

Treatment of Tuberculosis

西伊豆早朝カンファランス 西伊豆健育会病院 H28.3 仲田和正

著者

C.Robert Horsburgh, Jr., M.D., ボストン大学、疫学・バイオ統計科、米国

Clifton E. Barry III, Ph.D., ケープタウン大学、感染分子医学科、南アフリカ

Christoph Lange, M.D. リューベック大学、臨床感染科目、ドイツ

NEJM、Nov.26,2015 に結核治療の総説がありました。

結核治療はなぜ多剤併用で6ヶ月も治療しなければならないのか、あまり考えたことはなかったのですが、この総説に目からうろこの説明があり大変面白かったのでまとめてみました。

最重要点は下記22点です。

- ・標準治療はリプリー、RIP(E)RI、2ヶ月RFP,INH、PZA,(EB)の後4ヶ月RFPとINH。
- ・RFP,INH,PZA いずれかに耐性の可能性の場合EB追加。
- ・小児は3剤感受性あればEBは視神経炎(赤・緑弁別不能)起こすのでやめておけ。
- ・最低2剤、可能なら3剤使用は薬剤耐性による再発を減らす。
- ・ベースラインの薬剤耐性は必ず調べよ。

- ・多い副作用は肝機能障害、消化管症状、アレルギー反応、関節痛。
- ・DOTS(direct observation treatments)はそれなりに有効。
- ・最初2ヶ月、喀痰結核菌数は右下がりのlog曲線となり2種類の群の存在を示唆。
- ・1群は急速死滅し他群はゆっくり死滅(PH,豊富な酸素、遺伝子表現型、乾酪病巣)。
- ・急速死滅はbactericidal activity、ゆっくり死滅はsterilizing activity。

- ・RFPとPZAは乾酪病巣にも浸透、キノロンは乾酪病巣に浸透しない!
- ・INH、RFP、PZAは食事と摂取すると吸収不良。
- ・INH耐性結核はINHをキノロン(levofloxacinかmoxifloxacin)に替える。
- ・RFP耐性結核はMDR治療+INHを20ヶ月。
- ・INH感受性ある場合、RFP耐性のことは稀。

- ・MDR(multidrug resistant)はRFPもINHにも耐性の結核菌をいう。
- ・MDR治療は感受性検査から組み合わせを考える(tailor)。
- ・WHOはMDRには感受性薬剤4種+PZAで6-8カ月、トータル20ヶ月使用。
- ・バングラデシュで7種9ヶ月集中使用で成功率が高かった(Bangladesh regimen)。
- ・HIVと結核合併患者はantiretroviral therapy(ART)と同時に結核治療。

- ・ART+抗結核治療でIRIS（免疫再構成炎症症候群）発生しやすい。
- ・結核性髄膜炎治療は9から12ヶ月としステロイド併用。

堀辰雄の小説で長野の八ヶ岳山麓の富士見高原療養所（現在の富士見高原病院）を舞台にした作品が2つあります。「風立ちぬ」と「菜穂子」です。

堀辰雄は文章が実に美しいのです。

昔、同級生が、「風立ちぬ」に痛く感動して夏休みに富士見高原療養所を見に行きました。

堀辰雄は妻と一緒に昭和10年（1935）、この療養所に入院し妻は同年ここで亡くなっています。「風立ちぬ」は婚約者の節子が療養所で亡くなる話、「菜穂子」も結核の妻、菜穂子の話です。宮崎駿のアニメ「風立ちぬ」の主人公は菜穂子になっていますが、本当は「風立ちぬ」では節子が主人公です。

日本では女性の名によく「菜」を使いますが、我々には万葉集、雄略天皇の「箆（こ）もよ み箆（こ）持ち 掘串（ふくし）もよ み掘串（ぶくし）持ち この丘に菜摘ます兒 家聞かな 名告（の）らさね・・・」みたいに、万葉の春の野、初春のすがすがしさを感じる語ですが、中国人にとっては「菜」は野菜の意味で名前に使うことはないので奇異に感じるようです。一方、「羽生結弦」は中国人も美しい名前と思うとのこと。

「風立ちぬ」の冒頭では

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。

「風立ちぬ いざ生きめやも」は元々、ポール・バレリ（Paul Valery）の詩「海辺の墓地（Le Cimetiere Marin）」中の次の文です。

Le vent se leve ! . . . Il faut tenter de vivre !

