めから再度行う必要があることが多い。

## 治療中の患者管理の実践的な側面

一次薬は同時に投与すべきで、一日に何回にも分けての投与は行うべきではない。単剤よりも合剤のほうが容易に投与できるので、間違いや耐性獲得の危険を減らすと考えられる。合剤は毎日法でDOTを行う場合でも、DOTができない場合でも有用であるが、間欠療法のための合剤のパッケージはない。体重90kgを超える場合、3剤(INH, RFP, PZA)の合剤でのPZAの量は不十分で、PZAの単剤を加えなければならない。米国で認められている合剤

は、INH と RFP の合剤 (Rifamate<sup>®</sup>) と INH と RFP と PZA の合剤 (Rifater<sup>®</sup>) である。

結核患者の治療を行っている医療従事者は、特に薬の相互作用を考えなければならない。結核に合併する疾患は多いので、結核患者はしばしば同時にさまざまな他の薬を服用しており、それら他の薬の効果が結核薬、特にリファマイシン剤の影響を受けることがある。相互作用については次号薬の相互作用の項に記載する。

薬の副作用、特に胃腸障害は治療開始後初期の何週間かでは比較的良好にみられるが、軽微な副作用のために一次抗結核薬、特に RFP を中止してはならない。食事とともに薬を内服すると抗結核薬の吸収を遅くし、その効果のある程度減らしてしまうが、臨床的には食事の影響はほとんど問題とならない。そのため、一次薬で心窩部不快感や嘔気が出現した場合には食事と一緒に内服したり、内服の時刻を変えるように勧める。食事と一緒に内服するほうが、1日何回かに分けて内服したり二次薬に変えるよりも好ましい。

薬剤性肝炎は最も重篤によくみられる副作用であるが、その定義は血清 AST が正常範囲の3倍以上となり症状がある場合、または症状がなくとも血清 AST が正常範囲の5倍以上となった場合である。肝炎が起こった場合、INH、RFP、PZA はすべて肝障害を起こす恐れがあるので直ちにすべて中止する。もしも治療開始前に A、B、C 型肝炎ウイルスの検査をしていなかったら、それらの肝炎ウイルスの血清学的検査を行い、患者にアルコールなどその他の肝障害を起こすものを摂取していないかどうか注意深く質問する。肝炎の原因が分かるまで肝障害を起こさない他の薬、つまり、EB、SM、アミカシン・KM、CPM、フルオロキノロン剤 (レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ガチフロキサシンなど) を投与してもよい。AST のレベルが正常の2倍以下になり症状が改善したら、一次薬を順次再開する。その際、

血清 AST とビリルビン検査および症状の問診を含めて、患者の状態を注意深くモニターすることは患者の管理に必須である。

## 特殊な状態での治療

### HIV 感染

HIV 陽性成人結核患者の治療は、ある程度の例外を除いて、HIV 陰性成人結核患者の治療と同じである (表 2)。維持治療期間には INH + RPT の週 1 回治療 (方式 1c と 2b) は再発率が高く、特に再発時にリファマイシン耐性を獲得する例がしばしばあったので、これを行ってはならない。週 2 回法での RFP あるいはリファブチンを用いた治療でも、HIV で免疫抑制が強い場合、RFP 耐性獲得が報告されている。そのため CD4<sup>+</sup>T 細胞が血清 1 $\mu$ L 当たり 100 以下の場合、毎日法か週 3 回法で治療すべきである (方式 1/1a または 3/3a)。

HIV 陽性結核症の患者管理は複雑で、HIV 疾患と結核の両方に対する管理の専門知識が必要である。HIV 陽性者はしばしば数多くの薬を使用しているので、その中には抗結核薬と相互作用のあるものもあり、HIV 陽性結核の治療の専門家と協議することを強く勧める。特に問題となるのは、リファマイシン剤と抗ウイルス薬やその他の感染症薬との相互作用である。RFP は幾つかの抗ウイルス薬とともに結核の治療に用いてもよい。相互作用がより少ないリファブチンを RFP の代わりに用いてもよく、その効果は RFP と同等であるが、リファブチンと抗ウイルス薬の用量は、通常量から変更する必要がある。さらに新たな抗ウイルス薬が使われるようになり、薬物動態のデータも豊富になれば、この勧告は変更されるであろう。

ときとして HIV 陽性結核患者は、治療中に症状、徴候、XP 所見の悪化をみることがある。この臨床的 XP 上の悪化 (初期悪化、逆説反応) は、活動性結核を有する HIV 陽性者にみられ、抗ウイルス薬治療が有効で免疫力の再

構築が起こった結果と考えられている。症状、徴候の悪化には、高熱、リンパ節腫大、脳など中枢神経病変の拡大、胸部XP所見の悪化などがある。初期悪化と診断するには、その他の原因、特に結核の治療失敗を完全に除外する必要がある。症状の軽減のために、非ステロイド系の抗炎症薬は有効なことがある。初期悪化が重篤な場合、プレドニゾン（初期の1~2週は体重あたり1~2mg、その後徐々に減らしていく）を使うこともあるが、この方法がよいとする対照試験の結果は得られていない（格付けCⅢ）。

## 小児

4歳以下の乳幼児では播種性結核を起こす危険が高いので、結核が疑われたらできるだけ早く治療を開始すべきである。一般的には、成人の結核に勧められる治療方式は乳幼児小児・若年者にも勧められるが、EBのみは通常小児には用いない。小児型の結核症（一次結核症）では菌数が少ないので耐性獲得の危険はより少ないが、小児若年者でも肺上葉の浸潤影、空洞を形成し、痰がでる成人型結核症（二次結核症）を起こす場合もある。この場合は、薬剤感受性試験結果が出るまで4剤治療を行う。臨床的疫学的な観察により、表6の例のごとくINH耐性の危険が高いと判断される場合、視神経の検査が通常できないと思われる若年の小児であっても、EBを1日体重当たり15~20mg投与することは危険ではない。必要に応じてSM、KM、アミカシンなども4番目の薬として使用する。

小児の結核の治療についてのほとんどの研究では、INH+RFPで6カ月治療、その初期の2カ月間はPZAを追加という方式が用いられ、治療成功率95%以上、副作用率2%以下という結果であった。ほとんどの研究では、初期の2週~2カ月は毎日法が用いられたが、治療開始時から週3回法でも、同じく有効であろうと

推定される。小児の治療ではDOTは常に行われなければならない。

肺結核の小児から結核菌を分離することは難しいので、薬剤選択の決定のために必要な薬剤感受性の情報については、感染源と思われる患者の結核菌の薬剤感受性試験結果によって判断しなければならない場合がしばしばある。薬剤耐性と思われる場合、および感染源の結核患者の薬剤感受性試験成績が得られない場合には、細菌学的検査のために早朝の胃液検査、気管支肺胞洗浄液、生検などによって検体を得なければならない。

一般的には、小児の肺外結核の治療は肺結核の治療と同じである。播種性結核と結核性髄膜炎の場合、6カ月治療で十分とする適切なデータは存在せず、9~12カ月の治療を勧める。

HIV陽性小児・若年者の肺結核の最も適切な治療期間は分かっていない。米国小児科学会では初期治療期間は少なくとも3剤を用い、治療期間は少なくとも9カ月とすることを勧告しているが、その勧告が適切であるとするデータは存在しない。

## 肺外結核

肺結核の治療の原則は肺外結核にも当てはまる。肺外結核の治療を検討した研究はそれほど多くないが、INHとRFPを含む6~9カ月の治療でよいとする論拠となる報告が増えている。9~12カ月の治療を要する結核性髄膜炎を除いて、いかなる部位の結核症に対しても6カ月の治療を勧める。治療への反応が遅い場合は、治療期間を延長することを考える。結核性心膜炎および髄膜炎の場合は、ステロイド治療を加えることを勧める。

培養陰性の活動性肺結核と陳旧性の結核のX線所見を有するもの

臨床所見やX線所見上肺結核を疑われた者の結核菌培養が陰性であっても、活動性結核で

はないといいきれない。培養陰性の結核と一見思われるものについては、注意深く他の診断の可能性も探り、診断のために他の検査も行うべきである。一般的な検討の方法を図2に示す。抗結核薬に対して臨床的、画像的に反応する場合には、診断は結核であろうと推定する強い手がかりになる。治療開始2カ月後、抗結核薬治療によると思われる変化があるかどうか、注意深く評価すべきである。臨床的、画像所見上の改善が見られ、その他の原因が見つからない場合には、活動性結核として治療を継続する。この場合の治療方式は、通常の6カ月治療、または2カ月間のINH、RFP、PZA、EBに加えて、2カ月間のINHとRFPの合計4カ月である。しかしHIV陽性の培養陰性肺結核の場合、6カ月以上治療すべきである。

ツ反応検査が陽性でX線陳旧性の結核所見（上葉の線維結節性陰影など）があり、適切な結核治療を受けたことがないものは、後に肺結核を発病する危険が高い。以前のX線所見が入手でき、悪化していないことが確認できている場合を除いて、活動性結核を除外するために喀痰検査（必要に応じて喀痰誘発を行う）を勧める。また、肺外結核の症状がある場合も適切に検討しなければならない。培養陰性、または画像所見が不変など、活動性の結核を除外できたら、治療方式は潜在性結核感染の治療となり、方式は9カ月のINH、4カ月のRFP（INHを加えても加えなくてもよい）、2カ月のRFP+PZA（長期間の治療を完了できそうもなく、頻繁に経過のモニターができる場合）である（図2）。

#### 腎不全および末期の腎疾患

表15（次回）に腎不全、末期腎疾患患者の薬用量指針を示す。血液透析を行っている場合、PZAやCSなどが効果を示す前に排泄されることを防ぐため、またDOTを促進するためにも、透析の直後に服薬することが望ましい。腎

不全患者がEBとCSを内服する場合、副作用を避けるために血清中の濃度をモニターすることが重要である。腹膜透析の患者での抗結核薬の排泄についての情報はほとんどない。

#### 肝疾患

INH、RFP、PZAは肝炎を惹起し、もともと肝疾患をもつ患者にさらに肝臓へのダメージを追加する恐れがある。しかし、これらの薬は抗結核薬として重要なので（特にINHとRFP）、もともと肝疾患をもつ患者でもできるだけこれらの薬を用いるべきである。治療開始前から血清ASTが正常の3倍以上で、その上昇が結核症自体によるものではないと思われる場合、幾つかの選択肢がある。一つはINHを用いず、RFP、EB、PZAの3剤で6カ月治療を行う、もう一つは、PZAを避けてINHとRFPで9カ月の治療に薬剤感受性試験結果が出るまでEBを加える。重篤な肝疾患では肝毒性のある薬は1種類のみ用いる治療、通常では12カ月のRFPとEB、という選択もあるが、初期の2カ月間はフルオロキノロンなどもう一つの薬を追加したほうがよいであろう。しかしながら、この12カ月治療の有効性を示すデータはない。もともと肝疾患をもつ場合、頻繁に診察および検査による経過のモニターを行い、薬による肝障害を早期に見つけるようにすべきである。

#### 妊娠と授乳

胎児に対する結核感染の危険を避けるために、妊娠中の女性が結核に罹患している可能性が中等度が高い場合、結核の治療を開始すべきである。治療開始時の治療方式は、INHとRFPとEBである。これらの薬はすべて胎盤を通過するが、催奇形性があるとは思われない。胎児毒性があると記述されている唯一の薬はSMで、先天聾の危険があり使ってはならない。PZAによる催奇形性のデータはないが、

妊娠中おそらく安全に使用することができ、WHO と国際結核肺疾患予防連合（IUATLD）はPZA の使用を勧告している。仮に初期治療期間にPZA を含まない場合、治療期間は9カ月以上である。

一次薬で治療を行っている女性に対して授乳を断念させてはいけない。なぜなら、母乳の中に分泌される薬の濃度は低いため、乳児に害にはならないからである。逆に、母乳に含まれる薬剤が乳児の結核あるいは潜在的結核感染の効果的な治療になると考えるべきではない。INH を内服しているすべての妊婦または授乳婦は、ピリドキシン（1日当たり25mg）を内服することを勧める。総合ビタミン剤のピリドキシン量はさまざまであるが、通常必要量に達しない。

### 再発，治療失敗，薬剤耐性の管理

再発とは、治療中培養陰性となり、陰性が持続し、治療完了後いずれかの時点で、培養陽性となるか、活動性結核を思わせる臨床的画像上の悪化を示したものをいう。培養陽性の場合以外は診断を確定し、薬剤感受性試験のための細菌学的な再発の確証を得るための努力が必要である。再発のほとんどは治療終了後6~12カ月以内に起こる。DOT 下でRFP を含む治療を受けた薬剤感受性菌の患者はほとんどすべて、再発時の菌は薬剤感受性菌である。一方、自己服薬の治療を受けた場合、あるいはRFP を含まない治療を受けた場合の再発では、耐性獲得の危険は十分にある。さらに初回の治療開始時に薬剤感受性試験を行っておらず、RFP を含むDOT 下の治療を受けて治療失敗したり再発した者では、初回治療時から耐性菌であった可能性も高い。

再発時における治療開始時の薬剤選択は、以前の治療経過と病気の重篤さによる。もともと薬剤感受性菌による結核症でDOT 治療を受けた場合、薬剤感受性試験結果がでるまでは標準

4剤で治療を開始するのが適当である。しかし、重症結核の患者には感受性がありそうな薬剤を少なくとも3剤追加する。

以前の治療がDOT でない場合、以前の治療にRFP が含まれていない場合、以前の治療が不規則だったと分かっているか、不規則だったと推測される場合、現在は薬剤耐性があると想定して、INH、RFP、PZA に加えて2~3剤の細菌学的検査で感受性であろうと想定される薬を加えることは賢明なことである。通常用いられる薬は、フルオロキノロン（レボフロキサシン、モキシフロキサシンまたはガチフロキサシン）、注射薬（SM = ただし、以前に使用歴がなく感受性と分かっている場合のみ、アミカシン、KM またはCPM）に加えて、もう1剤の内服薬を加えることがある。

治療失敗は、結核治療中持続的または反復性の培養陽性と定義する。治療開始後3カ月で薬剤感受性菌の場合、90~95% の患者は培養が陰性化し、臨床症状も改善する。よって、有効と思われる治療を3カ月行って培養陽性の場合には、菌陰性化の遅れの原因を特定するために注意深い検討をしなければならない。4カ月の治療の後にも培養が陽性の場合には治療失敗と判断する。

適切な治療を受けているにもかかわらず、治療失敗となった原因として最もよくある理由は、不規則治療、その他、薬剤耐性、薬の吸収不良、検査室の間違い、および薬に対する生体反応のばらつきである。治療失敗の場合には、専門治療機関への相談を早期に行うことを強く勧める。薬剤耐性が治療失敗の原因で、患者の状態が非常に悪いわけではない場合は、直近に分離培養された菌の薬剤感受性試験結果が出るまで、推定的な治療を行ってもよいし、治療変更を延ばしてもよい。しかし、患者が非常に悪い状態であったり、喀痰塗抹検査が陽性の場合には、直ちに推定的な治療を開始し、薬剤感受性試験結果が出るまで継続しなければならない

い。治療失敗例の結核菌は、一次薬と二次薬両方の薬剤感受性試験のために、速やかに上級検査施設に送らなければならない。

治療失敗患者の管理における最も基本的な原理は、治療失敗した薬剤にもう1剤を加えてはならない、ということである。その代わり、少なくとも2剤、できれば3剤の論理的には感受性と思われる薬剤を加えて、耐性化が進む確率を減らさなければならない。推定に基づく再治療方式としては、フルオロキノロン、注射薬としてSM（ただし以前に使用歴がなく感受性と分かっている場合のみ）やアミカシン、KMまたはCPMなど、さらにもう1剤PAS、CSまたはTHなどの内服薬を用いる。薬剤感受性試験結果が得られたら、その結果によって治療薬を変更する。

INHとRFPの両剤耐性（多剤耐性結核）の患者は、治療失敗およびさらなる耐性獲得の危険が高い。多剤耐性結核患者は、各地区または州衛生部またはCDCが指定する専門医療機関へ紹介するか、そこからの助言を受けるようにする。RFPのみに耐性の患者は多剤耐性結核よりも予後はよいが、治療失敗とさらなる耐性獲得の危険は高く、専門家との相談の下に管理すべきである。

さまざまな薬剤耐性パターンの患者に対する最適の治療方式については、明確な無作為試験も対照試験も行われていないため、治療の勧告はエキスパートの意見により、前述の「再発、治療失敗、薬剤耐性結核の管理」で述べる一般原則に従う。表16（次回）に、さまざまな薬剤耐性パターンをもった患者に使う治療方式を掲げる（格付けはすべてAⅢ）。

広範囲の多剤耐性肺結核における切除手術の意義については、無作為試験では確立しておらず、その結果はさまざまである。手術を行う場合、この分野で経験を有する術者が行うべきで、手術前に数カ月の集中的な化学療法を行う。また、専門家は手術後1～2年は再発を防

ぐために、化学療法を続けることを提言している。

## 医療資源が限られている地域における結核対策、WHOの勧告とIUATLDによる指針

国際的な背景のなかにこの指針を位置付けるためには、結核がまん延しており医療資源が限られている国における結核治療へのアプローチを理解することが必要である。この勧告はいかなる結核の疫学状況、経済状況でも適用できるわけではない。結核の罹患率と結核に対して利用できる資源の量によって、アプローチの仕方は大幅に変わる。結核まん延国で生まれた人が、低まん延国で発病する結核患者の中に占める割合が増えていることを考えると、これらの患者を管理している人にとって、母国の結核対策のアプローチを理解することは重要である。

主な結核治療の勧告と指針はWHOとIUATLDによるものである。WHOの文書は専門家の意見によって作成されているが、IUATLDの文書はその実践の結果、フィールドで検証されたことや実際の積み重ねを抽出したものである。

WHOとIUATLDの文書の目的は、一般的には結核菌培養、薬剤感受性試験、画像診断の設備、二次薬などがどの患者にも利用できるわけではない、という国を対象としている。今回の勧告と、WHOの勧告あるいはIUATLDの指針との間には数多くの違いがある。WHO勧告とIUATLD指針の基本はDOTSという国家結核患者管理戦略の上に構成されている。DOTSは“directly observed therapy, short course”[訳注：原文ではtherapyだがWHOの説明ではtreatmentが一般的に用いられる]という言葉からきているが、その中ではDOT（directly observed therapy）は五つの要素の一つに過ぎない。DOTSの五つの要素とは、  
① 結核対策活動を維持するための政府の関与、

② 有症状者の医療機関への自発的受診時の喀痰塗抹検査による患者発見，③ 標準化された6～8カ月間の治療の提供を少なくとも喀痰塗抹陽性患者全員に保証し，そのうち初期の2カ月間はDOTを行う，④ 基本的な抗結核薬を定期的に途切れることなく供給する，⑤ 標準化された登録報告様式を用いることにより，各患者の治療結果の評価と結核対策計画全体の評価を可能とする，というものであり，そのほかにも当勧告とは以下のような違いがある。

- ・ WHO と IUATLD の勧告では，治療開始時の診断と患者分類および治療結果の追跡を喀痰塗抹検査にて行う。初回治療患者への培養および薬剤感受性試験は，その費用，適用上の制限，施設の不足のため勧められていない。
- ・ 胸部 X 線検査は WHO，IUATLD とも喀痰塗抹陰性の場合のみに勧められ，治療経過の観察には全く勧められていない。
- ・ WHO では6カ月治療と8カ月治療を勧めている。IUATLD では HIV 陰性患者には維持期にチオアセタゾンを用いる8カ月治療を勧めている。HIV 感染があったことが疑われる患者についてはチオアセタゾンを EB に代える。
- ・ 再発，治療中断後，治療失敗の患者の場合，WHO も IUATLD も標準化された8カ月治療を勧めている。この再治療方式を DOT 下で行って治療失敗した例は「慢性排菌例」と考えられ，多剤耐性結核菌によって起こった可能性が大きい。WHO では検査ができ薬剤が入手できるなら，薬剤感受性試験を行い二次薬を用いた個別治療を行うことを勧めている。IUATLD の勧告では，慢性例の治療については記述がない。
- ・ WHO も IUATLD も，副作用のチェックのための治療開始前および治療開始後の生化学的検査を勧告していない。患者に薬の副作用の症状を理解させ，副作用症状が起こったと

きに直ちに医療従事者に報告するように教えている。

## 結核についての研究課題

新しい抗結核薬は次の三つの理由により必要である。① 薬剤感受性菌の治療を短縮するか簡素化するため，② 耐性結核の治療のため，③ 潜在結核感染の効率的で効果的な治療を行うため，である。結核治療に有意な影響を与えそうな真に新しい抗結核薬で臨床試験に近いものは今存在していない。しかし RPT をより大量に用いたり，モキシフロキサシンの RPT の併用をするなどして，週1回治療方式の効果を向上させる研究は，実験的データからみて正当化される。

結核治療に有望と考えられている新しい種類の薬としては，ニトロイミダゾピラン類，とオキザロリジノン類が挙げられる。潜在結核感染を起こしている菌が潜在状態に留まるために必要と思われる酵素 Isocitrate lyase を阻害する薬剤が，潜在結核感染の治療に有用かもしれないとする実験データもある。

その他の多数の治療結果を改善するかもしれない介入方法の提案があるが，積極的に臨床の場で検討されているものはない。これらの方法には，さまざまな薬の投与方法 (drug delivery system) の検討，サイトカインの阻害剤，インターフェロン やインターロイキン2などの「防御的」サイトカインの投与，栄養補助剤，特にビタミン A と亜鉛などが挙げられる。

最適治療期間を決めるために，再発のリスクを高めたり低めたりする要因の研究も必要である。このような要因が決まれば，治療を監督するためにより効果的に資源を向けることができるであろう。さらに，それぞれの患者が治療を定期的に受けるかどうかを予測するための行動学的な要因の検討により，より効率的に DOT ができるようになるであろう。

米国胸部疾患学会・CDC・米国感染症学会共同声明

## 結核の治療（第2回）

出典：Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society : CDC : Infectious Diseases Society of America. MMWR 52 (RR-11): 1-77, 2003 .  
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5211.pdf>

訳 結核予防会結核研究所研究部 吉山 崇, 野内 英樹, 伊藤 邦彦  
 国際協力部 大菅 克知  
 対策支援部 星野 斎之  
 抗酸菌レファレンスセンター 御手洗 聡  
 複十字病院 第一診療部 阿萬久美子

監修 結核予防会結核研究所研究部 吉山 崇, 和田 雅子

### 1. 前文と背景（抄訳）

1971年以來、米国胸部疾患学会（ATS）とCDCは結核の診断治療、予防、対策のためにガイドラインを合同で出してきた<sup>1)</sup>。最新の治療ガイドラインは94年に出された<sup>2)</sup>。今回は、米国感染症学会（IDSA）<sup>3)</sup>が合同発行者（co-sponsor）として加わった。

#### 結核治療者の責任

結核の治療を行うことは、その個人とともにその地域全体の利益にもなる。よって、公衆衛生プログラムも私的な結核治療者も、適切な治療薬を選択すると同時に治療完了まで確実に内服させるという公衆衛生的な役割を担っている。

これまでの治療についての勧告との違いは、まず、治療責任は原則として患者ではなく、治

療者または治療プログラムの側にあることである。治療を成功させるため患者の便宜を図るために理にかなったことは行われるべきであるが、治療に従わない場合強制入院などの介入も必要なこともある。この勧告の治療の原則はどの地域にも当てはまるが、疫学状況や活用できる資源が異なる世界のほかの地域では、勧告内容自体は当てはまらない部分もある。

全米アカデミー医学会（IOM）が結核根絶のために出した勧告<sup>5)</sup>に治療についての重要な二つの勧告がある。一つは、全米の各州は、治療完了を強制するための保健規則を制定すべきである、というもの。もう一つは、すべての治療は個々の患者の状況と必要に応じた、患者中心としたプログラムの中で行われなければならない、というものである。これらの勧告では効果的な治療のために、薬の選択とともに治療サービスの構造と組織の重要性が強調されている。治療を最後まで完了することは、途上国、先進国ともに共通であり重要なことである<sup>6)</sup>。



## 文 献

- 1) DuMelle FJ, Hopewell PC. The CDC and the American Lung Association/American Thoracic Society: an enduring public/private partnership. In: Centers for Disease Control and Prevention: a century of notable events in TB control. *TB Notes Newslett* 2000;1:23-27.
- 2) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1359-1374. [www.thoracic.org/adobe/statements/tbchild1-16.pdf](http://www.thoracic.org/adobe/statements/tbchild1-16.pdf)
- 3) Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000;31:633-639.
- 4) Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, Sweet RL, Wenzel RP. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:421.
- 5) Geiter LJ, editor. Ending neglect: the elimination of tuberculosis in the United States. Institute of Medicine, Committee on Elimination of Tuberculosis in the United States. Washington, DC: National Academy Press; 2000. [www.nap.edu/catalog/9837.html](http://www.nap.edu/catalog/9837.html)
- 6) World Health Organization. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. WHO/CDS/CPC/TB/99.270. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. [www.who.int/gtb/dots](http://www.who.int/gtb/dots)

## 2 . 治療の組み立てと監督

結核治療の成功には化学療法の技術以上のものが必要である。治療の効果を最大に発揮するためには、個々の患者の置かれている臨床医学的、社会的状況を考慮した化学療法を行う必要がある。初診と患者紹介の連携、臨床医と衛生行政官との協力、医療施設と地域アウトリーチ活動、開業医と公立施設との効果的な連携が存在して初めて、治療の組み立てが最も効果を上げる。この章では治療が最大の効果を上げるための方策について述べる。

既に説明されたように、結核の化学療法は患者個人の疾病を治癒する方法であるのみでなく、結核菌の伝播を抑える公衆衛生における基本的な対策方法である。結核の治療は公衆衛生部門が担っていることが通常であるが、他のさまざまな医療関係者や団体との協力を得て行われる場合が多い。開業医、地域保健所、移民保健所、刑務所、病院、ホスピス、老人介護施

設、ホームレス簡易宿泊施設などがこれに当たる。公私の保健医療機関が協力して患者を支援し、確実に患者が治療を完了できるようにするためには、互いに納得できるだけでなく、通常なら得がたい結核の専門知識と技術が容易に入手できるような環境を整える必要がある。確実に治療を完了させるために結核治療に必要なのは、公私間のより組織化された連携であり、これはしばしば契約の形をとる。治療がどのような形でされるにせよ、患者の治療を確実にするための法的責任は公衆衛生にある。

### 2.1 衛生局の役割

結核対策における衛生局（訳者注：Department of Health, 日本では保健所に近い。ただし結核の外来治療も行っている）の責務とは、すべての結核疑いの患者を発見し迅速に検査を実施し適切な処方なされ、治療が完了することを保証することである<sup>12)</sup>。最も重要な検査

は、質の高い細菌学的検査であり、これを実施可能にするのが衛生局の任務である。

衛生局の任務は、間接的には疫学サーベイランス、治療の選択とその結果を一般的に承認されている標準方法と指針に照らし合わせることで達成される。結核患者の社会学的多様性と医療の多様性を考慮すると、衛生局の目標達成の手段は極めて多様である。

個々の患者に対応する場合、その患者の要望や特徴を考慮に入れた個別対応の治療計画を立てることにより、治療完了を確実にすることができる<sup>3)</sup>。患者を積極的な治療参加者として位置付け、医師あるいは看護師、アウトリーチワーカー、必要であればソーシャルワーカーや他の適切な職種が協力することにより、このような個別治療が可能となる。現代の米国における年間結核患者の半数が米国外での出生であることを考慮すると、患者の治療計画への積極的な参加のためには、パンフレット類を患者の母国語に訳すことがしばしば必要となる。患者ごとに個別の治療マネージャーが任命されるのが理想的である<sup>4)</sup>。治療計画は定期的に見直され、必要に応じて改訂される。このような見直しは正式なコホート分析の場だけでなく、患者と担当の治療者間の話し合いを通して行われる場合もある。最小限度の患者の生活の制限で、最も成功しそうな方法を用いることを原則に、治療計画を立てる。確実な治療のために初期には直接対面治療（DOT）が推奨される。指示に従わない患者には、段階的により強制的な方法がとられる。どのような方法であれ、患者と公衆

の双方の必要性和権利とが満たされるよう、均衡の取られた方法でなければならない。

民間医療機関における患者の治療計画は、衛生局と民間医療機関の双方が共同で作るべきである。

## 2.2 治療を継続させるために

パスツールはかつて、「微生物を退治するのは問題ない、退治する環境を整えることが問題なのだ」と言っている<sup>5)</sup>。適切な薬が処方されていれば、治療環境が治療成功の最大のかぎとなる。さまざまな要因<sup>6)7)</sup>がこの治療環境に含まれる。治療環境を明らかにしその特徴をつかみ、個々の要因に基づいた適切な治療計画を立てることが、効果的な結核患者管理には必要である。患者中心の治療方針の付加価値としては、意思の疎通が向上することで結核教育の場ができることと、接触者に関する情報がより明らかになることである。

治療完了を最大にするためには、患者中心の治療計画を立てることで、個々の患者の必要性や状況に基づいたさまざまな方策が明らかになり、利用可能となる。これらの方策の中で、DOT は第一に薦められる方策であり、特別に強調する必要がある<sup>8)~10)</sup>。現在までに結核高まん延地域における DOT の三つの研究が報告されているが、そのうち二つ<sup>11)12)</sup>は DOT の効果を否定しており、一つ<sup>13)</sup>は DOT の高い効果を報告している。これらの研究から明らかなことは、DOT を単なる患者の服薬を消極的に見届ける方法に限定すべきでなく、患者が服薬を中断した場合に積極的に介入することを含む方法とみなすべき、ということである。DOT をこのように用いてこそ好成績が期待できる。

DOT は毎日、あるいは間欠的に実施することができ、場所も事務所、診療所、あるいはフィールドにおいて、適切に養成された担当者によって行われる。治療の確認の助けになる施

### DOT とは？

DOT とは、抗結核薬を直接患者に投薬し、患者が薬を服用するのを見届けることである。すべての結核患者にとって最も推奨される重要な患者管理の方法である。

表7 DOTを優先すべき状況

1. 以下の状態の患者
  - 喀痰塗抹陽性肺結核
  - 治療失敗
  - 薬剤耐性
  - 再発
  - HIV 感染
  - 過去の治療歴
  - 現在または過去の薬物中毒
  - 精神疾患
  - 記憶障害
  - 過去の治療中断歴
2. 小児と青年

設,例えば病院,老人施設や刑務所,あるいは薬物常用治療施設等に滞在しているすべての結核患者にDOTを行うべきである<sup>14)</sup>。しかしこのような患者の監督が容易と思われる場所においても,患者が薬を服用するところを“実際に確認する”ことを徹底するよう注意が必要である。間欠療法が行われているすべての患者は,毎回の内服をDOTで行うことが必要不可欠である。投薬が欠けた場合の結果が重大となるからである。この他にDOTを行うことで,治療に従わない患者や,薬の副作用,あるいは結核の悪化を早期に発見することができる。また,医療の側と他の健康障害の高危険集団とが密接に結び付くこととなり,それらの健康障害の早期発見と管理も促進されるはずである。

DOTの採用は,必ずしも確実な内服を保証するわけではない<sup>15)</sup>。結論として,DOTで治療中の患者を含めたすべての患者に関して,治療失敗の兆しを監視し続ける必要がある。DOTは,後述される報奨や便宜の供与などの治療支援を含んだ,患者中心の治療計画全体のごく一部に過ぎないのである<sup>16)-20)</sup>。他への感染拡大の危険性や,治療中断の危険性が高いと思われる患者には,予算や人材に限られる場合,優先してDOTを実施すべきである(表7)。DOTを実施する際,固定用量合剤(INHと

表8 患者中心の包括的治療方針を実施するための構成要素

- 治療継続阻害の因子となっているものを除去すること:患者の治療完了を支援する活動
- 乗り物クーポン
  - 保育
  - 便利な診療所の開院時間と場所
  - 診療所に患者の母国語が話せる職員がいること
  - お知らせ制度や予約を忘れた場合のフォローアップ
  - 社会福祉の援助
  - アウトリーチワーカー
  - 結核以外の病気をも含んだ包括的な診療

動機付けのための報奨:患者の励みになり希望とニーズに合致し,患者にとって意味のある活動

- 食事券または軽食
- レストランのクーポン
- 住宅探し,または提供の支援
- 衣類や個人的なものの支援
- 書籍
- 小遣い
- 患者との契約

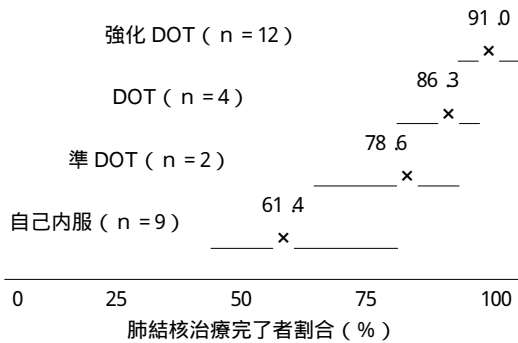
RFPの合剤,またはINH,RFP,PZAの合剤)を用いれば,単剤治療となる危険性を軽減することができ,薬剤耐性出現の防止になる可能性がある。合剤は投薬も容易であるし,処方の間違いが減るかもしれない。

治療完了の障害となりうる要因に応じて,表8に示す治療継続阻害の因子の除去や動機付けのための報奨を治療計画に含むこともある。

治療支援促進の手段に加えDOTを用いた患者中心の治療方法に関しては幾つかの研究がある<sup>9,21,22)</sup>。図3に示すように,“強化DOT”(治療継続阻害の因子となっているものを除去することや動機付けのための報奨を加えたDOT)は,最も治療完了率が高く(地域や社会経済的条件にかかわらず90%以上),患者管理の企画と実施の上で,患者側の因子が重要であることが再認識される<sup>9,23)</sup>。

患者に結核が疑われたなら,直ちに患者教育

図3 27個の研究による治療成績のまとめ



DOT : 直接対面内服治療, n : 研究の数, 準 DOT : 治療期間の一部にのみ DOT を行った場合 (入院中のみなど), 強化 DOT : DOT を行ったうえに, 治療を支援するための活動や報奨などを行った場合

を重点的に始めるべきである。患者の教育レベルに見合った指導が大切であり, 結核の知識, 予想される治療成績, 処方の効果と副作用, 治療の監視の方法, 治療効果の判定, そして感染性と感染防止に関する説明が必要である。処方については明確に分かりやすい言葉で説明し, さらに紙に書いて渡さなくてはならない。ヘルスワーカーが患者の母国語を話せない場合には, 通訳が必要となる。パンフレット類は患者の文化, 言語, 年齢, 読解力に応じたものが必要である。関連情報は患者を訪問する際に繰り返し伝えられるべきである。

患者の臨床的な改善や, 治療計画は少なくとも月に1回は見直し, 治療へ反応しているか,

図4 患者の治療経過記録

名前 \_\_\_\_\_

年齢 \_\_\_\_\_

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

薬 月 \_\_\_\_\_

塗抹 (- / +) \_\_\_\_\_

培養 (- / +) \_\_\_\_\_

薬剤感受性 ( = done ) \_\_\_\_\_

---

x - x = 使用期間  
 S = 薬剤感受性  
 R = 薬剤耐性

イソニアジド (INH) .....  
 リファンピシン (RFP) .....  
 ピラジナミド (PZA) .....  
 エタンブトール (EB) .....  
 ストレプトマイシン (SM) .....  
 カナマイシン (KM) .....  
 サイクロセリン (CS) .....  
 エチオナミド (TH) .....  
 パラアミノサリチル酸塩 (PAS) .....  
 レボフロキサシン .....  
 カブレオマイシン (CPM) .....  
 リファブチン (RBT) .....  
 アミカシン (AMK) .....  
 その他 .....

