

結核専門病院における結核入院治療成績

— 標準治療が困難時の対応について —

¹奥村 昌夫 ¹佐々木結花 ¹吉山 崇 ¹松田 周一
¹大澤 武司 ¹森本 耕三 ²野内 英樹 ¹倉島 篤行
¹尾形 英雄 ¹後藤 元

要旨：〔目的と方法〕結核専門病院である当院での年間の結核入院治療成績を後ろ向きに検討した。〔結果〕2011年度は296例が入院治療を行った。そのなかで多剤耐性結核症は18例であった。薬剤感受性検査はイソニアジド (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) の主要4剤に感受性であったのが229例 (77.4%) であった。入院期間内に86.5%にあたる256例がINH, RFP, EBまたはSMの3剤, あるいはピラジナミド (PZA) を加えた4剤による標準治療を開始し, 66.8%にあたる171例が継続使用可能であった。4剤治療を行ったもののなかで80歳未満は76.0%が治療可能であったものの, 80歳以上は49.3%のみが治療可能で有意差がみられた。4剤標準治療における培養陰性までの期間は40.6日であった。標準治療で肝機能障害がみられたのは4剤治療では8.5%であり, 80歳以上, 80歳未満の間で有意差はみられなかった。多剤耐性結核症はそれぞれの耐性状況に応じた治療を行い, 18例中7例が外科的切除術を行った。〔考察〕結核治療は多剤併用にて治療期間が長く, 副作用が出現するなど治療継続が困難な場合がある。患者それぞれの副作用, 耐性状況に応じた治療の継続が必要である。

キーワード：肺結核, 標準治療, 薬剤感受性, 副作用

はじめに

結核治療の原則は化学療法であり, 大半の結核は化学療法で治癒させることができる。化学療法は, ①感受性薬剤を2剤 (治療開始時は3剤) 以上使用する, ②治療中は患者が確実に薬剤を服用することを確認する, ③副作用を早期に発見し適切な処置を行う, ことなどが必要となる¹⁾。しかし, 実際には治療中断, 不規則な服薬, 薬剤の副作用, 等にて治療失敗例が後を絶たず, 薬剤耐性化の原因となるため, 服薬を徹底せねばならない。今回結核専門病院である当院で年間の入院治療成績を検討したので報告する。

対象と方法

当院に2011年度に入院治療を行ったのは296例で, 男

性が196例で平均年齢が63.8歳, 女性が100例で70.3歳であった。これらについて標準治療が可能であったか検討を行った。また標準治療にて副作用が生じた場合の対応と, 耐性薬剤がみられた場合の対応について検討を行った。このなかでイソニアジド (INH), リファンピシン (RFP) 耐性の多剤耐性結核症 (multi-drug resistant tuberculosis: MDR-TB) は18例で, 男性は12例で平均年齢55.3歳, 女性は6例で45.3歳であった。これらについても化学療法のみで治療が可能であったか, 外科的切除術が必要であったか検討を行った。

統計解析は, 「独立多群間の検定一元配置分散分析法・多重比較法」を用いた。母分散が等しい場合には, $p < 0.05$ をもって有意差とし, 母分散が等しくない場合は, 「独立2群間の差の検定。正規分布性とt検定」により, $p < 0.05$ をもって有意差とした。

公益財団法人結核予防会複十字病院¹呼吸器センター呼吸器内科, ²臨床検査科

連絡先: 奥村昌夫, 公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科, 〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: okumuram@fukujuji.org)

(Received 15 Jun. 2015/Accepted 28 Jul. 2015)

結 果

2011年度に当院で入院治療を行った結核患者を年代別にわけると、Fig.に示すように、80歳代が最も多く72例を占め、次に70歳代が54例、90歳代は21例と、80歳以上が93例(31.4%)、70歳以上が全体の49.7%を占めた。症例は肺結核が295例(脊椎結核、結核性髄膜炎、粟粒結核、結核性胸膜炎等、肺外結核合併症も含む)で、肺外結核(結核性胸膜炎)が1例であった。男性38例、女性11例の計49例(16.6%)が過去に結核の既往があった。また68例に糖尿病の既往があった。薬剤感受性検査はINH, RFP, エタンブトール(EB), ストレプトマイシン(SM)の主要4剤に感受性であったのが229例(77.4%)、INHに耐性であったのが19例(6.4%)、RFPに耐性であったのが1例(0.3%) (ただし、前医ではINH, RFP耐性の多剤耐性結核として紹介)にみられた。INH, RFP耐性のMDR-TBが18例(6.1%)にみられた。

