

症例報告

リファンピシン耐性が消失し、治療17年目に菌陰性化に
成功した薬剤耐性結核の1例

重藤 えり子 村上 功 横崎 恭之

国立療養所広島病院呼吸器科

A CASE OF DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS TREATED
SUCCESSFULLY FOLLOWING DISAPPEARANCE OF RIFAMPICIN RESISTANCE
AFTER 17 YEARS' CHEMOTHERAPY

*Eriko SHIGETO, Isao MURAKAMI, and Yasuyuki YOKOSAKI

*Department of Respiratory Diseases, National Hiroshima Hospital

A female who first acquired pulmonary tuberculosis in 1962 when she was 25 years old, admitted to the National Hiroshima Hospital in 1982. Her sputum has been smear positive for acid-fast bacilli for 3 years before admission in spite of continuous anti-tuberculous chemotherapy, and were resistant to isoniazid (INH) and rifampicin (RFP). She was treated with a regimen containing ethambutol (EB), prothionamide (TH) and enviomycin (EVM) but continued to be culture positive. Though she was treated with various regimens which include one to three sensitive drugs, her sputum continued to be positive for *M. tuberculosis* in the following 14 years. During the course, resistance to EB, TH, cycloserine (CS) and streptomycin (SM) emerged. Resistance to RFP temporarily retracted in 1988, but her sputum was bacilli negative only for 2 months after the addition of RFP to previous regimen, and followed by resurgence of RFP resistance. In 1992, data of drug sensitivity tests showed sensitivity to TH, CS and RFP in turn, which were not used for 3 to 5 years. In 1993, she was treated with RFP, TH and EVM successfully and continued to be bacteriologically negative for 7 years so far.

Drug resistance to *M. tuberculosis* is induced by inappropriate chemotherapy as seen in this case. Regimens with less than three drugs without RFP and INH was not only insufficient to get cure but, what was worse, also induced additional resistance to used drugs. The reason of successful chemotherapy in this case was spontaneous disappearance of drug resistance to RFP and TH. This case suggests that the disappearance of drug resistance is possible, when drugs are not used for more than a few years, hence the successful treatment could be expected. However it must be emphasized that the drug resistance is produced by incorrect treatment as seen in this case, and its prevention is of the prime importance.

*〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513

* 513, Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima-shi, Hiroshima
739-0041 Japan.

(Received 18 Sep. 2000 / Accepted 5 Feb. 2001)

Key words: Drug-resistant tuberculosis, Rifampicin, resistance induction, Disappearance of drug resistance

キーワーズ：薬剤耐性結核，リファンピシン，耐性の誘導，耐性の消失

はじめに

薬剤耐性結核，特にイソニアジドとリファンピシン両者に耐性の多剤耐性結核は，治療が困難であり，慢性持続排菌の状態となって長期の入院治療を余儀なくされることも多い。耐性菌は医療によってつくられるといわれる。今回報告する症例でも使用薬剤に相関して薬剤耐性パターンに変化がみられた。さらにこの例では，経過中に2回にわたりリファンピシン（RFP）に対する感受性の回復がみられ，治療開始後17年目に菌陰性化に成功した。その経過は，薬剤耐性結核の治療を考える上で示唆に富むと考えられたので報告する。

症 例

症 例：昭和12年生，女性，家業は酪農。
 家族歴：夫の母が結核であった。
 既往歴：昭和37年（1962年）に肺結核と診断され，近畿地方の病院に1年半入院していたが，治癒しないまま無理に退院した。
 現病歴：1979年に再発と診断された。排菌もあり入院を勧められていたが拒否し，広島県内の病院で通院治療を受けていた。しかし，排菌が持続するため保健所から強く勧められ，1982年9月国立療養所広島病院を受診した。自覚症状は軽度の咳，痰のみであった。喀痰の抗酸菌塗抹陽性，INHとRFPの2剤に耐性のヒト型