中断がないかどうかを見極めなければならない。患者の治療経過記録（図4）システムを用い、薬の投与量と頻度、抗酸菌の塗抹染色と培養結果、また症状の改善と副作用の有無を記録することにより、定期的な見直しが容易になり、またコホート分析の基礎情報ともなる。さらに、尿中の薬剤ないしその代謝物の測定により、薬をのんでいるかどうかを直接調べる方法、あるいは薬の数を数えることで内服を確認するような間接的な方法を用いることにより、中断がないかどうかを観察することは、基本的な患者管理の一部とするべきである。特に患者がDOTを受けていない場合はなおさらである。

患者の確実な治療の完了を任務とする者にとっては、患者を追跡することもまた重大な関心事である。治療完了前に一つの保健管轄地区から別のところへ移動した患者は、そうでない患者より、高率に治療中断することが分かっている<sup>24)</sup>。転居と治療中断に関係する要因としては、刑務所内で診断された場合や、薬物およびアルコール中毒、そしてホームレスが関係することが分かっている。この範ちゅうに入る患者や、季節労働者、住所不定者が対象の場合は特に、種々の診療施設、公衆衛生機関の間の連絡や協調関係が大切である。このような情報交換は国境を越えても必要である。特に米国とメキシコ間の国境では重要であり、情報交換と患者

#### 結核の追跡

州間および州内の患者発生届は、米国内を移動する患者を追跡するシステムのかぎである。国により患者追跡の仕組みは異なるが、国際的な患者発生届も可能ではある。現在米国とメキシコの間を移動する患者に対して、二つの公式な患者追跡システムが機能している。TB NetとCure TBがそれである。

追跡のシステムが既に機能している。

ある種の患者、例えば耐性結核の患者や、HIV感染、アルコール中毒や他の重要疾患等の合併症がある患者は、結核専門医がいて感染制御が実施されている施設に入院する必要があるだろう。治療に従わない患者も、他のより拘束性の低い方法がうまくいかない場合には入院治療が必要となる場合がある<sup>25)-27)</sup>。ほとんどの州の公衆衛生法が、このような場合に強制入院させることを認めている<sup>28)</sup>。少なくとも感染性のある患者に対してはそうである。裁判所の命令により実施したDOTが成功した州もあり、費用のかからない方法の一つと考えられる。このようなやり方は、適切な法規の存在、協力的な裁判所とやる気のある裁判官、そして適切な施設があつて初めて効果が上がる。必要があれば法的な措置をとるために、衛生局に相談すべきである。

#### ニューヨーク（1993～99年）における結核に対する法的措置

- 8,000人の結核患者のうち、拘束命令は4%以下に出された。
- 拘束は結核の状況によるもので、社会人口的要因ではなされていない。
- 法的命令はさまざまである。
  - ・ DOT 150人の患者
  - ・ 強制入院 139人の患者
  - ・ 結核検査の命令 12人の患者
  - ・ 命令による治療完了 3人の患者
- 裁判所の命令により実施するDOTのような、より拘束性の低い方法も強制入院と同じくらい効果的であり96%が治療完了（死亡と転出を除く）、2%は多剤耐性結核のため治療を継続。

## 文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. Essential components of a tuberculosis prevention and control program. *MMWR* 1995;44(RR-11):1-16. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 2) Simone PM, Fujiwara PI. Role of the health department: legal and public health implications. In: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*, 4th edition. Philadelphia: W. B. Saunders; 1999. p. 130-139.
- 3) Etkind SC. The role of the public health department in tuberculosis control. *Med Clin North Am* 1993;77:1303-1314.
- 4) National Tuberculosis Controllers Association, National TB Nursing Consultant Coalition. *Tuberculosis nursing: a comprehensive guide to patient care*. Atlanta, GA: National Tuberculosis Controllers Association and National Tuberculosis Nursing Consultant Coalition; 1997. p. 69-84.
- 5) Delhoume L. De Claude Bernard a d'Arsonval. Paris: J. B. Baillière et Fils; 1939. p. 595.
- 6) Moss AR, Hahn JA, Tulskey JP, Daley CL, Small PM, Hopewell PC. Tuberculosis in the homeless: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:460-464.
- 7) Sumartojo E. When tuberculosis treatment fails: a social behavioral account of patient adherence. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1311-1320.
- 8) Chaulk CP, Moore-Rice K, Rizzo R, Chaisson RE. Eleven years of community-based directly observed therapy for tuberculosis. *JAMA* 1995;274:945-951.
- 9) Chaulk CP, Kazandjian VA. Directly observed therapy for treatment completion of tuberculosis: census statement of the Public Health Tuberculosis Guidelines Panel. *JAMA* 1998;279:943-948.
- 10) Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, Gomez E, Foresman BH. The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-1184.
- 11) Zwarenstein M, Schoeman JH, Vundule C, Lombard CJ, Tatley M. Randomised controlled trial of self-supervised and directly observed treatment of tuberculosis. *Lancet* 1998;352:1340-1343.
- 12) Walley JD, Khan MR, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001;357:664-669.
- 13) Kamolratanakul P, Sawert H, Lertmaharit S, Kasetjaroen Y, Akksilp S, Tulaporn C, Punnachest K, Na-Songkhla S, Payanandana V. Randomized controlled trial of directly observed treatment (DOT) for patients with pulmonary tuberculosis in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999;5:552-557.
- 14) Snyder DC, Paz EA, Mohle-Boetani JC, Fallstad R, Balck RL, Chin DP. Tuberculosis prevention in methadone maintenance clinics: effectiveness and cost-effectiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:178-185.
- 15) Burman WJ, Cohn DL, Rietmeijer CA, Judson FN, Sbarbaro JA, Reves RR. Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis: epidemiology and effect on the outcome of treatment. *Chest* 1997;111:1168-1173.
- 16) Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *Lancet* 2000;355:1345-1350.
- 17) Bayer R, Stayton C, Desvarieux M, Healton C, Landesman S, Tsai W. Directly observed therapy and treatment completion in the United

- States: is universal supervised therapy necessary? *Am J Public Health* 1998;88:1052-1058.
- 18 )Poszik CJ. Compliance with tuberculosis therapy. *Med Clin North Am* 1993;77:1289-1300.
  - 19 )Lobue PA, Cass R, Lobo D, Moser K, Catanzaro A. Development of housing programs to aid in the treatment of tuberculosis in homeless individuals: a pilot study. *Chest* 1999;115:218-223.
  - 20 )Black B, Bruce ME. Treating tuberculosis: the essential role of social work. *Soc Work Health Care* 1998;26:51-68.
  - 21 )Moore RD, Chaulk CP, Griffiths R, Cavalcante S, Chaisson RE. Cost-effectiveness of directly observed versus self-administered therapy for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1013-1019.
  - 22 )Burman WJ, Dalton CB, Cohn DL, Butler RG, Reves RR. A cost-effectiveness analysis of directly observed therapy versus self-administered therapy for treatment of tuberculosis. *Chest* 1997;112:63-70.
  - 23 )Davidson H, Smirnoff M, Klein SJ, Burdick E. Patient satisfaction with care at directly observed therapy programs for tuberculosis in New York City. *Am J Public Health* 1999;89:1567-1570.
  - 24 )Cummings KC, Mohle-Boetani J, Royce SE, Chin DP. Movement of tuberculosis patients and the failure to complete antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1249-1252.
  - 25 )Oscherwitz T, Tulskey JP, Roger S, Sciortino S, Alpers A, Royce S, Lo B. Detention of persistently nonadherent patients with tuberculosis. *JAMA* 1997;278:843-846.
  - 26 )Singleton L, Turner M, Haskal R, Etkind S, Tricarico M, Nardell E. Long term hospitalization for tuberculosis control: experience with a medical-psychosocial inpatient unit. *JAMA* 1997;278:838-842.
  - 27 )Gasner MR, Maw KL, Feldman GE, Fujiwara PI, Frieden TR. The use of legal action in New York City to ensure treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;340:359-366.
  - 28 )Gostin LO. Controlling the resurgent tuberculosis epidemic: a 50 state survey of TB statutes and proposals for reform. *JAMA* 1993;269:255-261.

### 3 . 治療薬の最近の使用法

現在，結核の治療薬として10種類の薬剤が米国食品医薬品局（FDA）より認可されている（表9）。それに加えて，結核に対してFDAは認可していないが，フルオロキノロンは耐性結核菌や，一次薬のどれかが使えない患者の治療に比較的一般的に使われている。結核治療には認められていないが，HIV感染患者の *M. avium* complex 症の発病予防に使用されているRBTは，他のリファマイシンに重大な相互作用をもつ薬剤を同時に内服している結核患者の治療に有用である。

認可されている薬剤の中で，INH，RFP，EB，PZAは抗結核薬の一次薬と認識されており，初期治療の中核をなしている。RBTとリファペンチン（RPT）は後に記すような特別な状況下では一次薬とされる。SMは以前は一次薬とされており，症例によっては現在も初回治療に使われている。しかし世界の多くの地域においてSM耐性菌が増加したことから，その使用が減少している。その他の薬剤は，薬剤不耐容や耐性などのような特別な場合に使用される。

現在入手可能な薬剤形態と推奨される投与量は，表3，4，5（前号46号に掲載）に示す。

表9 現在用いられている抗結核薬一覧

一次薬	二次薬
INH	CS
RFP	TH
RPT (日本では未発売)	レボフロキサシン (日本で
RBT (日本では未発売)*	発売されているが、抗結
EB	核薬としては未承認)
PZA	モキシフロキサシン (日本
	では未発売)
	ガチフロキサシン (日本で
	発売されているが、抗結
	核薬としては未承認)
	PAS
	SM
	AMK/KM*
	CPM (日本では製造中止)

\* FDAは抗結核薬として認可していない

( )は訳者注

### 3.1 一次薬

#### 3.1.1 イソニアジド (INH)

##### 治療の役割

急速に分裂している菌に対し早期殺菌作用が判明している<sup>12)</sup>(容量については文献<sup>3)</sup>を参照)。

##### 副作用

無症状のアミノトランスフェラーゼの上昇：正常値上限の5倍以上のアミノトランスフェラーゼの上昇は、潜在性結核感染の治療のためINHを服用している患者の10~20%に認められる<sup>4)</sup>。通常、内服を継続していても正常に戻

る。

**臨床的肝炎**(表10参照)：臨床的な肝炎の発生率は以前考えられていたほどには多くないことが判明した。都市部でのある結核対策プログラムでは、潜在性結核感染症でINH単剤投与されている1万1141人のうち0.1~0.15%にしか肝炎は発生しなかった<sup>5)</sup>。以前の研究ではそれより高率であり、六つの研究の総合統計ではINH単剤での臨床的肝炎の発生率は0.6%程度と考えられた<sup>6)-8)</sup>。RFP以外の薬剤とINHが併用された場合は、臨床的肝炎の発生率は1.6%である。INHとRFPが併用された場合、肝炎の発生率はさらに高く、19の報告の平均値は2.7%である<sup>8)</sup>。INH単剤投与に関しては、高齢になるにつれリスクは増加する。20歳以下では肝炎はまれであるが、50~64歳では約2%の発生率である<sup>6)</sup>。肝疾患がもともと存在したり、重度のアルコール摂取の既往がある場合にリスクはより高く、出産後、特にヒスパニック系の女性では発生率が高いというデータもある<sup>9)</sup>。

**致死的肝炎**：ある大規模調査により致死的肝炎発生率は0.023%程度であるとされたが、最近の研究ではそれよりかなり低いことが示唆されている。危険性は女性でより高い傾向である<sup>10)11)</sup>。肝炎症状発生にもかかわらず、INHの投与が持続された場合には致死的となる<sup>12)</sup>。

**末梢神経障害<sup>13)14)</sup>**：末梢神経障害は用量依存性であり、通常量では非常にまれである(0.2%以下)<sup>15)-17)</sup>。栄養障害や糖尿病、HIV感染、腎

表10 薬剤による肝炎の頻度\*

薬	研究の数	症例数	肝炎の頻度(%)
INH	6	38,257	0.6
INHに他の薬を加えるがRFPを含まない	10	2,053	1.6
INH+RFP	19	6,155	2.7
RFPに他の薬を加えるがINHを含まない	5	1,264	1.1

\* Reprinted by permission from Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta analysis. *Chest* 1991; 99: 465-471.



不全，アルコール依存症など神経障害に関連する基礎疾患をもつ人に加え，妊娠中や授乳中の女性では末梢神経障害のリスクは増加する。このような状況の場合，末梢神経障害を予防するために，ピリドキシン（ビタミン B<sub>6</sub>，25 mg/日）の投与が推奨される<sup>18)</sup>。

中枢神経への影響：構音障害，過敏，痙攣，精神不安，集中力低下などは報告されているが，発生率は不詳である。

Lupus like syndrome<sup>19)</sup>：INH を投与されている約 20 % の患者で抗核抗体が陽性となる。1 % 以下で Lupus erythematosus（臨床的紅斑性狼瘡）を発症し，治療の中断を必要とする。

過敏反応：発熱や発疹，Stevens Johnson 症候群，溶血性貧血，静脈炎，好中球減少といった反応はまれである。

Monoamine（ヒスタミン/チラミン）中毒：高濃度の Monoamine を含む飲食物を摂取した後に報告されているが，まれである<sup>20)-22)</sup>。もし顔面紅潮が認められれば，ある種のチーズやワイン等，高濃度に Monoamine を含む飲食物の摂取を避けるよう指導するべきである。

下痢：INH の市販の水溶剤はソルビトールを含むので下痢を引き起こす。

#### 妊娠中の使用

INH は妊娠中にも安全であると認識されているが，肝炎のリスクは出産前後に増加する<sup>9,23)</sup>。INH が妊娠中に投与される場合，ピリドキシン（ビタミン B<sub>6</sub>，25 mg/日）の投与が推奨される<sup>18)</sup>。総合ビタミン剤に含まれるピリドキシンの量はさまざまに通常 25 mg/日以下であり，そのため十分な補給とはならない。

#### 中枢神経系への浸透性

浸透性は十分である。脳脊髄液での濃度は血中濃度と同等である<sup>24)</sup>。

#### 腎疾患への使用（8.7 次号 48 号に掲載参照）

INH は慢性の透析が必要な腎機能障害や末期腎疾患の患者にも投与量の調節なしに安全に使うことができる<sup>25,26)</sup>。

#### 肝疾患への使用（8.8 次号 48 号に掲載参照）

薬剤蓄積と薬剤性肝炎のリスクは肝疾患により増加するであろう。検査，臨床的モニタリングはより頻回に行うべきである。

#### モニタリング

定期的モニタリングは必要ではない。しかし，もともと肝疾患をもっていたり，薬剤の中止は必要ないとしても肝機能異常を指摘された患者については，月 1 回と症状が起こった際に，肝機能は測定されるべきである。フェニトインとカルバマゼピンの血中濃度は INH を服用している患者において上昇する。しかし，RFP との併用療法においては，抗てんかん薬の INH による血中濃度上昇は，RFP による濃度低下により抑制される。そのためこれら抗てんかん薬の血中濃度測定は，RFP 服用の有無にかかわらず，INH を服用している患者にとって重要であり，必要であれば投与量の調節が必要である。

#### 3.1.2 リファンピシン（RFP）

##### 治療の役割

RFP は薬剤感受性菌と判明あるいは予測される，すべての結核に対しての一次薬である。急速分裂期の菌に対しての作用（早期殺菌作用）<sup>27)</sup>と半休止期の菌に対しての作用があり，殺菌作用が認められている<sup>27)</sup>。RFP はすべての短期治療法において必須である。

##### 副作用<sup>28)</sup>

皮膚反応<sup>29)</sup>：発赤にかかわらず掻痒は患者の 6 % 程度に起こりうるが，通常自然軽快する<sup>30)</sup>。この反応は真の過敏症を表しているのではなく，治療の継続は可能である。より深刻な真の過敏症はまれであり，患者の 0.07~0.3 % に起こる<sup>17,31,32)</sup>。

消化器症状（嘔気，食欲不振，腹痛）：発生率は一定していないが，薬の中断が必要な深刻な症状はまれである<sup>28)-30)</sup>。

感冒類似症候群：週 2 回 600 mg の投薬を受

けている患者の0.4~0.7%に起こりうるが、同量の連日投与では起こらない<sup>31)~34)</sup>。症状はより多量での間欠療法で起こりやすい<sup>29)35)</sup>。

**肝毒性**：一時的な無症候性の高ビリルビン血症が0.6%の患者に起こりうる。通常胆汁うっ滞パターンを示す深刻な臨床的肝炎も起こりうる<sup>8)36)</sup>。肝炎はRFP単剤投与(ほぼ0%)やINH以外の薬剤との併用(1.1%)と比較し、INHとの併用療法で起こりやすい(2.7%)<sup>3)</sup>。

**重篤な免疫反応**：皮膚反応や感冒様症候群に加え、血小板減少、溶血性貧血、急性腎不全、血小板減少性紫斑病などは免疫反応によるものと考えられている。このような症状はまれであり、それぞれ0.1%以下の患者に認められる<sup>31)32)37)</sup>。

**体液のオレンジ色への変色(痰、尿、汗、涙)**：ソフトコンタクトレンズや衣服には永久に色が残る可能性があるため、患者は治療開始時にこの影響について教えられるべきである。

**肝マイクロゾーム酵素の誘導による薬剤相互作用**：深刻な結果をもたらす薬剤相互作用がかなり存在する(7., 表12参照)。経口避妊薬やMethadoneやWarfarinのような一般的な薬剤の血中濃度はしばしば治療域以下となる。加えてリファマイシンと抗レトロウイルス薬には重要な2方向性の相互作用がある。リファマイシンに関する薬剤相互作用情報は日々更新されているので、CDCのウェブサイトwww.cdc.gov/nchstp/tb/で最新情報を得ることができる。

#### 妊娠中の使用

RFPは妊娠中でも安全であると認識されている<sup>38)</sup>。

#### 中枢神経系への浸透性

中枢神経系への浸透性は血清レベルの10~20%であるが、臨床的効果は十分である。髄膜炎のような病態では浸透性は向上すると思われる<sup>39)</sup>。

#### 腎疾患への使用(8.7参照)

RFPは腎機能障害や末期腎疾患の患者にも投与量の調節なしに安全に使うことができる<sup>26)40)</sup>。

#### 肝疾患への使用(8.8参照)

薬剤の代謝は肝疾患の存在により阻害され、薬剤血中濃度を上昇させる可能性がある<sup>40)</sup>。しかし、すべての短期療法においてRFPは必須であり、検査、臨床的モニタリングの頻度を増やすべきである。

#### モニタリング

定期的モニタリングは必要ではない。しかし、RFPは7章に述べるように、多くの薬剤相互作用を引き起こすので、疑わしいときは定期的にそれらの薬剤の血中濃度を測定すべきである。

### RBTとRPT

新しいリファマイシンであるRBTとRPTは、特別な状況下でのみ一次薬とされるべきである。RBTは特に抗レトロウイルス薬などRFPと重大な相互作用をもつ薬剤を内服していたり、以前RFPに不耐容であった患者に考慮されるべきである。RPTは基準を満たす患者に対して、INHとともに週一度の継続期治療に考慮されるべきである。

#### 3.1.3 リファブチン(RBT)

##### 治療の役割

RBTは薬剤感受性菌と判明あるいは予測される、すべての結核に対してRFPの代用薬として使用される。この薬剤は通常、RFPと重大な相互作用をもつ薬剤を内服していたり<sup>41)</sup>、以前RFPに不耐容であった患者のために使用されている。

用量（表3 参照）

大人（最大量）: 5 mg/kg（300 mg）連日，あるいは週2，3回投与。この用量はプロテアーゼ阻害剤や非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤との同時併用の場合，調節が必要であるかもしれない。RBT が Efavirenz と併用される場合は，連日・間欠治療にかかわらず，用量を450～600 mg へ増量すべきである。リファマイシンに関する薬剤相互作用情報は日々更新されているので，CDC のウェブサイト [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/) で最新情報を得ることができる。

小児（最大量）: 小児に対する適正量は不明である。

副作用

血液毒性: 二重盲検試験では，進行したエイズ患者（CD4<sup>+</sup>リンパ球数 < 200 cell/ $\mu$ l）において，好中球減少はプラセボ内服20%に対し，RBT 25% に起こった（ $P=0.03$ ）。薬の中断が必要な深刻な好中球減少は患者の2% に発生した。この副作用は用量依存性であり，同量での間欠投与より連日投与で高頻度にかかる<sup>42)</sup>。幾つかの研究で，好中球減少と血小板減少はRBT と関連していた<sup>43)-47)</sup>。

ぶどう膜炎: これは薬剤が単剤標準量（300 mg）で投与された場合には，まれな副作用である（0.01%以下）。より高用量で投与された場合はより高い発生率（8%）であり，RBT がそのクリアランスを低下させるマクロライド系抗生物質と同時併用された場合も同様である<sup>48)</sup>。また，ぶどう膜炎はプロテアーゼ阻害剤やアズール系真菌剤などRBT のクリアランスを低下させる薬剤と同時併用されると起こりうる。

消化器症状: 進行した HIV 患者で 300 mg/日を投与されている患者の3% に発生した。より高い症状発生率は認められていない<sup>43) 44) 46) 48)</sup>。

多発関節炎: 標準量を投与されている患者の1～2% に起こった。これはより大量投与で，

より多く発生する<sup>48)</sup>。多発関節痛は，最近の報告においては特記されていない<sup>43) 44) 46) 47)</sup>。

肝毒性: 非症候性の肝酵素の上昇はRFP のそれと同程度に報告されている<sup>48)</sup>。臨床的肝炎はこの薬の投薬を受けている患者の1%未満に発生する。

偽黄疸（正常ビリルビンによる皮膚変色）: 通常自然軽快し，内服中断により消失する<sup>49)</sup>。

発疹: 当初は進行した HIV 患者の4%程度に起こると報告されたが，その後の報告ではRBT による発疹はかなりまれであることが示唆された（0.1%未満<sup>46)</sup>。

感冒様症候群: 感冒様症状はまれである（0.1%未満）。

体液のオレンジ色への変色（痰，尿，汗，涙）: これはこの薬剤の普遍的影響である。ソフトコンタクトレンズや衣服には永久に色が残る可能性がある。

妊娠中の使用

妊婦へのRBT の使用を奨励する十分なデータはないので，妊娠中での使用は注意すべきである。

中枢神経系への浸透性

RBT は炎症のある髄膜には浸透する<sup>50)</sup>。

腎疾患への使用（8.7 参照）

RBT は腎機能障害や末期腎疾患の患者にも投与量の調節なしに安全に使うことができる<sup>50)</sup>。

肝疾患への使用（8.8 参照）

RBT は基礎疾患に肝疾患をもつ患者においては，臨床，検査的モニタリングの頻度を上げるべきである。重篤な肝障害をもつ患者は，減量が必要であろう<sup>50)</sup>。

モニタリング

モニタリングはRFP のそれと同様である。

### 3.1.4 リファペンチン (RPT)

#### 治療の役割

RPT は、初期治療を終了している喀痰塗抹陰性の非空洞性、薬剤感受性結核患者で HIV 陰性の者に対して、INH とともに週 1 回の継続治療期に使用できる<sup>51)~53)</sup> (訳者注：RPT は日本では入手できないので詳細は省略する)。

### 3.1.5 ピラジナミド (PZA)

#### 治療の役割

PZA は PZA 耐性と判明している場合を除いて、すべての結核に対しての一次薬である。この薬剤は、マクロファージや乾酪巣の酸性環境内に存在する休止期または半休止期の菌に対して効果があると思われる<sup>54)</sup>。

#### 副作用

肝毒性：40~70 mg/kg を使用する以前の報告<sup>55)56)</sup>では高率の肝毒性が認められた。しかし、INH を含む他剤との併用試験では 25 mg/kg/日かそれ以下での肝毒性はまれであった<sup>15)34)57)</sup>。しかし、ある報告によれば通常量の PZA による肝毒性は約 1% であった<sup>58)</sup>。

消化器症状 (嘔気、嘔吐)：軽い食欲不振と嘔気は標準量投与でも一般的である。嘔吐と激しい嘔気は高用量投与を除いてはまれである<sup>59)</sup>。

非痛風性多発関節炎：多発関節炎は PZA を通常量投与されている患者の 40% までに起こりうる。この症状については、ほとんど投与量の調節や投与中断を必要としない<sup>60)</sup>。この痛みは通常アスピリンや非ステロイド系消炎鎮痛薬で軽快する。初期治療期の PZA の臨床的調査においては、関節炎は深刻な問題とは特記されていない<sup>15)51)</sup>。

非症候性高尿酸血症：予想される作用であり、通常副作用を伴わない<sup>15)52)</sup>。

急性痛風性関節炎：急性の痛風発作は、既に痛風のある患者を除いてはまれである<sup>63)</sup>。通常、痛風の患者は PZA の適応はない。

一過性麻疹様発疹：通常自然軽快し、服薬中断の適応とはならない。

皮膚炎：PZA は光線過敏性皮膚炎を引き起こしうる<sup>59)</sup>。

#### 妊娠中の使用

妊娠中における PZA の安全性に関する情報はほとんどない。しかし 6 カ月短期療法の有用性が明確である場合には、PZA の有用性はその起こりうるリスクに勝る。WHO と IUATLD は、結核を発病している妊婦に対する PZA の使用を奨励している (10. 次号 48 号に掲載参照) 中枢神経系への浸透性

PZA は自由に中枢神経系を通過でき、血清と同様の血中濃度に達する<sup>64)</sup>。

#### 腎疾患への使用 (8.7 参照)

PZA は最初に肝臓で代謝されるが、その代謝産物は尿中に排泄され、腎機能障害をもつ患者において蓄積されうる<sup>65)</sup>。そのため、これらの患者においては投与量を減じる必要がある場合もある。末期腎不全の患者においての血液透析を受けている患者には、週 3 回に量を減じて (25~35 mg/kg) 投与されるべきである (表 15 次号 48 号に掲載参照<sup>56)</sup>)。PZA による高尿酸血症のリスクは腎機能障害の患者において増加する。

#### 肝疾患への使用 (8.8 参照)

INH や RFP との同時併用よりは多少発症頻度は低くなるが、PZA は深刻で遷延化する肝障害を引き起こしうる。PZA が基礎に肝疾患をもつ患者に使われた場合には、検査、臨床的モニタリングの頻度を上げるべきである。

#### モニタリング

血清尿酸値の測定は定期検査には薦められないが、コンプライアンスの指標の代用にはなりうる。

### 3.1.6 エタンブトール (EB)

#### 治療の役割

EB はすべての結核に対しての一次薬であ

る。初回 INH 耐性の場合における RFP 耐性の増加を阻止するために、EB は初期治療に最初から含まれている。EB は視力の測定がモニターできない小児への使用<sup>66)</sup>は通常薦められない。しかし小児が成人型結核や、INH か RFP いずれかの耐性菌に罹患している、あるいは疑われる場合においては EB が使用されるべきである (8.2 次号 48 号に掲載、表 6 前号 46 号に掲載参照)。

#### 副作用

**球後視神経炎：**片眼もしくは両眼の視力低下や、赤・緑色の識別低下が起こる。この影響は用量依存性で 15 mg/kg 以上の連日投与で起こる<sup>67)</sup>。15 mg/kg の EB を含む治療では、EB 治療を含まない治療と比較して視力低下の発生率に差異は認められなかった<sup>68)</sup>。眼毒性は、より高用量の連日投薬において高率に発生し (30 mg/kg/日以上投与された患者の 18%)、また腎機能障害のある患者において高率に発生した。高用量投与は週 2~3 回投与であれば安全である。

**末梢神経炎：**まれな副作用である<sup>69)</sup>。

**皮膚反応：**EB の中断を必要とする皮膚反応は 0.2~0.7% の患者に起こる<sup>68)</sup>。

#### 妊娠中の使用

EB は妊娠中にも安全であると考えられる<sup>70)-72)</sup>。

#### 中枢神経系への浸透性

EB は炎症のある髄膜には浸透するが、結核性髄膜炎に関しての有効性は認められていない<sup>73)</sup>。

#### 腎疾患への使用 (8.7 参照)

EB は最初に腎臓で代謝される。クレアチニンクリアランスが 70 ml/分以下の場合、投与量や投与間隔を調節すべきである<sup>74)</sup>。EB は末期腎不全の透析患者における DOT では、15~20 mg/kg の週 3 回投与にすべきである (表 15)<sup>6)</sup>。

#### 肝疾患への使用 (8.8 参照)

EB は肝疾患をもつ患者においても安全に使用できる。

#### モニタリング

患者は初めに視力テスト (Snellen 表) や色覚検査 (石原表) を受けるべきである。毎月、患者は視覚のぼけや暗点等の視覚異常に関して質問されるべきである。EB を 15~20 mg/kg 以上内服している患者や、2 カ月以上内服している患者、腎機能障害をもつ患者は毎月の視力検査と色覚検査が推奨される。視覚に変化を感じた患者は、医師もしくは保健所 (保健師) に直ちに連絡するよう指導されるべきである。どのような視覚障害が生じた場合でも EB は直ちに中断されるべきである。

#### 固定量複合剤の役割<sup>75)</sup>

固定量複合剤は、不注意な単剤治療を減らし、薬剤耐性の獲得や投薬ミスの頻度を減らす。これらの調剤薬は通常 DOT が施行できない際に適用されるべきである。

#### 3.1.7 合剤

**訳者注：**日本では合剤は入手できないので省略する。

#### 3.2 二次薬

##### 3.2.1 サイクロセリン (CS)

#### 治療の役割

CS<sup>76,77)</sup> は二次薬であり、この薬剤に感受性と判明あるいは予測される薬剤耐性結核に対して投与される。また急性肝炎の患者に、他の肝毒性のない薬剤とともに一時的に使用される。

投与量 (表 3 参照)

**大人 (最大量)：**10~15 mg/kg/日 (1,000 mg)、通常 500~700 mg/日の 2 分割投与。その毒性

は500 mg/日を超えるとより起こりやすい。最大血中濃度20~35 µg/mlがしばしば至適投与量を決定するのに有用である。間欠療法を支持するデータはない。

小児(最大量): 10~15 mg/日(1.0 g/日)  
副作用

中枢神経系への影響: 中枢神経系への影響は、頭痛や落ち着きのなさといった軽いものから、精神異常や痙攣といった重いものまである。CSは基礎疾患としての痙攣や精神障害を惹起する。痙攣は500 mg 1日2回投与の患者の最高16%に起こるが、500 mg 1日1回投与の患者の3%にしか起こらない<sup>78)</sup>。ピリドキシンは神経毒性副作用を予防し治療するのに有効であり、通常100~200 mg/日投与される<sup>79)</sup>。CSはまれに末梢神経炎を起こす。

妊娠中の使用

CSは胎盤を通過する。妊娠中に安全であるというデータは限られている。そのため、妊婦には他に適当な薬剤がない場合にのみ使用されるべきである<sup>77)</sup>。

中枢神経系への浸透性

脳脊髄液での濃度は血中濃度と同等である<sup>77)</sup>。

腎疾患への使用(8.7 参照)

この薬剤は腎機能障害の患者において蓄積されるので、慎重に使用されるべきである。一般に、投与量を減じて血中濃度を測定するべきである。CSはクレアチンクリアランスが50 ml/分以下の患者には、血液透析がされていないかぎり使用すべきでない。血液透析されている患者においては、500 mg 週3回あるいは250 mg 連日投与をするべきである(表15)。血中濃度を測定し、投与量を調節するべきである。

肝疾患への使用(8.8 参照)

痙攣の危険が増加する可能性のあるアルコール性肝炎の患者を除いては、使用可能である<sup>77)</sup>。

モニタリング

神経精神的な状態は、少なくとも1カ月に1回はチェックするべきであり、症状が出現した際はより頻回にされるべきである。上述したように、血中濃度測定は至適量が確立されるまでは必要である。フェニトインを内服している患者は、フェニトインの血中濃度測定が必要である。

### 3.2.2 エチオナミド(TH)

治療の役割

TH<sup>76,77)</sup>は二次薬であり、この薬剤に感受性と判明あるいは予測される薬剤耐性結核に対して投与される。

副作用

消化器系への影響: THは舌を刺すような味覚や、嘔気、(しばしば重度の)嘔吐、食欲不振、腹痛といったような深刻な消化器系副作用を頻繁に引き起こす<sup>80)</sup>。症状は食事とともに、あるいは就寝前に投与されると改善する。

肝毒性: THはINHの構造と類似しており、類似した副作用を起こしうる。肝毒性はTHを内服している患者の約2%に起こる<sup>81,82)</sup>。

神経毒性: 末梢神経炎や視神経炎、不安、うつ、神経症といった神経毒性は高用量で短期療法を行っている患者の1~2%に、また治療の遷延している患者に報告されている<sup>83,84)</sup>。

内分泌系への影響: 女性化乳房、脱毛症、甲状腺機能低下症、インポテンツといった内分泌異常が報告されている<sup>85,86)</sup>。THを内服している患者においては、糖尿病の治療はより難しくなるであろう<sup>77)</sup>。

妊娠中の使用

THは胎盤を通過し、実験動物において催奇形性がある。妊娠中には使用されるべきではない。

中枢神経系への浸透性

中枢神経系での濃度は血清と同様である<sup>77)</sup>。

腎疾患への使用(8.7 参照)

クレアチンクリアランス30 ml/分以下の

患者や血液透析を受けている患者では、その投与量は250～500 mg/日へ減じるべきである(表15)。

肝疾患への使用(8.8 参照)