(1) 標準治療成績

入院後INH, RFP, PZA, EBあるいはSMの4剤による標準治療、またそれに準じた治療で開始したのが234例(79.1%)にみられた。そのなかで80歳以上においては93例中67例が4剤で治療を開始した。一方でINH, RFP, EBの3剤で治療を開始したのが22例(7.4%)で、そのうち3例は当院では治療開始時より喀痰塗抹、培養ともに陰性の症例であった。22例中80歳以上は13例であった。以上から86.5%にあたる256例が4剤あるいは

3剤で標準治療を開始した。

入院治療期間内に標準治療が可能であった症例をTable 1に示す。PZAを加えた4剤治療が可能であったのは、4剤治療を開始した234例中68.4%の160例であった。そのなかで80歳以上では67例中33例の49.3%が4剤標準治療可能であった。一方で、80歳未満は127例の76.0%が治療可能であり、両者で有意差がみられた。3剤治療が可能であったのは22例中11例(50.0%)で、80歳以上は13例中3例(23.1%)のみで、80歳未満は9例中8例(88.9%)が治療可能であった。

以上からMDR-TBを除いて標準治療4剤で開始した234例、3剤で開始した22例のなかで合計66.8%にあたる171例が標準治療を継続することが可能であった。

標準治療が可能であった症例のなかで固形培地による8週培養陰性化までの期間は、PZAを含む4剤使用例では40.6(±24.0)日であった。これらのなかで糖尿病合併例では51.7(±27.0)日、非合併例では36.9(±21.7)日と有意に糖尿病合併例で菌陰性化に期間を要した。一方、3剤治療例は治療開始時より菌陰性の症例もみられたことから、37.4(±21.7)日と菌陰性化までの期間は短かった。

(2) 標準治療困難時の対応について

a) 標準治療にて肝機能障害出現時の対応

4剤標準治療開始後、肝機能障害が234例中20例(8.5%)にみられた。このなかで80歳未満は14例で8.4%に、80歳以上では6例で9.0%にみられ、両者で有意差はみ

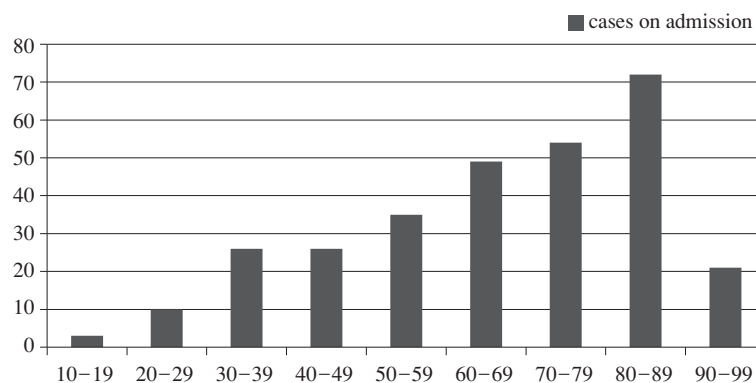


Fig. Tuberculosis patients on admission (2011) (MDR-TB)
 Male 196 cases, 63.8 y/o (12 cases, 55.3 y/o)
 Female 100 cases, 70.3 y/o (6 cases, 45.3 y/o)

Table 1 Standard treatments succession on admission

	All	<80 y/o	≥80 y/o	
HREZ	160/234 cases (68.4%)	127/167 cases (76.0%)	33/67 cases (49.3%)	(p<0.001)
HRE	11/22 cases (50.0%)	8/9 cases (88.9%)	3/13 cases (23.1%)	