L'air immense ouvre et referme mon livre,

風が立った！ . . . 生きようとしなければならない！

広大無辺の風が私の本を開いては閉じる。

(cimetiere の 2 番目と leve の最初の e はアクサングラブが付く)

宮崎駿の作品には「風」がよく出てきますが、この辺の影響かなあと思いました。

昭和 8 年に結核死亡は 126,703 人で全死亡の 10.61% を占めており「結核」の

診断は当時死亡宣告に近いものでした。それで医師は病名を「肺門リンパ腺」

「肋膜」「肺浸潤」などぼかして宣告しました。小生の父も若い時、「肺浸潤」の診断を受けました。

1. 結核の標準治療：RIP(E)-RI

この NEJM 総説によると結核治療は 1950 年代に isoniazid (INH) , streptomycin (SM) , aminosalicylic acid (PAS) 併用しての 2 年投与から始まったとのこと。

日本国内で SM、PAS の使用が始まったのは 1951 年、INH が 1952 年、PZA が 1957 年、RFP が 1971 年です。

この総説によると 1986 年までで 6 ヶ月の多剤併用療法で再発率は 5-8% 以下だったとのこと。再発は治療終了後 12 ヶ月以内に起こることが多いそうです。

INH に RFP 併用で治療期間は 18 ヶ月から 9 か月に短縮され、さらに初期に PZA 併用することにより 6 ヶ月に短縮されました。

更に短縮させようと fluoroquinolone を追加して 4 ヶ月にしようとしたのですが、治療期間は短縮できず再発率は 13-12% だったそうです。

現在の標準治療を小生は「リプリー、RIP(E)-RI」と暗記しております。

つまり induction phase 2 ヶ月に RFP、INH、PZA のコア薬 3 剤使用です。

このいずれかに耐性の可能性がある時は EB (ethambutol) を加えます。

3 剤とも感受性があれば EB は中止します。

小児では、コア 3 剤が感受性とわかっていれば EB は副作用が強いことから省略することが多いそうです。EB の副作用とは視神経炎で赤・緑の識別困難から始まります。

induction phase 2 ヶ月に続いて consolidation phase は RFP と INH を 4 ヶ月、合計 6 ヶ月投与します。

というわけで、結核標準治療は、RIP(E)-RI、つまり RFP、INH、PZA、(EB)

2 ヶ月の後、RFP、INH を 4 ヶ月、合計 6 ヶ月です。

新選組の沖田総司は池田屋襲撃時に結核で咯血しています。

1864年7月8日、祇園祭前、新選組は八坂神社前の現在のローソンの辺りに集結します。新選組はここから二つのグループに分かれ鴨川の東（土方歳三）と西（近藤勇）に沿って飲み屋、旅館を「御用改めである」と調べながら北上します。小生、以前、家族でこの新選組の経路を歩いたことがありました。池田屋まで約1.2km位です。思わず「御用改めである！」と飲み屋の扉を開けたくなりました。

22時過ぎ、近藤勇等は三条木屋町の池田屋で謀議中の土佐、長州の尊王攘夷派志士を発見し、近藤勇（天然理心流）、沖田総司（天然理心流）、永倉新八（神道無念流）、藤堂平助（北辰一刀流）の4名で屋内に突入します。この時の様子は長倉新八の「新選組顛末記」で詳しくわかっています。

天才剣士の沖田総司は2階に駆け上がり、近藤、永倉、藤堂は1階で戦います。永倉は手を、藤堂は前額部を斬られて負傷します。2階の沖田総司は1人で5人の浪士を相手にします。1人を切り倒した後、残りの4人にとりかかりますが突然激しく咳き込み咯血し倒れこんでしまいます。咯血する位ですから普段のGaffky号数もかなり高かったに違いありません。

なお、結核の感染は結核菌を核とする飛沫核（水分は蒸発して結核菌のみという意味）を肺に吸い込んで発症する空気感染です。飛沫核は $5\mu\text{m}$ 以下で軽いので咳、くしゃみで空中に出て空中を漂います。これを吸い込むことにより感染し、床に飛沫核が落ちたら感染しません。

隔離した患者にはサージカルマスクを着け、医療者はN95マスクを着けますが、手袋、ゴーグル、ガウンテクニックは不要です。結核は接触感染ではないからです。空気感染するのは結核菌、麻疹、水痘です（当院の内科医によると空気感染は「ケツに麻酔」と覚えるのだそうです）。

一方、飛沫感染は飛沫核でなく飛沫粒子（核のまわりに水分がある）で $5\mu\text{m}$ 以上あり重いので1mから2m以内にすぐ落下し空中を漂うことはありません。インフルエンザ、mumps、風疹は飛沫感染です。1-2m以内でくしゃみをされたら感染します。数メートル離れていればよいのです。

沖田総司が倒れたのを見て、浪士4人は反撃も忘れこれ幸いと逃げ出します。浪士たちは2階から庭へ飛び降り数百メートル北の長州藩邸（現在のホテルオークラ）等へ逃げます。やがて新選組別動隊の土方らが合流して新選組有利となっていきます。