THは基礎に肝疾患をもつ患者においては慎重に使用されるべきである。

モニタリング

肝機能は治療開始前に基礎値を得ておくべきであり、肝機能障害のある患者においては毎月モニターされるべきである。症状が起こった際にもモニタリングは繰り返すべきである。甲状腺刺激ホルモンも、治療開始前の基礎値と月1回測定されるべきである。

### 3.2.3 ストレプトマイシン(SM)

治療の役割

SM<sup>76,77,87)-89)</sup>とEBは6カ月療法での初期治療に用いられた際は、ほぼ同様の効果をもつ。しかし、結核の高まん延国ではSMに対する耐性が比較的高いことから、その有効性が限られている。

投与量(表3 参照)

大人(最大量): 15 mg/kg/日(1 g/日)を非経口で、初期は通常毎日投与(5～7日/週)。その後2～4カ月後または薬剤耐性結果における他投与薬の有効性によって、2～3週に減ずる<sup>90)</sup>。59歳以上では10 mg/kg/日(750 mg)に減じるべきである。腎機能障害のある患者においては投与間隔を減らす(例えば、12～15 mg/kg/回、2～3回/週)べきである<sup>91)-92)</sup>(8.8 参照)。

副作用

聴神経毒性: 最も重大なSMの副作用は聴神経障害であり、前庭神経または聴力障害を含む。その危険性は加齢とともに<sup>94)</sup>、またループ系利尿薬(フロセミド、エタクリン酸)との併用にて増加する。聴神経毒性の危険性は一回投与量の増加や、投与総量の増加、特に100～120 g以上で増加する。

神経毒性: SMは比較的、投与直後に口周囲麻痺を引き起こす。まれに、投与後に呼吸筋の低下を引き起こす筋弛緩剤と相互作用を起こす。

腎毒性: 腎毒性はAMK, KM, CPMと比較してSMには起こりにくい<sup>95)</sup>。投与中断を必要とする腎機能障害は、患者の約2%に起こる<sup>96)</sup>。

妊娠中の使用

SMは胎児の聴覚喪失のために、妊娠中には禁忌である<sup>77,97,98)</sup>。

中枢神経系への浸透性

脳脊髄液には、髄膜炎のある患者においても若干浸透するのみである<sup>77,99)</sup>。

腎疾患への使用(8.7 参照)

SMは腎機能障害のある患者には、聴神経障害や腎毒性のリスクを増加するので、慎重に投与すべきである。排泄はほぼ完全に腎臓によるので、高齢や血液透析を含む基礎に腎機能障害がある患者においては投与量の調節は必須である。そのような患者においては、投与頻度は2～3回/週に減じるべきであるが、1回投与量はSMの用量依存性の抗菌効果を保つために12～15 mg/kg/回を保つべきである(表15<sup>91,92)</sup>)。投与量が少ないとSMの効果を減じる可能性がある。SMはDOTを容易にしているが、薬剤が除去されすぎないように血液透析の後に投与されるべきである<sup>100)</sup>。血中濃度は毒性を避けるためにモニターされるべきである<sup>91)</sup>。

肝疾患への使用(8.8 参照)

注意事項はない。

モニタリング

オーディオグラム、前庭神経テスト、ロンベルグテスト、血清クレアチニンは投与開始前に基礎値を測定すべきである。腎機能の評価や、聴覚や前庭神経の症状発現の有無に対する質問は毎月されるべきである。オーディオグラムや前庭神経テストは第8脳神経障害の症状がある際は繰り返すべきである。

### 3 2 .4 アミカシン (AMK) とカナマイシン (KM)

#### 治療の役割

AMK と KM<sup>76,77,101)</sup> は互いに類似している注射可能な二次薬であり、この薬剤に感受性と判明あるいは予測される薬剤耐性結核に対して投与される。この 2 剤については、ほぼ同様の薬剤耐性が認められるが、ほとんどの SM 耐性菌はこの 2 剤に感受性である<sup>102)</sup>。AMK は過去に他の感染症への治療に用いられたので容易に入手でき、血中濃度測定も容易である。

#### 投与量 (表 3 参照)

大人(最大量): 15 mg/kg/日 (1 g/日) を筋注または静注で、初期は通常毎日投与 (5~7 日/週)。その後 2~4 カ月後または薬剤耐性結果における他投与薬の有効性によって、2~3/週に減ずる<sup>90)</sup>。59 歳以上では 10 mg/kg/日 (750 mg) に減じるべきである。腎機能障害のある患者においては投与間隔を減らす (例えば、12~15 mg/kg/回、2~3 回/週) べきである<sup>91,92)</sup> (8.8 参照)。

#### 副作用

聴神経毒性: AMK と KM は聾を引き起こしうるが、前庭機能障害は SM よりまれである<sup>103,104)</sup>。聴神経障害は利尿剤の併用でより起こりやすい。ある報告においては高周波聴覚障害は AMK を投与されている患者の 24% に起こり、長期投与や高用量投与でより高率に起こった<sup>105)</sup>。一方、文献のレビューでは 15% の聴覚障害しか報告されていない<sup>106)</sup>。

腎毒性: AMK と KM は SM より腎毒性は強い。腎機能障害は、最初からクレアチンが上昇している患者、長期投与の患者、腎毒性のある薬の投与を受けていた患者で AMK を投与された患者の 8.7% に認められた。リスクファクターのない患者においては、腎機能障害は 3.4% に認められた<sup>106,107)</sup>。

#### 妊娠中の使用

AMK も KM も、胎児の腎毒性や先天性聾の

危険性があるので、妊娠女性への投与は禁忌である<sup>77)</sup>。

#### 中枢神経系への浸透性

脳脊髄液での濃度は低い、髄膜炎のある患者においては若干高い<sup>77)</sup>。

#### 腎疾患への使用 (8.7 参照)

AMK と KM は腎機能障害のある患者には、聴神経障害や腎毒性のリスクを増加するので、慎重に投与すべきである。排泄はほぼ完全に腎臓によるので、高齢や血液透析を含む、基礎に腎機能障害がある患者においては投与量の調節は必須である。そのような患者においては、投与頻度は 2~3 回/週に減じられるべきであるが、1 回投与量はこれらの薬剤の用量依存性の抗菌効果を保つために 12~15 mg/kg/回を保つべきである (表 15)<sup>91,92)</sup>。投与量が少ないと AMK と KM の効果を減じる可能性がある。これらは DOT を容易にするが、薬剤が除去されすぎないように血液透析の後に投与されるべきである<sup>100)</sup>。血中濃度は毒性を避けるためにモニターされるべきである<sup>91)</sup>。

#### 肝疾患への使用 (8.8 参照)

注意事項はない。

#### モニタリング

モニタリングは SM と同様である。AMK の利点は血中濃度測定が定期検査で行いうることであり、重症の肝疾患の患者では肝腎症候群の素因のため、AMK と KM による腎毒性が強く出現する可能性があり、腎機能はより頻回にモニターされるべきである。

### 3 2 .5 カプレオマイシン (CPM)

訳者注: CPM<sup>108)-113)</sup> は日本で入手できないので省略する。

### 3 2 .6 パラアミノサリチル酸塩 (PAS)

#### 治療の役割

PAS は経口薬であり、この薬剤に感受性と判明された薬剤耐性結核に対して投与される。



容量等については文献<sup>114)~118)</sup>参照，ヨーロッパでは静注用がある<sup>119)120)</sup>。

#### 副作用

**肝毒性：**結核に対して投与された7,492人において，38人(0.5%)が肝炎を発症し，そのうち28人(0.3%)が少なくともPASに關与していた<sup>121)</sup>。

**消化器症状：**これはPASの最も一般的な副作用である<sup>122)</sup>。INHとPASの大規模な研究において11%の患者が副作用を発現し，主にPASの消化器症状であった<sup>114)</sup>。消化器系副作用は低用量(8g/日)で低く，また粉末薬で低い。

**吸収不良症候群：**脂肪便や低葉酸血症が特徴である<sup>123)</sup>。

**甲状腺機能低下症：**よく認められる副作用であり，特に遷延した投与や，THとの併用で起こる。甲状腺腫を伴う場合もある。甲状腺ホルモンの補充が必要な場合もある。甲状腺機能はPASを中止すると正常化する<sup>124)</sup>。

**凝固障害：**プロトロンビン時間の延長は，SMとの同時併用で軽減することが報告されている<sup>125)</sup>。

#### 妊娠中の使用

人における研究はない。しかし，PASは妊娠中に安全に使われてきた。多剤耐性結核の妊娠女性に対しては，他の投薬ができない場合にのみ使用されるべきである。

#### 中枢神経系への浸透性

炎症のある髄膜炎の存在下では，PASの濃度は血中濃度の10~50%である<sup>119)</sup>。PASは髄膜炎に対してはあまり有効性はない。

#### 腎疾患への使用(8.7参照)

約80%が尿中に排泄される<sup>118)</sup>。他の薬剤投与ができない場合を除いては，PASはそのアセチル体の蓄積が生じるので，重症腎不全には禁忌である<sup>123)124)127)</sup>。PASとacetyl PASはDOTを容易にするが，血液透析により取り除かれるので，薬剤が除去されすぎないように血

液透析の後に投与されるべきである<sup>126)</sup>。

#### 肝疾患への使用(8.8参照)

PASの排泄は肝疾患によって大きく変化しないので，検査，臨床的モニターの回数を増やすならばPASは通常量使用してよい<sup>127)</sup>。

#### モニタリング

肝酵素と甲状腺機能は投薬前の基礎値を測定しておくべきである。遷延した治療(3カ月以上)では，甲状腺機能は3カ月おきに測定されるべきである。

### 3.2.7 フルオロキノロン

#### 治療の役割

フルオロキノロンの中では<sup>128)~131)</sup>，レボフロキサシン，モキシフロキサシンとガチフロキサシンが最も結核に効果がある。これまでの経験によるとレボフロキサシンは長期投与でも安全であり，フルオロキノロンに感受性と判明あるいは予測される薬剤耐性結核に対して，もしくは一次薬が不耐容のために投与できない場合に好んで経口投与される。特に400mg/日を超えるとモキシフロキサシンとガチフロキサシンの長期投与における安全性に問題があり，不耐容性が増大する。レボフロキサシン，モキシフロキサシン，ガチフロキサシンには共通した薬剤耐性が認められる<sup>132)</sup>。フルオロキノロンは一次薬に不耐容である患者を除いては，薬剤感受性結核に対して一次薬とみなされるべきではない。

#### 副作用

レボフロキサシンについて述べる<sup>133)</sup>。

**消化器症状：**嘔気と腹部膨満感が患者の0.5~2.8%に起こる。

**神経学的影響：**めまい，不眠，ふるえや頭痛が0.5%の患者に起こる。

**皮膚反応：**発赤，掻痒感や光線過敏が0.2~0.4%の患者に起こる。

#### 妊娠中の使用

フルオロキノロンは催奇形性のため，妊娠女性には避けるべきである<sup>119)134)</sup>。

## 中枢神経系への浸透性

通常量投与後のレボフロキサシンの脳脊髄液中の濃度は、血中濃度の16~20%である<sup>135)</sup>。

## 吸収の交互干渉(7.1 参照)

制酸剤や他の薬剤は2価の陽イオンを含みフルオロキノロンの吸収を大幅に低下させるので、そのような薬剤の投与後2時間以内には投薬すべきでない。

## 腎疾患への使用(8.7 参照)

フルオロキノロンは初回(80%)は腎臓で代謝される<sup>135)</sup>。クレアチンクリアランスが

50 ml/分以下の場合は、投与量の調節(750~1,000 mg, 週3回)が推奨される(表15)<sup>136)</sup>。血液透析では排泄されないため、透析後の追加投与は必要でない<sup>135)</sup>。

## 肝疾患への使用

肝疾患によって影響を受けない<sup>135)</sup>。重症の肝疾患においても安全に使用できると思われるが、すべての薬剤と同様、慎重に投与されるべきである。

## モニタリング

特別なモニタリングは必要ない。

## 文 献

- 1) Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:939-949.
- 2) Hafner R, Cohn JA, Wright DJ, Dunlap NE, Egorin MJ, Enama ME, Muth K, Peloquin CA, Mor N, Heifets LB. Early bactericidal activity of isoniazid in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:918-923.
- 3) Hsu KHK. Thirty years after isoniazid: its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1984;251:1283-1285.
- 4) Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Thorgeirsson UP, Timbrell JA, Snodgrass WR, Nelson SD. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probably pathogenesis. *Ann Intern Med* 1976;84:181-192.
- 5) Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 1999;281:1014-1018.
- 6) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979;117:991-1001.
- 7) Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Epler GR. Isoniazid associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975;69:289-302.
- 8) Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. *Chest* 1991;99:465-471.
- 9) Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep* 1989;104:151-155.
- 10) Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494-497.
- 11) Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560-564.
- 12) Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:700-705.
- 13) Lubing HN. Peripheral neuropathy in tuberculosis patients treated with isoniazid. *Am Rev Respir Dis* 1953;68:458-461.

- 14 )Biehl JP, Vilter RW. Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *JAMA* 1954;156:1549-1552.
- 15 )Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. Report of the final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
- 16 )Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
- 17 )Ormerod LP, Horsfield N. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996;77:37-42.
- 18 )Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-196.
- 19 )Rothfield TG, Bierer WF, Garfield JW. Isoniazid induction of antinuclear antibodies. *Ann Intern Med* 1978;88:650-652.
- 20 )Smith CK, Durack DT. Isoniazid and reaction to cheese. *Ann Intern Med* 1978;88:520-521.
- 21 )Toutoungi M, Carroll RLA, Enrico J-F, Perey L. Cheese, wine, and isoniazid. *Lancet* 1985;ii:671.
- 22 )Baciewicz AM, Self TH. Isoniazid interactions. *South Med J* 1985; 78:714-718.
- 23 )Ludford J, Doster B, Woolpert SF. Effect of isoniazid on reproduction. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1170-1174.
- 24 )Weber WW, Hein DW. Clinical pharmacokinetics of isoniazid. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:401-422.
- 25 )Bowersox DW, Winterbauer RH, Stewart GL, Orme B, Barron E. Isoniazid dosage in patients with renal failure. *N Engl J Med* 1973; 289:84-87.
- 26 )Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1580-1584.
- 27 )Dickinson JM, Mitchison DA. Experimental models to explain the high sterilizing activity of rifampin in the chemotherapy of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:367-371.
- 28 )Girling DJ. Adverse reactions to rifampicin in antituberculous regimens. *J Antimicrob Chemother* 1977;3:115-132.
- 29 )Aquinas M, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Wong HY, Girling D, Tall R, Fox W. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *BMJ* 1972;1: 765-771.
- 30 )Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, Smith PJ, Carson ML, Geiter LJ. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1735-1738.
- 31 )Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:361-369.
- 32 )Brasil MT, Opromalla DV, Marzliak ML, Noguelra W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MTD. *Int J Lepr Mycobact Dis* 1996;64:97-104.
- 33 )Dutt AK, Jones L, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin. *Chest* 1979;75:441-447.
- 34 )Zierski M, Bek E. Side-effects of drug regimens used in short-course

- chemotherapy for pulmonary tuberculosis: a controlled clinical study. *Tubercle* 1980;61:41-49.
- 35 )Poole G, Stradling P, Worlledge S. Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin. *BMJ* 1971;3:343-347.
- 36 )Sanders WEJ. Rifampin. *Ann Intern Med* 1976;85:82-86.
- 37 )Lee C-H, Lee C-J. Thrombocytopenia: a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest* 1989;96:202-203.
- 38 )Steen JS, Stainton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. *Lancet* 1977;ii: 604-605.
- 39 )Holdiness MR. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:532-534.
- 40 )Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:108-127.
- 41 )Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998;47(RR-20):1-58. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 42 )Griffith DE, Brown BA, Wallace RJ. Varying dosages of rifabutin affect white blood cell and platelet counts in human immunodeficiency virus-negative patients who are receiving multidrug regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1321-1322.
- 43 )Grassi C, Peona V. Use of rifabutin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:S50-S54.
- 44 )Shafraun SD, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL, Fong IW, Gill MJ, Rachlis AR, Lalonde RG, *et al.* A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazamine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996;335:377-383.
- 45 )Schwander S, Rüschi-Gerdes S, Mateega A, Lutalo T, Tugume S, Kityo C, Rubaramira R, Mugenyi P, Okwera A, Mugerwa R, *et al.* A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995;76:210-218.
- 46 )Dautzenberg B, Olliaro P, Ruf B, Esposito R, Opravil M, Hoy JF, Rozenbaum W, Carosi GP, Micoud M, L'Age M, *et al.* Rifabutin versus placebo in combination with three drugs in the treatment of nontuberculous mycobacterial infection in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:705-708.
- 47 )Griffith DE, Brown BA, Murphy DT, Girard WM, Couch L, Wallace RJ Jr. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis* 1998;178:121-126.
- 48 )Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;21:594-598.
- 49 )Shafraun SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudo-jaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin and ethambutol. *N Engl J Med* 1994;330:438-439.

- 50) Blaschke TF, Skinner MH. The clinical pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Infect Dis* 1996;22:S15-S22.
- 51) Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Catanzaro A, Chaisson R, Gordin F, Horsburgh CR, Horton J, Khan A, *et al*. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002;360:528-534.
- 52) Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, Pachucki C, Wang YC, Conwell DS, Mosher A, Samuels M, Vernon A. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1526-1530.
- 53) Keung AC, Eller MG, Weir SJ. Pharmacokinetics of rifapentine in patients with varying degrees of hepatic dysfunction. *J Clin Pharmacol* 1998;38:517-524.
- 54) Girling DJ. The role of pyrazinamide in primary chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1984;65:1-4.
- 55) McDermott W, Ormond L, Muschenhein C, Deuschle K, McCune RM, Tompsett R. Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954;69:319-333.
- 56) Campagna M, Calix AA, Hauser G. Observations on the combined use of pyrazinamide (aldinamide) and isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954;69:334-350.
- 57) Steele MA, DesPrez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1988;94:845-850.
- 58) Døssing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:335-340.
- 59) Girling DJ. Adverse effects of antituberculous drugs. *Drugs* 1982;23:56-74.
- 60) Jenner PJ, Ellard GA, Allan WG, Singh D, Girling DJ, Nunn AJ. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981;62:175-179.
- 61) Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly directly administered and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;112:407-415.
- 62) Koumbaniou C, Nicopoulos C, Vassiliou M, Manda-Stachouli C, Sakellariou K, Demou GS, Constantopoulos SH. Is pyrazinamide really the third drug of choice in the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:675-678.
- 63) Cullen JH, Early LJ, Fiore JM. The occurrence of hyperuricemia during pyrazinamide-isoniazid therapy. *Am Rev Tuberc* 1956;74:289-292.
- 64) Ellard GA, Humphries MJ, Gabriel M, Teoh R. Penetration of pyrazinamide into the cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *BMJ* 1987;294:284-285.
- 65) Ellard GA. Absorption, metabolism, and excretion of pyrazinamide in man. *Tubercle* 1969;50:144-158.
- 66) Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:12-15.

- 67) Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann N Y Acad Sci* 1966;135:904-909.
- 68) Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:177-190.
- 69) Tugwell P, James SL. Peripheral neuropathy with ethambutol. *Postgrad Med J* 1972;48:667-670.
- 70) Bobrowitz ID. Ethambutol in pregnancy. *Chest* 1974;66:20-24.
- 71) Lewit T, Nebel L, Terracina S, Karman S. Ethambutol in pregnancy: observations on embryogenesis. *Chest* 1974;66:25-26.
- 72) Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:65-79.
- 73) Pilheu JA, Maglio F, Cetrangolo R, Pleus AD. Concentrations of ethambutol in the cerebrospinal fluid after oral administration. *Tubercle* 1971;52:117-122.
- 74) Strauss I, Earhardt F. Ethambutol absorption, excretion, and dosage in patients with renal tuberculosis. *Chemotherapy* 1970;15:148-157.
- 75) Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed-dose combinations of anti-tuberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995;122:951-954.
- 76) Kucers A, Bennett NM. The use of antibiotics: a comprehensive review with clinical emphasis, 4th edition. Philadelphia: Lippincott; 1988. p. 585-1436.
- 77) United States Pharmacopeial Dispensing Information. Drug Information for the Health Care Professional. Vol. I. Englewood, CO: Micro-medex; 1999. p. 69-1419.
- 78) Murray FJ. A pilot study of cycloserine toxicity: a United States Public Health Service cooperative clinical investigation. *Am Rev Respir Dis* 1956;74:196-209.
- 79) Swash M, Roberts AH, Murnaghan DJ. Reversible pellagra-like encephalopathy with ethionamide and cycloserine. *Tubercle* 1972;53:132-136.
- 80) Weinstein HJ, Hallett WY, Sarauw AS. The absorption and toxicity of ethionamide. *Am Rev Respir Dis* 1962;86:576-578.
- 81) Pernod J. Hepatic tolerance of ethionamide. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:39-42.
- 82) Phillips S, Tashman H. Ethionamide jaundice. *Am Rev Respir Dis* 1963;87:896-898.
- 83) Lees AW. Ethionamide, 750mg daily, plus isoniazid, 450mg daily, in previously untreated cases of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:966-969.
- 84) Narang RK. Acute psychotic reaction probably caused by ethionamide. *Tubercle* 1972;53:137-138.
- 85) Drucker D, Eggo MC, Salit IE, Burrow GN. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984;100:837-839.
- 86) Anonymous. Drugs for tuberculosis. *BMJ* 1968;3:664-667.
- 87) Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948;2:769-782.
- 88) Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1948;i:582-596.
- 89) Medical Research Council. Streptomycin in the treatment of tuberculosis. *Lancet* 1949;i:1273-1276.
- 90) Andrews RH, Jenkins PA, Marks J, Pines A, Selkon JB, Somner AR. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis with ethambutol, rifampicin and capreomycin: a co-operative study in England and Wales. *Tubercle* 1974;55:105-113.

- 91 )Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med* 1997;18:79–87.
- 92 )Zhu M, Burman WJ, Jaresko GS, Berning SE, Jelliffe RW, Peloquin CA. Population pharmacokinetics of intravenous and intramuscular streptomycin in patients with tuberculosis. *Pharmacotherapy* 2001;21:1037–1045.
- 93 )Morris JT, Cooper RH. Intravenous streptomycin: a useful route of administration. *Clin Infect Dis* 1994;19:1150–1151.
- 94 )Cawthorne T, Ranger D. Toxic effect of streptomycin upon balance and hearing. *BMJ* 1957;1:1444–1446.
- 95 )Appel GB, Neu HC. The nephrotoxicity of antimicrobial agents [second of three parts]. *N Engl J Med* 1977;296:722–728.
- 96 )Joint Committee on the Study of Streptomycin. The effects of streptomycin on tuberculosis in man. *JAMA* 1947;135:634–641.
- 97 )Conway N, Birt BD. Streptomycin in pregnancy: effect on the foetal ear. *BMJ* 1965;2:260–263.
- 98 )Robinson GC, Cambon KG. Hearing loss in infants of tuberculous mothers treated with streptomycin during pregnancy. *N Engl J Med* 1964;271:949–951.
- 99 )Anderson DG, Jewell M. The absorption, excretion, and toxicity of streptomycin in man. *N Engl J Med* 1945;210:421–430.
- 100 )Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis in patients with renal impairment. *Nephron* 1993;64:169–181.
- 101 )Meyer RD. Amikacin. *Ann Intern Med* 1981;95:328–332.
- 102 )Allen BW, Mitchison DA, Chan YC, Yew WW, Allan WG, Girling DJ. Amikacin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983;64:111–118.
- 103 )Finegold SM. Kanamycin. *AMA Arch Intern Med* 1959;104:15–18.
- 104 )Anonymous. Drug induced deafness. *JAMA* 1973;224:515–516.
- 105 )Black RE, Lau WK, Weinstein RJ, Young LS, Hewitt WL. Ototoxicity of amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:956–961.
- 106 )Gooding PG, Berman E, Lane AZ, Agre K. A review of results of clinical trials with amikacin. *J Infect Dis* 1976;134:S441–S445.
- 107 )Lane AZ, Wright GE, Blair DC. Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin: an overview of Phase II and Phase III experience in the United States. *Am J Med* 1977;62:911–918.
- 108 )Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, Fujiwara PI, Crawford JT, Nivin B, Sharp V, Hewlett D Jr, Brudney K, Alland D, *et al.* A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276:1229–1235.
- 109 )Garfield JW, Jones JM, Cohen NL, Daly JF, McClemon JH. The auditory, vestibular, and renal effects of capreomycin in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1966;135:1039–1046.
- 110 )Hesling CM. Treatment with capreomycin, with special reference to toxic effects. *Tubercle* 1969;50:39–41.
- 111 )Aquinas M, Citron KM. Rifampicin, ethambutol, and capreomycin in pulmonary tuberculosis, previously treated with both first and second line drugs: the results of 2 years' chemotherapy. *Tubercle* 1972;53:153–165.
- 112 )Black HR, Griffith RS, Peabody AM. Absorption, excretion, and metabolism of capreomycin in normal and diseased states. *Ann N Y Acad Sci* 1966;135:974–982.
- 113 )Lehmann CR, Garrett LE, Winn RE, Springberg PD, Vicks S, Porter DK, Pierson WP, Wolny JD, Brier GL, Black HR. Capreomycin

- kinetics in renal impairment and clearance by hemodialysis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1312–1313.
- 114 )Storey PB. A comparison of isoniazid–cycloserine with isoniazid–PAS in the therapy of cavitary pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:868–879.
- 115 )Peloquin CA, Henshaw TL, Huitt GW, Berning SE, Nitta AT, James GT. Pharmacokinetic evaluation of para-aminosalicylic acid granules. *Pharmacotherapy* 1994;14:40–46.
- 116 )Peloquin CA, Berning SE, Huitt GW, Childs JM, Singleton MD, James GT. Once-daily and twice-daily dosing of *p*-aminosalicylic acid granules. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:932–934.
- 117 )American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, editor. Red book report of the Committee on Infectious Diseases, 25th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 593–613.
- 118 )Anonymous. Paserâ granules. In: Physicians' desk reference, 54th edition. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 2000. p. 1443–1445.
- 119 )Peloquin CA. Antituberculosis drugs: pharmacokinetics. In: Heifets LB, editor. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991. Chapter 2.
- 120 )Fodor T, Pataki G, Schrettnner M. PAS infusion in treatment of multi-drug-resistant tuberculosis [letter]. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:187–188.
- 121 )Rossouw JE, Saunders SJ. Hepatic complications of antituberculous therapy. *Q J Med* 1975;XLIV:1–16.
- 122 )British Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid. *BMJ* 1950;2:1073–1085.
- 123 )Jacobus DP. Para-amino-salicylic acid: multi-drug resistant [*sic*] *Mycobacterium tuberculosis*. Washington, DC.
- 124 )Crofton J. Drug treatment of tuberculosis. I. Standard chemotherapy. *BMJ* 1960;2:370–373.
- 125 )Tarnoky AL, Steingold L. The action of *p*-aminosalicylic acid on prothrombin time in man. *J Clin Pathol* 1951;4:478–486.
- 126 )Ogg CS, Toseland PA, Cameron JS. Pulmonary tuberculosis in patient on intermittent haemodialysis. *BMJ* 1968;2:283–284.
- 127 )Held H, Fried F. Elimination of para-aminosalicylic acid in patients with liver disease and renal insufficiency. *Chemotherapy* 1977;23:405–415.
- 128 )Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:265–271.
- 129 )Kennedy N, Fox R, Kisyombe GM, Saruni AO, Uiso LO, Ramsay AR, Ngowi FI, Gillespie SH. Early bactericidal and sterilizing activities of ciprofloxacin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1547–1551.
- 130 )Kennedy N, Berger L, Curram J, Fox R, Gutmann J, Kisyombe GM, Ngowi FI, Ramsay ARC, Saruni AOS, Sam N, *et al*. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:827–833.
- 131 )Fujiwara PI, editor. Clinical policies and protocols. New York: Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health; 1999.
- 132 )Sander CC. Review of preclinical studies with ofloxacin. *Clin Infect Dis* 1991;14:526–538.
- 133 )Ball P, Tillotson G. Tolerability of fluorquinolone antibiotics: past, present, and future. *Drug Saf* 1995;13:343–358.



- 134 )Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999;28:352-364.
- 135 )Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:101-119.
- 136 )Anonymous. Ofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 1991;33:71-73.

## 4 . 抗結核化学療法 of 原則

### 抗結核化学療法 of 効果

抗結核化学療法は、結核菌を急速に殺菌し、病原体が薬物耐性を獲得する可能性を最小限にし、宿主の組織を浄化することを目的とする。これらの効果の達成には、特定の活性をもつ抗生物質を十分に長い期間併用することを必要とする。その結果として患者は治癒し、再発の可能性はわずかとなる。

### 4.1 併用化学療法

抗結核化学療法 of 主要なゴールは、結核菌を急速に殺菌し薬物耐性の出現を防ぎ、再発<sup>1)</sup>を防ぐため宿主の組織から執拗な病原菌を除去することにある。これらの目標に到達するために、多数の抗結核薬を十分に長い期間使用しなければならぬ。

薬剤耐性を起こす突然変異 of 頻度は、INH および SM でおおよそ  $10^{-6}$ 、RFP で  $10^{-8}$ 、EB で  $10^{-5}$  とされている。したがって、例えば INH および RFP の両方への同時変異はおおよそ  $10^{-14}$  となり、未治療患者 of 両方の薬に対する同時耐性はまず起こりえないことが分かる<sup>2)</sup>。

INH は、治療 of 初期に急速に増殖しつつある結核菌を殺菌する能力（初期殺菌効果）が最も高いことが示されており、急速に感染性を減

小さらせる<sup>3)-5)</sup>。ついで、RFP、EB、SM が強く PZA は弱い<sup>3)6)</sup>。初期殺菌効果を有する薬剤は、結核菌集団内での耐性獲得の機会を減少させる。

初期 of 臨床治験により、単剤投与による薬剤耐性株 of （人為的）選択を避けるためには多剤併用療法が必要であることが示されている<sup>7)8)</sup>。現代 of 治療方法では、INH および RFP は他の薬剤と組み合わせて用いると耐性 of 出現を十分に予防できることが分かっている。EB と SM も薬剤耐性 of 出現を抑えるのに効果的であることが分かっているが、一方で PZA はこの点で弱い<sup>9)10)</sup>。このため、PZA は活動性結核を治療する際に他の 1 剤に追加する使い方はできない。

急速に分裂しているのではない結核菌が治療 of 失敗や再発の原因となり、これは特に治療期間が不十分である場合に著しい。これらの集団はゆっくりとししか分裂せず、しばしば壊死組織中の酸性環境に存在したり、休眠期間をおいて時に爆発的に分裂したりする。薬剤 of 滅菌能力は結核菌 of 殺菌力で定義され、主にこれら二つの集団では初期 of 数カ月の治療にもかかわらず結核菌が残存するものの、結果的に再発 of 危険は軽減される<sup>1)</sup>。RFP と PZA は強力な滅菌作用を有しており、INH と SM がそれに続く<sup>11)12)</sup>。RFP of 滅菌効果は治療期間中ずっと持続するが、PZA はこの限りではない。RFP を含む治療に加えられた場合、PZA は最初 of 2 カ月間のみ追加的な滅菌効果を有する。PZA of 滅菌効果は RFP が使用できなかつたり無効であったりする場合には限定的ではないらしく、感受性がありさえすれば多剤耐性結核 of 場合全治療期間を通して使用する。

## 4.2 適正な治療期間

50年代の初め、INHの導入により真に効果的な結核の化学療法が施行可能となった。SMおよびPASにINHを加えることにより、結核の治癒率はおよそ70%から95%に改善したが、それでも18~24カ月の治療を必要とした<sup>13)</sup>。やがて、INHの併用薬としてEBがPASに取って代わった<sup>14)</sup>。引き続いて短期あるいは間欠的に施行できる化学療法に関する研究が行われた。

英国医学研究委員会(BMRC)は東アフリカにおいて最初の短期化学療法(6カ月)の大規模多施設治験を実施した<sup>15)</sup>。この研究は、INHとSMの毎日投与にRFPあるいはPZAを加えることにより治療開始2カ月目の喀痰培養の陰性化率が上昇し、再発率も有意に低くなることを示した。さらに、短期化学療法の再発率はSM、INHにチオアセタゾン(PASあるいはEBに代えて多くの国で使われていた薬剤)を加えた18カ月治療と同程度であった。香港では、SM、INHおよびPZAによる毎日投与、週2回あるいは週3回投与による間欠療法の再発率がわずかに5~6%であった<sup>16)</sup>。残念なことにRFPを含まないすべての短期化学療法は、9カ月間のSM投与を要した。引き続く英国胸部疾患学会(BTA)の研究により、SMあるいはEBはINHおよびRFPを全期間使用する9カ月治療の場合最初の2カ月のみ必要であり、十分優れた成績が得られることが示された<sup>17)18)</sup>。BMRCは香港で研究を行い、治療初期においてEBはほぼSMと同程度の効果があることを示し、それによって経口剤のみの治療方式が有用であることを証明した<sup>19)</sup>。

INHおよびRFPを含む治療にPZAを加えることにより治療期間をさらに短くして6カ月とすることが可能となった。BTAは最初の2カ月間PZAを補ったINHおよびRFPとEBあるいはSMのどちらかを組み合わせた6カ月

治療が、EBを最初2カ月投与したINHおよびRFP併用療法による9カ月治療と同程度の効果であることを示した<sup>18)</sup>。RFPを含む治療に2カ月以上PZAを加えることは有益ではない。PZAを2カ月にしても、4カ月にしても6カ月にしても治療効果は同じであった<sup>20)</sup>。

これに続く6カ月療法に関する研究の数々が現在の治療アプローチを洗練した。米国公衆衛生局(USPHS)治験21では、INHとRFPの9カ月併用療法およびこれに最初2カ月PZAを追加した6カ月治療を比較した<sup>21)</sup>。EBはINH耐性が疑われた場合のみ追加されている。PZAを含む6カ月療法を施行した患者は、PZAを含まない9カ月治療群よりも治療開始後速やかに喀痰培養が陰性化し、再発率は同程度であった(35%対28%)。また、間欠療法でも再発率は低かった(16%)<sup>22)</sup>。

抗酸菌塗抹陽性の肺結核の場合、6カ月以下の治療期間では再発率が驚くほど高いことが示されている<sup>23)24)</sup>。しかしながら、塗抹陰性培養陽性の患者に関する香港の研究では、SM、INH、RFPおよびPZAを毎日4カ月投与した場合、再発率は2%であったとしており、さらに塗抹培養とともに陰性の患者では再発率はわずかに1%であったとしている<sup>25)</sup>。アーカンソーでは、塗抹培養陰性の患者について最初1カ月間INHとRFPの毎日投与を行い、続く3カ月間は週2回の間欠投与を行っている<sup>26)</sup>。これにより、わずかに126例中3例(2.4%)が3.5年の経過観察中に活動性結核を発症している。したがって、INHおよびRFPを含む4カ月療法は培養陰性の結核には効果的と思われる(84次号48号に掲載参照)。

