

第77回総会教育講演

多剤耐性結核の治療

中島 由槻

キーワード：多剤耐性結核，薬剤感受性試験，内科治療，外科治療，手術適応

はじめに

少なくともイソニアジド (INH)，リファンピシン (RFP) 両剤耐性 (以下，多剤耐性) の結核症，特にその大部分を占める肺結核症は，しばしば難治性で排菌が持続し，患者は長期療養所隔離を強いられ，さらに近年その不良な予後と，多剤耐性結核菌の感染性も判明してきた¹⁾²⁾。これらの事実より平成10年7月，公衆衛生審議会結核予防部会は，緊急に対応すべき課題の1つとして多剤耐性結核症対策を取り上げ，「多剤耐性結核症診療の手引き」作成を課題とした。著者は平成10年度，11年度薬剤耐性結核に関する厚生科学研究，阿部班の分担研究者として，11名の研究協力者を得て「多剤耐性結核の集学的治療体制確立に関する研究」を担当し，さらに平成9年度結核療法研究協議会の，わが国における多剤耐性結核菌頻度の増加の報告³⁾を受けて，「多剤耐性結核診療のガイドライン (案)」作成に参画した。本論文ではそのガイドライン (案) をもとに，新しい知見を補いつつ，多剤耐性結核，特に多剤耐性肺結核の治療について述べる。

多剤耐性結核症の原因と疫学

ここでわが国における多剤耐性結核症の頻度を見ておきたい。結核療法研究協議会 (療研) による，5年ごとの全国多施設結核菌臨床分離株における耐性菌調査によると，多剤耐性結核菌の頻度は，初回治療例で1992年0.14%に対し1997年0.8%，再治療例で同じく10.1%に対し19.7%であった³⁾。この間に耐性濃度基準が変更されたので，同一条件での比較ではないが，1992年以前は多剤耐性菌の増加はなく，この5年間で明らかに多剤耐性結核菌の頻度は増加していると思われる (因みに同一の耐

性濃度基準で比較しても，頻度は増加していた)。特に再治療の5例に1例が多剤耐性結核症であることは，事態の深刻さがうかがえる。また2000年結核緊急実態調査報告書によると，喀痰塗抹陽性初回治療例の4.8%が，同再治療例の12.7%が多剤耐性であったと報告されており⁴⁾，これらの頻度を2000年の結核新登録患者数⁵⁾に当てはめてみると，年間約700例程度の多剤耐性結核患者が発生したことになる。このようにわが国では，現在年間数百例という予想外に多数の多剤耐性結核症患者が発生している可能性を否定できない。

ところで結核菌耐性化の要因として，薬剤感受性試験の未実施や，結果の未把握のままの薬剤投与，不適切な処方内容，耐性化判明後の有効薬1剤ずつの追加などに見られる不適切な処方変更，不規則服用や自己服薬中断，副作用による服薬中断，などが挙げられている⁶⁾⁷⁾。これらは基本的には人為的な要因であり，結核の治療に際して，これらの要因を極力除き耐性結核を作らないことが，最も重要な多剤耐性結核対策であることは言うまでもない。もし初回治療が正しく完遂されれば，療研のデータを考慮すると，多剤耐性結核症の発生を数分の一以下に抑えられるはずである。

多剤耐性結核症と薬剤感受性試験

多剤耐性結核症対策およびその治療に際して最も重要なことは，適切な薬剤感受性試験の実施と，その結果の正確な把握である。平成11年12月より，わが国でも感受性試験に比率法が導入され，かつ耐性濃度基準が一濃度基準となった⁸⁾。この結果各薬剤に対する耐性の判定が明瞭となり，それまでの完全，不完全という，薬剤の有効性に関する中途半端な評価と期待による，誤った抗結

核薬の使用法を払底することが可能となった。

わが国の薬剤感受性試験は、小川法、マイクロタイター法、液体培地 MGIT 法などが使用されている。このうちマイクロタイター法は、低濃度INH, エタンプトール (EB) の耐性判定において精度が低い⁹⁾。また MGIT 法はほぼ1カ月以内に感受性試験結果まで得られ、INH, RFP, ストレプトマイシン (SM), EB の感受性試験結果も小川法とよく一致する¹⁰⁾。しかしながら試験対象薬の種類が未だ少なく、また耐性結核の場合、小川法と若干の不一致があると報告されている。したがって現状では小川法を標準法とし、少なくとも治療開始前の最初の薬剤感受性試験では、小川法を併用すべきである。ただし結果の妥当性が実際の臨床現場から常に feedback されているのであれば、マイクロタイター法の使用も可と考えられる。

多剤耐性結核症・肺結核症の治療戦略

以下多剤耐性結核症、特にその大部分を占める多剤耐性肺結核症の治療について述べる。

(1) 過去の治療歴の把握

多剤耐性またはその疑いのある結核症では、薬剤感受性試験結果により有効薬を選択使用することが最も重要であることは先に述べた。しかし薬剤感受性試験の結果が得られるまでどの薬剤を選択するかは、早期に排菌を減らし、結核症の治療効果を上げていくためにもおろそかにはできない問題である。とりわけ再治療例では多剤耐性結核症の頻度が高いので、過去の治療歴、使用薬剤とその使用期間、副作用の有無などの情報が、薬剤選択に際し大いに参考になる。いっぽう初回治療例においても、感染源が判明していれば、感染源患者の薬剤感受性試験結果などの情報が有用である。

ところで近年液体培地法の導入で、感受性試験結果の早期判定が可能となった。特に MGIT 法では、検体を提出してから培養→感受性試験結果判明まで平均18.3日、全検体の96%で30日以内に結果が得られている¹⁰⁾。そこで実際には、まず MGIT 法で迅速にINH, RFP, SM, EB 主要4剤の感受性試験の結果を得て、薬剤耐性ありと判明したら、過去の治療歴等を参考に化学療法のレジメを仮変更し、小川法の結果を待つという方針が勧められる。

(2) 最新の結核菌検査、感受性試験結果の把握とそれに基づいた化学療法レジメの決定

多剤耐性結核症に対する有効な化学療法のレジメは、最終的には感受性試験結果により決定されなければならない。もしINH, RFP 両剤のみに耐性であれば、SM, ピラジナミド (PZA) のファーストライン薬剤を含む3~4剤による治療はかなり期待できる。しかし多剤耐性結核症の多くは、経験的に大部分のファーストライン薬剤に耐性であり、このような場合いわゆるセカンドラインの薬剤を主力とする化学療法を選択せざるを得ないし、その治療成績も良好とは言えない。いずれにしろ多剤耐性結核症の化学療法では、PZA の標準治療期間を超えた長期投与やニューキノロン剤の使用なども含めて、Table 1 に示したわれわれが現在使用可能な抗結核薬の中から、有効薬を序列の高い順に通常4~5剤、最低でも3剤投与すべきである。またこの他に抗結核薬として、一部の外国では使用されているサイアジド (Tb1)、製造中止になりつつあるカブレオマイシン (CPM) の使用も検討する必要がある。そしてその投与方法は、これらの薬剤を1剤ずつ変更使用するのではなく、新しい有効薬によるレジメを決定し、一挙に薬剤を変更しなければならない。

なお近年ベータラクタム抗生剤のアモキシシリン・ク

Table 1 Mechanism of action, ranking, dosage & side effect of administrable drugs

Ranking	Drugs	Action mechanism	Careful irreversible side effects	Standard dosages (adult, daily dosage except for injection)
1	Amynoglycoside 1) SM 2) KM 3) EVM*	Bacteriocidal to segmenting & multipling bacilli	Auditory disorder, vestibular disorder, nephrotoxicity	15 mg/kg, 2-3 times/w or daily in early phase EVM: 1 g daily in early 90 days, 1 g twice/w later
2	TH	Bacteriocidal	Hepatotoxicity	10 mg/kg, 0.3 → 0.5-0.7 g
3	PZA	Bacteriocidal in acid environment	Hepatotoxicity	20 mg/kg, 1.2-1.5 g
4	LVFX	Bacteriocidal, mild		3 mg/kg, 100-150 mg
5	EB	Bacteriostatic	Optic disorder	15 mg/kg, 0.5-1.0 g
6	CS	Bacteriostatic	Psychosis	10-20 mg/kg, 0.5 g
7	PAS	Bacteriostatic		10-20 g

*EVM is at lower ranking in anti-tuberculosis drugs, but has the same side effects as SM, KM and is never usable together with them. So it is essentially listed at the same level with SM, KM. Many MDR tuberculosis cases show resistant to several drugs, it seems to use susceptible drugs disregarding against drug ranking.

