

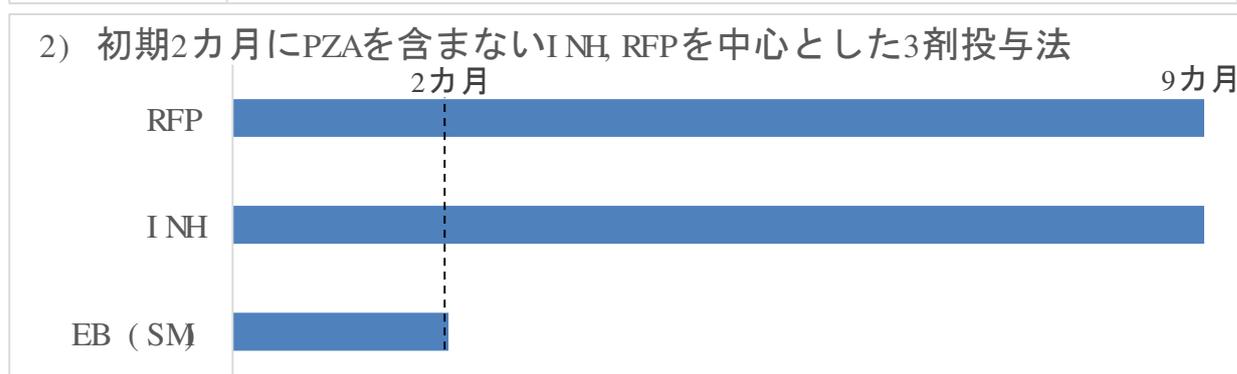
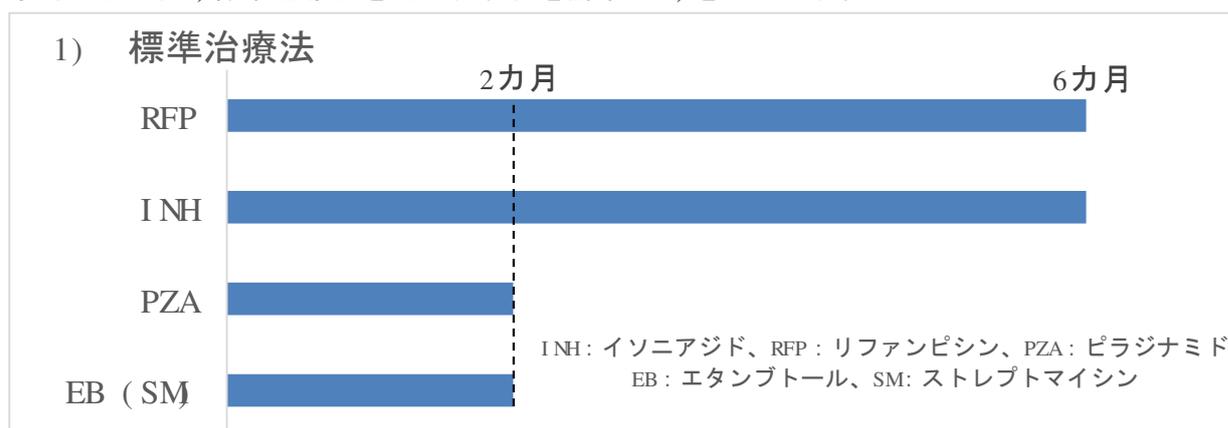
結核の標準治療

活動性結核治療においては、①治療開始時は感受性薬剤を最低3剤以上併用し、②治療中は患者が確実に薬剤を服用することを確認し、③副作用を早期に発見し適切な処置を行うことが必須です。標準的治療を行うことができれば再発率4~7%前後¹⁾²⁾であり、『治る病気』です。治療の中断や不規則な服薬は薬剤耐性の増加を招く原因となります。薬剤耐性菌の増加を防ぐために確実な服薬が必要でありDOTS (Directly Observed Treatment) (P68「DOTS (服薬支援)」参照)を行っています。

《初回標準治療》

- 1) 標準治療法：RFP+INH+PZAにSMまたはEBの4剤併用を2カ月間継続し、その後にRFP+INHを4カ月間継続し、全治療期間6カ月(180日)とします。
- 2) 初期2カ月にPZAを含まないINH、RFPを中心とした3剤投与方法(RFP+INH+SMまたはEB)を2カ月間継続し、その後にRFP+INHを7カ月間継続し、全治療期間を9カ月(270日)とします。

原則として、1)標準治療法を用い、病状を勘案し2)を用います。



【EBまたはSMの使用方法】

治療開始後2カ月経過する、もしくはINH、RFPへの感受性がよいことを確認したら原則中止します。ただし、治療開始2カ月終了時点で薬剤感受性結果が確認できない場合、感受性結果判明を待ってからEB投与を終了します。一方で菌陰性であって感受性検査が得られない場合には、治療開始から2カ月経過時点で、感染源の推定が可能で臨床的改善が明らかであり、薬剤耐性である可能性が低いと考えられる場合は中止します。

第5章 結核の治療

【維持期治療を3カ月延長することが望まれる場合】

- ・結核再治療例
- ・重症結核: 粟粒結核、結核性髄膜炎、有空洞例（特に広汎空洞型）
- ・免疫低下をきたす疾患: HIV感染、（コントロール不良の）糖尿病、塵肺
関節リウマチなどの自己免疫疾患など
- ・免疫抑制薬などの使用: 副腎皮質ステロイド、その他の免疫抑制薬など
- ・排菌陰性化遅延: 初期2カ月の治療後も培養陽性 など。

