

## 外科療法が有効であった両側空洞，初回重症多剤耐性肺結核症の1例

<sup>1</sup>奥村 昌夫   <sup>1</sup>尾形 英雄   <sup>1</sup>吉山 崇   <sup>1</sup>国東 博之  
<sup>1</sup>田所 衛司   <sup>1</sup>窪田 素子   <sup>1</sup>上山 雅子   <sup>2</sup>和田 雅子  
<sup>3</sup>中島 由槻

**要旨：**症例は38歳，男性。結核の既往歴はなし。多剤耐性肺結核症の治療目的にて当院に紹介となった。薬剤感受性試験で，カナマイシン，エンビオマイシン以外の抗結核薬に耐性を認めた。画像検査で右上葉を中心に広範な空洞性病変が認められ，左肺野にも小空洞が認められた。抗結核薬にて治療を行ったが，排菌が持続し，化学療法のみでは改善が期待できなかったため，主病変除去の目的で右肺全摘術を施行した。術後は抗結核薬の継続で，左肺野の小空洞は閉鎖し，排菌も消失した。両側に空洞陰影が認められ，難治性が予想されたが，外科療法併用が奏功したと考えられる貴重な症例と思われたので報告する。

**キーワード：**多剤耐性肺結核症，初回耐性，両側空洞，外科療法

### 緒 言

結核の治療は，イソニコチン酸ヒドラジド (INH)，リファンピシン (RFP)，エタンブトール (EB)，ピラジナミド (PZA) の4剤による化学療法の組み合わせによって，6カ月間の短期間の治療にて治療が可能となった。しかし，不適切な治療方式や不十分な患者管理，あるいは患者による治療脱落などによって，薬剤耐性が獲得される。とくにINHとRFPの2剤に耐性である結核は多剤耐性結核 (Multi-drug resistant tuberculosis, 以下MDR-TB) と定義される。MDR-TBは二次抗結核薬を駆使しても治療が困難であり，治療に失敗して持続排菌と病態進行増悪となる例も多い<sup>1)</sup>。一方いったん菌が陰性化し，治療に成功したとしても再発が多い。また副作用の多い薬剤を多数，しかも長期に使用しつづければならない。多剤耐性結核の治療にあたっては，化学療法に外科療法を加えることで，治療効果を期待できる症例がある。今回われわれは，両側に空洞陰影が認められ，排菌が継続し，難治性が予想されたが，外科療法が奏功したと思われる貴重な症例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例：38歳，男性。

主 訴：湿性咳嗽。

現病歴：2000年8月，会社の検診にて胸部異常影を指摘されるも放置。2001年12月頃より湿性咳嗽，37℃台の発熱を認めるようになり，近医受診した。胸部X線にて空洞を伴った異常影を指摘され，喀痰検査で肺結核と診断された。2002年1月，地元の専門病院に転院。同日より抗結核薬INH，RFP，EB，PZAにて治療を開始するも，改善傾向が認められなかった。その後薬剤感受性試験結果にてINH，RFP，EB，ストレプトマイシン (SM) が耐性の多剤耐性結核と判明した。同年6月，多剤耐性結核の治療目的で当院に転院となった。

既往歴：結核を含む特記すべき既往歴なし。

職 業：自動車教習所教官。

喫煙歴：20歳から10本/日。

飲酒歴：ビール500 ml/日。

入院時現症：身長177.0 cm，体重64.0 kg，体温36.5℃，血圧102/60 mmHg，心音特記すべき所見なし。呼吸

<sup>1</sup>結核予防会複十字病院呼吸器内科，<sup>2</sup>結核予防会結核研究所，<sup>3</sup>結核予防会複十字病院呼吸器外科（現：独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器外科）

連絡先：奥村昌夫，結核予防会複十字病院呼吸器内科，〒204-0022 東京都清瀬市松山3-1-24  
 (E-mail: okumuram@fukujuji.org)  
 (Received 14 Jun. 2007/Accepted 1 Aug. 2007)

