

2度の結核治療完遂後に再燃し多剤耐性結核が判明した1例

若林 規良 矢野 修一 小林賀奈子 徳田 佳之
池田 敏和 石川 成範 竹山 博泰

要旨：症例は41歳女性。肺結核に対して1995年1月から7月にかけて、INH, RFP, EBの3剤、7月から10月にINH単独による治療歴あり。その後、肺結核再燃あり2004年7月から2005年1月にかけて、INH, RFP, EB, PZAの4剤にて治療を受けていた。2006年12月頃より湿性咳嗽あり、2007年1月6日より高熱が持続するため近医受診、右上葉の無気肺を認め、喀痰抗酸菌塗抹G2が判明し当院入院となった。無気肺の原因は切除標本の病理所見より、気管支壁に乾酪化を伴った肉芽組織が進展したことによるものと判明した。3回施行した液体培地および固形培地における喀痰培養検査のうち初回検体の液体培養のみ6週で結核菌陽性となり、薬剤感受性検査で多剤耐性結核が判明した。感受性結果よりKM, LVFX, PZA, PASによる治療を開始し、現在は塗抹陰性を維持できている。培養陰性のため感受性不明であったが、2度の結核治療完遂後に再燃を認め、多剤耐性結核が判明した症例を経験したので報告する。

キーワード：肺結核再燃、多剤耐性結核、塗抹陽性培養陰性、液体培養

はじめに

近年、抗酸菌培養に関しては様々な改良がなされ検出率の改善を認めるようになってきたが、実地臨床においては依然として塗抹陽性培養陰性例を経験する。塗抹陽性培養陰性の場合において、感受性が不明のまま化学療法が完遂された症例では、臨床症状および画像所見等をあわせて死菌と考えて経過観察とすることも多い。今回、われわれは2度の結核治療完遂後に、塗抹陽性および画像上の悪化を認め、液体培養で多剤耐性結核が判明した1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：41歳、女性。

既往歴：画像所見による臨床診断で1995年1月～7月イソニアジド (INH), リファンピシム (RFP), エタンブトール (EB) 3剤、7月～10月INH単独にてA病院で治療。2004年7月～2005年1月、気管支鏡洗浄液にてG1

号相当、TB-PCR陽性のためINH, RFP, EB, ピラジナミド (PZA) にてB病院で治療。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：前回 (2004年) 治療後は特に自覚症状を認めなかったが、2006年12月頃より湿性咳嗽あり、2007年1月より高熱が持続するためB病院受診、右上葉の無気肺を認め、喀痰抗酸菌塗抹G2につき当科紹介、入院となった。

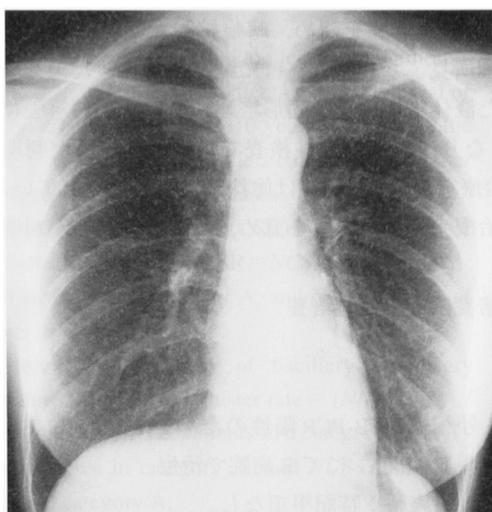
入院時現症：身長156.0 cm, 体重40.5 kg, 体温36.8℃, 血圧118/75 mmHg, 脈拍68/分整, SpO₂ 98%。胸腹部に異常なし、四肢浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血沈43 mm/hr, CRP 1.59 mg/dlと軽度の炎症所見を認めた。肝機能、腎機能、電解質に異常はなく、空腹時血糖も正常であった。

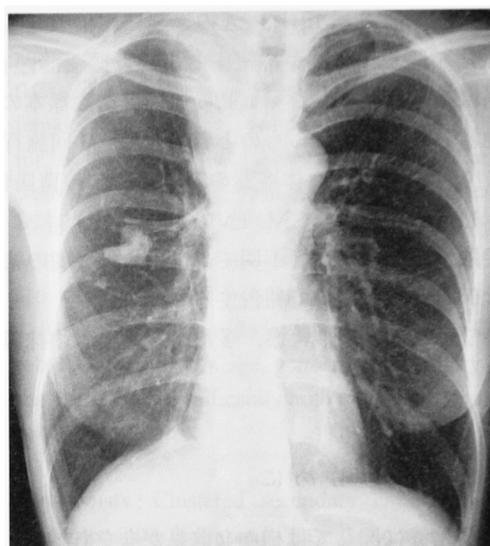
画像所見：入院時の胸部X線写真では、初回治療後には認めなかった右上葉の無気肺と右中肺野の石灰化病変を認めた (Fig. 1)。胸部CT写真では右上葉は無気肺となっており、気管支内腔に突出する軟部陰影および右下葉

