結核・非結核性抗酸菌症診療の最新情報（Ⅰ）

合併症を伴う結核の治療

結核予防会複十字病院呼吸器内科診療主幹
佐々木　結　花
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　結核患者さんの合併症というと、どういったものがあるのでしょうか。

佐々木　一番薬を使いにくい方のお話から先にさせていただきますが、結核の薬の代謝にかかわる肝臓の合併症のある方に薬の制限があります。通常、結核の治療は初回の治療で薬剤耐性を認めない場合、イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、そしてエタンブトールないしはストレプトマイシンで、初期２カ月、後期４カ月という６カ月治療が標準ですけれども、AST、ALTが正常値上限３倍以上の活動性C型肝炎の方や非代償性肝硬変の方はピラジナミドは避けるようにということが日本結核病学会治療委員会からガイドラインとして勧告されています。

齊藤　それはピラジナミドの肝への副作用が強く出るということでしょうか。

佐々木　そうです。肝細胞性の障害が非常に強い薬剤でして、ひとたび肝障害を起こしますと、なかなか元に戻らない方も多いので、日本結核病学会治療委員会、あるいは世界的にもピラジナミドの使用は非代償性肝硬変を中心とした重篤な肝障害の方には用いないことになっています。特に、非代償性肝硬変の方はイソニアジドの投与についても考慮を加えるということが注釈で置かれています。

齊藤　これは何か理由があるのでしょうか。

佐々木　やはりイソニアジドも細胞障害性の肝障害を起こしますので、重篤になりやすいことから、注意を喚起するということになっています。

齊藤　そうなりますと、使える薬が減ってしまうということでしょうか。

佐々木　そうですね。選択肢が非常に狭くなりますが、肝障害の少ない他の抗結核薬、アミノグリコシド系注射薬、エタンブトール等、日本ではまだ認可されてはいないのですが、世界的に用いられているレボフロキサシン等を用いて総合的に治療することになります。治療期間も延長することになっ

ております。

齊藤　その辺が肝臓障害、肝臓がうんと悪い方の問題点ということですね。少し悪い程度ならば、特にいいのでしょうか。

佐々木　臨床家の先生方がお気になさるのはアルコール多飲者の肝障害だと思います。この方たちは、まず禁酒させ、肝機能が正常値に戻ったら標準治療が開始できます。肝障害が残存し、結核の治療を急ぐ場合は、肝臓の障害の少ない薬剤、先ほど申しましたエタンブトール、アミノグリコシド製剤、ニューキノロン剤の中のレボフロキサシンから１～３剤を先行します。肝機能が改善したところで、改めてイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミドの投与を考慮することで、治療に関しては十分標準治療が導入できます。

齊藤　以上、肝臓ということでしたけれども、そのほかはどうでしょうか。

佐々木　次は腎臓疾患だと思います。日本は透析患者さんが非常に多くおいでですし、ご高齢の方にも透析導入中の方が多くおられます。

齊藤　透析患者さんは免疫力が落ちるので、どうしても結核の危険が大きいということになるのでしょうか。

佐々木　結核発病リスクは高くなります。また、やはり透析導入前後には発病率が高くなりますので、ご注意願えればと思います。

齊藤　この場合の治療はどういった注意が必要になりますか。

佐々木　腎機能低下のある方については、日本では結核病学会が昭和60（1985）年に出した基準がありまして、ここではクレアチニンクリアランス50以下でエタンブトールを48時間ごとの投与、連日投与ではなく、48時間ごとを推奨しています。最近のものでは、米国の基準でピラジナミド、レボフロキサシンは週３回とし連日としないこと、透析の方は透析後に内服をするということに注意が喚起されています。イソニアジド、リファンピシンに関しては、投与量、投与間隔については健常人と同じでよろしいといわれています。

齊藤　腎臓排泄ということで、血中濃度が高くなってしまうことを考慮するということでしょうか。

佐々木　そうです。エタンブトールは著明です。

齊藤　腎害性はあまり考えなくてよいでしょうか。

佐々木　アミノグリコシド製剤は腎機能障害の方には用いることは勧められませんが透析患者さんは別です。

齊藤　そうですね。クレアチニンクリアランスで50ということになりますと、けっこう頻度は高いですね。

佐々木　幅広くなります。米国では30㎖/minで一応区切っております。慢性腎不全では、非常に難しいところだと思います。治療中、繰り返し検査値

をチェックする必要があると思います。

齊藤　腎臓とも多少絡みますが、糖尿病もありますね。

佐々木　はい。今、結核患者さんの約10％以上の方に糖尿病の合併があるといわれています。通常の治療期間ですと、再発や、再発時の耐性の頻度が高くなるという報告がありますので、日本結核病学会治療委員会では治療期間を３カ月延長してもよいと、勧告されています。また、糖尿病の薬自体にもリファンピシンとの相互作用があり、血糖降下薬と他の抗結核薬に併用注意の指示があるものもあるため、両方の面から注意していただければと思います。