三条木屋町の池田屋（三条大橋西詰から 130m 西）は元の建物はありますが現在、同所に同名の食堂があります。

永倉新八は生き残り、維新後小樽に住み北海道帝国大学農学部剣道部の顧問をしています。

国立大学剣道部の顧問が元新選組ってというのがすごい！！

今時、剣道部の監督で実際に斬り合いをしたことがあるなんて人は、やくざ以外絶対いません。

沖田総司はその後、江戸千駄ヶ谷の植木屋平五郎に置われ 1868 年にここで亡くなりました。この植木屋「植甚」のあった場所は現在の東京都新宿区大京町 29 で新宿御苑の東、慶応大学医学部と新宿御苑の間の 418 号線道路に沿ったところです。

結核治療ガイドラインは WHO をはじめ各国のものがあります。

各国のガイドラインは使う薬剤は同じなのですが使用期間が異なるのです。

例えばインドのガイドラインは ethambutol を 6 ヶ月 full に使用しますが WHO では推奨しません。

また米国のガイドラインでは最初の胸部 X 線で「空洞」があり「治療 2 ヶ月後に喀痰陽性」の場合、consolidation therapy を 3 ヶ月追加しています。

薬剤感受性の場合、多くのガイドラインで consolidation phase の RFP と INH は週 2、3 回の間欠投与、時には週 1 回投与も推奨しています。

しかし米国ガイドラインは HIV・結核合併では週 2 回投与は rifampin の耐性を生ずるので毎日投与を推奨です。

2. 結核治療が多剤併用、6 ヶ月継続する理由

結核治療最初の 2 ヶ月、RFP、INH、PZA、(EB) で治療すると、喀痰結核菌は特徴的な biphasic kill curve（右下がりの log 曲線）を示します。

このような右下がりの log 曲線になる理由は、2 種類の結核の subpopulation の存在を示唆するのだそうです。つまり 2 グループは薬剤感受性が異なり 1 群は急速に死滅する直線を描き、他群はゆっくり死滅する直線になります。

この二つを合わせると右下がりの log 曲線になるということです。

急速に死滅するのは bactericidal activity を持つ抗菌薬によります。

一方、ゆっくり死滅させるのは sterilizing activity です。これは Mitchison が提唱しました。

それぞれの薬剤の作用機序（このまとめの最後に載せました）は、RFP は RNA polymerase に作用、INH は細胞膜 mycolic acid に作用、PZA は細胞内酸化作用、EB は細胞膜 arabinogalactan に作用と、それぞれ異なります。ですから、

bactericidal activity が INH と EB、sterilizing activity が RFP と PZA というところでしょうか。RFP と PZA は乾酪病巣にも浸透するのです。

増殖中の細菌は感受性が高いですが、そうでない細菌は感受性が低くなります。また PH や豊富な酸素、遺伝子表現型などで死滅しにくいこともあります。もう一つの説明として空洞、膿瘍、厚い壁の肉芽で隔離されて **persistent** になる可能性があります。

多剤併用が有用なのはそれぞれのグループに対して異なった作用機序のためではないかとしています。RFP と PZA は乾酪病巣にも浸透するのです。一方、キノロンの **moxifloxacin** の作用は細胞辺縁に集中し乾酪病巣に浸透しないというのです。これが **Moxifloxacin** で治療期間を短縮できぬ (**sterilization** できぬ) 理由ではないかとのことです。

キノロン追加で標準治療 6 ヶ月を 4 ヶ月にしようとしたのですが短縮はできなかったのです。市中肺炎にキノロンを処方すると結核だった場合、ある程度病巣は縮小しますが根絶はできません。結核の見逃しになりかねないのです。

このように結核治療には耐性菌を作らぬため、多剤併用が推奨されているのですが、不思議に思うのは潜在性結核の場合、なぜ INH 単独投与で良いのでしょうか？ 潜在性結核とはツ反または **Quantiferon** が陰性から陽性になり、かつ胸部 X 線正常の時です。どなたか教えて頂けませんでしょうか。

毎年夏に富士山の麓で自衛隊による総火演（総合火力演習）が公開されます。島嶼に上陸侵略してきた敵国に対し攻撃は、自衛隊の陸海空 3 軍が一体となっで行いますが、結核治療に似てるよなと思います。三者三様、それぞれの利点を生かして攻撃するのです。多剤使用は薬剤耐性菌出現を防ぎます。最低 2 剤、可能なら 3 剤使用は薬剤耐性による再発を減らすのです。

真夏になると西伊豆では自衛隊レンジャーの潜入訓練が行われます。以前、レンジャー候補隊員がリュックサック麻痺（腕神経叢麻痺）で当、西伊豆健育会病院を受診されました。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、ランボーみたいに敵地に単独で潜入し破壊工作を行う隊員のことだそうです。

その方のお話だと、深夜、密かにゴムボートで西伊豆の海岸に 2 名で上陸しそのまま山の中へ潜入します。そして決められた日時までに石廊崎の某所の陣地に攻撃を仕掛けるのです。途中は、他の隊員が見張っていますから彼らに見つからぬよう道は通らず山の中を藪漕ぎです。一応、食料は持っているのですが時間が足りないのでほとんど食事もしないのだそうです。体重 60 kg の方だったのですが、荷物がなんと 50 kg です。一体何を持っているのかお聞きしたところ、対戦車火器が 15 kg、自動小銃が 2.5 kg、その他なんだかんだで 50 kg になるというのです。