ラブラン酸¹¹⁾、アンピシリン・スルバクタム¹²⁾の有効性、またインターフェロンガンマ¹³⁾などの免疫賦活剤の有効性の報告が散見される。ただしこれらの薬剤は最後の手段として使用する場合は別として、積極的に使用すべき根拠は今のところ得られていない。

(3) 治療期間

多剤耐性結核症に対する化学療法の、有効な治療期間に関する無作為試験のデータはない。ただし通常は、排菌停止後少なくとも18～24カ月の服薬期間が必要であるとされている⁷⁾¹⁴⁾。

(4) 外科治療の適応

多剤耐性肺結核で硬化性空洞があり、有効薬剤によるレジメに変更開始後も排菌が遷延(4カ月以上)している症例は、幾つかの有効薬が残っている段階で、早めに外科治療を考慮すべきである。なお外科治療の適応の詳細については後述する。

(5) 多剤耐性肺結核症の内科治療成績

Goble¹⁵⁾は1993年に、外科治療例、HIV感染例も含めた多剤耐性肺結核134例で、56%の治療成功が得られたと報告した。その後多くの多剤耐性肺結核に対する治療成績の報告が出されているが、Table 2はそれらの中でおもな内科治療成績の報告^{10)15)~26)}である。幾つかの海外報告では外科治療も含まれているが、Tableには外科治療を除いた成績を示した。これらを見ると、多大の努力にもかかわらず、多剤耐性肺結核に対する内科治療成功率はおおよそ50～75%程度と判断される。先の加藤¹⁾、吉山²⁾の報告と併せて、多剤耐性結核の内科治療成績、すなわち化学療法の成績は、通常の感性菌結核症の治療成績に比して、不良であることは明らかである。

多剤耐性結核に対する外科治療

(1) 結核予防会複十字病院の外科治療成績

結核予防会複十字病院呼吸器外科では、1983年から2001年3月までに、74例の多剤耐性肺結核に対し延べ85回の外科治療を施行した。ここではその治療成績について示す。

- 術式の内訳は、肺切除術を64例に71回施行(肺葉切除後の残存肺全切除術が2例、両側肺切除が5例)、胸郭成形術8例8回、空洞切開術5例5回(3例は肺切除術の前治療として)、横隔神経捻除術1例(不成功で肺切除術に移行)と、肺切除術が全体の84%を占めた。

- 肺切除術64例71回の術式をTable 3に示す。結核の好発部位を反映し、上葉を中心とした肺切除が全体の60%を占め、肺全切除が約30%であった。左右ほぼ同数であるが肺全切除は左が多い。

- 外科治療成績をTable 4に示す。肺切除術では2回の切除例で術後も排菌が持続したので、その排菌停止率は97.2%、2カ月以上の排菌停止後の再排菌が9回の切除術後にあり、その再排菌率は14.3%であった。しかし排菌持続例、再排菌例に対する再切除や化学療法により、最終的に排菌停止が得られた少数例を含め、術後1年以上排菌状態を追跡できた60例中55例で最終的に排菌停止が得られており、肺切除術の最終的成功率は91.7%と評価された。

胸郭成形例においても、術前排菌量の減少と十分な空洞虚脱を条件に、8例中6例(75%)で排菌停止が得られた。また多量の喀痰排菌例では、空洞切開は排菌量減少の目的としては有効であった。

• 肺切除後再排菌に関与した因子の検討

肺切除にもかかわらず再排菌を生じた症例について、その理由となりそうな諸因子の χ^2 検定による単変量解析を行った。その結果、術前喀痰結核菌培養陽性($p < 0.01$)、耐性薬剤数(5剤以下 $p < 0.05$ 、6剤以下 $p < 0.01$)、切除時気管支断端結核菌陽性($p < 0.01$)、残存肺空洞遺

Table 2 Results of medical treatment for HIV-negative MDR pulmonary tuberculosis

Reporter	Total case No.	Negative conversion case No.	Success rate
Telzak (1995, USA) ¹⁶⁾	22	21	95%
Park (1997, Korea) ¹⁷⁾	63	52	83
Hadiat (1996, Indonesia) ¹⁸⁾	169		55
Iseman (2000, USA) ¹⁴⁾	47	29	62
Tahaoglu (2001, Turkey) ¹⁹⁾	122	89	73
Nobuaki Ikeda* (1991) ²⁰⁾	79	45	57
Koji Sato* (1995) ²¹⁾	270		40
Mitsumasa Ogawara* (1998) ²²⁾	76	42	55
Hironobu Sugita* (1999) ²³⁾	20	14	70
Mitsunori Sakatani* (2000) ²⁴⁾	55	26	47
Eriko Shigeto* (2001) ²⁵⁾	32	17	53
Takenori Yagi* (2001) ²⁶⁾	37	16	43

*in Japanese

Table 3 71 operative interventions of 64 pulmonary resections cases in Fukujuji Hospital

Operative procedure	Right	Left	Total
Upper lobectomy	14	6	20
Upper lobectomy + resection of S ⁶	8	10	18
Upper & middle lobectomy	2	0	2
Upper lobectomy + partial resection of other lobes	2	0	2
Middle & lower lobectomy	1	0	1
Lower lobectomy	1	0	1
Segmentectomy	1	6	7 (9.9%)
Pneumonectomy	6	14	20 (28.2%)
Total	35	36	71

Table 4 Results of surgical treatment for MDR pulmonary tuberculosis in Fukujuji Hospital

1) Pulmonary resections	
· Early negative conversion rate	97.2% (69/71)
· Reexpectoration rate of Tb. bacilli	13.8% (9/65)
· Final success rate (cure rate)	91.7% (55/60)
2) Thoracoplasty	
· Success rate	75% (6/ 8)
3) Cavernostomy	
· In 3 cases of 5, positive sputum smears were converted to negative within 3 months.	

Table 5 Postoperative complications in 85 surgical interventions for MDR pulmonary Tb.

Early complications (within 3 months)		Late complications (4-12 months)	
Operative death	none	Death due to tuberculosis (massive bleeding from br. Tb. lesion 1)	2
Continuing bronchopulmonary fistula (fistula of bronchial stump 1)	15 (17.6%)	Death due to bleeding from aspergillosis lesion	1
Respiratory failure	6 (8.7%)	Death due to pneumonia	1
Pyothorax	5 (5.9%)	Suicide	1
Postoperative bleeding	3	MRSA pneumonia & pyothorax	2
Chylothorax	3	Nontuberculosis fistula of bronchial stump	1
Liver dysfunction	3	Pulmonary embolism	1
Others (wound infection, penetration of br. wall due to bronchial Tb., MRSA pneumonia, aspergillosis, duodenal ulcer)	5		

残 ($p < 0.01$), 術後2週間以内喀痰菌陽性 ($p < 0.01$), 術後難治性気腫 ($p < 0.01$), 切除標本病巣内菌陽性 ($p < 0.05$), 糖尿病 ($p < 0.05$) の各因子が, 有意に再排菌に関与していた。

・術後合併症

外科治療術後の合併症を Table 5 に示す。術後1カ月以内の死亡例はなく, 3カ月以内の早期合併症では, 難治性気腫が17.6%, 呼吸不全が8.7%, 膿胸が5.9%に認められた。なお術後1年以内に, 2例の原病肺結核死があった。

(2) 多剤耐性肺結核症の外科治療成績

現在までの HIV 陰性多剤耐性肺結核に対する外科治療, 肺切除成績の報告^{27)~35)}を Table 6 に示す。最下段中

島の成績は先の研究班による平成11年度全国調査の集計で, 複十字病院例が含まれている。これらの報告および先に示した複十字病院の成績からみて, 多剤耐性肺結核に対する肺切除術の治療成功率は, 80~95%と評価してよい。ただしこれらの報告では, 内科治療との比較対照試験は行われておらず, 単純に内科治療成績と比較することはできない。しかしながら外科治療の多くが内科治療限界例であることを考慮すると, 90%前後の外科治療成績は, 十分価値のあるものと思われる。

(3) 多剤耐性肺結核外科治療の適応についての検証

ここで多剤耐性肺結核症例において, 外科治療, 特に肺切除の対象となるのはどのような病変か, いつ外科治療を検討すべきかなど, 外科治療の適応について主とし

Table 6 Results of surgical resection for HIV-negative MDR pulmonary tuberculosis

