

第79回総会シンポジウム

IV. 多剤耐性結核の治療

座長 ¹高嶋 哲也 ²川辺 芳子

キーワード：多剤耐性結核，管理，予防，治療

シンポジスト：

1. 日本全国に存在する長期生存多剤耐性結核の実態
°佐藤紘二(国立療養所奄美和光園), 毛利昌史(前国立療養所東京病院)
2. 多剤耐性結核菌曝露後の化学予防について
佐々木結花(独立行政法人国立病院機構千葉東病院呼吸器科)
3. 多剤耐性結核を作らないために 失敗例から学ぶ
和田雅子(財団法人結核予防会結核研究所)
4. 多剤耐性肺結核の治療成績
°永井崇之, 高嶋哲也, 露口泉夫(大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)
5. 多剤耐性肺結核の外科治療
相良勇三(独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器外科)
6. 多剤耐性結核患者に対する活性化T細胞輸注療法の試み
°中田 光*, 濱野栄美(国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部, *新潟大学医歯学総合病院生物科学医療センター), 川辺芳子, 益田公彦, 永井英明, 有賀晴之, 倉島篤行(独立行政法人国立病院機構東京病院), 森尾友宏, 清水則夫(東京医科歯科大学細胞治療センター)

結核はイソニコチン酸ヒドラジド(INH), リファンピシン(RFP), ピラジナミド(PZA)およびエタンブトール(EB)の4剤による化学療法によって6カ月の短期間で治癒可能となった。しかし, 不適切な治療方式や不適切な患者管理あるいは治療脱落による治療失敗の結果として薬剤耐性結核が作られる。中でも結核治療の中心薬

剤であるINHとRFPの両剤に耐性の結核を多剤耐性結核という。この多剤耐性結核に対して短期化学療法は無効であり, その増加は将来の結核対策の脅威である。

世界保健機関と国際結核肺疾患予防連合(WHO/IUALTD)が1994年から開始した世界規模の薬剤耐性結核のサーベイランスによれば, 近年の世界的な結核再興の中にあつて結核対策が不十分な国や地域では多剤耐性結核が増加しており, 国別の全体の多剤耐性結核の中央値は2.0%と報告している。2002年に結核療法研究協議会が行った入院時薬剤耐性に関する研究の暫定報告では, 初回多剤耐性結核は0.9%, 既治療多剤耐性結核は9.9%, 全体では2.1%の高率であった。そして, わが国には今も全国で約2,000人の多剤耐性結核患者がいると推定されている。この多剤耐性結核は2次抗結核薬を駆使しても治癒が困難であり, 治療に失敗して持続排菌となる例が多く, 多剤耐性結核に対する新しい治療方法が切望されているところである。また, カタラーゼ活性を完全に消失したINH高度耐性菌はINH感性菌に比べ動物実験では毒力が低いことから, 多剤耐性結核菌のヒトからヒトへの感染力も弱いと考えられていた。しかし, 1980年初頭には海外において, 最近ではわが国においても多剤耐性結核菌による院内感染事例が報告され, 昨年の本学会において多剤耐性結核菌の感染防止対策についての厳しい見直しが提起されたところである。そこで本シンポジウムは, 新たな多剤耐性結核患者を作らない方策と, 不幸にして多剤耐性結核で発病した患者の治療成績の向上への取り組みを検討し, わが国から多剤耐性結核の患者を一人でも減らすことを目指して企画された。

感染源として特に管理上の注意が必要な多剤耐性結核

¹大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター, ²独立行政法人国立病院機構東京病院

連絡先: 高嶋哲也, 大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター,
〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの3-7-1
(E-mail: tetsuya@hbk.pref.osaka.jp)
(Received 29 Oct. 2004)

菌持続排菌患者（慢性排菌例）については、国立療養所奄美和光園の佐藤紘二先生が全国の結核診療施設での多剤耐性結核患者の実数と5年以上の長期療養例の実態調査を行った。その結果、5年以上の長期療養例は149例あり、その81%は喀痰塗抹陽性であった。また、その26%は通院患者であるなど、感染防止の観点からの問題点が多いことを指摘した。

多剤耐性結核菌に曝露し、感染した場合の発病予防に対する治療方式（潜在感染の治療方式）は確立されていない。独立行政法人国立病院機構千葉東病院の佐々木結花先生は、結核診療施設や保健所へのアンケート調査を行い、多剤耐性結核患菌曝露者への対応の現状について調査した。その結果、多剤耐性結核患菌曝露者に対する発病予防治療はほとんど行われていないことが判明した。その主な理由は、結核菌感染を確実に診断する手段や多剤耐性結核菌潜伏感染に対する治療指針がないことにあると報告した。

結核予防会結核研究所の和田雅子先生は、1991年から2002年の12年間に複十字病院にて治療を受けた初回治療例2,375例を対象に、治療失敗にて多剤耐性化した症例を調査し、その要因を詳細に検討した。治療中に多剤耐性化したのは、INH耐性例にINH、RFPおよびEBの3剤治療を行った1例、副作用で治療中断後に単剤治療を繰り返した1例、そして全剤感受性であったが治療中に突然多剤耐性化した2例の合計4例であった。新たな多剤耐性結核を作らないためには、単剤治療の繰り返しに注意するだけでなく、副作用例に対する治療指針の確立や施設内での多剤耐性結核菌の感染防止対策が重要であると報告した。

多剤耐性結核はINHとRFP以外の抗結核薬にも多様な耐性パターンを示すことから、個々の薬剤感受性試験の結果に基づいた治療方式（Individualized Treatment Regimen）が用いられる。そのため化学療法の有効性は治療方式別に評価する必要がある。大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターの永井崇之先生は、ニューキノロン（レ

ボフロキサシン：LVFX）を含め現在使用可能な抗結核薬11種類のすべてに感受性結果が判明している37症例を対象に、治療方式別の化学療法の有効性を検討した。その結果、PZA、LVFXおよび注射薬（SM、KMあるいはEVMのいずれか1剤）に感受性があり、これらの3剤のすべてを使用できた11例中10例（90.9%）は治療開始後2カ月以内に喀痰培養が陰性化し、薬剤感受性結核と同等の治療成績であった。一方、上記3剤のすべてあるいはそのいずれかしか使用できなかった症例の菌陰性化は28.6%の低率であった。PZA、LVFXおよび注射薬の3剤が含まれない治療方式の場合は治療開始早期に外科的治療の併用を検討する必要があると報告した。

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器外科の相良勇三先生は、外科医の立場から多剤耐性結核の手術適応とその治療成績について報告した。肺切除の外科療法を受けた28例中、病巣を完全に切除できた8例は全例で喀痰培養が陰性化した。完全に病巣を切除できなかった20例についても14例（70%）が菌陰性化した。多剤耐性結核に対して外科治療は今も最も重要な治療手段であることを報告した。

最後に、国立国際医療センター（現、新潟大学）の中田光先生は、現在の化学療法ならびに外科療法をもってしても治癒不可能な慢性排菌例に対して、宿主の免疫力を賦活する活性化T細胞輸注療法を試み、その安全性と有効性について検討した。効果は一時的であったが、3例中2例は培養が3～5カ月間にわたり陰性化し、重大な副反応も見られなかった。活性化T細胞輸注療法は慢性排菌例に対する新たな治療法としての可能性があることを示した。

多剤耐性結核撲滅への第一は新たな患者を作らないことに尽きる。その方策は一朝一夕には立たないが、今回のシンポジウムで示された多剤耐性結核の発病予防から治療に至る各分野での課題解決への提案は、わが国から多剤耐性結核をなくす糸口となるものと期待される。

1. 日本全国に存在する長期生存多剤耐性結核の実態

国立療養所奄美和光園 °佐藤 紘二
前国立療養所東京病院 毛利 昌史

はじめに

多剤耐性結核菌は、一般的に菌の毒力は低いと言われているが、感染性がないわけではなく、時には強力な毒性を示唆するものもある。もし、集団感染でも生じたら

公衆衛生上重大な局面に立たされることになる。ところが、多剤耐性結核長期生存例の頻度、医療内容、管理、感染の危険度等について現状はどうなっているのか最近のデータ上では明確なものがない。疫学上きわめて重要なこれらの全国的な実態を明らかにし、治療の手助けに

することを目的に関連する種々の事項について全国の結核診療施設の協力の下に調査検討した。

主な調査項目は下記のとおりである。①参加施設での多剤耐性結核患者の実数と多剤耐性になってから5年以上経過した症例の実数、②多剤耐性発症後5年以上経過している多剤耐性結核患者の性別、年齢、排菌状況、多剤耐性への進展年代、入院治療か外来治療かなどの諸項目についての分析、③当該患者との接触者の感染状況、などについて調査検討した。

対象と方法

日本の主な結核医療機関で、この調査検討に参加した72病院の多剤耐性結核患者について調査した。該当施設の結核診療担当者の記載によるアンケート調査方式で実施した。そこで集積されたデータを基に分析検討を加えた。なお、多剤耐性結核患者とはリファンピシン(RFP)とイソニアジド(INH)の両剤に同時完全耐性の症例であるが、長期生存多剤耐性結核については、明確な定義がないため、ここでは多剤耐性結核と確認後、既に5年以上経過した症例を便宜上「長期生存多剤耐性結核」とした。調査の取り扱いに関しては、個人のプライバシーに考慮して、データは極力一括処理としてまとめた。

結 果

(1) 長期生存多剤耐性結核の頻度はどの程度なのか

当調査に協力した日本の主な結核病院72施設で、INH, RFPの両剤に耐性化後5年以上生存している多剤耐性結核長期生存例について調査検討した。この72施設に登録された全結核患者(いずれの施設も指定の1年間を限定して調査)は10,208症例、そのうち、多剤耐性結核患者であった者は487症例(4.8%)であり、今回目的的多剤耐性発症後5年以上生存者は、149症例(多剤耐性結核患者の30.6%)であった。

(2) 多剤耐性長期生存例の年齢構成と性別 (Fig. 1)

前記149症例の内訳は、男性116名で女性は33名であった。年齢では、記入漏れの8名を除いて60歳以上が98名で60歳未満は43名であった。これらの症例には、RFPの登場後間もなく出現し長年月の間、多剤耐性結核でありながらほぼ不変の状態で生存している患者も存在していた。

