

結核（セミナー）改訂版 The Lancet, April 20, 2019

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 西伊豆早朝カンファランス R1. 7
Tuberculosis (Seminar)

著者

・ Jennifer Furin MD,

Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School

・ Helen Cox Prof.

Division of Medical Microbiology and the Institute of Infectious Diseases
and Molecular Medicine, University of Cape Town, South Africa

・ Madhukar Pai

Manipal McGill Center for Infectious Diseases, Manipal Academy of Higher
Education, Manipal, India

The Lancet, April 20, 2019 に結核の総説がありました。

この数年で薬剤感受性結核の治療にはたいして進歩はありませんでした。

しかし薬剤耐性結核治療では大きなブレイクスルー (breakthrough) がありました。
特に真打ち bedaquiline (サチュロ、2018 薬価収載) と小児結核に対する
delamanid(デルティハ)の登場です。

また長く使用されてきたアミノ配糖体 (KM、AMK, capreomycin) が結核治療から
消え去ろうとしています。

また結核診断でも大きな進歩がありました。尿 LAM (lipoarabinomannan) test と
言って、なんと結核が尿検査でわかるようになりました！！

肺炎球菌やレジオネラの尿中抗原と同じようなことができるようになったのです。
また RFP (rifampicin) 耐性も培養などしなくても遺伝子検査 XpertMTB/RIF test
で 2 時間でわかるようになりました。なんと小児では大便でも検査可能なのです。

この大興奮の The Lancet 「結核」総説をまとめました。

最重要点は下記 14 点です。

The Lancet 「結核」総説最重要点 14。

- ① 薬剤感受性結核は RFP, INH, PZA, (EB) 2 ヶ月の後、RFP, INH 4 ヶ月。
- ② 尿 lipoarabinomannan で結核わかる！ HIV で CD4<100 の結核全患者で推奨！
- ③ 低い経済社会的地位、室内空気汚染、喫煙、少ない窓は結核の強力な予測因子。
- ④ RFP 耐性に遺伝子検査 XpertMTB/RIF test は迅速有用、「大便」でも可能。
- ⑤ 潜在性結核診断にツ反、IGRA。活動性結核への進展は下記サイトで計算。

- ⑥ 薬剤耐性検査は次の 10 年、 whole-genome sequencing が主流となる。
- ⑦ INH 耐性結核治療はキノロン追加し RFP, PZA, EB+キノロン±INH
- ⑧ RFP 耐性結核に bedaquiline (サチュロ) 加えて成功率 75%!
- ⑨ RFP 耐性に全経口: サチュロ+ザイボックス+クラビットにランプレニゾール。6 歳以下デルティン優先。
- ⑩ Pretomanid で劇症肝炎? 再創出薬にザイボックス、ランプレニ(らい病薬)。

- ⑪ アミノ配糖体はもはや使用しないので超多剤耐性結核 (XDR) 分類の意味がない。
- ⑫ BCG は小児結核感染を 30%減らす。新ワクチン M72/AS01 登場。
- ⑬ 結核予防に INH に代わり RFP 単独、または併用も可能。
- ⑭ DOT の効果は高くはない。スマホ、digital pillbox 利用も考慮。

1. 薬剤感受性結核は RFP, INH, PZA, (EB) 2 ヶ月の後、RFP, INH 4 ヶ月。

小生先日、長野県富士見町の富士見高原病院内の結核資料館を見学してきました。ここは堀辰雄の「風立ちぬ」の舞台、旧富士見高原療養所 (結核サナトリウム) なのです。以前、日曜日に一度行ったのですが資料館は見られませんでした。資料館は病棟内にあり日曜、祭日は休館です。

小生静岡がんセンターで上行結腸癌の手術をして火曜日の午前に退院したのでチャンス到来とばかり退院の日、そのまま家内と富士見町へリベンジ旅行です。行く前は静岡県立がんセンターみたいに、てっきり高原にある景色のよいところかと思っていたのですが、街の中のふつうの病院でした。病院からの景色もよくありません。戦前は景色が良かったのかもしれませんが周囲に家が建ってしまったためなのでしょう。ただ高度は 1000m 位です。

驚いたことにこの病院には堀辰雄以外に横溝正史、竹久夢二、呉清源 (囲碁棋士、1914-2014)、岸田衿子 (作家・詩人、岸田今日子の姉。アルプスの少女ハイジ、あらいぐまラスカル、フランダースの犬などの作詞家) もここに入院していました。竹久夢二は昭和 9 年この療養所で、49 歳で死去しました。夢二の最初の妻の岸たまきは、夢二の死後半年してこの療養所に雑役婦として勤務したとのこと。

堀辰雄は昭和 6 年 (1931 年 28 歳) と 10 年 (1935 年、32 歳) にこの療養所に結核で入院しました。昭和 10 年には婚約者矢野綾子と一緒に入院、綾子は同年 12 月 6 日、ここで死去します。24 歳でした。「風立ちぬ」はこの時の経験から書かれたものです。この小説で矢野綾子は節子の名で出てきます。

矢野綾子をネットで検索すると顔写真があります。

資料館に昭和6年の患者台帳が展示されていて「堀辰雄、東京市本所向島、著述業28歳」となっていました。その若さに驚きました。

堀辰雄は文がとても美しいのです。「風立ちぬ」はこんな感じです。

「そのとき不意に、何処からともなく風が立った。私達の頭の上では、木の葉の間からちらっと覗いている藍色が伸びたり縮んだりした。それと殆ど同時に草むらの中にぱったりと倒れる物音を私達は耳にした。それは私達がそこに置きっぱなしにしてあった絵が画架と共に倒れた音らしかった。すぐ立ち上がって行こうとするお前を私は、いまの一瞬の何物をも失うまいとするかのように無理に引き留めて、私のそばから離さないでいた。お前は私のするがままにさせていた。

「風立ちぬ、いざ生きめやも」ふと口を衝いて出て来たそんな詩句を、私は私にもたれかけているお前の肩に手をかけながら口の裡で繰り返していた。」

この「風立ちぬ、いざ生きめやも」はもともとポール・バレリー (Paul Valery) の長編詩「海辺の墓地 Le Cimetière Marin」の一節です。

Le vent se lève! Il faut tenter de vivre! L'air immense ouvre et referme mon livre.

