

## 左荒蕪肺を呈した多剤耐性肺結核に左肺全摘術を施行した1例

<sup>1</sup>小山 和彦 <sup>1</sup>川上 健司 <sup>1</sup>原田 義高 <sup>1</sup>山領 豪  
<sup>2</sup>木村由美子

**要旨：**症例は31歳女性。2003年10月から咳嗽，発熱で発症し，2004年1月に肺結核の診断が確定した。INH, RFP, EB, PZAによる標準治療を開始したが，同年3月には薬剤感受性試験の結果から多剤耐性肺結核と診断した。その後PZA, TH, CS, EVM, LVFXにて治療を行ったが排菌が持続した。2004年8月下旬に左荒蕪肺に対して左肺全摘術を施行し，術後は排菌が陰性化した。化学療法のみでの治療が困難な多剤耐性肺結核に対し外科療法が有効であった。

**キーワード：**多剤耐性肺結核，薬剤感受性試験，化学療法，外科療法，菌陰性化

### はじめに

多剤耐性肺結核は，化学療法のみでの治癒率は50%程度と報告されているが<sup>1)</sup>，外科療法の併用を含めると治癒率は50～75%といわれている<sup>2)</sup>。われわれは，初回治療時に多剤耐性であった肺結核に対して化学療法が無効であったため左肺全摘術を施行し，菌陰性化に至った症例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例：31歳，女性。

主 訴：咳嗽，発熱。

既往歴：特記すべき既往なし。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：なし。

生活歴：関西地方で調理師をしていた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2003年10月から咳嗽が出現したため，11月に近くの病院を受診して，気管支喘息と診断され治療開始された。同年12月末から微熱が出現した。2004年1月13日同院にて初めて胸部エックス線写真を施行された際に，左肺に浸潤影を指摘され肺結核が疑われた。1月15日結核病棟がある別の病院に紹介入院となった。

入院時検査にて，喀痰抗酸菌塗抹（2+），PCR-*M. tuberculosis*が陽性であり，肺結核と診断された。後に喀痰抗酸菌培養で*M. tuberculosis*が検出された。isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA)による4剤標準治療を開始されたが肺陰影は増悪した。3月10日薬剤感受性試験（日本ビーシージーサプライ社ウエルパック培地S<sup>®</sup>を使用）にて，INH, RFP, streptomycin (SM), EB, kanamycin (KM), para amino-salicylate (PAS), levofloxacin (LVFX)に耐性であり，多剤耐性の結核菌と判明した。その後，投与薬剤をPZA, ethionamide (TH), cycloserine (CS), enviomycin (EVM)に変更され，gatifloxacin (GFLX), ampicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA)を追加投与されたが，低血糖症状と高熱が出現したためGFLX, AMPC/CVAは中止された。LVFXが追加され，PZA, TH, CS, EVM, LVFXの5薬剤で治療継続された。1月から4月にかけて胸部エックス線写真の所見は増悪し，4月の時点で荒蕪肺を呈した。排菌が持続し病態が改善せず，実家の近くでの治療が望ましいと判断されたため，同年6月23日当院紹介入院となった。

入院時現症：身長150 cm，体重45 kg，血圧124/92 mmHg，脈拍数90/分，整，体温36.7℃，意識清明，体動にて肩呼吸を呈し，左肺でラ音を認めた，心音正常，

独立行政法人国立病院機構長崎神経医療センター<sup>1</sup>呼吸器科，<sup>2</sup>臨床検査科

連絡先：小山和彦，独立行政法人国立病院機構長崎神経医療センター呼吸器科，〒859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷2005-1 (E-mail: a01141@nmcn.jp)

(Received 14 Mar. 2007 / Accepted 23 Apr. 2007)

腹部異常所見なし，下腿浮腫なし。

検査所見 (Table 1, 2)：入院時の末梢血検査ではHb 9.7 g/dlと貧血を認めた。生化学検査では低蛋白血症や肝機能障害は認めなかった。CRP 2.2 mg/dlと軽度上昇し，ESR 44 mm/hrと亢進していた。喀痰抗酸菌塗抹 (2+)で，抗酸菌培養では *M. tuberculosis* (4+)であった。当院入院時の薬剤感受性試験 (日本ビーシーサプライ社ウエルパック培地 S<sup>®</sup>を使用) から INH, RFP, SM, KM, EB, PAS, LVFXに耐性，EVM, TH, CSに感受性であった。

