

## サイアセタゾンが有効と思われた多剤耐性肺結核症例の1 治療例

<sup>1</sup>和田 雅子    <sup>2</sup>水谷 清二    <sup>3</sup>中島 由槻    <sup>1</sup>伊藤 邦彦  
<sup>1</sup>御手洗 聡    <sup>1</sup>星野 斉之    <sup>4</sup>奥村 昌夫    <sup>4</sup>吉山 崇  
<sup>4</sup>尾形 英雄

**要旨：**結核診断3年後に転入院した30歳男性の多剤耐性結核。入院時すべての一次抗結核薬、二次抗結核薬に耐性であった。入院2カ月後持続排菌と空洞陰影の悪化のため有効薬剤がないまま右上葉切除術(1998年6月)を施行したが、術後気管支瘻となり、1カ月後に膿胸腔開窓術を行った。術後3カ月目から培養陰性となったが、術後1年5カ月目に培養陽性となり、左中肺野に透亮像出現し塗抹培養陽性となり、以後持続排菌となった。その後IFN- $\gamma$ の吸入療法などを試みたが効果なく、2001年3月よりサイアセタゾン(Tb-1)を加えた治療に変更した。4カ月目には喀痰培養陰性となり、左中肺野の透亮像も消失し、菌陰性化2年後に治療終了し、3年後も再排菌はなく治癒した症例を報告する。他に有効薬がなく、Tb-1使用後に菌陰性化したことからTb-1が有効だったと判断した。Tb-1は第二次世界大戦中にドイツで開発された薬剤である。日本では1952年に結核の医療基準に採用されたが、副作用のため広く普及しないうちに製造されなくなり、1986年の医療基準からは削除されている。有効な治療薬のない多剤耐性結核の治療に試みる価値はあると思われた。

**キーワード：**多剤耐性肺結核症，再発，サイアセタゾン，外科手術

### 緒 言

多剤耐性結核は完全に man-made と言われているように、抗結核薬の不適切な使用により、耐性を獲得し発生するものである。また多剤耐性結核は動物への感染力は弱いと言われているが、ヒト-ヒト感染は感受性結核と同様に起こっている。また抗結核薬への反応は悪く、菌陰性化に時間を要することから、治療開始してからも感染性が長く続き、他の未感染の者に感染させる。近年初回多剤耐性結核が既治療多剤耐性結核より多くなっている。日本の多剤耐性結核患者は多くの二次抗結核薬にも耐性を獲得しており、治療困難な例が少なくない。今回、われわれはすべての一次抗結核薬、二次抗結核薬に耐性で、外科手術後に再排菌しサイアセタゾン(Tb-1)を使用し、治癒した症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例は30歳無職の男性。1995年4月職場検診で胸部異常陰影を指摘された。同年6月A病院呼吸器外来にて抗結核薬の治療を受けた。95年12月の検痰の結果、非結核性抗酸菌陽性と言われた。薬剤感受性検査の結果、イソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、エタンブトール(EB)、ストレプトマイシン(SM)耐性であったが、INH、エチオナミド(TH)、EB、スパフロキサシン(SPFIX)の治療で軽快していた。96年1月26日咯血し、約2カ月入院治療を受けた。5月に帰郷し、B病院でINH、EB、SPFXで治療を継続した。6月1日咯血し、右上肺野の陰影が悪化したため入院治療となった。THを加え治療を継続したが、両肺野に散布陰影が拡がり、経気道性散布が疑われた。96年8月より、INH、TH、ピラジナミド(PZA)、SM、EBへ治療変更した。

<sup>1</sup>結核予防会結核研究所，<sup>2</sup>水谷呼吸器内科クリニック，<sup>3</sup>独立行政法人国立病院機構東京病院，<sup>4</sup>結核予防会複十字病院

連絡先：和田雅子，結核予防会結核研究所，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: wada@jata.or.jp)  
 (Received 10 Aug. 2006 / Accepted 22 Sep. 2006)

