

ミノサイクリンが有効と思われた超多剤耐性肺結核の1例

川田 博 山里 将也 篠沢 陽子 鈴木喜久雄
大谷すみれ 大内 基史 宮入 守

要旨：男性31歳発症の両側肺結核で、再発時に多剤耐性となる。3回目入院後3年経過した時点で、左肺の広範な空洞内に液面形成出現し、胸膜肺全摘を施行する。入院7年後、一次抗結核薬、二次抗結核薬すべてに耐性となる。8年後ミノサイクリンを加えた治療に変更し、16カ月後、喀痰塗抹培養陰性となり、右上葉の空洞陰影消失、右肺尖陰影改善し、菌陰性化後2年で治療終了、1年後も再排菌を認めていない。ミノサイクリンは、有効な治療薬のない多剤耐性肺結核に試みる価値があると思われた。

キーワード：超多剤耐性肺結核，ミノサイクリン，外科手術

はじめに

日本の多剤耐性肺結核は、多くの二次抗結核薬にも耐性を獲得しており、治療困難な例が多い。今回われわれは、左肺の広範な空洞内に液面形成を認めた多剤耐性肺結核に対し、胸膜肺全摘を施行、その後すべての一次抗結核薬、二次抗結核薬に耐性を示し、ミノサイクリンを加えた治療後16カ月で菌陰性化し、9年4カ月ぶりに退院可能となった1例を経験したので報告する。

症 例

症例は、1991年当時31歳の男性で、職業は左官業、特記する既往歴は認めず。

家族歴：1991年、5歳長男が肺結核、6カ月次男が結核性髄膜炎で入院治療。

現 症：1991年2月より咳、痰出現。5月8日他院受診し、痰塗抹3+、左側主病変、両側空洞陰影を有する肺結核で、1991年5月13日より1992年1月24日まで当院入院。当初2カ月イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ストレプトマイシン (SM) で治療するも、マイクロタイター法でSM耐性、INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 感受性で、INH、RFP、エタンブトール (EB) で治

療継続。1991年10月菌陰性化し、1992年7月末で治療終了となった。1993年1月20日の胸部写真上悪化を認めた。痰塗抹1+、当初入院希望せず、INH、RFP、EB投与開始する。1993年2月24日説得のうえ再入院。入院時の痰で、INH、SM、RFP耐性と判明し、EB、ピラジナミド (PZA)、カナマイシン (KM) で3カ月、ついでEB、KM、エチオナミド (TH) を継続、培養で微量排菌のまま、1993年12月28日退院。外来でEB、TH投与し1995年11月で終了。1996年3月、5月の痰で依然微量排菌を認めた。1996年7月より咳、食思不振出現し、8月の痰で塗抹2+のため8月28日3回目の入院となった。入院時の痰でEBにも耐性と判明し、TH、KM、サイクロセリン (CS) で治療継続。1997年9月の痰で、KM耐性となった。以降TH、CS、エンビオマイシン (EVM)、クラリスロマイシン、PZA、レボフロキサシン、トシル酸スルタミシリンの中から4~5剤選択投与するも、痰塗抹陽性、培養陽性が持続した。1999年4月より左肺の広範囲の結核性空洞内に液面形成出現し、1999年7月14日左胸膜肺全摘施行。以降も排菌持続した。2001年7月の痰では、ウエルバックP培地でEVMにも耐性を示した。2002年12月よりTH、CSにガチフロキサシン (GTFX) 併用するも効果認めず。2003年3月の