## 4.3 間欠療法

抗結核療法のレジメンを正確に守れないこと(コンプライアンスの悪さ)が治療失敗、再発、および薬剤耐性の最も一般的な原因であること

はよく知られている。間欠投与は毎日投与に対して治療管理が容易であり、治療結果が改善する。間欠療法という考え方は初期の臨床的観察に発しており、引き続き基礎的研究によって裏打ちされている。最初に、INH 1日 400 mg を1回で投与すると2回に分割するよりも効果が高いことが示された<sup>27)</sup>。次に、マドラスでの初期の研究では、入院していない患者に週2回投与を完全監視下の DOT で行ったところ、その結果は従来の自己管理による毎日投与法よりも良いことが示された<sup>28)</sup>。これらの知見および後述の実験により、抗結核療法における毎日投与と間欠投与を比較する一連の臨床研究が行われた。これらすべての研究において、間欠療法は毎日投与と同様に効果的であり、毒性も高くないことが証明された<sup>20)</sup>。

実験室内において、結核菌を試験管内で薬剤に曝露することにより、薬剤除去後も再び発育を開始するまでに数日の遅延があること (post antibiotic effect) が示された<sup>29)-31)</sup>。したがって、結核菌を殺菌あるいは抑制するのに持続的な発育阻止濃度の維持は必要ないと結論された。実験動物による研究により、INH は効果を減じることなく最長4日間の間隔で投与可能である

ことが証明されている。しかしながら、8日間の間欠投与でも有意な活動性の低下がある<sup>30,31)</sup>。

間欠療法の考え方は発展し続けている。維持期における間欠療法の頻度は、ある患者群ではINH と RPT を併用することで1週間に1回まで減じることも可能とされている<sup>32)-34)</sup>。

重要な研究が北米と南アフリカで、HIV 陰性の肺結核患者を対象に行われている<sup>33)</sup>。治験群の患者は最初の2カ月間、自己管理下でのINH, PZA および EB の内服とともに DOT で毎週2回の RPT を受け、続く4カ月間 RPT とINH の週2回の投与を受けている。対照群の患者は通常の4剤による導入療法を受け、その後INH と RFP の週2回投与を DOT で行っている。2年の経過観察中の再発率は香港の研究と同様であり (治験群で8.2%, 対照群で4.4%), 空洞性病変、初期強化療法終了時点での培養陽性、治験群でのINH, EB, PZA のコンプライアンスの不良は再発率の上昇に有意に関連していた。

CDC の結核治験コンソーシアムで行われた研究では、香港での研究と同様の手法を用いて初期2カ月の治療成功の後に HIV 陰性の患者を無作為に割り付けている<sup>34)</sup>。結果は治療失敗

表 11 維持期の治療法、胸部 XP 所見、2カ月時点での喀痰培養による再発<sup>\*1</sup> 危険因子 (USPHS 研究 22)

	INH, RFP 週2回法 <sup>*2</sup>		INH, RPT 週1回法 <sup>*3</sup>	
	2カ月時点 培養陽性	2カ月時点 培養陰性	2カ月時点 培養陽性	2カ月時点 培養陰性
空洞あり	20.8 (48) <sup>*4</sup>	4.7 (15.0)	22.8 (72)	9.1 (15.4)
空洞なし	5.9 (17)	1.7 (18.1)	11.8 (17)	1.9 (16.2)

出典: Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug susceptible pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002; 360: 528-534. および追加データ (A. Vernon, personal communication)

\* 1 培養陽性の再発については RFLP にて最初の分離株と一致

\* 2 INH, RFP を週2回 16週間投与

\* 3 INH, RPT を週1回 16週間投与

\* 4 ( ) の分母: 参加患者数, プロトコルごとの治療完了数および再発評価数

と再発で評価すると、最初の二つの研究と極めて似ていて、治験群（INH および RPT を週 1 回）では 9.2%，対照群（INH および RFP を週 2 回）では 5.6% であった。しかし、南アフリカの研究同様、胸部 XP 上の空洞性病変および 2 カ月目の喀痰培養陽性は再発と有意に相関しており、双方とも RPT 群でより多くみられた。これらの因子を補正すると、2 群の結果の違いは統計的に有意ではなかった。空洞病変がなく、2 カ月目の喀痰培養が陰性化している例

ではどちらの群でも再発は少なかった。しかしながら、空洞性病変および 2 カ月目の喀痰培養陽性の双方を有する患者では RPT 群で 22%，INH および RFP による週 2 回治療群でも 21% であった（表 11）。ここに挙げたすべての研究において、RPT は RFP で起こりうるのと同程度の副作用で使用可能であった。少数の HIV 陽性の患者が CDC の研究に入っているが、この群は RPT 群の再発例で RFP の獲得耐性が出現した時点で治験が中止されている<sup>35)</sup>。

## 文 献

- 1) Mitchison DA. Mechanisms of the action of drugs in short-course chemotherapy. *Bull Int Union Tuberc* 1985;60:36-40.
- 2) David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 1970;20:810-814.
- 3) Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:939-949.
- 4) Chan SL, Yew WW, Ma WK, Girling DJ, Aber VR, Felmingham D, Allen BW, Mitchison DA. The early bactericidal activity of rifabutin measured by sputum viable counts in Hong Kong patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1992;73:33-38.
- 5) Sirgel FA, Botha FJH, Parkin DP, Van de Wal BW, Donald PR, Clark PK, Mitchison DA. The early bactericidal activity of rifabutin in patients with pulmonary tuberculosis measured by sputum viable counts: a new method of drug assessment. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:867-875.
- 6) Botha FJH, Sirgel FA, Parkin DP, Van del Wal BW, Donald PR, Mitchison DA. The early bactericidal activity of ethambutol, pyrazinamide, and the fixed combination of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide (Rifater) in patients with pulmonary tuberculosis. *S Afr Med J* 1996;86:155-158.
- 7) McDermott W, Muschenheim C, Hadley SF, Bunn PA, Gorman RV. Streptomycin in the treatment of tuberculosis in humans. I. Meningitis and generalized hematogenous tuberculosis. *Ann Intern Med* 1947;27:769-822.
- 8) Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid. *BMJ* 1950;2:1073-1085.
- 9) East African/British Medical Research Council Pyrazinamide Investigation. A controlled comparison of four regimens of streptomycin plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1969;50:81-112.
- 10) Matthews JH. Pyrazinamide and isoniazid used in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:348-351.

- 11 )East African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1974;2:1100–1106.
- 12 )Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339–1342.
- 13 )Medical Research Council. Long-term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitations. *Tubercle* 1962;43:201.
- 14 )Bobrowitz ID, Robins DE. Ethambutol–isoniazid versus PAS–isoniazid in original treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1966;96:428–438.
- 15 )East African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1973;1:1331–1339.
- 16 )Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 9-month regimens of daily intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:727–735.
- 17 )British Thoracic and Tuberculosis Association. Short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 1976;2:1102–1104.
- 18 )British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis: second report-results during the 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:460–462.
- 19 )Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339–1342.
- 20 )Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:700–706.
- 21 )Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. Report of final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397–406.
- 22 )Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;112:407–415.
- 23 )East Africa/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of five short-course (4 month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis: second report of the 4th study. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:165–170.
- 24 )Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Long-term follow-up of a clinical trial of 6-month and 4-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:779–783.
- 25 )Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum smear negative pulmonary tuberculosis: results at 5 years. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:871–876.
- 26 )Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear and culture negative pulmonary

- tuberculosis: four-month short course therapy. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:867-870.
- 27 )Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of isoniazid plus PAS with three regimens of isoniazid alone in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis in South India. *Bull World Health Organ* 1960;23:535-585.
  - 28 )Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras. A concurrent comparison of intermittent (twice weekly) isoniazid plus streptomycin and daily isoniazid plus PAS in the domiciliary treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 1964;31:247.
  - 29 )Dickinson JM, Mitchison DA. *In vitro* studies on the choice of drugs for intermittent chemotherapy of tuberculosis. *Tubercle* 1966;47:370-380.
  - 30 )Dickinson JM, Ellard GA, Mitchison DA. Suitability of isoniazid and ethambutol for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. *Tubercle* 1968;49:351-366.
  - 31 )Dickinson JM, Mitchison DA. Suitability of rifampicin for intermittent administration in the treatment of tuberculosis. *Tubercle* 1970;51: 82-94.
  - 32 )Tam CM, Chan SL, Kam KM, Goodall RL, Mitchison DA. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating pulmonary tuberculosis: final report. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:3-10.
  - 33 )Anonymous. Rifapentine (Priftin) data on file [package insert]. Kansas City, MO: Hoechst Marion Roussel; 1998.
  - 34 )Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, Burman W, Catanzaro A, Chaisson R, Gordin F, Horsburgh CR, Horton J, Khan A, Stanton L, Vernon A, Villarino ME, Wang MC, Weiner M, Weis S. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002;360: 528-534.
  - 35 )Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999;353: 1843-1847.

## 5 . 推奨される治療方式

### 5 .1 証拠に基づき治療方式をどう推奨するか

最も信頼できる研究結果に基づく治療方式の選択を支援するために、治療方式の勧告に対して証拠に基づいた格付けを表1（前号46号に記載）に示す。この格付けの仕方は、潜在結核感染の治療勧告に用いるものと同様に、各治療方式に対してローマ字は勧告の強さを示し、数字は勧告を支持する証拠の質を示している<sup>1)</sup>。

よって、臨床医は勧告の内容が、臨床研究の成績、その分野の専門家の意見、または臨床データがない場合には科学的な原理のどれに依拠したもののなかを区別することができる。

### 5 .2 勧告される治療方式

INH, RFP, PZA および EB に感受性または感受性が予測される菌により発症した成人の結核症に対しては、四つの基本的な治療方式がある（表2 前号46号に記載）。後述するが、小児では条件にもよるが、6カ月療法の初期に

EBを用いない点を除けば同様である。各治療方式は、2カ月の初期治療期間と、幾つか選択肢がある4~7カ月間の維持治療期間からなる。表2に、初期治療期間は数字(1, 2, 3, または4)で示し、維持治療期間の選択肢は個々の数字と文字(a, bまたはc)で示した。DOTは全治療方式の初期治療に用いるべきであり、もし実施可能ならばどの時期でも実行すべきである。1週間の服薬頻度が7回未満の者(週に5回, 3または2回)は、DOTを受けるべきである。

#### 5.2.1 6カ月療法

小児および成人の培養陽性結核に対する現在の最短の治療期間は6カ月間(26週間)である。成人の6カ月療法における初期2カ月間の治療は、INH, RFP, PZAとEBの毎日服用(方式1), 毎日服用2週間次いで週2回服用6週間(方式2), または週3回服用(方式3)がある。最小の服薬量は表2に示した。臨床的にはDOTによる週5日服薬は、週7日服薬と同等とみなしうるので、ともに毎日法としてよい。週5日法によるDOTは週7日法に比べて、多くの研究報告があるが、臨床研究において週7日法との比較は行われていないので、格付けはAⅢである。

どの患者でも、治療開始時は4剤を用いるべきと勧告するのは、新患者中のINH耐性菌による発症患者の割合に基づく<sup>2)</sup>。この勧告は、さまざまなBMRCの研究を振り返って分析したところ、INH, RFP, PZAとEBの4剤を含む治療が初期に行われていると、INHの耐性でも治療失敗および再発が少ないという結果による<sup>3)</sup>。しかし、治療開始前に薬剤感受性試験が行われておりINHとRFPに感性ならば、EBは不要である。薬剤感受性試験により一次薬に感性であることが判明したら、ただちにEBは中止できる。多くの場合薬剤感受性試験の結果が利用できるのは、治療開始から6~8

週間後である。

維持期治療は、INHとRFPを用いて最短で4カ月間(18週間)である。患者は規定された薬剤投与回数を完了するまで治療を受けなければならない(表2)。維持期治療は毎日(方式1a), 週2回(方式1bと2a), または週3回法(方式3a)が可能である。維持期治療は治療開始時の胸部X線検査で空洞があり、かつ初期治療終了時(2カ月)に培養陽性の場合には3カ月延長しなければならない。HIV陰性、空洞なし例、初期治療終了時に塗抹陰性例は週1回のINHとRPTによる4カ月療法が可能であろう。臨床からの知見と専門家の意見によれば、もし培養が陽性ならば、週1回のINHとRPTによる治療は7カ月にすべきである<sup>4)</sup>。

#### 5.2.2 9カ月療法

PZAが治療初期に使用できない、またはPZA耐性(*Mycobacterium bovis*と変異株であるBCGを除けばまれである)ならば、INH, RFPとEBからなる処方初期2カ月間行い(方式4), 次いで毎日法か週2回法によりINHとRFPを7カ月間処方する(方式4aと4b)。

#### 5.2.3 標準的な治療ができない場合の治療方式

薬剤への不耐容や薬剤耐性により、上述の治療方式が使用できない場合がある。そのような場合には、代替りの治療方式が必要になる。BMRCが行った臨床研究結果を振り返って分析した結論としては、INH耐性のある場合はRFPとPZAを含む4剤処方を初期に用いて、RFPを含む4カ月の維持期に処方すると、治療失敗はなく再発は7%で全剤感性の患者では再発率は4%だった<sup>3)</sup>。香港におけるBMRCの研究結果では、INH耐性患者ではPZAを全期間用いたほうが良い結果であった<sup>5)</sup>。これらの結果に基づく、INHが使えないまたは耐性

の場合には、RFP、PZA および EB を用いた 6 カ月療法は、INH を含む処方とほぼ同じ効果が得られる（格付け B I<sup>9)</sup>。代わりの方式として、できれば初期 2 カ月間に PZA を含み RFP と EB を用いた 12 カ月療法が使用できる（格付け B II<sup>9)</sup>。もし RFP が不可ならば、PZA を少なくとも最初の 2 カ月間含んで、INH と EB を少なくとも 12~18 カ月間投与すべきである（格付け C I<sup>9)</sup>。

レボフロキサシン、モキシフロキサシンまたはガチフロキサシンは代わりの治療方式には有益と思われるが、フルオロキノロン剤の効果や適当な治療期間については明らかではない<sup>8)</sup>。一次薬の幾つかが不耐容により使用できない場合、多剤耐性結核の治療における原則に基づく治療法を用いるべきである（9.3 次号 48 号に掲載参照）。

### 5.3 治療の開始時の判断

結核の治療開始時の判断は、疫学的状況、患者の臨床症状や XP 所見、診断時の塗抹検査（3 回が望ましい）の結果、および培養検査結果に基づかねばならない。核酸増幅法を用いているならば、より早期に結核の診断ができる。患者が結核を思わせる疾病で重症ならば、4 剤による治療を経験に基づいて行うべきである。塗抹検査が陰性でも結核を疑われ致命的な状態ならば、結核の治療が遅れるべきではない。例えば、粟粒結核はしばしば塗抹検査で陰性である。同様に、結核が疑われかつ感染させる危険性が高いならば、感染の危険を最小限にするために細菌学的検査による確定診断の前に治療を開始すべきである。

1 回でも塗抹陽性の結果は、結核の診断を強く推断させる証拠になる。菌の同定検査や核酸増幅法で結核の確定診断がなされたり、治療により臨床的または画像上改善が認められた場合には、標準治療の終了まで治療を継続すること

ができる（図 1 前号 46 号に掲載）。ツ反応検査は診断時に行ってもよいが、陰性でも結核は否定できない。しかしながら、ツ反応検査陽性の結果は、培養陰性肺結核の診断または不活動性の結核が示す安定した病巣をもつ者の潜在結核感染の診断を支持する情報となる。

もし、培養が陰性でツ反応検査陽性（硬結 5 ミリ以上）で治療に反応しないならば、選択肢は以下のとおりである。1) RFP と PZA が 2 カ月間内服されているならば治療を中止する、2) INH 併用の有無にかかわらず RFP による治療を 4 カ月間行う、3) INH 単剤による治療を 9 カ月間行う<sup>10)</sup>。これら三つの選択肢はいずれも、活動性結核症が除外されたが以前に結核であった者への治療として適当である。

活動性結核の疑いが低い場合には、結核症として多剤併用による治療を開始するか、診断を確定するための新しい情報が得られるまで治療を延期（通常 2 カ月間）することになる（図 2 前号 46 号に掲載）。

活動性結核の疑いが低いとしても結核発病が除外されるまでは、単剤による潜在結核感染としての治療を行うべきではない。

未治療で結核の疑いが低い患者ならば、培養陰性で、ツ反応検査が陽性（硬結 5 ミリ以上）で、2 カ月間治療しても胸部 XP が不変の場合、三つの選択肢がある（図 2<sup>9)</sup>。最も適当な処方、INH 9 カ月間か RFP 4 カ月間（INH は併用してもしなくてもよい）である。RFP と PZA の併用による 2 カ月間の治療は、長期の処方が完了できそうにない患者で服薬を確認できる者が対象となる。しかし、最後の処方は肝障害の頻度と関連があるので、限られた条件下で用いるべきである<sup>11)12)</sup>。多剤併用療法を早めに用いる利点は、培養陰性で画像上の改善がみられず活動性が否定されたときには、患者は併用療法を 2 カ月間終えており、潜在結核感染の治療期間に含めることができることである（図 2）。



#### 5.4 治療開始時と治療中の評価

結核症を疑われた患者からは、塗抹検査と培養検査のために適切な検体を採取しなければならない。肺に病巣がある場合、喀痰を8~24時間間隔で3回採取すべきである。自発痰が出せない患者の場合には、高張食塩水のネブライザーを用いた誘発痰か気管支鏡検査（十分な院内感染対策の下で）により痰を採取すべきである。採取検体の種類によらず、最初に培養で得られた菌についてINH、RFPおよびEBについて薬剤感受性試験を行うべきである。二次結核薬に関する薬剤感受性試験はリファレンスラボで行うべきであり、対象は治療歴のある者、薬剤耐性のある者の接触者、RFPまたは他の2剤に耐性を示した者、または3カ月以上治療しても培養陽性の者である。

治療開始時には細菌学的検索に加えて、すべての結核患者にHIV感染に関するカウンセリングと抗体検査を勧告する<sup>13)</sup>。B型やC型肝炎の感染の可能性をもつ患者、例えば、静注麻薬使用者、アジアやアフリカ出身者、HIV感染者は、これらのウイルスに関する血清学的検査を受けるべきである<sup>14)15)</sup>。HIV感染者は、CD4<sup>+</sup>リンパ球を測定すべきである。AST、ビリルビン、ALP、血清クレアチニンおよび血小板数も成人患者については測定すべきである。EBを用いるならば、視力検査（Snellen表）や色覚検査（石原表）をすべきである。

肺結核の治療中は、少なくとも2回連続で培養陰性となるまでは、毎月喀痰の塗抹および培養検査を行うべきである。後述するが、維持期治療の重要な判断は、初期治療終了時の細菌学的評価による。よって、菌陰性化がまだ確認されていないならば、この時期の喀痰採取は必須である。診断時に塗抹検査で陽性の患者（特に周囲への感染の危険性が高い場合）では、早めに治療効果の評価を得るために、治療中の菌検査はより頻繁に行ってもよい（例：2回連続で

陰性になるまで2週間に1回）。塗抹陽性でも培養陰性のこともある。これは進行した有空洞患者で、治療開始1カ月以降に最もよく起こる。これは死菌によるものであり、治療後半であっても治療失敗の徴候ではないと考えられている。しかし、培養検査は繰り返し行い、初期の培養検査は正しくて偽陰性ではないことを確認すべきである。

薬剤感受性試験は、治療3カ月以降に培養陽性であった患者の検体について再検すべきである。次号48号に掲載の92に後述するように、4カ月間治療した後に培養陽性の患者は治療失敗とみなし、しかるべき対応をしなければならない。

肺外結核患者の場合は、検査の頻度は病巣と検体の得られやすさによる。

細菌学的検査に加えて、少なくとも毎月抗結核薬の副作用と治療の遵守について評価するのが基本である。

診断時に培養陽性であった患者については、治療2カ月終了時に胸部XPを再撮影することは有用なことがあるが必須ではない。治療終了時の胸部XPは、その後の検査との比較のための基礎資料となる。最初の喀痰培養検査が陰性の場合には、もしXP上の改善が治療2カ月以内にみられれば、結核の診断が推定できる。よって、最初に培養陰性の患者では、治療2カ月時の胸部XPは必要であり、治療終了時にも撮れば理想的である。通常、治療終了後の経過観察は不要である。

一次薬による治療中の患者で治療開始時の検査で異常がなく臨床的にも理由がない場合には、定期検査として肝腎機能や血小板数の経過をみる必要はない。治療開始時に肝腎機能に異常を示す患者については、治療開始当初より検査を繰り返すべきであり、悪化傾向がなければ間隔を空けるべきである。EB服用中の患者では、視力について毎月尋ねるべきであり、EBを15~20 mg/kg（推奨量）を超えて服用する

者や2カ月以上服用している者には、毎月視力検査と色覚検査を行うべきである。二次薬それぞれの経過観察の方法は、3章に示した。

## 5.5 再発の危険性の高い患者の発見と対応

### 再発の危険性の高い患者

治療開始時の胸部XPで空洞を有し、治療2カ月時に培養陽性の患者は再発の危険性が高い。これらの患者には維持治療期間を7カ月間とし、計9カ月間治療すべきである。

初期治療終了時(2カ月)の喀痰培養検査結果は、肺結核の治療終了後の再発のしやすさと相関する。BMRCの七つの臨床研究では、治療開始2カ月後の喀痰培養が陽性の者が最も多い治療方式では、治療終了後2年間における再発率は高い傾向があった<sup>16)</sup>。現行の勧告により影響したのは、USPHS治験22の結果で、RPTとINHの週1回療法とRFPとINHの週2回療法を比較した研究だが、どちらも治療2カ月後の培養陽性患者は再発しやすかった<sup>17)</sup>。治療開始時の胸部X線検査における空洞も、再発の独立した危険因子である。対照群(INHとRFP週2回療法群)では、空洞がありかつ治療2カ月終了時の培養陽性の者は再発率21%に対して、両因子ともない群では再発率は2%であった(表11)。同様の結果は、BMRCの研究やUSPHSのポーランドにおける研究でも示されている<sup>18)</sup>。

再発の危険性が高い患者について再発の危険性を低下させる最も効果的な方法は、臨床研究における結論はない。しかし、香港のけい肺患者における症例対照研究では、維持治療期間を4カ月から6カ月に延長することにより再発率は22%から7%に低下した( $p < 0.025$ )<sup>9)</sup>。ま

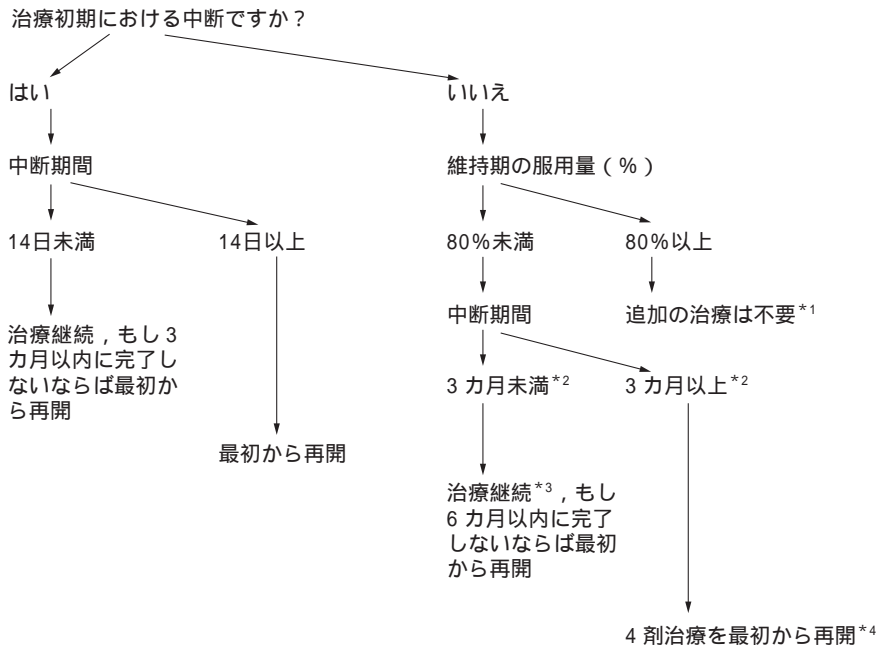
た、香港における研究から、PZAの服用期間を初期2カ月間以上に延ばしても、RFPを含む治療の効果に差はなかった<sup>20)</sup>。再発の危険性の高い患者に対して、INHとRPTによる週1回療法を4カ月から7カ月にすることにより、以前の研究より良い治療結果が得られたと報告されている<sup>4)</sup>。この報告と専門家の意見を基に、治療開始時の胸部XPで空洞を有する例で治療2カ月時に培養陽性の患者は、維持治療期間を3カ月間延長し計9カ月間治療とすべきである(格付けAⅢ)。USPHS治験22によると、INHとRFPの週2回療法を維持治療期間に受けており、治療開始時の胸部XPで空洞を有するかまたは治療2カ月時に培養陽性の患者は、およそ5~6%の再発を示した<sup>17)</sup>(表11)。この不利な結果は、維持治療期間の延長を勧告するには十分とは考えられない。しかし、どちらか一つの危険因子をもつ患者については治療経過に注意し、もし治療効果が不十分ならば治療期間の延長を考慮すべきである。治療開始時の胸部XPで有空洞かまたは治療2カ月時に培養陽性の患者(両方ではない)は、他の危険因子(例えば、10%以上の体重減少、HIV感染、胸部XPの広範な陰影)があれば、治療期間延長を考慮する。

空洞がなく治療2カ月の塗抹が陰性の患者で、RPTとINHによる週1回療法による維持治療を開始した者が、治療2カ月時に培養陽性と判明した場合には、3カ月延長して計9カ月間とすべきである。

## 5.6 治療終了の定義

治療内容を治療期間で判断しても服用した薬剤量を数えないと、不十分な治療になりうる。よって、治療完了の有無は、治療期間ではなくて服用した薬剤の総量に基づくべきである(表2)。例えば、6カ月の毎日療法(週7日服用)では、INHとRFPが182回投与、PZAが56

図5 治療中断例への対応



- \*1 治療開始時に塗抹陽性の患者は、追加された治療を受ける
- \*2 塗抹と培養を再検査する（陽性なら薬剤感受性試験を行う）。もし行っていないならば、DOTを開始する
- \*3 培養陽性ならば、薬剤感受性試験結果が出るまでは4剤治療を再開する。培養陰性ならば治療を再開し、治療開始から9カ月以内に治療完了とする
- \*4 培養陽性ならば、薬剤感受性試験結果が出るまでは4剤治療を再開する。培養陰性ならば、計9カ月の治療を受けていたら治療完了とする

回投与からなる。週5回投与によるDOTならば、少なくとも130回投与である。同様に、その他の間欠治療を含めた治療方法において、それに応じた投与回数が必要である。

時に、副作用や患者が薬をきちんと内服しないため、目標とする治療期間に必要な投与回数が達成できない場合がある。このような場合には、初期治療期間の投与回数は3カ月間以内、4カ月の維持治療期間の投与回数は6カ月以内に終了し、結果として6カ月療法を9カ月以内に終了することが勧告されている。もし、これらの目標が達成できない場合には、治療が中断されたとして次のように対応すべきである。

## 5.7 治療中断

治療の中断は、結核治療ではありがちである。治療中断が起きた場合、治療監督責任者は全コースを再び開始するか、残りの治療期間を継続するかを決定しなければいけない。この決定には、中断が初期に起きたか維持期に起きたかによっても影響する。一般的には中断が早期に生じてより中断期間が長いと、影響がより大きくなり治療を最初から始める必要性が高くなる。治療初期は菌数が最も多く薬剤耐性獲得の危険性も高いので、治療の継続はより重要である。維持期は菌数ははるかに少なく、治療の目的は半休止の菌の殺菌である。中断の期間と中断前後の菌検査結果も重要な検討事項である。

治療中断への対処については詳細な勧告を出す根拠となる情報はなく、また起こりうるすべての状況に対応する勧告もない。以下の方法（図5に要約）は、ニューヨーク市当局の結核対策<sup>21)</sup>を変更したものであり、1例として示す。治療初期に14日以上の中断が生じた場合には、治療を最初から再開すべきである。しかし、14日以内ならば治療を継続すべきである。どちらにしても、初期治療の当初の目標としていた投与回数は、服用すべきである。DOT下で維持期治療の80%以上を服用したところで中断した場合、患者が治療開始時に塗抹陰性ならばそれ以上の治療は不要である。しかし、塗抹陽性患者ならば、当初の投与回数までの服薬を続けるべきである。投与回数が80%未満で

中断が3カ月以上ならば、治療を再び第1日目から開始すべきである。しかし、3カ月未満ならば残りの投与を続けて治療完了とすべきである。

患者が治療再開するときは、喀痰培養を行い薬剤感受性試験を行うべきである。培養陽性ならば、治療は再び第1日目から開始すべきである。培養陰性ならば、培養陰性患者として扱い、多剤併用療法の4カ月間追加で治療できる。中断の時期や期間にかかわらず、DOTを行うべきである。すでに患者がDOT下ならば、治療完了のために追加策が必要である。

治療中断例への対応については、専門家に相談することを勧告する。

#### 文 献

- 1) Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, Sweet RL, Wenzel RP. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:421.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2001. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2002. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 3) Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-430.
- 4) Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, Pachucki C, Wang YC, Conwell DS, Mosher A, Samuels M, Vernon A; The Tuberculosis Trials Consortium, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1526-1530.
- 5) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-1342.
- 6) Zierski M. Prospects of retreatment of chronic resistant pulmonary tuberculosis: a critical review. *Lung* 1977;154:91.
- 7) Bobrowitz ID. Ethambutol-isoniazid vs streptomycin-ethambutol-isoniazid in original treatment of cavitary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:548-553.
- 8) Gillespie SH, Kennedy N. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:265-271.
- 9) Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 1997;1:89.

- 10 )Centers for Disease Control and Prevention. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know, 4th edition. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2000. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 11 )Centers for Disease Control and Prevention. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/ CDC recommendations—United States, 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:733–735. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 12 )Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittin-ghoff E, King MD, Kawamura LM, Hopewell PC. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. Short-Course Rifampin and Pyrazinamide for Tuberculosis Infection (SCRIPT) Study Investigators. *Ann Intern Med* 2002;137:640–647.
- 13 )American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221–S247. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 14 )Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV chronic disease. *MMWR* 1998;47(RR-19):1–39. [www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4719.pdf](http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4719.pdf)
- 15 )Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;11:84–92.
- 16 )Mitchison DA. Assessment of new sterilizing drugs for treating pulmonary tuberculosis by culture at 2 months. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1062–1063.
- 17 )Tuberculosis Trials Consortium. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a randomized clinical trial. *Lancet* 360:528–534.
- 18 )Zierski M, Bek E, Long MW, Snider DE Jr. Short-course (6-month) cooperative tuberculosis study in Poland: results 30 months after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:249–251.
- 19 )Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A controlled clinical comparison of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:262–267.
- 20 )Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:700–706.
- 21 )Bureau of Tuberculosis Control. Clinical policies and protocols, 3rd edition. New York: Bureau of Tuberculosis Control, New York City Department of Health; 1999. p. 55–57.