(風が立った！ 生きなければならない！ 広大無辺の風が私の本を開いては閉じる)

この The Lancet 「結核」総説によると薬剤感受性結核の治療は RFP, INH, PZA, (EB) を2ヶ月使用した後、RFP, INH 4ヶ月で以前と変わっていません。

小生はこれを RIP (E) -RI (リプリー) と暗記しております。

即ち治療は induction phase (導入期) 2ヶ月に rifampicin (RFP), isoniazid (INH), pyrazinamide (PZA) のコア薬3剤使用です。このいずれかに耐性がある時は ethambutol (EB) を加えます。

小児ではコア3剤が感受性とわかっていれば EB は副作用 (視神経炎、赤・緑の識別困難から始まる) が強いことから省略します。

Induction phase (導入期) 2ヶ月に続いて consolidation phase (地固め期) は isoniazid (INH), rifampicin (RFP) を4ヶ月です。

ただし2014年のスタディで、いわゆる hard-to-treat phenotype、すなわち Gaffky の高い患者 (high smear grade) や空洞のある患者では更に6カ月延長が必要なことがあります。また週3回の隔日投与よりも連日投与の方が成績は良いので WHO は固定用量の連日投与を推奨です。合剤は rifampicin の低濃度を起こしましたがこの意義はよくわかりません。

という訳で小生は、結核治療は RIP(E)-RI と覚えております。

富士見高原病院資料館には昭和初期の結核治療の様子が展示されており大変興味深く見学しました。この療養所は初代院長の正木不如丘（まさきふじょきゅう）が創設したのですが正木は東京帝国大学医学部出身で血液学が専門です。

1920年代にパリのパスツール研究所に留学、欧米の結核サナトリウムを見学して国内での建設を思いついたようです。富士見高原療養所は1926年（大正15年）創設され当時国内では唯一の結核サナトリウムでした。

抗結核薬のなかった当時の結核治療の三大方針は、信じられぬような話ですが次の通りでした。

① 食餌療法：「偏食するな！」おいしくて栄養のある食事。この療養所の食事の美味しさは評判だったようです。当西伊豆健育会病院も栄養課は四苦八苦しております。定期的に健育会内で患者満足度調査があり全施設の満足度が出て比較されます。前回の当院の食事評価は4.6/5.0でほっとしました。3.9なんて出た日には院長の苦悩は計り知れません。次男が「食べログ」なら3.5以上は超いいレストランだと言うのですが・・・。そう言えば次男が「行列のできるラーメン屋に早く入る方法」を教えてくださいました。真夏の午後2時に並ぶと良いそうです。

② 大気開放療法：真冬、零下20度でも病室の窓、ベランダを全開放します。この様子はジブリのアニメ「風立ちぬ」の中にも出てくるようです。部屋の中で頭から全身を毛布に包み顔だけ出しているのです。

③ 日光療法：「太陽に親しめ！」朝食後1時間の安静の後、ベランダでサングラスと帽子を被って日光浴。堀辰雄の日光浴中の写真もありました。

トーマス・マンの「魔の山」も第1次大戦の頃のスイス、ダボスの結核サナトリウムの話ですが、サナトリウムは時間が止まったようなところで3週間が1日のような感じだとのことでした。

2. 尿 lipoarabinomannan で結核わかる！ HIV で CD4<100 の結核全患者で推奨！

尿 LAM (lipoarabinomannan) test とってなんと結核が尿検査でわかるようになりました。肺炎球菌やレジオネラの尿中抗原と同じようなことができるようになったのです。下記の驚きの写真をご覧ください。尿中肺炎球菌抗原やレジオネラ抗原検査とほぼ同じ簡易検査です。ただ国内ではまだ使用されていないようです。

<https://erj.ersjournals.com/content/40/5/1211.figures-only>

(Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalized patients)

尿 LAM (lipoarabinomannan) test は結核菌の産物で、この結核菌抗原の使用は結核死亡率減少に役立っています。

当初、感度が低くて「使えねえ」と思われたのですが、HIV 患者で CD4 < 200/μl の患者で有用なことがわかりました。

IGRA (Quantiferon、T-SPOT)は CD4 細胞(helper T cell)が産出する IFN-γ を検出する検査ですから、HIV 合併結核で CD4 が低下していると Quantiferon や T-SPOT は陽性に出にくいのです。

CD4 < 100 cells/μl の全 HIV 患者で尿 LAM テストが推奨されています。

2018 年の研究では発見率が高いだけでなくコスト的にも有用 (cost-effective) でした。

より感受性の高い LAM アッセイが開発されています。

日本ではまだ尿 LAM テストは使用されていないようです。

3. 低い経済社会的地位、室内空気汚染、喫煙、少ない窓は結核の強力な予測因子。

この結核総説の共著者はハーバードと南アフリカ、インドからの 3 人です。

南アフリカでの 2016 年の死因を調べてみたところ次の通りでした。

なんと結核が 1 位なのです。なおこの結核患者の 6 割は HIV 陽性でした。

【2016 年南アフリカ死亡順位】

- ① 結核 6.5%
- ② 糖尿病 5.5%
- ③ 心疾患 5.1%
- ④ 脳血管疾患 5.1%
- ⑤ HIV 4.8%

なお南アフリカでの「外傷死」の内訳では、交通事故より対人暴力 (interpersonal violence) の方が多いのです。

小生の知り合いに日本大使館で駐在武官をされた方がいるのですが、南アフリカに出張した時、ケープタウンを車で移動したところ現地の方に、信号では決して完全停止するなど注意されたとのこと。停車すると襲われるというのです。