Reporter	Case No.	Operative procedure			Success rate	Operative death
Pomerantz (2001, USA) ²⁷⁾	180	Pn 88	Lob 93	Seg 5	98%	3.3%
Leuven (1997, South Africa) ²⁸⁾	62	Pn 35	Lob 26	Seg 1	80	1.4
Kir (1997, Turkey) ²⁹⁾	27	Pn 20	Lob 7		96	0
[Tahaoglu (2001, Turkey) ¹⁹⁾	36				89]
Sung (1999, Korea) ³⁰⁾	27	Pn 9	Lob 16	Seg 2	96	0
Chiang (2001, Taiwan) ³¹⁾	27	Pn 10	Lob 13	Seg 4 [†]	89	4
Yutsuki Nakajima* (1997, Cases in Fukujuji Hosp.) ³²⁾	37	Pn 14	Lob 22	Seg 1	89	0
Yutsuki Nakajima* (2000, National investigation) ³³⁾	112	Pn 32	Lob 71	Seg 9	87	0

Pn: Pneumonectomy, Lob: Lobectomy, Seg: Segmentectomy

[†]involving partial resections, *in Japanese

て自験例のデータを基に以下に検討した。

①吉山のデータ²⁾に追加して、1985～1997年の結核予防会複十字病院における多剤耐性肺結核119例の胸部X線写真学会病型とその長期的予後との関連を検討した。その結果、学会I型では21例中7例(33%)で、II型では68例中43例(63%)で、III型では20例中16例(80%)で長期的に菌陰性化が得られていた。この菌陰性化率をみると、学会I型II型はそれぞれIII型に対し統計学的に有意に菌陰性化率が低く、さらにI+II型、すなわち有空洞例とIII型、すなわち非空洞例との間でも同様であった。菌陰性化の得られなかった症例は、持続排菌例か結核死亡例となっており、この検討結果より、多剤耐性肺結核の有空洞例、特に広範囲空洞例はより予後不良であることが判明した。

②肺切除時に、切除肺病巣内(大部分は空洞内)結核菌を検索した結果、術前2カ月前喀痰結核菌塗抹および培養陰性26例中、13例(50%)では空洞内結核菌塗抹または培養陽性であり、術前塗抹または培養陽性48例の実に40例(83%)で空洞内塗抹または培養陽性であった。トータルとしては、空洞内結核菌を調べ得た切除例74例中53例、71.6%で空洞内に結核菌が検出されたことになり、たとえ術前喀痰菌陰性化が得られても、空洞内に高率に菌が遺残していることが示唆された。

③肺切除術後の再排菌例の検討にて、残存肺空洞遺残例に有意に再排菌が多かったのは先に述べた。

以上より多剤耐性肺結核においては、空洞性病巣が難治化の最大の要因であることが示されたと考える。

それでは化学療法のどの時点で、外科療法を検討すべきであろうか。Gobleらは化学療法有効例の大多数は、治療開始後4カ月までに菌陰性化が得られたと述べている¹⁵⁾。また結核予防会複十字病院における最近の多剤耐性肺結核内科治療成功例17例の検討では、17例中16例で、

新しい有効なレジメによる化学療法に変更後4カ月以内に排菌が停止していた。したがって、これらの成績を参考にすると、有効薬剤による治療開始後4カ月を経過して排菌停止が得られない、または菌量減少傾向がない場合には、そのレジメによる内科治療の限界例として、外科治療を検討してもよいと思われる。

(4) 多剤耐性肺結核の外科治療の適応

多剤耐性肺結核に対する外科治療の適応をTable 7に示す。(3)で検証したように、切除対象は硬化性空洞病巣である。ところで自験例の詳細な追跡と検討から、径2cm以上の石灰化していない結核結節はいずれ空洞化しやすく、再排菌の原因となりうるので、可能であれば2cm以上の肺内活動性結核結節も残さないほうがよい。同じく自験例の追跡で、径1cm程度までの被包化された小結核結節の遺残は、現在までその悪化を認めておらず、結核の再燃因子にはならないようである。Table 7-1は外科切除を考慮する際の基本である。有効薬剤は多ければ多いに越したことはないが、感受性試験で有効薬がほとんどなくても、外科治療ができないわけではない。1～2種類のごく弱い有効薬しか残されていなくても、空洞切開にて菌量を減らした後、上葉切除+胸郭成形などの術式で、排菌を止め得た症例も経験している。Table 7-2は適応の補足であるが、外科治療にもバリエーションは多く、術式を考慮すれば両側肺切除も可能である(複十字病院では、多剤耐性肺結核に対する両側肺切除術を、現在まで6例経験し、初期の2例を除いた4例は治療に成功している)。

(5) 多剤耐性肺結核外科治療についてのまとめ

以上多剤耐性肺結核外科治療について、その考え方は以下のようにまとめられよう。

①多剤耐性肺結核に対する外科治療は、あくまでも難治性肺結核に対する集学的治療の一手段として位置づけ

Table 7-1 Indications of surgical treatments for MDR pulmonary tuberculosis 1
多剤耐性肺結核外科治療の適応 1

<p>Main targets for pulmonary resections are sclerosing cavitory lesion. (It is better to remove active tuberculomas more than 2 cm in diameter together with cavities.) 切除の対象は硬化性空洞病巣 (切除に際し、2 cm 大以上の肺内活動性結核結節も残さないほうがよい)</p> <p>1) All cavitory lesions must be within resectable regions. 空洞性病巣が切除範囲内である</p> <p>2) Cardiopulmonary risks are tolerable for pulmonary resections. 心肺機能が肺切除に耐えられる</p> <p>3) Several effective drugs are essentially remained. 使用可能な有効薬剤が多く残っている</p>

Table 7-2 Indications of surgical treatments for MDR pulmonary tuberculosis 2
多剤耐性肺結核外科治療の適応 2

<ul style="list-style-type: none"> • If any tbc. foci are scattering within the same lobe as cavitory lesions, the lobectomy is best indicated. 散布巣が空洞と同一葉内にあれば肺葉切除の最もよい適応 • If there are no lesions on opposite lung, pneumonectomy is good indication for tbc. destroyed lung. 対側肺が健全な荒蕪肺は肺全切除のよい適応 • If small foci are scattering in extended lung area, some cure rate can be gotten by pulmonary resections involving tbc. cavitory lesions under 3-4 susceptible drugs. 散布巣が広範囲でも有効薬が3~4種類以上あれば、空洞病巣を含む肺切除により、ある程度の確率で治癒が期待できる • If pulmonary function is allowable, two staged bilateral pulmonary resections are probably indicated for bilateral cavitory lesions. 肺機能的に可能であれば、両側の空洞性病巣に対して、二期的切除を考慮してもよい • If risk is too high for pulmonary resection, thoracoplasty may be indicated for apical cavitory lesions. 機能的に肺切除が不可能な肺尖の空洞性病巣に対して、胸郭成形術を考慮してよい • Cavernostomy is effective to reduce amounts of tbc. bacilli in sputa for highly smear positive cases. 難治性大量排菌例に対しては空洞切開は有効である

られる。

②主たる排菌源である空洞性病巣を手術で除去し、残存小病巣は弱い幾つかの有効薬で抑え込む、という考え方で、内科専門医と治療計画を立てる。

③外科治療の最終目標を設定し、それへ向けて段階的な治療手段(術式の選択)を採用する。

④主な術式は肺切除術である。その他に補助的な術式として、胸郭成形術、空洞切開術なども検討する。

(6) 化学療法の併用について

外科治療に伴う化学療法については、疫学的な根拠はないが、有効薬剤によるレジメを、菌量の減少を期待し術前2~3カ月以上、術後は少なくとも1年以上(Pomerantzらは2年を勧めている²⁷⁾)、施行すべきであると考え。なお自験例の再排菌例では、1例を除いた8例ではいずれも術後化学療法中に再排菌がみられた。

HIV 陽性多剤耐性結核の治療³⁶⁾

わが国では現在までのところ HIV 陽性多剤耐性結核症例は少なく、またその集団感染も報告されていない。

HIV 陽性結核患者の治療に際しては、排菌陽性患者の隔離は感染源であるいっぽう、再感染のハイリスク者で

あることも考慮した隔離方法を採用する必要がある。HIV 感染に対し未治療の結核患者は結核の治療を優先させ、標準化学療法を6~9カ月施行する。HIV 感染の治療をいつ開始するかは、患者の病状により判断される。

HIV 陽性多剤耐性結核の治療では、感受性試験で有効な3~4剤を使用し、治療期間は排菌停止後2年間である。HIV 陽性多剤耐性結核症は、適切な治療がなされないと急速に進行し、予後も極めて悪いので³⁷⁾、できるだけ早く薬剤感受性結果を得て、有効な抗結核治療を開始しなければならない。