## 6 . 結核治療の実際

### 6.1 薬の内服

一次薬は、1日1度に内服すべきである。1回で内服することにより、血中最高濃度は高くなりDOTは容易となる。食事とともに内服すると吸収は遅くなりある程度吸収量は減少する<sup>1)</sup>が、臨床的な違いはほとんどない。そのため、患者が一次薬で心窩部不快感や嘔気を訴えた場合、食事とともに内服するほうが内服を1日2~3回に分割したり、二次薬を使うよりもよい。INHを蔗糖や乳糖とともに内服すると、INHの吸収は有意に低下する。

制酸剤は一次薬の吸収にはほとんど影響を及ぼさない。二次薬への食事の効果についての情報はほとんどないので、可能ならば空腹時に薬を摂ることが望ましい。

非経口的な投与は、経口的に抗結核薬を内服できない重症患者の場合で行われ、また、抗結核薬の吸収障害が分かっている患者の場合も有用であろう（訳者注：日本では、INH、アミノグリコシド、CPM、シプロフロキサシンで経静脈的な投与が可能である。ニューキノロン剤と相互作用を有する薬剤については文献<sup>2,3)</sup>を参照）。

### 6.2 合剤

訳者注：日本では用いられないので省略する。

### 6.3 よくみられる副作用の管理

すべての薬の使用と同じく抗結核薬でも、一定割合で副作用が起こることが予測される。軽微な副作用は対症療法で管理するが、重篤な副作用では原因薬剤を中止しなければならないと同時に、一次薬は適切な根拠がなければできない限り中止すべきではない。より重篤な副作用を

適切に管理するためには、しばしば専門家へのコンサルテーションを必要とする。

#### 6.3.1 胃腸障害、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛

胃腸障害はよくみられ、特に初期数週間に多い。胃腸障害を起こす抗結核薬は多い<sup>4)</sup>。胃腸障害を起こした場合、血清ASTとビリルビンを測定し、もし血清ASTレベルが正常値の3倍以上でなかったら胃腸障害によるものと判断するが、3倍以上であったら症状は肝障害によるものとする。患者がDOTを受けている場合、薬の投与時刻を変更し、食事の時刻に近づけるかDOTのときに食事とする。DOTではない場合、内服は就寝時でもよい。

#### 6.3.2 発疹

発疹の範囲が限定されまたはかゆみのみのような軽症の場合は、抗ヒスタミン剤を症状緩和のために用い抗結核薬は継続する。点状出血<sup>5)</sup>では血小板数のチェックを行い、減少していたらRFPを中止し血小板数が元に戻るまで確認する。RFPの再投与は行ってはならない。全身の紅斑を伴う発疹の場合、特に発熱を伴っていたり粘膜の病変を伴っていたら、すべての薬を直ちに中止し新たな薬を3種類（アミノグリコシドと2種類の内服薬）を開始する。発疹が実質的に落ち着いたら、薬を1剤ずつ2~3日の間隔を置いて再開する。RFP次いでINH、さらにEBまたはPZAを再開する。もし発疹が再発したら、最後に投与した薬を中止する。3種類の薬を開始しても発疹が起らなかったら、発疹が軽微で4剤目の薬が治療に必須であると考えられる場合を除いて、4剤目の薬は再開しない。

#### 6.3.3 薬剤による発熱

治療を数週間受けてから出現した発熱の場合、菌検査結果および画像所見が改善している

場合には、薬剤による発熱を疑う。結核による発熱も治療開始後2カ月ほどは継続することもある<sup>6)</sup>。発熱が初期悪化の症状であることもあり、HIV陽性者ではよくみられる(8.1次号48号に掲載参照)。薬剤による発熱の場合、臨床的な特徴は高熱(しばしば39℃を超える)にもかかわらず、元気そうにみえ患者もそれほど苦痛を感じていないことである。発熱のパターンに特徴はなく、好酸球数は必ずしも増加しない。

薬剤による発熱と思われた場合、結核以外の感染および結核の悪化を除外してから、抗結核薬をすべて中止する。薬剤による発熱は通常24時間以内に解熱する。重篤な結核の場合は、少なくとも新たな薬を3剤投与する。解熱したら前述(6.3.2参照)のとおり、1剤ずつ再開する。

#### 6.3.4 肝炎(もともと肝障害のある患者の管理については8.8参照)

一次薬のうち、INH、RFP、PZAの3種類の薬は肝障害(血清ASTが正常値の3倍以上で症状がある場合、および症状がなくとも血清ASTが正常の5倍以上の場合<sup>9)</sup>の原因となりうる。血清ASTが正常の5倍以下の場合、肝障害は軽症、血清ASTが正常の5~10倍の場合中等症、血清ASTが正常の10倍以上または500IU以上の場合重症<sup>9)</sup>としている。血清ASTの上昇に加えて、しばしばビリルビンやアルカリフォスファターゼが、ほかの検査値と不釣合いに上昇する場合はRFPによる肝障害でしばしばみられる。

症状を伴わないASTの上昇は通常の4剤治療では20%ほどにみられる<sup>10)</sup>。症状がなく、ASTの増加が軽微にとどまっている場合、薬の変更は必要ないが臨床的検討および検査の頻度は増やす。前述の肝障害に該当する場合、肝障害を起こす薬は中止し患者の評価を行う。また、血清AST上昇以外でもビリルビンの増加

とアルカリフォスファターゼの増加の片方または両方の場合も評価が必要で、A、B、C型肝炎の血清学的検査、胆道疾患を思わせる所見がないかどうかの確認、ほかの肝障害を起こす物質、特にアルコールと薬剤摂取を問診する。

抗結核薬を再開するまでの期間は、肝障害を起こさない薬剤を少なくとも3種類投与しておくことが賢明である。血清ASTが正常値の2倍以下に戻ってから、疑わしい抗結核薬は一つずつ再開する。もともと肝疾患がある患者では、治療前の値に近いところまで戻ったら再開する(表10)<sup>10)</sup>。RFPから再開して血清ASTが1週間たって上昇しなければ、INHを再開し、同様に1週間でPZAを再開する。症状が悪化したり血清ASTが上昇したら、最後に追加した薬を中止する。INHとRFPを使用して肝障害が重篤であったならば、PZAは再開しない。その場合、既に投与したPZAの量、結核の重症度および細菌学的な状況を勘案し、治療を9カ月まで延長する必要があることもある。

#### 6.4 血中濃度の測定

一次薬の薬物動態は比較的予測しやすく<sup>11)12)</sup>、DOTで標準量投与した場合効果は高い<sup>13)14)</sup>。まれに、一次薬の吸収の悪い患者や代謝が通常ではない患者では、治療失敗となることもある<sup>15)16)</sup>。二次薬の治療域(結核菌に対する効果はあるが、毒性はまれにしか発生しない血中濃度)は一次薬よりもはるかに狭く、耐性結核の治療失敗の後の管理は難しい。よって、次のような状態では治療のための薬剤血中濃度測定は有用であろうと考えられる。1)規則的に内服しており薬剤耐性もないにもかかわらず治療失敗したもの、2)一次薬に対して異常な薬物動態が起こるかもしれないと思われる医学的な状態、3)多剤耐性結核の管理における二次薬の血中濃度。しかしながら、結核治療における薬

剤血中濃度測定の有用性については不確定で分かっていないことが多い。HIV陽性者については、血中濃度は低い<sup>17)18)</sup>が効果は同じ<sup>19)20)</sup>である。

上述の一次薬に対して異常な薬物動態が起こるかもしれないと思われる医学的な状態として、重篤な胃腸障害あるいは代謝障害がある場

合(胃の麻痺、短腸症候群、吸収不良を伴う慢性下痢症、腎障害)が挙げられる。HIV陽性結核症では抗結核薬への吸収不良の頻度が増加するが<sup>21)22)</sup>(ただし反対の結果を出した研究もある)、すべてのHIV陽性者に対して、治療のための薬剤血中濃度測定を行うための十分な論拠とならない。

## 文 献

- 1)Burman W, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:419-430.
- 2)Sahai J, Gallicano K, Oliveras L, Khaliq S, Hawley-Foss N, Garber G. Cations in didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:292-297.
- 3)Lomaestro BM, Bailie GR. Effect of multiple staggered doses of calcium on the bioavailability of ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 1993;27:1325-1328.
- 4)Centers for Disease Control and Prevention. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know, 4th edition. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2000. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 5)Mehta YS, Jijina FF, Badakere SS, Pathare AV, Mohanty D. Rifampin-induced immune thrombocytopenia. *Tuberc Lung Dis* 1996;77:558-562.
- 6)Kiblawi SS, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:20-24.
- 7)Chien JW, Johnson JL. Paradoxical reactions in HIV and pulmonary TB. *Chest* 1998;114:933-936.
- 8)Ormerod LP. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996;51:111-113.
- 9)World Health Organization Collaborating Center for International Drug Monitoring. Adverse drug reaction terminology (ART), 1979. <http://www.WHO-UMC.org> (or e-mail: [info@WHO-UMC.org](mailto:info@WHO-UMC.org))
- 10)Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991;99:465-471.
- 11)Acocella G, Nonis A, Perna G, Patane E, Gialdroni-Grassi G, Grassi C. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:886-890.
- 12)Peloquin CA, Vernon A, Burman W, Benator D. Pharmacokinetics of rifapentine, rifampin, and isoniazid in TB patients [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A16.
- 13)Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;112:407-415.



- 14 )Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report. The results up to 24 months. *Tubercle* 1982;63:89-98.
- 15 )Kimerling ME, Phillips P, Patterson P, Hall M, Robinson CA, Dunlap NE. Low serum antimycobacterial drug levels in non-HIV-infected tuberculosis patients. *Chest* 1998;113:1178-1183.
- 16 )Berning SE, Huitt GA, Iseman MD, Peloquin CA. Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS [letter]. *N Engl J Med* 1992;327:1817-1818.
- 17 )Sahai J, Gallicano K, Swick L, Tailor S, Garber G, Seguin I, Oliveras L, Walker S, Rachlis A, Cameron DW. Reduced plasma concentrations of antituberculous drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997;127:289-293.
- 18 )Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, Brudney KF, Miranda-Massari JR, McGuinness ME, Berning SE, Gerena GT. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1996;30:919-925.
- 19 )Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, Cantave M, Johnson MP, Atkinson J, Davis H, Boulos R, Quinn TC, Halsey NA. Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1034-1038.
- 20 )El-Sadr W, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, Olibrice M, Medard F, Chirgwin KD, Mildvan D, *et al.* Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and short course duration of treatment for HIV-related pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1148-1158.
- 21 )Choudri SH, Hawken M, Gathau S, Minyiri GO, Watkins W, Sahai J, Sitar DS, Aoki FY, Long R. Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea. *Clin Infect Dis* 1997;25:104-111.
- 22 )Taylor J, Smith PJ. Does AIDS impair the absorption of antituberculosis agents? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:670-675.

## 7 . 薬剤の相互作用

### 7.1 抗結核薬に影響を与える相互作用

他の薬により抗結核薬の血中濃度が変化することは、RBT とフルオロキノロンのみでみられる。

RBT はチトクローム P 450(CYP) 3A によって部分的に代謝される。CYP 3A の阻害剤は RBT およびその代謝物の一つである 25 O desacetyl rifabutin の濃度を時に中毒域にまで上昇させる。CYP 3A の阻害剤となりうる Rito-

navir を投与すると、標準的な RBT の投与量である 300 mg 毎日の投与で血清中薬剤濃度は 4 倍に上昇し、25 O desacetyl rifabutin の濃度は 35 倍になり<sup>1)</sup>、白血球減少、関節症、皮膚の褪色、ブドウ膜炎等<sup>2)</sup>すべての RBT およびその代謝物の中毒作用が増加する<sup>3)</sup>。反対に Efavirenz は RBT の血中濃度をおよそ 1/3 にまで減少させる<sup>5)</sup>ので、RBT の容量調整に関して勧告がある<sup>6)</sup>が、相互作用の複雑さと抗レトロウイルス治療の急速な変遷から考えると、HIV 関連の結核の管理においてはこの領域に経験のある内科医の関与が強く勧められる。

制酸剤<sup>8,9)</sup>など二価の陽イオン（カルシウム，鉄，亜鉛）を含む薬剤，すなわちカルシウム，鉄，亜鉛<sup>10)</sup>を含むサプリメントやビタミン剤，スクラルファート<sup>11)</sup>，Didanosine<sup>12)</sup>等と一緒にフルオロキノロンを摂取すると，その吸収が著しく阻害される。これらの薬剤相互作用は，二価の陽イオンを含む薬剤の内服をフルオロキノロンの内服から少なくとも2時間ずらすことにより回避しうる<sup>13)</sup>。

## 7.2 抗結核薬が他の薬剤に与える影響

### 7.2.1 リファマイシン誘導体による薬剤相互作用

通常，結核の治療によく用いられる薬剤は他の多くの薬剤の代謝に影響を与え，時に効果を失わせたり（リファマイシン誘導体との相互作用），中毒を起こさせたりする（INHおよびフルオロキノロンとの相互作用）。すべてのリファマイシン誘導体はさまざまな代謝系を活性化し，特にチトクロームP 450系の酵素を含む経路を誘導する<sup>14)~18)</sup>ため，多くの薬剤の血中濃度の低下を引き起こし，時に治療域以下にしてしまう。酵素誘導物質としての活性は，RFPが最も強く，RPTが中等度，RBTが最も弱い<sup>19)</sup>。

リファマイシン誘導体による薬剤相互作用は表12に示す<sup>15)15)20)~88)</sup>。しかし，いまだ未知であるが臨床的に重要な相互作用は，さらに追加されるであろう。

これらの薬剤相互作用の幾つかは注意深い臨床的あるいは検査上のモニタリングにより管理可能であり，リファマイシン誘導体によって影響を受けている薬剤の投与量を増加させることで対処しうるが（表12），その場合，リファマイシン誘導体を中止した後，酵素の誘導効果が

消失する2週間以内に，薬剤の投与量を減じる必要がある。

RFPと他の薬剤，例えばCS<sup>51)</sup>やほとんどのHIV 1プロテアーゼ阻害剤<sup>89)</sup>との間の相互作用が受容できない場合などで，RBTをRFPに代えて使用することがある。

### 7.2.2 INHによる薬剤相互作用

INHは幾つかのチトクロームP 450アイソザイム（CYP 2C9，CYP 2C19およびCYP 2E1）<sup>92)</sup>の比較的強い阻害剤であるが，CYP 3Aにはわずかな影響しかもたない。INHの阻害作用による薬剤の中毒の例としては，抗痙攣薬のPhenytoin<sup>93)94)</sup>とCarbamazepine<sup>95)96)</sup>がある。INHはBenzodiazepineの酸化誘導体であるDiazepam<sup>85)</sup>やTriazolam<sup>97)</sup>の濃度を上昇させるが，結合誘導体であるOxazepam<sup>97)</sup>等の濃度は上昇させない。RFPはこれらの薬剤の多くに対して反対的作用がある。RFPの誘導効果はINHの阻害効果よりも強く，結果的にRFPとINHの併用ではPhenytoin<sup>99)</sup>やDiazepam<sup>85)</sup>の濃度を低下させることになる。

INHは他の薬剤（Acetaminophen<sup>98)</sup>，Valproate<sup>99)</sup>，Serotonergic antidepressants<sup>100)</sup>，Disulfiram<sup>101)</sup>，Warfarin<sup>102)</sup>およびTheophylline<sup>103)</sup>）の中毒作用を増強しうるが，これらの潜在的相互作用は十分には研究されていない。

### 7.2.3 フルオロキノロンによる相互作用

シプロフロキサシン<sup>104)</sup>はTheophyllineの代謝を抑制し，臨床的にTheophylline中毒<sup>105)</sup>を起こしうる。しかしながら，レボフロキサシン<sup>106)</sup>，ガチフロキサシン<sup>107)</sup>およびモキシフロキサシン<sup>108)</sup>はTheophylline代謝に影響を与えない。

表 12 リファマイシン誘導体\*に関する臨床的に有意な薬剤相互作用

薬剤分類	リファマイシン誘導体により 血中濃度が減少する薬剤（参考文献）	コメ ン ト
感染症薬	HIV 1 プロテアーゼ阻害剤 (Saquinavir, Indinavir, nelfinavir, Amprenavir, Lopinavir/Ritonavir) <sup>30)-25)</sup>	RBT との併用可。Ritonavir は 400 ~ 600 mg/日であれば RFP と併用可。Saquinavir と Ritonavir も RFP との併用可
	非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 Delavirdine <sup>26, 27, 30)</sup> Nevirapine <sup>28)</sup> Efavirenz <sup>29)</sup>	Delavirdine はあらゆるリファマイシン誘導体と併用不可。Nevirapine と Efavirenz は RFP と併用の場合増量の必要があるが、RBT との併用であれば増量不要
	Macrolide 系抗生物質( Clarithromycin, Erythromycin) <sup>30)-32)</sup>	Azithromycin はリファマイシン誘導体と有意な相互作用をもたない
	Doxycycline <sup>33)</sup>	Doxycycline 以外の薬剤の使用を勧める
	Azole系抗真菌薬( Ketoconazole, Itraconazole, Voriconazole) <sup>31)</sup>	Ketoconazole, Itraconazole, Voriconazole の濃度はリファマイシン誘導体との併用で治療域以下まで血中濃度が低下する。Fluconazole は利用可能だが増量の必要がある
	Atovaquone <sup>39)</sup>	<i>P. carinii</i> の治療あるいは予防については別の方法を考慮する
	Chloramphenicol <sup>40)</sup>	他の抗生物質を考慮
	Mefloquine <sup>41)</sup>	マラリア予防には他の方法を考慮
ホルモン療法	Ethinylestradiol, Norethindrone <sup>42)-44)</sup>	妊娠可能な女性で経口避妊薬を利用している場合は、リファマイシン内服中は別の物理的方法を考慮する
	Tamoxifen <sup>45)</sup>	他の治療法あるいはリファマイシン誘導体を含まない治療法を考慮する
	レボフロキサシン <sup>46, 47)</sup>	血中 TSH レベルの測定を勧める。レボフロキサシンの増量が必要と思われる
睡眠薬	Methadone <sup>48, 49)</sup>	RFP と RPT では Methadone の増量が必要となる。RBT はまれに Methadone の中止を必要とする
抗凝固薬	Warfarin <sup>50)</sup>	プロトロンビン時間のモニターを必要とし、2 ~ 3 倍の増量を必要とする。
免疫抑制薬	Cyclosporine, Tacrolimus <sup>51)-53)</sup>	RBT であれば Cyclosporine との併用可能であるが、Cyclosporine の血清中濃度の測定が有用である
	Corticosteroid <sup>54)-57)</sup>	臨床的に観察する。2 ~ 3 倍の増量を必要とする
抗痙攣薬	Phenytoin <sup>59)</sup> , Lamotrigine <sup>60)</sup>	治療的薬剤濃度測定が勧められる。抗痙攣薬の増量が必要と思われる

心臓血管系薬	Verapamil <sup>61)</sup> , Nifedipine <sup>62,63)</sup> , Diltiazem (同様の相互作用が Felodipine と Nisoldipine でもいわれている)	臨床的な観察が勧められる。他の心臓血管系薬への変更も考慮する
	Propranolol <sup>64)</sup> , Metoprolol <sup>65)</sup>	臨床的な観察が勧められる。増量あるいは他の心臓血管系薬への変更も考慮する
	Enalapril <sup>66)</sup> , Losartan <sup>67)</sup>	臨床的に観察する。増量あるいは他の心臓血管系薬への変更も考慮する
	Digoxin (腎不全患者) <sup>68)</sup> , Digitoxin <sup>69)</sup>	治療的薬剤濃度測定が勧められる。Digoxin あるいは Digitoxin の増量が必要と思われる
	Quinidine <sup>70,71)</sup>	治療的薬剤濃度測定が勧められる。Quinidine の増量が必要と思われる
	Mexilitine <sup>72)</sup> , Tocainide <sup>73)</sup> , Propafenone <sup>15)</sup>	臨床的な観察が勧められる。他の心臓血管系薬への変更も考慮する
気管支拡張薬	Theophylline <sup>74)</sup>	治療的薬剤濃度測定が勧められる。Theophylline の増量が必要と思われる
スルフォニル尿素系血糖降下薬	Tolbutamide, Chlorpropamide, Glyburide, Glimepiride, Repaglinide <sup>75)-79)</sup>	血糖値を測定する。血糖降下薬の増量あるいは他の薬剤への変更が必要と思われる
高脂血症薬	Simvastatin <sup>80)</sup> , Fluvastatin <sup>81)</sup>	高脂血症に対する効果を検証する。他の高脂血症薬への変更を考慮する
向精神薬	Nortriptyline <sup>82)</sup>	治療的薬剤濃度測定が勧められる。向精神薬の増量あるいは他の薬剤への変更が必要と思われる
	Haloperidol <sup>83)</sup> , Quetiapine <sup>84)</sup>	臨床的に観察する。向精神薬の増量あるいは他の薬剤への変更が必要と思われる
	Benzodiazepine 誘導体 (Diazepam <sup>85)</sup> , Triazolam <sup>86)</sup> 等), Zolpidem <sup>87)</sup> , Buspirone <sup>88)</sup>	臨床的に観察する。向精神薬の増量あるいは他の薬剤への変更が必要と思われる

\* 引用文献については72を参照

## 文 献

- 1) Cato A, Cavanaugh J, Shi H, Hsu A, Leonard J, Granneman GR. The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:414-421.
- 2) Sun E, Heath-Chiozzi M, Cameron DW, Hsu A, Granneman RG, Maurath CJ, Leonard JM. Concurrent ritonavir and rifabutin increases risk of rifabutin-associated adverse events [abstract Mo.B.171]. In: XIth International Conference on AIDS, Vancouver, Canada, July 7-12, 1996. *Int Conf AIDS* 1996;11:18.
- 3) Torseth J, Bhatia G, Harkonen S, Child C, Skinner M, Robinson WS, Blaschke TF, Merigan TC. Evaluation of the antiviral effect of rifabutin in AIDS-related complex. *J Infect Dis* 1989;159:1115-1118.
- 4) Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* lung disease. *Clin Infect Dis* 1995;21:594-598.
- 5) Benedeck IH, Fiske WD, White SJ, Stevenson D, Joseph JL, Kornhauser

- DM. Pharmacokinetic interaction between multiple doses of efavirenz and rifabutin in healthy volunteers. In: 36th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Denver, CO: Infectious Diseases Society of America; 1998.
- 6) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998;47(RR-20):1-58. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
  - 7) Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000;49:185-189. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
  - 8) Nix DE, Watson WA, Lener ME, Frost RW, Krol G, Goldstein H, Lettieri J, Schentag JJ. Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:700-705.
  - 9) Frost RW, Lasseter KC, Noe AJ, Shamblen EC, Lettieri JT. Effects of aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids on the bioavailability of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:830-832.
  - 10) Polk RE, Healy DP, Sahai J, Drwal L, Racht E. Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1841-1844.
  - 11) Lehto P, Kivisto KT. Effect of sucralate on absorption of norfloxacin and ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:248-251.
  - 12) Sahai J, Gallicano K, Oliveras L, Khaliq S, Hawley-Foss N, Garber G. Cations in didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:292-297.
  - 13) Lomaestro BM, Bailie GR. Effect of multiple staggered doses of calcium on the bioavailability of ciprofloxacin. *Ann Pharmacother* 1993;27:1325-1328.
  - 14) Gharaibeh MN, Gillen LP, Osborne B, Schwartz JI, Waldman SA. Effect of multiple doses of rifampin on the [<sup>14</sup>C N-methyl] erythromycin breath test in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998;38:492-495.
  - 15) Dilger K, Greiner B, Fromm MF, Hofmann U, Kroemer HK, Eichelbaum M. Consequences of rifampicin treatment on propafenone disposition in extensive and poor metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenetics* 1999;9:551-559.
  - 16) Bachmann KA, Jauregui L. Use of single sample clearance estimates of cytochrome P450 substrates to characterize human hepatic CYP status *in vivo*. *Xenobiotica* 1993;23:307-315.
  - 17) Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Pharmacogenetic determination of codeine induction by rifampin: the impact on codeine's respiratory, psychomotor and meiotic effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;281:330-336.
  - 18) Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, Kroemer HK. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999;104:147-153.
  - 19) Li AP, Reith MK, Rasmussen A, Gorski JC, Hall SD, Xu L, Kaminski DL, Cheng LK. Primary human hepatocytes as a tool for the evaluation of structure-activity relationship in cytochrome P450 induction potential of xenobiotics: evaluation of rifampin, rifapentine, and rifabutin. *Chem Biol Interact* 1997;107:17-30.

- 20 )Indinavir Pharmacokinetic Study Group. Indinavir (MK 639) drug interactions studies. In: XIth International Conference on AIDS, Vancouver, Canada, 1996. p. 18.
- 21 )Kerr B, Lee C, Yuen G, Anderson R, Daniels R, Greitenberger H, Liang B-H, Quart B, Shetry B, Wu F. Overview of in-vitro and in-vivo drug interaction studies of nelfinavir mesylate, a new HIV-1 protease inhibitor. In: Program and abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, January 22–26. Washington, DC: Foundation for Retrovirology and Human Health; 1997. p. 133.
- 22 )Kerr BM, Daniels R, Clendeninn N. Pharmacokinetic interaction of nelfinavir with half-dose rifabutin [abstract]. *Can J Infect Dis* 1999;10 (Suppl B):21B.
- 23 )Moyle GJ, Buss NE, Goggin T, Snell P, Higgs C, Hawkins DA. Interaction between saquinavir soft-gel and rifabutin in patients infected with HIV. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:178–182.
- 24 )Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, Tribarren JA, Ferrer B, Reparez J, Pena JM, Cabrero E, Usan L. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. In: XIIIth International AIDS Conference, July 9–14, Durban, South Africa, 2000. 2:49.
- 25 )Polk RE, Brophy DF, Israel DS, Patron R, Sadler BM, Chittick GE, Symonds WT, Lou Y, Kristoff D, Stein DS. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and rifabutin or rifampin in healthy males. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:502–508.
- 26 )Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, Gagnon S, Freimuth WW. Pharmacokinetic study of the interaction between rifampin and delavirdine mesylate. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:544–553.
- 27 )Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, Freimuth WW, Aksentijevich S, Piergies AA. Pharmacokinetic study of the interaction between rifabutin and delavirdine mesylate in HIV-1 infected patients. *Antiviral Res* 1997;35:53–63.
- 28 )Robinson P, Lamsom M, Gigliotti M, Myers M. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampin. Geneva, Switzerland: International Conference on AIDS; 1998. p. 1115.
- 29 )Benedek IH, Joshi A, Flake WD, White SJ, Stevenson D, Bawerjee G, Kornhauser DM. Pharmacokinetic interaction between efavirenz and rifampin in healthy volunteers. Geneva, Switzerland: 12th World AIDS Conference; 1998. p. 829.
- 30 )Hafner R, Bethel J, Power M, Landry B, Banach M, Mole L, Standiford HC, Follansbee S, Kumar P, Raasch R, *et al.* Tolerance and pharmacokinetic interactions of rifabutin and clarithromycin in human immunodeficiency virus-infected volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:631–639.
- 31 )Wallace RJJ, Brown BA, Griffith DE, Girard W, Tanaka K. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium-M. intracellulare* infection. *J Infect Dis* 1995;171:747–750.
- 32 )Apseloff G, Foulds G, LaBoy-Garol L, Willavize S, Vincent J. Comparison of azithromycin and clarithromycin in their interactions with rifabutin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998;38:830–835.
- 33 )Colmenero JD, Fernandez-Gallardo LC, Agundez JA, Sedeno J, Benitez J, Valverde E. Possible implications of doxycycline–rifampin interaction for treatment of brucellosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2798–2802.
- 34 )Drayton J, Dickinson G, Rinaldi MG. Coadministration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole.

- Clin Infect Dis* 1994;18:266.
- 35 )Doble N, Shaw R, Rowland-Hill C, Lush M, Warnock DW, Keal EE. Pharmacokinetic study of the interaction between rifampin and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:633–635.
  - 36 )Nicolau DP, Crowe HM, Nightingale CH, Quintiliani R. Rifampin-fluconazole interaction in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 1995;29:994–996.
  - 37 )Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of itraconazole in normal volunteers and AIDS patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:155–158.
  - 38 )Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Lack of effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rifampicin in AIDS patients. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:877–880.
  - 39 )Sadler BM, Caldwell P, Scott JD, Rogers M, Blum MR. Drug interaction between rifampin and atovaquone in HIV<sup>+</sup> asymptomatic volunteers [poster A34]. In: 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 17–20, San Francisco, CA. 1995.
  - 40 )Prober CG. Effect of rifampin on chloramphenicol levels. *N Engl J Med* 1985;312:788–789. (letter).
  - 41 )Ridtitid W, Wongnawa M, Mahatthanatrakul W, Chaipol P, Sunbhanich M. Effect of rifampin on plasma concentrations of mefloquine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1265–1269.
  - 42 )Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE, Hendrix CW, Flexner C. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:428–438.
  - 43 )Gupta KC, Ali MY. Failure of oral contraceptive with rifampicin. *Med J Zambia* 1980;15:23.
  - 44 )LeBel M, Masson E, Guilbert E, Colborn D, Paquet F, Allard S, Vallee F, Narang PK. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *J Clin Pharmacol* 1998;38:1042–1050.
  - 45 )Kivisto KT, Villikka K, Nyman L, Anttila M, Neuvonen PJ. Tamoxifen and toremifene concentrations in plasma are greatly decreased by rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:648–654.
  - 46 )Nolan SR, Self TH, Norwood JM. Interaction between rifampin and levothyroxine. *South Med J* 1999;92:529–531.
  - 47 )Christensen HR, Simonsen K, Hegedus L, Hansen BM, Dossing M, Kampmann JP, Hansen JM. Influence of rifampicin on thyroid gland volume, thyroid hormones, and antipyrine metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:406–410.
  - 48 )Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med* 1976;294:1104–1106.
  - 49 )Brown LS, Sawyer RC, Li R, Cobb MN, Colborn DC, Narang PK. Lack of a pharmacologic interaction between rifabutin and methadone in HIV-infected former injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 1996;43:71–77.
  - 50 )Romankiewicz JA, Ehrman M. Rifampin and warfarin: a drug interaction. *Ann Intern Med* 1975;82:224–225.
  - 51 )Vandeveld C, Chang A, Andrews D, Riggs W, Jewesson P. Rifampin and ansamycin interactions with cyclosporine after renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1991;11:88–89.
  - 52 )Hebert MF, Roberts JP, Prueksaritanont T, Benet LZ. Bioavailability

- of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:453-457.
- 53 )Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, Lin MF, Yang WC. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother* 2000;34:27-31.
  - 54 )Kyriazopoulou V, Parparousi O, Vagenakis AG. Rifampicin-induced adrenal crisis in Addisonian patients receiving corticosteroid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1204-1206.
  - 55 )Perucca E, Grimaldi R, Frigo GM, Sardi A, Monig H, Ohnhaus EE. Comparative effects of rifabutin and rifampicin on hepatic microsomal enzyme activity in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:595-599.
  - 56 )Lin FL. Rifampin-induced deterioration in steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1125.
  - 57 )Carrie F, Roblot P, Bouquet S, Delon A, Roblot F, Becq-Giraudon B. Rifampin-induced nonresponsiveness of giant cell arteritis to prednisone treatment. *Arch Intern Med* 1994;154:1521-1524.
  - 58 )McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:923-925.
  - 59 )Kay L, Kampmann JP, Svendsen TL, Vergman B, Hansen JE, Skovsted L, Kristensen M. Influence of rifampin and isoniazid on the kinetics of phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:323-326.
  - 60 )Ebert U, Thong NQ, Oertel R, Kirch W. Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:299-304.
  - 61 )Barbarash RA, Bauman JL, Fischer JH, Kondos GT, Batenhorst RL. Near-total reduction in verapamil bioavailability by rifampin: electrocardiographic correlates. *Chest* 1988;94:954-959.
  - 62 )Holtbecker N, Fromm MF, Kroemer HK, Ohnhaus EE, Heidemann H. The nifedipine-rifampin interaction: evidence for induction of gut wall metabolism [see comments]. *Drug Metab Dispos* 1996;24:1121-1123.
  - 63 )Yoshimoto H, Takahashi M, Saima S. [Influence of rifampicin on antihypertensive effects of dihydropyridine calcium-channel blockers in four elderly patients]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1996;33:692-696.
  - 64 )Herman RJ, Nakamura K, Wilkinson GR, Wood AJ. Induction of propranolol metabolism by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:565-569.
  - 65 )Bennett PN, John VA, Whitmarsh VB. Effect of rifampicin on metoprolol and antipyrine kinetics. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:387-391.
  - 66 )Kandiah D, Penny WJ, Fraser AG, Lewis MJ. A possible drug interaction between rifampicin and enalapril. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:431-432.
  - 67 )Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams KF Jr, Pieper JA. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:316-323.
  - 68 )Gault H, Longerich L, Dawe M, Fine A. Digoxin-rifampin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:750-754.
  - 69 )Poor DM, Self TH, Davis HL. Interaction of rifampin and digitoxin. *Arch Intern Med* 1983;143:599.
  - 70 )Damkier P, Hansen LL, Brosen K. Rifampicin treatment greatly increases the apparent oral clearance of quinidine. *Pharmacol Toxicol* 1999;85:257-262.



- 71 )Ahmad D, Mathur P, Ahuja S, Henderson R, Carruthers G. Rifampicin-quinidine interaction. *Br J Dis Chest* 1979;73:409-411.
- 72 )Pentikainen PJ, Koivula IH, Hiltunen HA. Effect of rifampicin treatment on the kinetics of mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;23:261-266.
- 73 )Rice TL, Patterson JH, Celestin C, Foster JR, Powell JR. Influence of rifampin on tocanide pharmacokinetics in humans. *Clin Pharm* 1989;8:200-205.
- 74 )Gillum JG, Sesler JM, Bruzzese VL, Israel DS, Polk RE. Induction of theophylline clearance by rifampin and rifabutin in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1866-1869.
- 75 )Self TH, Morris T. Interaction of rifampin and chlorpropamide. *Chest* 1980;77:800-801.
- 76 )Zilly W, Breimer DD, Richter E. Induction of drug metabolism in man after rifampicin treatment measured by increased hexobarbital and tolbutamide clearance. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;9:219-227.
- 77 )Surekha V, Peter JV, Jeyaseelan L, Cherian AM. Drug interaction: rifampicin and glibenclamide. *Natl Med J India* 1997;10:11-12.
- 78 )Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Rifampin decreases the plasma concentrations and effects of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:495-500.
- 79 )Niemi M, Kivisto KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glimepiride. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:591-595.
- 80 )Kyrklund C, Backman JT, Kivisto KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ. Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:592-597.
- 81 )Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:263-281.
- 82 )Self T, Corley CR, Nabhan S, Abell T. Case report: interaction of rifampin and nortriptyline. *Am J Med Sci* 1996;311:80-81.
- 83 )Kim YH, Cha IJ, Shim JC, Shin JG, Yoon YR, Kim YK, Kim JI, Park GH, Jang IJ, Woo JI, *et al.* Effect of rifampin on the plasma concentration and the clinical effect of haloperidol concomitantly administered to schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16:247-252.
- 84 )Misra LK, Erpenbach JE, Hamlyn H, Fuller WC. Quetiapine: a new atypical antipsychotic. *S D J Med* 1998;51:189-193.
- 85 )Ochs HR, Greenblatt DJ, Roberts GM, Dengler HJ. Diazepam interaction with antituberculosis drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:671-678.
- 86 )Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *J Clin Pharmacol* 1999;39:1109-1125.
- 87 )Villikka K, Kivisto KT, Luurila H, Neuvonen PJ. Rifampin reduces plasma concentrations and effects of zolpidem. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:629-634.
- 88 )Kivisto KT, Lamberg TS, Neuvonen PJ. Interactions of buspirone with itraconazole and rifampicin: effects on the pharmacokinetics of the active 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine metabolite of buspirone. *Pharmacol Toxicol* 1999;84:94-97.
- 89 )Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, Jones D, Pitchenik AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000;

- 30:779-783.
- 90 )Cox SR, Herman BD, Batta DH, Carel BJ, Carberry PA. Delavirdine and rifabutin: pharmacokinetic evaluation in HIV-1 patients with concentration-targeting of delavirdine. In: 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 1-5, Chicago, IL, 1998. p. 144.
- 91 )Smith JA, Hardin TC, Patterson TF, Rinaldi MG, Graybill JR. Rifabutin decreases itraconazole plasma levels in patients with HIV-infection. In: 2nd National Conference on Human Retroviruses, January 29-February 2, Washington, DC, 1995. p. 126.
- 92 )Self TH, Chrisman CR, Baciewicz AM, Bronze MS. Isoniazid drug and food interactions. *Am J Med Sci* 1999;317:304-311.
- 93 )Kutt H, Brennan R, Dehajia H, Verebely K. Dephenylhydantoin intoxication: a complication of isoniazid therapy. *Am Rev Respir Dis* 1970;101:377-383.
- 94 )Miller RR, Porter J, Greenblatt DJ. Clinical importance of the interaction of phenytoin and isoniazid: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Chest* 1979;75:356-358.
- 95 )Block SH. Carbamazepine-isoniazid interaction. *Pediatrics* 1982;69:494-495.
- 96 )Valsalan VC, Cooper GL. Carbamazepine intoxication caused by interaction with isoniazid. *BMJ* 1982;285:261-262.
- 97 )Ochs HR, Greenblatt DJ, Knuchel M. Differential effect of isoniazid on triazolam oxidation and oxazepam conjugation. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:743-746.
- 98 )Murphy R, Swartz R, Watkins PB. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. *Ann Intern Med* 1990;113:799-800.
- 99 )Jonville AP, Gauchez AS, Autret E, Billard C, Barbier P, Nsabiyumva F, Breteau M. Interaction between isoniazid and valproate: a case of valproate overdose [letter]. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:197-198.
- 100 )Judd FK, Mijch AM, Cockram A, Norman TR. Isoniazid and antidepressants: is there cause for concern? *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:123-125.
- 101 )Whittington HG, Grey L. Possible interaction between disulfiram and isoniazid. *Am J Psychiatry* 1969;125:1725-1729.
- 102 )Rosenthal AR, Self TH, Baker ED, Linden RA. Interaction of isoniazid and warfarin. *JAMA* 1977;238:2177.
- 103 )Torrent J, Izquierdo I, Cabezas R, Jane F. Theophylline-isoniazid interaction. *DICP* 1989;23:143-145.
- 104 )Robson RA, Begg EJ, Atkinson HC, Saunders DA, Frampton CM. Comparative effects of ciprofloxacin and lomefloxacin on the oxidative metabolism of theophylline. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:491-493.
- 105 )Raouf S, Wollschlager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987;82:115-118.
- 106 )Gisclon LG, Curtin CR, Fowler CL, Williams RR, Hafkin B, Natarajan J. Absence of a pharmacokinetic interaction between intravenous theophylline and orally administered levofloxacin. *J Clin Pharmacol* 1997;37:744-750.
- 107 )Niki Y, Hashiguchi K, Miyashita N, Nakajima M, Matsushima T. Influence of gatifloxacin, a new quinolone antibacterial, on pharmacokinetics of theophylline. *J Infect Chemother* 1999;5:156-162.
- 108 )Balfour JA, Wiseman LR. Moxifloxacin. *Drugs* 1999;57:363-373; 374 [discussion].