画像所見 (Fig. 1, 2A)：入院時の胸部エックス線写真で左荒蕪肺，および胸部CT写真で右上葉に径4 mmの孤立結節影を認めた。

入院後経過 (Fig. 3)：入院後，前医の治療 (PZA, TH, CS, EVM, LVFX)を継続したが，排菌は持続し

た〔喀痰塗抹 (2+)～(3+)〕。咳嗽が強く1日平均5～6回の痰の咯出があり37.5℃～38℃の発熱も持続した。多剤耐性肺結核と判断してから感受性のある薬剤で4カ月以上化学療法を継続しても胸部エックス線写真における肺病変は不変であった。化学療法のみでの治癒は困難で，外科療法の適応があると判断し，2004年8月27日左荒蕪肺に対し側臥位後側方切開にて左肺全摘，前鋸筋・広背筋充填術を施行した。全身麻酔開始後に挿管下に細径内視鏡で左主気管支の観察を行い，気管支結核の所見は認めなかった。術後は咳嗽，喀痰が消失し，排菌も陰性化した。9月中旬から右肺上葉に多発浸潤影が出現した (Fig. 2B)。結核の増悪を考え，繰り返し喀痰の抗酸菌培養を施行したがすべて陰性であった。アレルギー性肺炎も考えたが，好酸球およびIgEは正常範囲内であった。片肺であったため気管支鏡は施行できな

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Arterial blood gas (O <sub>2</sub> 3L, nasal)	
WBC	6700 / $\mu$ l	TP	7.0 g/dl	pH	7.40
Neu	64.4 %	Alb	3.8 g/dl	PaCO <sub>2</sub>	45.9 Torr
Lymp	22.5 %	AST	17 IU/l	PaO <sub>2</sub>	71.4 Torr
mono	7.0 %	ALT	6 IU/l	Sputum examinations	
RBC	347 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	LDH	315 IU/l	Acid-fast bacilli	
Hb	9.7 g/dl	ALP	160 IU/l	Smear	(2+)
Ht	29.2 %	BUN	10.4 mg/dl	Culture	(4+)
Plt	42.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Cr	0.31 mg/dl	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
Serology		Na	141 mEq/l		
HBsAg (-)		K	3.1 mEq/l		
HCV-Ab (-)		Cl	99 mEq/l		
CRP	2.2 mg/dl	CPK	71 IU/l		
IgG	1442 mg/dl	Glucose	81 mg/dl		
IgA	424 mg/dl	ESR	44 mm/hr		
IgM	115 mg/dl				

Table 2 Results of drug susceptibility tests on admission

Drug ( $\mu$ g/ml)	Result	Drug ( $\mu$ g/ml)	Result
INH (0.2)	R	TH (20)	S
INH (1)	R	EVM (20)	S
RFP (40)	R	PAS (0.5)	R
SM (10)	R	CS (30)	S
EB (2.5)	R	LVFX (1)	R
KM (20)	R		

Abbreviations: INH: isoniazid, RFP: rifampicin, SM: streptomycin, EB: ethambutol, KM: kanamycin, TH: ethionamide, EVM: enviomycin, PAS: para aminosalicylate, CS: cycloserine, LVFX: levofloxacin  
S=susceptible R=resistant

