

# 肺結核症

東京慈恵会医科大学附属病院 呼吸器内科  
石井 慎一

## はじめに

結核症は、年間800万人が新たに発生し300万人が死亡している世界最大の感染症である。

*Mycobacterium tuberculosis* (ヒト型結核菌)により引き起こされるこの感染症は、先進諸国では公衆衛生環境や栄養状態の改善、医療の進歩と共に減少してきた。しかし1980年代になるとAIDSの流行などから減少傾向に鈍化がみられ、一部の国では増加に転じた。アメリカなど国として対策をとり再び減少させているところもある<sup>1,2)</sup>が、結核高蔓延国における人口の増加等から、

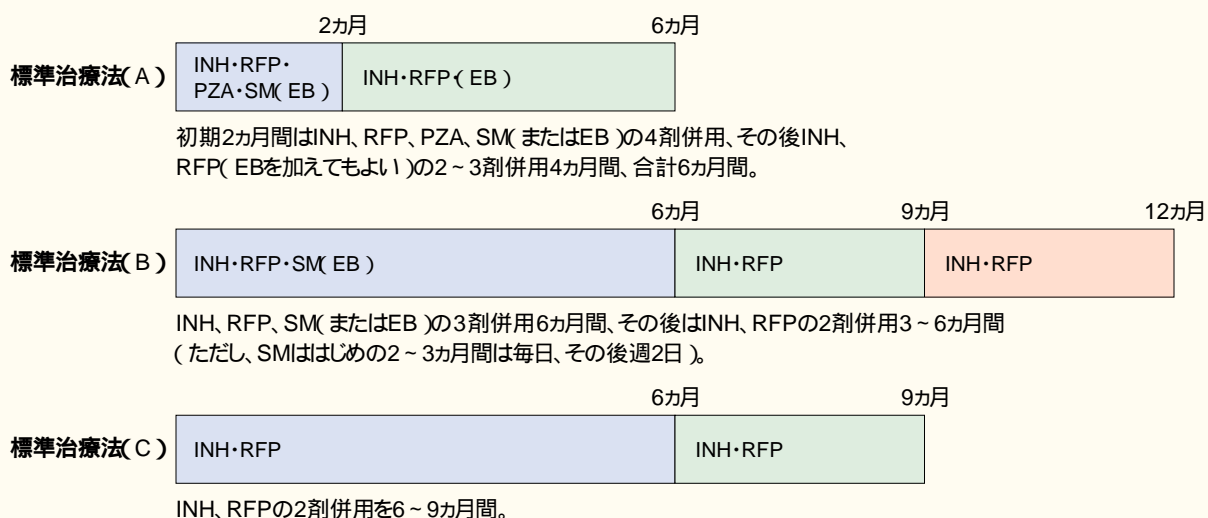
今後全世界的に結核は増加すると推定されている。結核症の治療は化学療法であり、すでに優れた標準治療法が確立されている。必要とされる薬剤を確実に服用し治療終了まで継続すれば、結核症は治癒する疾患である。ここでは、日本における結核医療の歴史と変遷に触れ、現行の標準治療法を行う際の留意点について述べてみたい。

## 日本の結核医療

わが国における結核医療は、第二次世界大戦直後まで安静療法と虚脱療法が主流であった。虚脱療

法とは、肺の虚脱により結核性病変の鎮静化を図ろうとする外科療法で、胸腔内に空気を注入する人工気胸術、肋骨を切除する胸郭形成術などがあった。しばらくして全身麻酔の技術が導入されると、直達療法として肺切除術が盛んに行われるようになる。しかし、1957年を境として内科療法が主流となりはじめた。1952年6月の第一次結核医療基準でStreptomycin( SM )とPara-aminosalicylic acid( PAS )、同年11月の第二次基準でIsoniazid( INH )による治療が認められるようになり、抗結核剤による化学療法が、外科療法を上回ることが判明したためであ