米国胸部疾患学会・CDC・米国感染症学会共同声明

## 結核の治療（第3回）

出典：Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society : CDC : Infectious Diseases Society of America. MMWR 52 (RR-11): 1-77, 2003.  
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5211.pdf>

訳 結核予防会結核研究所研究部 吉山 崇, 和田 雅子, 野内 英樹, 伊藤 邦彦  
 国際協力部 大菅 克知  
 対策支援部 星野 斎之  
 抗酸菌レファレンスセンター 御手洗 聡  
 複十字病院 第一診療部 阿萬久美子

監修 結核予防会結核研究所研究部 吉山 崇, 和田 雅子

### 8. 特別な状況での治療法

#### 8.1 HIV 感染

##### 結核と HIV 感染

HIV 感染者の結核の治療は非 HIV 感染者における結核治療の原則に従うが、二つの例外は耐性獲得の可能性があるため、1) HIV 感染者では週 1 回の INH, RPT の治療は行わない、2) CD4<sup>+</sup>リンパ球数が 100 /  $\mu$ l 以下の場合 INH, RFP の週 2 回の治療は行わない、ことである。多くの抗ウイルス薬とリファマイシンの相互作用が起こる可能性について、治療者は注意を払わなければならない。結核の悪化と見間違える初期悪化は、HIV 感染者では頻繁に起こり治療を複雑にする。

##### 8.1.1 HIV 感染者の結核の治験

これまでに HIV 感染者の肺結核 6 カ月療法について、無作為対照臨床試験<sup>1)-4)</sup>と自然経過の観察研究<sup>5,6)</sup>があり、喀痰培養検査での陰性化に要した時間と治療失敗率は非 HIV 感染者における結果と類似していた。

再発率は研究によりさまざまで、多くが 5% またはそれ以下である<sup>2,3,5,6)</sup>。コンゴ民主共和国（前ザイル）の研究では、6 カ月療法での再発率は 9%、一方、12 カ月療法では 3% であった。維持期での脱落や外因性再感染（exogenous reinfection）が高再発率に影響していると思われる<sup>1)</sup>。維持期の INH, RPT 週 1 回投与群と INH, RFP 週 2 回投与群の無作為対照臨床試験では、INH, RPT 週 1 回投与群 30 人中 5 人（17%）が再発、INH, RFP 週 2 回投与群では 31 人中 3 人（10%）が再発した<sup>4)</sup>。INH, RPT 週 1 回投与群の再発した 5 人のうち 4 人は RFP 単剤に耐性であったが、一方、INH, RFP 週 2 回投与群では耐性獲得は認め

なかった。しかし、INH、RFP 週 2 回投与群の標本サイズは小さいので、10% の再発率の解釈は難しい。

抗 HIV 薬を内服している HIV 陽性結核患者への INH、RBT 週 2 回投与群の観察研究では、156 人中 7 人が、治療失敗または再発であった（生命表法で 4.6%）。これらのうち再発時培養陽性の 5 人全員の結核菌は RFP 単剤に耐性であった。RFP 単剤耐性獲得の現象は、他の INH、RBT 週 2 回投与試験でも再発率は低いものの広くみられ<sup>3)</sup>、すべての研究にて、RFP 耐性獲得は CD4<sup>+</sup>リンパ球数が 100/ $\mu$ l 以下の患者にのみみられた。RFP を毎日投与された臨床研究では、RFP 耐性獲得は認められなかった。

臨床治療研究では、HIV 陽性結核患者での高致死率が観察されている。早期死亡は恐らく重症結核のため、維持期の死亡は通常結核以外の HIV 関連疾患による<sup>13)15)</sup>。HIV 感染者の結核治療中に有効な抗レトロウイルス療法を実施することにより、治療成績を改善することができると考えられ勧められている<sup>9)</sup>。HIV 感染時に結核治療を実施するうえで主に気を付ける点としては、RFP の抗 HIV 薬との相互作用である。（表 12.47 号に掲載参照）臨床試験のデータでは、RBT と RFP の入った治療法を比較すると治療は同等に有効である<sup>10)12)</sup>（Gonzalez-Montaner ら）。RFP を含まない治療法については、文献<sup>13)15)</sup>参照。

### 8.1.2 勧められる治療法

成人の HIV 感染者に勧める治療法は、二つの場合を除いて HIV 非感染者と同様である。一次薬に感受性があると分かっている、または感受性があると思われる菌による結核症の場合、初期治療期間に INH、RFP、PZA、EB の内服 2 カ月間、続いて INH、RFP の 4 カ月間内服からなる計 6 カ月の治療法を用いる。この治療法は表 2（46 号に掲載）や 5.2（47 号に

掲載）に記述されるように、毎日でも間欠投与でもよい。しかし、CD4<sup>+</sup>リンパ球数が 100/ $\mu$ l 以下の患者で、リファマイシン耐性獲得の頻度が増えているというデータに基づいて、進行した HIV 感染者には維持期に毎日または週 3 回投与する<sup>16)</sup>。維持期の週 2 回内服治療は CD4<sup>+</sup>リンパ球数が 100/ $\mu$ l 以下の患者では行われるべきではないが、まだ免疫抑制が進行していない患者では検討する（CD4<sup>+</sup>リンパ球数が 100/ $\mu$ l 以上）。維持期の INH、RPT 週 1 回投与はどのような病期の HIV 感染者にも行うべきではない。

6 カ月は成人の治療期間として、たとえ培養陰性結核患者であっても最低限必要と考えるべきである。もし治療への反応が遅い場合などは（例えば、培養が 2 カ月以上も陽性）、維持期を 7 カ月に延長し、計 9 カ月の治療とすることを検討すべきである。DOT およびその他確実な内服に有用な手段を取るべきである。推奨の根拠となるデータがあるわけではないが、米国小児科学会は、HIV 感染小児の治療期間として最低 9 カ月を奨励している<sup>17)</sup>。

### 8.1.3 安全性と耐容性

HIV 感染者における抗結核薬に関係した副作用の頻度は、研究によってさまざまである。サンフランシスコでの後ろ向き研究の報告では、HIV 陽性結核患者の 18% が重症の副作用のため治療法を変更した<sup>18)</sup>。RFP は最も頻回にかかわっており、12% の患者に副作用を起こした。コンゴ民主共和国では<sup>1)</sup>、末梢神経障害による知覚異常は 21% に出現し、HIV 感染者に結核治療を行う場合ピリドキシンが必要であることを示唆している。

他の研究では、注意すべき副作用の頻度が低いと報告されている<sup>3)5)9)</sup>。ハイチでの週 3 回投与治療法の研究では副作用の頻度に関して、HIV 感染者、非感染者で差異はなかった<sup>6)</sup>。HIV 感染結核患者において、抗結核薬による

副作用は、同時に幾つかの薬を服用している場合どの薬による反応かを見分けることは難しい。副作用の診断、原因薬剤の同定は困難であるので、一次薬（特にINHとRFP）は、明らかにこれらの抗結核薬が原因であるという証拠がない限りは中止すべきではない。そのような状況では、HIV感染者の結核治療の専門家に相談することを勧める。

HIV陽性結核患者における薬剤惹起性肝障害発生の相対危険度は4倍だが、C型肝炎を合併すると14倍に上昇するという報告<sup>20)</sup>(Ungor)と、C型肝炎は肝障害のリスクではないという報告<sup>21)</sup>とがある。最近の米国感染症学会(IDSA)と米国公衆衛生局(USPHS)のガイドラインは、すべてのHIV感染者に、C型肝炎のスクリーニングを行うことを奨励している<sup>22)</sup>。もっと多くのデータが入手できるようになるまで、肝疾患のある患者、HIV感染やC型肝炎ウイルス感染のある患者が結核治療を受ける場合に記述されているのと同様に、より頻回に臨床データと検査結果のモニターを行っていくのが慎重な対処であろう。

#### 8.1.4 抗レトロウイルス薬とリファマイシンの同時投与

結核を発症するHIV感染者のほとんどは比較的進行しており、したがって抗レトロウイルス療法の適応となる<sup>23)</sup>。しかし、抗レトロウイルス療法と結核の化学療法を新規に同時に始めるのも好ましくない。なぜなら副作用や結核の初期悪化も高頻度となるため、8種類の新しい薬剤を開始して、相互作用、副作用が重なって起こった場合、その原因究明が難しくなってしまう。根拠となる基本データはほとんどないのだが、専門家の意見は結核治療を先に開始すべきである、というもので結核治療開始後4~8週間たってから抗レトロウイルス療法を開始するほうがよい。HIV感染合併結核患者にとっての抗レトロウイルス療法開始の最適時期を評

価する臨床研究が出現するまで、結核治療への反応の様子、最近の副作用の状況、多剤療法のための安定した抗レトロウイルス薬の入手可能状況などに基づいて、抗レトロウイルス療法の開始時期を個々の症例ごとに決定すべきである。CD4<sup>+</sup>リンパ球数が350/μl以上の患者は、最近の勧告では結核治療開始後いつでも抗ウイルス療法を開始できる<sup>23)</sup>。既に抗レトロウイルス療法を開始している患者では、基本的に治療は継続すべきであるが、7章(47号に掲載)に記述されている薬剤相互作用をみながら、処方内容を調節する必要がある。

薬剤相互作用はよくあることだが、リファマイシンは抗レトロウイルス薬との相互作用の恐れがあるといっても、結核の治療法からはずしてはならない<sup>24)</sup>。7章に記述されているように、RBTはRFPより相互作用が少ないため、抗レトロウイルス薬が使用される場合に用いられるべきである。

最近入手可能な抗レトロウイルス薬のカテゴリーはヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NRTI)ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NtRTI)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤(PI)である。NRTIとNtRTIは臨床的に顕著な抗結核薬との相互作用はない。したがって、これらのカテゴリーの薬はリファマイシンとともに、投与量を変更せずに使用することができる。しかし、PIとNNRTIは個々の薬にもよるが、チトクロームP450(CYP450)を抑制または誘導することがある。よって、これらの薬剤は、7.1(47号に掲載)に記述されているように、RBTの血中濃度に変動を来す。

RBTが抗レトロウイルス薬と一緒に使用される場合、その投与量と抗レトロウイルス薬の投与量の調整が必要である。PIsを含んだ抗レトロウイルス薬とRBTの使用成功例について記載した報告書がある<sup>25)</sup>。新しい考え方は<sup>27,28)</sup>、RFPはエファビレンツと2種のNRTI、

リトナビルと1種以上のNRTI, リトナビルとサキナビル(ハードジェルでもソフトジェルでも), そしてトリプルヌクレオシドの治療法とともに投与可能である。新しい抗レトロウイルス薬や薬理動態データが入手可能となるにつれて, 勧告は変更されるであろう(古い考え方は文献<sup>26)</sup>参照)。これらの勧告は頻回に変更されるので, 最新の情報がCDCのホームページ(<http://www.cdc.gov/nchstip/tb/>)から入手可能である。抗レトロウイルス薬と薬剤相互作用に関する最新情報はMedscape(<http://www.medscape.com/>)に集められている。

NNRTIとPIをRFPを内服している結核患者に開始する場合, 通常は最後のRFP内服と最初のPIまたはNNRTI内服の間の2週間の“washout(洗い流し)”期間が推奨される。それはRFPの酵素誘導活性を低下させるためである。この期間に結核治療が十分実施されるように, RBTを開始してもよい。抗結核療法を開始時点で既に抗レトロウイルス薬を内服している患者では, 抗レトロウイルス薬治療の評価を行い, 結核治療に対応して変更する。逆に, RFPを使用するか, リファマイシンの投与量はどうかという決定は, 抗レトロウイルス療法の治療法を考慮して行われるべきである。

#### 8.1.5 初期悪化

時に, 一過性の症状, 徴候, XP所見の増悪が抗結核治療開始後にみられることがある(初期悪化)。HIV感染者ではHIV非感染者よりも頻りにみられる。これらの反応は恐らく, 抗レトロウイルス療法, または結核治療そのものによって引き起こされた免疫反応の再構築として発生したのであり, 抗レトロウイルス治療を受けている場合に頻度が上がるという報告<sup>29)</sup>(Naritaら, 36%対7%)と, 頻度は同じという報告<sup>30)</sup>(Wendelら, いずれも7%)とがある。初期悪化の徴候には, 高熱, 所属リンパ節の腫大と炎症反応, 新しいリンパ節腫大, 中枢神経系への病変の拡大, 肺実質肺炎の悪化, 胸水の増量などがある。これらの所見は, その他の原因, 特に結核の治療失敗を完全に除外してから, 初期悪化によるものであったと判断すべきである。重篤でなければ, 抗結核療法, 抗レトロウイルス療法は変更せずに, 対症的に治療されるべきである。重篤な反応, 例えば高熱, リンパ節腫大による気道圧迫, 胸水, 心嚢水, 腹水の増量, 敗血症などに対する管理の仕方についてはまだ研究されていないが, 専門家の提言は, プレドニゾンまたはメチルプレドニゾンを1mg/kgから開始して, 1~2週間後に徐々に減量することである。

#### 文 献

- 1) Perriens JH, St. Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, Portaels F, Willame JC, Mandala JK, Kaboto M, *et al.* Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire: a controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N Engl J Med* 1995;332:779-784.
- 2) Kennedy N, Berger L, Curram J, Fox R, Gutmann J, Kisiyombe GM, Ngowi FI, Ramsay ARC, Saruni AOS, Sam N, Tillotson G, Uiso LO, Yates M, Gillespie SH. Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:827-833.
- 3) El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, Nelson ET, Cohn DL, Salomon N, Olibrice M, Medard F, Chirgwin KD, Mildvan D, *et al.* Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Beinr Community Programs for Clinical Re-

- search on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis* 1998;26:1148–1158.
- 4 )Vernon, A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet* 1999;353:1843–1847.
  - 5 )Kassim S, Sassin-Morokro M, Ackah A, Abouya LY, Digbeu H, Yesso G, Coulibaly IM, Coulibaly D, Whitaker PJ, Doorly R, *et al.* Two year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2 associated pulmonary tuberculosis treated with short course chemotherapy in West Africa. *AIDS* 1995;9:1185–1191.
  - 6 )Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, Clermont HC, Holt EA, Cantave M, Johnson MP, Atkinson J, Davis H, Boulos R, *et al.*, JHU-CDS Research Team. Six-months supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1034–1038.
  - 7 )Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:214–215. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
  - 8 )Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, Godfrey-Faussett P. Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:733–740.
  - 9 )Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, *et al.* Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75–83.
  - 10 )Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yonchaiyud P, Olliaro P. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Tuber Lung Dis* 1994;75:341–347.
  - 11 )McGregor MM, Olliaro P, Womarans L, Mabuza B, Bredell M, Felten MK, Fourie PB. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1462–1467.
  - 12 )Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, Lutalo T, Tugume S, Kityo C, Rubaramira R, Mugenyi P, Okwera A, Mugerwa R. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995;76:210–218.
  - 13 )Wallis RS, Helfand MS, Whalen CC, Johnson JL, Mugerwa RD, Vjecha M, Okwera A, Ellner JJ. Immune activation, allergic drug toxicity and mortality in HIV-positive tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1996;77:516–523.
  - 14 )Hawken M, Nunn P, Gathua S, Brindle R, Godfrey-Faussett P, Githui W, Odhiambo J, Batchelor B, Gilks C, Morris J, *et al.* Increased recurrence of tuberculosis in HIV-1-infected patients in Kenya. *Lancet* 1993;342:332–338.
  - 15 )Perriens JH, Colebunders RL, Karahunga C, Willame J-C, Jeugmans J, Kaboto M, Mukadi Y, Pauwels P, Ryder RW, Prignot J, *et al.* Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus (HIV) seropositive compared with HIV seronegative patients with pulmonary tuberculosis in Kinshasa, Zaire. *Am Rev*

- Respir Dis* 1991;144:750–755.
- 16 )Centers for Disease Control and Prevention. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:214–215. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
  - 17 )American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LJ, editor. Red book report of the Committee on Infectious Diseases, 25th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 593–613.
  - 18 )Small PM, Schecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:289–294.
  - 19 )Jones BE, Otaya M, Antoniskis D, Sian S, Wang F, Mercado A, Davidson PT, Barnes PF. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1499–1502.
  - 20 )Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, Pitchenik AE. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1871–1876.
  - 21 )Sadaphal P, Astemborski J, Graham NM, Sheely L, Bonds M, Madison A, Vlahov D, Thomas DL, Sterling TR. Isoniazid preventive therapy, hepatitis C virus infection, and hepatotoxicity among injection drug users infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 2001;33:1687–1691.
  - 22 )United States Public Health Service (USPHS), Infectious Diseases Society of America (IDSA). USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons with human immunodeficiency virus. November 28, 2001. [www.hivatis.org/guidelines/other/OIS/OIGNov27.pdf](http://www.hivatis.org/guidelines/other/OIS/OIGNov27.pdf)
  - 23 )Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, Gazzard BG, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society—USA panel. *JAMA* 2002;288:222–235.
  - 24 )Okwera A, Whalen C, Byekwaso F, Vjecha J, Johnson J, Huebner R, Mugerwa R, Ellner J. Randomized trial of thiacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV infected Ugandans. Makerere University–Case Western Reserve University Research Collaboration. *Lancet* 1994;344:1323–1328.
  - 25 )Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, Jones D, Pitchenik AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000;30:779–783.
  - 26 )Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:1–58. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
  - 27 )Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR* 2000;49:185–200. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
  - 28 )Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:7–12.



- 29 )Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157-161.
- 30 )Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193-197.

## 8.2 小児と青少年

小児はほとんどの場合、結核菌の初感染に伴い結核症になる。XP 所見における初感染結核の特徴は、縦隔リンパ節腫脹、中下肺野の浸潤像、空洞像の欠如である。しかし、時に成人型結核もみられる（喀痰排出を伴う上肺野の浸潤影や空洞像）。初感染結核の病変は成人型肺結核の病変よりも結核菌量が少ないため、治療失敗、再燃、耐性獲得などは小児ではまれである。

結核菌を肺結核の小児より分離するのは成人より難しいので、感染源と思われる患者の培養と薬剤感受性試験の結果により、小児の薬の選択を行うことが必要とされる場合がよくある。薬剤耐性が疑われたり、感染源と思われるケースからの菌の分離がない場合は、3回の早朝の胃液採取（望ましくは入院にて）、肺胞洗浄液、組織生検からの菌分離も検討されるべきである。

乳児や4歳以下の小児の結核は全身播種性であることが多いので、治療は診断が疑われた時点で速やかに行われるべきである。無症候でツ反検査が陽性で、異常XP像（無気肺、実質性浸潤陰影、肺門部リンパ節腫大）を認める小児の場合、INH、RFP、PZAにて初期治療を開始すべきである。

一次薬が有効であると分かっている、または有効と推測されている菌に起因する小児の肺結核例での6カ月療法に関する介入試験と観察研究が幾つか発表されている<sup>1)~9)</sup>。INHとRFPによる6カ月療法は、薬剤感受性菌による肺結核または肺門リンパ節腫脹には有効<sup>5)6)</sup>である。INHとRFPによる毎日療法に、初期の2週間

から2カ月間PZAを加えた治療の治療成功率は95%以上、副作用は2%以下であり、間欠療法（週2~3回）を行った二つの研究も治療成績を治めている<sup>1)7)</sup>。

小児結核は菌量が少なく、また乳児・小児にとって複数の薬はのみにくいことや、EBを内服する場合必要な視力テストを実施しにくいいため、感染源と思われる患者の菌が薬剤感受性の場合、初期強化治療はINH、RFP、PZAで行う。予想される起因菌の薬剤感受性が不明であっても、治療失敗の可能性が低い場合（一次結核症）、3剤での治療を推奨する専門家もいる。しかし成人型結核症の場合は、起因菌の薬剤感受性が分かるまでは、初期治療期間は4剤の治療法で治療する<sup>10)</sup>。疫学的状況から耐性菌による結核がより疑われる場合（表6 46号に掲載）、EBを1日約15~20mg/kg用いて治療し、定期検査の視力と色覚検査も行う。より大きな小児の場合、EBを内服中は、視力、色覚の検査を毎月実施すべきである。SM、KM、AMKも必要であれば、第4剤として使用できる。

小児の連日、または週2日間欠療法の通常薬剤投与量は3章（47号に掲載）と表3（46号に掲載）に記載されている。週3日間欠療法は小児には勧められていない。INHを含む治療で、栄養失調、有症状HIV感染症、あるいは授乳中の場合にはピリドキシン追加が勧められている。

DOTを全小児結核症で採用すべきである。小児量に合わせた抗結核薬の形態はほとんどないため、錠剤の粉末や液状の薬が必要である。薬がDOTにて投与されたとしても、内服薬へ

の耐容性は頻回にモニターされる必要がある。親に DOT の監督を任せきってはいけない。

小児から結核菌を分離するのは難しいため、細菌学的検査を治療の効果の評価に用いることはそれほど有益ではなく、むしろ、臨床的検査またはX線検査のほうが重要である。しかし、肺門リンパ節腫脹やその結果起こる無気肺は改善するのに2~3年はかかる。胸部XPにおける異常所見の持続は、必ずしも治療期間延長の判断基準とする必要はない。小児で治療失敗や再発と判断することは、診断同様に難しい。臨床的およびXP的な悪化は、塗抹陽性や培養陽性を伴うわけではない。投薬法を変更する決定

を軽々しく行うべきではないが、変更する際の根拠として臨床的所見のみから行うこともしばしばある。

粟粒結核と髄膜炎では、6カ月間の治療で十分であるといえるデータがなく、粟粒結核の場合は、4番目の薬も初期治療に追加し、9~12カ月の治療期間が勧められる。

HIV感染小児若年者肺結核の最も適切な治療期間は分かっていない。米國小児科学会では初期治療期間は少なくとも3剤を用い(INH, RFPに最初の2カ月間PZAを追加)、全治療期間は最低9カ月であるべき、と警告している<sup>11)</sup>。

#### 文 献

- 1 )Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, Kibel MA, Louw A, Perkins DR, Schaaf HS. Twice weekly vs. daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:405-410.
- 2 )Tsakalidis D, Pratsidou P, Hitoglou-Makedou A, Tzouveleki G, Sofroniadis I. Intensive short course chemotherapy for treatment of Greek children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1036-1042.
- 3 )Kumar L, Dhand R, Singhi PO, Rao KL, Katariya S. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:802-806.
- 4 )Biddulph J. Short course chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:794-801.
- 5 )Reis FJC, Bedran MBM, Moura JAR, Assis I, Rodrigues ME. Six-month isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:996-999.
- 6 )Jacobs RF, Abernathy RS. The treatment of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:513-517.
- 7 )Varudkar B. Short course chemotherapy for tuberculosis in children. *Indian J Pediatr* 1985;52:593-597.
- 8 )Ibanez Quevedo S, Ross Bravo G. Quimioterapia abreviada de 6 meses en tuberculosis pulmonar infantil. *Rev Chil Pediatr* 1980;51:249-252.
- 9 )Al-Dossary FS, Ong LT, Correa AG, Starke JR. Treatment of childhood tuberculosis using a 6-month, directly observed regimen with only 2 weeks of daily therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:91-97.
- 10 )Trebutq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:12-15.
- 11 )American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LJ, editor. Red book report of the Committee on Infectious Diseases, 25th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 593-613.

表 13 肺外結核の治療およびステロイドの使用に関するエビデンスに基づいたガイドライン<sup>\*1,2</sup>

	治療期間 (月)	格付け	コルチコステロイド使用	
			使用勧告 <sup>*3</sup>	格付け
リンパ節	6	A I	いいえ	D III
骨関節	6~9	A I	いいえ	D III
胸膜炎	6	A II	いいえ	D I
心膜炎	6	A II	強くはい	A I
中枢神経(髄膜炎含む)	9~12	B II	強くはい	A I
全身播種	6	A II	いいえ	D III
泌尿生殖器	6	A II	いいえ	D III
腹膜炎	6	A II	いいえ	D III

\* 1 格付けについては表 1 (46 号に掲載) を参照

\* 2 薬剤耐性結核による肺外結核の最適な治療期間は不明である

\* 3 ステロイドの剤型は各臨床試験で異なる。個々の例については 8.3 を参照

### 8.3 肺外結核

肺外結核は小児や免疫抑制患者でより頻度が高い。肺外結核の確定診断のためには適切な検体を得ることが必要である。例えば、胸水、心嚢水、腹水、胸膜・心膜・腹膜の生検材料、骨髄、骨組織、尿、脳神経組織、髄液等を得て塗抹培養検査や薬剤感受性試験を行う<sup>1)</sup>。塗抹・肉芽腫所見・培養が陰性であっても、結核を否定する根拠にはならない。また肺外結核においては検体採取の問題から、治療効果を細菌学的に評価することも通常困難であり、多くの場合臨床的ないし画像上において治療効果を判断せざるをえないことも多い。

肺結核の治療の原則は、そのまま肺外結核の治療にも適用される。肺結核に比して症例数は少ないながら多くの治療成績の報告があり、幾つかの無作為試験を含めた臨床試験の結果によれば、肺外結核においても<sup>2)-16)</sup>、一次薬に対する耐性が判明しているか強く疑われる場合を除けば、初回の肺外結核での推奨される治療法は 2 HRZE (INH, RFP, PZA, EB) / 4~7 HR である。PZA が使用不可能であれば維持期を 7 カ月に延長すべきである。

髄膜炎では、最適な治療期間は確定されてい

ないもののより長く治療する。9~12 カ月の治療を推奨する専門家もいる。

肺外結核においては、表 2 に示したようなさまざまな間欠療法に関する厳密な臨床比較試験は行われていないが、INH, RPT の週 1 回投与を除いたすべての治療法が使用可能であろうとする専門家が多い。しかし肺外結核におけるこれらの治療法の臨床経験は少なく、積極的に推奨しうるものではない。

ステロイドは幾つかの肺外結核、特に感受性菌による髄膜炎や心膜炎において有用な治療補助薬である。肺外結核における治療期間およびステロイド使用に関してエビデンスに基づいて表 13 に示す。

#### 8.3.1 リンパ節結核

感受性菌によるリンパ節結核の初回治療には、5 章 (47 号に掲載) および表 2 で記載した 6 カ月療法が推奨される<sup>2)-6)</sup>。リンパ節腫大の増悪が適切な治療中ないし治療終了後にみられる場合があり、後者の場合ほとんどの例では細菌学的再発の証拠は判然としない<sup>3,5,17,18)</sup>。同様に、新たなリンパ節腫大の出現が適切な治療中ないし治療終了後に時にみられる。治療のためのリンパ節切除が必要とされることはまれであ

る。大きなリンパ節で自壊寸前にあるようなものでは、吸引ないし切開によるドレナージが有用であると思われるが、臨床試験で確認されたものではない（証拠の格付けはBⅢ）。また米国の小児の抗酸菌性リンパ節炎のほとんどは非結核性抗酸菌によるものである。

### 8.3.2 骨関節結核

治療効果を確認することが困難なため、9カ月療法を推奨する専門家も多い<sup>13)~15)</sup>。Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine が行った無作為試験では化学療法単独群と、化学療法に外科的ドレナージや根治術（脊椎病変の除去と骨移植）を追加した群では、治療効果に差はみられなかった<sup>13)</sup>。治療開始時の機能障害の有無にかかわらず、脊椎症状はほとんどの場合化学療法単独で改善している<sup>14)19)</sup>。外科的処置は有用であり適応を考慮すべき状況として、化学療法の効果がみられない場合、神経症状の改善が遅い場合、再発した場合の脊椎圧迫の軽減、脊椎融合の遅れによる不安定化等が挙げられる。

### 8.3.3 結核性心膜炎

結核性心膜炎の患者には6カ月療法が推奨される。化学療法初期、最初の11週の間は、補助治療薬としてステロイド投与が推奨される。無作為臨床試験では、滲出・拘縮の晩期にある患者<sup>8)</sup>および滲出性心膜炎<sup>9)</sup>およびHIVを合併した心膜炎<sup>20)</sup>いずれも、ステロイド投与群で死亡率が低かった（文献<sup>8)</sup>では有意差なし、文献<sup>9)</sup>では有意差あり）。成人に対してはプレドニゾン60mg/日（またはこれと同等のプレドニロン）4週投与、引き続き30mg/日4週、15mg/日2週、最後に5mg/日を1週間投与する。小児では体重に応じて投与し、最初に1mg/kgで開始しその後成人と同様に減量する。

### 8.3.4 結核性胸膜炎

結核性胸膜炎の治療には同様に6カ月療法が推奨される。結核性胸膜炎に対するステロイド投与の有効性については幾つかの臨床試験があるが<sup>21)</sup>、二重盲検で無作為前向き臨床試験<sup>7)22)</sup>では、治療後の胸膜肥厚を軽減しなかった。この臨床試験<sup>22)</sup>ではプレドニゾン投与を受けた結核性胸膜炎患者では発熱、胸痛、呼吸困難等の改善が偽薬群に比してより速やかであり、XP上の改善も早かったが、一方で臨床試験<sup>7)</sup>の診断時完全に胸水ドレナージを行った後のプレドニゾンないし偽薬6週間投与の2群の比較では、ステロイド投与をしてもドレナージで得られた以上の臨床症状に対する改善効果は得られなかった。結核性膿胸は、大量の菌による胸腔内の活動性の結核感染であり、通常空洞性病変が胸腔に穿破して起こる（訳者注：現在の日本では状況が異なり、慢性結核性膿胸ないしこれが肺内に穿孔した例が多い）。治療にはドレナージ（外科的処置を必要とする場合が多い）と化学療法を要する。外科的処置が必要な場合には、これらの手技に習熟した胸部外科医が必要とされる<sup>23)</sup>。このまれな病態に対する最適な治療期間は不明である。

### 8.3.5 結核性髄膜炎

現在でも結核性髄膜炎は、たとえ適切な治療が速やかに開始されたとしても<sup>24)~29)</sup>、高い死亡率と後遺症残存率を伴う重篤な疾患である。HIV感染者では結核性髄膜炎発症リスクがより高まるようであるが、臨床像や治療成績はHIV非感染者の結核性髄膜炎と同様である<sup>24)~26)29)</sup>。傾眠傾向や、意識障害、昏睡等のより重篤な神経症状を伴う患者では神経学的後遺症を残す可能性も死亡率も高い。化学療法は最初の2カ月間INH、RFP、EB、PZAで開始する。意識障害により経口投与困難な患者ではINH、RFPのほかアミノグリコシド剤、CPM、フルオロキノロンが注射薬として利用可能であ

る（訳者注：日本にはRFPとCPM注射薬はない）。

感受性菌による髄膜炎の場合、4剤2カ月の治療後PZAおよびEBを中止しINH、RFPを7~10カ月継続することが多いが、最適な治療期間については不明であり推奨の基礎となるようなエビデンスを提供しうる無作為臨床試験のデータはない。特に治療の初期では治療効果をモニターするため繰り返し髄液採取を行い、髄液中細胞数や糖、タンパク質の経過を追うことを考慮するべきである。

各臨床試験間では治療法やステロイド使用の相違が多々あり、これらのメタアナリシスを困難にしている<sup>30)</sup>。2年程度の長期治療を提唱する意見もあれば<sup>28,31)</sup>、RFPを含んだ6~9カ月の治療で十分であるとする意見もある<sup>10,32,33)</sup>。結核性髄膜炎治療中に、恐らくは初期悪化の1型として、脳内結核腫が出現する例が報告されているが、これは必ずしも治療失敗を意味しない。結核性髄膜炎に対するステロイドの有効性を検討した臨床試験が幾つか存在するが<sup>21,34)-41)</sup>、これらの多くは症例数が少なかったり治療法がRFPを含んでいなかったりすることが多い。8報の臨床試験のうち6報が、死亡率と後遺症残存率の片方または両方の点でステロイドの有用性を認めている。Girgisらの臨床試験では<sup>34)</sup>、診断時にStage II（神経症候期）にある患者では有効性が高いとしている。

現在までの限られたデータの中からはあるが、全結核性髄膜炎患者、特に意識障害を有する患者では、デキサメサゾン投与が推奨される。推奨投与方法としては、25 kg以下の小児ではデキサメサゾン8 mg/日、25 kg以上の小児や成人では12 mg/日を初期投与量とし、これを3週間継続しその後3週間で漸減する。

### 8 3.6 播種性結核

臨床試験からのデータは限られているが、複数力所の結核ないしは粟粒結核では6カ月療法

が推奨される（米國小児科学会では小児の播種性結核に対して9カ月間の治療を推奨している）。播種性結核による呼吸不全にステロイド投与が有効であるかもしれないとする意見もあるが、臨床試験データは存在しない。

### 8 3.7 尿路生殖器結核

腎結核は基本的には化学療法で治療可能であり<sup>12,42)-46)</sup>、6カ月療法が推奨される。尿路閉塞による水腎症や進行性の腎不全に対しては、ステントによる尿路のバイパスや腎瘻が推奨される<sup>42)</sup>。尿路閉塞の治療においてステント留置に加えステロイドを投与する意義が泌尿器系の論文で論じられているが、有用性について判然としない。合併症を伴わない腎結核では通常腎摘出術は不要であるが、罹患腎の腎機能がないか低い場合で特に高血圧や側腹部痛を伴う場合には、手術を考慮してもよい。男性および女性生殖器の結核は通常標準的な化学療法によく反応し、外科的処置の適応は大きな卵管卵巣膿瘍が残存する場合くらいである。尿中の結核菌培養陽性所見は、肺結核ないし播種性結核で時にみられる非特異的所見であり、なんらの尿検査異常を伴わない場合も多く、必ずしも尿路生殖器系の結核性病変を示唆するものではない。