音右上肺野で呼吸音の減弱あり，腹部平坦・軟，神経学的所見特に異常なし。

検査所見：喀痰抗酸菌塗抹検査3回とも陽性（1+，3+，1+）が検出され，DNAプローブ法にて *Mycobacterium tuberculosis* と診断された。喀痰一般細菌 *Haemophilus influenzae* 1+，喀痰細胞診 Class I，血液検査所見は，Table 1に示すように特記すべき異常所見は認めなかった。また動脈血ガス所見，肺機能検査も特記すべき異常はみられなかった。

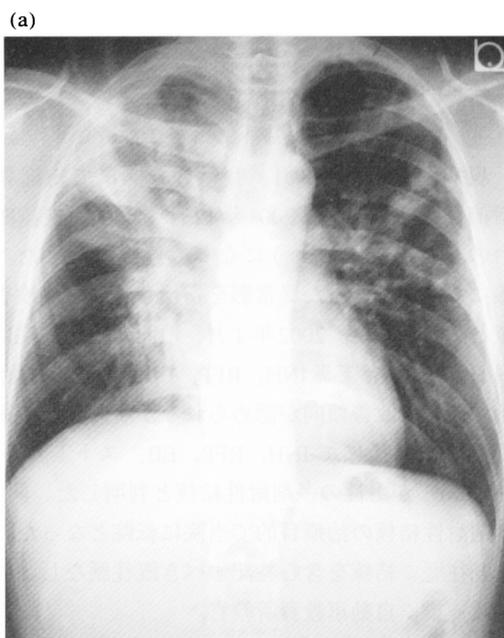
心電図所見：特記すべき所見なし。

胸部画像所見：入院時の胸部X線（Fig. 1 (a)），CT（Fig. 1 (b)）にて，右上葉に空洞を伴った浸潤影あり，中葉に気管支壁の肥厚・拡張した所見が，下葉にも浸潤影が認められた。また Fig. 1 (c) に示すように，左肺野にも散布影，左 S<sup>6</sup>領域に小空洞が認められた。

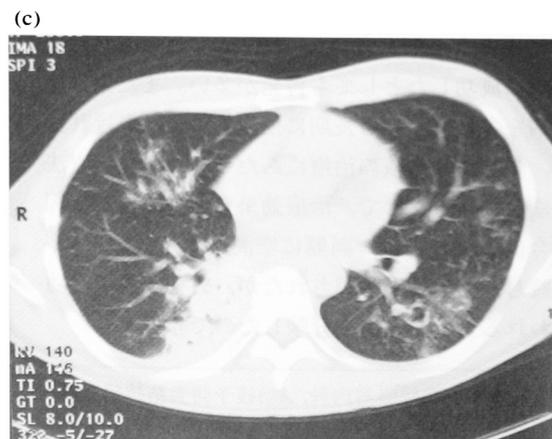
入院後経過：当院でも入院時の喀痰検査にて，肺結核症との診断を得た。前医の薬剤感受性試験の結果に基づいて，入院時よりカナマイシン（KM）1.0 g/日を週3回，

**Table 1** Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry		Blood gas (room air)	
RBC	473 × 10 <sup>4</sup> /μl	TP	6.4 g/dl	pH	7.457
Hb	13.3 g/dl	Alb	3.8 g/dl	PO <sub>2</sub>	109.8 Torr
Ht	42.9 %	Glu	88 mg/dl	PCO <sub>2</sub>	38.8 Torr
WBC	6600 /μl	T-Bil	0.6 mg/dl	HCO <sub>3</sub>	27.0 mEq/L
Neut.	65.7 %	AST	16 IU//	BE	3.4 mEq/L
Ly.	17.6 %	ALT	6 IU//	SaO <sub>2</sub>	99.2 %
Eo	8.6 %	LDH	124 IU//		
Mon.	7.9 %	ALP	154 IU//	PFT	
Bas.	0.2 %	Na	143 mEq//	%VC	86.0 %
Plt	28.6 × 10 <sup>4</sup> /μl	K	3.9 mEq//	VC	3.62 l
		Cl	103 mEq//	FEV <sub>1.0</sub> %	77.3 %
		CRP	0.7 mg/dl	FEV <sub>1.0</sub>	2.96 l
				FEV <sub>1.0</sub> /Vcpr%	71.5 %



**Fig. 1 (a) (b)** Chest X-ray (a) and CT (b) on admission showed the large cavity in the right upper field and the infiltrations in the lower field.