H: INH (isoniazid), R: RFP (rifampicin), E: EB (ethambutol), Z: PZA (pyrazinamide)

Table 2 Liver dysfunction on standard treatment

	All	<80 y/o	≥80 y/o	
a) HREZ	20/234 cases (8.5%)	14/167 cases (8.4%)	6/67 cases (9.0%)	N. S
b) HRE	2/22 cases (9.1%)	0/9 cases	2/13 cases (15.4%)	

Table 3 Coping with liver dysfunction

a) Liver dysfunction on HREZ	20/234 cases (8.5%)
HRZE→HRE	9 cases
HRZE→RE/LVFX	6
HRZE→REZ	1
HRZE→HEZ/LVFX	1
HRZE→HES/LVFX	1
HRZE→HEZ (decrease of platelet)	1
No treatment (drug induced eruption)	1
b) Liver dysfunction on HRE	2/22 cases (9.1%)
HRE→RE/LVFX	2 cases

LVFX: levofloxacin

られなかった。3剤標準治療では肝機能障害が22例中2例(9.1%)にみられ、どちらも80歳以上の症例であった(Table 2)。4剤治療で肝機能障害を起こした後、3剤標準治療が可能であったのが20例中9例みられた。またRFP, EB, レボフロキサシン(LVFX)にて治療可能であったのが6例みられた。INHによる肝機能障害を疑い、RFP, EB, PZAで治療可能であったのが1例、RFPによる肝機能障害を疑い、INH, EB, PZA, LVFXにて治療を行ったのが1例、INH, EB, SM, LVFXで治療を行ったのが1例、INH, EB, PZAが1例であった。一方で薬疹も出現し、治療中断、原因薬剤が特定できず治療再開できなかつたのが1例存在した。以上より肝機能障害出現時はINH, RFPを2剤併用できたのが20例中9例のみで、その他はINH, RFPのいずれかのみを使用した。また標準治療開始後肝機能障害が出現し、その後PZAが使用できたのは20例中3例のみであった。

3剤治療にて肝機能障害が出現し中断した2例についてはいずれもRFP, EB, LVFXにて治療可能であった(Table 3)。

b) 標準治療継続困難にてLVFX使用例について

標準治療が困難でLVFXを使用したのは合計37例(14.5%)で、主な使用理由はINH耐性によるものが13例で、標準治療で肝機能障害にてLVFXを使用したのが12例みられた。LVFXを使用した症例での8週培養陰性までの期間は40.8(±18.7)日で、標準治療と有意差はみられなかった。

c) RFPの使用が困難にてリファブチン(RBT)使用例について (Table 4)

今回の標準治療でRFPが副作用で使用できず、RBT

Table 4 Reasons for changing from RFP to RBT

RFP→RBT	15/256 cases (5.9%)
Appetite loss	11 cases
Renal dysfunction	2 cases
Liver dysfunction	1 cases
Arrhythmia (arterial fibrillation)	1 case

に変更することによって治療可能であったのが15例(5.9%)みられた。主な変更理由は食欲不振が11例、腎機能障害2例、肝機能障害1例、不整脈(心房細動)が1例であった。RFP使用例(4剤治療)では8週培養陰性となるまでに前述のように40.6(±24.0)日で、RBT使用例は40.4(±26.9)日で有意差はみられなかった。

(3) INH耐性時の対応について

INH耐性、RFP感受性と判明したのが19例(6.4%)にみられた。そのなかで11例はINH以外にもSMにも耐性がみられた。これらに対してLVFXを追加して菌陰性化が得られたのが19例中11例、SM追加にて対応したのが1例、4剤標準治療をそのまま継続したのが1例みられ、これらは入院期間内に菌陰性化が得られた。また薬剤感受性結果判明前に死亡したのが2例、自己退院したのが1例みられた。一方で4剤標準治療開始後EBによる薬疹の疑いにて中止しINH, RFP, PZAで治療を行ったのが1例みられた。すなわちこの症例はINHが耐性であったため、RFP, PZAの2剤で治療を開始し、その後RFP単剤で治療を行ったことになる。この症例は入院期間内に菌陰性化が得られており、治療も終了しており当院通院期間内には再発はみられなかった。