上記の要素が複数あっても、延長期間は原則3カ月でよいです。

【服薬中断時の対応】

飲み忘れや副作用によりやむを得ず中断した場合には、以下のように考えます。

- ・短期間の中断であれば合算して標準治療を行い、内服回数は180日分とし延長しません。
- ・中断期間が初期強化期の60日分は90日以内、維持期の120日分は180日以内に内服が終了すれば追加の延長は不要とされますが定まった見解はありません。ただし、連続2カ月以上の中断がある場合は治療の再検討をしてください。
- ・上記の期間より短期間の中断であっても、中断後に服薬を再開する時点で病状の悪化や排菌陽性であれば、再開時に治療期間と治療内容を改めて検討してください。中断後に排菌陽性の場合には薬剤感受性検査を再度行い、薬剤耐性獲得がないか確認してください。

【PZA使用の可否】

PZAを使用しない場合、必要な服薬期間が6カ月から9カ月へと延長になることや、薬剤耐性菌であった場合に併用薬が少ないと新たな耐性発現のリスクが上がる可能性があります。したがって、確実な治療のためには、できるだけPZAを使用することが望ましいです。ただし、以下の場合には個々の患者の状態を考慮してPZA使用の可否を判断します。

（Ⅰ）治療開始時に肝障害がある場合

①肝不全、非代償性肝硬変、またはそれに準じた状態

②ASTまたはALTが基準値上限の3倍以上（おおむね ≥ 100 U/L）の慢性活動性C型肝炎
上記以外でも、HCV陽性者で肝障害の出現頻度が高いことが知られているので、慎重に検討します。アルコール性肝炎では治療開始とともに禁酒すれば改善することが大半であるので、治療期間を最短とするためにもPZAはできるだけ使用します。

（Ⅱ）妊婦

WHOはINH, RFP, PZA, EBの使用を認めていますが、米国FDAはPZA使用を認めておらず、CDC/ATS/IDSAの勧告ではHIV合併や重篤例では使用すべきとしています。日本では症例ごとに検討すべきとしています。

（Ⅲ）80歳以上の高齢者

高齢者では肝障害の危険が増加しますが、PZAを使用するがゆえに肝障害が増えるかどうかについてのプロスペクティブ検討は1編しかなく、その増加については否定的でしたが症例数が少なく、一方、メリットに関する比較検討のプロスペクティブな報告はなかったため、結核診療ガイドライン2024では「PZAを投与することを弱く推奨する」と記載されています。

《抗結核薬の位置づけと特性》

	抗菌力と特性	薬剤名	略号
First-line drugs (a)	最も強力な抗菌力を示し、菌の撲滅に必須の薬剤 RFP、PZAは滅菌的、INHは殺菌的に作用	リファンピシン* リファブチン イソニアジド ピラジナミド	RFP RBT INH PZA
First-line drugs (b)	上記(a)との併用で効果が期待される SMは殺菌的、EBは静菌的に作用	ストレプトマイシン** エタンプトール	SM EB
Second-line drugs	First-line drugsより抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤。 (WHOは、この他にリネゾリド・クロファミジンに記載している)	レブフロキサシン*** カナマイシン エナチオミド パラアミノサリチル酸 サイクロセリン	LVFX KM TH PAS CS
Multi-drug resistant tuberculosis drugs	使用対象は多剤耐性肺結核のみ	デラマニド**** ベダキリン****	DLM BDQ

* : RFP が使用できない時には、RBT が使用できます。

** : SM、KMの併用はできません。

*** : LVFXはモキシフロキサシンと換えることができますが、モキシフロキサシンに対する保険適用はありません。

**** : DLM、BLQについては、優先順位の順位付けはありません。

《抗結核薬の用法・用量》

薬剤名	標準量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/body/日)	日本で使用可能な剤形	備考
RFP	成人:10 小児:10~20	600	カプセル	薬物相互作用が強い場合があるので、必要な場合にはRBTに代える
RBT	5	300	カプセル	RFPが使用できない場合に選択できる
INH	成人:5 小児:10~20	300	錠、散、注射液	間欠療法の際には10mg/kg/日 1日最大量900mg
PZA	25	1,500	散	
EB	15(20)	750 (1,000)	錠	最初の2カ月間は20mg/kg/日としてよいが、3カ月目以降も継続する場合には15mg/kg/日、1日最大量750mgとする。
SM	15	750 (1,000)	注射液	初期2カ月間は毎日投与してよいが、その場合の最大量は750mg/日、週3回投与の場合は1g/日まで使用してない
LVFX	8	500	錠、細粒 注射液	体重40kg未満では375mgとする。 多剤耐性結核の治療において必要な場合には適宜増量する。小児・妊婦は禁忌。
KM	15	750 (1,000)	注射液	最初の2カ月間は20mg/kg/日としてよいが、3カ月目以降も継続する場合には15mg/kg/日、1日最大量750mgとする。
TH	10	600	錠	200mg/日から漸増する

第5章 結核の治療

薬剤名	標準量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/body/日)	日本で使用可能な剤形	備考
PAS	200	12,000	顆粒	
CS	10	500	カプセル	
DLM	—	通常量200	錠	200mg 分2 朝夕で使用する
BDQ	—	通常量400/200	錠	投与開始後14日まで毎日400mg、投与開始15日目以降200mgを週3日(48~72時間あける)

1. 実際の投与量は体重あたりの標準量を参考にして、年齢、腎機能などを考慮して適宜調整し、カプセルまたは錠剤など確実に服用しやすい形で処方することが望ましいです。
2. 投与は1日1回を原則とします。ただし、DLMは分割投与とします。他の薬剤も、胃腸障害などのため服薬困難であれば分割投与は可能です。
3. EB、SM、KM、EVM、LVFX、PASは髄液移行性が不良です。INH、RFP、PZA、TH、CSは血中濃度と同じまたは臨床的に有効なレベルに移行します。
4. 小児において、LVFXは成長期における骨関節への悪影響が懸念されるため使用は慎重に判断されるべきですが、薬剤耐性結果などから臨床的な必要性が勝る場合は使用が検討されます。