表1 肺結核初回標準治療法



適応基準：1)喀痰塗抹陽性例：標準治療法(A)または(B)  
2)その他(喀痰塗抹陰性・培養陽性あるいは陰性、気管支内視鏡下塗抹陽性、その他の症例)  
は病状により(A)(B)(C)の中から適切なものを選択する。

# 肺結核症

る。1963年の第三次基準ではSM・INH・PASの3剤併用による18ヵ月～24ヵ月投与が原則となり、1966年にはEthambutol(EB)の使用が認められた。1973年にRifampicin(RFP)が採用されるが、このRFPを他の薬剤と併用すると治療期間の短縮ができることが海外の報告で明らかとなっていた。しかしINH・RFPの併用を主軸とした6～12ヵ月療法が標準治療法となるには、1986年まで待たねばならなかった。この頃すでに、国際的にはPyrazinamide(PZA)を加えた6ヵ月療法が主流となっており、わが国でも1996年になってPZAを含めた短期化学療法が提唱された。欧米と比較してRFPやPZAに対する評価が遅れたものの、国際的にも通用する標準治療法となったのである。表1は、その標準治療法を示したものである<sup>3)</sup>。喀痰塗抹陽性症例では、(A)初期2ヵ月間はPZAを加えたINH・RFP・SM(またはEB)4剤併用、その後INH・RFP(EBを加えてもよい)の2～3剤併用4ヵ月間の合計6ヵ月間、(B)INH・RFP・SM(またはEB)3剤併用6ヵ月間、その後INH・RFP2剤併用3～6ヵ月間の合計9～12ヵ月間、のいずれかの治療法を施行すること、喀痰塗抹陰性症例では、(C)INH・RFPの2剤併用を6～9ヵ月間、を加えた3つの治療法の中から、病状により適切なものを選択することとなっている。

## 多剤併用の必要性

結核化学療法は抗菌治療であるから、その目的は病巣内の結核菌を殲滅することにある。結核菌は分裂に約15時間を要する代表的な遅発菌であるため、結核症に対する化学療法は他の感染症にはない幾つかの問題点を持っている。治療期間が長期に及ぶということ、これに付随する耐性菌の出現である。実際の治療は、菌量の多い初期と菌量が減少した後の維持期に分けたTwo-Phase Chemotherapyという考え方で進められている。治療初期の多量の結核菌はその増殖の速度により、

- ・盛んに分裂・増殖する菌、
- ・代謝を落とし時に緩やかに分裂する半休止期の細胞外菌、
- ・半休止期の細胞(マクロファージ)内菌、
- ・代謝を休止した完全休止菌

の四通りの状態で混在している。の状態ではすべての抗結核剤が有効だが、特にINHの殺菌作用が強力である。の状態ではRFPが、の状態ではPZAが有効とされ、の状態では有効な薬剤は存在しない。これらの菌を効率良く排除するためには、INH・RFP・PZAの3剤を併用することが有効なのである。菌量が減少した維持期はの状態の菌が多いため、RFPを中心薬剤とすればよい。一方、抗結核剤には $10^{-8} \sim 10^{-6}$

の確率で自然耐性菌が存在すると考えられている。肺結核の特徴的病変とされる空洞内には $10^8$ 程度の菌量が存在しており、患者は治療前に自然耐性菌を有していると考えなくてはならない。単剤を漠然と投与すると、数ヵ月後には耐性菌のみが選択的に増殖し耐性菌結核患者となってしまう。3剤を併用すると、3剤すべてに耐性を示す菌は $10^{20}$ 以上いないと存在しない計算となり、その危険度は著しく低くなる。

## 適正医療の普及

PZAを加えた6ヵ月治療は、治療2ヵ月目の菌陰性化率が92.9%、治療終了後の再排菌率が2.4%と優れた成績を上げている。しかしこの治療法の普及率はいまだ低く、塗抹陽性例の約半数に行われているに過ぎない<sup>4)</sup>。日本では、医師薬剤選択裁量権により標準治療法以外の処方が行われることもあるが、Evidenceに基づいた治療法であることを謙虚に受け止め、この6ヵ月治療の普及率を上げていく必要がある。結核治療に対する医療関係者の認識の差について、アメリカと日本との間で比較した論文<sup>5)</sup>があり参考にされたい。