臨床症状、胸部X線陰影は改善したが、持続排菌のためINH, TH, サイクロセリン (CS), PZA, SMで治療を継続した。化学療法のみでは菌陰性が期待できないことから、外科療法を考慮し98年4月20日転院となった。

既往歴には2歳から13歳まで小児喘息があった。家族歴では父親が若いときに肺結核症で膿胸を合併しており、94年B病院にて結核性膿胸で死亡した。

入院時の理学所見、一般検査では軽度の低酸素血症が

**Table 1** Results of drug susceptibility tests on admission

| Drug ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Result | Drug ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Result |
|---------------------------|--------|---------------------------|--------|
| INH (0.1)                 | R      | CPM (100)                 | R      |
| INH (1.0)                 | R      | TH (25)                   | R      |
| INH (5.0)                 | R      | EVM (100)                 | R      |
| RFP (50)                  | R      | PAS (1.0)                 | R      |
| SM (10)                   | R      | PAS (10)                  | R      |
| EB (2.5)                  | R      | CS (20)                   | R      |
| KM (25)                   | R      | CS (40)                   | R      |
| KM (100)                  | I      |                           |        |

Abbreviations: INH: isoniazid, RFP: rifampicin, SM: streptomycin, EB: ethambutol, KM: kanamycin, CPM: capreomycin, TH: ethionamide, PAS: para-amino salicylic acid, CS: cycloserine  
R: resistance I: intermediate

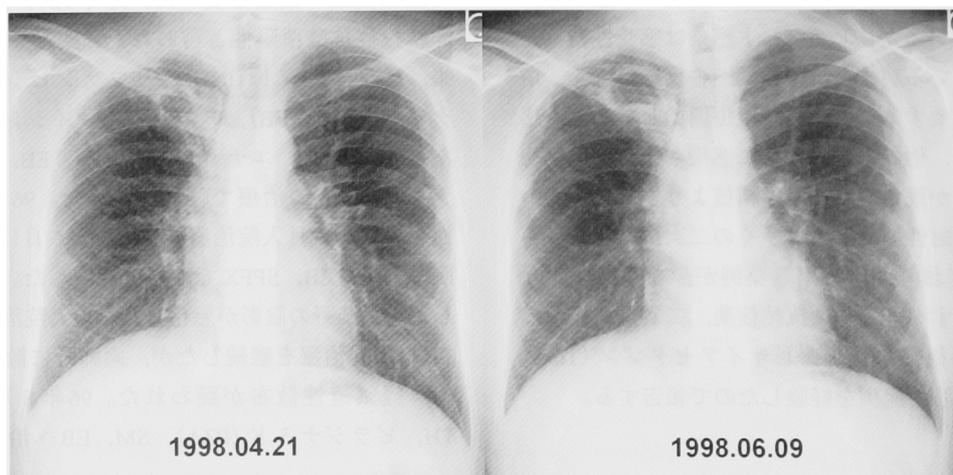
**Table 2** Results of drug-susceptibility tests on 2001

| Drug                        | Result | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|-----------------------------|--------|--------------------------|
| PZA (100 $\mu\text{g/ml}$ ) | R      |                          |
| LVFX                        | R      | 3.2                      |
| SPFX                        | R      | 1.6                      |
| AMK                         | R      | 6.25                     |

Abbreviations: PZA: pyrazinamide, LVFX: levofloxacin, SPFX: sparfloxacin, AMK: amikacin