【RFP】



【INH】



【PZA】



【EB】



【SM】



《腎不全および血液透析時の用法・用量》

薬剤	主な排泄経路	1日投与量、投与間隔(時間)				透析外液への移行
		正常時	腎不全時		透析時	
			≥ Ccr 30ml/分	< Ccr 30ml/分		
RFP	肝	毎日600mg			一部*	
INH	腎(肝代謝)	毎日300mg			一部*	
PZA	腎(肝代謝)	毎日1,500mg	毎日減量	隔日または週3回 1,500mg	透析後1,500mg	あり*
EB	腎	毎日1,000mg	毎日減量	隔日または週3回 1,000mg	透析後750mg	一部*
SM, KM	腎	週2~3回 1g	使用は勧めない	使用は勧めない	透析後750mg	あり
LVFX	腎	毎日500mg	< Ccr50 で減量**	隔日または週3回 500mg	透析後500mg	なし

体重 60kg の場合の標準的投与量を示します。

* : 透析外液への移行は、RFP 1.8~7.8%、INH 2.4~18.4%、PZA 30.5~76.5%、EB 0.9~4.2%です。

** : 結核患者における検討のデータはなく、添付文書によります。

《治療中の検査スケジュール》

1. 喀痰検査（塗抹検査・培養検査）

治療開始2カ月までは1～2週間に1回以上行い、感染性の低下を確認します。治療開始2カ月以降は、治療効果の判断のため、月に少なくとも1回は確認します。塗抹は死菌でも陽性となるため、塗抹陽性を認めても8週培養が陰性であれば、感染性なしと判断します。また、治療終了前3カ月以内の喀痰検査は治療成績の評価をする際必要となるので実施します。

2. 血液検査

治療開始2カ月までは、使用薬剤も多く副作用の発現も多い時期なので、2週間に1回以上で血球数、肝機能障害、腎機能障害の有無を確認します。治療開始2カ月以降は、副作用を早期発見するために月に少なくとも1回は検査を行います。

3. 胸部エックス線検査

治療開始2カ月までは毎月、治療開始2カ月以降は2カ月ごとに検査が勧められます。なお公費負担の継続申請のためには3カ月以内の胸部エックス線検査が必要となります

	治療開始2カ月以内	治療開始2カ月以降
喀痰検査	1～2週間に1回以上	少なくとも1カ月に1回
血液検査	2週間に1回以上	少なくとも1カ月に1回
胸部エックス線検査	1カ月に1回	2カ月に1回など

《治療開始後の喀痰検査及び胸部エックス線検査などの結果解釈》

治療開始時に排菌陽性である場合には、菌検査の結果が最も重要な判断基準です。標準治療を行った場合、治療開始2カ月後に80～90%程度が陰性化しますが、排菌量が多かった場合、塗抹陰性化が大幅に遅れ、培養検査が先に陰性化することもあります（塗抹陽性及び培養陰性）。

治療開始4カ月後も菌陽性の場合には、治療開始時の薬剤感受性が確認されていても、再度薬剤感受性検査を行います。また、服薬が確実にされているかどうかの再確認も必要です。菌陰性化が遅くなった場合には治療期間の延長が必要となる場合もありますが、薬剤感受性であることが確認できれば当初の処方継続することで治療可能です。

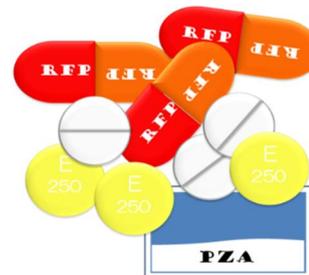
胸部エックス線検査は改善の傾向を確認するためには有用ですが、治療によって陰影が改善しても消失するまではしないことが多いです。また、陰影の改善を認めても菌陰性化が得られなければ治療成功ではないため治療終了時期の判断には寄与しません。

なお、治療開始時に重症の場合には、症状の改善が遅れることがあります。菌陰性化が遅れても通常は標準治療を継続して、薬剤感受性結果を待つべきとされます。また、治療開始後に一時的に陰影悪化を認めることがあります。標準治療を継続していれば3カ月目以降は改善することが多いとされます。

治療開始時の検査で結核菌陰性であった場合には臨床症状や胸部画像所見の経過、肺外結核であれば病巣の縮小、炎症反応の低下などから総合的に治療効果を判断します。

《副腎皮質ステロイドの使用》

肺結核ではステロイド併用の推奨はありません。結核性髄膜炎ではエビデンスがあり、デキサメタゾンまたはプレドニゾロンの6～8週間の漸減投与で死亡率と後遺症発症率の改善を認めたため投与が推奨されます。リンパ節結核では6カ月後の臨床症状の改善が期待できる可能性があると考えられます。その他疾患では、現時点で併用を推奨する明確な根拠は乏しいとされています。



標準治療の副作用

副作用への対応を誤れば死亡につながる可能性もあり、副作用を早期に発見し適切に対応することは重要です。一方、標準治療が行えなければさらに副作用が多く抗菌力は劣る二次抗結核薬を長期に使用しなければならなくなります。したがって、副作用による障害の程度や危険性を評価して、慎重に経過観察をしながら標準治療を継続する努力も必要です。また、結核治療には多数の薬剤を併用するので、いずれの薬剤が原因であるのか不明であることが多いです。これらのため、結核治療において副作用への対応は容易でないことが多く、必要に応じて専門家に相談することも必要です。結核治療上、治癒にいたるための必要度は RFP が最も高く、次いで INH です。この 2 剤を再度用いることが可能となるような投与を検討します。症状が再現する場合は再投与 1 週間以内に認められる場合が多く、再現した場合には原則として再投与を中止し、治療方法を再検討します。