多剤耐性結核感染時の発病予防対策

多剤耐性結核菌の感染が判明した場合の対応として、以下のことが考えられる。

①化学予防

発病予防対策として予防投薬を行う。この場合 PZA + Ciprofloxacin, PZA + EB, 有効な2剤, などのレジメが推奨されていたが、その有効性については不明瞭であった。また平成13年に複十字病院に入院した多剤耐性肺結核患者40例の45%が、極東ピラジナミド感受性試験で耐性であり、今後わが国では PZA を中心とした予防投薬

はあまり期待できないと思われる。しかし Schaaf らは、成人の排菌陽性多剤耐性肺結核に接触歴のある小児において、予防投薬ありの41例では感染は88%に認められたものの結核発病はわずか2例(5%)、いっぽう予防投薬なしの64例では、感染は69%であったが発病は13例(20%)と、予防投薬の有効性を報告している³⁸⁾。したがって感染源の薬剤感受性試験結果が判明している場合は、PZA, EB, TH, ニューキノロン剤などの3~4剤による6~9カ月間の予防投薬は検討されてよいと思われる。

②BCG接種

化学予防が困難な場合の発病予防策として、特に病院職員などのハイリスクな部所では、BCG接種の発病予防効果に期待するのも考え方としては成立する。

③嚴重な経過観察と発病時治療

多剤耐性結核菌に感染した可能性が疑われる場合、耐性薬剤の種類を不用意に増やす可能性を避けるため化学予防をせず、嚴重に経過観察をし、発病が確認された段階で感受性試験の結果を参考に有効な抗結核薬による治療を徹底する、との考え方も示されている。

これらの①②③の考え方のうち、どれが最良であるかの結論は出ていない。感染源が判明しているか否か、感染源の感受性試験の結果などによって、当面はケースバイケースで決められることになろう。

結核の院内感染対策

多剤耐性結核菌といえども十分な感染性を有していることは、すでに多くの文献にて明らかである。難治性である、予防投薬が常に期待できるとは限らない、結核再感染の可能性が無視できない³⁹⁾、などの理由により、特に若年・中年層の結核既感染率が低い現状では、多剤耐性結核の診療施設では、ことさら嚴重な感染予防対策⁴⁰⁾⁴¹⁾が必要である。

おわりに

最後に多剤耐性結核症の治療についてポイントをまとめた。

多剤耐性結核症の治療に際しては、まず多剤耐性結核症を作らないように、通常の結核治療が有効に行われることが最も重要である。また結核の治療開始時には、結核菌薬剤感受性試験を必ず施行し、特に再治療例では必ず有効薬剤を確認する。さらに多剤耐性菌と判明した場合の化学療法のレジメの変更は、有効薬を1剤ずつ追加または変更するのではなく、3~4剤以上の有効薬による併用療法に一気に変更する。そして有効薬による化学療法施行後も、縮小しない硬化性空洞例や排菌停止困難例では、積極的に外科治療も検討する。

このような基本方針のもとに、多剤耐性結核症、特に

難治性肺結核症の治療がより積極的に行われることを願うものである。

謝 辞

稿を終わるにあたり著者の分担研究「多剤耐性結核の集学的治療体制確立に関する研究」にご協力いただいた、井内敬二(国立療養所近畿中央病院)、大泉耕太郎(久留米大学医学部)、尾形英雄(結核予防会複十字病院)、鎌田有珠(国立療養所札幌南病院)、久場睦夫(国立療養所沖繩病院)、坂谷光則(国立療養所近畿中央病院)、重藤えり子(国立療養所広島病院)、土井教生(結核予防会結核研究所)、藤田明(都立府中病院)、矢野捷子(結核予防会複十字病院)、研究顧問 森亨(結核予防会結核研究所)の諸先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 加藤万之輔, 柿原秀敏: 愛知県における慢性排菌例の検討. 結核. 1992; 67: 331-346.
- 2) 吉山 崇: 多剤耐性結核の疫学. 結核. 1998; 73: 665-672.
- 3) 平成11年度結核療法研究協議会研究報告書, 2000. 4.
- 4) 厚生労働省: 結核緊急実態調査報告書. 2001. 3.
- 5) 厚生省保健医療局結核感染症課監修: 「結核の統計2001」. 結核予防会, 2001.
- 6) 阿部千代治: 厚生科学研究費補助金事業「薬剤耐性のサーベランス, 耐性の分子機構および多剤耐性結核の治療に関する研究」, 平成12年度総括・分担研究報告書: 多剤耐性結核診療のガイドライン(案). 2001.4.
- 7) WHO: Guideline for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. WHO/TB/96. 210.
- 8) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会: 新結核菌検査指針. 結核予防会, 2000. 5.
- 9) 鹿住祐子, 平野和重, 阿部千代治, 他: 入院時薬剤耐性に関する研究: 1992年度の各施設の成績と結研判定との比較. 結核. 1996; 71: 267-276.
- 10) 中島由槻: 平成11年度厚生科学研究費補助金事業「薬剤耐性のサーベランス, 耐性の分子機構および多剤耐性結核の治療に関する研究」, 分担研究報告書: 多剤耐性結核の集学的治療体制の確立に関する研究; 結核菌感受性検査の精度管理. 2000. 7.
- 11) 岩永知秋, 横田欣児, 岸川禮子, 他: オフロキサシンとアモキシシリン/クラブラン酸の併用が有用であった多剤耐性結核菌による持続排菌肺結核症の1例. 結核. 1997; 72: 9-13.
- 12) Prabhakaran K: Use of β -lactam/ β -lactam-inhibitor combinations as antimycobacterial agents. Microbios. 1993; 76: 251-261.
- 13) Condos R, Rom WN, Schluger NW, et al.: Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon- γ via aerosol. The Lancet. 1997; 349: 1513-1515.
- 14) Iseman MD: A Clinician's Guide to Tuberculosis, Lippencott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.

- 15) Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al.: Treatment of 171 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin. *N Engl J Med.* 1993; 328: 527-532.
- 16) Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, et al.: Multidrug-Resistant Tuberculosis in Patients without HIV Infection. *N Engl J Med.* 1995; 333: 907-911.
- 17) Park SK, Kim CT, Song SD: Outcome of Chemotherapy in 107 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant to Isoniazid and Rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 877-884.
- 18) Hadialt M, Tjandra YA, Hudoyo A: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Indonesia. *Chemotherapy.* 1996; 42: suppl. 3: 24-29.
- 19) Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, et al.: The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med.* 2001; 345: 170-174.
- 20) 池田宣昭: INH・RFP 両剤耐性例の臨床的観察. *結核.* 1991; 66: 690-694.
- 21) 佐藤紘二, 永井英明, 倉島篤行, 他: 肺結核耐性菌患者の現状分析および治療と予後. *結核.* 1995; 70: 585-589.
- 22) 小河原光正, 坂谷光則: 多剤耐性結核の治療と予後. *結核.* 1998; 73: 673-677.
- 23) 杉田博宣: 第39回結核予防会医師研修会シンポジウム. (1999年1月)
- 24) 坂谷光則, 大泉耕太郎, 尾形英雄, 他: 平成11年度厚生科学研究費補助金事業「薬剤耐性のサーベランス, 耐性の分子機構および多剤耐性結核の治療に関する研究」, 分担研究報告書: 多剤耐性結核の集学的治療体制の確立に関する研究, 2000. 7.
- 25) 重藤えり子, 村上 功, 横崎恭之, 他: 多剤耐性結核の治療成績—菌陰性化成功例と失敗例の比較から. *結核.* 2001; 76: 723-728.
- 26) 八木毅典, 山岸文雄, 佐々木結花, 他: 当院における多剤耐性結核症例の臨床的検討. *結核.* 2001; 76: 717-721.
- 27) Pomerantz B, Cleveland J, Olson H, et al.: Pulmonary Resection for Multi-drug Resistant Tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121: 448-453.
- 28) Leuven MF, Groot MD, Shean KP, et al.: Pulmonary Resection as an Adjunct in the Treatment of Multiple Drug-Resistant Tuberculosis. *Ann Thorac Surg.* 1997; 121: 448-453.
- 29) Kir A, Tahaoglu K, Hatipoglu T: Role of Surgery in Multi-drug-Resistant Tuberculosis: Result of 27 Cases. *European J Cardio-thorac Surg.* 1997; 12: 531-534.
- 30) Sung SW, Kang CH, Kim YT, et al.: Surgery Increased the Chance of Cure in Multi-drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. *European J Cardio-thorac Surg.* 1999; 16: 187-193.
- 31) Chiang CY, Yu MC, Bai KJ, et al.: Pulmonary resection in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5: 272-277.
- 32) 中島由槻: 耐性肺結核の外科治療. *結核.* 1997; 72: 25-34.
- 33) 中島由槻, 井内敬二: 平成11年度厚生科学研究費補助金事業「薬剤耐性のサーベランス, 耐性の分子機構および多剤耐性結核の治療に関する研究」, 分担研究報告書: 多剤耐性結核の集学的治療体制の確立に関する研究; 多剤耐性結核に対する外科療法—全国調査の報告—, 2000. 7.
- 34) Prevention and Treatment of Tuberculosis Among Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus: Principles of Therapy and Revised Recommendations. *MMWR Oct 30, 1998/47 (RR209);* 1-51.
- 35) Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Tuberculosis among HIV-infected Persons—Florida and New York 1988-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991; 40: 585-591.
- 36) Schaaf HS, Vermeulen HS, Gie RP, et al.: Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18: 494-500.
- 37) Rie AV, Warren R, Richardson M, et al.: Exogenous Reinfection as a Cause of Recurrent Tuberculosis after Curative Treatment. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1174-1179.
- 38) Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care facilities, 1994. *MMWR* 1994; 43 (RR-13): 1-132.
- 39) 中島由槻, 森 亨: 結核に対する院内感染の予防と対策. *病院.* 1999; 58: 971-978.