(3) 長期生存多剤耐性結核の胸部X線写真所見について (Fig. 2)

学会分類が記載されていた103症例の胸部X線写真では、圧倒的にbII2とbII3が多く、次いでbIII2, bI3の病型で占められていた。すなわち、空洞を有する症例

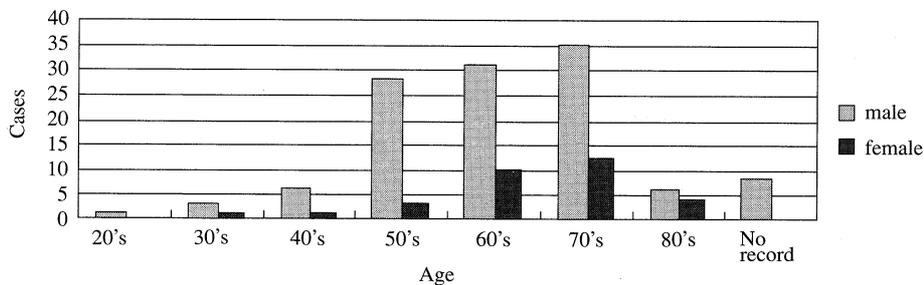


Fig. 1 The distribution of patients with MDR-TB for a long time by age

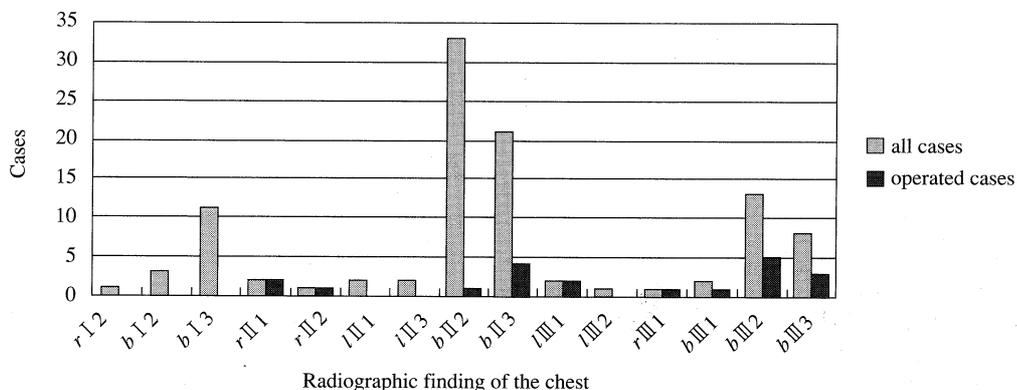


Fig. 2 Classification of radiographic findings of patients with MDR-TB for a long time

で、多剤耐性結核として生存していることが多いが、病型Ⅲの症例もかなりみられる。しかし、Ⅲ型症例の27例中12例は、肺葉切除や胸郭成形術等の術後にもかかわらず排菌が続いている症例であった。Ⅱ型病例61例中8症例は術後の患者であったが、外科的処置でも空洞を閉鎖できなかった症例と思われる。Ⅰ型の患者が15症例あったが、術後の患者は一人もいなかった。この15例は、巨大空洞のため手術もできない症例と推測されるが、それにもかかわらず、病状は比較的安定した状態で生存を続けている症例である。長期生存多剤耐性結核患者の特徴的病状を大まかに言うと、多くの症例が空洞を伴い、しかも両側性の病変を有して塗抹陽性であることが多いにもかかわらず、約7割の症例では良くもならないが、逆に増悪することもなく長期間にわたって、病状はほとんど変わらず一見安定した状態を続けた。いわゆる Good chronics の病態である。しかし、一端、悪化傾向に陥ると急激に増悪し死に至る傾向がみられた。

(4) 多剤耐性結核長期生存例の管理について

多剤耐性長期生存患者の81%の症例は常に塗抹陽性患者であり、残りの19%は培養陽性であるが塗抹では時々散発的に陽性となる患者であった。問題なのは、多剤耐性長期生存者の25%は外来患者となっていて、そのうちの65%の患者はガフキー2号以上の排菌者で占められていたことである。しかもその中には大量排菌の患者もあり管理の難しさを曝け出している。これらの患者は、大阪および東京に多かったが、地方にもかなり散

在していた。多剤耐性結核の発生は、リファンピシンの登場後まもなく始まり、長い病歴の患者では、ほとんど良くも悪くもならず結核と共存しているような状態の患者も存在していた。今回調査の多剤耐性結核患者の同居者に7名の結核患者がいることが判明したが、その中には感受性結核の人もいて、必ずしも同居の多剤耐性結核患者から感染したとは、言いがたい症例もあり、長期生存多剤耐性結核菌の感染性の強さがどの程度なのか正確なところは不明である。

ま と め

①日本の主な結核診療病院72施設で1年間に診療した結核患者10,208症例中、多剤耐性結核患者は487症例(4.8%)であり、そのうち長期生存多剤耐性結核患者は、149症例(多剤耐性結核患者の30.6%)であった。

②長期生存多剤耐性結核患者149名の内訳は、男性116名、女性33名であった。また、60歳以上が、98名で60歳未満は43名であった。残りの8症例は記載漏れであった。

③長期生存多剤耐性結核患者の学会病型はbⅡ2とbⅡ3が多く、次いで術後のbⅢ2、bⅠ3の病型で多くを占めていた。

④長期生存多剤耐性結核患者の81%の症例は、常に塗抹陽性患者であり感染源となり得る患者であった。更に対策上苦慮するのは、長期生存多剤耐性結核患者の25%は外来患者であり、その管理および治療の難しさを曝け出している。

2. 多剤耐性結核菌曝露後の化学予防について

独立行政法人国立病院機構千葉東病院呼吸器科 佐々木結花

はじめに

多剤耐性肺結核への対策における問題点の1つは、菌曝露者への発病予防対策に明確な科学的根拠が提示できないことである。今回、文献的検索を含め、現在の本邦の多剤耐性結核菌曝露者への対応の現状を調査し、検討を加えたので報告する。

結 果

(1) 米国の指針の紹介

米国では、1992年に、多剤耐性結核菌を曝露したことが疑われる接触者の感染の危険性について、感染源となった多剤耐性結核患者の感染性、接触頻度、接触者が既に薬剤感受性結核に曝露されている可能性から4群に

分類し(Table)、この基準から対応を決定することとした¹⁾。化学予防は、High-intermediate以上で、免疫抑制因子を有せば化学予防とし、免疫抑制因子を有さなければ感染した菌が多剤耐性と真に考えられる場合のみ多剤耐性結核用の化学予防を、そうでなければ通常の化学予防を行う、と決定した。多剤耐性結核菌曝露者に対する化学予防実施については、2000年に、結核発病リスクの高い前述のHigh-intermediate以上では、曝露させた患者の薬剤感受性検査結果から可能であれば、ピラジナミド(PZA) + エタンブトール(EB) か PZA + ニューキノロン剤を、免疫抑制者であれば12カ月、免疫抑制者でなければ投与せず様子を見るか6カ月投与を行うとした²⁾。また感染した可能性のある人に対し、治療の有無にかかわらず、少なくとも2年間の観察の必要を推奨した。

Table Likelihood of infection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* among contacts thought to be newly infected^{a)}

Infectiousness of the source MDR-TB ^{b)} case	Closeness and intensity of MDR-TB exposure	Contact's risk of exposure to drug-susceptible TB	Estimated likelihood of infection with multidrug-resistant <i>M. tuberculosis</i> ^{c)}
+	+	-	High
+	-	-	High-intermediate
-	+	-	High-intermediate
-	-	-	Intermediate
+	+	+	Intermediate
+	-	+	Low-intermediate
-	+	+	Low-intermediate
-	-	+	Low

Key: (+) = high; (-) = low.

^{a)}Anergic contacts should be considered likely to be newly infected if there is evidence of contagion among contacts with comparable exposure.

^{b)}MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis.

^{c)}Multidrug preventive therapy should be considered for persons in high, high-intermediate, and intermediate categories.

しかし、多剤耐性結核菌曝露者への化学予防は副作用が高率に報告され、PZA 1500 mg + ofloxacin 800 mg 投与下では、16例中13例(81%)が副作用にて内服継続不可能であった³⁾。化学予防の指針が確立しても、現実には内服が不可能であった症例は多数であったと考えられた。

(2) 本邦13政令指定都市における多剤耐性結核菌曝露後の現状についての調査

本邦13政令指定都市に対し、多剤耐性結核菌曝露後の対策として、接触者検診、接触者の化学予防の施行状況、接触者からの発病例などについてアンケートを送付した。回答都市数は9都市(69.2%)であった。

政令指定都市9都市において過去5年間に経験された多剤耐性結核症例は304例であった。多剤耐性結核症例の薬剤耐性内容は、イソニコチン酸ヒドラジド(INH)、リファンピシン(RFP)の2剤耐性66例、3剤耐性71例、4剤耐性87例、5剤耐性25例、7剤耐性以上5例であった。接触者検診対象者は2,147例で、化学予防を行われた症例は51例(2.4%)であった。接触者の発見方法は、定期外検診50例、不安で受診1例と、定期外検診にて発見される症例が大多数であった。化学予防の根拠は、接触歴51例、ツベルクリン反応48例であった。化学予防施行例は、年齢は0歳から35歳であり、9歳以下の症例が18例と最多で、29歳以下の症例が大多数であった。性別は、男性25例、女性24例、記載なし2例で、続柄は、子供15例、クラスメート14例、孫9例、同僚7例などであった。多剤耐性結核菌曝露例への化学予防薬剤は、耐性であるINH 26例が最多であり、INH、RFP以外の薬剤を用いた化学予防は10例のみであった。