標準治療を行う際に留意すべき副作用

副作用	症状、徴候	薬剤中止の目安と留意点	主な原因薬剤
肝障害	・食思不振、倦怠感 ・自覚がないことも多い	・AST/ALTが正常上限の5倍（自覚症状がある時は3倍）以上までは経過観察。これ以上では中止。 改善後は、可能性が低い薬剤を1剤ずつ再開	PZA、INH、RFP
末梢神経障害	・末梢のしびれ	・しびれが出現した時は、Vit B6 を併用する ・症状が悪化する時には中止	INH、EB
視神経障害	・視力低下、色覚異常	・出現時、直ちに中止（EB再使用不可） ・眼科の定期受診が望ましいが、自覚症状が最も重要	EB
アレルギー性反応	・発疹、紅皮症	・軽度であれば抗アレルギー薬などを併用し経過観察 ・全身に拡大する場合には、早めに中止 ・改善後は、薬剤の特定は困難であるが、1剤ずつ再開。 減感作療法も検討する	RFP、EB 全ての薬剤
	・発熱	・中止（解熱には中止後3～4日かかることが多い） ・薬剤の特定は困難であるが、1剤ずつ再開 ・RFP、INHによる場合は、減感作で再投与を試みる	全ての薬剤
血液系障害	・白血球減少 ・血小板減少 ・出血傾向	・検査における緩徐な低下であれば、経過観察 ・白血球 $\leq 2,000/\mu\text{L}$ （好中球 $\leq 1,000/\mu\text{L}$ ）or 血小板 ≤ 5 万/ μL で中止。 急激な血小板減少を認めた場合はRFP再投与は禁	RFP、EB INHも可能性あり
腎機能障害	・腎機能低下 ・まれに急性腎不全	・薬剤中止 ・原則として再使用不可、およびアミノ配糖体系薬の使用不可	アミノグリコシド系薬（SMなど） まれにRFP、EB
第Ⅷ脳神経障害	・聴力低下、耳鳴 ・めまい	・原則として中止 ・体重、年齢に対して用量、投与頻度が過剰でなかったか再検討	SM
その他	・高尿酸血症、痛風	・過半数に認められ、無症状であれば経過観察 ・痛風（まれ）があれば中止 ・投与終了すれば尿酸値は速やかに低下する	PZA
	・間質性肺炎（まれ）	・直ちに中止。原因薬剤の再投与不可	INHなど

【副作用早期発見のための検査スケジュール】

自覚症状を認めなくても血液生化学検査（初期 2 カ月は最低でも 2 週おき、以後は最低でも月 1 回）、EB 使用中は視力・色覚検査（できれば月 1 回眼科受診）、アミノグリコシド系薬使用中は聴力検査・尿検査・腎機能検査を行います。

* 肝機能障害

軽度の肝機能検査値異常は20～30%程度に認めるが、大半の場合は一過性であり、そのまま治療継続可能です。時に重症化しますが、適切な時期に原因薬剤を中止することで多くは改善します。薬剤別にはINHによる肝酵素の上昇は約20%、致死性肝障害の頻度は使用者10万対23.2～57.9と報告されています。RFPによる重篤な肝障害はまれで臨床的に黄疸を認める頻度は0.6%とされています。PZAは単独投与で10%程度であり、多剤併用時に重篤な肝障害を起こす可能性が高くなります。これらの薬剤を併用する標準治療ではいずれの薬剤が原因であるのか特定できない場合が多く、また、定期検査だけでは重症の肝障害を防ぐことができません。注意深く患者を観察し、悪心・嘔吐、食思不振、全身倦怠感など肝炎の症状が出現した場合には直ちに検査を行うことが重要です³⁾。

薬剤中止の判断として、自覚症状がない場合は、ASTまたはALT値が基準値上限の5倍未満（おおむね150 U/L）であれば抗結核薬を継続し肝機能検査を1週ごとに繰り返します。5倍以上であれば全抗結核薬を中止します。なお、数値の急な上昇を認める場合には週1回より頻回に行うことも考慮します。自覚症状がある場合は、ASTまたはALT値が基準値上限の3倍以上であれば全抗結核薬を中止します。また、ASTまたはALT値が基準値上限の3倍未満であってもその患者の治療前値（基準値）から3倍以上になっている場合や数値の急な上昇を認める場合にも全抗結核薬を中止するのが安全です。また、いずれの場合もAST、ALTにかかわらず、他に原因がなくT. Bi1 \geq 2 ng/dl となった場合は全抗結核薬を中止します。

中止後は肝機能検査をおおむね1週ごとに繰り返します。抗結核薬による肝障害は多くの場合、原因薬剤を中止すれば自然に軽快します。なお、抗結核薬中止後も1週間程度は検査値が上昇し続けることがあります。上昇傾向が緩やかになっていればさらなる悪化の危険性は低いです。薬剤中止後も症状が悪化する場合や特にT. Bi1 \geq 5 ng/dl の場合には、肝障害が重症化し肝不全となる可能性が高いため、肝疾患の専門家に相談する必要があります。

治療の再開に関しては、肝機能検査値がおおむね基準値または治療開始前基準値に回復したら抗結核薬を再開します。治療初期で菌数が多い、結核の症状が悪化しているなどの場合には、肝機能検査値の改善を待たずに肝毒性が低いEB、SM、LVFXの3剤を開始します。肝機能が安定した後にRFP、INHのいずれかの薬剤を1剤ずつ開始し、1週後の肝機能検査で悪化を認めなければ次の薬剤を追加します。

胆汁うっ滞型肝障害（T. Bi1・ALP値の上昇が主で、AST・ALT値が軽度上昇にとどまる）ではRFPによる影響が考えられ、INHとEBまたはSMの2剤または3剤を同時に開始します。1週後の肝機能検査で悪化を認めなければPZAを追加します。さらに1週後の肝機能検査で悪化を認めなければ、その後は治療終了まで1ヶ月に1回以上の肝機能検査を行います。

肝細胞障害型（T. Bi1・ALP値の上昇を認めない）では、RFPを優先して使用します。1週後の肝機能検査で悪化を認めなければINHを追加します。さらに1週後の肝機能検査でも安定していればPZAによる肝炎の可能性が高いと考え、最終的にはINH、RFP、EBまたはSMの3剤の治療を継続し、その後は治療終了まで1ヶ月に1回以上の肝機能検査を行います。