The 77th Annual Meeting Educational Lecture

TREATMENT FOR MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN JAPAN

Yutsuki NAKAJIMA

Abstract Introduction: Multidrug-resistant (MDR) tuberculosis is now refractory against standard chemotherapy for tuberculosis. The curability of medical treatments for it has been up to 50–75%. In Japan several hundreds new MDR tuberculosis cases are supposed to occur every year. This review is the outline of Japanese preliminary guideline of treatment for MDR tuberculosis.

Drug susceptibility test: One of the most important points to manage MDR tuberculosis is the drug usages according to drug susceptibility. Recently some susceptibility tests with liquid media were introduced in our country, but Japanese new standard test of Ogawa method (using absolute concentration with proportion method) is still important from point of true evaluation of susceptibility.

Medical chemotherapy: In MDR tuberculosis one-half of two-third cases are cured by suitable resume of anti-tuberculosis chemotherapy. If patients would prove to be suffered from MDR tuberculosis, chemotherapy resume must be changed from standard resume to special one, that are made from effective and stronger four or five (at least three) anti-tuberculosis drugs including new quinolons. Those drugs should be changed at the same time, not one by one. Although CPM and Tb₁ cannot be available in Japan, but sometimes we have to try administrations of those drugs, β -lactam antibiotics, interferon. The duration of treatment will be 18–24 months usually. If decreasing of tuberculosis bacilli in sputa is failed under new effective resume through four months treatment, surgical treatment may be indicated.

Surgical treatment: (1) In Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, surgical treatments for seventy four cases of MDR tuberculosis were undergone from 1983 to 2001 March. 85 surgical interventions for them were performed in 71 pulmonary resections (pneumonectomy in 20, lobectomy in 44, segmentectomy in 7) for 64 cases, 8 thoracoplasties alone for 8 cases, 5 cavernostomies for 5 cases, 1 phrenic nerve avulsion for 1. The result of pulmonary resections was as follows; early negative conversion rate of tuberculosis expectorations was 97.2%, reexpectoration rate of sputa tuberculosis bacilli was 13.8%, final success rate of pulmonary resections was 91.7%. The factors significantly correlated to reexpectoration of tuberculosis bacilli were preoperative positive bacilli in sputa, few sensitive drugs, other

cavitary lesions remained, postoperative prolonged broncho-pleural fistula. The result of thoracoplasty alone revealed 75% success rate. In postoperative complications of 85 interventions, there was no operative death, prolonged broncho-pleural fistula in 17.6%, respiratory failure in 8.7%, pyothorax in 5.9%.

(2) Recently results of surgical treatment for MDR tuberculosis were reported in several literatures. Those success rates were almost same 85–95% as our result. They seemed to be very excellent for refractory cases against vigorous medical treatments. So any surgical treatment for MDR tuberculosis should be indicated more constructively in its earlier course.

(3) Indication of surgical treatment is as follows; Main target lesions that should be removed are cavitary ones in pulmonary or pleural foci. And any capsulated localized tuberculosis foci more than 2 cm in diameter is better to be resected because of the possibility of later cavitation. Surgically it is the best that all tuberculosis foci are within a resected lobe, effective drugs remained as many as possible and no cardiopulmonary risks. But even if patient's state are over those criteria, resections of more extended pulmonary foci including in opposite sides can be tried within tolerable cardiopulmonary function.

Other comments: Treatment for HIV-positive MDR tuberculosis and protection for nosocomial transmission of MDR tuberculosis are discussed briefly in this article. Preventive therapy for newly infected persons with MDR tuberculosis is controversial. At this time just in MDR tuberculosis cases no preventive therapy, careful following up, and drastic treatment with remained effective drugs after developing of disease will be recommended.

Key words: Multidrug tuberculosis, Drug susceptibility, Medical treatment, Surgical treatment, Indication for surgery

Department of Chest Surgery, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Yutsuki Nakajima, Department of Chest Surgery, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: yutsuki_@ka2.so-net.ne.jp)

第77回総会教育講演

非結核性抗酸菌症の診断と治療

倉島 篤行

キーワード：非結核性抗酸菌症，肺 MAC 感染症，肺結核後遺病変，中葉舌区症候群，診断基準，化学療法，外科療法

わが国の非結核性抗酸菌症は毎年約5,000例以上発生していると考えられるが，そのうち約7割が *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症であり，頻度が多いと同時に治療もきわめて困難であり，本稿では MAC 症を論ずる。

1. 先行肺疾患に寄生的に成立するタイプ

Fig. 1 に国立療養所東京病院での肺 MAC 感染症の先行疾患の内訳を示す。1969年から1985年までの170例では，46.5%は肺結核後遺病変に成立していたが，1986年から2000年までの268例では，肺結核先行は，わずか19.4%になり，特別な先行基礎疾患を認めないものが50.6%から69.8%を占めるに至った。

2. 先行肺疾患が特定されないタイプ

しかし近年注目されている病型は，明らかな先行疾患

を認めないにもかかわらず，中高年女性の中葉舌区に気管支拡張と結節病変の散布から成立するものである。

これら中葉舌区型 MAC 症についての認識はわが国のほうが早いと思われる。山本は既に1970年に特殊な病状の非結核性抗酸菌症を記載し，154例の nonphotochromogen 症例中に全肺野の広汎な肺線維症型7例，中葉区域を中心とした気管支拡張型8例，肺野に認むべき所見なく咳，痰，血痰をくりかえす気管支炎型2例で，この中で女性が多い(13/17, 76.5%)としている¹⁾。

これに対し欧米では，1985年に Albelda 等が MAC 肺感染症中には bilateral pachy nodular な atypical なパターンを示すものがあり，48.6%は女性であったと記載しているのがほぼ最初である²⁾。さらに Prince 等が先行疾患のない，4例の致死例を含む21例の中高年女性に見られた MAC 肺感染症を報告し認識が広まった³⁾。

田中，高倉などは，長期の画像を追跡できた肺 MAC

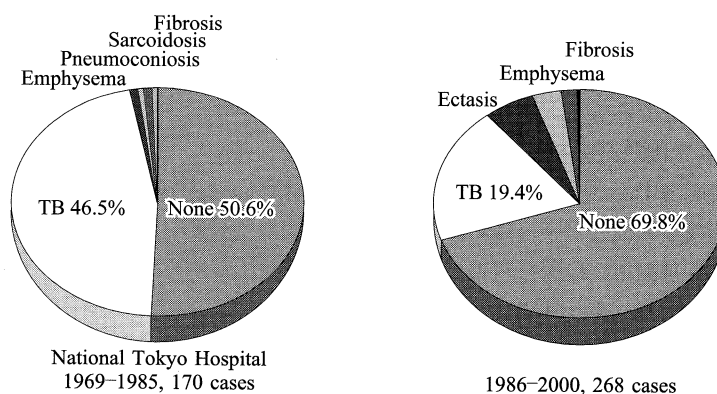


Fig. 1 Preceding diseases of pulmonary MAC infection

症の画像経過で、胸膜下に集簇する小結節から胸膜肥厚を伴う胸膜下結節の増大と灌流気管支の拡張を生じ、やがて肺虚脱を伴う嚢状気管支拡張を形成することを観察している⁴⁾⁵⁾。われわれは、肺病変に新たに出現した小結節影がどのように進展するかを肺 MAC 症21例で経時的に追跡し平均約10年間で空洞形成に至ることを観察したが、速い例では数年間で達する例もあれば、約20年を要する例も見られた⁶⁾。