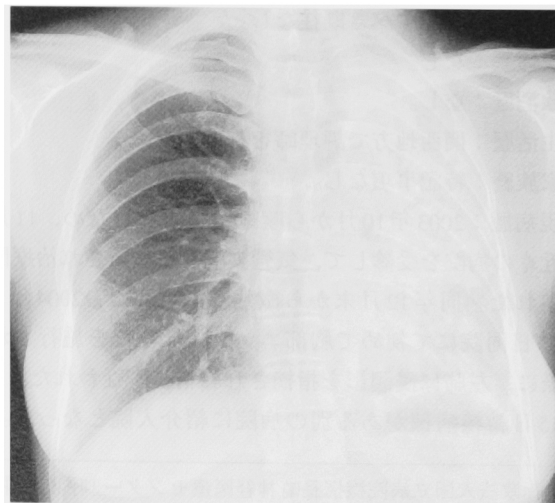
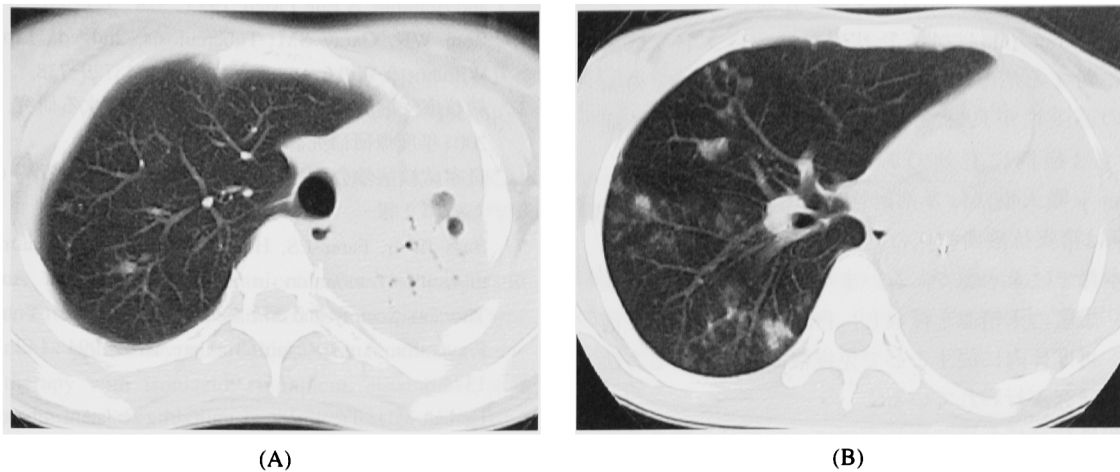
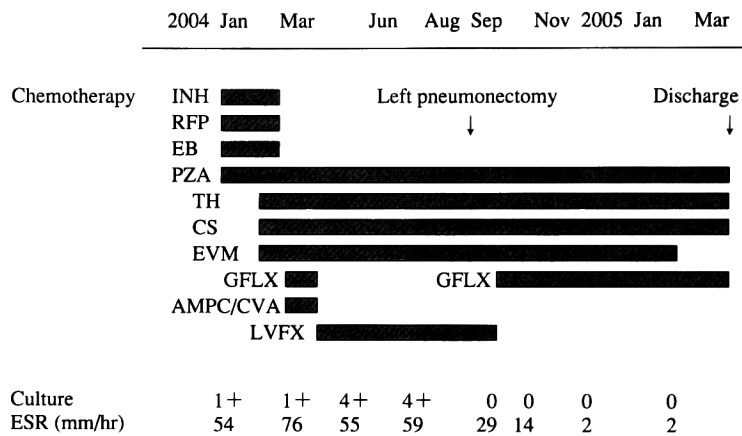


Fig. 1 Chest X-ray on admission shows left destroyed lung.



**Fig. 2** Chest CT scan on admission shows a pulmonary nodule in the right S<sup>2</sup> (A). Chest CT scan after surgical treatment shows multiple shadows in the right lung (B).



**Fig. 3** Clinical course of the case

Abbreviations: INH: isoniazid, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide, TH: ethionamide, CS: cycloserine, EVM: enviomycin, GFLX: gatifloxacin, AMPC/CVA: ampicillin/clavulanic acid, LVFX: levofloxacin

かった。肺結核の治療として、LVFXを感受性が確認できたGFLXに変更し、その後に陰影は縮小したが、術後に出現した陰影は結核の増悪かどうかは不明であった。2005年2月にEVMによる低カルシウム血症が出現したため、EVMは中止した。全身状態は安定し、内服治療が継続可能であると判断したため、2005年3月4日に退院となった。現在は他院でPZA, TH, CS, GFLXの投与を継続し、排菌がない状態が続いている。

## 考 案

初感染にして多剤耐性肺結核の1例であった。全国のサーベイランスにおける多剤耐性結核の頻度は、初回治療例で1992年0.14%に対し1997年0.8%, 2002年0.7%であった。再治療例では1992年10.1%に対し1997年19.7%, 2002年9.8%であった<sup>3)</sup>。

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—」によると、多剤耐性肺結核における化学療法において、治療当初は投与可能な感受性のある薬剤を最低でも3剤（可能なら4～5剤）使用する。first-line drugのPZA, EB, SMの感受性が残っているなら、それらの使用を優先する。second-line drug以降の使用優先順位はKM, TH, EVM, PAS, CS, LVFXとなっている。SM, KM, EVMの同時併用はできず、抗菌力や交差耐性等から、SM→KM→EVMの順に選択する<sup>4)</sup>。海外の報告では、多剤耐性結核の化学療法において、最低でも3～4薬剤、できれば6～7薬剤に感受性があれば、より良好な成功率を得られるとされている<sup>5)6)</sup>。

抗結核薬による化学療法が無効な症例において、十分な有効性は確認されていないものの、内科的な様々な治療法が試みられている。多剤耐性肺結核の持続排菌症例

に一般抗菌薬である AMPC/CVA が有効との報告がある<sup>7)</sup>。また、linezolid はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症に対する治療薬であるが、結核菌に対しての *in vitro* での感受性が良好であり<sup>8)</sup>、多剤耐性肺結核 5 症例のうち 3 症例に有効であったとの報告もある<sup>9)</sup>。interferon- $\gamma$  吸入療法は多剤耐性肺結核 5 症例に施行され、4 例は喀痰抗酸菌塗抹の陰性化を認めた報告もあるが<sup>10)</sup>、本邦では未承認である。また、活性化 T 細胞輸注療法は、患者の末梢血を採取し、自己 T 細胞を体外で活性化し、再度体内に戻すことで免疫機能を増強する方法で、現在研究が行われている。