薬剤追加後の肝機能検査で悪化を認めた場合には、その薬剤が原因と考えて再使用は行わず、使用可能な他の薬剤3剤以上の投与とします。アレルギー性肝障害を考えられる場合には、該当薬剤の減感作を行ってみる価値があるとされます。

* アレルギー性反応

治療2週間程度での出現が多く、発熱、発疹、好酸球増多症、高熱と筋肉痛などを伴うインフルエンザ様症状などがあります。いずれの薬剤でも認める可能性がありますが、EBやRFPの頻度はやや高いとの報告があります。インフルエンザ様症状はRFP再投与時や間欠投与時に多いとされます。薬剤リンパ球刺激試験(DLST)を行って、原因薬剤の特定を試みてもよいですが、感度は高くありません。

アレルギー症状が消失後、INH、RFP再投与時には減感作療法を行います。減感作は5~25mgから開始し3日ごとに倍量にする方法が従来使用されていましたが、急速減感作法も近年報告されており3日間でfull doseにいたるため短期間で完遂可能でその有用性が報告されています⁴⁾⁵⁾。ただし、エピネフリンなどの緊急対応の準備をしたうえで施行し、症状が再燃した時には中止します。

* 視神経障害

EBの副作用として、視力低下、中心暗点、赤緑色弱、視野狭窄、周辺暗点などの症状を認めます。視力障害は一般的に可逆性ですが、まれに不可逆性の障害を起こします。EB投与中は患者によく説明し、症状を問診する(新聞などの文字が見えにくくなったなど)ことが重要です。これらの障害は投与量と投与期間に比例して多くなるとされており、漫然と長期間使用するのではなく、必要最小限度の使用とします。

* 聴神経障害

アミノグリコシド系薬の副作用として、高音領域から始まる聴力障害・耳鳴りなどの症状を認めます。めまい・失調・眼振などの前庭障害も認めることがあります。聴力障害は不可逆性なので、聴力低下を認めた場合は中止します。

* 抗結核薬による薬物相互作用

抗結核薬、特にRFPは肝酵素チトクロムP-450を誘導するため多くの薬物の代謝に影響を与えます。結核治療薬投与中は、併用薬剤について添付文書などで確認することが必要です。併用注意薬のうち、RFPにより作用減弱を起こす可能性がある薬剤には副腎皮質ステロイド・テオフィリン・ワーファリン・イトラコナゾール・経口避妊薬・フェノバルビタール・フェニトイン・シクロスポリンなどがあります。これらの薬物を使用中の患者にRFPを投与する場合には、それまでの投与量から倍量以上に増やす必要があることが多いです。INHはフェニトイン、カルバマゼピンの代謝を障害して薬物の蓄積から中毒症状を起こしやすいです。また、INH、RFP投与終了時には、それぞれ逆の現象を認める可能性があります。いずれも血中濃度などを測定するなど、状態を詳細に把握して用量を調整する必要があります。

《標準治療が行えない時の治療》

薬剤耐性もしくは重篤な副作用のため、RFP と INH のいずれか一つ以上が使用できない場合は、下記の原則に従って薬剤を選択します。ただし、個別性が高く、判断が難しい場合も多いことから、専門家に相談することも検討します。

【INHが使用できず RFP 投与可能な場合】

1) PZAが投与可能な場合

選択薬：RFP・PZAの2剤に、SM（またはKMまたはEVM）、EB、LVFXの中から使用できる2剤以上を選び合計4～5剤を使用する。ただしSM（またはKMまたはEVM）の投与は最大6カ月間とします。

治療期間：「INHが耐性または副作用のために使用できなくなるまでの治療期間も含め、RFPとPZAを含む感受性薬剤3剤以上の使用期間として6カ月以上、その後3カ月以上RFPを含む感受性薬剤2剤以上の合計9カ月以上」かつ「菌陰性化後6カ月以上」の治療を行います。

2) PZAが投与できない場合

選択薬：RFPに、SM（またはKMまたはEVM）、EB、LVFXの合計4剤で6カ月、その後RFP・EBの2剤で治療する。ただし、SM（またはKMまたはEVM）の投与は最大6カ月間とします。

治療期間：「INHが耐性または副作用のために使用できなくなるまでの治療期間も含め、RFPを含む感受性薬剤3剤以上の使用期間が6カ月以上、その後6カ月以上RFPを含む感受性薬剤2剤以上の合計12カ月以上」かつ「菌陰性化後9カ月以上」の治療を行います。

【RFPが使用できず INH 投与可能な場合】

1) PZAが投与可能な場合

選択薬：INH・PZAの2剤に、SM（またはKMまたはEVM）、EB、LVFXの中から使用できる2剤以上を選び合計4～5剤を6カ月以上使用します。その後、INH、EB、LVFXの中から2～3剤で治療します。

治療期間：RFPが耐性または副作用のために使用できなくなるまでの治療期間も含め、INHとPZAを含む感受性薬剤3剤以上の使用期間として6カ月以上、その後INHを含む感受性薬剤2剤以上の継続期間を含め、全治療期間は菌陰性化後18カ月とします。

