結核・非結核性抗酸菌症診療の最新情報（Ⅱ）

耐性結核の治療と対策

結核予防会複十字病院呼吸器内科診療主幹
吉　山　　崇
（聞き手　大西　真）

大西　吉山先生、「耐性結核の治療と対策」ということでお話をうかがいたいと思います。

まず、耐性結核ですが、多剤耐性結核ということなのでしょうけれども、どのように考えたらよろしいのでしょうか。

吉山　結核の標準治療というものがありまして、イソニコチン酸ヒドラジド、リファンピシン、ピラジナミドに、ストレプトマイシンかエタンブトール、この４つの薬を使った治療というものが結核の標準的な治療です。このうち、イソニコチン酸ヒドラジドとリファンピシンはかぎとなる薬なのですけれども、この両方に耐性の結核、両方が効かなくなっている結核を多剤耐性結核といいます。

大西　今、日本においてはこういう多剤耐性結核の比率は増えてきているのでしょうか。

吉山　全国的な調査が５年ごとに行われていまして、最後の調査は2007年に行われています。結核の治療歴のある方と結核の治療歴のない方では耐性の割合はかなり異なります。結核の治療歴がない方については、イソニコチン酸ヒドラジド耐性の結核はだいたい３％程度、リファンピシン耐性の結核が１％弱、結核の治療歴のある方については、イソニコチン酸ヒドラジド、リファンピシン耐性の頻度は、それぞれだいたい10％前後となります。多剤耐性結核の割合は、結核の治療歴がない方では0.4％程度、結核の治療歴のある方は４％程度です。これは先進国の中ではごく普通の割合です。

途上国におきましては、この割合はもう少し高くなりまして、先進国はどこもそうなのですけれども、外国人の結核がだんだん増えてきています。日本ですと、日本の周囲、中国、韓国、フィリピン出身の方がだんだん増えてきておりますけれども、こういった国では多剤耐性の結核の割合は少し高くなっています。

大西　すでに治療された方のほうが頻度が高い。日本はいわゆる先進国の

中ではあまり変わらないけれども。

吉山　先進国の中では平均的な数値です。

大西　世界でも特に日本は高いのかと思ったのですが、そういうことではないのですね。

吉山　そうではないですね。多剤耐性の結核というのは、以前に比べてそんなに増えているわけではない。少しずつ減っているという報告もあります。

大西　一般的に考えると、抗生剤などいろいろな治療をされている患者さんほど耐性菌が出るのかと。また、日本の周辺国で多いというのは何か理由があるのでしょうか。

吉山　結核は、適切な治療を行わないと治療に失敗します。特に、治療を中断したり再開した場合が問題です。または結核の治療は普通４種類の薬で治療を行います。このうち、もしも３種類の薬が効いていなくて、１種類だけの薬が効いているような結核菌を持っているとすると、治療中に効いている１種類の薬も効かなくなってしまいます。ですので、結核の治療においては、治療を始める時点でどの薬が効いていて、どの薬が効いていないかということを知って、効いている薬を少なくとも２種類以上、通常は３種類以上使わないと治療に失敗することがよくあります。

日本では伝統的に薬剤感受性検査といって、それぞれの結核菌に薬が効くかどうかという検査を行って、それに応じた治療を行ってきました。ですから、治療が失敗することも少ないですし、耐性を増やすことも少なかったのですけれども、途上国においては薬剤感受性検査などを行わずに治療をしてきたということもあって、多剤耐性結核の場合が日本よりも多いという結果になっています。

大西　やはり適切な検査と適切な治療が重要であるということですね。

吉山　そうですね。

大西　そうしますと、診療の現場ではまず耐性があるかどうか、薬剤の感受性検査をすることが非常に重要になってくるということですか。

吉山　結核の治療を始める前に、患者さんの痰とか、そのほかの検体を取って、そこから培養で結核菌を増やし、増えた結核菌に対して薬剤感受性検査を行って、それぞれの薬が効くかどうかを確認します。この培養、薬剤感受性検査というのは、以前、1990年代までは培養に１カ月、薬剤感受性検査に１カ月と、２カ月以上時間がかかっていました。しかし、その２カ月の間も結核治療をしなければいけませんので、その間は仮の治療、薬剤感受性がわかるまで、つなぎの治療というかたちで治療を始めていました。