### 8 3.8 腹部結核

結核性腹膜炎や腸結核に対しては、6カ月の標準的化学療法が推奨される<sup>47,48)</sup>。結核性腹膜炎に対してステロイドを投与する意義についてはデータが不足しており、現時点では推奨できない<sup>21)</sup>が4カ月使用した報告例もある<sup>49)</sup>。

### 8 3.9 他の肺外結核

上述したように、結核はあらゆる臓器ないし組織に病変を形成しうる。本章で言及しなかった他の肺外結核においても治療の原則は同様であるが、個々の患者の治療方針については、各臓器の専門家に意見を求めるべきである。

## 文 献

- 1 )American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395. [www.thoracic.org/adobe/statements/tbadult1-20.pdf](http://www.thoracic.org/adobe/statements/tbadult1-20.pdf).
- 2 )Yuen APW, Wong SHW, Tam CM, Chan SL, Wei WI, Lau SK. Prospective randomized study of the thrice weekly six-month and nine-month chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenopathy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:189-192.
- 3 )British Thoracic Society Research Committee. Six-months versus nine-months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: preliminary results. *Respir Med* 1992;86:15-19.
- 4 )Jawahar MS, Sivasubramanian S, Vijayan VK, Ramakrishnan CV, Paramasivan CN, Selvakumar V, Paul S. Short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *BMJ* 1990;301:359-362.
- 5 )Campbell IA, Ormerod LP, Friend PA, Jenkins R, Prescott J. Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: final results. *Respir Med* 1993;87:621-623.
- 6 )Cheung WL, Siu KF, Ng A. Six-month combination chemotherapy for cervical tuberculous lymphadenitis. *J R Coll Surg Edinb* 1992;35:293-295.
- 7 )Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk M, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1996;110:333-338.
- 8 )Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987;2:1418-1422.
- 9 )Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;2:759-764.
- 10 )Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, De Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:704-711.
- 11 )Rajeswari R, Balasubramanian R, Venkatesan P, Sivasubramanian S, Soundarapandian S, Shanmugasundaram TK, Prabhakar R. Short-course chemotherapy in the treatment of Pott's paraplegia: report on five year follow-up. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:152-158.
- 12 )Dutt KA. Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis: nine years experience. *Ann Intern Med* 1986;401:7-12.
- 13 )Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery. *Int Orthop* 1999;23:73-81.
- 14 )Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. Controlled trial of short-course regimens of chemotherapy in the ambulatory treatment of spinal tuberculosis: results at three years of a study in Korea. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:240-248.
- 15 )Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A controlled trial of six-month and nine-month regimens of chemotherapy in patients undergoing radical surgery for tuberculosis of the spine in Hong Kong. *Tubercle* 1986;67:243-259.
- 16 )British Thoracic Society Research Committee. Short course chemother-

- apy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. *BMJ* 1985;290:1106-1108.
- 17 )Campbell IA, Dyson AJ. Lymph node tuberculosis: a comparison of various methods of treatment. *Tubercle* 1977;58:171-179.
  - 18 )Campbell IA, Dyson AJ. Lymph node tuberculosis: a comparison of treatments 18 months after completion of chemotherapy. *Tubercle* 1979;60:95-98.
  - 19 )Pattison PRM. Pott's paraplegia: an account of the treatment of 89 consecutive patients. *Paraplegia* 1986;24:77-91.
  - 20 )Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000;84:183-188.
  - 21 )Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997;25:872-877.
  - 22 )Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Chest* 1988;94:1256-1259.
  - 23 )Sahn SA, Iseman MD. Tuberculous empyema. *Semin Respir Infect* 1999;14:82-87.
  - 24 )Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;93:520-524.
  - 25 )Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, Gonzalez-LaHoz J, Bouza E. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668-672.
  - 26 )Porkert MT, Sotir M, Moore PP, Blumberg HM. Tuberculous meningitis at a large inner-city medical center. *Am J Med Sci* 1997;313:325-331.
  - 27 )Yeloor VK, Shandera WX, Rodriguez P, Cate TR. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection: experience in an urban public hospital. *Arch Intern Med* 1996;156:1710-1716.
  - 28 )Girgis NI, Sultan Y, Farid Z, Mansour MM, Erian MW, Hanna LS, Mateczun AJ. Tuberculosis meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit No. 3: Cairo, Egypt, from 1976 to 1996. *J Trop Med Hyg* 1998;58:28-34.
  - 29 )Karstaedt AS, Valtchanova S, Barriere R, Crewe-Brown HH. Tuberculous meningitis in South African urban adults. *Q J Med* 1988;91:743-747.
  - 30 )Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, Brobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289-299.
  - 31 )Goel A, Pandya S, Satoskar A. Whither short-course chemotherapy for tuberculous meningitis? *Neurosurgery* 1990;27:418-421.
  - 32 )Jacobs RF, Sunakorn P, Chotpitayasunonah T, Pope S, Kelleher K. Intensive short course chemotherapy for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:194-198.
  - 33 )Phuapradit P, Vejajiva A. Treatment tuberculous meningitis: role of short-course chemotherapy. *Q J Med* 1987;62:249-258.
  - 34 )Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:179-183.
  - 35 )Girgis NI, Farid Z, Hanna LS, Yassin MW, Wallace CK. The use of dexamethasone in preventing ocular complications in tuberculous meningitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983;77:658-659.

- 36 )Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis* 1994;75:203-207.
- 37 )Lepper MH, Spies HW. The present status of the treatment of tuberculosis of the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1963;106:106-123.
- 38 )Escobar JA, Belsey MA, Duenas A, Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics* 1975;56:1050-1055.
- 39 )O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis: relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med* 1969;70:39-48.
- 40 )Ashby M, Grant H. Tuberculous meningitis treatment with cortisone. *Lancet* 1955;1:65-66.
- 41 )Voljavec BF, Corpe RF. The influence of corticosteroid hormones in the treatment of tuberculous meningitis in Negroes. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:539-545.
- 42 )Carl P, Stark L. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. *World J Surg* 1997;21:505-510.
- 43 )Skutil V, Varsa J, Obsitnik M. Six-month chemotherapy for urogenital tuberculosis. *Eur Urol* 1985;11:170-176.
- 44 )Gow JG. Genitourinary tuberculosis: a study of the disease in one unit over a period of 24 years. *Ann R Coll Surg Engl* 1971;49:50-70.
- 45 )Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:377-390.
- 46 )Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genitourinary tuberculosis: clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977;63:410-420.
- 47 )Bastani B, Shariatzadeh MR, Dehdashti F. Tuberculous peritonitis: report of 30 cases and review of the literature. *Q J Med* 1985;56:549-557.
- 48 )Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, Dincer D, Besisik F, Cevikbas U, Ozdil S, Bostas G, Mungan Z, Cakaloglu Y. Tuberculous peritonitis: reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:581-585.
- 49 )Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis: an evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1969;281:1091-1094.

#### 8.4 成人の培養陰性肺結核

胸部 X P 上ないし臨床上肺結核が疑われる患者において、適切な検体から結核菌を分離培養できなかった場合であっても、活動性結核を除外する根拠とはならない。米国全体では新規発生肺結核のうち 17 % は培養陰性である<sup>1)</sup>。培養陰性活動性肺結核が疑われる患者では常に他の診断の可能性を念頭に置き、適切な診断検査を考慮することが非常に重要である。肺結核が疑

われる患者では診断検査として最低でも 3 回の検痰を（必要であれば高張食塩水で喀痰誘発を用いて）行い、塗抹培養検査を行う。培養陰性結核との推定診断を行う前に臨床状況と鑑別診断に応じて、気管支肺胞洗浄や生検といった他の診断手段を考慮すべきである。

活動性肺結核と判断された症例では塗抹が陰性であっても INH, RFP, EB, PZA の 4 剤による治療を開始すべきである。培養陰性でなおかつ活動性の肺結核を疑う例では 2 カ月の化学



療法完了後に臨床上および画像上の経過を評価し、抗結核薬によると考えうる改善がみられるかどうかを判断する。臨床上ないし画像上の改善がみられ他の原因も考え難い場合には活動性結核として治療を継続する。培養陰性結核に対するINH, RFPによる4カ月治療は有効であり平均44カ月の観察期間中わずかに1.2%の再発率と報告されているが<sup>2)</sup>、培養結果判明まで3~8週を要した薬剤耐性の可能性を考慮した場合、2剤による治療開始は推奨できない。維持期をINH, RFP投与による2カ月間とす

ることは可能である(図2.46号に掲載)。

時に肺結核を疑って検査中に塗抹陽性培養陰性の例に遭遇する場合がある。この原因としては、培養困難な非結核性抗酸菌や、死菌の可能性、検査室の誤りの可能性等が考えられる。このような例では個々の症例ごとに、臨床的および画像的に検討することが必要である。結核の可能性が高く患者から塗抹陽性が検出されれば、培養陰性であっても培養陽性結核として推奨治療方式から治療法を選択する。

#### 文 献

- 1)Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2000. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, August 2001. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 2)Dutt AK, Moers D, Stead WW. Smear- and culture-negative pulmonary tuberculosis: four-month short-course chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:867-870.

#### 8.5 画像上で以前の活動性肺結核の存在を疑う場合：非活動性肺結核

ツ反応検査陽性で画像上、以前活動性であった肺結核の存在(訳者注：以下これを陳旧性肺結核とする)と合致する所見(ATS/CDCのClass 4)<sup>3)</sup>を有し化学療法未治療者は、その後の活動性肺結核発症のリスクが高いとされる<sup>2)-4)</sup>。陳旧性肺結核の所見とは肺尖付近の線維性病変であり肺の容量減少を伴うことが多いが、その場合、結核菌に感染した、胸部XP上無所見の者に比して、発病率が約2.5倍との報告もある<sup>2)</sup>。XP上初感染結核の治癒痕(肺内の単発の石灰化巣や、リンパ節の石灰化所見、胸膜肥厚像等)のみの者では、結核既感染者一般と発病リスクは変わらない。

1枚の胸部XPから結核の活動性を判断する

のは困難であり、以前の胸部XPと比較して異常影に変化がないことが確認されていない限り、必要であれば喀痰誘発等を用いて検痰を行い活動性結核の可能性を検討することが推奨される。喀痰培養陰性により活動性結核が否定されれば、これらの患者には潜在結核感染に対する化学療法が強く推奨される<sup>5)</sup>。

結核菌既感染者で画像上陳旧性肺結核所見を有する者に対する、潜在結核感染の化学療法の最適な治療期間に関しては、幾つかの臨床試験が行われている。IUATLDによる<sup>2)</sup>臨床試験では、6カ月以上のINH投与を受けた群では偽薬投与群に比して有意な結核発病率の低下がみられた。直径2cm以上の線維化巣を有する患者では、INH12カ月投与群がINH6カ月投与群に比して有意に発病抑制率が高かった(発病リスク低下率が89%対67%)。これらのデー

表 14 胸部 XP 上以前の活動性肺結核を示唆する所見を有する患者，および未治療の喀痰培養陰性患者の治療に関するエビデンスのまとめ\*

	HIV 陰性	HIV 陽性
INH 9 カ月	A II	A II
RFP 4 カ月( INH 含む/含まない)	B II	B III
RFP/PZA 2 カ月	C III	B I

\* 格付けについては表 1 参照

タから画像上陳旧性肺結核所見を有する者に対する，潜在感染結核の化学療法として INH 9 カ月投与が推奨されている<sup>5,6)</sup>。他の治療方式としては RFP ないし RFP，INH の 4 カ月投与，RFP，PZA の 2 カ月投与（これはより長い治療期間を完了しうる見込みが少ないが，注意深く副作用を観察しうる場合の治療方式である）が推奨されている（表 14）。

この範ちゅうの患者に対して，INH 単独投与と INH，RFP 投与の費用対効果を調べた研究では，後者 4 カ月投与のほうが INH 単独投与に比して費用対効果が高く，INH 耐性率が上昇するに従ってこの費用対効果は上昇するとされている<sup>7)</sup>。

潜在結核感染に対する化学療法として RFP，PZA 投与を受けた患者で，重篤で致命的な肝障害が報告されており<sup>8)</sup>，INH 単独投与群に比して肝障害発生率も高いとされ（Grade 3~4 の肝障害は RFP，PZA 群 7.7%，INH 単独群 1%； $p=0.001$ <sup>9)</sup>），血清 AST とビリルビン値を治療前と治療開始後 2，4，6 週で測定し注意深く肝障害の発生を警戒すべきである。RFP，PZA の治療法は基礎疾患として肝疾患を有する者や，アルコール中毒の既往者，INH による肝障害を経験した者では用いるべきではなく，より長い治療期間を完了しうる見込みが少ないが注意深く副作用を観察しうる場合に限定すべきであろう。

## 文 献

- 1) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 2) International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. The efficacy of varying durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT Trial. *Bull World Health Organ* 1982;60:555-564.
- 3) Grzybowski S, Fishaut H, Rowe J, Brown A. Tuberculosis among patients with various radiologic abnormalities, followed by chest clinic service. *Am Rev Respir Dis* 1972;104:605-608.
- 4) Comstock GW, Woolpert SF. Preventive treatment of untreated, nonactive tuberculosis in an Eskimo population. *Arch Environ Health* 1972;25:333-337.
- 5) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 6) Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tubercu-

losis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3: 847-850.

- 7 )Jasmer RM, Snyder DC, Chin DP, Hopewell PC, Cuthbert SC, Paz EA, Daley CL. Twelve months of isoniazid compared with four months of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis: an outcome and cost-effectiveness analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1648-1652.
- 8 )Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:733-735. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 9 )Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, Daley CL, Bernardo J, Vittighoff E, King MD, Kawamura LM, Hopewell PC. Short course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;137:640-647.

## 8.6 妊娠と授乳

妊婦および胎児にとって未治療状態の結核のもたらすリスクは、治療そのものの副作用等のリスクよりもはるかに高い。未治療結核の妊婦から生まれる新生児は、そうでない妊婦からの新生児に比して低体重となる可能性があり、また、まれではあるが先天性結核の危険も有する<sup>1)-3)</sup>。よって、結核の疑いが中程度ないし高い場合には妊婦であっても化学療法を開始すべきである。初期治療はINH, RFP, EBで行い、SMは使用すべきではない。WHO<sup>4)</sup>およびIUATLD<sup>5)</sup>は妊婦にも常時PZAを使用するよう推奨しているが、催奇形性に関するデータが不足しており、米国においては妊婦への常時使用は推奨できない。しかし、USPHSの中には妊婦に使用しても副作用や奇形等をみなかったとするものもある<sup>1)</sup>。初期治療にPZAを含まない場合、最短の治療期間は9カ月とする。妊婦でINH投与を受ける者にはピリドキシンを25 mg/日投与すべきである。

INH, RFP, EBは胎盤を通過するが催奇形性は証明されていない<sup>6)</sup>。SMは抗結核薬の中で唯一胎児への悪影響が明らかになっている薬

剤であり、胎児の第8脳神経の正常な発達を阻害し先天性難聴となる可能性を有している<sup>6,7)</sup>。

KM, AMK, CPMも恐らく同様であろうと思われるが、これら3薬剤の胎児に対する影響に関するはっきりしたデータや報告はない。PASは過去にINHとともに頻繁に用いられた薬剤であるが、これら2薬剤を服用した妊婦での奇形児出産率の上昇はみられていない<sup>2)</sup>。CS, THの胎児への影響に関するデータは不足しているが、THによるとする非特異的催奇形性の報告がされている<sup>8)</sup>。フルオロキノロンでは動物での関節障害が報告されており、可能であれば妊婦への投与は避けるべきであろう<sup>6)</sup>。

一次薬の母乳中への移行は極めて少量で、乳児に毒性を発揮することはまずなく、母乳栄養を禁止すべきではない<sup>9)</sup>。逆に、母乳中の抗結核薬が乳児に対して活動性結核や結核菌潜在感染に対して効果を発揮すると考えるべきでもない。たとえ乳児がINH投与を受けていなくても、母子ともにピリドキシンの補充投与を行うべきである。1998年に至るまで、フルオロキノロンを服用している母親からの母乳栄養により乳児に悪影響が及んだという報告はないが、母乳栄養中のこの薬剤の投与は推奨しがたい<sup>6)</sup>。

## 文 献

- 1) Davidson PT. Managing tuberculosis during pregnancy. *Lancet* 1995;346:199-200.
- 2) Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:65-79.
- 3) Jana N, Vasishta K, Jindal SK, Khunnu B, Ghosh K. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;44:119-124.
- 4) World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 2nd edition. WHO/TB/97.220. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997. [www.who.int/gtb/publications/ttgnp/PDF/tb97\\_220.pdf](http://www.who.int/gtb/publications/ttgnp/PDF/tb97_220.pdf)
- 5) Enarson DA, Rieder HL, Arnodottir T, Trebucq A. Tuberculosis guide for low income countries, 4th edition. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Diseases; 1996.
- 6) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, editors. Drugs in pregnancy and lactation, 5th edition. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1998.
- 7) Varpela E, Hietalalahti J, Aro M. Streptomycin and dihydrostreptomycin during pregnancy and their effect on the child's inner ear. *Scand J Respir Dis* 1969;50:101-109.
- 8) Potworowska M, Sianozecko E, Szufiodowica R. Ethionamide treatment and pregnancy. *Pol Med J* 1966;5:1153-1158.
- 9) Snider DE, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984;144:589-590.

### 8.7 腎機能障害および腎不全における結核治療

抗結核薬のうち幾つかの薬剤は腎臓から排泄されるため、腎機能の障害は結核の治療上問題となりうる。加えてある種の抗結核薬は透析によって除去されるため、さらに状況は複雑になる。よって腎機能障害のある患者や末期腎不全で血液透析中の患者では、通常投与量の変更が必要となる(表15)。投与量の減量は、最高血中濃度が低下してしまう可能性もあるので、投与間隔を延長することが推奨される<sup>1)</sup>。表15に示した方針の適用にはクレアチンクリアランスの推定または測定が必要である。腎排泄型の薬剤では、クレアチンクリアランス 30 ml/分以下の患者と血液透析中の患者への投与の際には、どちらも投与間隔の延長で対処する(C. Pleoquin 私信)。クレアチンクリアランス 30

ml/分以上の腎機能障害患者における推奨投与量は、データの不足のため不明である。こうした患者では通常投与量で治療すべきであるが、副作用回避のため血中の薬剤濃度測定を考慮すべきである。

RFP と INH は肝臓で代謝されるため、腎不全の状態でも通常量が投与可能であろう<sup>1)-5)</sup>。PZA は肝臓で代謝されるが、腎機能障害患者では代謝産物(ピラジノ酸および5位水酸化ピラジノ酸)が蓄積する可能性がある<sup>3,6)</sup>。EB は80%が腎から排泄されるため腎機能障害患者では蓄積される可能性がある<sup>7)</sup>。よってPZAおよびEBでは週3回の投与が推奨される<sup>3,7)</sup>。INH, EB, PZA(およびその代謝産物)はある程度血液透析で除去されるが、臨床的に問題となるような量が除去されるのは、PZA および恐らくはその代謝産物のみである<sup>3)</sup>。RFP は分子量が大きく、広く全身の組織に分布し、タ

表 15 成人の腎機能障害患者および血液透析患者に対する推奨抗結核薬投与法

	投与頻度	クレアチニンクリアランスが30ml/分以下の場合の推奨量
INH	変更なし	毎日 300 mg または週 3 回 900 mg
RFP	変更なし	毎日または週 3 回 600 mg
PZA	変更あり	週 3 回 25 ~ 35 mg/kg (毎日ではない)
EB	変更あり	週 3 回 15 ~ 25 mg/kg (毎日ではない)
レボフロキサシン	変更あり	週 3 回 750 ~ 1,000 mg (毎日ではない)
CS	変更あり	毎日 250 mg* または週 3 回 500 mg
TH	変更なし	毎日 250 ~ 500 mg
PAS	変更なし	1 回 4 g 1 日 2 回
SM	変更あり	週 2 ~ 3 回 12 ~ 15 mg/kg (毎日ではない)
CPM	変更あり	週 2 ~ 3 回 12 ~ 15 mg/kg (毎日ではない)
KM	変更あり	週 2 ~ 3 回 12 ~ 15 mg/kg (毎日ではない)
AMK	変更あり	週 2 ~ 3 回 12 ~ 15 mg/kg (毎日ではない)

- ・副作用がなければ標準量を投与する
- ・血液透析患者では血液透析日に、透析終了後に投与する
- ・適切な薬剤吸収量を確保し、蓄積を避けて副作用を回避するために血中の薬剤濃度測定を考慮すべきである
- ・膜透析患者では血液透析患者と同様の投与法で治療を開始し、血中薬剤濃度を測定して投与量の妥当性を検討する
- \* 連日 250 mg 投与の妥当性は判然としない。中枢神経への毒性を注意深くモニタリングしていくべきである(3章参照)

ンパク結合率が高く、肝代謝が迅速で血液透析ではほとんど除去されない<sup>9)</sup>。したがって INH, RFP, EB では血液透析後の追加投与は不要である。PZA においても透析後に投与とすれば追加投与は不要である。一般的に血液透析患者では、DOT を容易にしかつ透析による過剰な薬物除去を避けるため、血液透析後の抗結核薬投与とすべきである。

SM, KM, AMK, CPM はすべて基本的に腎から排泄されるため、腎機能障害患者では投与量を調整する必要がある。血液透析の直前にこれらの薬剤を投与した場合、約 40 % が血液透析液中へ除去されるとされる<sup>8)</sup>。血液透析前の体全体への浸透拡散のための時間がより長いような投与法の場合には、はるかに少ない量の薬剤が除去されるのみであろうし、ある程度の蓄積が起こることは予期してしかるべきであろう。よって EB や PZA と同様、投与間隔を延長すべきである。これらの薬剤の抗菌力は濃度依存性の抗菌活性を示し<sup>9)</sup>投与量の減量は抗菌力の低下を招く可能性があるため、一般論としては投与量減量による調整は避けたいほうがよ

い。TH は腎で排泄されることもなく、また血液透析で除去もされないため投与量の調整は不要である<sup>10)</sup>。PAS は若干の量(6.3%)が血液透析で除去されるが、代謝産物である acetyl-PAS はかなりの量が血液透析で除去されるため顆粒製剤が用いられる場合には 1 回 4 g を 1 日 2 回の投与が適切であろう(Jacobus 製薬による)<sup>9)</sup>。CS は主に腎から排泄され、血液透析でかなりの量(56%)が除去される。よって血液透析間に起こる薬剤蓄積を回避するため投与間隔の延長が必要であり、また血中濃度の過少を避けるためには血液透析後の投与が望ましい<sup>10)</sup>。フルオロキノロンの腎排泄の割合は各薬剤で異なる<sup>11)</sup>。製薬会社による末期腎不全でのフルオロキノロンの推奨投与量は、あくまでも一般細菌による感染症のために考案されたものであることに注意すべきであり、これらの推奨投与量が腎不全末期の結核患者にとっても適切であるかどうかは不明である。

上述したように、すべての抗結核薬を血液透析後に投与すれば DOT が容易であり(週 3 回)、血液透析によって血中薬剤が過剰に除去

されることを防ぐこともできる<sup>2)</sup>。CSやEB，またはいかなる薬剤であれ注射薬の抗結核薬を腎機能障害患者に用いる場合には，薬剤の毒性を回避し同時に抗菌活性のための十分な血中濃度を確保するために，薬剤血中濃度のモニターを行うことは重要である。また腎不全患者では抗結核薬との相互作用を有するような治療薬を内服している場合や，糖尿病による腎不全末期の患者で消化管運動の異常を伴い薬剤吸収が阻害される場合もあり，臨床医は注意を要する。

このような状況下では注意深い臨床のおよび薬理的な考慮が必要であり，最適な抗結核薬投与量の決定のために血中の薬剤濃度測定が必要な場合もありうるだろう<sup>9)</sup>。また腹膜透析に関してはデータが存在しない。腹膜透析と血液透析では薬剤除去の機序が異なるため，表15に示す推奨投与法もすべてが腹膜透析で適用可能と考えることはできない。腹膜透析の患者では，抗結核薬の血中濃度測定も含めた注意深いモニタリングが必要である。

## 文 献

- 1 )Peloquin CA. Antituberculosis drugs: pharmacokinetics. In: Heifets L, editor. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991. p 59–88.
- 2 )Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993;64:169–181.
- 3 )Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1580–1584.
- 4 )Bowersox DW, Winterbauer RH, Stewart GL, Orme B, Barron E. Isoniazid dosage in patients with renal failure. *N Engl J Med* 1973;289:84–87.
- 5 )Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampicin. *Clin Pharmacol* 1978;13:108–127.
- 6 )Ellard GA. Absorption, metabolism, and excretion of pyrazinamide in man. *Tubercle* 1969;50:144–158.
- 7 )Strauss I, Erhardt F. Ethambutol absorption, excretion and dosage in patients with renal tuberculosis. *Chemotherapy* 1970;15:148–157.
- 8 )Matzke GR, Halstenson CE, Keane WF. Hemodialysis elimination rates and clearance of gentamicin and tobramycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:128–130.
- 9 )Peloquin CA. Using therapeutic drug monitoring to dose the antimycobacterial drugs. *Clin Chest Med* 1997;18:79–87.
- 10 )Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate, and clofazimine. *Chest* 1999;116:984–990.
- 11 )Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:101–119.

## 8.8 肝疾患患者における結核治療

不安定な状態の肝疾患ないし肝硬変等進行期の肝疾患を有する患者では，第一に薬剤性肝炎

の頻度が高くなり，第二に肝予備能の限られた患者のため軽度の薬剤性肝炎でも重篤ないし場合によっては致死的な状況になりかねない。また，症状の有無にかかわらず基礎に有している

肝疾患に伴う肝酵素値の変動は薬剤性肝炎のモニタリングを困難なものとする。よって、臨床医は不安定な状態の肝疾患ないし肝硬変等進行期の肝疾患を有する患者では、肝毒性を有する薬剤のより少ない治療法を考慮してもよいが、このような患者の治療の際には専門家へのコンサルテーションが望ましい。結核そのものも肝に病変を形成し肝酵素の異常を起こしうることに注意が必要であり、診断時の肝酵素の異常をすべて結核以外の疾患によるものと考えべきではない。結核による肝酵素の異常は有効な抗結核治療によって改善する。

#### 8.8.1 INH を使用しない治療法

5.2 で記載したように、英国医学研究委員会 (BMRC) が行った塗抹陽性肺結核患者に対する化学療法複数の臨床試験の結果からは、初期強化期に4剤を用い、全治療期間を通してRFPを投与していれば、たとえ薬剤感受性試験の結果がINH耐性であっても、6カ月治療は極めて有効であることが示されている<sup>1)</sup>。その後の香港胸部診療所 (Hong Kong Chest Service) とBMRCの臨床試験によれば、6カ月間PZAを継続して用いた場合には、より治療成績が向上する可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。よってRFP、EB、PZAによる6カ月治療は理にかなってしよう (格付けBⅡ)。この治療法では肝毒性出現の可能性は否定できないが、6カ月の治療期間で終了できる点は利点である。

#### 8.8.2 PZA を用いない治療法

PZAによる肝障害はINHやRFPによる肝障害に比して頻度はやや少ないが、重篤かつ遷延性になりやすい<sup>3)</sup>。よって、最初の2カ月間INH、RFP、EBを投与後、7カ月間INH、RFPを継続し合計9カ月の治療法を選択してもよい (表2)。

#### 8.8.3 肝毒性を有する薬剤を1剤のみとする治療法

進行期の肝疾患患者では、肝毒性を有する薬剤を1剤のみとする治療法を選択することも可能であるが、RFPに他の追加薬剤としてはEB、フルオロキノロン、CS、アミノグリコシド剤を加える。治療期間は結核の重症度と治療への反応に応じて12~18カ月とする (格付けCⅢ)。専門家へのコンサルテーションが望ましい。

#### 8.8.4 肝毒性を有する薬剤を一切用いない治療法

不安定で重篤な肝疾患を有する患者では、肝毒性を有する薬剤を一切用いない治療が必要とされる場合もあり、SM、EB、フルオロキノロン、ないし他の二次経口薬を用いる。薬剤の選択や治療期間の決定において参考になるようなデータは存在せず、その有効性も不明であるが、18~24カ月間の治療を要するものとされ (格付けCⅢ)、常に専門家へのコンサルテーションを行うべきである。

### 文 献

- 1) Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-430.
- 2) Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-1342.
- 3) United States Public Health Service. Hepatic toxicity of pyrazinamide used with isoniazid in tuberculous patients. United States Public Health Service Tuberculosis Therapy Trial. *Am Rev Respir Dis* 1959;80:371-387.

## 8.9 他の合併症下での結核治療

免疫抑制患者では、結核の治療に対する反応はそうでない者に比して不良である場合もありうるが、HIV 感染合併結核患者では、治療に対する反応は他と変わらないとされている。しかし、免疫抑制患者の結核治療は、結核の重症

度や治療に対する反応を考慮しながら各症例で個々に検討されるべきであろう。可能であれば免疫抑制状態を改善させるような対応を取るべきである。珪肺結核においては、維持期の化学療法を最低2カ月延長することで治療成績の改善が得られるというデータが報告されている<sup>1)2)</sup>。

### 文 献

- 1) Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A control trial of 6 and 8 months of antituberculosis chemotherapy in the treatment of patients with silicotuberculosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:262-267.
- 2) Lin T-P, Suo J, Lee C-N, Lee J-J, Yang S-P. Short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis in pneumoconiotic patients. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:808-810.