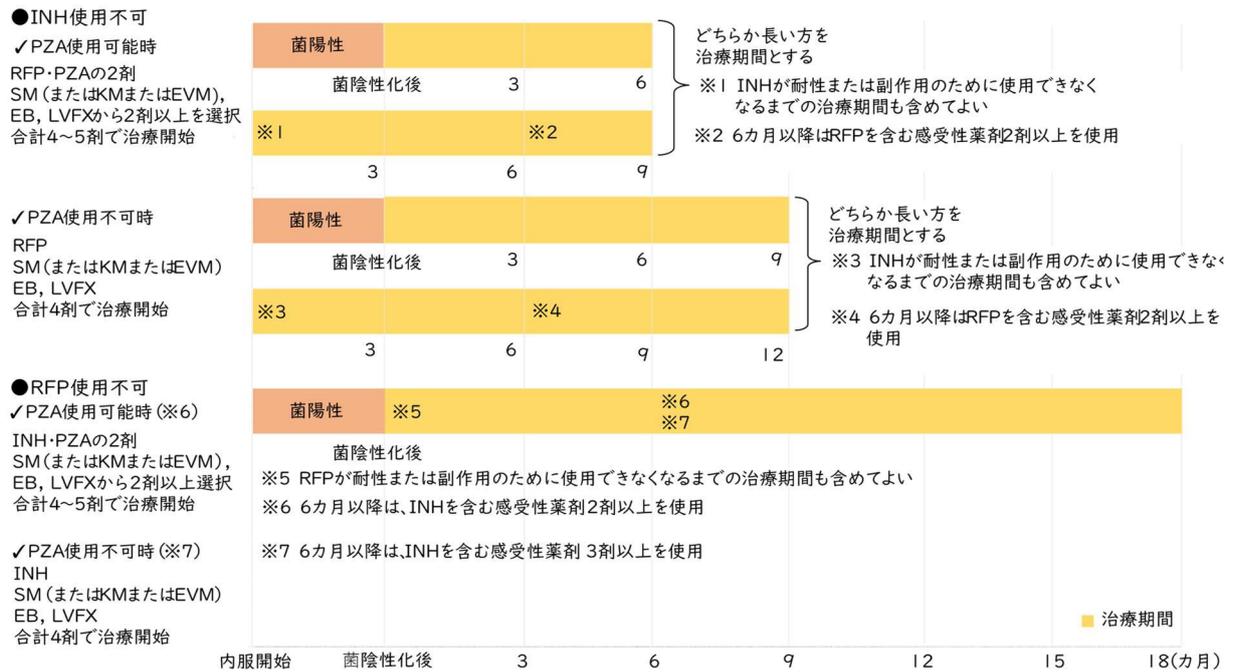
2) PZAが投与できない場合

選択薬：INH、SM（またはKMまたはEVM）、EB、LVFXの4剤で6カ月まで継続し、その後INH、EB、LVFXの3剤で治療します。

治療期間：RFPが耐性または副作用のために使用できなくなるまでの治療期間も含め、INHを含む感受性薬剤4剤の使用期間として6カ月以上、その後12カ月以上INHを含む感受性薬剤3剤の継続期間を含め、全治療期間は菌陰性化後18カ月とします。

第5章 結核の治療

標準治療が行えない時の治療期間のスケジュール



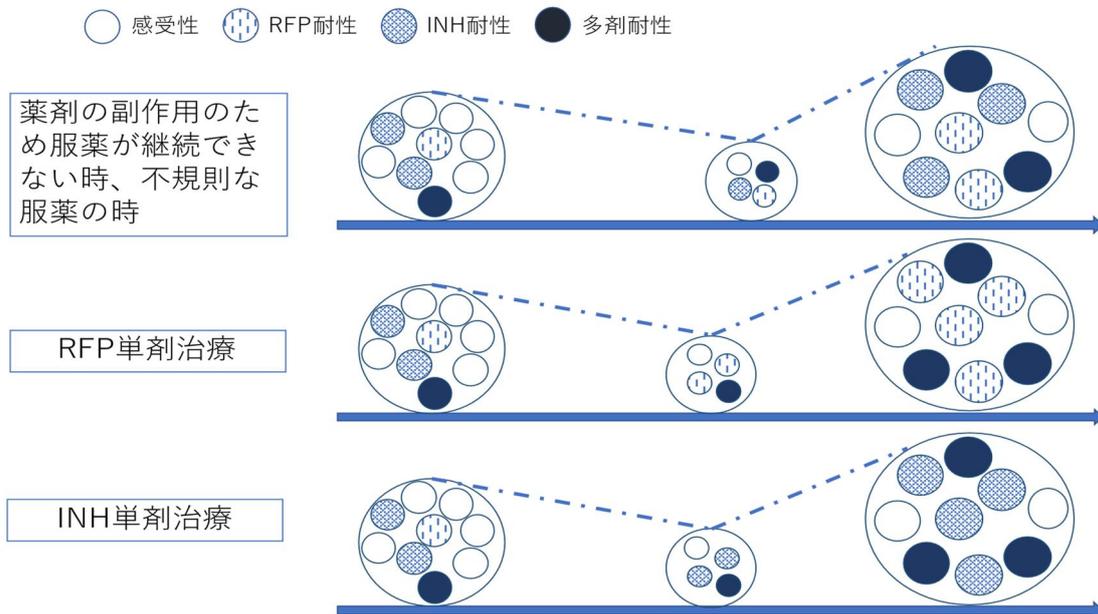
薬剤耐性結核

薬剤耐性結核は不完全・不適切な治療などにより生じるものです。有効な抗結核薬は限られており、多剤耐性結核（INHおよびRFP(RBT)に対して耐性を持っている結核）、さらに超多剤耐性結核（多剤耐性/RFP耐性結核の定義を満たす、*Mtuberculosis*によって引き起こされる結核で、さらにすべてのフルオロキノロンに耐性でかつ少なくとも1つ以上のグループAの薬剤（BDQ、LZD）に耐性を示す結核）になれば治療不能となる可能性が高いです。結核の治療は、当面の症状改善と感染性の消失だけでなく、将来の再発を最小限とすること、および薬剤耐性結核を出現させないことも意識して行う必要があります。

結核菌は、 $10^6 \sim 10^8$ 個程度の割合で薬剤に対する自然耐性の菌を備えています。空洞内には 10^8 個程度の菌が存在するので、1剤のみ使用すると少数ですがその耐性菌が生き残り、再度増殖して薬剤耐性結核になる可能性があります（下図参照）。したがって、活動性の結核に1剤の使用は禁忌であり、2剤のみの使用の場合もそのうち1剤に耐性であったなら単剤治療になる危険性があることから、最低3剤以上の投与が勧められます。菌数が極めて多い時には2剤ともに耐性の菌も存在しうる一方、後述する潜在性結核感染症の場合には体内の菌数が少ないので、1剤投与で十分有効と考えられます。