この総説によると低い社会経済的地位にある者は結核のハイリスク群です。

ペルーの掘立小屋 (shanty) 密集の街での研究では、室内の空気汚染、喫煙、部屋の窓が少ない、世帯の低い社会経済的地位は、結核発症の強力な予測因子 (powerful predictors) であるとのこと。

WHOによると2017年、世界で1,000万人が新たに結核に罹患、そのうち87%は結核蔓延30カ国の国民でした。1,000万人のうち640万人が診断治療され130万人が毎年死亡しているとみられます。結核は貧困の疾患です。

先進国では結核10人/10万人以下の発症ですが、結核発症上位30カ国の平均は183人/10万人です。日本では平成29年度で結核発症率13.3人/10万人で意外に高いなと思いました。最多が大阪の32.4人/10万人です。

世界の結核発生率は毎年1.6%ゆっくりずつ減少しているとみられ、これはWHOのTB終息戦略目標の4-5%に遠く及びません。一方死亡率の減少はもっと速やかで毎年4.1%です。

Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factorsのデータによると、結核発生率の現在の傾向が続くと、2030年までの国連のゴールを達成できる国は、ほとんどないとのことです。

現在は薬剤耐性結核が問題であり毎年50万人がrifampicin耐性結核に罹患し、特にロシア、ミャンマー、中国、南アフリカで多いのです。

なお北朝鮮の結核罹患率は2009年WHO推計によると、なんと345人/10万人で、サハラ以南諸国を除けば世界で最も高いとのことです。

小生、以前「In Order to Live, A North Korean Girl's Journey to Freedom, Yeonmi Park, Penguin Books, 2016」という本を読みました。

2007年に北朝鮮を脱出して中国経由でモンゴルに密入国し2009年韓国へ亡命、一念発起してDongguk University（東国大学校）法学部に入学、米国にも行った美人女性の苦難の自叙伝です。中国語、英語も堪能です。ネットでYeonmi Parkと入れると顔写真が出てきます。信じられぬような話のオンパレードで、手に汗握る国境越え、モンゴルへの密入国など読み始めたら止まりませんでした。

筆者は韓国に来て、北朝鮮以外の国では、春が「生命の再生」を意味する希望の季節だということに大変驚いたとのことです。北朝鮮では春は飢餓のシーズンであり一番恐ろしい死の季節だと言うのです。食料が尽き収穫にも程遠い季節だからです。クローバーの花やトンゴもよく食べ、またトウモロコシを常食にしているためペラグラにも罹患し顔に発疹ができました。「顔の光線過敏症はペラグラのキーワード」のようです。

卵は贅沢品で食べるのは正月くらいでした。

ペラグラは必須アミノ酸トリプトファンから生合成されるナイアシンの欠乏によりおこります。トウモロコシにはナイアシンがないためトウモロコシを常食としていると発生します。光線過敏症により顔や手に発疹が生じ、消化器症状、口内炎、進行すると脳症を起こします。

肥料不足は深刻で人や犬の糞は大変貴重です。道路の犬の糞は黄金のように見えました。学校で排便 (poop) するのはもったいないので必ず家でします。

おばさんからは外で排便するときはビニール袋でとっておけと言われたそうです。

トイレはたいてい戸外にあり便を他人に盗まれるので油断できません。

2017 年板門店で韓国に亡命したエリート北朝鮮兵士が銃撃され手術を受け、腸が寄生虫だらけだったのは、人糞が肥料として使われていることを裏付けるものです。

病院では包帯を作るために綿を育て、包帯は洗って繰り返し使います。

ディスポの注射器など無論なく 1 本の注射器と針を患者全員に使用します。

ということは北朝鮮の B 型、C 型肝炎の罹患率も相当なものでしょう。

筆者は腸炎と虫垂炎で病院に入院したのですが、手術をしてもらうには医師に賄賂を贈りまた局所麻酔薬や抗菌薬は患者が用意しなければなりません。

そのため母親は莫大な借金をしました。

病院の中庭には丸太のように死体が積まれていました。それにネズミが群がるのです。ネズミは死体で一番軟らかい眼球から食べるのだそうで眼のない死体が積まれているのが何より恐ろしかったとのこと。

感動したのは彼女の母親の次の言葉です。 *My mother always told me that to be happy, you must give to others, no matter how poor you are.*

(幸せになるにはどんなに貧しくても他人に与えなければいけないと、母はよく言っていた)

4. RFP 耐性に遺伝子検査 XpertMTB/RIF test は迅速有用、「大便」でも可能。

結核菌の分子学的検査が進歩しています。従来、耐性菌を見つけるには培養をして薬剤に対する反応を見ていました。しかし耐性菌は遺伝子変異がありますからこれを検出すれば即座に耐性菌がわかります。特に Rifampicin 耐性結核検出に遺伝子型を検出する Xpert MTB/RIF test (Cepheid, CA, USA) が有用です。

より感受性の高い Xpert MTB/RIF Ultra も開発され感度は培養と同程度で検査機材もあまり要らず迅速です。WHO 推奨で南アフリカで使用されています。

しかし特異度が低いので結果が微妙 (trace-positive) な時は解釈が難しいそうです。小児で Xpert MTB/RIF test を便で確認するというブレイクスルーも生まれました。

Xpert MTB/RIF Ultra なんてウルトラマンのウルトラ兄弟を思い出します（・・古い!）。以前、丸善で Lonely Planet（世界的に有名な旅行ガイドブック）の「Japan」を立ち読みしたところ、「子供との旅行」の欄があり、「この清浄、かつウルトラセーフな日本での、子供との旅行は何の問題もない」とありました。そうか、日本はウルトラセーフなのかと嬉しくなりました。