最近では、培養検査、薬剤感受性検査がより早くわかるようになりました。培養も、液体培地を使いますと１～２

週間で結果が出ますし、薬剤感受性検査も液体培地を使いますと２週間程度で結果を得ることができます。以前と違って、仮の治療ではなくて、薬剤感受性を知った上で治療をより早く行えるようになってきました。これが耐性結核対策のうえでは重要なことだと思います。

さらに、遺伝子を調べることによって、治療を始める時点で薬に対する耐性がないかということを知ることができます。残念ながら、現在、保険で認められているのはリファンピシンに対する遺伝子の検査方法しかありません。また、この検査方法は手順が複雑なこともあって、それほど広く行われているわけではありません。しかしながら、世界的にはより簡便なリファンピシンの遺伝子の検査、あるいはリファンピシンのみならず、イソニコチン酸ヒドラジド、その他に対する薬剤耐性遺伝子を調べる検査の研究開発が進められていまして、これらが日本でも承認され、広く行われるようになると、耐性結核に対する対応もより迅速に進むのではないかと思われます。

大西　そうしますと、検査法も随分進歩して、迅速かつ正確になってきて、それを踏まえて治療をすれば的確に対応できるということですね。

吉山　そういうことです。

大西　次に、実際の治療の、薬を確保したり、どう選択するかというのはなかなか難しい問題だと思いますけれども、その検査結果によっていろいろ選択していくのでしょうか。

吉山　はい。

大西　そのあたりのコツを教えていただけますでしょうか。

吉山　イソニコチン酸ヒドラジドが耐性で、リファンピシンが感受性である結核の場合、通常の治療方法としてはリファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールもしくはストレプトマイシン、これらは標準的な治療方法で使われている薬、３種類ですけれども、これにもう１種類の薬を加えて治療をするのが普通です。例えばリファンピシン、ピラジナミド、ストレプトマイシン、およびエタンブトールの４剤を使った治療、あるいは結核薬として承認はされておりませんけれども、ニューキノロン系の薬、例えばレボフロキサシンは結核薬としても有効ですので、これらの薬がエタンブトールもしくはストレプトマイシンの代わりとして使われることもあります。

大西　コツがいろいろあって、なかなか難しそうですけれども、新しい薬も開発されているのでしょうか。

吉山　イソニコチン酸ヒドラジド耐性、リファンピシン感受性の結核ですと、現在の薬でも何とか治療はうまくいくのですけれども、イソニコチン酸ヒドラジド、リファンピシン、両方耐性の多剤耐性結核につきましては、残

っている薬がどれだけあるか。ピラジナミド、ストレプトマイシン、エタンブトール、ニューキノロン系のほかに、エチオナミドとかパスサイクロセリンなどの薬も結核薬として有効ですけれども、これらの薬のうち幾つ使うことができるかということによって、治療がうまくいく場合とうまくいかない場合があります。

内科的な治療のみではうまくいかない場合、手術、肺葉切除、あるいは片肺の全切除、あるいは胸郭成形などの手術を併用することもよくあります。

しかしながら、これらの手段をとっても治療がうまくいかず、慢性排菌、ずっと菌を出し続けてしまう、うまく治らないという患者さんも日本で何十人かいます。こういった方の治癒には、新しい薬の登場が期待されます。ただ、１種類だけ新しい薬が出てきても、１種類だけですと耐性化してしまいますので、２種類以上、できれば３種類以上の新しい薬が必要となります。

1970年代にリファンピシンが登場して以来、約30年にわたって新しく結核薬として使われる薬は登場しませんでした。それを問題だと考えたWHOなどで、新しい薬の開発を促進しようする動きがありまして、そのために近いうちに新しい薬が出てくるかと思います。

そういった薬の登場によって、慢性排菌の患者さん、これは日本でもいるのですけれども、世界的には多剤耐性結核は途上国によりたくさんいます。そういった国での慢性排菌の患者さんにとっても新しい薬の登場は非常に有用なことだと思います。

大西　どうもありがとうございました。