初回治療患者における薬剤耐性の頻度は比較的低いですが、INHとRFPのいずれか1剤に耐性である可能性は約4%です⁶⁾。過去に治療歴がある場合にはさらに耐性頻度は高くなります。抗結核薬による治療歴がある場合、もしくは初回治療であっても感染源が薬剤耐性結核であることが明らかな場合には、以前の菌検査結果、使用薬、経過などの情報を可能な限り収集し、喀痰の核酸増幅法を用いたRFPおよびINHの耐性遺伝子検査を行いできるだけ耐性遺伝子情報を得てから治療します。治療は、未使用薬を中心に薬剤耐性の可能性が低い3剤以上を併用することが基本であり、活動性結核の治療に際してはどのような時にも多剤併用治療することが鉄則です。

耐性菌ができるメカニズム



《多剤耐性結核の治療》

治療は難渋するため専門家に相談する必要があります。日本では多剤耐性結核に対しては優先的に使用すべき薬として、感受性が確認されている場合、LVFXとBDQの2剤を基本的な薬剤として使用することが望ましいとされています。次いで、個々の抗結核薬としての殺菌効果からリネゾリド（LZD）、さらに感受性が確認された場合、EB、PZA、DLM、クロファジミン（CFZ）、CSの6剤を含めた8剤の中から5剤を用いて菌陰性化後の18カ月治療をすることを原則とします。もし上記8薬剤から耐性、有害事象のため5剤を確保できない場合は、SM、KM、EVM、TH、AMK、PAS、IPM/CS、MEPMから薬剤を選択し（ただし、SM、KM、EVM、AMKの同時併用不可）、5剤を確保します。IPM/CS、MEPMを使用する場合はクラブラン酸（CVA、日本ではアモキシシリン/クラブラン酸の合剤が発売されていますが、IPM/CS、MEPM同様に保健適応外）を併用します。また、塗抹陰性、空洞病変なし、肺外結核に代表される菌量が少ない例、治療により菌量が減少した例、および手術により空洞を切除することを予定する例では、5剤未満の薬剤により治療することも考慮されますが、多剤耐性結核専門家の意見を求めることが必要です⁷⁾。

治療薬の選択には、薬剤感受性が極めて重要であり、可能な限り感受性検査を施行し、特に使用頻度の低い薬剤に関しては信頼のおける検査施設と連携を取る必要があります。また本邦では使用されていませんが、近年ではWHOから新しい治療法としてBDQ、パレトマニド、LZDの3剤もしくはモキシフロキサシンを加えた4剤での6カ月治療が推奨されています⁸⁾。

2024年2月現在、LZDとCFZは抗結核薬として薬事承認されておらず、公費負担の対象ではありませんが、多剤耐性結核に使用する場合は保険審査では査定されないことになっています。

WHO推奨の投与量

薬剤	投与量
LZD	1日1回600mg
CFZ	1日1回100mg
MEPM	1日3回1gずつ、もしくは1日2回2gずつ
IPM/CS	1日2回1gずつ
CVA	1日2回125mg（MEPM、IPM/CS使用の際、併用）
AMK	15～20mg/kgで最大量1g

- ・日本ではAMKは血中濃度測定が可能であり血中濃度を測定して増減することも考慮されます。
- ・CVAは日本では単剤で発売されていません。オーグメンチンRS250mgがCVA125ngを含みます。

第5章 結核の治療

使用薬剤選択の原則

優先薬（基本薬）	LVFX、BDQ
次いで選択する薬剤	LZD
上記に加える薬剤	EB、PZA、DLM、CFZ、CS
上記8剤から（検査が可能な薬剤は）感受性の確認できた5剤を選択	
上記の薬剤から5剤を確保できない場合に追加を検討する薬剤	SM※、KM※、EVM※、AMK※ TH、PAS、IPM/CS☆、MEPM☆

※併用不可、☆CVA併用

注1：薬剤感受性が判明する前に治療を開始する場合は治療歴等を考慮し6剤以上の選択も考慮します。

注2：菌量が少ないと考えられる場合（塗抹陰性、空洞なし、肺外結核など）は専門家と相談のうえ、5歳未満での治療も考慮します。

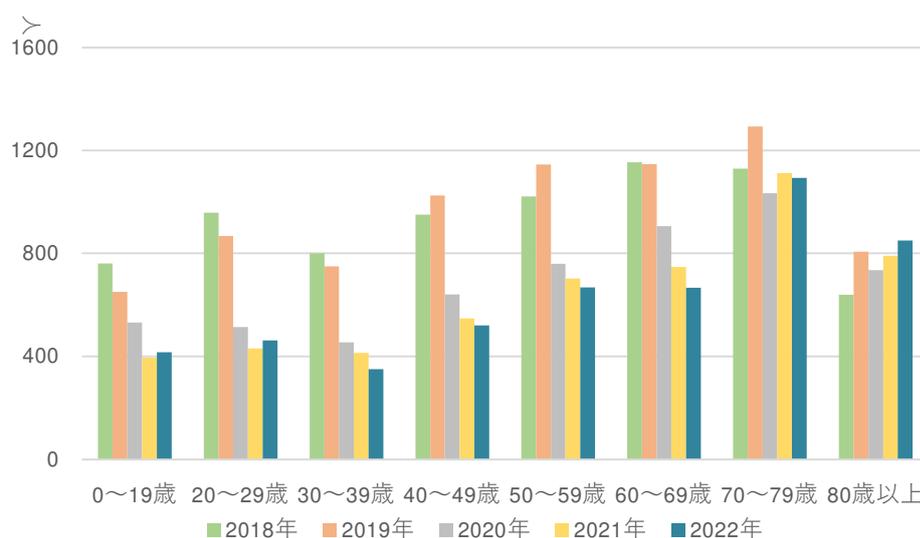
注3：上記薬剤には抗結核薬や肺外結核治療薬として国内で未承認薬剤もあり注意が必要です。