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Sputum examination	
WBC	6,300 / μ l	TP	7.4 g/dl	Acid-fast bacilli smear Gaffky 2	
Neut	72 %	T-bil	0.61 mg/dl	TB-PCR (+)	
Eos	3 %	AST	16 IU//	Cytology Class II	
Lymph	19 %	ALT	13 IU//		
Mono	6 %	LDH	153 IU//		
RBC	439×10^4 / μ l	γ -GTP	30 IU/ml	Serology	
Hb	13.3 g/dl	BUN	13 mg/dl	CEA	2.7 ng/ml
Ht	39.9 %	Cre	0.66 mg/dl	CYFRA	0.4 ng/ml
Plt	35.0×10^3 / μ l	CRP	1.59 mg/dl	Pro-GRP	22.9 pg/ml
ESR	43 mm/hr	Na	141 mEq//		
		K	4.1 mEq//		
		Cl	106 mEq//		
		Glu	103 mg/dl		



(A)

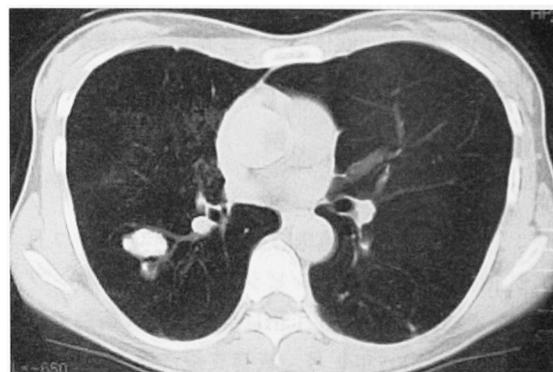


(B)

Fig. 1 A) Chest radiograph after first therapy for lung tuberculosis. B) Chest radiograph on admission showed the right upper lobe atelectasis and calcified nodules in right middle lobe.



(A)



(B)

Fig. 2 Chest CT scan on admission showed the right upper bronchial tumor (A) and calcified nodules in the right S⁶ (B).

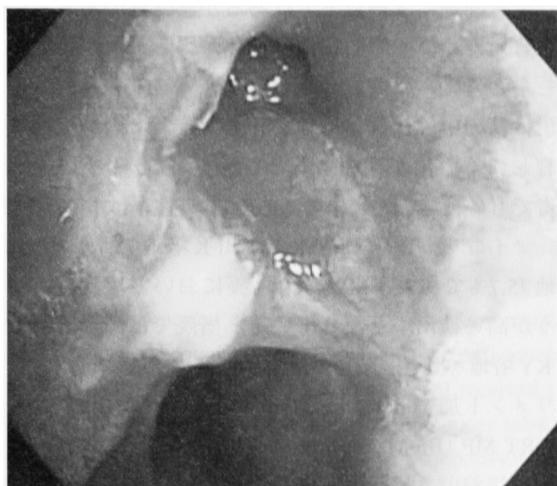


Fig. 3 Bronchoscopy showed that the right upper lobe bronchus was stenosed by a tumor that bled easily.

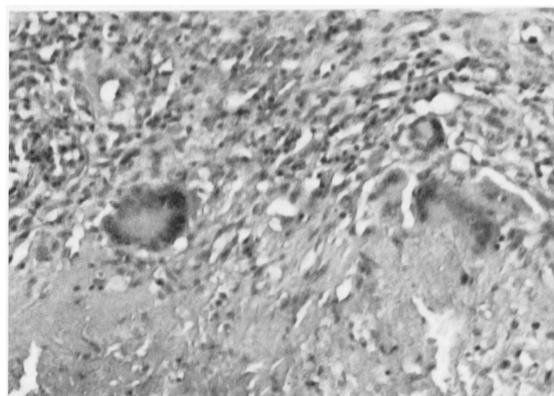


Fig. 4 Hematoxylin-Eosin staining demonstrated granuloma with caseous necrosis.