発病例は20例で、年齢は1歳~73歳、性別は男性4例、女性12例、記載なし4例であった。感染源との続柄は、子供5例、妻5例、両親5例、友人2例、兄弟、

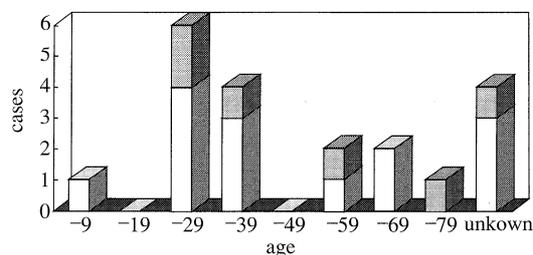


Fig. Distribution of age of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis patients after exposure. (Gray frames: number of cases with sputum or other material tuberculosis positive)

恋人、同僚が1例と、家族内が多数であった。発病者の年齢分布は29歳以下が7例、30歳代が4例と若年者にピークがあり、高齢者にも発病者が認められた(Fig.)。発病例の発見方法は、定期外検診16例、有症状受診2例、定期検診2例と、定期外検診での発見が多数であった。発病の診断は、喀痰菌陽性5例、気管支鏡検体陽性1例、菌陰性で画像所見による診断は11例で、うち、胸膜炎を2例含んでいた。多剤耐性結核患者発見時期と発病者の発病時期は、同時発見8例、後から発病12例であった。

(3) 全国国立療養所結核拠点病院に対するアンケート調査

全国国立療養所結核拠点病院54施設に対し、多剤耐性結核患者の接触者検診、化学予防等についてアンケートを行った。54施設中回答は28施設で、回収率は51.9%であった。国立療養所結核拠点病院にて、1998年から2002年までの5年間に経験された多剤耐性肺結核患者数は、新規登録125例、再治療169例、継続190例であった。化学予防の現状としては、多剤耐性結核菌曝露者への化学予防の経験ありは3施設のみで、なしが25施設と大半を占めた。「あり」と回答した3施設の化学予防施行例は6例であった。化学予防を行うべきかという質

問には、行うべき3施設、事情により行う2施設、行うべきではない12施設、回答なし11施設と、化学予防は行うべきではないという意見が多数を占めた。行わない理由は、「EBMがない」4施設、「副作用が高率である」4施設、「耐性が増す可能性がある」4施設、「感染の確実な診断が困難である」2施設、「ガイドラインがない」1施設、「発症したときに問題となる」1施設であった。曝露者への対応であるが、「経過観察する」は5施設、「経過観察を保健所に依頼する」は4施設、「自施設、保健所両者で観察する」は6施設、「特別指示なし」2施設、記載なし8施設と、経過観察を行う施設が多数であった。また、全薬剤耐性菌曝露例への指示としては、「有症状受診を勧める」が18施設、「健康管理に気をつけることを指示する」が9施設と、対応に苦慮していた。

(4) 当院における多剤耐性結核菌曝露例への化学予防の実際

1998年7月に診断された多剤耐性肺結核症例の家族検診にて、妻Ⅲ2、長男Ⅲ1と判明した。気管支鏡検査により両者とも多剤耐性結核菌が検出され、当院に紹介となった。

次男、三男もツベルクリン反応が強陽性であったこと、家族内という濃厚接触例であったことから、次男、三男に対し、父親の感受性検査より、感受性のあるPZA, LVFXにて化学予防を施行し、5年後の現在発病は認めない。

ま と め

多剤耐性結核菌曝露例への化学予防における問題点を考慮した場合、接触者は真に感染しているのかが明確ではなく、診断をより確実とする新たな技術の導入が必須と考えられる。また、化学予防に用いる薬剤は、「何」

を「どのぐらいの期間」用いるのかは、現在本邦ではデータは集積されておらず、不適切な治療では、さらに薬剤耐性が増し発病することが考えられることから、曝露例を集積し、発病率、化学予防の利益と副作用などについて検討する必要がある。米国での化学予防例における副作用の発現は高率であり、ガイドラインを設け、経過観察に及ぶまで細かい設定が必要と考えた。

結 語

①多剤耐性結核菌曝露例への化学予防について検討した。

②政令指定都市保健所へのアンケートから、化学予防が施行された症例が接触者検診対象例の2.4%に認められたが、有効薬剤の投与例は少数例であった。また発病例は20例であり、経過観察されている間に発病した症例も存在し、接触者検診後の対応が困難であった。

③国立療養所結核拠点病院へのアンケートから、現状では多剤耐性結核菌曝露例への化学予防は積極的に進まないとする意見が多数であり、また、曝露例への対応に苦慮している現状が窺われた。

文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention: Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR. 1992; 41: 67-71.
- 2) American Thoracic Society: Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Resp Crit Care Med. 2000; 161 Suppl 4: s221-s247.
- 3) Horn DL, Hewlett D Jr, Alfalla C, et al.: Limited tolerance of ofloxacin and pyrazinamide prophylaxis against tuberculosis (correspondence). N Eng J Med. 1994; 330: 1241.

3. 多剤耐性結核を作らないために 失敗例から学ぶ

財団法人結核予防会結核研究所 和田 雅子

はじめに

多剤耐性結核は1994年WHO/IUATLDが耐性菌サーベイランスを開始した時にすでに参加35カ国でみられ、世界的な問題となっている。耐性菌の発現は不完全な治療により、自然耐性菌が選択的に生き残り、増殖することによっておこる現象であり多剤耐性結核は完全に人為的な疾患である。わが国では結核療法研究協議会が5年ごとに傘下の病院に6カ月間に新たに入院した結核患者から分離された菌を集め、耐性菌の頻度を報告してきた。

これによると1997年には初回多剤耐性結核の頻度は0.8%、治療歴のある患者では19.4%と報告されている。

多剤耐性結核を作らないようにするためにどのような治療を行うべきかまた行ってはいけないのかを明らかにするために複十字病院で治療を受けた肺結核症例について、①重症多剤耐性の2症例、②治療失敗例、③副作用、④治療終了後の再排菌例、⑤初回多剤耐性例、について検討し、多剤耐性結核を作らないために何をすべきか、何をしなければならぬか、について述べる。

1. 多剤耐性結核の2症例

最近、同時期に入院治療を受けた重症多剤耐性結核の2症例を経験した。第1症例は入院時28歳女性、1990年16歳時に結核と診断され、以後他病院で入退院を繰り返していたが治癒の見込みなく、複十字病院へ紹介入院となった。入院時までに過去11年にわたって使用された抗結核薬は11剤であった。入院時胸部X線学会病型はbI3で喀痰塗抹2+, 培養3+, 薬剤感受性試験結果はイソニコチン酸ヒドラジド (INH), リファンピシン (RFP), カナマイシン (KM), エチオナミド (TH), レボフロキサシン (LVFX) に耐性, エタンブトール (EB), エンビオマイシン (EVM), ピラジナミド (PZA), サイクロセリン (CS) に感受性であった。CSによる精神障害のために自殺企図があり, CSは使用できなかったため, 入院後はストレプトマイシン (SM), TH, PZA, LVFXで治療開始されたが, 持続排菌し, またメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) の感染も合併, 治療効果なく, 2003年9月4日に大咯血のため30歳で永眠した。

第2例目は30歳女性。発病は1993年21歳時, 母国でINH, RFP, SM, EBで治療を受けたが, 本人の記憶ではあまり良くなった感じはしなかった。8年後の2001年に再発し約2カ月治療を受けたが, 改善しないために中断した。2001年10月, 日本人との結婚のために来日, 結婚2カ月後に発熱のため地元の病院に入院し, 2カ月間INH, RFP, PZA, EBの4剤を使用しその後INH, RFP, EB治療を受けていたが, 多量の菌を持続的に排菌し, 胸部X線上陰影悪化した。2002年3月に多剤耐性結核と判明し複十字病院に紹介入院となった。入院までに使用された薬剤はINH, RFP, PZA, EB, SMの5剤で, 多剤耐性結核と判明してからはTH, CS, CFX, EVMに変更されていた。入院時の胸部X線学会病型はbI3で喀痰塗抹3+, 培養MGIT5日で陽性, 薬剤感受性試験結果INH, RFP, PZA, SM, LVFXの5剤に耐性, TH, EVM, PAS, CSの4剤に感受性であった。EVM, TH, CS, SPFX, PZAで治療開始した。治療開始6カ月後陰性化した。左肺に広範囲空洞があるために2002年9月左肺全切除術を行った。肺組織の菌検査では空洞内容は培養陽性であったが, 気管支断端, 胸腔内容の培養では結核菌培養陰性であった。2002年12月20日退院し, 以後外来にて化学療法を受けている。2004年8月31日で終了した。

2. 治療失敗例の検討

治療肺結核症で6カ月以上観察された症例は1,580例であった。このうち治療開始後4カ月以上培養陽性が続いた例を治療失敗とすると治療失敗例は10例(0.6%)で

あった。

治療失敗の要因について分析した結果, 既往肝疾患, 飲酒習慣, 糖尿病合併, INH耐性, INH, RFP, EB3剤治療, が治療失敗の危険因子であった。またこの治療失敗の定義には当てはまらないが, 膿胸合併例で治療中に多剤耐性となった例が1例, また全剤感受性結核で治療中に突然多剤耐性結核となった1例があった。

3. 副作用の検討

初回治療肺結核症は2,608例であった。副作用のためにINH, RFP, またはPZAが中止された例はそれぞれ41例(1.6%), 49例(1.9%), 161例(6.2%)であった。主要4剤中最も多く中止された薬剤はPZAでこれら3剤の中止薬剤の53.7%を占めていた。各薬剤の中止の理由で最も多かったのは, 肝機能障害で102例(63.4%)であった。肝機能障害が原因でRFPが中止されたのは23例でRFP中止例の46.9%を占めた。また肝機能障害でINHが中止された例は19例であり, INH中止の46.3%を占めていた。

INHまたはRFPが中止された91例の治療成績をみると, 治療指示終了したのはわずか43例(47.3%)であった。他病院で治療開始され重症剝奪性皮膚炎のために1剤ずつ追加され多剤耐性結核となり, 外科療法を行われた例が1例あった。

4. 治療終了後の再発例の検討

初回治療終了後6カ月以上経過観察された例は1,191例であった。そのうち30例(2.5%)が再排菌した。男性, 塗抹陽性培養陽性, 糖尿病合併例, 胸部X線学会病型では広範囲空洞型は再排菌の危険因子であった。治療方法では再排菌との関連はみられなかった。