あるのみで他に特記することはなかった。入院時喀痰抗酸菌塗抹G7で培養2+であった。薬剤感受性結果はTable 1に示すように、すべての一次抗結核薬、INH (5  $\mu\text{g/ml}$ ), RFP (50  $\mu\text{g/ml}$ ), SM (10  $\mu\text{g/ml}$ ), EB (2.5  $\mu\text{g/ml}$ ) に耐性、二次抗結核薬 TH (25  $\mu\text{g/ml}$ ), EVM (100  $\mu\text{g/ml}$ ), パラアミノサリチル酸塩 (PAS) (1.0  $\mu\text{g/ml}$ ), CS (20  $\mu\text{g/ml}$ ) に耐性だった。また2001年4月に行われた感受性検査 (Table 2) でPZAは耐性、レボフロキサシン (LVFX), SPFX, アミカシン (AMK) のMICはそれぞれ3.2  $\mu\text{g/ml}$ , 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$ で耐性であった。入院時胸部X線写真ではFig. 1に示すように右上肺野に空洞陰影、左上, 中肺野に散布陰影がみられた。

入院後の治療経過: Fig. 2に示すように、カナマイシン (KM) 3g/週, PZA 1.2g/日, TH 0.5g/日, LVFX 0.3g/日, CS 0.5g/日を継続したが、咯血を繰り返していたことと胸部X線上空洞陰影拡大したため、有効薬がないまま6月11日、右上葉切除術を行った。免疫賦活作用を期待して術後ロムルチド (ノピア®) を週2回, 1回100  $\mu\text{g}$ を注射した。6月30日から週1回, 1回200  $\mu\text{g}$ とした。6月23日に術後気管支瘻のため膿胸腔開窓術を施行した。98年8月以降は菌陰性が得られていたが、99年4月に培養+19コロニーと陽性となった。しかし同じ治療を継続し、99年10月までは塗抹、培養ともに陰性であったが、99年11月から培養陽性となり、2000年5月には胸部X線写真上、左中肺野に透亮像が出現した (Fig. 3)。4月から喀痰塗抹G5, 培養3+で以後排菌持続となった。5月19日からIFN- $\gamma$  250万単位を週3回吸入した。10月には咯血し、19日よりIFN- $\gamma$ の吸入は中止された。2001年3月から治療変更し、PZA 1.2g/日, CS 0.5g/日, SPFX 0.6g/日, サイアセタゾン



**Fig. 1** Chest X-ray film on 21st April, on admission and on 9th June 1998, 1.5 month after admission: Cavitory lesion on the right upper lobe was seen on 21 April 1998, the size of cavitory lesion enlarged after 1.5 months of treatment with anti-tuberculosis drugs.