多剤耐性肺結核の排菌持続症例については、感受性のある薬剤で 4 カ月以上治療しても排菌が持続する症例は外科療法を検討すべきである、とされている<sup>11)</sup>。多剤耐性肺結核に対する外科治療の成績を見ると、米国の Iseman らの報告では、29 例の症例に外科療法を施行し、術死、関連死はなく、25 例 (86%) は排菌陰性化を得た<sup>12)</sup>。韓国の Sung らは 27 例の多剤耐性肺結核に施行し、22 例 (81.5%) は排菌陰性化を得た。彼らは有効な抗結核剤が残されているのが治療成功率を上昇させると報告している<sup>13)</sup>。本邦の重藤らの成績では、治療導入において何種類の有効薬剤を使用するかで外科療法の成功率は左右され、4 剤で 100%、3 剤で 60%、2 剤以下では 15% の成功率であった<sup>14)</sup>。また、矢野らの報告では、肺結核 (多剤耐性菌の有無を問わない) 術後に、病巣を残さなかった 31 例のうち術後も排菌を認めた例は 3 例 (9.7%) だったのに対し、非空洞性の病巣を残した 21 症例のうち 9 例 (42.9%) は術後も排菌を認めている<sup>15)</sup>。本症例は左全肺に広範な病変を呈しており、5 剤併用療法でも治療効果は認めず、有効薬剤が 4 剤残っている状態で左肺全摘術を施行した。右上葉の孤立結節影も結核病巣の可能性があったが、術後に排菌は陰性化し、外科療法は有効であった。

## 文 献

- Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al.: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Eng J Med*. 1993 ; 328 : 527-532.
- Rom WN, Garay SM: Tuberculosis, 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 729-738.
- 結核療法協議会: 入院時薬剤耐性に関する研究. 2002-2004 年度療研研究課題報告書, 2005.
- 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.
- Bass JB Jr, Farer LS, Hopewell PC, et al.: Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ; 149 : 1359-1374.
- Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 1993 ; 329 : 784-791.
- 岩永知秋, 横田欣児, 他: オフロキサシンとアモキシシリン/クラバ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.
- Erturan Z, Uzun M: In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2005 ; 26 : 78-80.
- Fontun J, Martin-Davila P, Navas E, et al.: Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2005 ; 56 : 180-185.
- Condos R, Rom WN, Schluger NW: Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol. *Lancet*. 1997 ; 349 : 1513-1515.
- 中島由槻: 多剤耐性結核の治療. 結核. 2002 ; 77 : 805-813.
- Iseman MD, Madsen L, Goble M, et al.: Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis*. 1990 ; 141 : 623-625.
- Sung SW, Kang CH, Kim YT, et al.: Surgery increased the chance of cure in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 ; 16 : 187-193.
- 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.
- 矢野 真, 荒井他喜司, 稲垣敬三, 他: 肺結核外科療法不成功例の検討. 結核. 1997 ; 72 : 35-38.

1) Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al.: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid

————— Case Report —————

A CASE OF PULMONARY MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS  
WITH LEFT DESTROYED LUNG, TREATED WITH PNEUMONECTOMY

<sup>1</sup>Kazuhiko KOYAMA, <sup>1</sup>Kenji KAWAKAMI, <sup>1</sup>Yoshitaka HARADA, <sup>1</sup>Takeshi YAMARYO,  
and <sup>2</sup>Yumiko KIMURA

**Abstract** A 31-year-old woman complained of cough and fever for 2 months. She was admitted to a hospital and was diagnosed as pulmonary tuberculosis. She received combination therapy with isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide. As the drug susceptibility test revealed that the isolated strain was multi-drug resistant, the regimen was changed to pyrazinamide, ethionamide, cycloserine, enniomycin, and levofloxacin. The chemotherapy was not effective, so she received pneumonectomy for left destroyed lung. After surgical treatment, her sputa converted to negative for tubercle bacilli. Surgical treatment such as pneumonectomy is considered to be useful in a case of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis.

**Key words:** Multi-drug resistant tuberculosis, Drug susceptibility test, Chemotherapy, Surgical treatment, Negative conversion of bacilli

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, <sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center of Neurology

Correspondence to: Kazuhiko Koyama, Department of Pulmonary Medicine, NHO Nagasaki Medical Center of Neurology, 2005-1, Shimogumigo, Kawatana-cho, Higashisonogi-gun, Nagasaki 859-3615 Japan. (E-mail: a01141@nmcn.jp)