その方は脱水症に加えリュックサックにより右側の C5、C6 麻痺を起こしており、続行は無理で中止した方が良くと上司にお話ししたところその隊員は泣いていました。この訓練に合格すると晴れて精鋭無比、エリートのレンジャー隊員になれるのです。私達の知らないところで自衛隊は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。

結核治療成績不良のもう一つの理由は抗菌薬の血中濃度不足です。治療効果不良例は rifampin、pyrazinamide 血中低濃度と関係あるそうです。

INH、RFP、PZA は食事と摂取すると吸収が不良なのだそうです。

「今日の治療薬 2016、南江堂」で抗結核薬の内服時間を調べてみましたが、RFP のみ朝食前空腹時内服と書いてあるのですが INH、PZA、EB は何も書いてないのです。これらは全て朝食前 1 回投与で良いのでしょうか？

日本結核病学会の HP では「CS、PAS は分 2 で内服、TH は分 3 で開始し副作用がなければ分 1 に変更、他の薬剤は原則的に分 1 で内服する」と言うのですが、食前、食後の指定はありません。

キノロンは制酸薬を取ると吸収が悪いそうです。

また遺伝子の transporter gene products で RFP 吸収は影響を受けます。

また INH の分解に N-acetyltransferase が関与しますが、これを encode (暗号化) する遺伝子 (NAT2) は fast acetylator で露出不十分 (underexposure) に、また slow acetylator で肝毒性が増します。

この slow acetylator の遺伝子は白人の 50%以上にあるそうです。

ふつう細菌の耐性獲得には、薬剤耐性プラスミドを保有する細菌から性繊毛が伸びて他の細菌に接合 (conjugate) して遺伝子を渡す方法がひとつあります。またバクテリオファージ (細菌寄生ウイルス) が薬剤耐性菌に感染して遺伝子の一部を切り取り、この遺伝子が組み込まれたファージが別細菌に感染して形質導入 (transduction) したりする方法もあります。こうして急速に耐性を獲得していくのです。

一方、結核菌の耐性は conjugation や transposition による変異でなく DNA 複製時のエラー、つまり random genetic mutation によるのだそうです。

つまり結核菌の場合、耐性獲得の効率はあまりよくないということでしょうか。

3. 抗結核薬の副作用

現在、結核治療で 3-13%は肝機能障害を起こします。

薬剤感受性結核の治療で 15%は副作用の為、1 種類以上の中断に至り、副作用例の内、7.7%は入院、disability、死亡に至るとのことです。

結核薬の副作用で多いのは肝機能障害、消化管症状、アレルギー反応、関節痛です。

結局 16%から 49%は regimen を完了できないそうです。
完遂不能の理由は、副作用、コスト、症状消失、喀痰の菌陰性で治ったと思い込む、そして世間体の悪さ (stigma) です。

徳富蘆花の「不如帰 (ホトトギス、或いはふじよき)」では浪子が喀血する場面は次のようです。

においも深き紅梅の枝を折るとて、庭さき近く端居 (はしい) して、あれこれと
えらみ居しに、にわかには胸先苦しく頭ふらふらとして、紅の靄 (もや) 眼前に渦まき、
われ知らずあつと叫びて、肺を絞りし鮮血の紅なるを吐けるその時！
その時こそ「ああとうとう！」と思う同時に、いづくともなくはるかにわが墓の影
をかいま見しが。

浪子の夫、武男は海軍士官で明治 27 年 (1894) 日清戦争の黄海海戦に参戦し負傷します。
武男の母親は、その間に結核の浪子を勝手に離縁してしまうのです。
結核患者となった世間体の悪さ (stigma)、子供ももう産めないだろうからという
判断からです。

4. 薬剤耐性結核

INH 単独耐性結核の WHO 推奨治療は、RZE (RFP、PZA、EB) ±Q (キノロン) を
6 から 9 か月です。つまり Rifampin 感受性があり isoniazid 耐性がある場合は isoniazid を
fluoroquinolone (levofloxacin か moxifloxacin) に替えるのです。

一方、RFP 単独耐性結核の治療は MDR 結核の治療 + INH を感受性テスト判明まで、
或いは 20 か月間とのことです。INH 感受性がある場合 rifampin 耐性であることは稀だそうです。

多剤耐性結核、MDR (multidrug-resistant) とは RFP (rifampin) も INH (isoniazid)
にも耐性の結核菌をいいます。