(4) RFP耐性時の対応について

RFP耐性が1例(0.3%)みられたが、前医ではINH耐

性、RFP耐性のMDR-TBの疑いにて紹介となった症例であった。当院ではINHが低濃度耐性高濃度感受性であった。この症例は、RFP以外にカナマイシン (KM), エンビオマイシン (EVM), LVFXに耐性であることが判明したため、INHを3倍量の15 mg/kgで、PZA, エチオナミド (TH), パラアミノサリチル酸 (PAS), SMにて治療を行い菌陰性化が得られた。

標準治療を開始できなかった症例も含めて、MDR-TBを除いた278例中、入院治療にて8週培養陰性化が得られたのは76.3%にあたる212例で、治療中断となったのは10例 (3.6%) にみられた。一方で56例 (20.1%) が入院期間内に死亡した。56例中34例は80歳以上であった。治療中断となった理由は薬疹出現にて原因薬剤を特定できなかったのが2例、自己退院が4例、腎機能障害にて転院となったのが2例、入院中肺塞栓症合併にて転院となったのが1例、心筋症にて転院となったのが1例であった。

(5) MDR-TBの治療成績

INH, RFP耐性のMDR-TBは18例で、男性は12例で平均年齢55.3歳、女性は6例で45.3歳であった。この18例のなかでINH, RFP以外に二次抗結核薬であるKM, LVFXにも耐性を示す超多剤耐性結核 (extensively multi-drug resistant tuberculosis: XDR-TB) は、男性2例、女性1例の計3例存在した。18例のなかで過去に結核治療歴があるのは13例存在した。耐性薬剤数はMDR-TBではINH, RFPの2剤のみは4例で、3剤が3例、4剤が3例、5剤が3例、6剤が1例、7剤が1例であった。XDR-TBにおいては2例が8剤に、1例が10剤に耐性を示した。抗結核薬はそれぞれの耐性状況に応じた治療を行った。XDR-TBの1例を除いて4剤以上の薬剤にて治療を行うことが可能であった。治療は外科的治療をMDR-TBが5例、XDR-TBが2例の合計7例に行った。内科的治療は感受性薬剤をできるだけ多く使用することを目標とし、4剤使用できたものがMDR-TBで5例、5剤使用できたものがMDR-TBが3例、XDR-TBが1例、6剤がMDR-TBが4例、XDR-TBが1例、7剤がMDR-TBで2例、9剤使用できたのがMDR-TBで1例であった。ただしXDR-TBで1剤のみしか使用できなかった症例も存在した。結果は、胃癌を合併した1例は入院期間中に死亡したが、他の17例は菌の陰性化が得られた。

考 察

結核治療の原則は化学療法が中心であり、大半の結核は化学療法で治癒させることができる。標準治療を行うことができれば再発率は1~2%である。標準治療を開始するにあたってPZA使用の可否が問題となるが、結核治療の国際基準ISTC (International Standards for Tubercu-

losis Care) による標準治療はPZAを含む4剤治療を基本としている。しかし日本においては、①高齢者が多いこと、②合併症をもつ患者が多いこと、③副作用を懸念すること、から4剤治療の普及率は比較的低い¹⁾。しかしPZAを使用しない場合、治療期間は6カ月から9カ月へと1.5倍長くなる。また薬剤性肝障害の出現頻度はPZA使用の有無によって大差がないといわれている²⁾。当院での肝機能障害出現頻度は、3剤治療で開始した症例が少なかったため有意差検定はできなかったが、全体で4剤治療では8.5%、3剤治療では9.1%と大きな差はみられなかった。また4剤治療では80歳未満と80歳以上で有意差はみられなかった。薬剤耐性菌であった場合、4剤使用のほうが新たな耐性発現防止のためにも安全であり、治療期間の短縮にもつながることから、全身状態を随時確認しながら可能なかぎり4剤治療を開始することを検討してもよいのではないかと思われた。宮沢ら³⁾の検討でもINH, RFP, EB, PZAの4剤で治療を行った80歳以上の高齢者と80歳未満では肝障害出現頻度は同程度であり、80歳以上でもPZA併用初期強化短期化学療法を行うことが望ましいとしている。