欧米からの子供連れ観光客が急増しているのはこの Lonely Planet のお陰だと思います。昨年京都に行ったところ、欧米人の親子が着物、ちょんまげ、刀を差して歩いていたのにはたまげました。ここまできるとほとんど仮装大会です。きっとそのうち、忍者、ふんどし一丁の飛脚、雲助姿も出てくるに違いありません。京都で着物を着て歩いているのはたいてい外国人です。貸着物屋で数千円で着られるようです。

中国では子供の誘拐が頻発しており登校でも親が付き添います。子供が売買されるのです。最近、中国人観光客が日本に来るようになり子供たちだけの登校姿を見て驚愕しています。小生の母は終戦後、満州から引き揚げてきました。引揚中、日本人の子供は誘拐対象として狙われました。子供と街を歩いているといつのまにか子供がいなくなっているのです。無論、困りに困って子供を中国人に託した日本人もいますが、誘拐も少なからずあったとのこと。

先日はミシュランの旅行ガイドブックの調査員がフランスから来て伊豆半島ジオパークを調査していきました。家内（ジオガイド協会会長）が付きっきりで案内して回りました。伊豆半島は 2018 年、世界ジオパークに認定され世界からの観光客が増えています。2 年ほど前、香港世界ジオパークを家内と見学してきました。

香港人はジオパークなんて全く興味はありませんでした。ところが UNESCO の世界ジオパークに認定された途端、世界中から観光客が集まりはじめ「こいつは儲かる！」と目の色が変わったのです。世界中からコアな趣味の人たちが集まりはじめたのです。現在香港ではジオパークの保全、観光整備、ホテル建設に力が入れられています。

5. 薬剤耐性検査は次の 10 年、 whole-genome sequencing が主流となる。

INH、静注剤、fluoroquinolone 等の耐性結核検出には Xpert XDR が有用で 2019 年発売されます。

Cepheid 社は 2018 年現臨床現場向けのポータブル Gene Xpert Edge の器械を発売しました。Edge というのは先端とか強みのような意味です。

これで使用できるカートリッジは Xpert MTB/RIF、Xpert MTB/RIF Ultra、Xpert HIV-1 Qual assay です。

また結核菌の薬剤耐性を調べるに whole-genome sequencing も有用なオプションです。INH、RFP、ETB、PZA の薬剤耐性を呈する表現型の変異を見つけるのです。次の 10 年はこの whole-genome sequencing が主流となるであろうとのこと。

この結核総説の Appendix に WHO 推奨（2007 年以降）の検査一覧がありました。日本発の LAMP 法以外に MGIT 法、尿中 LAM 検査、LED 顕微鏡、RFP 耐性がわかる Xpert MTB/RIF・ウルトラも入っています。

LED 顕微鏡は Karl Zeiss 社が 2010 年に発売、結核蔓延国には安く提供しています。この顕微鏡はチール・ネールゼン法とオーラミン O 色素の蛍光励起法の二つのモード選択が簡単にできます。

<https://www.zeiss.co.jp/microscopy/products/light-microscopes/primostar-iled.html>

(Karl Zeiss, Primostar iLED)

【WHO 推奨検査一覧（2007 年以降）】

- commercial liquid culture(MGIT 法),
rapid speciation strip tests; DST(Drug Susceptibility Test) 2007 年
- molecular LPAs(line probe assay) for first-line anti-tuberculosis resistance
detection 2008 年
- LED 顕微鏡 (Karl Zeiss 社) 2010 年
- Xpert MTB/RIF (2 時間で結核と RFP 耐性遺伝子検出) 2010 年
- Selected noncommercial DST methods (MODS, CRI,NRA)2010 年

- LAMP 法 (Loop-mediated amplification test) 拡散増幅 栄研化学 2016 年
- Urine LAM rapid test(尿中結核抗原検出)2016 年
- Molecular LPAs for second-line anti-tuberculosis drug resistance detection, 2016
- Xpert MTB/RIF Ultra 2017 年
- Tuberculin skin test(細胞免疫反応) 2018 年
- Interferon-gamma release assay (細胞免疫反応)2018 年

6. 潜在性結核診断にツ反、IGRA。活動性結核への進展は下記サイトで計算。
www.tstin3d.com/en/calc.html (The online TST/IGRA Interpreter version 3)

潜伏結核の診断には WHO では the tuberculin skin test (TST) と interferon- γ release assay (IGRA : Quantiferon、T-SPOT) が用いられます。

TST より IGRA の方が特異度は高いのですがいずれのテストも潜在性結核と活動性結核を明確に区別できません。

また免疫不全患者で CD4（ヘルパーT 細胞）からの interferon- γ 放出が少ないと、両テストともに感度が低くなります。TST も IGRA も潜在性から活動性結核への進展への陽性的中率は低いのです。

ですから進行リスクのある患者のみに使用し、これらの検査だけに頼るのではなく臨床検査全体から判断せよとのこと。

下記のサイトで TST、IGRA（Quantiferon, T-SPOT）、年齢、出身国、BCG の有無等から活動性結核進展の可能性がわかります。

www.tstin3d.com/en/calc.html

(The online TST/IGRA Interpreter version 3)

小生、上記サイトで適当に「自分のツ反が 0.5–1.0 cm、BCG なし、日本人」で入れてみたところ、結核の陽性的中率 65.62%、活動性結核を 1 年間に発症するリスク 0.07%、80 歳までの活動性結核の累積リスク（cumulative risk）は 0.98%でした。更に INH（isoniazid）を使用した場合の薬剤誘発性肝炎発症は 5%、それによる入院は 2.4%でした。疫学データからこんなことまで計算できるのかと大変驚きました。