5. 初回多剤耐性結核の治療成績

初回多剤耐性結核症は9例あり, 男性5例, 女性4例であった。平均年齢は48.2歳(23~76), 治療開始時X線学会病型はII3が2例, II2が3例, II1が1例, III2が2例, III1が1例であった。耐性薬剤はINH, RFPのみが3例, INH, RFP, EBが3例, INH, RFP, THが1例で, 残りはINH, RFPを含む4剤以上の薬剤に耐性であった。選択された治療薬は全例アミノグリコシド剤が使用されていた。また8例はニューキノロン薬が使用され, 7例にTH, 8例にPZAが使用されていた。そのほかに使用された二次抗結核薬はPASであったが, 2例にしか使用されていなかった。菌陰性化までの期間は0.5カ月から3.2カ月までに分布していた。治療期間は18カ月から24カ月であった。1例は外科手術を行った。1例は他疾患のために死亡した。

ま と め

多剤耐性結核は自然に存在する耐性菌の頻度から推計される以上の多剤耐性結核が存在することから不完全な治療によって作り出される疾患であると言われている。多剤耐性結核の第1症例は失敗した治療に新たな薬剤を加える間違いを犯した典型例であろう。第2例目は日本語があまり話せない外国人であるために過去の既往歴の詳細は不明であったが、母国での治療は一次薬しか使用されていなかったが、入院時には日本で新たに使用したと考えられる薬剤にも耐性を獲得していたことから、約6カ月の治療期間に新たな耐性菌を作り出した可能性がある。このように再発例に対する治療方法を選択するときには、①今までに使用歴のない薬剤を3剤以上組み合わせる、②また臨床症状から薬剤感受性試験の結果を待って治療開始する、のが新たな耐性菌を獲得しない方法であろう。IUATLDとWHOが行っている抗結核薬の耐性菌サーベイランスに参加した6カ国での治療成績では、WHOが提唱している再治療方式、2HRZE/1HRZE/5HREでは6カ国全例ではわずか62%しか治癒させていなかったことが報告されている。いずれか1剤以上に耐性がある例ではさらに治療成功率は低く、39%であった。WHOは「多剤耐性結核は治療の対象とすべきではなく、作らないように予防の対象とすべき」としているが、現在生存している多剤耐性結核患者を見殺しにするような政策はもはや世界中から多くの支持を得ることが不可能であろう。

結核緊急事態調査で、全国の2年以上登録され1年以上排菌が持続した1,234例について持続排菌にいたった理由を調査した結果、患者本人の治療中断が38.1%、失

敗した治療に新たな薬剤を追加した例が29.5%、糖尿病合併結核、副作用のために十分な治療ができなかった例がそれぞれ21.0%、19.4%と報告されている。

12年間に複十字病院で治療中に多剤耐性となった初回治療例は4例であったが、そのうち2例は不十分な治療によるものであった。1例は空洞例であり、かつ喀痰塗抹強陽性(ガフキー8号)、糖尿病合併例であり、しかもINH耐性に気がつかず4カ月もの間INH、RFP、EBの3剤治療の結果、多剤耐性となった。また他の1例は剝奪性皮膚炎を起こした例で、減感作などを行っている間に多剤耐性化した例である。他1例は膿胸を合併した例であり、膿胸合併例は可求的に外科療法を考慮すべきであろう。すでに1994年に米国のアメリカ胸部疾患学会(ATS)と米国疾病対策予防センター(CDC)はINHに対する初回耐性頻度が4%未満とわかっていない国、または地域ではすべての初回治療例にPZAを加えた4剤併用療法を行うように勧告しているが、わが国の短期化学療法の普及率は低く、2002年に届け出された塗抹陽性初回治療例の59%にしか処方されていなかった。複十字病院では80歳未満の初回治療例の90%にPZAを含む短期化学療法が行われていた。WHO/IUALDの報告によると多剤耐性菌の頻度が2%以上の国では短期化学療法の普及率は70%(中央値)であるが、短期化学療法の普及率が100%である国は2%未満であり、多剤耐性結核は使用されている治療方法に影響されていることを示している。このように短期化学療法の普及率と初回多剤耐性結核の頻度は逆比例するので、耐性菌の発現を抑制するために短期化学療法法の普及は急務であろう。

4. 多剤耐性肺結核の治療成績

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター °永井 崇之, 高嶋 哲也, 露口 泉夫

対象および方法

1999年1月1日から2002年12月31日の4年間に、当院にて新たに抗結核治療を開始した肺結核症例の中で、喀痰培養陽性が2回以上確認され、レボフロキサシン(LVFX)を含むすべての結核薬(11剤)の薬剤感受性試験結果が判明しており、イソニコチン酸ヒドラジド(INH) 0.2 $\mu\text{g/ml}$ とリファンピシン(RFP) 40 $\mu\text{g/ml}$ の両剤耐性が確認された37例を対象に、化学療法の有効性を検討した。なお、耐性判明後に化学療法を6カ月以上実施できなかった5症例(菌陰性化後に転医した2例、

他病死の1例、結核死の2例)は除外した。ピラジナミド(PZA)およびLVFXを除く、残りの9剤の薬剤感受性試験は小川比率法を用いた。PZAは「極東結核菌感受性PZA液体培地」にて、LVFXは「ブロスミックMTB-1法」にて判定した。ストレプトマイシン(SM)、エタンブトール(EB)、カナマイシン(KM)、エチオナミド(TH)、エンビオマイシン(EVM)、パラアミノサリチル酸塩(PAS)、サイクロセリン(CS)、PZAならびにLVFXの耐性基準濃度は、それぞれ10、2.5、20、20、20、0.5、30、100および1.0 $\mu\text{g/ml}$ とした。治療失敗の定義は、使用薬剤変更後6カ月以上経過しても培養が陰性化しな

かったもの、およびいったん培養陰性化した後に6カ月を超えた時点で再排菌したものとした。化学療法の有効性は治療開始6カ月後の菌陰性化率にて判断し、最終的な治療成績は化学療法を継続し得た32症例について検討した。うち、治療成功した全症例は使用薬剤変更後2年間以上の治療が行われていた。そして、8症例で外科治療が併用されていた。

結 果

対象は初回治療が9例、再治療が23例であった。両群間に性別および年齢分布の偏りは認められなかった。治療歴別の耐性薬剤の平均数は、初回治療群7.4剤、再治療群5.1剤であった。獲得耐性が多いと考えられる再治療例の耐性薬剤数は幅広く分布していた。一方、初回

Table 1 Number of drugs that patient's isolate was resistant to 11 anti-tuberculosis drugs

No. of drugs	New cases (n=9)	Previously treated cases (n=23)	Total (n=32)
2	0	3	3
3	0	3	3
4	1	5	6
5	0	1	1
6	1	3	4
7	2	6	8
8	3	1	4
9	1	1	2
10	1	0	1

The difference of number of drugs resistant to INH, RFP, PZA, EB, SM, KM, EVM, TH, CS, PAS and LVFX between new cases and previously treated cases was statistically not significant.

治療群は1例を除き6剤以上に耐性があり、再治療群に比べ耐性薬剤数が多い傾向が認められた。しかし、統計的に両群間の耐性薬剤数に有意差は見られなかった (Table 1)。全体の薬剤別耐性率は、それぞれPZA 46.9%, SM71.9%, EB75.0%, KM53.1%, TH25.0%, EVM15.6%, PAS34.4%, CS6.3%, LVFX53.1%であった。

6カ月後に排菌陰性化が得られたのは22症例 (菌陰性化率68.8%) であった。うち2例が投与薬剤数を減らした後に再排菌し慢性持続排菌となり、3例が脱落し、1例が他疾患で死亡し、最終的な治療成功例は16例 (50.0%) であった。6カ月後も排菌が持続していた10例中5例は死亡し、3例は慢性持続排菌となったが、残り2例はそれぞれ外科手術と治療方式変更後に菌陰性化が得られた (Fig.)。

入院時の喀痰集菌塗抹成績 (陰性, 1+, 2+, および3+) 別の治療成功率は、それぞれ66.7% (6/9), 47.1% (8/17), 50.0% (1/2) および25.0% (1/4) であった。入院時の胸部レントゲン病型分類 (Ⅲ, Ⅱ1+2, I+Ⅱ3) 別では、それぞれ54.5% (6/11), 52.9% (9/17) および25.0% (1/4) であった。軽症と考えられる喀痰塗抹陰性群および胸部レントゲン病型Ⅲ群の治療成績は、重症群に比べ良好であった。しかしながら、軽症群においても有効薬剤が少ない例に失敗例が散見された。

治療歴別の菌陰性化率は、初回治療群の44.4% (4/9) であり、再治療群の78.3% (18/23) に比べ低値であった。しかし、再治療群には3例の脱落と2例の再燃があり、最終的な治療成功率は初回治療群44.4% (4/9), 再治療群52.2% (12/23) であった。

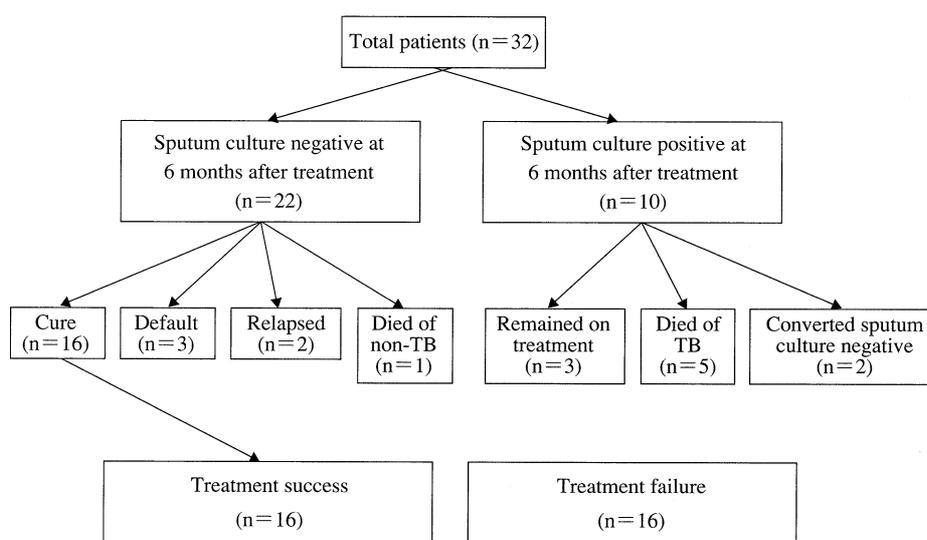


Fig. Treatment results of 32 patients with pulmonary MDR-TB

Table 2 Treatment outcome by the number of drugs that patient's isolate was resistant *in vitro*

No. of drugs	Cure	Died	Failure	Default	Sputum culture-negative at 6 mo. (%)	Treatment success (%)
2	2	1*	0	0	100	67
3	3	0	0	0	100	100
4	5	0	0	0	100	100
5	0	0	0	1 (1)	100	0
6	2	1	1	0	75	50
7	2 (2)	3	2	1	38	25
8	2 (2)	1	1 (1)	0	50	50
9	0	0	2 (1)	0	50	0
10	0	0	1 (1)	0	0	0

Treatment success rate of patients whose isolate was resistant less than 4 drugs was statistically higher than that of more than 5 drugs ($p=0.009$).