MDR に対しては感受性検査から組み合わせを考えます (tailor)。

MDR 結核の WHO 推奨治療は、初期治療は有効薬最低 4 剤でキノロン、注射剤を
含みます。PZA (pyrazinamide) は全例に 6 ヶ月から 8 か月使用し、耐性なければ
EB も投与しますがこれらは active drugs には含めません。

PZA はふつう感受性結果がないのだそうです。

MDR 結核の Induction phase は感受性のある薬をよりたくさん使うと成績が良いそうです。
これは、これらの薬が INH、RFP、PZA に比し効力が弱いことを意味します。
しかし副作用は多いのです。薬剤感受性が出たらそれに合わせて調整し治療期間は
induction phase を含め、何と最低 20 ヶ月投与です！注射薬は最初の 8 ヶ月使用します。

バングラデシュでは何と、7種を9ヶ月集中的使用で成功率が高かったそうでこれを Bangladesh regimen と言います。

小生、普段の投薬は、「眠剤などでなくても、4種類以上の polypharmacy は転倒リスクが高まる」ことから、極力4種類以内に収めております。

しかし、MDR 結核に限っては、polypharmacy やむなしのようです。

Bangladesh regimen や似たような処方でも9から12ヶ月使用で治癒率85から89%、再発は少なかったのですがまだ一般化はできないとのことでした。

DOTS(direct observation treatments)はそれなりに有効です

下記の南アフリカ結核協会 (SANTA: South African National Tuberculosis Association) のホームページを調べたところ、主なミッションはDOTSを行う人員の養成でした。

<http://www.santa.org.za/fun-walk.html>

(南アフリカ結核協会 : SANTA)

なお抗結核薬の新薬として

diarylquinoline bedaquiline と nitroimidazooxazole delamanid が phase 3 に入っているそうです。

6. HIV と結核の合併

HIV と結核合併患者は antiretroviral therapy (ART) と同時に結核治療を行います。

HIV でかつ結核未治療で CD4(+)T 細胞 $\leq 50/\text{mm}^3$ の場合、抗結核治療開始2週間以内に ART を開始します。

CD4(+)細胞 $> 50/\text{mm}^3$ の場合、抗結核治療開始8週間以内に ART 開始です。

ART と抗結核治療併用で IRIS (免疫再構成炎症症候群、immune reconstitution inflammatory syndrome) が発生しやすいそうです。

IRIS はおそらく opportunistic infection により、CD4(+)細胞の回復とともに全身の炎症と cytokine storm を起こすもので注意深い観察が必要です。

7. 抗結核薬の用量、WHO 推奨治療、抗結核薬作用機序

以下に、NEJM に載っていた抗結核薬の用量を載せます。日本国内で入手不能なものは省きました。その後に WHO 推奨治療を載せます。英国、南アフリカ、ドイツ、インド、IUATLD (結核・肺病に対する国際連合) の推奨治療については NEJM 原文

(Treatment of Tuberculosis, NEJM, Nov.26,2015 の appendix) をご覧ください。最後に抗結核薬作用機序を載せます。

★★★抗結核薬の用量

★Rifamycins

・ Rifampicin (RNA polymerase に作用、リファジン 150 mg/C) : 成人 10mg/kg/日、小児 10-20 mg/kg/日、腎障害での用量調整不要、肝障害では注意、結核性髄膜炎は浸透不良なので最初の 2 週は静注 (国内には静注薬なし) で 13 mg/kg。

HIV で ART 併用では用量調整を。副作用：貧血、体液着色、肝障害

(特に胆汁うっ滞性で γ GPT、Alp 上昇)、リンパ球減少、発疹、血小板減少、間質性腎炎 (まれ)

・ Rifabutin (RNA polymerase に作用、ミコブティン 150 mg/C) : 成人 5 mg/kg/日、最大 450 mg、小児 5-10 mg/kg/日、1 歳未満ではより高用量推奨、腎障害での用量調整不要、肝障害では注意して使用、副作用：貧血、体液着色、肝毒性 (rifampicin より少ない)、ART の薬剤に干渉しにくいので HIV では有用。

★Isoniazid と fluoroquinolone

・ Isoniazid (細胞膜 mycolic acid に作用、イスコチン 100 mg/錠、100%原末、100 mg/2ml) 成人 5 mg/kg/日、MDR で katG S315T 変異 (-) で inhA promotor 変異 (+) の場合 isoniazid 抵抗性があり (MIC < 1 mg/l) 16-20 mg/kg を考慮、小児 30 kg 未満で 7-15mg/kg/日、30 kg 以上で 4-6 mg/kg/日、最大 300 mg、VB6 (pyridoxine) と併用、腎障害で用量調整不要、肝障害では注意して使用、副作用：肝毒性 (とくに ALT、AST 上昇)、神経毒、多発性神経炎