齊藤　リファンピシンは薬の代謝をより促進するということですね。併用している薬の効きが悪くなるということになるのですね。

佐々木　リファンピシン自身というよりも、相手方の薬のほうの効果を注意していただく必要があります。場合によっては血中濃度を測ったほうがいい薬剤、例えば免疫抑制剤等の臓器移植の患者さんに用いるものとかありますので、ご注意いただければと思います。

齊藤　糖尿病患者さんでも様々な糖尿病薬を使っていますし、あるいは血圧の薬もあるでしょうし、あるいは脂質の薬もあるでしょうし、そのうちのかなりのものがリファンピシンの影響を受けるということですね。

佐々木　血糖降下薬には結核の薬との併用のときに血糖値の上下があるからということを注意書きで書いてあるものが多いです。

齊藤　先ほど腎機能のことで、GFR 50ということでしたけれども、高齢者のかなりの部分がそこに含まれますね。

佐々木　高齢者の治療については、全身状態を見て標準治療、先ほどお話しした４種の治療を行うかどうかを考えることが原則です。以前、80歳以上の方に一律ピラジナマイドを使わないというお話もありました。しかし、ご高齢の方は全身状態に非常に幅がありますので、一律に使わないのではなくて、個々に評価をして投与を行うということにだんだん変わりつつあります。

そして、先ほどおっしゃられた腎機能の低下は、ご高齢の方は腎機能障害が表面上わかりにくい、データ上わかりにくいところもありますので、やはり注意して腎機能の確認をしながら投与していただくというかたちが必要だと思います。

齊藤　結核患者には高齢者がかなり多いという現状があるのですね。

佐々木　そうですね。65歳以上が約半数ですし、70歳以上の方がかなり多いので、ご高齢の方については綿密な治療計画と観察が必要ではないかと思います。

齊藤　次はどんなところでしょうか。

佐々木　先ほどちょっと挙げましたけれども、日本では、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤を使っていらっしゃる方が多いので、これらの方は結核の治療の際、リファンピシンというキードラッグがその薬剤と相互作用を示します。ですから、ここ数年の間に保険収載されましたリファブチンに変更したほうがいい方は専門医に相談していただきたく存じます。変更したほうが薬剤相互作用が少ないということが理由です。これはHIV患者さんたちの抗ウイルス治療においても同じようなことがいえると思います。

齊藤　リファブチンは効果的にはリファンピシンと近いと考えていいのですか。

佐々木　ほぼ同等と考えていいと思います。ただ、ぶどう膜炎というリファブチン独特の目の副作用がありますので、最初専門医にコンサルトしていただければと思います。

齊藤　そのうえで、酵素誘導が少ないということですね。

佐々木　はい、そうです。

齊藤　そういった意味ではかなり助かるということですね。

佐々木　そうですね。助かります。

齊藤　免疫抑制剤使用者の中にはHIV感染もあるのではないかと思うのですけれども、これはどうでしょうか。

佐々木　日本ではHIV患者数がどんどん増加するような状況ではないのですが、世界的には問題となっています。国立病院機構東京病院での調査で、東京という地域を背景として3.2％の合併率ということです。この場合、薬の使い方が非常に難しいです。そして、免疫再構築症候群という問題から、最初から結核の薬とHIVの治療と両方併用するのではなくて、まず結核を先行して治療し鎮静化したあと、抗HIV薬の投与を開始するということが通常行われています。やはりリファンピシンとの相互作用がありますので、併用の場合にはリファブチンのほうに変更するべき時期もあると思っております。

齊藤　免疫再構築症候群は、これはHIV治療が行われて免疫がよくなると、結核に対してその免疫が何らかの影響を与える、そういったようなことなのでしょうか。

佐々木　一時的に免疫が賦活されまして、リンパ節が腫れたり、画像が悪化したりという病態が示されます。一時的に患者さんが苦しまれるので、このように少し時間差をもって治療することになります。

齊藤　まずは結核の治療で結核を抑えて、その後にHIV治療をするということでしょうか。

佐々木　はい。待てない方はやむを得ないですけれども、待てる方は結核を先に治療することになります。

齊藤　最後に、妊娠している方ではいかがでしょうか。

佐々木　妊娠の方は、以前は中絶されていた方もおいでになるのですが、ピラジナミドとアミノグリコシド系の薬剤を使わない治療であれば、イソニアジド、リファンピシンを中心とした標準治療をしていただき、無事に出産できるし、授乳もできますので、ぜひ担当される先生と相談していただきたいと思います。

齊藤　ありがとうございました。

後記にかえて

小誌をご愛読いただき誠にありがとうございます。

※第57巻８月号をお届けいたします。

※〔DOCTOR-SALON〕欄には、９篇を収録いたしました。

※〔KYORIN-Symposia〕欄には、「結核・非結核性抗酸菌症診療の最新情報」シリーズの第１回として、４篇を収録いたしました。

※〔海外文献紹介〕欄には、喘息・糖尿病・動脈硬化の３篇を収録いたしました。

※ご執筆（ご登場）賜りました先生方には厚く御礼申し上げます。