Parenthesis indicates the number of patients who had received pulmonary resection.

*Died of LC

Table 3 Treatment outcome by the number of drugs that patient's isolate was susceptible *in vitro*

No. of drugs	Cure	Died	Failure	Default	Sputum culture-negative at 6 mo. (%)	Treatment success (%)
1	0	0	1 (1)	0	0	0
2	1 (1)	1	4 (1)	0	33.3	16.7
3	3 (3)	3	1 (1)	2	55.6	33.3
4	5	1	1	1 (1)	87.5	62.5

Treatment success rate of patients who received a regimen including more than 4 susceptible anti-tuberculosis drugs was statistically higher than that of less than 3 susceptible drugs ($p=0.009$).

耐性薬剤数別の検討では、耐性薬剤数が7剤を超えた群では6カ月後の菌陰性化率および最終的な治療成功率は50%を下回り、6剤以下の群に比べ有意に低かった ($p=0.032$)。比較的良好に見られるSMおよびEBの耐性を含む4剤以下の群と5剤以上の群を比較すると、両群間に明らかな有意差 ($p=0.009$) を認めた (Table 2)。また、感受性と判明している薬剤の使用数が3剤以下の場合には、4剤以上を使用した群に比べ治療成功率は有意に低かった ($p=0.012$)。使用感受性薬剤3剤以下の群で治療に導けた4例は、全例に外科治療が併用されていた (Table 3)。なお、近年クラリスロマイシン、アモキシシリン・クラブラン酸などの有効性が報告されており、検討対象の中にこれら薬剤の使用が散見された。しかし、その有効性については一定の見解は得られておらず、感受性検査ができないことから、今回の検討対象から除外した。以上から、治療成功群では有意差をもって耐性薬剤数が少なく ($p=0.029$)、有効使用薬剤数は多かった ($p=0.005$)。

使用薬剤の種類について検討すると、PZA、LVFXおよびアミノグリコシド剤の3剤に感受性があり、副作用なくこれら3剤が使用可能であった症例は11例であっ

た。うち、10例 (90.9%) は治療薬剤変更後2カ月までに菌陰性化し、感受性肺結核と同様の早期の菌陰性化が得られた。しかし、上記の3剤すべてを使用できなかった21例では、2カ月後の菌陰性化率は28.6%にすぎず、6カ月後においても菌陰性化率は52.4%の低率であった。

ま と め

現在、多剤耐性肺結核の治療に外科的治療の併用が重要であることに対する結核専門医の意見は一致している。しかし、その適応についての明確なガイドラインは示されていない。今回の検討から、PZA、LVFXおよびアミノグリコシド剤の3剤に感受性が残っており、これら3剤の併用が可能であった多剤耐性肺結核は、内科的治療のみで感受性肺結核と同等の高い治療率を期待できることが分かった。したがって、外科的治療の適応については個々の症例での慎重な判断は必要ではあるが、上記3剤のすべてを含む治療方式が実施できない場合は治療開始当初から積極的に外科的治療の併用を考える必要がある。

5. 多剤耐性肺結核の外科治療

独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器外科 相良 勇三

はじめに

多剤耐性肺結核は、内科的治療のみでは完治困難なことがあり、しばしば外科的処置を必要とする。手術検討する際、病巣の拡がり、切除可能な肺機能であるか、感受性薬剤はどの程度あるか、手術を行う時期はいつがよいか、術後の治療期間をどの程度にすればよいのかなど臨床の場で迷うことも多い。それらの問題を明らかにする目的で当院にて手術が行われた多剤耐性肺結核症例に検討を加えた。

対象および方法

1991年から2002年までの12年間に当院で手術が行われた多剤耐性肺結核症例を対象とした。これらの症例の術前病型、術式、耐性薬剤数、術前排菌状態、残存病変の有無、術後化学療法期間、術後合併症、予後などに関して検討した。

結 果

対象は男性28例、女性8例の合計36例で、平均年齢は49.5±12.4歳(25～76歳)であった。初回治療が11例、再治療例が14例、治療失敗例が11例であった。術前の病変の性状は、1側肺病変11例、両側肺病変25例で、広範空洞型2例、非広範空洞型29例、不安定非空洞型5例であった。また病変の拡がりは1が6例、2が25例、3が5例であった。術式は肺切除術が31例(86%)、胸郭成形術が5例であった。肺切除術の内訳は上葉切除22例、下葉切除4例、上中切除1例、肺全摘術4例であった。

(1) 肺切除術31例の結果

肺切除術を行った31例中術前CTやX線写真上病変を残さず切除しえたと思われる症例は8例(26%)で、病変を残した症例は23例(74%)であった。

病変を残さず切除し得たと思われる8例では全例術後に菌が陰性化した。病変を残さず切除し得たと思われる8例中4例(50%)が術前3カ月以内の排菌を認めていた症例で、有効薬剤数は平均4.3剤(2～7)であり、術後抗結核薬投与期間は術後早期に死亡した1例を除き7～18カ月であった。

一方、病変を残して切除を行った23例中術後再排菌を認めなかった症例は14例(61%)、治療失敗4例(17%)、菌陰性化後再排菌2例(9%)、不明3例(13%)であった。病変を残した症例23例中18例(78%)が術前3カ月以内の排菌を認めており、5例(22%)が排菌は陰性化していた。有効薬剤数は平均5.2(2～10)であった(Table 1)。

病変を残した肺切除例23例のうち、予後が明らかな20例に関してニューキノロン系薬剤を除いた抗結核薬の薬剤耐性数を見てみると、耐性薬剤数が4以下の症例では全例術後に再排菌を認めなかったが、耐性薬剤数が5以上となると治療失敗例や再発例が見られた。薬剤耐性数が7以上になると5例中4例(80%)で菌陰性化に失敗していた(Fig.)。

病変を残して肺切除術を行った23例中術後経過が明らかな20例に関しては、術後に再排菌を認めなかった症例が14例(70%)、治療失敗または再発例は6例(30%)であった。また、残存病変の正常は空洞性病変が1例のみで他の19例は全例粒状・浸潤影であった。術後再排菌を認めなかった症例、治療失敗例、再発例とも術前の排菌状態は排菌を認めなかった症例から塗抹・培養陽性の症例まで認められた。術後再発症例は2例存在し、いずれも術後化学療法期間は29カ月で再発時期は術後33カ月であった(Table 2)。

(2) 胸郭成形術の検討

胸郭成形術が行われた症例は5例で、両側空洞性病変2例、有癭性膿胸合併例1例、アスペルギローマ合併例

Table 1 Preoperative bacilli and resistant drugs

	Complete resection N=8	Incomplete resection N=23
Preoperative bacilli within 3 mon.	Positive: 4 Negative: 3 Unknown: 1	Positive: 18 (78%) Negative: 5
Resistant drugs	4.3 (2-7)	5.2 (2-10)

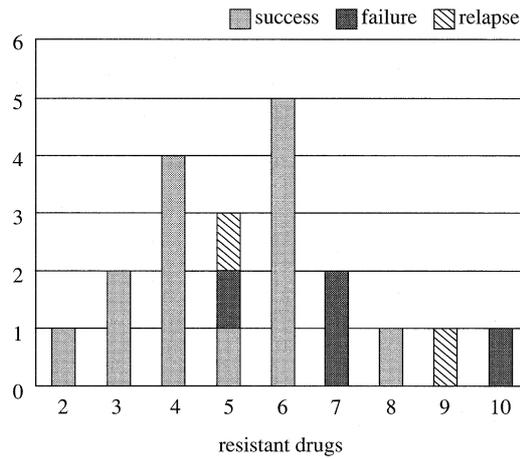


Fig. Resistant drugs and results of incomplete resections

Table 2 Background of incomplete resections

		Preoperative bacilli within 3 months	Resistant drugs	Residual lesion	Postoperative chemotherapy months
Success	1	none	3	nodular/infiltration	24
	2	none	4	nodular/infiltration	19
	3	none	6	nodular/infiltration	13
	4	culture positive	4	nodular/infiltration	52
	5	culture positive	8	nodular/infiltration	22
	6	I	4	nodular/infiltration	6
	7	II	6	cavity	30
	8	III	5	nodular/infiltration	12
	9	V	6	nodular/infiltration	unknown
	10	V	6	nodular/infiltration	19
	11	VI	4	nodular/infiltration	6
	12	VI	6	nodular/infiltration	8
	13	VII	3	nodular/infiltration	24
	14	VIII	2	nodular/infiltration	21
Failure	15	none	10	nodular/infiltration	9
	16	culture positive	5	nodular/infiltration	24
	17	VII	7	nodular/infiltration	25
	18	IX	7	nodular/infiltration	42
Relapse	19	none	5	nodular/infiltration	29
	20	VI	9	nodular/infiltration	29