7. INH 耐性結核治療はキノロン追加し RFP, PZA, EB+キノロン±INH

先に述べたように汎薬剤感受性結核（Pan-susceptible TB）に対しての治療は従来と変わっていません。治療は RIP(E)-RI で、rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol の 4 剤を 2 ヶ月の後、Isoniazid, rifampicin を 4 ヶ月です。

汎薬剤感受性結核に対し rifampicin 高用量が試みられ使用期間短縮が期待されました。また fluoroquinolone 追加が試みられたのですが使用期間短縮には至りませんでした。キノロンの moxifloxacin(アベロックス)は乾酪病巣に浸透できず、これが使用期間を短縮できぬ理由のようです。

一方、rifampicin と pyrazinamide は乾酪病巣にも浸透できるのです。

浸透と言えば毎年夏になると自衛隊の浸透潜入訓練が西伊豆で行われます。レンジャーの卒業試験なのです。レンジャーって何か変身する人のことかと思っていたのですがランボーみたいに密かに敵地に浸透して破壊工作をする隊員のことだそうです。

夜間、密かにボートで伊豆西海岸に上陸、そのまま半島山間部へ浸透潜入します。決められた日時までに石廊崎のポイントに達しなければなりません。数日間かけて飲まず食わず不眠不休で朦朧としながらゴールを目指します。

数年前、レンジャー隊員が右上肢のリュックサック麻痺（腕神経叢麻痺）で外来を受診しました。

体重 60 kg の隊員ですが荷物がなんと 50 kg だと言うのです。一体何を持っているのか聞いたところ、対戦車砲が 15 kg、自動小銃が 2.5 kg、何だかんだで 50 kg になると言うのです。麻痺だけでなく足裏の皮膚がべろっと剥がれており「これ以上は無理ですから中止して下さい」と上官に言ったところ、この隊員は泣いていました。この試験をパスすると晴れて精強無比のレンジャー隊員になれるのです。

自衛隊は私達の知らないところで過酷な訓練をされているのだなあと本当に頭が下がりました。レンジャーたちは蛇を食べる訓練も行います。生きた蛇の頭を口にくわえて皮を剥ぎ食用とするのです。

INH(isoniazid)耐性結核は薬剤耐性では最も一般的なものですが、INH 耐性の有無をいつ検査するかガイドラインはありません。分子学的検査の出現により INH 耐性結核診断は近年容易に診断できるようになるでしょう。

INH 耐性結核には fluoroquinolones を含む処方があることが有効であり WHO により推奨されています。結核を普通の細菌性肺炎と間違えてキノロンを処方すると結核にも有効ですからある程度病巣が縮小することがあります。

INH (isoniazid) 耐性結核の治療は RZE (RFP, PZA, EB) + Q (キノロン) ±INH を連日 6 カ月です。

つまり RIP (E) -RI の INH をキノロンに変えるのです。実際にキノロンが使われるということに驚きました。使うキノロンは levofloxacin(クラビッド)を 6 カ月です。

8. RFP 耐性結核に bedaquiline (サチュロ) 加えて成功率 75% !

RFP 耐性結核治療には過去 5 年で 真打ちの bedaquiline (サチュロ : ATP 合成酵素阻害) や小児に対して delamanid (デルティバ : ミコール酸合成阻害) が登場し、かつてないほど多くの臨床トライアルが行われ大きく様変わりしています。

RFP 単一耐性結核治療は bedaquiline と delamanid の導入により大きく変わったのです。また linezolid (ザベックス) や clofazimine (ランプレ、らい病治療薬) のような用途変更薬 (repurposed agents) も使われるようになりました。

RFP 耐性結核に対し WHO は全て経口薬 (all-oral regimen) での治療を推奨し、また従来の 18-24 カ月から 9-12 ヶ月の治療を発表しました。これにより RFP 耐性結核の治療は大きく改善しました。

Bedaquiline (サチュロ、100 mg/錠、21,872 円/錠、2018 年 4 月収載) は 2013 年、2017 年に WHO で推奨されました。

これを投与された患者のほとんどは高度薬剤耐性結核で他に治療オプションがなかったのですが治療成功率は、実に 75%でとくに南アフリカで顕著でした。

QTc 延長を起こす患者がいましたが投与中止には至りませんでした。

南アでは RFP 耐性結核の全員に bedaquiline を投与しています。

トライアルでは 6 カ月投与されました。

他の注射製剤 (アミノ配糖体) と経口 bedaquiline との比較では bedaquiline 群の方が成績がよくまたコストも低かったのです。

Bedaquiline 投与が遅れると死亡率は増加しました。

Bedaquiline は WHO では RFP 耐性結核治療のコア薬として推奨されています。

また新たなオール経口薬の一つです。

ところが bedaquiline のアクセス率は必要量の 20%以下に過ぎません。

ヤンセン製薬会社は米国当局との共同寄付プログラムにより Bedaquiline 6 万人分のコースを提供しました。

Bedaquiline は RFP 耐性結核には必須の薬となったのです。

小生、この bedaquiline (サチュロ) の日本国内の薬価を調べて仰天したのは

サチュロ 100 mg/錠がなんと 21,872 円/錠 (2018 年 4 月薬価収載) なのです。

なぜ日本国内でこんな途方もない値段が付いているのか調べたところ下記の

サイトが出てきました。

www.treatmentactiongroup.org/sites/default/files/reality_check_bedaquiline_10_16_18.pdf

(The price of bedaquiline, Treatment Action Group)

上記を読んでわかったのは、ヤンセン社は当初 bedaquiline の価格を先進国と後進国とでは別にしたのです。6 カ月間の費用を後進国は 900 ドル (1 ドル 108 円として 97,200 円)、中進国 3,000 ドル、(324 万円)、先進国 30,000 ドル (3,240 万円) と設定しました。