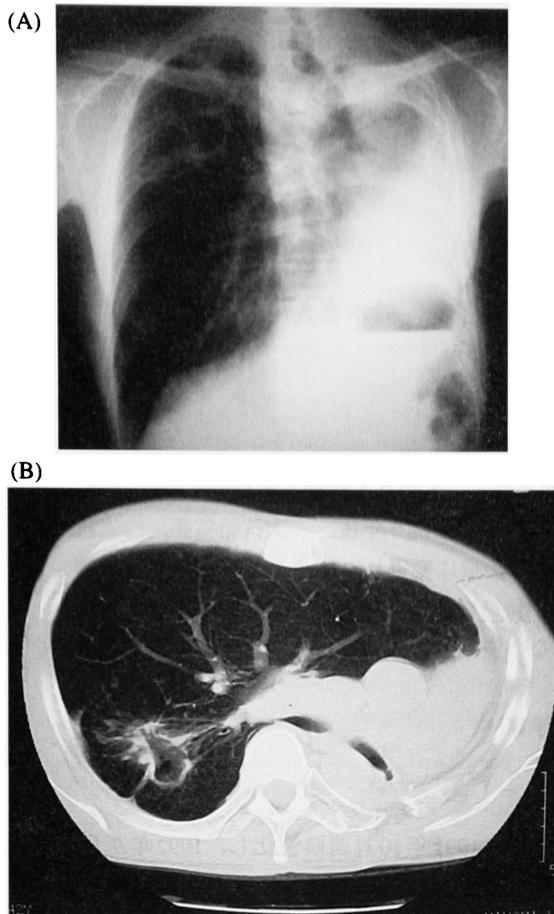


Fig. 1 (A) Chest X ray on 14 April 2004, showing cavitary lesion on the right upper lobe and apical lesion. (B) Chest CT film on 4 April 2004, showing cavitary lesion.

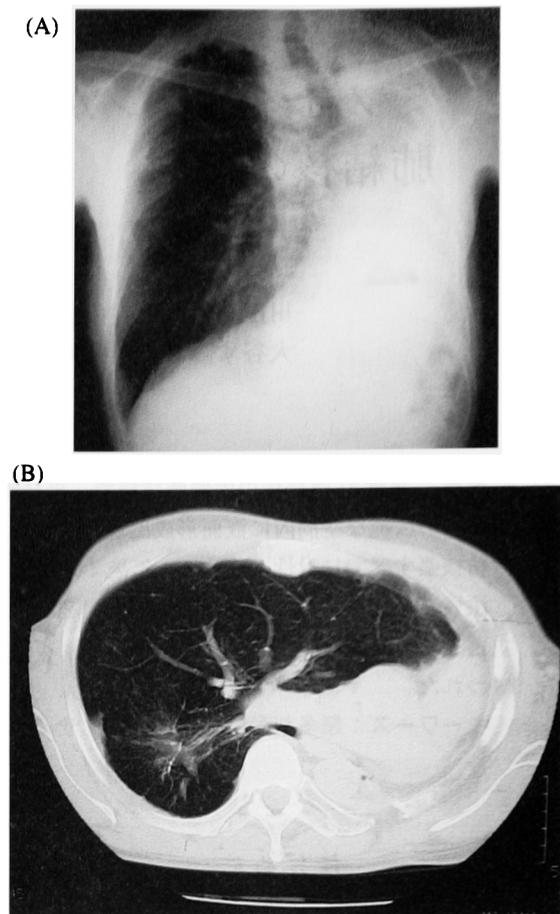


Fig. 2 (A) Chest X ray on 6 December 2005, showing disappearance of cavitary lesion and decreased apical lesion. (B) Chest CT film on 28 November 2005, showing disappearance of cavitary lesion.

痰では、ウエルバック S培地による薬剤感受性試験で全耐性となった。抗精神薬の thioridazine hydrochloride (TZ) が、耐性結核菌、感受性結核菌を問わず通常量服用時の血漿濃度以下の濃度で殺菌作用を示すこと¹⁾²⁾、長期の入院で精神的に不安定となり、時々抗精神薬を服用していること、現状では期待できる薬剤が見当たらないことより TZの使用を考えた。本人への説明と書面による同意を得、2003年6月より TZ 75 mg/日、GTFX 400 mg/日を投与した。しかし11月の痰でも塗抹2+、培養陽性であり、GTFXとアモキシシリン投与に変更したが効果を認めなかった。2004年4月の胸部X線写真では、右肺尖部の陰影および右S²に径35 mmの空洞を認めた (Fig. 1)。つぎにミノサイクリン (MINO) が多剤耐性結核菌に対し *in vitro* の系で効果が認められることが知られていることから³⁾、2004年5月1日より GTFX 400 mg/日と MINO 200 mg/日の投与を開始した。投与開始16カ月後より排菌消失し、画像上も空洞陰影の消失を認めた (Fig. 2)。2005年12月23日、9年4カ月の長期入院を経