Table 2 Result of drug susceptibility tests on admission

Drug ($\mu\text{g/ml}$)	susceptibility	Drug ($\mu\text{g/ml}$)	susceptibility
INH (0.2)	R	TH (20)	R
INH (1)	S	EVM (20)	S
RFP (40)	R	PAS (0.5)	S
SM (10)	R	CS (30)	S
EB (2.5)	R	LVFX (1)	S
KM (20)	S	PZA (1000)	S

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

には石灰化を伴う結節を複数認めた (Fig. 2)。

入院後経過: 入院時の喀痰塗抹検査3回はいずれもG2号であり, TB-PCR陽性および画像所見より, 肺結核再発と考えINH, RFP, EB, PZAによる治療を開始した。3週間培養陰性であったので, 死菌の排菌と考え内服を中止した。2月に気管支鏡検査施行した。気管支鏡検査では右上葉枝の易出血性腫瘍性病変による狭窄を認めた (Fig. 3)。気管支洗浄液および擦過物の抗酸菌塗抹は陰性であった。病変からの今後の咯血および塗抹陽性が続く可能性を考え, 外科にて右上葉切除を行った。切除標本の病理所見としては気管支壁に乾酪化を伴った肉芽組織がみられ, 一部気管支内腔へ病変進展が見られた (Fig. 4)。しかし, 抗酸菌染色では抗酸菌を確認できなかった。術後経過良好で, 外来にて経過観察予定であったが, 入院時提出の喀痰の液体培養が陽性となったため, 入院にて感受性結果待ちとした。3月末に感受性判明し, INH, RFP, EB, ストレプトマイシン (SM), エチオナミド (TH) に耐性を認めたため多剤耐性結核MDR-TB (multi-drug resistant tuberculosis) と診断した

(Table 2)。感受性結果を踏まえ4月よりカナマイシン (KM), レボフロキサシン (LVFX), PZA, パラアミノサリチル酸塩 (PAS) による治療を開始した。喀痰塗抹陰性確認につき退院となった。治療開始後7カ月経過時点では, 臨床症状および画像上の悪化もなく喀痰塗抹陰性を継続しており, 今後は1年半から2年程度 of 加療継続予定である。

考 察

本症例は, ①2度の結核治療完遂歴がありながら, 塗抹陽性となり画像上の悪化をきたした点, ②過去の治療時にはいずれも培養陰性であったが, 今回入院時培養では液体培養3回のうち1回のみが陽性となり, さらに多剤耐性結核であった点, が特徴として挙げられる。

結核治療完遂歴のある患者の喀痰抗酸菌塗抹検査が陽性となった場合は, ①死菌を排菌している可能性, ②耐性結核である可能性, について考える必要がある。本症例の場合, ①に関しては2回の治療完遂があり, 2回目の治療終了時点では塗抹, 培養とも陰性であったことよ

り当初は一番可能性が高いと考えたが、初回治療終了後の胸部X線では明らかな異常所見を認めなかったものが、今回の胸部X線では右中葉の石灰化病変および右中葉無気肺を認めた点を考えると一般的でない。(2)に関して本例では初回からMDR-TBであった可能性、獲得耐性により感受性菌あるいは一部薬剤耐性菌がMDR-TBとなった可能性およびMDR-TBの再感染について考える必要がある。2度の治療完遂にかかわらず再発していることより耐性結核である可能性は高いと考えられたが、初回からMDR-TBであった可能性に関して結核療法研究協議会(1997)¹⁾では、MDR-TBの初回耐性は0.9%、WHOとIUATLDによるGlobal Project第3次調査²⁾では0~14.2%(中央値1.1%)と報告されており、可能性は否定できないが頻度としては稀である。獲得耐性によりMDR-TBとなった可能性に関しては、結核療法研究協議会(1997)¹⁾では獲得耐性は19.7%、WHOとIUATLDによるGlobal Project第3次調査²⁾では0~58.3%(中央値7.0%)と報告されており頻度としては初回耐性より多く、また、本例では過去の治療時に培養陰性のため感受性の確認ができておらず、投与量の確認およびDOTSによる確実な服用も確認されていないことから獲得耐性によりMDR-TBとなった可能性が高いと考えられた。本例の初回発症時とはほぼ同じ時期の上記療研報告ではINH耐性は4.4%とあり頻度は多くはないが、初回のINH、RFP、EBによる治療で再発を認めていることより初回感染菌がINH耐性結核菌であり、これがRFP耐性をきたしMDR-TBとなった可能性が考えられた。また、今回の感受性検査においては未使用薬であるSMにも耐性があることより初回にINH、SM耐性であった可能性も考えられる。

耐性菌の可能性が高い状況としては、①前回治療で不規則な服薬があった場合、②以前の治療において副作用のため、薬剤の中止、再投与を繰り返した場合、③耐性菌と判明している患者の接触者からの発病、④薬剤耐性率が高い国の出身者、などが挙げられる。初回発症時は病院勤務の看護師であったという患者背景を考慮すると、初回の感染契機としては耐性菌患者との接触の可能性はあるが、現在は島根県在住の専業主婦であり、同県では本例以外にMDR-TBが確認されていないことからMDR-TBの再感染の可能性は非常に低いと考えられた。