今日、多くの経時的画像追跡により、肺末梢領域に生じた小結節性病変が中葉舌区型肺 MAC 症の出発点であることはほぼ明らかと思われる。しかし、非結核性抗酸菌のように virulence の弱い寄生的性格の菌が、なぜ先行肺疾患のない健全な肺野に病変を形成しうるのか？そして、その出発はなぜ中葉なのか？なぜ舌区なのか？

なぜ女性なのか？きわめて特徴的病像であり、きわめて興味深い問題でありながら依然多くが不明である。

Pomerantz などは、1986年から1996年の間に96例の非結核性抗酸菌症の外科手術を行い、中葉舌区限局型は13例であり、全例が女性であったとしている。多くが漏斗胸や側彎症などの胸郭異常や僧帽弁逸脱症を伴い、切除肺では complete fissure を持つ伸展した肺葉のものが多く、これら解剖学的形状により副側換気不全などを来し慢性感染症が成立するのではないかと推論している⁷⁾。また、これらから、肺 MAC 症は中葉舌区症候群の1亜型として把握しようとしている。

3. 診 断

肺 MAC 症診断は、MAC 菌そのものが環境中にもかなりあるため、ヒト検体中から分離されても直ちにその菌による感染症としてよいかどうかは問題がある。特に、様々な高感度測定技術が進歩すればするほど、この問題は大きくなり得る。

〈わが国の非結核性抗酸菌症診断基準〉

わが国の非結核性抗酸菌症診断基準は日比野-山本などにより提起されたのが始まりである⁸⁾。

これを基礎に1976年に非定型抗酸菌症研究協議会により非定型抗酸菌症診断基準が作成された⁹⁾。この診断基準は、まだ非結核性抗酸菌症の概念が十分確立していない時代に、確実な非結核性抗酸菌症症例を収集するためのものであったが、東村などは、6カ月間に3回以上の排菌があり、うち1回は100集落以上という基準を定めると統計学的に散発排菌例は除外でき、さらに新鮮病巣と陳旧性病巣の区別という考え方を提起した¹⁰⁾。これらの検討を導入し、MAC以外の菌種にも拡張した、より完成度の高い基準として国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の非定型抗酸菌症（肺感染症）の診断基準が1985年に発表され、今日まで使用されている¹¹⁾。この診

断基準は同時代の米国胸部疾患学会非結核性抗酸菌症診断基準¹²⁾より優れた面を持っているが、今日では、HIV 感染合併非結核性抗酸菌症の扱い、気管支鏡採取検体の扱い、核酸増幅法による菌検出の扱い、中葉舌区型非結核性抗酸菌症や胸部 CT 画像所見などに言及がなく、現代の医療実態に対応した改訂が求められていると言える。〈米国の非結核性抗酸菌症診断基準〉

米国胸部疾患学会は独立したものとしては1990年に初めて非結核性抗酸菌症の診断と治療に関する公式ガイドラインを発表したが、1997年、米国胸部疾患学会は新たな改訂版を発表した¹³⁾。

ここでは、1990年以降に rifabutin や new macrolides などの新たな薬剤の投与が可能になったこと、HRCT などの画像診断の発達により、中下肺野を主とした、気管支拡張所見と小結節影の散布を特徴とする非空洞性の非結核性抗酸菌症の認識がクローズアップされたこと、このタイプの予後が必ずしも良好でないこと、これらの研究により真の colonization はおそらくきわめて稀と考えられるようになったこと、などの理由により改訂の必要が生じたとしている。

1997年の診断基準は、対象が肺局所障害のある群、重篤な全身的免疫低下状態の群、HIV 感染があり CD4 リンパ球数200以下の群の3群に分かれ、各々につき臨床的基準、画像的基準、細菌学的基準が設定され、各群につき、この3つの基準を満たすことが要請されている。しかしこの3群で異なるのは細菌学的基準のうち、喀痰が得られず、気管支鏡検体などで行った場合の培養菌量基準が異なるのみで、他の項目はすべて同じである。全体として、HIV 感染合併群の取り扱いや気管支鏡検査の扱い、画像所見の記載などで、1985年発表のわが国現行の基準より新しい内容が盛り込まれているのは当然であるが、冒頭に要約を記載せざるを得ないほど細かく、専門家でない第一線の臨床医が使う場合には、より簡潔なまとめ方が必要ではないかと思われる内容である。

4. なぜ化学療法が困難なのか

MAC 菌株は通常の結核菌感受性検査では、ほとんどの薬剤に耐性を示し、また臨床的にも結核症より、はるかに難治である。この理由として David などは、電顕や薄層クロマトグラフィーなどによる *M. avium* 細胞壁構造の解析や cell wall deficient form などを用いた検討で、細胞壁は3層の構造からなり外層の2つが多くの薬剤の浸透を阻害しているとしている¹⁴⁾。

また、薬剤耐性結核菌の場合は、化学療法により選別された特定の clone からなる菌株であるのに対し、MAC の場合は自然耐性であり、かつ polyclonal infection ということが挙げられる。

従って臨床分離 MAC 菌株の場合は、特定の薬剤に急峻な MIC 曲線を呈さず、幅広い分布を示し、いわゆる *in vitro* の感受性検査と実際の治療成績の乖離を招いていると考えられる。

また MAC は細胞内寄生的性格が強く、臨床効果には細胞内薬物動態が細胞外液濃度より支配的であり、培地中の薬物濃度と臨床効果の不一致が生じていることも考えられる¹⁵⁾。

5. 治療ガイドライン

アメリカ胸部疾患学会 (ATS) の 1990 年公式ガイドラインでは¹²⁾、その中で非結核性抗酸菌症治療は菌種ごとに蓄積した臨床医の経験に依存するものであり、結核菌用の感受性検査は *M. kansasii* に RFP が効くかどうかを除いて、役に立たないばかりかルーチンにすべきではないとしている。

しかし、90 年以降の HIV 感染蔓延に伴い、CD4 細胞数が低下すると disseminated MAC 症が急増することが知られ、disseminated MAC 症では血液中の MAC 定量培養をとおして、治療に対する response も正確な評価が可能であった。これらの治療研究をとおして clarithromycin (CAM) 等 new macrolides の MAC 症に対する有用性がクローズアップされた。今日の MAC 肺感染症治療の見解も、これらの HIV 感染合併 MAC 症治療成績からのフィードバックによるものである。

ATS は 1997 年改訂版を発表し、HIV 陰性の肺 MAC 症治療は、以下のように勧告された¹³⁾。

抗酸菌治療に関する臨床医の経験が重要という前提で、薬物療法としては、初回治療に clarithromycin (500 mg を 1 日 2 回) または azithromycin (250 mg を毎日あるいは 500 mg を週 3 回)、rifabutin (300 mg を毎日) または rifampin (600 mg を毎日)、ethambutol (25 mg/kg を 2 カ月毎日、その後 15 mg/kg を毎日)、以上の 3 剤併用であり、重症例にはさらに streptomycin 間欠投与を初期 2~3 カ月加えることが望ましいとしている。最適化学療法期間については確立していないとし、従来からの検討から菌陰性化後 10 ないし 12 カ月の継続を推奨している。

翌 1998 年、わが国の結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会は「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」¹⁶⁾ を発表した。

この中では、「ストレプトマイシン (SM)、カナマイシン (KM)、エンピオマイシン (EVM)、のうち 1 薬の注射に、エタンブトール (EB)、RFP を加えた 3 薬、あるいはこれにイソニコチン酸ヒドラジド (INH) を加えた 4 薬併用が一般的である (米国では近年 INH の効果に疑問を抱く研究者もある)。最近わが国でも CAM の 1 日 600 mg 以上をこれらに加えると難治例にもある程度有

効との成績が得られている。また国際共同研究班の中間報告によれば、CAM を主薬として 2~3 薬の抗結核薬との併用療法で、早期例の多い初回治療では約 80% の症例が排菌陰性化し、2 年後でもその効果が持続しているとする成績が得られている。しかし、CAM は現時点では非定型抗酸菌症に対する健康保険の適応は認められていない。これらに反応しない場合には、シプロフロキサシン (CPFX)、スパルフロキサシン (SPFX) やレボフロキサシン (LVFX) などのニューキノロン、エチオナミド (TH)、サイクロセリン (CS)、アミカシン (AMK) などを加える。ニューキノロンと AMK も非定型抗酸菌症に対する健康保険の適応は認められていない。以上を菌陰性化後 9 カ月ないし 1 年間継続としている。