て退院。外来で前述の2剤継続し2007年8月15日服薬終了、2008年8月現在再発を認めていない。2006年、本例の菌株を含めた当院多剤耐性結核菌臨床分離株3菌株、感受性臨床分離株3菌株に対する MINO、GTFXの Minimal inhibitory concentration (MIC) および併用効果をチェッカーボードパネルで検討した (Table)。MINOの MICは、本例の菌株では4 µg/ml に対し他の菌株は8 µg/mlであった。Fractional inhibitory concentration (FIC) indexは、すべての株で2となり MINOと GTFXとの併用による「相加作用」ならびに「拮抗作用」はみられず、両薬剤が影響しあわない「無関心作用」と判定された (Table)。同時にプロスミック MTB-I試験 (極東製薬) を行い、多剤耐性結核菌はいずれも全耐性を、感受性菌はいずれも全感受性を示した。従ってこれらの多剤耐性結核菌は超多剤耐性結核菌の定義に合致した。

考 察

本症例は、当初 INH、SM耐性菌であったが、感受性

Table Results of drug susceptibility tests by the checker board titration method

| | Strain No. | Minocycline alone | Minocycline with GTFX | GTFX alone | GTFX with Minocycline | FIC index |
|---------------|------------|-------------------|-----------------------|------------|-----------------------|-----------|
| | | MIC | MIC | MIC | MIC | |
| XDRTB strains | 1 | 4 | 4 | 1 | 1 | 2 |
| | 2 | 8 | 8 | 1 | 1 | 2 |
| | 3 | 8 | 8 | 0.5 | 0.5 | 2 |
| DSTB strains | 4 | 8 | 8 | 0.125 | 0.125 | 2 |
| | 5 | 8 | 8 | 0.125 | 0.125 | 2 |
| | 6 | 8 | 8 | 0.125 | 0.125 | 2 |

Strain No. 1 was derived from the patient we described in this article.

Strain Nos. 2-6 were also obtained from patients in our hospital.

XDRTB : extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

DSTB : drug susceptible *Mycobacterium tuberculosis*

GTFX : gatifloxacin

MIC : minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)

FIC : fractional inhibitory concentration

結果が判明するまで、2カ月INH, SM, RFPの3剤で治療しており、この間はRFP単剤投与と同様の治療内容となった。INH耐性菌の場合、PZA非投与例では、有効薬剤3~4剤を12カ月投与することが妥当であると考えられている⁴⁾。本例では有効薬剤2剤、12カ月の投与であった。再発時多剤耐性となっていたが、有効薬剤3剤、退院後2剤、全投与期間2年10カ月、微量排菌のまま休薬となっている。「多剤耐性肺結核の結核医療の国際基準」⁵⁾によると、最低でも4剤、最低18カ月の治療が推奨されている。従って本例の主な耐性化の要因は、薬剤数の少ない弱い治療が長期に行われたことによると思われる。

本例は3回目入院後、左肺の広範空洞病変内に液面形成出現し、胸膜肺全摘を施行している。弱い有効薬剤が1~2剤しか残っていない多剤耐性肺結核においても、外科治療で排菌を止めることができる症例があることが報告されており⁶⁾、本例も全経過を考慮すると、外科的処置が菌陰性化の状態にもちこむうえで有効であったと判断される。本例は最終的にすべての一次抗結核薬、二次抗結核薬に耐性を示し投与薬が見当たらない状態に追い込まれMINO投与した。MINOは通常の投与量での血漿濃度領域で、耐性結核菌、感受性結核菌を問わず発育を阻止し、主に静菌作用によるものとされ、多剤耐性肺結核の補助的抗結核剤の可能性が指摘されている³⁾。今回のGTFXの併用は、なんらかの効果を示した可能性もあるが、GTFXの投与歴があること、感受性試験で、他の菌株に比べ優れた感受性は認められないこと、MINOとの相加、相乗作用は認めていないことは菌陰性化に導いた薬剤はMINOであると考えられた。