2014 年にヤンセン社と米国国際開発局 (U.S. Agency for International Development)

は寄付プログラムを作り無料で 3 万コースを用意しましたが 2018 年までに全て

使い切りました。そこで 2019 年 3 月に更に 3 万コースが用意されたのです。

2018 年南ア政府とヤンセン社は協議の結果、bedaquiline の 6 カ月コースを

400 ドル (43,200 円)、1 カ月あたり 67 ドル (7,236 円) としました。

しかしこれは bedaquiline 単独の値段ですから後進国にとってはまだ高すぎます。

現在ヤンセン社に 1 カ月 32 ドル (3,456 円) 以下とするよう要請中とのこと。

Bedaquiline は RFP 耐性結核には必須の薬となったのです。

ヤンセン社はなかなか良心的だなあと感動しました。

またカール・ツァイス社も後進国にはLED顕微鏡を安価で売っています。

ピーター・F・ドラッカーの経営書を読むと、ビジネス経営書でくどいほど繰り返される表現とは無縁です。利益、収益、コストカット、リストラなど一言も言ってないのです。

ドラッカーは「私は金への欲望を隠さないMBA (Master of Business Administration) が大嫌いだ」と言っています。

ドラッカーのマネジメントには驚くことに利益が出てきません。

では企業の目的とは何か？ それは人を生かすことにより「顧客の創造」

言い換えれば「自分以外の世界への貢献」でありそれにより社会の次元を日々上げていくこと、それが企業の存在理由だと言うのです。

会社は社会のために存在し、利益のために存在するものではありません。

ドラッカーの重要な主張に次のようなものがあります。

(ドラッカー入門 上田惇生著 ダイアモンド社 2014)

● マーケティング：顧客が求めるものを売れ（販売活動は不要、良い物は自然に売れる）。

● イノベーション：「頭の中でなく現場の観察からイノベーション（革新）を行う。」商品が予想もしなかった人が買ったり、予想もしなかった使い方をされたらそれは重要なヒントであり徹底的に調べよと言うのです。

顧客が価値と考えるものはあまりに複雑であり生産者が憶測するな、販売の現場情報が一番重要だという主張です。

● 生産性改善：「誰も聞いていない会議は開かない、誰も読まない報告書は書かない。それだけで生産性は向上する。」これには結構ぎくりとします。

会議は「何日何時から次の趣旨の会議を開く。関係者、関心のある方は参加して欲しい。決まったことは後日書面で報告する」これを回覧すれば済むというのです。

会議は冒頭で目的と果たすべきことを明らかにし、その目的で進めます。

勝手にアイデアを言い合う自由討論としてはなりません。湾岸戦争中、

シュバルツコフ司令官は朝の会議は立ったまま行いました。

そうすると自然に会議が短くなります。

また会議では様々な「見解」が噴出します。しかしそれは「事実というよりも個々人が持つ見解にすぎない」というのです。「事実と考えている主観の産物」つまり意見に

すぎないのです。見解は多様であるほど選択肢は豊富になり意思決定はよく行い

うるのです。満場一致の会議は要注意です。

またとくに「調和的で美しい提案」は警戒せよとのこと。地域環境のため、住民のため、平和のため、弱者救済のためというような提案です。「美しいものには嘘がある」というのです。これはおかしい、じっくりこないといった感性が現実の世界では意味を持ちます。「美しいものには嘘がある」のです。ドラッカーはヒトラーのドイツから米国に亡命しました。ヒトラーは頭の中の理想をそのまま現実の世界にしようとしていました。極端な理想主義と暴力主義は紙一重だったのです。

学生の時、米国の病院検査機器会社の調査員がやってきて日本全国のいくつかの病院や検査会社を調査して回りました。小生が通訳代わりで一緒に回りました。彼が不思議がっていたのは「日本人は全員参加して何でこんなに会議をやるんだ」ということでした。会議で何も発言しない人も多く、必要な人が必要な時間だけ参加すればいいじゃないかと言うのです。このバイトでは1日1万円くれて当時としては破格で夢のようでした。20万円以上貯まりこれで小生念願のヨーロッパ旅行に行きました。

9. RFP 耐性に全経口：チエロ＋ザレドックス＋クレビットにランプレイ/イソプロピル。6歳以下デルティン優先。

WHOは2018年7月にRFP耐性結核に対する推奨治療を発表しました。この時からRFP耐性結核治療が初めて全経口処方（all-oral regimens）になったのです。注射剤（アミカシ、カマイシン等）はもはやコア薬ではありません。アミノ配糖体が結核治療から消え去ろうとしているのです！

なお多剤耐性結核（MDR：multidrug resistant TB）とはINHとRFP耐性の結核菌のことです。MDRの治療はRFP単一耐性結核治療と変わらないのです。

RFP耐性結核またはMDRには次の薬剤を含む全経口薬による治療を行います。

- bedaquiline（チエロ）
- linezolid（ザレドックス）
- 第3世代 fluoroquinolone（アベロックス、クレビット）
- clofazimine（ランプレイ、らい病薬）
- cycloserine

このWHOの推奨は従来の優先順位に異議を唱えるもので最新のbedaquiline（チエロ）、linezolid（ザレドックス）を使用し、従来レスキュー的に使用されてきたclofazimine（ランプレイ、らい病治療薬）も使われています。また従来の注射剤（アミカシ、カマイシン）やethionamide, PASは他の薬剤が使用できぬ時のみに使用します。

2018WHO 推奨の薬剤耐性結核に対する二次選択薬は以下の通りです。

下記の Group A をまず投与し、計 4, 5 種類とするため Group B を追加します。小児では delamanid (デルテイバ) 優先です。Delamanid (デルテイバ) は 2014 年に WHO により推奨されました。2 歳以上の小児で安全かつ有効だったのです。2 歳以上 6 歳以下の RFP 耐性結核で WHO の推奨薬となっています。