潜在性結核感染症（LTBI）

潜在性結核感染症（Latent Tuberculosis Infection：LTBI）は、WHOの定義では、「臨床的に活動性結核の所見を認めないが、結核菌抗原に対して持続的な免疫反応を示す状態」とされています。2007年6月に改正された結核の届出基準では、結核の無症状病原体保有者と診断され、かつ結核医療を必要とすると認められる場合を「潜在性結核感染症」として届出の対象とすることが記載されました。2011年5月には「結核に関する特定感染症予防指針」が改訂され、「医療の提供」における基本的考え方に「潜在性結核感染症患者の治療を積極的に推進する」ことが明記されました。

年次別・年齢階級別 潜在性結核感染症（LTBI）新登録者数によると、2022年度に最も登録者数が多かった年齢階級は70～79歳の1,093人で全体の21.8%であり、60歳以上が52.0%と半数以上を占めています。

年次別・年齢階級別 潜在性結核感染症（LTBI）新登録者数



（2022年 結核登録者情報調査年報集計結果より作成）

★治療前に、胸部エックス線検査などで発病がないことを確認することが大切です。

また、治療中も発病していないかの確認が必要となります。

《LTBI の治療対象の選定》

LTBI 治療の要否の決定にあたっては、①感染・発病のリスク、②感染診断、③胸部画像診断、④発病した場合の影響、⑤副作用出現の可能性、⑥治療完了の見込みなどを検討します。感染・発病のリスクについては、下記の「感染者中の活動性結核発病リスク要因」を参考に検討します。

感染者中の活動性結核発病リスク要因

対象	発病リスク*	勧告レベル**	備考
HIV/AIDS	50~170	A	
臓器移植(免疫抑制薬の使用)	20~74	A	移植前のLTBI治療が望ましい
珪肺	30	A	患者の高齢化しており注意が必要
慢性腎不全による血液透析	10~25	A	高齢者の場合には慎重に検討
最近の結核感染(2年以内)	15	A	接触者健診での陽性者
胸部X線画像で線維結節影(未治療の陳旧性結核病変)	6~19	A	高齢者の場合には慎重に検討
生物学的製剤使用	4	A	発病リスクは薬剤によって異なる
副腎皮質ステロイド薬(経口)	2.8~7.7	B	用量が大きく、リスクが高い場合には検討
副腎皮質ステロイド薬(吸入)	2	B	高用量の場合は発病リスクが高くなる
その他の免疫抑制薬	2~3	B	
コントロール不良の糖尿病	1.5~3.6	B	コントロール良好であればリスクは高くない
低体重	2~3	B	
喫煙	1.5~3	B	
胃切除	2~5	B	
医療従事者	3~4	C	最近の感染が疑われる場合には実施

*：発病リスクはリスク要因のない人との相対危険度

**：勧告レベル

A：積極的に LTBI 治療の検討を行います

B：リスク要因が重複した場合に、LTBI 治療の検討を行います

C：直ちに治療の考慮は不要です

(日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 結核 2013; 88: 504 より引用)

感染診断 (IGRA) の詳細は、他項を参照してください。(P28 「IGRA 検査」参照)

胸部画像診断は、活動性結核の発病の有無の確認と再燃のリスクとされている陳旧性肺結核の有無の確認のために実施します。胸部 CT 検査は、費用や被爆を考慮すると発病の見落としによる影響が大きい場合に実施することが望ましいです。

発病した場合の影響は、発病した場合に多くの人に感染させる可能性がある者、すなわち学校・幼稚園・保育所などの職員、医療従事者や福祉関係者、集団生活をしている者である場合にはより積極的に LTBI 治療を検討します。また、結核の発病が基礎疾患や合併症に悪影響を及ぼす可能性がある場合にも LTBI 治療を積極的に検討します。一方、年齢、全身状態、基礎疾患によって副作用出現の可能性が高い場合には LTBI 治療の適用を慎重に判断します。

さらに、治療開始後に LTBI 治療が一般的に行われていない国に居住するなど治療中断の可能性が高い場合には、LTBI 治療の開始を慎重に判断します。また、LTBI 治療を開始した場合には、治療を継続できるよう特に配慮するなどの対応が必要です。

《LTBI の治療の実際》

a. 標準治療

INHの6カ月投与（or 9カ月投与）、もしくはINHとRFPの3～4カ月併用投与が推奨レジメンとされています。RFP単剤による4カ月投与については、RFP耐性誘導時の影響の大きさから、INHが使えないまたは副作用が予測される場合に使用することが提案されています⁹⁾。

LTBI の治療における成人・小児の投与量

薬剤名	成人用量 mg/kg/日	12歳以下小児用量 mg/kg/日	1日最大投与量 mg/日
INH	5	8～15	300
RFP	10	10～20	600

b. 感染源が多剤耐性時の治療

多剤耐性結核患者との接触によるLTBIに対しては、欧米のガイドラインではフルオロキノロン+1剤（EBやTH）による6カ月から12カ月の治療が記載されていますがエビデンスは限られています^{10,11)}。新たな耐性誘導のリスクも考慮すると、慎重な経過観察を行い、発病した場合に直ちに適切な治療を行うことも選択肢のひとつと考えられます。

c. 発病のモニタリング

LTBI治療中に発病することもあることから、症状の発現に注意を払う必要があることに関して患者に対して十分な説明を行い、理解を促します。発病を疑わせる症状がある場合には診察および検査を行います。

d. LTBIの再治療

過去にLTBIとして抗結核薬使用歴がある者に対して再治療が有効であったとの報告はありません。しかし、過去のLTBI治療時の感染診断根拠が不十分であり（ツ反を用いたなど）、かつ今回の接触で明らかに感染していると思われる場合にはLTBI再治療を考慮する余地があります。