標準治療期間は6カ月から9カ月と長期にわたることから継続が困難となる場合もある。今回79.1%にあたる234例が4剤で、7.4%にあたる22例が3剤で標準治療を開始したものの、そのうちの66.8%にあたる171例のみが治療を継続することが可能であった。4剤治療では80歳未満で167例中127例の76.0%が治療可能であったものの、80歳以上では67例中33例の49.3%のみが可能で、両者の間で有意差がみられたが、どちらも予想よりかなり低い成績であった。全症例のなかで80歳以上が31.4%、70歳以上が50%近くと高齢者が多かったこと、MDR-TBを除いた278例中56例が死亡しているなど重症例が多かったこと、RFPは本邦では内服薬しか存在しておらず重症例では服薬の継続が困難になる、などが原因として挙げられるが、いかに長期間の治療継続が困難であるか痛感させられた。

今回の検討でINH耐性、RFP感受性が19例 (6.4%) みられた。RFPが薬剤感受性にて使用可能でINHが使用できないとき、結核診療ガイドラインではRFP, PZA, SM, EBの4剤が使用できればこれを第一選択とし、排菌量が多い場合にはLVFXまたはTHを加えた5剤とすることを検討するとしている。今回19例のINH耐性結核のなかで11例がSMにも耐性を認めた。RFPが短期化学療法として導入されるまで、1950年代から60年代にかけてINH, SM, PASなどの併用療法が行われた時代があり、そのころは日本でも結核が蔓延していた時期であった。そのころ結核に感染し後に高齢となってから再燃した患者のなかには、INH耐性時にSMを使用できないこ

とは少なくないと思われる。また入院治療から外来治療に移行した場合、外来で週2回程度SMを継続することは患者にとっても負担が大きい。よってLVFXを使用することは有用であると思われた。一方でINH耐性にもかかわらず4剤治療を継続し、後に薬疹の出現にてEBを中止、2カ月後にPZAを中止した症例が1例存在した。この症例は結局、RFP、PZAの2剤で治療を行いその後RFP単剤で治療していたことになり、薬剤感受性検査の結果を十分に把握していなかった可能性がある。再発、薬剤の耐性化を招く可能性もあり、今後反省しなければならないと思われた。

RFPによると思われる副作用にて使用できず、RBTにて使用可能であった症例がみられた。RBTは2008年10月より日本で発売となったリファマイシン系薬剤であり、日本結核病学会では、「薬剤相互作用のためRFPの使用が制限される場合」、「副作用のためRFP使用が制限される場合」としている。今回相互作用にて変更した例はみられなかったが、RFPによる食欲不振にてRBTへ変更した例がみられた。森本ら³⁾の検討でもRFPによって副作用の出現した28例中16例が消化器症状であったとし、RFPからRBTへの変更によりその他の抗結核薬を使用した場合と比較して治療期間の短縮のメリットがある可能性を示唆している。

結核の治療は多剤併用療法が原則であり、長期間にわたることから副作用の出現が大きな問題となる。特に多く認められる副作用の1つに肝機能障害がある。ガイドラインでは標準治療で肝機能障害が出現した場合、肝毒性が低いSM、EB、LVFXの3剤を使用し肝機能の回復を待ち、肝機能安定後にINH、RFPのいずれかを追加するとしている。肝機能が安定していれば、PZAによる肝炎の可能性が高いと考え、最終的にはINH、RFP、EBまたはSMの3剤治療を続けるとしている。われわれの成績では4剤治療で肝機能障害が出現した20例のうち9例はINH、RFP、EBの3剤で対応が可能であった。残りの11例はINHとRFPを併用することは困難で、INHあるいはRFPのいずれかとLVFXを追加にて対応した症例が多かった。LVFXは腎排泄であり肝機能障害をきたすことが少ないことから、肝機能障害出現時にLVFXを使用することは有用であると思われる。