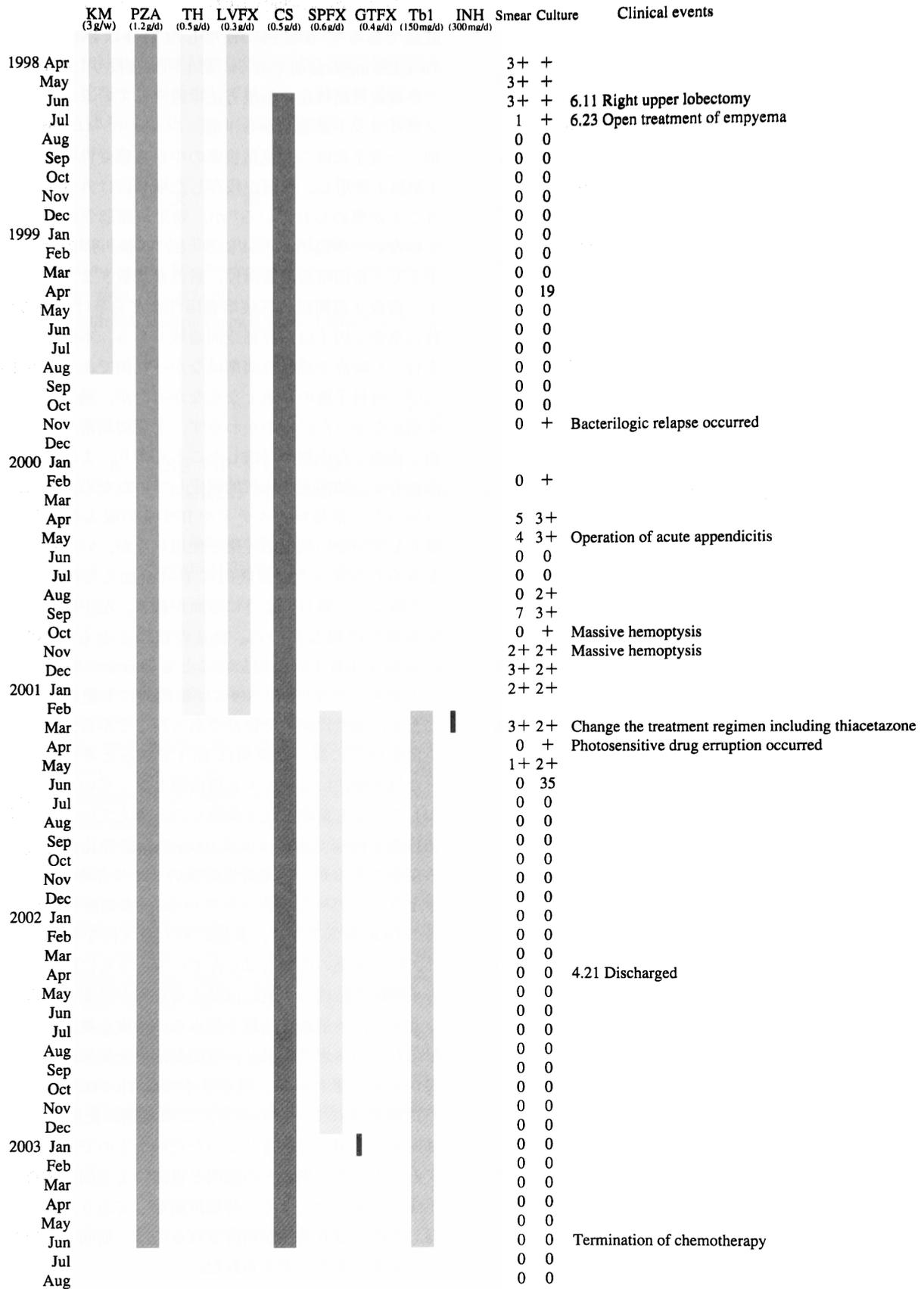
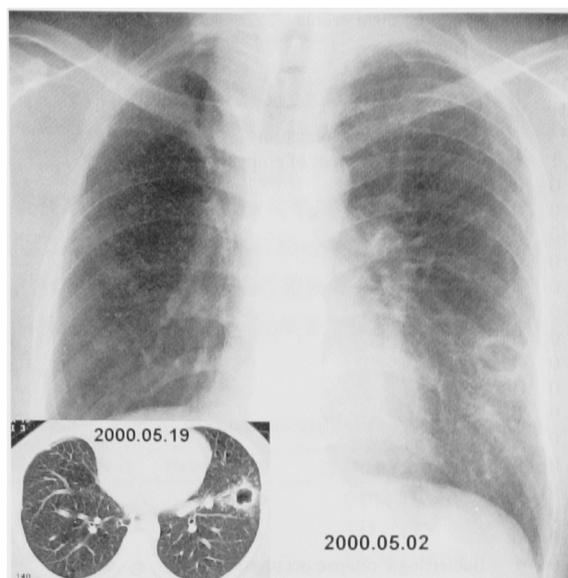


Fig. 2 Clinical course of the case

Abbreviations: KM: kanamycin, PZA: pyrazinamide, TH: ethioamide, LVFX: levofloxacin  
 CS: cycloserine, SPFX: sparfloxacin, GTFX: gatifuloxacin, Tb1: thiacetazone, INH: isoniazid



**Fig. 3** Chest X-ray film and chest CT film on 2nd May, two years after the operation: After right upper lobectomy, a new cavity lesion on left upper lobe developed.