多剤耐性肺結核の治療では、感受性のある薬剤を原則5剤投与した場合、菌の陰性化までの期間は6割が4カ月以内であるものの、1年以上最長16カ月で陰性化す

る例も報告されている⁷⁾。本症例も培養陰性化まで16カ月を要した。投与薬が本症例と同様2剤であった例は、和田らのサイアセタゾンとスバルフロキサシンの1例があり、投与4カ月で菌の陰性化をみている⁸⁾。なおこの症例も、治療途上で対側肺の空洞拡大、咯血により有効薬剤のないまま、対側上葉の切除術を施行している。

以上、多剤耐性肺結核治療開始6年後、左肺の広範な空洞内に液面形成出現し、左胸膜肺全摘施行、9年余にわたる長期入院後、ミノサイクリンにより菌陰性化し、右空洞影も消失し退院となった1例を報告した。

謝 辞

抗酸菌薬剤感受性試験に関し、多大な協力をしていただきました極東製薬工業(株)研究開発部 金野雅子氏に篤く深謝いたします。

文 献

- 1) Ordway D, Viveiros M, Leandro C, et al.: Clinical concentrations of thioridazine kill intracellular multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. J Antimicrob Chemother. 2003; 47: 917-922.
- 2) Amaral L, Martins M, Viveiros M: Phenothiazines as anti-multi-drug resistant tubercular agents. Infectious Disorders-Drug Targets. 2007; 7: 257-265.
- 3) 東村道雄, 水野松司: Minocyclineの抗結核菌作用(試験管内実験). 結核. 1983; 58: 379-384.
- 4) 斎藤若奈, 長山直弘, 宮本 牧, 他: INHまたはRFP耐性結核の特徴および治療成績. 結核. 2003; 78: 611-617.
- 5) 結核医療の国際基準(日本語版). 世界結核技術支援連盟出版, 2006, 30-32.
- 6) 奥村昌夫, 尾形英雄, 吉山 崇, 他: 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. 結核. 2007; 82: 831-835.

- 7) Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, et al.: Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: Predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 650-659.
- 8) 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治療例. *結核.* 2007; 82: 33-37.

————— Case Report —————

ACHIEVEMENT OF SPUTUM CULTURE NEGATIVE CONVERSION BY MINOCYCLINE
IN A CASE WITH EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT
PULMONARY TUBERCULOSIS

Hiroshi KAWADA, Masaya YAMAZATO, Yoko SHINOZAWA, Kikuo SUZUKI,
Sumire OTANI, Motofumi OUCHI, and Mamoru MIYAIRI

Abstract A 33-year male was readmitted to our hospital for the treatment of multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in February 1993. Six years after the treatment, the left pleuro-pneumonectomy was done because of the enlargement of cavitory lesions with formation of fluid. Four years after the operation, *M. tuberculosis* from the patient was resistant to all first- and second-line anti-tuberculosis drugs. Apical lesion and cavitory lesion on the upper lung were still seen on chest X ray and sputum smear and culture were continuously positive. Minocycline and gatifloxacin were prescribed after five years of the operation. Sixteen months after changing the regimen sputum smear and culture converted negative. Chemotherapy was terminated in August 2007, two years after the negative conversion. One year after the termination of treatment no relapse occurred. We considered minocycline

was effective in this case, because gatifloxacin was resistant by the drug susceptibility test and was previously used.

Key words: Extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis, Minocycline, Surgical resection

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Minami Yokohama National Hospital

Correspondence to: Hiroshi Kawada, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Minami Yokohama National Hospital, 2-6-1, Serigaya, Konan-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 233-8503 Japan.
(E-mail: hk79108@yahoo.co.jp)