MDR-TBの治療においても前述のように可能なかぎり感受性の薬剤を3剤以上使用する必要がある。感受性の薬剤が3剤以上なら治癒する可能性が高いが、2剤以下なら失敗する可能性が高い⁴⁾。2011年度における当院のMDR-TB症例は、1例のXDR-TBを除いて4剤以上の感受性薬剤が使用可能であった。また17例中7例に外科的切除術を行った。田尾ら⁵⁾が行った九州地区における多剤耐性結核の臨床的検討においては、内科的治療群では43%に排菌陰性化がみられたのに対し、外科的治療群では75%に排菌陰性化がみられたとしている。Jeonら⁶⁾は、MDR-TBの予後良好の因子として、外科的切除術が可能であることとLinezolidの使用を挙げている。MDR-TBではINH、RFPの最も強力な薬剤が使用できないことから、可能なかぎり外科的切除術が可能か検討すべきである。今回使用可能な薬剤が1剤のみの症例がXDR-TBで1例存在した。この症例は入院期間内に菌の陰性化が得られ、いったん前医へ戻ったが今後再排菌する可能性は十分にあると思われるため、他者への感染対策も含めてしっかり経過を追っていく必要があると思われる。

本論文は、第89回日本結核病学会総会（岐阜）にて発表された。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」V章 結核の治療。南江堂、東京、2012。
- 2) 宮沢直幹，堀田信之，都丸公二，他：80歳以上の高齢者結核におけるPZA併用治療の検討。結核。2013；88：297-300。
- 3) 森本耕三，吉山 崇，久世眞之，他：結核症へのリファチンの使用経験。結核。2013；88：625-628。
- 4) Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Eng J Med. 1993；329：784-791。
- 5) 田尾義昭，北里裕彦，川崎雅之，他：多剤耐性結核の臨床的検討—2004～2009年の九州地区入院症例の検討。結核。2011；86：751-755。
- 6) Jeon DS, Kim DH, Kang HS, et al.: Survival and predictors of outcomes in non-HIV-infected patients with extensively drug resistant tuberculosis. IJTL. 2009；13：594-600。

Original Article

CLINICAL EFFECTS OF TREATMENT FOR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* INFECTION IN PATIENTS AT A SPECIALIZED HOSPITAL IN 2011

¹Masao OKUMURA, ¹Yuka SASAKI, ¹Takashi YOSHIYAMA, ¹Shuichi MATSUDA,
¹Takeshi OSAWA, ¹Kozo MORIMOTO, ²Hideki YANAI, ¹Atsuyuki KURASIMA,
¹Hideo OGATA, and ¹Hajime GOTOH

Abstract [Objective and Methods] We analyzed the clinical effects of treatment for *Mycobacterium tuberculosis* infection for 1 year in our specialized hospital in 2011. Two hundred and ninety-six (296) patients were admitted and received treatment.

[Results] Two hundred and fifty-six patients (86.5%) were started on the standard treatment with 3 drugs (isoniazid [INH], rifampicin [RFP], and ethambutol [EB] or streptomycin [SM]) or 4 drugs (INH, RFP, EB or SM, and pyrazinamide [PZA]). One hundred and seventy-one patients (66.8%) continued receiving the standard treatment during the admission period. Of 160 cases who could continue 4 drugs, under 80 year-old patients were 127 cases (76.0%), but over 80 year-old patients were 33 cases (49.3%). The mean duration for negative conversion of sputum culture was 40.6 days. Liver dysfunction due to 4 drugs (INH, RFP, EB, and PZA) was noted in 8.5% of patients. Eighteen of the 296 patients had multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Each MDR-TB patient received individualized treatment. Moreover, 7 of the

MDR-TB cases were treated surgically.

[Discussion] Treatment of TB had taken long time, and some patients could not continue the treatment owing to the adverse effects of drugs. Hence, it is important to monitor adverse effects of drugs in each patient.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Standard treatment, Drug-sensitivity test, Side effect

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Clinical Laboratory, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Masao Okumura, Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: okumuram@fukujuji.org)