1例, 1側性病変1例(肺切除術予定であったが, 理由は明らかでないが胸郭成形術なった症例)であった。術前3カ月の排菌状態は, 全例が排菌陽性で, 培養のみ陽性例が3例, 塗抹培養とも陽性例が2例であった。術後の抗結核薬の投与期間は術後早期に死亡した1例を除くと24~120カ月であった。

(3) 術後合併症

術後合併症は, 肺切除31例中7例に, 胸郭成形術5例中1例に発生した。そのうち, 死亡に至った症例は3例であった。肺切除術後の死亡例は2例で, 1例は術後膿胸を発生し非手術側肺に感染が波及したことによる結核死で, もう1例は術後の脳梗塞による死亡であった。

胸郭成形術後の死亡例は, 両側巨大空洞例の術後に肺結核が増悪した症例であった。死亡に至らなかった術後合併症はいずれも肺切除例に発生したものであり2例が術後出血, 2例が膿胸, 1例が術後は肺痿, 1例は術後神経症状の出現であった。

考 察

肺結核の手術件数は, 抗結核剤の開発に伴い著しく減少した。しかし, 多剤耐性肺結核の場合, 内科的治療で治療しうる症例もあるものの, 内科的治療のみでは治療しきれない症例も存在する。多剤耐性肺結核で治療に失敗すると単に生命予後が不良であるばかりでなく, 患者

も長期入院を余儀なくされ著しくQOLも低下する。そして、患者個人のみでなく社会的にも経済的にもその損失は大きなものである。多剤耐性肺結核の治療を考える場合、内科的治療のみでなく常に外科的治療の可能性も考慮に入れておくことは重要であると思われる。今回、病巣を残さず切除し得たと思われる症例では、薬剤耐性数や術前の排菌状態に関係なく排菌を陰性化させることができた。このことより、手術可能な肺機能で病巣が限局化しており手術により完全に切除可能な多剤耐性肺結核は肺切除術が妥当であり、従来の報告のとおりであった¹⁾²⁾。また、術後の抗結核薬の投与も1年以上継続させればよいものと思われる。

肺切除症例のうち、病変を残した症例で術後再排菌を認めなかった症例は70%であった。残した病巣の性状は1例の空洞性病変を除き19例が粒状・浸潤影であった。また、治療失敗例、再発例の全例が遺残病変は粒状・浸潤影であった。中島は手術対象となる病変は硬化性空洞または径2 cm以上の結核結節であるとしている³⁾。井内らは再排菌、持続排菌の症例はそのほとんどが、遺残空洞性病変を有する症例であったと述べている⁴⁾。しかし、今回の検討では、粒状・浸潤影でも病変を遺残させるとその30%で治療失敗や再発を認めている。病変を残した症例の薬剤耐性数は4種類以下では再排菌を認めていないが、5種類以上では治療失敗や再発を認められるようになり、7剤以上に耐性となると再排菌を認めない症例は20%に減少した。このことから、病変を残存させる可能性のある症例では耐性薬剤数が増加する前に手術に踏み切ることが必要と思われる。手術時期は、全身状態や薬剤治療の状況にもよると思われるが、十分な内科的治療を行ったうえで、4～6カ月たっても排菌が持続する場合は一般的と思われる³⁾⁴⁾。今回の検討より、病変が完全に切除可能な場合は、手術により再排菌をしなくなる可能性が高いため、排菌が陰性化

しても、肺機能などより十分手術に耐えうる症例は、相対的に肺切除術の適応となりうるものと思われる⁵⁾。術後の抗結核薬の投与期間は、1年半から2年は必要と思われる³⁾。しかし、今回の検討では術後2年以上抗結核薬投与を行っても再発した症例もあることより術後慎重な経過観察が必要と思われる。

胸郭成形術は葉切除術ができない症例に検討されるが、十分に症例を選択すればある程度はその治療的意義はあるものと思われる。しかし、肺切除術に比較すると治療効果は低いと術後長期間の抗結核薬の投与を必要とするものと考えられる。

ま と め

多剤耐性肺結核の手術では、病巣を完全に切除可能であれば排菌を停止させることができる可能性が高い。一方、病変を残さざるを得ない症例では、有効薬剤数が多いほど排菌を停止させうる可能性が高いので、内科的治療に抵抗性の場合は早期より外科的治療を検討することが重要である。

文 献

- 1) 矢野 真, 荒井他嘉司, 稲垣敬三, 他: 肺結核外科療法不成功例の検討. 結核. 1997; 71: 35-38.
- 2) 小松彦太郎: 結核症外科治療の適応とその有効性, 肺結核「結核 Up to Date」, 毛利昌史, 四元秀毅, 倉島篤行, 南江堂, 東京, 1999, 101-104.
- 3) 中島由槻: 多剤耐性結核の治療. 結核. 2002; 77: 805-813.
- 4) 井内敬二, 前田 元, 中川勝裕, 他: 多剤耐性肺結核の外科療法適応. THE LUNG perspectives. 1999; 7: 402-405.
- 5) McLaughlin JS, Hankins JR: Current aspects of surgery for pulmonary tuberculosis. Ann Thorac Surg. 1974; 17: 513-525.

6. 多剤耐性結核患者に対する活性化T細胞輸注療法の試み

国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部 °中田 光*, 濱野 栄美

*新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センター

独立行政法人国立病院機構東京病院 川辺 芳子, 益田 公彦, 永井 英明,

有賀 晴之, 倉島 篤行

東京医科歯科大学細胞治療センター

森尾 友宏, 清水 則夫

はじめに

多剤耐性結核は、いったん感染すると治療がきわめて難しく、周囲への感染拡大の危険性もある。また、患者

は長期の入院を余儀なくされており、確実な治療法として外科的肺切除を受けることが多い。さらに病変の拡がり、肺機能などから外科的治療を受けられない患者では治療自体が非常に困難になる。

活性化自己T細胞輸注法は国立がんセンター研究所の関根らにより開発された方法で、自己血中のT細胞を固相化抗CD3抗体とインターロイキン2 (IL-2) の存在下で培養し、1000倍程度に増殖させた後、体内に戻すものである。現在までに、700症例以上の患者に対し、延べ7000回以上の投与が行われた。ホジキン病、肝細胞癌、卵巣腫瘍など様々な腫瘍で縮小効果を認めるとともに、慢性活動性エプスタインバールウイルス (EBV) 感染症、免疫不全症に合併した化学療法抵抗性のサイトメガロウイルス (CMV) 感染症、カリニ肺炎などに効果を認めている。副作用は感染症に対する反応としての発熱程度であることが多く、強い炎症が起きた場合もステロイド剤などでコントロールすることが可能であり、その安全性が東京医科歯科大学においても再確認された。このようにT細胞機能不全がある症例でもT細胞を生体外で活性化、増殖させ、生体内に戻すことによりT細胞機能を高めることが可能であることが明らかになってきている。

結核感染症に対する生体側の防御機構はT細胞を中心とする細胞性免疫が担っている。多剤耐性結核患者では細胞性免疫機能の低下が指摘されており、治療法のない多剤耐性結核患者に活性化自己T細胞輸注法の効果が期待される。活性化T細胞療法を薬剤抵抗性細菌感染症の新規治療法として確立できれば、長期隔離を余儀なくされている患者の退院が可能となり、患者にとって福音となるばかりでなく医療経済的にも重要な進歩となる。さらに、長期的には薬剤抵抗性細菌感染症の封じ込めに繋がり、社会に対して多大な貢献となるだろう。

対象および方法

(A) 臨床試験 (パイロットスタディー)

平成14年春に東京病院、東京医科歯科大学、国際医療センターからなるプロジェクトチームが結成され、免疫不全症に対する活性化T細胞輸注療法を参考にしつつ、多剤耐性結核患者に対する活性化T細胞輸注療法プロトコルを作成、平成14年10月に東京病院倫理委員会に申請・承認を得た。

その概要は、以下のとおりである。

- ①フェーズ：院内臨床試験 (単施設)
- ②目的：多剤耐性結核患者を対象に、活性化T細胞輸注療法の安全性と有効性について調べる。
- ③対象：過去3カ月以上持続排菌している多剤耐性結核患者で、過去6カ月間治療レジメンの変更がない者。

症例1 喀痰塗抹陰性 培養持続陽性の患者

症例2 喀痰塗抹持続陽性の患者

症例3 喀痰塗抹持続陽性、巨大空洞をもつ患者

④用法・用量

試験投与：本治療の前に1/10量の活性化T細胞を点滴

静注し、有害事象の発現を調べる。副作用がなければ、本投与を開始する。

本投与：

プロトコル1： 10^9 個の自己活性化Tリンパ球を2週間おきに計6回輸注

プロトコル2： 10^9 個の自己活性化Tリンパ球を4日おきに計3回輸注

2週間あけて同様の輸注を行う。

⑤プライマリーエンドポイントおよび観察項目

リンパ球輸注開始後、3カ月間、培養検査で喀痰中の菌陰性状態が持続するものを有効とする。治療後の有害事象の観察、およびCRP、血沈、ツベルクリン反応、末梢血 early secreted antigenic target 6 kDa protein (ESAT-6) 刺激下インターフェロン γ 産生能 (Quantiferon-TB test) の変化をみる。

(B) CD3-AT法による活性化T細胞の作製

ヘパリン添加末梢血10 mlから比重遠心法にて単核球分離し、抗CD3抗体固相化フラスコ中でIL-2と共に7日間培養し、一端凍結保存し、患者へ投与日より16日前に再度解凍し、抗CD3抗体なしで2日間培養、その後抗CD3抗体固相化フラスコ中でIL-2と共に7日間培養し、ガス透過性バックに移し、抗CD3抗体なしで7日間培養し、細胞を生理食塩水で洗浄後、1% Human Serum Albumin (HSA) 加生理食塩水に浮遊、点滴静注する。