・ Levofloxacin (DNA gyrase に作用、クラビット : 250, 500mg/錠、10%細粒 (100 mg/g)、500 mg/20ml、500 mg/100ml)、成人 10-15 mg/kg/日、腎障害 GFR < 10% で 750-1000 mg を週 3 回、小児 5 歳未満 7.5-10 mg/kg を分 2、5 歳以上で 10-15 mg/kg/日、肝障害で用量調整不要、副作用：頭痛、めまい、胃腸障害、不眠、腱炎、腱断裂、他剤との併用で QT 延長

・ Moxifloxacin (DNA gyrase に作用、アベロックス : 400 mg/錠) 成人 400 mg/日、小児 7.5-10 mg/kg/日、腎障害で用量調整不要、肝毒性まれで軽度肝障害なら減量不要、副作用：頭痛、めまい、胃腸障害、不眠、QT 延長、他剤と併用で QT 延長増強

★結核に有効な新薬

・ Delamanid (細胞膜の mycolic acids に作用、デルティバ 50 mg/錠) 100 mg を 1 日 2 回 24 週、GFR < 10% の時推奨しない、小児のデータはない。肝障害で推奨せず、MDR の時の選択肢、副作用：不安、めまい、吐き気、嘔吐、K 低下、しびれ、振戦、他剤と併用で QT 延長

★結核に有効な注射薬

・ Amikacin (ribosome に作用、アミカシン 100 mg/1ml、200 mg/2ml、静注、筋注) 成人 15 mg/kg/日を 5-7 日/週、培養陰性 (culture conversion) になれば 15 mg/kg を週 3 日、最大 1g/日、腎障害では不可、透析患者は透析後 12-15 mg/kg を、小児は 15 mg/kg/日を週 5-7 日、培養陰性となれば 15 mg/kg を週 3 回、最大 1g/日、MDR では 8 ヶ月推奨、筋注は痛いので極力静注で、肝障害で調整不要、副作用：腎障害・聴覚前庭障害・電解質異常に注意、モニターを。

・Kanamycin (ribosome に作用、カナマイシン：250 mg/C、5%シロップ、20%ドライシロップ。硫酸カナマイシン：1000 mg/4ml) 成人 15 mg/kg/日で週 5-7 日、培養陰性になれば 15 mg/kg/日で週 3 日でも可、最大 1g/日、腎障害で推奨しない、透析患者は透析後 12-15 mg/kgを。
小児は 15 mg/kg/日で週 5-7 日、培養陰性になれば 15 mg/kgで週 3 日も可、最大 1g/日、肝障害で調節不要、筋注は痛いので極力静注を、MDR では 8 ヶ月推奨、
副作用：腎障害、聴覚前庭神経障害

・Streptomycin (ribosome に作用、硫酸ストレプトマイシン 1g/瓶)、
成人・小児とも 15 mg/kg/日で 5-7 日、培養陰性になれば 15 mg/kg/日を 3 日/週でも可、最大 1g/日。
重症腎不全で推奨しない、透析患者では透析後に 12-15mg/kg 投与、肝障害で用量調整不要、筋注は痛いので静注推奨。副作用：電解質異常、腎毒性、聴力・前庭障害ありモニターせよ。

★結核に有効なその他の薬

・Ethambutol (細胞膜の arabinogalactan に作用：エサンブトール、エブトール、125 mg/錠、250 mg/錠) 成人：15-25 mg/kg/日、GFR<10%の時 15-25 mg/kgを週 3 日、
小児：15 mg/kg/日、肝障害で用量調整不要

WHO 推奨第 1 選択薬の一つ(companion drug)だが rifampin や isoniazid より殺菌力は劣る。
副作用：視神経炎 (optic neuropathy)、赤・緑の判別困難で始まり急速進展することあり
視力をモニターせよ！

・Linezolid (ribosome に作用：ザイボックス 600 mg/錠、600 mg/300ml)

成人：600 mg/日、腎不全で用量調整不要、稀に肝酵素上昇、
小児：10 mg/kgを 3 回/日、副作用：長期使用で貧血、血小板減少、神経炎等の重症合併症あり
血算と末梢神経炎に注意！VB6(pyridoxine)併用。

・Aminosalicylic acid (葉酸代謝に作用：ニッパスカルシウム：0.25g/錠、100%顆粒、
アルミノニッパスカルシウム：99%顆粒)

成人：4g を 3 回/日、小児：200-300 mg/kg/日。腎障害で用量調整不要、肝障害では注意して使用、
副作用：胃炎、肝毒性、甲状腺機能低下、吐気嘔吐、prothionamide や ehionamide
(ツベルミン) と同時投与は耐えられないかも。

・Ethionamide (細胞膜の mycolic acid に作用：ツベルミン 100 mg/錠)

成人：15-20 mg/kg、ふつう 750 mgを分 1 または分 3 投与、
小児：15-20 mg/kgを 2, 3 回/日か眠前 1 回または主な食事後 1 回。
腎障害で用量調整不要、肝障害では注意して使用
副作用：鬱、消化器症状、肝毒性、甲状腺機能低下、PAS と同時投与は耐えられないかも。
肝機能、甲状腺機能モニター、VB6 (pyridoxine) 併用。