注射剤 (amikacin、streptomycin 等) は副作用が多いので避け salvage 目的のみとし必ず聴力検査します。

Kanamycin と Capreomycin は治療結果不良のため、もはや使用しません。すなわちアミノ配糖体が結核治療から消えようとしているのです。

Ethionamide (ツベルミン) と PAS は salvage の時のみです。

【2018WHO による薬剤耐性結核に対する二次 (second line) 選択薬】

① Group A : できる限り下記の 3 薬を含むこと

- levofloxacin (クラビット) または moxifloxacin (アベロックス),
- bedaquiline (オチン),
- linezolid (ザイホックス)

② Group B : 下記の両 2 薬を禁忌でない限り使用する。

- clofazimine (ランプレック、らい病治療薬)
- cycloserine (サイクロレリン) または terizidone (国内未発売)

③ Group C : 4 剤または 5 剤とするため追加する薬剤。または group A か B が使えぬ時。ただし小児は delamanid (デルテイバ) 優先。キノロン耐性では group C 使用。

- ethambutol,
- delamanid (デルテイバ),
- pyrazinamide (ピラジナミド),
- imipenem-cilastatin (チエム) または meropenem (メロペン)
(両者とも clavulanic acid 併用),
- amikacin または streptomycin
- ethionamide (ツベルミン) または prothionamide
- para-aminosalicylic acid (ニッパ スカルシウム、アルミノニッパ スカルシウム)

上記の WHO 推奨の根拠となったのは 2018 年の 12,500 例での大規模 meta-analysis です。このメタ解析では対象人口が多様すぎる、コントロールグループがない、データが不十分などの欠点はあるものの、多くの予期せぬ結果が出ました。

従来よく使用されてきた kanamycin, capreomycin, pyrazinamide (ピラマイド) , ethionamide(ツベルミン), para-aminosalicylic acid (ニッパスカルシウム、アルミノニッパスカルシウム) の効果は薬剤感受性結核に使用しても劣るものでした。これらの薬剤毒性は従来考えられていたよりも強く、また capreomycin による死亡率は高かったのです。

一方、bedaquiline(オプティモ)、linezolid (ザレコックス)、第3世代フルオロキノロンによる治療は効果が優れ死亡率が低かったのです。また clofazimine (ラプレン、らい病薬) cycloserine の効果も優れていました。またデータからは「耐性薬と判っている薬の投与に利点はなく」RFP 耐性結核に強いエビデンスのない多剤投与に疑問が持たれました。

RFP 耐性結核に Bangladesh regimen という 9–12 ヶ月の短期療法も使われます。これは kanamycin, 高用量 isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, 高用量 moxifloxacin、clofazimine, ethionamide の 9–12 ヶ月使用は 18–24 カ月の療法に比し劣りませんでした (non-inferior) 。ただし短期療法の脱落率は少ないものの失敗、再発、死亡も多かったそうです。

WHO は 2016 年にこの方法を推奨し 2018 年のガイダンスでも継続されています。ただしこれらのどれかの薬に耐性がある場合は (INH を除き) 短期療法は行いません。また Bangladesh regimen は bedaquiline や linezolid を使用する場合に比べると成績は悪いとのことでした。

また STREAM 2 トライアルでは注射剤を bedaquiline に変更し結果は 2022 年に出ます。

RFP 耐性結核患者では以前は薬の選択肢は限られましたが、主に fluoroquinolone をベースにした多数薬剤 regimen の metaanalysis では結核発生リスクは 90%減少しまたコストも抑えられました。

Levofloxacin と delamanid のどれかを含む治療レジメンの 3 つの RCT が進行中です。

現在、結核治療は薬剤感受性の観点のみで選択されていますが疾患の重症度も考慮すべきではとのことでした。これは小児の RFP 耐性結核では標準的方法になっています。重症でなければ 9–12 ヶ月の治療ですが薬剤感受性肺外結核では 12 ヶ月治療という具合に重症度に応じて治療期間を変更しているのです。データからは治療 2 ヶ月時点で空洞の存在、喀痰中の結核陽性は再発が危惧されるので、より長期治療が必要とります。

10. Pretomanid で劇症肝炎？ 再創出薬にザベックス、ランプレ(らい病薬)。

Pretomanid (nitroimidazole 系) も過去 5 年で出現しました。

10 年以上をかけて開発されたのですが、汎薬剤感受性結核で pretomanid は moxifloxacin と pyrazinamide との併用により劇症肝炎が発生したことから懸念が広がりトライアルでの評価が続いています。

臨床試験以外では pretomanid は使用されておらず TB alliance は米国 FDA に新薬として申請しています。

Nix-TB trial は TB Alliance がスポンサーとなって行われた single arm study (比較試験をおかない臨床試験) ですが、高用量 linezolid (1,200mg)、bedaquiline、pretomanid が 6 カ月から 9 か月使用されました。75 例中 89% が寛解しさらに最低 12 ヶ月 follow されました。

Linezolid の毒性が高かったためそれ以後の研究では linezolid 用量の最適化が評価されています。この結果によっては RFP 耐性結核治療の改善が期待されています。

Repurposed drugs (再創出薬、用途変更薬) としては linezolid, oxazolidione antibiotic があります。

Linezolid は骨髄抑制、視神経炎、末梢性神経炎などの副作用が色々ありますがこれを減らすため隔日投与、2-3 ヶ月限定投与などが行われます。

oxazolidion には sutezolid があり phase 2b trial 中です。

らい病治療薬の clofazimine (ランプレ) は中国での RFP 耐性結核の RCT で有効でした。RFP 耐性結核、薬剤感受性結核での治療期間短縮に使用します。QTc 延長、皮膚色素沈着などがあります。