英国では 2000 年に、増加する非結核性抗酸菌症に対処するため英国胸部疾患学会 (BTS) のガイドラインが発表された¹⁷⁾。MAC 肺感染症の化学療法には randomized controlled trial に基づいた確証がないとし、暫定的な勧告として、rifampicin, ethambutol の 2 剤併用か、あるいは INH を加えた 3 剤併用を 24 カ月という控えめな内容である。

6. 治療開始時期、治療方法選択の問題

MAC 症治療にあたり未解決の問題は、治療開始基準が明確にはないという点である。既述の諸診断基準には、臨床症状があるという条件が入っており、診断基準を満たした場合は自動的に化学療法を開始するという暗黙の前提があると受け取られる。しかし、多くの臨床医が判断に困惑するのは、診断基準を満たした場合でも、臨床症状の軽重は症例により非常に幅があり、特に高齢者のように長期多剤併用に対して耐容度が低いと推定される患者を前にして、開始するとしても、どのような対象に、どの段階から行えば適切なものか、という点に対する明確な指標がないことである。

現在のわれわれの治療開始あるいは治療方法選択に関する見解は、Table のように年齢と重症度を加味した考え方である。70 代以上の例において対症療法も選択に加えたのは、筆者の自施設で経過を追跡できた 107 例での生存中央値が菌確認を発端とした場合、約 10 年であることによる¹⁸⁾。

7. 治療成績と臨床経過

治療成績の評価上、最大の問題点は、HIV 合併 MAC 症化学療法に関しては多くの evidenced study が発表されているが、MAC 肺感染症化学療法については randomized controlled trial に基づいた十分な evidence が未だないことである。

英国胸部疾患学会は 2001 年に、HIV 陰性かつ 2 回の

Table A proposal for treatment selection of pulmonary MAC infection with age and severity

Classification by age 年齢区分	X-ray severity on first admission 初診時画像重症度		
	Minimal change (within one lobe and one side lung) 軽症 (病変が1側1葉内)	Moderately advanced (both lung lesion) 中等症 (病変が両側)	Far advanced (total lesion exceeds one side lung area) 重症 (病変面積合計が1側肺野以上)
Under 50 y. 50歳未満	Surgical resection (in case of lesion with bronchiectasis) 外科療法 (気管支拡張など気道構造の破壊がある場合) Chemotherapy (in case of lesion without bronchiectasis) 化学療法 (気道構造破壊がない場合)	Chemotherapy or surgical resection (in case of lesion without bronchiectasis at another side) 化学療法または外科療法 (対側が気道構造破壊がない場合)	Chemotherapy 化学療法
Over 50 y, under 70 y. 50~70歳	Chemotherapy or surgical resection 化学療法または外科療法	Chemotherapy or symptomatic treatment 化学療法または対症療法	Chemotherapy 化学療法
Over 70 y. 70歳以上	Symptomatic treatment or chemotherapy 対症療法または化学療法	Symptomatic treatment or chemotherapy 対症療法または化学療法	Chemotherapy 化学療法

1. Follow-up observation or symptomatic treatment can be permitted before beginning of multidrug chemotherapy.
多剤併用の化学療法を開始する前の対症療法による経過観察を可とする。
2. In case of surgical treatment, 6 month chemotherapy must be preceded in principle.
After the operation, one year chemotherapy is needed.
外科療法を選択した場合でも、原則6カ月の化学療法を先行し、再評価。術後も約1年間の化学療法を行う。
3. Classifications by age and severity are not strictly absolute.
年齢区分、重症度区分は絶対的なものではない。
4. Symptomatic treatment can be changed to chemotherapy in case of worsening.
対症療法の場合、悪化したら化学療法に切り替える。

培養陽性が確認された肺 *M. avium intracellulare* 症を対象にした、RE および REH の2つの arm の2年間化学療法、3年間追跡の first randomized controlled trial の結果を発表した¹⁹⁾。これによれば、MAC の場合、75例が entry し、RE 群が37例、REH 群が38例で開始され、それぞれ6例と8例が脱落し、5年間にMAC症による死亡はREH群で3例見られ、24カ月後でも菌陰性はRE群で7例、REH群で4例、再排菌はRE群で8例、REH群で2例で、5年後生存かつ菌陰性例はRE群で31例中10例、REH群で30例中13例であった。

上記以外の肺MAC症化学療法報告は、すべて retrospective か、あるいは prospective であっても完全な randomized controlled trial ではない。

これら諸報告は、先行あるいは合併肺疾患の有無、entry 症例の重症度、protocol、観察期間、菌陰性化の定義、評価基準などは、まちまちで相互の比較は困難であるが、多くの報告で共通していることは、病変軽微例、初回治療例、CAM 感受性菌例は有効であり、比較的短期では一定の菌陰性化が得られても長期観察では再排菌

が少なくないという点である。

肺MAC症長期臨床経過、特に5年間以上の経過や予後についての文献記載はかなり少なく、また外国にはほとんどない。1970年、山本は5年間観察時の臨床経過は、54例中、治癒8例(14.8%)、改善6例(11.1%)、17例(31.5%)、悪化3例(5.6%)、死亡20例(37.0%)としている¹⁾。既述した British Thoracic Society が発表した randomised trial の中では、MAC症75例の5年後の結果は、死亡は23例(30.7%)、治療の不成功ないし再発は15例(20%)としている¹⁹⁾。

以上は、いずれも new macrolides が導入される以前、あるいは用いない化学療法下での予後であるが、最近では重藤が、初診より6カ月以上経過での死亡を含む5年以上観察群66例中、死亡は16例(24.2%)、悪化は13例(19.7%)、不変14例(21.2%)、軽快および菌陰性化は23例(34.8%)としている²⁰⁾。

われわれの検討した、MAC菌確認を発端として自施設で最終まで、または10年以上の経過を確認できた肺MAC 104例での生存曲線は Fig. 2 のとおりであり、50

%累積生存値は約3,300日であった¹⁸⁾。この50%累積生存値算出は、10年以上前の症例によっており、その後のCTや気管支鏡、DNA菌検出などの進歩を考慮すれば今日かなり延長されることは明らかである。また、これを初診時の画像所見で有空洞型と気道進展型に分けて検討したが、両者の生存曲線に統計学的な有意差は認められなかったが、有空洞型は初期は生存率において気道進展型よりも、むしろ良好な経過をとるが、中期から急速に悪化する傾向が見られた。

8. 肺 MAC 症化学療法の考え方

現在単独で MAC に bactericidal な薬剤はない。

結核症化学療法の場合、多剤併用療法を行うのは抗菌力の増強を目指したのではなく耐性菌出現頻度を抑制することを期待して行われるが、MAC 症化学療法の場合は単剤では達し得ない抗菌力の増強を期待して行われる。もちろん、CAM 併用療法に見られるように、MAC 化学療法でも耐性菌出現頻度抑制も視野に入れてはいるが、第一義的には抗菌力増強が目的であるという意味である。すなわち複数の薬剤の相乗作用こそが MAC 症化学療法の要となっている。

かつて Iseman は、相乗作用こそが MAC 症化学療法の Rosetta Stone であると述べたが²¹⁾、これは、今日でも同様である。Heifets、Iseman などは、MAC 症の化学療法は、多剤耐性結核症化学療法がそうであるように、標準化 regimen に基づいた化学療法ではなく、本来個々の例について菌の MIC 測定に基づいた個別化治療がなされるべきであると述べたが²²⁾、MAC に対して相対的に抗菌力の弱い薬剤しか持ち合わせていない今日、このような理想的化学療法の道はまだ遠いと言える。

9. 外科療法とその適応

MAC 肺感染症の化学療法による菌の陰性化は困難であり、長期の経過で進展、呼吸不全に陥る例が少なからずあれば、早期における外科療法は十分検討されるべき課題である。わが国の“非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年”では、肺 MAC 症の外科療法適応を①大量排菌が持続しており、②X線所見にしばしば悪化が見られ、③病巣が限局性であり、④比較的若年で肺機能からみて手術に耐えうるもの、としている¹⁶⁾。アメリカ胸部疾患学会のガイドラインでも、1側肺に限局した病巣であり、化学療法に抵抗性あるいはマクロライド耐性菌であり、切除に耐えうる場合は考慮されるべきとしている¹³⁾。

Pomerantz などは13例の中葉舌区に限局した肺 MAC 症の外科療法で術後2例に追加化学療法を要する再排菌があったのみで、早期から外科療法を検討すべきとしている⁷⁾。

わが国でも多くの検討報告があるが、近年では、小松などが肺 MAC 症74例の手術成績を検討し、菌陰性化は切除例で93.5%、膿胸例で71.4%、胸郭成形術例で20%、全体で86.5%であり、胸郭成形術は勧められないが切除例は、適応を選べば積極的に行うべきとしている²³⁾。