Table Transition of drug resistance pattern

year	1982		83		84		85		86		87		88		89		90		91		92		93	
month	Sept.	Dec.	Mar.	Jul.	Nov.	Mar.	Dec.	Jun.	Jul.	May	Feb.	Jul.	Feb.	Sept.	Mar.	Jan.	Apr.	Sept.	Jan.					
INH	0.1	0.1	1	0.1	1	0.1	1	1	1	5	1	0.1	0.1 (1)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	5	5	1 (5)					
RFP	0 (50)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	0	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0
SM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20 (200)			
KM	0 (25)	0 (25)	100	100	100	25	25	25	25	0 (25)	25	25	25 (100)	0 (100)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0 (25)	0	0	0	0	0
CPM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EVM	0 (25)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EB	0	0	0	2.5	2.5	2.5	2.5 (5)	2.5 (5)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	5	2.5 (5)	2.5 (5)	2.5 (5)	2.5 (5)	5	2.5 (5)				
TH	0	0	0	0	0	0	25	25	25	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	0	20	0 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PAS	0	0	0	10	10	1	0 (1)	0 (1)	0	10	10	10	1	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0
PZA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OFLX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1st admission								outpatient clinic	2nd admission				outpatient clinic	3rd admission	outpatient clinic	4th admission							

Figures surrounded by bold lines show the results of resistance pattern under the use of each drug. Figures in parentheses show incomplete resistance results. Unit of figures is $\mu\text{g/dl}$.

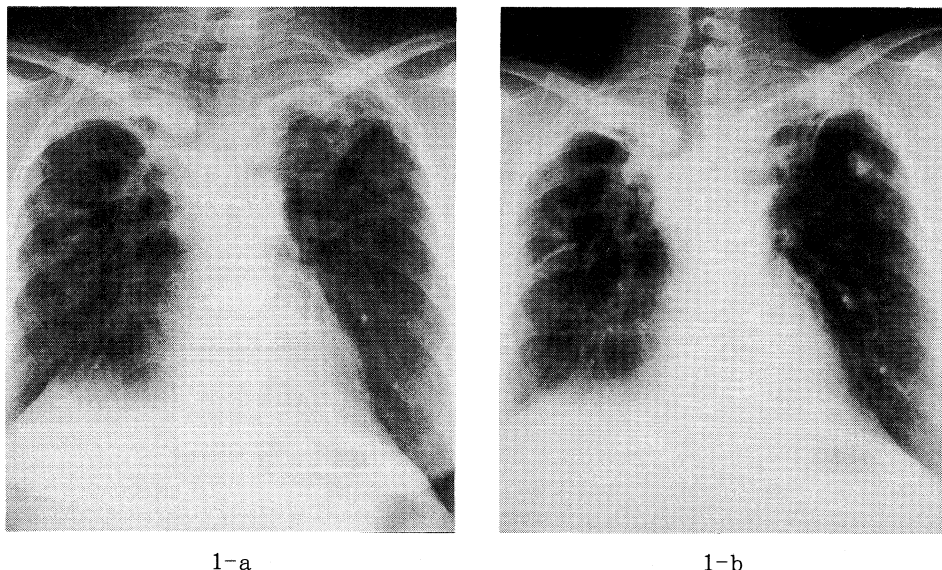


Fig. 1 Chest X ray on first admission in 1982 showing cavities and marked contraction of both upper lungs (1-a). In 1993 it showed further contraction of upper and middle lung (1-b).

year	1988												1989			
month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
smear(Gaffky)	0	5	8	3	0	0	5	0	7	0	0	8	0	2	1	0
culture	-	3+	3+	+	-	-	2+	2+	+	2+	+	+	+	2+	+	+
regimen	INH _____ EB _____ RFP _____ CS _____ OFLX _____ EVM _____ SM _____ PZA _____															

Fig. 2 Monthly bacteriological results and regimens during the second admission in 1988. During this time, the resistance to RFP first disappeared.

結核菌が検出された (Table)。初診時胸部 X 線写真を Fig. 1-a に示す。身長 143 cm, 体重 44 kg で、合併症はなかった。

第 1 回入院経過 (1982 年 9 月～1985 年 10 月) : エサンブトール (EB), エチオナミド (TH), エンビオマイシン (EVM) の 3 剤を使用開始し一時菌量は減少したが、その後再び大量排菌が続き、EB 2.5 γ にも耐性となった。INH, TH, サイクロセリン (CS), カプレオマイシン (CPM) 4 剤として 6 カ月後より 4 カ月間