・ Cycloserine (細胞膜の peptidoclycan に作用：サイクロセリン 250 mg/錠)

成人：10-15 mg/kg、普通 750 mgを 分 1-3。GFR<10%の時は 250 mg/日または 500 mgを週 3 日。

小児 5-10 mg/kgを 1 日 2 回、最大 1g/日。肝障害で用量調整不要。

副作用：末梢性神経障害、うつ、精神病、VB6 (pyridoxine 併用)。

・ Pyrazinamide (細胞内酸化作用：ピラマイド原末)

25-35 mg/kg/日、最大 2g/日、間欠投与は 50 mg/kg/日までを週 3 日。

GFR<10%の時は 25-35 mg/kg/日を週 3 日、最大 2g/日。

小児：30-40 mg/kg/日、肝障害時は注意して使用、

結核初期治療の第 1 選択薬。

副作用：肝毒性 (肝実質、胆汁うっ滞性)、高尿酸血症、痛風 (稀)、

肝毒性見られ isoniazid、rifampin が許容できるなら再投与しない方がよい。

★効果の限られるその他の併用薬剤

・ Amoxicillin-clavulanate (細胞膜の peptidoglycan に作用)

(オーグメンチン 125 mg/錠：amoxicilline125mg+clavulanate62.5mg)

(オーグメンチン 250 mg/錠：amoxicillin250 mg+clavulanate125mg)

成人：amoxicillin として 40 mg/kgを 1 日 2-3 回、最大 3000 mg/日

GFR<10%の時は amoxicillin として 1000 mg/日、透析時は透析後投与。

小児：amoxicillin として 40 mg/kgを 2-3 回/日、最大 3000 mg/日

肝障害時：clavulanate は肝代謝なので注意して使用。

副作用：発疹、消化管障害、過敏症、白血球減少、血小板減少

Clavulanate がない時は meropenem と共に投与。

・ Clarithromycin (ribosome に作用：クラリス、クラリシッド 50 mg/錠、200 mg/錠、
ドライシロップ 10% (100 mg/g))

成人：500 mgを 1 日 2 回。GFR<10%の時 500 mg/日。

小児：7.5 mg/kgを 1 日 2 回。最大 500 mg。

肝障害で用量調整不要。

副作用：嗅覚・味覚障害、頭痛、吐気嘔吐、耳鳴り、QT 延長

・ Clofazimine (細胞膜 NADH dehydrogenase に作用、ハンセン病治療薬、
ランブレレン 50 mg/C)

成人：100-200 mgを 1 日 1 回 (QD: quaque die) 、腎障害で用量調整不要、

小児：1 mg/kg/日

肝障害では注意して使用、重症肝障害では 100 mg/日以下で。

副作用：胃腸障害、皮膚着色、皮膚着色がひどい時は投与を週 5 日に。QT 延長。

・ Imipenam-cilastatin (細胞膜 peptidoglycan に作用、チエナム 0.25g、0.5g/瓶)

成人：1000 mgを1日2, 3回、GFR<10%で500 mgを1日2回、透析患者では透析後に投与。

小児：meropenemの方が良い。

副作用：まれに aminotransferase 上昇、たぶん肝臓には安全、発疹、胃腸障害、白血球減少、長期には IV access 推奨。Clavulanic acid (amoxicillin-clavulanate, オージェメンチン)との併用を推奨、clavulanic acid として 125 mgを2-3回/日。MDR-TB には限られたデータしかない。

・ Meropenem (細胞壁 peptidoglycan に作用、0.25g, 0.5g/瓶)

成人：1000 mgを2, 3回/日、GFR<10%で500 mgを2回/日、透析患者は透析後投与。

小児：20 mg/kgを3回/日、重症では40 mg/kgを3回/日

肝障害で用量調整不要、

副作用：発疹、胃腸障害、過敏症、白血球減少、血小板減少

長期には IV access 推奨、clavulanic acid (amoxicillin-clavulanate として使える)

125 mgを2, 3回/日と併用を推奨。

★★★WHO 推奨治療

①肺結核の診断

- ・ 喀痰培養か拡散増幅法
- ・ 培養ができぬ時は喀痰スミアから抗酸菌の証明

②薬剤感受性の時の推奨治療

- ・ 2ヶ月 HRZE (INH、RFP、PZA、EB) 毎日の後、HR (INH、RFP) 4ヶ月毎日。

③推奨間欠的治療

- ・ continuation phase(治療開始3ヶ月以後)に週3回、DOT (directly observed therapy) 下に、でも可。

④INH 単独耐性結核の治療

- ・ RZE (RFP、PZA、EB) ±Q (キノロン) を6から9か月。

⑤RFP 単独耐性結核の治療

- ・ MDR-TB の治療+H (INH) を感受性テスト判明まで、或いは20か月間。

⑥MDR 結核の治療

- ・ 有効薬最低4剤。キノロン、注射剤含む。PZAは全例に、耐性なければEBも投与するが active drugs には含めない。薬剤感受性出たらそれに合わせて調整。最低20ヶ月投与。注射薬は最初の8ヶ月使用。