(Tb-1) 150 mg/日 (INH 300 mgとの合剤)を開始した。3カ月後の2001年6月には塗抹陰性培養陽性となり、7月からは培養も陰性となった。透亮像は縮小し、排菌陰性化が持続したため、2002年4月21日に退院とした。以後同様の治療を継続し、菌陰性化後2年間(2003年6月30日まで)で終了し、その後定期的に経過観察しているが、2006年6月現在まで再発はみられていない。

### 考 察

有効薬剤のない多剤耐性結核の外科手術後気管支瘻から膿胸となり再手術し術後3カ月目に菌陰性化した。しかし術後10カ月目に再排菌し、以後持続排菌となり、治療効果の評価は定まっていない。免疫賦活作用を期待して、ノピア<sup>®</sup>、IFN- $\gamma$ の吸入療法を行ったが、いずれの治療にも反応しなかった。しかしTb-1を加えてから、咯血も治まり、4カ月目からは培養陰性となり、空洞閉鎖し治癒した。Tb-1と同時に使用したPZA, SPFX, CSはいずれも入院前に使用しており、薬剤感受性検査の結果、耐性である薬剤だったので、Tb-1が有効と考えた。Tb-1は第二次世界大戦中にGerhard Domagkによって開発され、1946年に臨床応用された。効果はPASと同程度とされ、結核菌に対するMICは0.08~1.5  $\mu\text{g/ml}$ と報告されている<sup>1)</sup>。日本では1952年に医療基準に採用されたが、副作用のために長くは使われなかった。しかし安価なことで開発途上国では広範囲に使用されており、Tanzaniaでは6カ月治療の維持期間に使用して再発率が11%から2.9%へ減少させたことが報告されている<sup>2)</sup>。

Tb-1の最大の副作用はHIV感染者における全身性多形紅斑である<sup>3)</sup>。本症例に使用したTb-1はINH 300 mgとTb-1 150 mgの合剤である。朝1回食後投与した。

多剤耐性結核症の治療方法は確立していないが、アミノグリコシド系薬剤から1剤、ニューキノロン薬から1剤、一次または二次抗結核薬の中から感受性ある薬剤を2剤以上併用し、空洞が残存した場合には外科手術を行うことが薦められている<sup>4)</sup>が、効果が確認されるに至っていない。中島の報告による<sup>5)</sup>と、術後再排菌の危険因子として術前喀痰培養陽性、耐性薬剤数5または6剤以上、術後2週間以内喀痰培養陽性などを挙げているが、特に重要な因子は残存肺空洞遺残である。本症例は手術を行った時点で感受性薬剤はなかった例であり、本来ならば、外科手術の対象とならなかったが、過去に感受性薬剤がなかったにもかかわらず、上葉切除術+胸郭成形術で治癒した症例を経験したこともあり、また患者の年齢が若く、肺病変が比較的限定していたため、手術に踏み切った。術後ロムルチドやIFN- $\gamma$ の吸入など効果が確立していない免疫活性薬を使用したか、いずれも効果がみられなかった。最終的にTb-1を加えた治療に変更した時には、毎日のように咯血が続き、左中肺野には空洞陰影が出現していた。Tb-1の使用とともにSPFXを0.6g/日を1日1回服用したことも何らかの効果を示したのかもしれないが、SPFXは転院前にも使用していたことと、感受性検査で耐性であったことから、この症例を菌陰性化に導いた薬剤はTb-1であると考えている。また外科療法によって大量排菌源となっている空洞を除去したことも菌陰性化を促進したと考えている。感受性結核肺結核症であればほぼ100%の菌陰性化が達成できる疾患であるが、多剤耐性結核の3年生存率は82%、5年生存率は75%と報告されている<sup>6)</sup>。多剤耐性結核は患者のQOLを低下させ、長期にわたり入院を余儀なくさせ、院内感染の危険もはらんでいる。さらに医療経済上も多剤耐性結核の治療には莫大な費用が必要となることなどから、多剤耐性結核を作らない治療を推進し、現在罹患している患者に対し、可能な治療を集学的に行う必要があると思われる。現在日本ではTb-1は医薬品としては採用されていないので、この症例に使用したTb-1は開発途上国から寄付していただいたものである。使用するに当たり、患者への説明と書面による同意を得た。感受性薬剤が全くなく、持続排菌をしており、病巣が局限した例には有効性が期待されるので、前向きの研究を行う価値があると考えられた。