重藤ら³⁾は多剤耐性結核の治療において感受性薬剤数が3剤以下では菌陰性化が得られても再発が多いとしており、今回判明した本症例の感受性検査結果から過去の治療に用いられた感受性薬剤数は3剤以下となることよ

り、選択薬剤に3剤以下ではあるが感受性のあるものが存在したため、一時的に菌陰性化が得られたが再発をきたしたと考えられた。

耐性菌の中には液体培地で分離できても固形培地では発育しにくい菌が存在するとされているが、阿野ら⁴⁾の報告でも各種培養法によるMDR-TB陽性率はMGIT[®]83.8%、マイコアシッド[®]86.5%、小川K培地75.7%、小川S培地75.7%であり、MDR-TB培養においては液体培養のほうが高い検出率となっている。当院では固形培養は小川KY培地(極東製薬)を使用し、液体培養は抗菌物質サプリメント加Middlebrook 7H9変法培地を使用するBacT/ALERT MP (BioMerieux Inc.)にて行っているが、今回の症例においては阿野らの報告を裏付けるように液体培養のみ陽性であった。

伊藤ら⁵⁾は喀痰塗抹陽性210例の検討において、結核菌培養陽性率は、小川培地3回検痰の推定値は98.3%、MGIT2回目で98.1%、3回目の推定値は99.0%であったと報告していることから、活動性結核を疑う場合は、3回の培養検査において固形培地と液体培地の両者を2回以上用いることが必要と考える。

実地臨床において、塗抹陽性培養陰性の症例は稀でなく経験するが、このような場合においては治療歴、臨床症状、画像所見より総合的に判断するとともに、液体培養を含む頻回の培養検査の必要がある。また本例のように培養開始6週間後にMDR-TBが判明する症例もあることを踏まえ、医療安全の面からも常にMDR-TBの可能性を考えた診療計画作成が肝要と考えられた。

文 献

- 1) Abe C, Hirano K, Wada M, et al.: Resistance to *Mycobacterium tuberculosis* to four anti-tuberculosis drugs in Japan. *Int J Tuberc & Lung Disease*. 2001; 5: 46-52.
- 2) The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third Global Report. 2002.
- 3) 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.
- 4) 阿野裕美, 吉多仁子, 石田智恵子, 他: 酸化還元インジケーター(STC)を用いた抗酸菌迅速培養システム(マイコアシッド)と酸素反応性蛍光センサーを用いた抗酸菌迅速培養システム(MGIT)および新しく開発された2%小川培地(S)の比較検討. *結核*. 2001; 76: 729-739.
- 5) 伊藤邦彦, 青野昭男, 吉山 崇, 他: 肺結核診断時に必要な液体培地による喀痰培養検査の回数. *結核*. 2006; 81: 511-518.

Case Report

**A CASE OF MULTI-DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS
AFTER ADMINISTRATION OF STANDARD ANTI-TUBERCULOSIS
TREATMENT FOR TWO TIMES**

Kiryō WAKABAYASHI, Shuichi YANO, Kanako KOBAYASHI, Yoshiyuki TOKUDA,
Toshikazu IKEDA, Shigenori ISHIKAWA, and Hiroyasu TAKEYAMA

Abstract We reported a case in which multi-drug resistant tuberculosis was recognized after two courses of anti-tuberculosis treatment. A 41-year-old woman who had received two courses of anti-tuberculosis treatment for pulmonary tuberculosis was admitted to our hospital due to productive cough, high fever and positive sputum smear showing acid fast bacillus. In the past treatment, drug susceptibility was unknown because of culture-negative TB. Chest radiograph showed atelectasis of the right upper lobe. The pathological examination of surgically resected lung specimen revealed that atelectasis was formed by a granulation tissue with caseous necrosis progressed to the bronchus wall. We examined cultures three times using both solid and liquid media. Liquid culture of the first time specimen was positive for *Mycobacterium tuberculosis* after six weeks and multi-drug resistant tuberculosis was recognized on drug susceptibility test. Thereafter she was treated with KM, LVFX, PZA and PAS,

and maintained sputum smear negative for 7 months after treatment. Physicians must consider possibility of MDR-TB despite findings showing smear-positive and culture-negative TB.

Key words : Tuberculosis recurrence, Multi-drug resistant tuberculosis, Smear-positive and culture-negative TB, TB liquid culture

Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Matsue National Hospital

Correspondence to: Kiryō Wakabayashi, Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Matsue National Hospital, 5-8-31, Agenogi, Matsue-shi, Shimane 690-8556 Japan. (E-mail: kiryo731@matsue.hosp.go.jp)