⑦HIV 合併結核の治療

- ・抗ウイルス治療（ART）は極力早く、結核治療開始 8 週以内に開始すること。
- ・処方薬は HIV 非感染例と同じ。
- ・治療期間は HIV 非感染者と同じ。
- ・HIV 患者は最初に結核薬剤感受性検査を行うこと。

⑧小児結核の治療

- ・薬剤耐性少ない地域では HRZ（INA、RFP、PZA）を毎日 2 ヶ月の後 HR（INA、RF）毎日 4 ヶ月。

⑨妊婦・授乳者での結核治療

- ・非妊娠患者と同様だが SM は避けよ。
- ・授乳期は標準結核治療を。
- ・INH 内服時は VB 6（pyridoxine）追加。

⑩結核性髄膜炎の治療

- ・標準結核治療を行うが continuation phase（3 ヶ月以後の治療）を 4 ヶ月でなく 7 から 10 か月にせよ。
- ・ステロイド（adjuvant corticosteroid）を。

⑪治療のモニタリング

- ・初期治療 2 ヶ月終了時、喀痰陽性の場合 3 ヶ月目にも喀痰検査し、陽性なら喀痰培養と薬剤感受性行え。
- ・以前、結核治療歴ある場合は全例、薬剤感受性やれ。

⑫DOT（Directly Observed Therapy）の推奨

- ・後半に間欠治療（週 3 回投与）やるなら最初の 2 ヶ月（intensive phase）は厳重に DOT やれ。
- ・標準治療以外の治療をやるときも DOT を。

★★★抗結核薬の作用機序

抗菌薬の作用機序

- ・Ribosome に作用するもの：amikacin, capreomycin, kanamycin, streptomycin, linezolid, clarithromycin
- ・RNA polymerase に作用するもの：rifabutin, rifampin, rifapentine
- ・DNA gyrase に作用するもの：levofloxacin, moxifloxacin
- ・葉酸代謝に作用するもの：aminosalicylic acid
- ・細胞内酸化：pyrazinamide（作用機序がはっきりしない）
- ・細胞膜に作用するもの

- ① Peptidoglycan: amoxicillin-clavulanate, imipenem-cilastatin, meropenem-clavulanate, cycloserine, terizidone
- ②Arabinogalactan: ethambutol
- ③Mycolic acids: isoniazid, prothionamide, ethionamide, delamanid, amithiozone

結核の治療 最重要点

- ・標準治療はリプリー、RIP(E)RI、2ヶ月RFP,INH、PZA,(EB)の後4ヶ月RFPとINH。
- ・RFP,INH,PZAいずれかに耐性の可能性の場合EB追加。
- ・小児は3剤感受性あればEBは視神経炎(赤・緑弁別不能)起こすのでやめておけ。
- ・最低2剤、可能なら3剤使用は薬剤耐性による再発を減らす。
- ・ベースラインの薬剤耐性は必ず調べよ。

- ・多い副作用は肝機能障害、消化管症状、アレルギー反応、関節痛。
- ・DOTS(direct observation treatments)はそれなりに有効。
- ・最初2ヶ月、喀痰結核菌数は右下がりのlog曲線となり2種類の群の存在を示唆。
- ・1群は急速死滅し他群はゆっくり死滅(PH,豊富な酸素、遺伝子表現型、乾酪病巣)。
- ・急速死滅はbactericidal activity、ゆっくり死滅はsterilizing activity。

- ・RFPとPZAは乾酪病巣にも浸透、キノロンは乾酪病巣に浸透しない!
- ・INH、RFP、PZAは食事と摂取すると吸収不良。
- ・INH耐性結核はINHをキノロン(levofloxacinかmoxifloxacin)に替える。
- ・RFP耐性結核はMDR治療+INHを20ヶ月。
- ・INH感受性ある場合、RFP耐性のことは稀。

- ・MDR(multidrug-resistant)はRFPもINHにも耐性の結核菌をいう。
- ・MDR治療は感受性検査から組み合わせを考える(tailor)。
- ・WHOはMDRには感受性薬剤4種+PZAで6-8カ月、トータル20ヶ月使用。
- ・バングラデシュで7種9ヶ月集中使用で成功率が高かった(Bangladesh regimen)。
- ・HIVと結核合併患者はantiretroviral therapy(ART)と同時に結核治療。

- ・ART+抗結核治療でIRIS(免疫再構成炎症症候群)発生しやすい。
- ・結核性髄膜炎治療は9から12ヶ月としステロイド併用。