### 結 語

全抗結核薬に耐性であった多剤耐性肺結核症に対し、右上葉切除術、膿胸腔開窓術を行ったが、術後2年目に

対側肺に透亮像が出現し、喀痰塗抹陽性、培養陽性となり再排菌した例に対し、Tb-1を加え治療変更した。その結果、4カ月目に喀痰培養陰性となり、透亮像も消失し、菌陰性化後2年間治療して終了し、治療終了後3年間後も再発はみられず、Tb-1により治癒したと判断した1例を報告した。

### 文 献

- 1) Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Flory M: Thiacetazone: *in vitro* activity against *Mycobacterium avium* and *tuberculosis*. *Tubercle*. 1990; 71: 287-291.
- 2) Tanzania/British Medical Council Study: Controlled clinical

trial of two 6-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 131: 727-731.

- 3) Miller AB, Fox W, Tall R: An international cooperative in investigation into thiacetazone (thioacetazone) side effects. *Tubercle*. 1996; 47: 33-74.
- 4) Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Eng J Med*. 1993; 329: 784-791.
- 5) 中島由槻: 多剤耐性結核の治療. *結核*. 2002; 77: 805-813.
- 6) 吉山 崇, 尾形英雄, 和田雅子: 多剤耐性結核の治療成績. *結核*. 2005; 80: 687-693.

### Case Report

## A CASE OF MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS CURED BY THE REGIMEN INCLUDING THIA CETAZONE

<sup>1</sup>Masako WADA, <sup>2</sup>Seiji MIZUTANI, <sup>3</sup>Yutsuki NAKAJIMA, <sup>1</sup>Kunihiko ITO, <sup>1</sup>Satoshi MITARAI, <sup>1</sup>Hitoshi HOSHINO, <sup>4</sup>Masao OKUMURA, <sup>4</sup>Takashi YOSHIYAMA, and <sup>4</sup>Hideo OGATA

**Abstract** A 30 years-old-male was referred to our hospital for surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis in April 1998, three years after diagnosis of tuberculosis. All first-line anti-tuberculosis drugs and second-line anti-tuberculosis drugs were resistant on drug susceptibility tests by Ogawa medium. The right upper lobectomy was done because of massive hemoptysis and enlargement of cavitory lesion in June 1998, but this surgical operation was complicated with bronchial fistula and chronic empyema. Open drainage surgical treatment for chronic empyema was done one month after lobectomy. Sputum culture for *M. tuberculosis* converted 4 months after the lobectomy, but bacteriological relapse occurred 17 months after initial operation. The new cavitory lesion on middle left lung field developed and sputum smear and culture were continuously positive. Immunotherapy with interferon- $\gamma$  via aerosol didn't show any clinical effect. Thiacetazone, sparfloxacin, pyrazinamide, cycloserine was prescribed after 21 months of the initial operation. Four months after changing the regimen sputum smear and culture

converted to negative. Chemotherapy was terminated in June 2003, two years after negative conversion. Three years after the termination of treatment no relapse occurred. We considered thiacetazone was effective in this case, because all of the drugs was companied with thiacetazone were resistant by the drug susceptibility tests and were previously used.

**Key words:** Multidrug-resistant tuberculosis, Relapse, Thiacetazone, Surgical resection

<sup>1</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), <sup>2</sup>Mizutani Internal & Respiratory Medical Clinic, <sup>3</sup>National Hospital Organization Tokyo National Hospital, <sup>4</sup>Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Masako Wada, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: wada@jata.or.jp)