**Fig. 1 (c)** Chest CT (c) on admission showed small cavitory lesion and satellite lesions in the left field.

エチオナミド (TH) 0.5 g/日, サイクロセリン (CS) 0.5 g/日, パラアミノサリチル酸塩 (PAS) 10 g/日, スパフロキサシン (SPFX) 0.3 g/日にて化学療法を行っていたが, 当院での薬剤感受性試験にて KM, エンビオマイシン (EVM) 感受性を除いて, 他全薬剤耐性と判明した (Table 2)。以後 TH をサイアセタゾン (Tb-1) 150 mg/日に変更したが, 喀痰塗抹・培養ともに陽性と排菌持続した。感受性薬剤がアミノグリコシド 1 剤と, 後に同薬剤も耐性化することが予想されたことから化学療法のみで改善, 治癒を期待するのは困難と思われた。画像上右肺の大きな空洞のみならず, 左 S<sup>6</sup>領域にも小空洞みられ, 右肺を全切除したとしても, 対側の左肺の小空洞からの排菌の可能性も予想されたが, 39歳と若年であったこと, 合併症が認められなかったこと, さらに術前の肺機能が良好であったことから, 同年11月右肺胸膜肺全摘術を施行した。空洞内容は塗抹3+, 培養でも4+と多量の排菌がみられた。術後も術前と同様の化学療法を継続したところ, 左 S<sup>6</sup>領域の空洞は閉鎖 (Fig. 2) し, 喀痰検査で塗抹・培養ともに菌の陰性化が得られた。術後1.5年経過した2003年5月, 化学療法を終了した。その後さらに化学療法終了後2年以上経過した現在, 再排菌はみられていない。

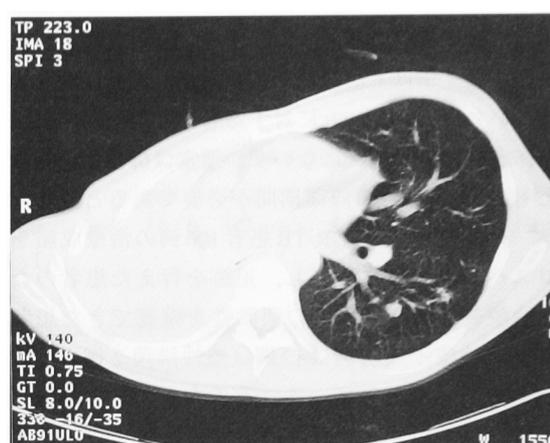
## 考 察

一口に MDR-TB に対する治療法といっても, 症例ごとに有効薬剤が異なるのと同時に, 個々の病態によって, 有効な治療法を模索検討されるのが現状で, 確立されたガイドラインによる治療法はない。化学療法においては, 日本結核病学会<sup>2)</sup>, WHO<sup>3)</sup>では, 感受性のある薬剤を3種類以上併用することを推奨している。今回は感受性のある薬剤がアミノグリコシド1種類のみで, 化学療法のみでは治療効果を望むのは厳しい症例であった。治療に Tb-1 を使用したが, これは現在わが国では使用されていない薬剤であり, われわれの施設がネパールから輸入して使用したものである。患者には薬剤についての説明を行い, 同意を得たうえで使用した。Tb-1 は, 効果は PAS と同程度であるとされ, わが国では1952年に医療基準に採用されたが, 副作用が強く長くは使用されなかった。最も多い副作用は HIV 感染者における全身性多形紅斑である<sup>4)</sup>。和田ら<sup>5)</sup>は, Tb-1 が有効と思われた多剤耐性肺結核症例の1治癒例を報告しており, 有効な治療薬剤のない多剤耐性結核の治療に試みる価値があると述べている。それに加えて, 結核感染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が, 中田ら<sup>6)</sup>は, 多剤耐性結核患者3例に活性化 T 細胞輸注療法により, 3例中2例が一時的であるが排菌が停止し, また副作用がみられなかったことから, 今