(C) *In vitro* 患者活性化T細胞によるBCG殺菌能の検討

多剤耐性結核患者および健常者の末梢血単核球より抗CD3抗体 + IL-2刺激 (anti CD3-activated T lymphocyte method: CD3-AT法) により活性化増幅したT細胞を、あらかじめBCG菌を感染させた自己単球由来マクロファージに添加し、殺菌能活性化に必要な細胞数の検討を行った。自己単球由来マクロファージ 1×10^5 /wellにMOI 1.0の割合でBCG菌を感染させ、2時間後、マクロファージを洗浄し、非感染菌を除去した。直後、 1×10^5 /wellの割合で自己活性化T細胞または非活性化リンパ球を添加し、4日間培養後、マクロファージ内BCG菌を0.1% Sodium Dodecyl Sulfate/Sodium Buffered Saline (SDS/PBS) で細胞溶解させ、7H10プレートに撒き、培養2~3週間後にコロニーカウントした。

結果

最初に活性化T細胞がマクロファージによる抗酸菌殺菌能を増強させるかどうかを検討した。4人の多剤耐性結核患者および1人の健常者の単球由来マクロファージ内のBCG殺菌実験では、自己活性化T細胞を添加すると添加していないものに比べて \log_{10} で2オーダーの殺

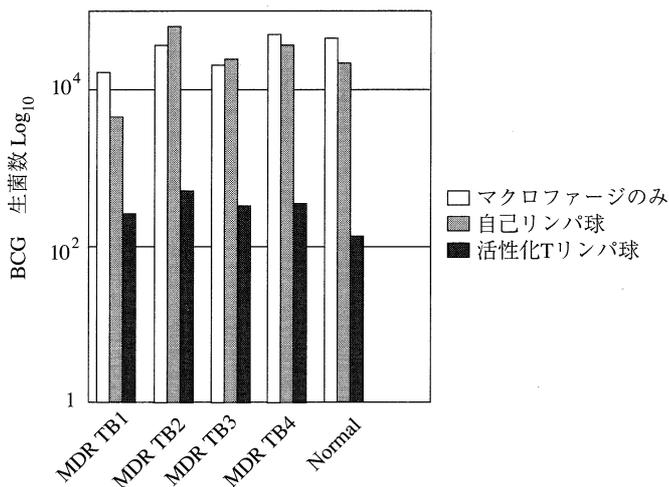


図1 活性化T細胞による自己単球由来マクロファージ内BCG殺菌
MDR: multidrug resistance

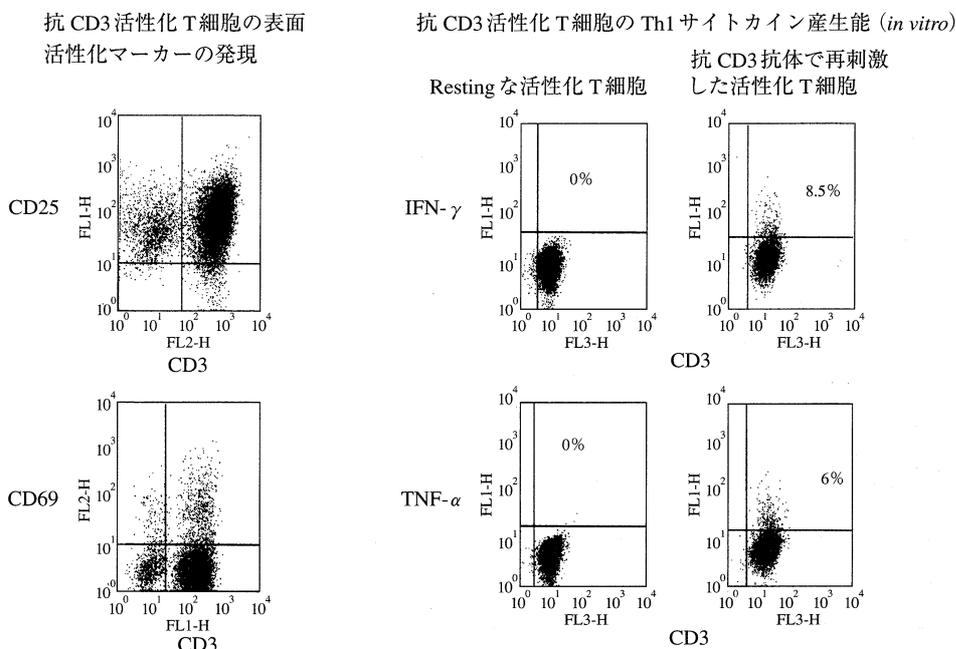


図2 活性化T細胞の表面マーカー発現とサイトカイン産生

菌が観察された。非活性化自己リンパ球は全く効果がなかった(図1)。

CD3-AT法により活性化増幅したT細胞を、CD4陽性細胞とCD8陽性細胞に分離し、いずれの細胞が殺菌能を活性化するのかを検討したところ、CD4陽性、CD8陽性細胞ともに分離をしない活性化T細胞に比べて殺菌能は弱かった(data not shown)。このことから、多剤耐性結核患者に対しては、サブセットに分離せず、全T細胞を活性化したものを用いることに決定した。

次に患者に投与する活性化T細胞の表面活性化マ-

ーカーのFACS解析では、CD25は、90%以上、CD69は10%程度発現していたが、Interferon- γ およびtumor necrosis factor α (TNF- α)の産生は全くなく、抗CD3抗体による再刺激で産生するようになった。つまり、患者に静注する活性化T細胞はrestingの状態であることが確認された(図2)。

3例の多剤耐性結核患者をプロトコル1に従って治療した。3例ともに輸注中、輸注後に特記すべき有害事象は見られなかった。排菌量の変化であるが、症例1では治療前に喀痰培養持続陽性であったのが、治

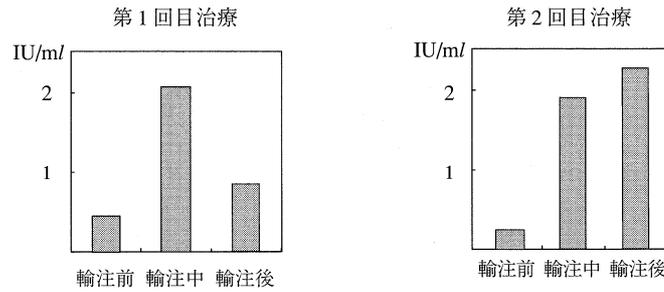


図3 症例2のQuantiferon TB ESAT-6刺激後末梢血のIFN- γ 産生

療後3カ月間喀痰培養陰性となり、その後再度培養陽性となった。症例2では、喀痰塗抹培養陽性であったが、治療後喀痰塗抹・培養ともに陰性が治療後5カ月間持続し、その後培養陽性となった。症例3に関しては、全く効果なく、排菌量に変化がなかった。症例2については、プロトコール2による再治療を行った。治療後2カ月間培養陰性となったが、再度陽性となっている。

以上の結果をまとめると治療した3例のうち、2例が有効だったが、効果は一時的であった。注目すべきことに、有効であった2例において治療前後のツベルクリン反応 (data not shown) および結核菌 ESAT-6 に対する末梢血のインターフェロン γ 産生能が増強されたことである (図3)。

このように、活性化T細胞輸注により、減弱していた結核菌に対する遅延型アレルギー反応が賦活化された可能性がある。

考 察

本研究は、細胞療法の一つである活性化T細胞輸注療法を難治性の多剤耐性結核の治療へ応用し、化学療法、外科療法に加えて免疫療法も将来取りうる選択肢に加えることを目的としている。今回の検討は、あくまでパイロット的な投与であったが、それでも副作用が認められなかったこと、2例において短期間で一時的であったが、排菌が停止したことは今後の治療法の改

良に希望もてる。これまで、多剤耐性結核に対してはインターロイキン2やインターフェロン γ 投与などにより免疫賦活を計る治療法はすでに試みられているが、顕著な効果はでていない。活性化T細胞療法による難治性感染症治療の研究：抗CD3抗体+IL-2刺激 (CD3-AT法)により活性化増幅したT細胞を利用した免疫療法は、がんの免疫治療法として開発され、その治療効果と安全性は無作為抽出試験により証明されている。この治療法のユニークな点は、末梢血T細胞すべてを活性化増幅して投与することであり、特異的T細胞を誘導して治療に用いる方法に比べて、細胞調製が容易であること、様々な標的に対する効果が期待できるなどの長所がある。

活性化T細胞には *in vitro* においてマクロファージ内のBCG菌殺菌能の増強効果が認められたが、輸注後に活性化T細胞は速やかに組織に移行するといわれており、輸注後のツベルクリン反応の増強や末梢血のESAT-6への反応性の増大は、輸注された活性化T細胞の直接的な作用というよりは、結核菌の慢性感染によるアネルギー状態が解除された結果と考えるほうがよいかもしれない。

今後は、寛解期間を延長するために活性化T細胞の輸注期間を延長したり、他の免疫療法例えば樹状細胞療法と組み合わせるなどの工夫により、本治療の実用化を目指していきたい。

STRATEGIES AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Chairpersons: ¹Tetsuya TAKASHIMA and ²Yoshiko KAWABE

Abstract Pulmonary tuberculosis can be cured by 6 months chemotherapy, consisting of isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (EB). However, the patients with pulmonary tuberculosis caused by multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) bacilli, defined as resistance to at least INH and RFP, poorly respond to this regimen. Therefore, the epidemic of MDR-TB in the community is a major threat to tuberculosis control.

According to the interim report of the survey of drug-resistant tuberculosis carried out by Tuberculosis Research Committee Japan in 2002, the prevalence of MDR-TB among new cases, previously treated cases and combined cases was 0.9%, 9.9% and 2.1%, respectively. Thus, the latest Japanese prevalence of MDR-TB was as high as the median prevalence of 72 geographical settings in the world, reported in the WHO/IUATLD Global Project on Drug Resistance Tuberculosis Surveillance, 1994-1999. In Japan, there is still an estimated 2,000 cases of MDR-TB patients. In the last meeting of the Japanese Society for Tuberculosis, an outbreak of MDR-TB in tuberculosis wards was reported, and a careful infection control of MDR-TB was recognized again.

To work out the strategy for the elimination of MDR-TB, two issues were taken up in this symposium. First, not to make new MDR-TB cases, an intervention in the development and spread of MDR-TB was discussed. Second, the effectiveness of conventional anti-tuberculosis chemotherapy and pulmonary resection in the treatment of patients with MDR-TB was reevaluated, and a new approach for the treatment of chronic cases was also discussed.