菌陰性であったが、その後は微量排菌が続いた。また、TH にも耐性が認められるようになった。この間に、外科治療も検討したが、1 秒量 720 cc, 指数 30% であり残存肺機能を考慮して適応とされなかった。その後オフロキサシン (OFLX) を加え 2 カ月間菌陰性であったが、以後は再び微量排菌が続いた。INH, TH, CS, CPM, OFLX 5 剤使用のまま退院し、自宅近くの開業医において治療を継続した。この間胸部 X 線所見に変化はなかった。87 年 5 月には CS にも耐性が出現した。

第2回入院経過(1988年1月～1989年1月)(Fig. 2): 排菌が続き、孫が生まれたこともあり入院治療を行った。処方にはINH, EB, EVM, CSに変更したが、入院後の菌の薬剤感受性検査でRFP感受性であることが判明し、CSをRFPに替えた。翌月より2カ月間菌陰性であったが、3カ月目には再び塗抹陽性となった。その後も塗抹陽性が持続したが、本人の強い希望により退院した。退院にあたっては、孫も含め乳幼児との接触は厳禁とし、その他の若年者との接触もできるだけ避けるよう指導した。なお、自宅は山間の農家で、同居者は夫のみであった。処方にはINH, EB, SM, PZAとし近医で治療を続けていたが、1990年2月には視神経萎縮のためEBを中止した。

第3回入院(1991年1月～2月): 混合感染のため入院となった。混合感染は治癒し、INH, SM, PZAを継続していたが、痛風発作をおこしPZAは中止、以後近医でINH, SM2剤を継続していた。

第4回入院(1993年1月～5月): 1992年4月および9月の菌の感受性検査でRFP感受性であることが判明し、新たな治療のため入院した。胸部X線は悪化はみられなかった。感受性が確認されたRFP, TH, EVMを開始、2カ月目から排菌陰性となった。その後CSを加え4剤使用として退院した。

その後の経過: EVM, THは96年3月に中止、RFPとCSを1997年2月まで継続し、化学療法を終了した。その後、2000年8月まで経過観察を行っているが排菌は一度も認められていない。

経過中の薬剤耐性検査結果の抜粋をTableに示す。検査は国立療養所広島病院細菌検査室において平成2年までは普通法、以後はマイクロタイター法で行った。なお耐性検査の考え方は、平成9年に日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会(現抗酸菌検査検討委員会)の提言¹⁾にあるように、不完全耐性の考えかたから比率法に改められたが、本例では従来の検査法によっており不完全耐性をそのまま従来の表記法で記載した。

考 察

この症例において注目すべき点の1つは、使用薬剤と薬剤感受性検査結果の推移であろう。薬剤感受性検査はその精度管理が重要であり、結果の検討に際しては信頼性が問題となる。今回示した検査結果は、検査ごとに多少の変動はあるもののその結果の推移、治療経過との相関からみて信頼性には大きな問題がないと考える。耐性の変化と薬剤の使用状況を対比すると(Table), 薬剤使用後にそれぞれの薬剤に対する耐性出現をみていることが明らかである。EBは5カ月使用し4カ月中止後の菌、THは12カ月使用後の菌で耐性を獲得している。

CSは3年使用後、SMは使用継続4年目に耐性出現している。

結核菌は突然変異により一定の頻度で耐性菌が発生しており、その耐性菌が薬剤による選択により優位になり出現するとされている²⁾。従って、菌量が多い時に単剤を使用すると高率に耐性菌が出現するものと説明される。本症例でも、各薬剤により耐性獲得までの期間は大きく異なるが、薬剤を使用したことにより耐性菌が選択されたと考えてよからう。

WHOにより示されている耐性結核の治療指針³⁾では以上のことを考慮して、感受性薬剤を4～5剤使用することが必要条件とされている。本例において、感受性剤が4剤以上存在したのは第1回入院時、第4回入院時のみであった。第1回入院時には耐性結果判明時に薬剤変更の際、CS, PZA, PASも併用可能であったが使用しておらず、感受性薬剤としてはEB, TH, EVMの組み合わせ、次いでTH, CS, CPMの組み合わせで治療を行っているが、いずれも失敗している。また、感受性の2剤を併用した期間も長い、菌量の減少さえ得られない場合が多かった。OFLX単剤追加時、第2回入院時のRFP追加時には化学療法の効果は短期間で、いずれも3カ月後には再排菌をみている。本例では硬化性空洞となった病巣への薬剤到達が十分でなかったことも考えられるが、単剤またはRFPもINHも含まない3剤以下の処方では永続的な菌陰性化は得られない可能性が高いと考えるべきであろう。