## 減感作療法

一般細菌による感染症では、単剤投与で治療可能な場合が大半である。抗菌剤も数種類の中から選択できることが多く、副作用が認められれば他剤に変更すればよい。しかしINHやRFPに取って代わる有用な薬剤はなく、この2剤のいずれかが使用できない場合は短期化学療法は成立しない。発熱や発疹といったアレルギー性機序の副作用では、減感作を行うことで投与可能となることがあり、日本結核病学会は減感作療法を行うことを勧めている<sup>6)</sup>。表2はその試案で、報告によると80%前後の成

功率が得られている<sup>7)</sup>。実際の臨床の場では肝機能障害にも応用されている。

### DOT(Directly Observed Therapy: 直接監視下服薬療法)

多くの短期化学療法の研究は服薬管理下で行われており、この条件を満たさないと標準治療は成り立たない。しかし、6ヵ月間毎日服用を続ける事は容易なことではない。DOTとは、責任ある第三者が患者の内服を確認することで、患者管理であると同時に治療のサポートでもある。世界的にすでに浸透しているこの手

段は、治療成功率の引き上げに貢献しており、日本でもその普及促進を図らなくてはならない。入院中は病院内DOTという形式で実施できるが、外来では時間的人員的理由から継続が困難なことが多い。保健所や福祉事務所が積極的に関与する地区もでてきており、また欧米で行われている週2回間欠投与法を利用し、指定の調剤薬局でDOTを行うという試みも進行中である。

## おわりに

結核標準治療法を行っていく上での留意点について述べた。結核を取り巻く環境は患者や地域によって異なり、決して横並びではない。しかし、この標準治療法を終了まで継続する環境を整えるため、医療関係者は最大限の努力を注がなくてはならない。

### 【参考文献】

- 1) American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1359
- 2) CDC: Tuberculosis Morbidity-United States 1997. MMWR. 1998; 47: 253
- 3) 日本結核病学会治療委員会: 肺結核初回標準治療法に関する見解. 結核. 1995; 70: 705
- 4) 和田 雅子: ビラジナミドを含む6ヵ月短期化学療法の成績と問題点. 結核. 2001; 76: 33
- 5) 増山 英則、青木 正和: 結核治療における米国内行政担当者の対応と認識—日本の臨床医との相違—. 結核. 2000; 75: 413
- 6) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬の減感作療法に関する提言. 結核. 1997; 72: 697
- 7) 小橋 吉博他: 抗結核薬に対する減感作療法について ガイドラインに沿った治療成績. 結核. 2000; 75: 699

表2 INH、RFPに対する減感作療法の試案

イソニアジド(INH)またはリファンピシン(RFP)の使用によって、発熱あるいは発疹の副作用が出現した場合には、以下の方法により減感作療法を行う。

まず速やかに当該薬剤を中止し、副作用に対する適正な治療を行う。

同時に、リンパ球刺激試験(DLST)や白血球遊走阻止試験(LMIT)等によって、可能な限り原因薬剤を同定する。

その結果、あるいは臨床状況から原因と考えられる薬剤が見られた場合には、副作用が改善した後、右記に示すような方法によって減感作療法を施行する。

なお、両剤に対して副作用がみられる場合には1剤ずつ減感作療法を行う。

注: 1) 減感作は発熱あるいは発疹が対象である。

2) 右記の方法によっても同様な副作用が発現し、不成功な場合もある。

3) 減感作時、以下の副作用が出現した場合には、以後当該薬剤は使用しない。

ショック、溶血性貧血、間質性肺炎、腎不全、紫斑

	INH	RFP
第1日	25(mg)	25(mg)
2	25	25
3	25	25
4	50	50
5	50	50
6	50	50
7	100	100
8	100	100
9	100	100
10	200	200
11	200	200
12	200	200
13	300	300
14	300	300
15	300	300
16	400	450

(日本結核病学会治療委員会提言)