11. アミノ配糖体を使用しないので超多剤耐性結核 (XDR) 分類の意味がない。

また従来、超多剤耐性結核 (XDR: Extensively drug resistant TB) の定義は「INH と RFP に加え全キノロンと 3 つの aminoglycoside (capreomycin, kanamycin, amikacin) のどれか一つに耐性の結核菌」のことでした。

しかし上記の aminoglycosides (capreomycin, KM, AMK) を治療に使わなくなったことから XDR の分類の意味が無くなってきました。新概念の消滅です。

キノロン耐性の場合は group C の薬剤を使用します。

なお多剤耐性結核（MDR：multi-drug resistant TB）の定義は INH と RFP 両者耐性の結核のことです。

12. BCG は小児結核感染を 30%減らす。新ワクチン M72/AS01 登場。

BCG は重症結核から小児を守り結核感染を 30%減らします。

しかし長期免疫を誘導するほどには免疫原性が高くありません。

BCG 吸入による肺内投与の方が免疫原性が高いとする説もあり吸入 BCG ワクチンが研究されています。

2018 年新ワクチン M72/AS01（GlaxoSmithKline, London）が成人で活動性結核に対して 50%の防御率でした。

13. 結核予防に INH に代わり RFP 単独、または併用も可能。

以前から小生、結核予防になぜ INH の単独投与をするんだらうとずっと不思議に思っていました。今回、INH に代わり RFP 単独、または INH+RFP の併用も推奨されるようになりました。

過去数年 isoniazid 9 か月の予防投与に代わって rifampicin 4 ヶ月の短期投与が小児、成人や HIV 合併患者に開発され有効でした。

Rifampicin は全年齢で、用量と安全性のデータがそろっています。

しかし単一薬剤を使用することによる耐性が危惧されます。

isoniazid 高用量を 12 週と rifapentine 高用量を週 1 回投与併用も安全であり 2 歳の小児での用量も確立されました。

HIV 合併結核の成人で isoniazid と rifapentine の 1 カ月投与は Isoniazid 連日 9 か月投与と遜色がありませんでした。HIV 患者で rifapentine と抗ウイルス薬の Dolutegravir 併用は副作用が危惧されましたが安全でした。

rifapentine 使用は予防投与期間を短縮できそうです。

WHO では結核予防に下記 4 つの regimen のうち 1 つを使用可能としています。

- ① 毎日 INH4-6 カ月：成人 5 mg/kg、小児 10 mg/kg（7-15 mg/kg）最大 300 mg
- ② 毎日 rifampicin3-4 ヶ月：成人 10 mg/kg、小児 15 mg/kg（10-20 mg/kg）、最大 600 mg
- ③ 毎日 INH+rifampicin を 3-4 ヶ月
INH は成人 5 mg/kg、小児 10 mg/kg（7-15 mg）最大 300 mg
RFP は成人 5 mg/kg、小児 10 mg/kg（7-15 mg）最大 600 mg

- ④ INH+rifapentine 毎週を 12 週
 INH は 12 歳以上週 15 mg/kg、2-11 歳週 25 mg/kg、最大 900 mg
 Rifapentine 10-14 kg : 週総量 300 mg
 14.1-25 kg : 週総量 450 mg
 25.1-32 kg : 週総量 600 mg
 32.1-50 kg : 週総量 750 mg
 50 kg 異常 : 週総量 900 mg、最大 900 mg

14. DOT の効果は高くはない。スマホ、digital pillbox 利用も考慮。

治療の adherence は従来 DOT (directly observed therapy) により行われてきましたがその効果は必ずしも高くありません。DOT に加えて精神、栄養的サポートも併せて行えば患者と日常的に接触でき合併症のモニターもできます。しかし毎日施設に薬を受け取ることは大きな重荷です。現在、スマホなどを利用した自己投与や digital pillboxes などが考えられています。

それでは The Lancet 「結核」総説最重要点 14 の怒涛の反復です！

The Lancet 「結核」総説最重要点 14。

- ① 薬剤感受性結核は RFP, INH, PZA, (EB) 2 ヶ月の後、RFP, INH 4 ヶ月。
- ② 尿 lipoarabinomannan で結核わかる！HIV で CD4<100 の結核全患者で推奨！
- ③ 低い経済社会的地位、室内空気汚染、喫煙、少ない窓は結核の強力な予測因子。
- ④ RFP 耐性に遺伝子検査 XpertMTB/RIF test は迅速有用、「大便」でも可能。
- ⑤ 潜在性結核診断にツ反、IGRA。活動性結核への進展は下記サイトで計算。
www.tstin3d.com/en/calc.html
 (The online TST/IGRA Interpreter version 3)
- ⑥ 薬剤耐性検査は次の 10 年、whole-genome sequencing が主流となる。
- ⑦ INH 耐性結核治療はキノロン追加し RFP, PZA, EB+キノロン±INH
- ⑧ RFP 耐性結核に bedaquiline (サチュロ) 加えて成功率 75%！
- ⑨ RFP 耐性に全経口：サチュロ+ザイホックス+クラビットにランプロレノキサクマリン。6 歳以下デルティハ優先。
- ⑩ Pretomanid で劇症肝炎？ 再創出薬にザイホックス、ランプロレノ(らい病薬)。
- ⑪ アミノ配糖体はもはや使用しないので超多剤耐性結核 (XDR) 分類の意味がない。
- ⑫ BCG は小児結核感染を 30%減らす。新ワクチン M72/AS01 登場。
- ⑬ 結核予防に INH に代わり RFP 単独、または併用も可能。
- ⑭ DOT の効果は高くはない。スマホ、digital pillbox 利用も考慮。