近年、胸郭外科領域では胸腔鏡下の Video Assisted Thoracic Surgery (VATS) が広く導入されるようになり、肺病巣摘除は従来の開胸手術よりはるかに低侵襲で可能になった。このような技術的バックグラウンドの基に、肺 MAC 外科療法は、従来より、より広範囲な適応検討が可能になったと考えられる。

この際、問題となるのは病変の限局性であり、多くの

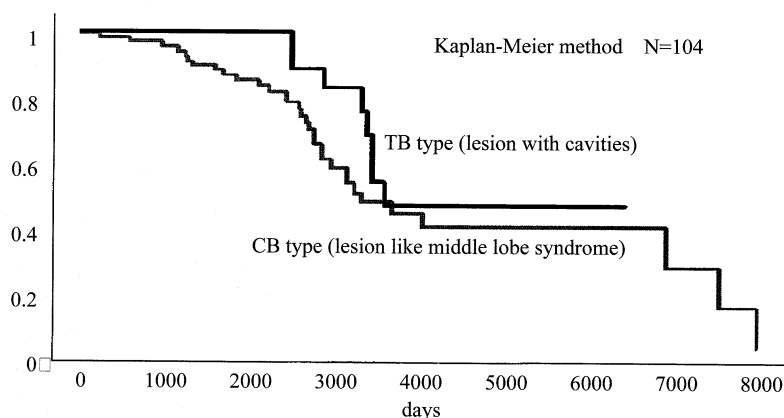


Fig. 2 Survival curves of pulmonary MAC infection (National Tokyo Hospital, 1973–1997).
The origin is a date of confirmation of MAC by culture.
Mortality due to other causes are excluded.

論者は他肺葉への小散布なら可能であるとしているが、具体的にどのような病変なら可能なのかの検討は明らかにされてこなかった。

相良などは、術前画像所見の詳細な検討が可能な肺MAC症手術55例の108.9±87.0カ月の経過観察で、再排菌が12例(21.8%)に見られ7例は手術後6カ月以内に認められたが、5例は手術後5年以上経過してからの再排菌であり、1例は14年間経過後であった。術後早期再排菌例は手術適応検討に問題があったとし、その一つとして手術時摘除残存肺葉における病変の性状を検討している。すなわち、残存肺葉に気道構造破壊性の病変があった12例中8例(67%)が再排菌したのに比べ、残存肺葉に気道構造破壊性病変がない場合の再排菌は10例中1例(10%)のみであったとしている。従って肺MAC症外科療法の場合、目的主病巣以外の他肺葉に散布病巣があっても、それが均等影や結節影などのように気道構造破壊を伴わない病巣であれば手術可能であり、それらは術後化学療法によるコントロールが可能としている。しかし術後長期を経た遠隔再排菌は、その理由は今のところ不明であり、おそらくは宿主、環境要因が関与した再発病と考えられ、外科療法といえども絶対的な治癒をもたらすものではなく、非病期間の長期延長をもたらす相対的な治癒という認識が必要と考えられる²⁴⁾。

文 献

- 1) 山本正彦:「非定型抗酸菌症」. 金原出版, 1970, 東京.
- 2) Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, et al.: Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Radiology*. 1985; 157: 289-296.
- 3) Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al.: Infection with *Mycobacterium avium* complex without predisposing conditions. *NEJ Med*. 1989; 321: 863-868.
- 4) 田中栄作, 網谷良一, 久世文幸: *Mycobacterium avium* complex 症の現況と将来. *M. avium* complex 症の臨床. 結核. 1993; 68: 57-61.
- 5) 高倉俊二, 田中栄作, 李 雲柱, 他: 基礎疾患のない中年女性に発症し, 30年以上にわたる画像所見の変化を観察しえた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の2症例. 結核. 1997; 72: 15-20.
- 6) 倉島篤行, 永井英明, 米田良蔵: 慢性気道病変を主体とする非定型抗酸菌症の臨床的検討—DPB との対比検討. 日胸疾会誌. 1991; 29増刊: 406.
- 7) Pomerantz M, Denton JR, Huitt GA, et al.: Resection of the right middle lobe and lingula for mycobacterial infection. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 990-993.
- 8) Yamamoto M, Ogura Y, Sudo K, et al.: Diagnostic criteria for disease caused by atypical mycobacteria. *Am Rev Respir Dis*. 1967; 96: 773-778.
- 9) 非定型抗酸菌症研究協議会: 非定型抗酸菌症の診断基準についての提案. 結核. 1976; 51: 61.
- 10) 束村道雄: 細菌学的見地からみた *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の診断基準案. 結核. 1974; 52: 327-333.
- 11) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準. 結核. 1985; 60: 51.
- 12) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142: 940-953.
- 13) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by non-tuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: S1-S25.
- 14) David HL, Rastogi N, Seres SC, et al.: Structure of the cell envelope of *Mycobacterium avium*. *Zbl Bakt Hyg*. 1987; A246: 49-66.
- 15) Rastogi N, Falkenheim JO: Solving the dilemma of antimycobacterial chemotherapy—13th forum in microbiology. *Res Microbiol*. 1996; 147: 7-10.
- 16) 結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会: 非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年. 結核. 1998; 73: 599-605.
- 17) Subcommittee of the Joint Tuberculous Committee of the British Thoracic Society: Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculous Committee guidelines 1999. *Thorax*. 2000; 55: 210-218.
- 18) 倉島篤行: 非定型抗酸菌症—治療法と予後. 日本臨床. 1998; 97: 3199-3204.
- 19) Research Committee of the British Thoracic Society: First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium intracellulare*, *M malmoense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax*. 2001; 56: 167-172.
- 20) 重藤えり子: 第72回総会シンポジウム—長期追跡症例—. 結核. 1998; 73: 83-86.
- 21) Iseman MD: Synergism: the Rosetta stone for *Mycobacterium avium* complex chemotherapy? *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 767-768.
- 22) Heifets LB, Iseman MD: Individualized therapy versus standard regimens in the treatment of *Mycobacterium avium* infections. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144: 1-2.
- 23) 小松彦太郎, 片山 透, 福島 鼎, 他: 第71回総会シンポジウム—非定型抗酸菌症の外科療法. 結核. 1997; 72: 49-52.
- 24) 相良勇三, 林 孝二, 倉島篤行, 他: 肺非定型抗酸菌症の手術成績. 結核. 2002; 77: 323.

The 77th Annual Meeting Educational Lecture

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
PULMONARY NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS

Atsuyuki KURASHIMA

Abstract Pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis in Japan occurs more than about 5,000 cases annually. Among them, about 70% are occupied by *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection. Considering the frequency and the difficulty of treatment, we discuss mainly on pulmonary MAC infection on this report.

At National Tokyo hospital, secondary MAC infection after tuberculosis sequelae were 46.5% out of 170 pulmonary MAC cases since 1969 to 1985, but it decreased to 19.4% out of 268 cases since 1986 to 2000. In this same period, a type of MAC infection like middle lobe syndrome without recognizing preceding pulmonary disease, increased to 69.8% out of all pulmonary MAC cases (Fig. 1).

Recently, this type of pulmonary MAC infection, which consists with scattered nodular lesion and local bronchiectasis in middle lobe or lingula, attracts attention. Why is there much frequency in women? Why does it originate from middle lobe or lingula? Although, it shows a characteristic X-ray pattern, and it is still an interesting problem, the origin of the disease cannot be clarified.

First diagnostic standard of nontuberculous mycobacteriosis in Japan was submitted in 1967, and the current diagnostic standard was made in 1985, through several times improvements. These contents are almost similar to that of American diagnostic standard in 1997, but the new revision that

reflected chest CT findings and bronchoscopic sampling etc, is pressed now.

In the treatment, INH or PZA, which is a key drug in tuberculous chemotherapy, is not a key drug in MAC chemotherapy. MAC chemotherapy is multidrugs combination chemotherapy including EB, CAM, RFP, and aminoglycosides. However, it is difficult to achieve complete regression with current drugs combinations, and an early surgical resection is the most effective in case of localized MAC lesion.

We propose a guidance of treatment selection with age and disease severity (Table). Fig. 2 shows survival curves of 104 cases pulmonary MAC infection at National Tokyo Hospital.

Key words: Nontuberculous mycobacteriosis, Pulmonary MAC infection, Tuberculosis sequelae, Middle lobe syndrome, Diagnostic standard, Chemotherapy, Surgical treatment

Clinical Research Division, National Tokyo Hospital

Correspondence to : Atsuyuki Kurashima, Clinical Research Division, National Tokyo Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: krsn@tokyo.hosp.go.jp)