## 9 . 再発 , 治療失敗 , 薬剤耐性患者の管理

### 9.1 再 発

再発の細菌学的な確認は精力的に行わなければならない

再発時の結核菌は、薬剤感受性のことも耐性のこともある。再発が真の再発であることを確認し、薬剤感受性試験結果を得るため、再発の細菌学的な確認は精力的に行わなければならない。

再発とは治療中培養陰性となり陰性が持続し、治療完了後いずれかの時点で培養陽性となるか、活動性結核を思わせる臨床的画像上の悪化を示したものをいう。培養陽性の場合以外は診断を確定し、薬剤感受性試験のための細菌学的な再発の確証を得るための努力が必要である。真の再発は化学療法がうまくいかず患者の

菌を殺菌できず、もともとの菌が内因性に再燃することをいう。しかし、まん延度が高いところでは、新たな結核菌の再感染により再発のようにみえることが起こることもある<sup>1)</sup>。

真の再発を起こしやすい人は、治療開始後2カ月たっても培養陽性でもともと広範囲の病変をもつ患者である<sup>2)-4)</sup>。再発のほとんどは治療終了後6~12カ月以内に起こる。DOT 下でRFPを含む治療を受けた薬剤感受性菌の患者はほとんどすべて、再発時の菌は薬剤感受性菌である<sup>5)6)</sup>ので通常の4剤治療とする。初回の治療開始時に薬剤感受性試験を行っておらずRFPを含むDOT 下の治療を受けた者が再発時耐性であった場合、初回治療時から耐性菌であった可能性も高い。

以前の治療がDOT でない場合、治療中に耐性化している可能性は高い。薬剤感受性試験結果が出るまでの治療薬の選択は、以前の治療のときの治療の経過を考慮して決める。

以前の治療がDOT でない場合、または以前の治療にRFPが含まれていない場合、または



以前の治療が不規則であったと分かっているか不規則であったと推測される場合、現在は薬剤耐性があると想定して、より強力な治療を行う（訳者注：日本では全治療期間 DOT を行っている例は少ないため、過去の治療時のコンプライアンスを注意深く聴取し不規則治療を見落とさないようにする必要がある）。特に、この強力な治療は、免疫抑制、肺機能の予備力が少ない場合、中枢神経系の結核、その他生命の危機が迫っており治療が不適切な場合に重大な結果を招きかねない場合に必要である。

接触歴などから、再感染発病が再発の原因として考えられそうな場合、感染源の薬剤感受性試験結果を考慮して治療薬を決める。薬剤感受性と思われるものが感染源の場合、標準的な4剤治療でよい。感染源と思われる人が薬剤耐性結核の場合、想定される感染源の薬剤耐性のパターンに応じて薬を強化することが適切と思われる。

薬剤感受性試験結果が出るまでの強化された治療での薬の選択については、治験結果は出ていない。専門家の意見では、INH, RFP, PZAに加えて2~3剤の細菌学的検査で感受性であろうと想定される薬を加えることは賢明なことである。通常用いられる薬は、EB, フルオロキノロン（レボフロキサシン, モキシフロキサシンまたはガチフロキサシン）、注射薬（SM：ただし、以前に使用歴がなく感受性と分かっている場合のみ、AMK, KM または CPM）にもう1剤加えてもよいし加えなくてもよい。

## 9.2 治療失敗

治療失敗は、結核治療中継続的なまたは繰り返す培養陽性と定義する。治療開始後3カ月で薬剤感受性菌の場合、90~95%の患者は培養は陰性化し臨床症状は改善する。有効と思われる治療を3カ月行って培養陽性の場合、症状がどうであれ、菌陰性化の遅れの原因を評価しな

失敗した治療方式に1剤追加をしてはならない

治療失敗は、薬をきちんと内服し続けて4カ月以上の治療の後、培養陽性である場合（治療開始時から継続して陽性の場合と一時陰性化した後再度陽性となった場合との両方を含む）をいう。治療失敗の患者は、薬剤感受性と証明されるまでは耐性結核として扱い、未使用薬を多数併用して治療開始しなければならない。失敗した治療方式に1剤追加することは決して行ってはならない。1剤追加はその薬剤に対する耐性を導き、管理をさらに困難にするからである。

なければならない。培養が4カ月の治療の後にも陽性の場合、治療失敗と判断する。

治療失敗の原因は多数ありうる。DOTを受けていない人の場合、適切な治療を受けているにもかかわらず、治療失敗となった原因としては、最もよくある理由は不規則治療である。DOTを受けている人の場合、DOTを受けているようだが実際はきちんと薬を内服していない場合などがある。その他の原因として、治療開始時に薬剤耐性であったが認識されていなかった場合、薬の吸収不良（以前の胃や腸の切除手術）、吸収を阻害する制酸剤などの薬との同時投与（6.1, 7.1 47号に掲載参照）、薬に対する生体反応のばらつきである。患者の治療への反応が良ければ検査室の間違いの可能性も考える。検査室内の汚染あるいは検体の取り違いによって、培養が偽の陽性となった例の報告がある<sup>7)8)</sup>。初期悪化は<sup>9)-11)</sup>HIV感染者で特に多い<sup>12)-14)</sup>が注意が必要である。

治療失敗の場合、上記の原因を検討する。主治医が耐性結核の治療の経験が乏しい場合、専門治療機関への紹介またはコンサルテーション

を早期に行う。薬剤耐性が治療失敗の原因で、患者の状態が重篤ではない場合、最も最近に分離培養された菌の薬剤感受性試験結果が出るまで、仮の治療を行ってもよいし、薬剤感受性試験の結果を待ってもよい。しかし、重篤な状態であったり喀痰塗抹検査が陽性の場合、直ちに仮の治療を開始し薬剤感受性試験結果が出るまで継続しなければならない。治療失敗の患者の結核菌は、一次薬と二次薬両方の薬剤感受性試験を行う。

治療失敗と分かたら、理論的には感受性と思われる薬を3剤加える。薬剤感受性試験結果が出るまでの強化された治療での薬の選択については、治験結果はない。仮の再治療薬としては、フルオロキノロン、注射薬(SM：ただし、以前に使用歴がなく感受性と分かっている場合のみ、AMK、KM または CPM)に加えて、もう1剤PAS、CS または TH などの内服薬を用いる(格付けAⅢ)。薬剤感受性試験結果が得られたら、その結果によって治療薬を変更する。

### 9.3 薬剤耐性患者の管理

#### コンサルテーションを行う

耐性結核の治療に当たっては、その難しい状況の管理について、専門家による治療または専門家にコンサルテーションを密にしながら行わなければならない。二次薬はしばしば患者治療の最後の大きな希望である。不適切な管理は命にかかわる結果を生むこととなる。

結核菌は常に突然変異を起こしており、一定の確率で個々の薬剤に対する耐性の菌が出現している。しかし、その突然変異の確率は低いので、適切な薬の組み合わせで多剤併用療法を用いていけば、臨床的に有意な薬剤耐性が出現す

ることはない<sup>15)</sup>(4.1 47号に掲載参照)。耐性獲得が起こる最も一般的な要因は、空洞など大量の菌を有する結核患者で不適切な治療法(薬の選択や用量の不足など)が処方された場合、または患者と医療従事者間で意思の疎通がうまくいかず適切な薬の服用方法が守られなかった場合などである<sup>16)</sup>。1剤または複数薬剤に対する吸収阻害が、耐性獲得の原因となることもまれにある。空洞例では、細胞分裂が頻繁に行われているので耐性獲得の危険は高い<sup>17)</sup>。治療期間が長かったり繰り返された場合、複数の薬剤に対する耐性が順次起こることもある。耐性を獲得した菌を他の人に感染させることもあり、その菌を感染させられた人が発病した場合、未治療耐性結核となる。

それぞれの患者が薬剤耐性ではないかと疑う要因としては、治療歴があったり耐性結核患者との接触歴があったり、耐性結核の多い地域からの移住者であったりなどが挙げられる<sup>18)19)</sup>。そういう場合は、特に患者が重症の場合、既往のごとく通常の治療よりも多くの薬を用いた治療を行うことが賢明である(表16)。

薬剤耐性を証明する方法は、適切な薬剤検査室における薬剤感受性試験のみである(表17)。薬剤耐性と分かたした場合にとる手順が最も重要である。INH と RFP の両剤耐性の場合(多剤耐性結核という)、治療失敗および更なる耐性獲得の危険が高い。多剤耐性結核患者は、専門医療機関へ紹介するか、そこからのコンサルテーションを受けるようにする。RFP のみに耐性の患者は多剤耐性結核よりも予後は良いが、治療失敗と更なる耐性獲得の危険は高く、専門家のコンサルテーションの下に管理すべきである。

さまざまな薬剤耐性パターンでの最適の治療についての無作為試験も対照試験も行われていない。WHO と IUATLD は、治療失敗および慢性例での標準的な管理のためのアルゴリズムを定めているが、それは、原則と専門家の意見

表 16 薬剤耐性肺結核症の場合の治療薬の選択

耐性パターン	勧める治療法	治療期間 (月)	コメ ン ト
INH ( ± SM )	RFP, PZA, EB ( 広範 困な病変なら FQN* <sup>1</sup> も )	6	BMRC の研究では、6 カ月治療で INH 耐性であっても、 初期に 4 剤用いその後 RFP と EB か SM を用いれば、 95% の治癒率 <sup>1)</sup> 。PZA を 6 カ月全期間用いれば最適 ( 格付 け B II ) <sup>2)</sup> 。FQN は BMRC の研究に入っていないが、広範 な病変の治療を強化する ( 格付け B III )。INH 耐性では INH はやめるべきである
INH + RFP ( ± SM )	FQN , PZA , EB , IA* <sup>2</sup> ± その他の薬* <sup>3</sup>	24 ~ 28	再発防止のため治療を強化すべき。広範囲な病変では、そ の他の薬を用い治療失敗耐性獲得を予防したほうが賢明で ある。切除手術を行ったほうが良いこともある
INH + RFP ( ± SM ) + ( PZA or EB )	FQN, IA, ( PZA また は EB ) + その他の薬 2 剤	24	薬剤感受性試験のパターンにより一次薬を用いる。広範な 病変ではその他の薬を 2 ~ 3 剤。手術を考慮すべきである
RFP のみ	INH, PZA, EB ( 広範 困な病変なら FQN も )	9 ~ 12	INH, PZA, SM を毎日または週 3 回 9 カ月の治療が、 BMRC の研究では有効とされる ( 格付け B II ) <sup>2)</sup> 。しかし、 注射薬の長期投与は現実的ではないかもしれない。EB が SM と同じように有効であるかどうかは分からない。注射 薬がなければ 12 カ月治療 ( 格付け B III )。広範囲な病変ま たは治療期間短縮のため、注射薬は初期 2 カ月加えてもよ い ( 格付け B III )

\* 1 FQN : フルオロキノロン ( オフロキサシン , レボフロキサシン , シプロフロキサシンを含む )

\* 2 IA : 注射薬 [ SM, KM, AMK, CPM ( 訳者注 : CPM は日本では入手できない ) ]

\* 3 その他の薬 : TH, CS, PAS, クラリスロマイシン, アモキシシリン/クラブラン酸ナトリウム, linezoid ( 訳者注 : linezoid は日本では入手できない )

文献

- 1 ) Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986 ; 133 : 423 430 .
- 2 ) Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Five year follow up of a controlled trial of five, 6 months regimens of chemotherapy for tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1987 ; 136 : 1339 1342 .
- 3 ) Hong Kong Chest Service, British Medical Research Council. Controlled trial of 6 month and 9 month regimens of daily and intermittent streptomycin plus isoniazid plus pyrazinamide for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. Am Rev Respir Dis 1977 ; 115 : 727 635 .

によっている<sup>20,21)</sup>。このアプローチは、医療資源が潤沢にある国では適切とは思われない<sup>22,23)</sup>。

下記に、治療のガイドラインを示すが、格付けはすべて A III である。

- 排菌が止まらない、または XP 画像が悪化しつつある場合には、治療薬に 1 剤追加は行わない。
- 治療を開始または変更するときには、検査で薬剤感受性である使用歴のない薬を常に 3 剤用いる。その一つは注射薬とする。

- 未使用薬で有効そうな薬がある場合、薬を 3 剤に限定しない。多剤耐性結核では 4 ~ 6 剤治療のほうが結果が良い<sup>24) - 26)</sup>。
- 入院か外来で DOT を行う。治療失敗および更なる耐性獲得の危険の高さをかんがみ、DOT は最優先対象である。
- 耐性結核では間欠療法は行わない。注射薬は初期 2 ~ 3 カ月は毎日、その後は間欠でもよい。
- 検査の結果が正しいとして、検査室で耐性と

表 17 薬剤感受性試験のための薬の濃度\*1

薬 剤	比率法		液体培地			
	7H 10 寒天培地	7H 11 寒天培地	Radiometric ( BACTEC )	ESP Myco	MGIT	BacT/ ALERT MB*2
一次薬						
INH	0.2 <sup>*3</sup>	0.2 <sup>*3</sup>	0.1 <sup>*3</sup>	0.1 <sup>*3</sup>	0.1	0.09
INH (high)	1.0	1.0	0.4	0.4	0.4	0.4
RFP*4	1.0 <sup>*3</sup>	1.0	2.0 <sup>*3</sup>	1.0 <sup>*3</sup>	1.0	0.9
EB	5.0 <sup>*3</sup>	7.5	2.5 <sup>*3</sup>	5.0 <sup>*3</sup>	5.0	2.3
PZA	NR	NR	100.0		100.0	200.0
二次薬						
SM	2.0 <sup>*3</sup>	2.0	2.0 <sup>*3</sup>		1.0	0.9
SM (high)	10.0	10.0	6.0		4.0	
EB (high)*5	10.0	10.0	7.5		7.5	
CPM	10.0	10.0				
TH	5.0	10.0				
KM*6	5.0	6.0				
オフロキサシン	2.0	2.0				
PAS	2.0	8.0				
RBT*7	0.5	0.5				

\*1 薬剤感受性試験濃度の単位は  $\mu\text{g/ml}$

\*2 BacT/ALERT MB は現在 FDA の薬剤感受性試験法としての認可はされていない

\*3 治療薬の決定の基本的な濃度は、INH は比率法 (proportion method) では 0.2, BACTEC と ESP Myco では 0.1。RFP を 7H 10 寒天培地で用いる場合は 1.0, BACTEC では 2.0, ESP Myco では 1.0。EB を 7H 10 寒天培地で用いる場合は 5.0, BACTEC では 2.5, ESP Myco では 5.0。SM を 7H 10 寒天培地で用いる場合は 2.0, BACTEC では 2.0 である

\*4 RPT の薬剤感受性試験は、RFP で行う

\*5 RFP または一次薬 2 剤以上で薬剤耐性の場合は、二次薬の薬剤感受性試験を行う。また、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) は EB の高濃度検査を行うことも勧めている

\*6 AMK の薬剤感受性試験は、KM で行う

\*7 RBT の高濃度検査 (比率法寒天培地で 1.0 または 2.0) を行っている研究者もいる

(訳者注: 日本では卵培地である小川培地による比率法が勧められ、その感受性の判断基準となる濃度としては、INH 0.2, INH (high) 1.0, RFP 40, EB 2.5, SM 10, TH 2.5, KM 20, レボフロキサシン 2.5, が標準として用いられる。寒天培地はほとんど用いられていない。液体培地は MGIT などが用いられているが、国または学会による感受性の濃度の標準は設定されていない)

判断された薬の使用は、その有効性が低く他の薬があるので勧められない。しかし、INH の低濃度耐性の場合 (9.5 参照) の INH の意義と有効性は不明瞭である。多剤耐性結核の W 株では高濃度 INH で感受性であった患者については、INH を使用したほうが生存率が良かったという報告がある<sup>27)</sup>。

- RFP 耐性の場合、ほとんど RBT, RPT と交差耐性がある<sup>28)</sup>。RFP 耐性で RBT 感受性であったものは、まれな RNA ポリメラーゼの通常起らない変異による<sup>29)</sup>。しかし、RBT

の検査室の結果が出るまで、RFP 耐性菌では RBT を用いない。RPT と RFP はほとんど完全に交差耐性する。

- SM と他の注射薬 (KM, AMK, CPM) とでは交差耐性はみられない。それぞれ独立して耐性化し複数薬剤に耐性となることはある。AMK と KM は完全に交差耐性である<sup>24)</sup>。注射薬を同時に複数用いても、効果があるという証拠はなく副作用が増える可能性がある。複数同時には用いない。
- PZA 耐性をどう決めるかについては技術的

な問題があり、多くの検査室では検査は行われていない。しかし、PZA 耐性は他の一次薬への耐性がない場合はまれなことである<sup>30)</sup>。PZA 単剤耐性があるとすると、ヒト型結核菌でなくウシ型結核菌を考慮しなければならない。ヒト型結核菌とウシ型結核菌は通常行われる核酸増幅法では区別されない。

表 16 に、薬剤耐性パターンごとの薬の選択を記載する。

#### 9.4 多剤耐性結核における手術の役割

広範囲の多剤耐性肺結核における切除手術の

意義については、重篤な薬剤耐性をもつ患者（平均 5 剤以上耐性）は、排菌している空洞または荒撫肺の切除により、それ以前の非手術例よりも利益を得た、との報告と<sup>31)</sup>、耐性結核では手術をしなくても治癒率は同じ、との報告もある<sup>25 32)</sup>。手術を行う場合、この分野で経験を有する術者が行うべきで、手術前に数カ月の集中的な化学療法を行う。また、専門家は手術後 1~2 年は再発を防ぐために、感受性と証明されている薬を用いた化学療法を続けることを提言している。

#### 文 献

- 1 )van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, van Helden PD. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341:1174-1179.
- 2 )Catanzaro A, Horsburgh R. TBTC Study 22: risk factors for relapse with once-weekly isoniazid/rifapentine (HP) in HIV-negative TB patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:A252.
- 3 )Tam CM, Chan SL, Kam KM, Goodall RL, Mitchison DA. Rifapentine and isoniazid in the continuation phase of treating pulmonary tuberculosis: final report. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:3-10.
- 4 )Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-1342.
- 5 )Hong Kong Chest Service/British Medical research Council. Controlled trial of 2,4, and 6-months of pyrazinamide in 6-month, three-times weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide: results at 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:700-706.
- 6 )Mitchison DA. Role of individual drugs in the chemotherapy of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:796-806.
- 7 )Burman WJ, Stone BL, Reves RR, Wilson ML, Yang Z, El-Hajj H, Bates JH, Cave MD. The incidence of false-positive cultures for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:321-326.
- 8 )Braden CR, Templeton GL, Stead WW, Bates JH, Cave MD, Valway SE. Retrospective detection of laboratory cross-contamination of *Mycobacterium tuberculosis* cultures with use of DNA fingerprint analysis. *Clin Infect Dis* 1997;24:35-40.
- 9 )Carter JE, Mates S. Sudden enlargement of a deep cervical lymph node during and after treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1994;106:1896-1898.
- 10 )Onwubalili JK, Scott GM, Smith H. Acute respiratory distress related

- to chemotherapy of advanced pulmonary tuberculosis: a study of two cases and review of the literature. *Q J Med* 1986;230:599–610.
- 11 )Matthay RA, Neff TA, Iseman MD. Tuberculous pleural effusions developing during chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:469–472.
  - 12 )Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:157–161.
  - 13 )Crump JA, Tyrer MJ, Lloyd-Owen SJ, Han LY, Lipman MC, Johnson MA. Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998;26:1008–1009.
  - 14 )Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, Chaisson RE, Bishai WR, Sterling TR. Paradoxical worsening of tuberculosis in HIV-infected persons. *Chest* 2001;120:193–197.
  - 15 )David HL, Newman CM. Some observations on the genetics of isoniazid resistance in the tubercle bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1971;104:508–515.
  - 16 )Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis: common errors and their association with the acquisition of drug resistance. *JAMA* 1993;270:65–68.
  - 17 )Canetti G. The J. Burns Amberson Lecture: present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:687–703.
  - 18 )Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, Hoffner S, Rieder HL, Binkin N, Dye C, *et al.* Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344:1294–1303.
  - 19 )Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002;185:1197–1202.
  - 20 )World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva: World Health Organization; 1996. WHO/TB/96.199. [www.who.int/gtb/publications](http://www.who.int/gtb/publications)
  - 21 )Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trébuq A. Management of tuberculosis: a guide for low income countries. International Union against Tuberculosis and Lung Disease. 2000; 5th edition. [www.iautld.org/assets/images/Management-of-TB](http://www.iautld.org/assets/images/Management-of-TB)
  - 22 )Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, Baez J, Kochi A, Dye C, Raviglione MC. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcome in six countries. *JAMA* 2000;283:2537–2545.
  - 23 )García-García M, Ponce-de-León A, Jiménez-Corona ME, Jiménez-Corona A, Palacios-Martinez M, Balandrano-Campos S, Ferreyra-Reyes L, Juárez-Sandino L, Sifuentes-Osornio J, Olivera-Díaz H, *et al.* Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in southern Mexico. *Arch Intern Med* 2000;160:630–636.
  - 24 )Goble M, Iseman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med* 1993;328:527–532.
  - 25 )Park SK, Kim CT, Song SD. Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:877–884.
  - 26 )Geerligs WA, van Altena R, de Lange WCM, van Soolingen D, van

- der Werf TS. Multidrug-resistant tuberculosis: long-term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:758-764.
- 27) Frieden TR, Sherman LF, Maw KL, Fujiwara PI, Crawford JT, Nivin B, Sharp V, Hewlett D Jr, Brudney K, Alland D, *et al.* A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *JAMA* 1996;276:1229-1235.
- 28) Moghazeh SL, Pan X, Arain T, Stover CK, Musser JM, Kreiswirth BN. Comparative antimicrobial activities of rifampin, rifapentine, and KRM-1648 against a collection of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with known rpoB mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2655-2657.
- 29) Bodmer T, Zürcher G, Imboden I, Telenti A. Molecular basis of rifabutin susceptibility in rifampicin-resistant *M. tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1995;35:345-348.
- 30) Moore M, Onorato IM, McCray E, Castro KG. Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. *JAMA* 1997;278:833-837.
- 31) Pomerantz BJ, Cleveland JC Jr, Olson HK, Pomerantz M. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:448-453
- 32) Farmer PE, Bayona J, Shin S, Becerra M, *et al.* Preliminary results of community-based MDRTB treatment in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(11 Suppl. 2):S371.

## 9.5 耐性かどうかを決めるに当たっての細菌学的検査

### 薬剤感受性試験による薬の決定

INH, RFP, EB の薬剤感受性試験を、全結核患者で治療開始時の結核菌株で行う。治療失敗または再発と思われる症例では、一次薬と二次薬の薬剤感受性試験を行う。公的な検査室では特に指定しなくても、結核患者の治療開始時の菌の薬剤感受性試験を行うが、私的な検査機関では、そうではないこともある。二次薬の薬剤感受性試験は、高次検査室でのみ行うべきである。

結核菌の薬剤感受性試験は、適切な患者管理のために最も重要であり、結核菌が採取されたすべての患者で、治療開始時の株で薬剤感受性

試験を行う<sup>1)</sup>。治療開始後3カ月たっても培養陽性の場合および培養陰性化後再び陽性となった場合は、薬剤感受性試験を再度行う<sup>2)</sup>。薬剤感受性試験の方法は国立臨床検査基準委員会で勧告されたような標準的な方法で行う<sup>3)</sup>(訳者注：日本の場合は、抗酸菌検査指針)。

結核菌の薬剤感受性試験は、基準濃度の薬を含む培地で菌株が生えるかどうかによって、感受性は決定される<sup>2)</sup>。寒天比率法は、PZAを除く全薬剤で使用するよう提案されている。PZAについては液体培地法が、参考にすべき方法とされる<sup>3)</sup>。寒天培地では、薬剤を含まない培地の1%のコロニー数が生えた場合耐性と判断する<sup>4)</sup>。寒天培地では結果が出るまでには6週間かかるので、最初の一次薬に対する薬剤感受性試験はより迅速なBACTECなどの液体培地の方法を用いるよう勧告している。CDCの述べる培養と一次薬の薬剤感受性試験結果を得る目標は、検体を採取してから4週間以内である<sup>5)</sup>。国立臨床検査基準委員会による寒天培

地の耐性判断基準濃度と、それに同等の液体培地の濃度を表 17 に記載する<sup>2)3)</sup>。国立臨床検査基準委員会は、液体培地を用いて INH (2 濃度), RFP, EB (1 濃度ずつ) の薬剤感受性試験をすべての治療開始前の菌株で行うことを勧告しており、PZA については耐性頻度が高い地域では行ってもよいとしている。RFP 耐性または他の一次薬が 2 剤以上耐性の場合、全薬剤の薬剤感受性試験を行う。二次薬の薬剤感受

性試験については、寒天培地を用いた方法で行われている。二次薬としては、TH, KM (AMK と同等), オフロキサシン (その結果は他のフルオロキノロンについても参考になる), PAS, RBT, SM について行っている。この二次薬の薬剤感受性試験の際には、高濃度 EB の検査も同時に行うよう勧告している。CS の薬剤感受性試験は、技術的な問題のため勧められない。

## 文 献

- 1) American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-1395.
- 2) Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1209-1215.
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardia, and other aerobic actinomycetes. 2nd ed. Tentative standard M24-T2. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2000. [www.nccls.org/microbiology.htm](http://www.nccls.org/microbiology.htm)
- 4) Kent PT, Kubica GP. Antituberculosis chemotherapy and drug susceptibility testing. In: Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1985. p. 159-184.
- 5) Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburgh CR Jr, Good RC. The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? *J Clin Microbiol* 1993;31:767-770.

## 10. 低所得諸国における結核治療： WHO および IUATLD の勧告 (抄訳)

米国における結核治療指針の国際的な位置付けを明確にするために、高所得・低罹患率の国々と、低所得・高罹患率の国々において推奨される結核治療の相違点を以下に簡単にまとめる。高所得国の結核問題は低所得国のそれを反映しているため、低所得国における結核対策方

針を理解することが必要となる<sup>1)</sup>。米国における結核治療指針は、米国の結核罹患率とその対策につぎ込みうる経済的・人的資源の下で可能なのであり、状況の異なる国々では適当ではない。

ATS の新指針と WHO<sup>2)</sup>ないし IUATLD<sup>3)</sup>の指針とはさまざまな点で異なっている。後者の指針は、培養、薬剤感受性試験、および X 線撮影が不備な国を対象にしており、結核対策は“DOTS 戦略”の採用が勧められている。DOT は DOTS 戦略の五つの柱から成る<sup>4)</sup>。



### DOTS 戦略の五つの柱

- 結核対策に対する政府のやる気と予算措置。
- 医療機関を自発的に受診する有症状者に対し、喀痰塗抹検査による患者発見。
- 塗抹陽性患者を中心に、初期2カ月間のDOTを含む6～8カ月の標準治療。
- 必要な抗結核薬の安定した供給。
- 標準化された患者登録と報告システムの設置による、患者の治療と結核対策全般の評価。

以下に指針の相違点についてまとめる。

#### 10.1 診断および治療の評価に関する微生物学的検査

WHO と IUATLD の指針では、診断と治療の選択は喀痰塗抹抗酸菌検査に基づく。培養検査は重要視されず、薬剤感受性試験も経費と施設の点から推奨されない。ただ感受性試験は治療失敗例には勧められている。WHO と IUATLD の指針によれば、治療評価は塗抹陽性者の場合、2カ月、5カ月、そして完了時（6ないし8カ月）である。2カ月で塗抹陽性の場合、初期強化療法を1カ月延長することが勧められている。

#### 10.2 診断と治療評価における胸部X線撮影の役割

多くの国ではX線撮影施設が十分でなく、また結核対策上感染性の患者の治療が優先されているため優先度は低く塗抹検査なしでは行わない。胸部X線撮影は喀痰塗抹陰性患者のみに推奨され、また治療効果の判定には不要とされている。

#### 10.3 初期抗結核治療

WHO 指針では、2 HRZE(またはS)/4 HR、または2 HRZE(またはS)/4 H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>をDOT下で行うか、2 HRZE(またはS)/6 HE(初期の2カ月のみDOT)が勧められている。間欠療法の場合、週2回は勧められていない。IUATLD 指針では、2 HRZE/6 HT(初期2カ月はDOT)であり、HIV感染者にはサイアセタゾン(T)の代わりにEB(E)が勧められる。IUATLDは塗抹陰性患者または8カ月療法が不可能な場合は、2 HST/10 HTも勧められている。8カ月療法の根拠は、RFP(R)は常にDOT下で投与すべきであるが、途上国ではそれが不可能な場合が多いためである。これによりRは再治療にとっておくことができるし、値段も6 HEは4 HRよりも27%ほど安い。

#### 10.4 再治療患者の治療方針

WHO と IUATLD は再発例、治療中断例および治療失敗例に対し、2 HRZES/HRZE/5 HREによる標準治療を勧めている。再治療失敗例は多剤耐性結核が疑われ、WHOは可能であれば薬剤感受性試験と二次薬の使用を勧めているが、IUATLDは指針を出していない<sup>5)</sup>。慢性例の治療に関しては見解が一致していない<sup>6)</sup>。米国のような国では感受性試験に基づいた個別の処方が勧められるが、多くの国では不可能であろう。ただペルーのような高罹患、低収入国においても個別治療の有効性を示した報告もある<sup>7)</sup>。

#### 10.5 治療の評価

WHO と IUATLD とともに治療結果を六つに分けて評価することを勧めている(治癒、治療完了、失敗、死亡、脱落、転出)。治癒は治療完了時の塗抹検査(または培養結果)により判

断される。これは登録患者のコホート分析により行われる。

## 10.6 推奨される抗結核薬の投与量

週3日のINH間欠療法に関して、WHOは10mg/kgを勧め、ATSは15mg/kgである。成人の毎日投与量は5mg/kgと同じだが、小児の投与量は10~15mg/kgとATSのほうが多い。

## 10.7 米国で入手不可能な薬剤（略）

## 10.8 妊婦の治療（略）

## 10.9 副作用への対応

WHO、IUATLDともに、副作用検査は勧めていない。患者に副作用を説明し、症状が出たら早期に医療機関に報告するように勧めるだけである。

## 文 献

- 1)Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2001. Atlanta, GA: United States Department of Health and Human Services; 2002. [www.cdc.gov/nchstp/tb/](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/)
- 2)World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 2nd edition. WHO/TB/97.220. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
- 3)International Union against Tuberculosis and Lung Disease. Management of tuberculosis: a guide for low income countries, 5th edition. 2000. [www.iuatld.org](http://www.iuatld.org)
- 4)World Health Organization. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. WHO/CDS/CPC/TB/99.270. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. [www.who.int/gtb/dots](http://www.who.int/gtb/dots)
- 5)World Health Organization. An Expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. WHO/CDS/TB/2002.297. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002. [www.who.int/gtb/dots](http://www.who.int/gtb/dots)
- 6)Farmer P. DOTS and DOTS-plus: not the only answer. *Ann N Y Acad Sci* 2001;953:165-84.
- 7)Mitnick C, Bayona J, Palacios E, Shin S, Furin J, Alcantara F, Sanchez E, Barria M, Beerra M, Fawzi MC, Kapiga S, Neuberg D, Maguire JH, Kim JY, Tanner P. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *N Engl J Med* 2003;348:119-128.

## 11. 結核症の治療に関する研究課題

### 11.1 新規抗結核薬の開発

新規抗結核薬は、①薬剤感受性結核菌による結核症の治療を短縮または単純化するため、②多剤耐性結核菌による治療成功を増加させるため、③化学予防の効果を高めるため、の3

点のために必要と考えられる<sup>1)</sup>。治療期間を著しく短縮させたり、または1週間かそれ以上の間隔で投薬できるDOTがしやすい新規抗結核薬の開発が急務である。

多剤耐性結核患者の割合は幾つかの国で非常に高い<sup>2)</sup>。米国のように多剤耐性結核の割合が低くまた低下を続けている国であっても、まれに起こる多剤耐性結核菌による結核症の治療は

非常に困難なものである。新規抗結核薬の出現は薬剤耐性結核症例の治療に有効だけでなく、予防を通じてさまざまなインパクトがある。

結核の撲滅運動のために、結核に感染している結核症発症リスクの高い、結核未発病者の診断と治療が行われている<sup>3)</sup>が、RFP と PZA 治療の高い副作用頻度<sup>4)</sup>を考えると、安全で副作用の少ない潜在結核感染の短期療法につながる抗結核薬の開発は必要性が大きい。

完全に新規開発された抗結核薬は、いまだ臨床試験にのっているものはない。しかし、RPT の週一回療法の効用をさらに高めるための研究<sup>5)</sup>と、フルオロキノロン系<sup>6,7)</sup>で新しく開発された薬の薬剤感受性結核症に対する効果を検討する研究は重要である。他に臨床試験の段階に近いものとしては、潜在結核感染時の菌に効果が特に期待されている、メトロニダゾールに化学構造が近いニトロイミダゾピランがある<sup>8)-10)</sup>。

## 11.2 結核治療の効果を高めるための他の方策

薬剤の投与方法の改善や、さまざまな免疫賦活療法の併用等の治療効果を増強させる方策が進められている。動物実験では、INH と PZA の徐放皮下埋め込みシステムを開発し良好な血中濃度が得られている<sup>11)</sup>。抗結核薬をリボソームに包む製剤化によりマクロファージ内部等の結核感染の場所に抗結核薬をより多く送り込む吸入薬の試みがなされ、動物実験では効果が確認されているが、ヒトへの臨床応用に関する研究は進んでいない<sup>11,12)</sup>。

TNF が HIV 感染合併結核患者で特に結核の重症化にかかわっているという報告がなされているので、TNF 産生を抑制するサリドマイド<sup>13)</sup>やペントキシフィリン<sup>14)</sup>の活用が検討されている。多剤耐性結核患者の補助療法として防御的な効果を認められているサイトカイン（例えば IFN やインターロイキン 2 の吸入

療法)の投与がより期待されている<sup>15,16)</sup>。 *Mycobacterium vaccae* 菌の免疫賦活剤としての効果は認められなかった<sup>17)</sup>が、免疫賦活療法は臨床医の関心の対象で、防御性免疫サイトカインを誘導するワクチンは動物実験では有望な結果を出している<sup>18)</sup>。ビタミン A と亜鉛の肺結核患者に対する投与は、菌陰性化を促進し胸部 XP 所見の改善を促すことを示した研究が報告された<sup>19)</sup>。結核治療時の補助的な栄養補給に関してより臨床研究が必要であろう。

### 11.2.1 治療失敗の高危険群と低危険群をいかに予測するか

治療開始 2 カ月後の結核菌の培養結果が肺結核患者の再発のリスクに大きく関与している。治療失敗を感度と特異度の両方ともに良好なレベルで治療中に予測する指標を開発すれば、治療延長の決定に有効であり、これを通じて再発の予防に貢献する。喀痰中のメッセンジャー RNA 量等の生物学的マーカーはこの候補として研究が進み動物実験で可能性を実証されている<sup>20)</sup>。逆に、治療失敗を起こしにくい低危険群の同定をする中間指標の開発も重要である。このような中間指標があれば、低危険群では結核治療の短期化を検討すべきであろう。

### 11.2.2 治療進行と治療結果を改善するための保健サービス研究

DOT (DOTS の一つの柱としての DOT : directly observed therapy) はすべての結核患者に画一的に適用されるべき標準と規定され宣伝されているが、多くの場所での結核対策では DOT をすべての結核患者に実行する医療資源をもたない。結核対策で DOT を必要と考えられる一部の患者に集中的に実施して効果を上げているところもある。全患者への画一的な DOT に関しては、その必要性の評価をすべきである。

最後に結核に関しての行動科学的な研究は非常に限られている<sup>21)</sup>。

## 文 献

- 1 )O'Brien RJ, Nunn PP. The need for new drugs against tuberculosis: obstacles, opportunities, and next steps. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1055-1058.
- 2 )Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, Boulahbal F, Kim SJ, Reniero A, Hoffner S, Rieder HL, Binkin N, Dye C, Williams R, Raviglione MC. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *N Engl J Med* 2001;344:1294-303.
- 3 )American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247. [www.cdc.gov/nchstp.tb/](http://www.cdc.gov/nchstp.tb/)
- 4 )Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations. *MMWR* 2001;50:733-735. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5034.pdf>
- 5 )Daniel N, Lounis N, Ji B, O'Brien RJ, Vernon A, Geiter LJ, Szytma M, Truffot-Pernot C, Hejblum G, Grosset J. Antituberculosis activity of once-weekly rifapentine-containing regimens in mice: long-term effectiveness with 6- and 8-month treatment regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1572-1577.
- 6 )Lounis N, Bentoucha A, Truffot-Pernot C, Ji B, O'Brien RJ, Vernon A, Roscigno G, Grosset J. Effectiveness of once-weekly rifapentine and moxifloxacin regimens against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3482-3486.
- 7 )Tuberculosis Research Centre. Shortening short course chemotherapy: a randomised clinical trial for the treatment of smear positive pulmonary tuberculosis with regimens using ofloxacin in the intensive phase. *Indian J Tuberc* 2002;49:27-38.
- 8 )McKinney JD, Honer zu Bentrup K, Munoz-Elias EJ, Miczak A, Chen B, Chan WT, Swenson D, Sacchetti JC, Jacobs WR Jr, Russell DG. Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature* 2000;406:683-685.
- 9 )Stover CK, Warrener P, VanDevanter DR, Sherman DR, Arain TM, Langhorne MH, Anderson SW, Towell JA, Yuan Y, McMurray DN, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000;405:962-966.
- 10 )Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA, Chase S. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1189-1191.
- 11 )Gangadharam PR, Geeta N, Hsu YY, Wise DL. Chemotherapy of tuberculosis in mice using single implants of isoniazid and pyrazinamide. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:515-520.
- 12 )Sharma R, Saxena D, Dwivedi AK, Misra A. Inhalable microparticles containing drug combinations to target alveolar macrophages for treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharm Res* 2001;18:1405-1410.
- 13 )Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A, Akarasewi P, Burroughs M, Makonkawkeyoon S, Johnson B, Klausner JD, Rom W, Kaplan G. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor  $\alpha$  production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995;1:384-397.

- 14 )Wallis RS, Nsubuga P, Whalen C, Mugerwa RD, Okwera A, Oette D, Jackson JB, Johnson JL, Ellner JJ. Pentoxifylline therapy in human immunodeficiency virus-seropositive persons with tuberculosis: a randomized, controlled trial. *J Infect Dis* 1996;174:727-733.
- 15 )Condos R, Rom WN, Schluger NW. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon- $\gamma$  via aerosol. *Lancet* 1997;349:1513-1515.
- 16 )Johnson B, Bekker LG, Ress S, Kaplan G. Recombinant interleukin 2 adjunctive therapy in multidrug-resistant tuberculosis. *Novartis Found Symp* 1998;217:99-106.
- 17 )Durban Immunotherapy Trial Group. Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:116-119.
- 18 )Moreira AL, Tsenova L, Murray PJ, Freeman S, Bergtold A, Chiriboga L, Kaplan G. Aerosol infection of mice with recombinant BCG secreting murine IFN- $\gamma$  partially reconstitutes local protective immunity. *Microb Pathog* 2000;29:175-185.
- 19 )Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan RH, Gross R, Amin Z, Dolmans WM, Schlebusch H, van Der Meer JW. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr* 2002;75:720-727.
- 20 )Desjardin LE, Perkins MD, Wolski K, Haun S, Teixeira L, Chen Y, Johnson JL, Ellner JJ, Dietze R, Bates J, *et al.* Measurement of sputum *Mycobacterium tuberculosis* messenger RNA as a surrogate for response to chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:203-210.
- 21 )Centers for Disease Control and Prevention. Improving tuberculosis treatment and control: an agenda for behavioral, social, and health services research. In: Proceedings of tuberculosis and behavior: national workshop on research for the 21st century, Bethesda, MD, August 28-30, 1994. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1995.