さらに重要なことは、治療を継続してゆく中で感受性薬剤数が減少していったことである。抗結核剤の数は限られており、1剤でも新たに耐性となることは避けたい。キノロン剤は耐性結核に有用であるとされるが、本例では第1回入院時にOFLXを単剤追加し、その後耐性が確認されている。本例も1～2の薬剤の追加または変更の結果、治療不能の多剤耐性結核となったものと考えられる。

本例で特異なことは、一旦獲得された耐性が消失したことである。RFPは耐性のため短期で使用を中止していたが、中止して4年4カ月後に菌が突然に感受性菌となった。再開3カ月後には早くも耐性となったが、再び中止して3年10カ月後に感受性となっている。また、THは5年不使用後、CSも4年8カ月不使用後に感受性となっている。結局RFP, THについて感受性が回復したことが第4回入院時の治療が成功した要因であると考えられる。

耐性の消失のメカニズムの可能性としては、発育速度の差による菌の交代が考えられる。多剤耐性慢性排菌者から検出された菌は、発育速度が遅いものがあることが知られている。「耐性菌」の中に一部でも感受性菌が含

まれている場合、薬剤が投与されない状態におかれれば感受性菌が優位になり、耐性菌は少数になる可能性がある⁴⁾。比率法の考え方で耐性菌が1%未満になれば感受性菌とみなされるわけである。このような現象はINH耐性例で時にみられる⁴⁾というが、RFP耐性例での過去の報告は、今回検索したが見出せなかった。本例ではRFP耐性だけでなく、TH耐性、CS耐性も次々と消えていること、また耐性の消失までの薬剤不使用期間が3~5年あることは興味深い。なお、このような例では、適切な化学療法下でも少数の耐性菌は生き残ると考えるのが自然であり、治療成功のためにはそれらを処理できる免疫が維持されていることも必要な条件であると考えられる。

耐性結核に対し、感受性検査で耐性である薬剤、特にINHを使用することは以前はよく行われていた。菌陰性化は望めないにしても、感染性の低下等を期待してのことであったと考えられる。本例でも、INHだけでなくその他多くの耐性とわかっている薬剤も長期に使用しているが、その意義は不明である。EBによる視神経萎縮、PZAによる痛風発作の出現も考えれば、耐性薬剤を漫然と投与すべきではなかったと考えるべきであろう。さらに、本例のように、長期に使用しなかった薬剤に対して感受性の回復が期待できるとすれば、耐性薬剤を使用し続けることはその可能性も潰すことになり、行ってはならない治療である。

本症例は、2回目のRFP感受性回復時に菌陰性化に成功したが、その背景にはRFPだけでなく複数の薬剤に対する感受性の回復がみられたこと、全身状態は良好であり病状の進行がみられなかったこと、薬剤の副作用が少なかったことなど幸運な点が重なっていたことが指

摘できる。本来は治療により耐性を増加させないことが最も大切であり、漫然とした薬剤の使用を避け、確実に菌陰性化が期待できるような治療計画をたてるべきである。

なお、持続排菌患者は長期の入院を強いられ、退院するとしても感染防止のため患者管理には苦慮するところである。本例も、長期にわたる排菌のため広島病院受診後の治療期間14年のうち8年を病院で過ごした。6年間は排菌陽性の状態で、前述のような注意のもとに自宅での生活を送った。しかし、これまでのところ周囲に結核発病者はでていない。結核の感染防止についての本人の理解と協力が得られ生活の条件も整えば、慢性排菌者であっても自宅での生活も考慮の余地があるのではなかろうか。

文 献

- 1) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会：結核菌の薬剤感受性試験、特に試験濃度改変と比率法導入への提案。結核。1997；72：597-598。
- 2) David HL：Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected population of *Mycobacterium tuberculosis*. Appl Microbiol. 1970；20：810。
- 3) Crofton J, Chaulet P, Maher D, et al.：Guideline for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. WHO/TB. 1997。
- 4) 工藤祐是：薬剤耐性菌の性状，「結核病学 I基礎・臨床編」，岩井和郎編，結核予防会，東京，1988，46-47。