Dr. Koji Sato (National Amamiwakouen Sanatorium) surveyed the number of patients with MDR-TB in 72 hospitals with tuberculosis wards, and examined the clinical characteristics of chronic cases who had been expecting MDR-TB bacilli in the sputum for more than 5 years. One hundred and twenty-one of 149 chronic cases (81%) in this study were sputum-smear positive. Thirty-seven of them (25%) were outpatients. Thus, the high risk of MDR-TB transmission and the difficulties of infection control of chronic cases were reported.

Dr. Yuka Sasaki (National Hospital Organization Chiba East National Hospital) conducted the questionnaire survey to the ordinance-designated cities and National Sanatoria Hospitals in Japan. Only a few contacts of patients with MDR-TB received preventive treatment, mainly due to the difficulties of diagnosis of latent MDR-TB infections and no effective treatment regimens. She pointed out the importance of preventive treatment guideline for contacts of patients with MDR-TB.

Dr. Masako Wada (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association) examined the details of acquired MDR-TB cases. Among 2,375 pulmonary tuberculosis patients newly treated in Fukujji Hospital from 1991 to 2002, 4 cases had developed drug resistance to INH and RFP during treatment. First case was initially INH mono-resistant, which had treated with INH, RFP and EB. Second case had received a sequential mono-therapy after serious adverse reaction. The remaining two cases were supposed to be re-infected with MDR-TB during treatment. This study indicated the importance of improvement of treatment guideline for patients with adverse drug reactions and infection control of MDR-TB in the sanatoria hospitals, in addition to the avoidance of sequential mono-therapy.

Unlike the treatment of drug susceptible tuberculosis, it is not possible to develop a standard treatment regimen for MDR-TB. To know the treatment outcome by the number of susceptible drugs included in each regimen, Dr. Takayuki Nagai (Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases) reviewed the 37 patients with pulmonary MDR-TB, knowing the results of susceptibility testing to all 11 anti-tuberculosis drugs, such as INH, RFP, PZA, EB, streptomycin (SM), kanamycin (KM), Enviomycin (EVM), Ethionamide (TH), Cycloserine (CS), Para-aminosalicylic acid (PAS) and levofloxacin (LVFX). Among 11 patients who had received at least 3 susceptible drugs of PZA, LVFX and aminoglycoside, 10 patients (90.9%) had favorable response, converting their sputum cultures to negative at 2 months after the start of chemotherapy. He said that surgical interventions should be considered for any cases, which will not be effectively treated by the regimens including PZA, LVFX and aminoglycoside.

Dr. Yuza Sagara (National Hospital Organization Tokyo National Hospital) reviewed the surgical outcome of 28 patients with pulmonary MDR-TB with sufficient follow up data. All 8 patients, whose lung lesions had been completely removed, had achieved sputum-culture conversion after surgery and in combination with adequate chemotherapy. Even among 20 patients who still have some lesions after surgery, 14 patients (70.0%) had negative results of sputum cultures. Thus, it is shown that surgical intervention is a major treatment approach to MDR-TB.

Finally, Dr. Koh Nakata (Niigata University Medical Dental Hospital) reported a clinical trial of activated autologous T lymphocytes transfusion to chronic cases. This immunotherapy was well tolerated by all 3 patients. Two patients had responded to this treatment and their sputum culture had become negative for 3-5 months. The host immune up-

regulation was proved by the tuberculin skin test conversion and the increment of IFN- γ production by peripheral blood in response to EAST-6 antigen. It was shown that activated T lymphocyte transfusion might be an effective treatment measure for some chronic cases, by enhancing the host anti-mycobacterial defense systems.

MDR-TB control strategies should be primarily aimed at preventing the emergence of new cases. The rational approach devised by each panelist in this symposium will be the first step to containing the further spread of MDR-TB.

1. Current status of patients with multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in the long term in Japan: °Koji SATO (National Amamiwakouen Sanatorium), Masashi MORI (National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

We surveyed the number of MDR-TB cases in Japan. Four hundreds and eighty-seven cases (4.8%) of 10,208 tuberculosis patients registered in 72 hospitals were MDR-TB. Of them, 149 cases (30.6%) had been expecting MDR-TB bacilli in sputum for a long time more than 5 years. We examined the clinical profiles of these so called chronics. There were 33 females and 116 males. Ninety-eight (65.8%) of them were more than 60 years old. Thirty-seven (24.8%) were out patients. Among 103 cases with the reports of chest X-ray examination, 76 cases (73.8%) had cavity formations. Of them, 24 cases (64.9%) were sputum-smear positive. Difficulties of management and treatment of chronics were recognized again.

2. Chemoprophylaxis for contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis: Yuka SASAKI (Department of Thoracic Disease, National Hospital Organization Chiba East National Hospital)

The chemoprophylaxis to the contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis was considered. The questionnaire survey was conducted to the ordinance-designated cities in Japan. Chemoprophylaxis was performed in 2.4% of contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis, and in the contacts, 20 cases were diagnosed as tuberculosis in the ordinance-designated cities for the past five years. Chemoprophylaxis to the contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis is not carried out positively from many problems in National Sanatoria Hospitals. The present condition is troubled by the correspondence to the contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis.

3. Retrospective examination of treatment failures in newly diagnosed cases, whose strain had acquired multidrug resistance in initial treatment: Masako WADA (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Not to make a new multidrug resistant tuberculosis case, what should we do for it? First of all, we should treat all new pulmonary tuberculosis cases with 6-month regimen using INH, RFP, EB and PZA, if pyrazinamid is not contraindicated.

In this review, two cases of far-advanced multidrug resistant pulmonary tuberculosis patients were presented. One patient received left pneumectomy with chemotherapy of second line anti-tuberculosis drugs, and she had been cured after the completion of 24-month chemotherapy. The other patients died due to massive hemoptysis with chronic respiratory failure at the age of 30 years old. It was supposed the critical different subject to their fates was the timing of reference to a specialist for tuberculosis treatment.

Among 2,608 newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients from 1 January 1991 to 31 December 2002, only 4 cases (0.15%) had treatment failures with the emergence of multidrug resistance. First case infected with INH resistant strain was treated with INH, RFP and EB without PZA. Second case complicated with tuberculous pyothorax was also treated with above three drugs regimen. Third case had suffered from a serious skin adverse reaction, and then she had a sequential mono-therapy. The remaining case was suspected to have re-infected with MDR-TB strain.

We should initially treat all pulmonary tuberculosis patients with four drugs regimen. When the treatment failure had occurred due to drug resistant strain, adverse drug reactions or other reasons, it is essential to consult with a specialist for tuberculosis treatment. It should be never done to add anti-tuberculosis drugs one by one to the case of treatment failure.

4. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: °Takayuki NAGAI, Tetsuya TAKASHIMA, Izuo TSUYUGUCHI (Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases)

[Objective] To study the results of anti-tuberculosis chemotherapy of the patients with diagnoses of MDR-TB in our hospital and determine the adequate chemotherapy regimen for MDR-TB.

[Methods] Retrospective study of 37 cases of MDR-TB patients in our hospital between 1999 and 2002. In this study, the five cases were excluded, because they had not received TB treatment for at least 6 months.

[Results] The sputum culture conversion rates at 6 months after starting chemotherapy were 68.8% (22/32). Of them, 2 patients had relapsed bacteriologically during 2 years chemotherapy, 1 patient died, and 2 patients never completed a satisfactory course of treatment. Success rate of treatment was 50.0% (16/32). When 4 or more susceptible drugs were used, treatment success rate was significantly higher than 3 or less drugs were used ($p=0.012$). Among 11 patients who had received at least 3 susceptible drugs of PZA, LVFX and aminoglycoside, 10 patients (90.9%) had favorable response, converting their sputum cultures to negative at 2 months after the start of chemotherapy.

[Conclusion] Surgical interventions should be considered for any cases, which will not be effectively treated by the regimens including PZA, LVFX and aminoglycoside.

5. Surgical management of multidrug resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB): Yuzo SAGARA (National Hospital Organization Tokyo National Hospital)

From January 1991 through December 2002, we operated on 36 MDR-TB patients. Eight complete resections, 23 incomplete resections, and 5 thoracoplasties were performed.

Final success rate of complete resection was 100%. On the other hands, that of incomplete resection was 70%. The cases of MDR-TB within four resistant drugs were successfully treated by incomplete resection.

Complete resection of the pulmonary lesion was the best surgical treatment for MDR-TB, if it is possible.

6. A clinical trial of activated autologous T lymphocytes transfusion for multidrug resistant tuberculosis: ¹Koh NAKATA*, Emi HAMANO (International Medical Center of Japan, *Bioscience Medical Research Center, Niigata Medical Dental Hospital), Yoshiko KAWABE, Kimihiko MASUDA, Hideaki NAGAI, Haruyuki ARIGA, Atsuyuki KURASHIMA (National Hospital Organization Tokyo National Hospital), Tomohiro MORIO, Norio SHIMIZU (Center for Cell Therapy, Tokyo Medical and Dental University, Medical Hospital)

In multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB), T cell function is supposed to be attenuated against *M. tuberculosis*. It is rational to consider that chronic infection lead the host immune system to be anergy state against pathogens. This

study was performed to evaluate the efficacy of activated T lymphocyte transfusion on MDR-TB to reactivate host defense system. One thousand million activated autologous T lymphocytes were transfused every two weeks to three patients with MDR-TB who were chronically positive AFB in their sputum. Two cases responded to this treatment and become negative bacilli in the sputum for 3–5 months, however, they reoccurred afterwards. The other one case did not respond at all. In all three cases, no side effect was observed. Interestingly, in two cases with response, tuberculin skin test and peripheral blood interferon gamma production reacting tuberculosis specific antigen, ESAT-6 were both dramatically augmented during negative bacilli in their sputa. Activated T cell transfusion is safe and may improve the anergy state in some patients with MDR-TB.

Key words: MDR-TB, Case management, Chemoprophylaxis, Treatment

¹Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, ²National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Tetsuya Takashima, Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, 3-7-1, Habikino, Habikino-shi, Osaka 583-8588 Japan.
(E-mail: tetsuya@hbk.pref.osaka.jp)