**Table 2** Results of drug susceptibility tests on admission

Drug ( $\mu$ g/ml)	Result	Drug ( $\mu$ g/ml)	Result
INH (0.2)	R	EVM (20)	S
INH (1.0)	R	PAS (0.5)	R
RFP (40)	R	CS (30)	R
SM (10)	R	PZA	R
EB (2.5)	R	LVFX	R
KM (20)	S		
TH (20)	R		

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, SM: streptomycin, EB: ethambutol, KM: kanamycin, TH: ethionamide, EVM: enviomycin, PAS: para-amino salicylic acid, CS: cycloserine, PZA: pyrazinamide, LVFX: levofloxacin



**Fig. 2** Chest CT after operation showed the obstruction of the small cavity lesion in the left lower field.

後の治療法に希望がもてるとしている。

化学療法に加えて, 空洞が残存した場合などで適応があれば, 外科療法を行うのが望まれる。Iseman<sup>7,8)</sup>は, 長期予後が判明した多剤耐性結核患者109例について, 化学療法のみを行った47例と外科療法を加えた62例を比較して, 菌の陰性化率は62%と95%であり, 外科療法を加えたほうが予後はよかったとし, 外科療法の適応として, 一次または二次抗結核薬の中から感受性のある薬剤を2剤以上, アミノグリコシド系薬剤から1剤, ニューキノロン系薬剤から1剤使用し, 空洞が残存した場合に外科的治療を推奨している。中島<sup>9)</sup>は, 手術対象となる病変は硬化性空洞または径2cm以上の結核結節であるとしている。しかしこのような患者は一般に病状が進行していることが多く, 肺機能が低下しており, 外科治療が不可能であることも多い。中島<sup>9)</sup>は, 術後の悪化による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, 特に重要な因子として残存肺空洞遺残を挙げている。今回の症例は, 右肺全摘術を試みても左肺野にも空洞が残存しており, 手術適応は

厳しい症例であったが、①患者が若年であったこと、②有効抗結核薬が1剤のみで化学療法を行っても排菌が持続し菌陰性が期待できなかったこと、③術前の肺機能が良好であったこと、④糖尿病等の合併症を認めなかったことなどより、治療効果を期待するには外科療法を選択する以外になかったと判断された。中島<sup>9)</sup>は、感受性薬剤がより多いに越したことはないが、感受性試験で有効薬剤がほとんどなくても、外科治療の適応を検討すべきであり、1～2種類のごく弱い有効薬しか残されていなくても、外科治療にて排菌を止められることもあると述べている。本症例は術後内科的治療の継続にて対側肺の空洞も閉鎖し、菌の陰性化が得られた。その後も治療を継続し、菌の陰性化後1.5年を経て、治療を終了した。治療終了後2年以上が経過しているが、再発は現在認められていない。MDR-TBに対する有効な治療期間に関する無作為試験のデータはないが、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<sup>10)</sup>。吉山<sup>11)</sup>は、MDR-TB患者100例の治療成績をレトロスペクティブに検討し、追跡を行えた患者のなかで、治療終了後2年以上の菌陰性を確認できた患者は62例で、治療不成功例は12例（慢性排菌2例、結核死10例）であったとしている。そのなかで、治療完了後の再排菌は1例で、その者の治療期間は14カ月、菌陰性化後13カ月の治療であり、治癒例での治療期間は24カ月、菌陰性化後18カ月の治療期間であったとしている。われわれの施設では、MDR-TBの治療期間は菌陰性化後18カ月を目標としている。

MDR-TBには当初薬剤感受性であった結核患者が、不適切な治療（単剤治療、薬剤濃度の不足、服薬コンプライアンスの不良など）により耐性菌が誘導されて生じた獲得耐性と、MDR-TB患者の感染対策が不適切になされ、耐性結核菌による感染が生じ、それまで抗結核薬治療を受けたことがないにもかかわらず、当初から薬剤耐

性を示す初回耐性がある。今回は後者のケースであった。

MDR-TBについては、近年集団感染事例が報告され<sup>12)</sup>、対策の見直しを迫られている。われわれはMDR-TBと診断した際には、新たな初回耐性患者をつくらないためにも、全力で治療にあたらなければならない。

## 文 献

- 1) 吉山 崇：多剤耐性結核の疫学。結核。1998；73：665-672.
- 2) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—第2報—。結核。2003；78：497-499.
- 3) WHO: Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96. 210.
- 4) Miller AB, Fox W, Tall R: An international cooperative investigation into thiacetazone (thiocetazone) side effects. Tubercle. 1996；47：33-74.
- 5) 和田雅子, 水谷清二, 中島由槻, 他：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治癒例。結核。2007；82：33-37.
- 6) 中田 光, 濱野清美, 川辺芳子, 他：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。第79回総会シンポジウムIV「多剤耐性結核の治療」。結核。2004；79：681-684.
- 7) Iseman MD, Madsen L, Iseman MC, et al.: Impact of surgery on the management of MDR-TB (abstract). Am J Respir Crit Care Med. 1995；151：A336.
- 8) Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Eng J Med. 1993；329：784-791.
- 9) 中島由槻：多剤耐性結核の治療。結核。2002；77：805-813.
- 10) Iseman MD: A Clinician's Guide to Tuberculosis, Lippencott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000.
- 11) 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.
- 12) 尾形英雄, 杉田博宣, 小林典子, 他：家内工場で発生した多剤耐性結核の集団感染。結核。1997；72：329.

————— Case Report —————

A CASE OF MULTI-DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS  
WITH BILATERAL CAVITARY LESIONS  
SUCCESSFULLY TREATED BY SURGICAL TREATMENT

<sup>1</sup>Masao OKUMURA, <sup>1</sup>Hideo OGATA, <sup>1</sup>Takashi YOSHIYAMA, <sup>1</sup>Hiroyuki KOKUTOH,  
<sup>1</sup>Eiji TADOKORO, <sup>1</sup>Motoko KUBOTA, <sup>1</sup>Masako UEYAMA, <sup>2</sup>Masako WADA,  
and <sup>3</sup>Yutsuki NAKAJIMA

**Abstract** A case was 38 years old male. He was pointed out abnormal shadow on chest X-ray and complained respiratory infection symptoms. He had not past history of tuberculosis. He was diagnosed as multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in a certain hospital and was referred to our hospital to undergo treatment. His drug sensitivity test by Ogawa medium was resistant to all anti-tuberculosis drugs except for kanamycin (KM) and enviomycin (EVM). His chest X-ray revealed large cavities in the right upper field and infiltrations in the right lower field and small cavitary lesions in the left lower field. The right pneumonectomy was done because he took anti-tuberculosis drugs but his sputum examinations continued to be smear and culture positive without improvement of the lesions. After the surgical treatment (right pneumonectomy), he continued anti-tuberculosis drugs therapy and the chest X-ray improved including the collapse

of left lower cavitary lesions. This case was a difficult case to treat because of bilateral cavitary lesions. However he was successfully treated by the surgical treatment.

**Key words:** Multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB), First resistance, Bilateral cavities, Surgical treatment

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), <sup>2</sup>Research Institute of Tuberculosis, JATA, <sup>3</sup>Thoracic Surgery, Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Masao Okumura, Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-0022 Japan.  
(E-mail: okumuram@fukujuji.org)