

## 薬剤感受性判明までの治療により新たな薬剤耐性獲得が疑われた多剤耐性肺結核の1例

若林 規良 矢野 修一 小林賀奈子 門脇 徹  
木村 雅広 石川 成範 池田 敏和

**要旨：**症例は52歳男性。2008年11月中旬より続く咳嗽と少量の喀痰および胸部圧迫感を主訴に近医受診。胸部X線写真にて右上肺野に浸潤影を認めたため他院にて精査受けたところ、胃液TB-PCRが陽性であったため肺結核として12月16日よりINH, RFP, EB, PZAで治療開始となった。薬剤感受性試験においてINH, RFP耐性が判明したため2月12日当院紹介入院。治療再開に際し喀痰と胃液塗抹は陰性で病巣が右上葉に限局していることより、病勢コントロールおよび検体採取目的で外科切除した。その後の薬剤感受性試験で新たにEB耐性が判明した。未治療症例での多剤耐性結核は2002年の結核療研究協議会全国調査では0.7%と稀であるとともに、2カ月間の治療で新たな薬剤耐性獲得をきたしたと考えられる症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

**キーワード：**多剤耐性結核, 薬剤感受性試験, 獲得耐性

### はじめに

2009年6月に日本結核病学会より結核診療ガイドライン<sup>1)</sup>が公表され結核診療の基本指針が示されたが、多剤耐性結核に関しては一般呼吸器科医が経験することも少なく、診療を行ううえで様々な問題点を解決する必要がありマニュアルどおりの診療が困難であることが多い。今回われわれは当院で経験した教育的示唆に富むと考える多剤耐性結核症例について報告する。

### 症 例

患 者：52歳，男性。

主 訴：咳，痰。

既往歴：18歳，突発性難聴。32歳よりうつ病で13年間薬物治療。48歳，顔面神経麻痺。

家族歴：姉，突発性難聴。

生活歴：喫煙：20 pack-year，飲酒：発泡酒1.5 l/day。

職業歴：建築関係。

現病歴：2008年11月中旬より咳嗽と少量の喀痰が出現したが放置。軽快なく，12月になり胸部圧迫感も自覚

するようになったため近医受診，胸部X線写真にて右上肺野に浸潤影を認めたため，T病院紹介受診。同院での胃液TB-PCRが陽性であったため，肺結核の診断にて12月16日よりisoniazid (INH) 300 mg/day, rifampicin (RFP) 450 mg/day, ethambutol (EB) 750 mg/day, pyrazinamide (PZA) 1200 mg/dayで治療開始となったが，2009年2月4日の感受性試験結果よりINH, RFP耐性が判明したため，2月12日当院紹介。

入院時現症：身長169 cm，体重58 kg，体温36.4℃，血圧106/58 mmHg，脈拍70/分整，SpO<sub>2</sub> 98%，眼球結膜に貧血，黄疸なし，胸腹部に異常なし，四肢浮腫なし，左耳難聴あり。

入院時検査所見 (Table 1) では軽度の貧血を認める以外は異常なし。前院での薬剤感受性試験 (Table 2) ではINH, RFPのみに耐性あり。

画像所見：胸部単純X線では右上肺野に一部空洞を伴った粒状影を認めた (Fig. 1)。胸部CT画像では，右上葉に気管支と交通する小空洞病変を認め，その周辺に気道散布性と思われる小結節影，粒状影を認めた (Fig. 2)。

臨床経過：当院入院後は臨床症状認めず，2月12日喀

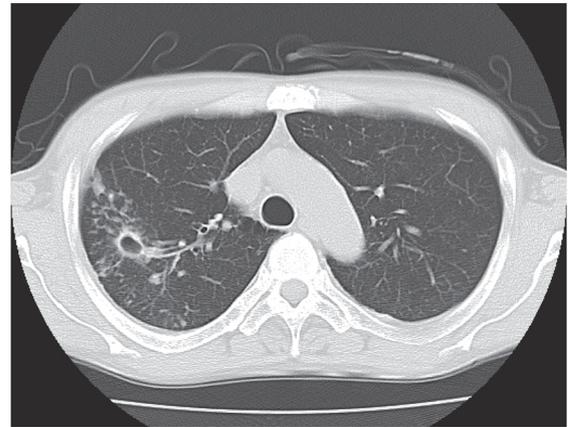
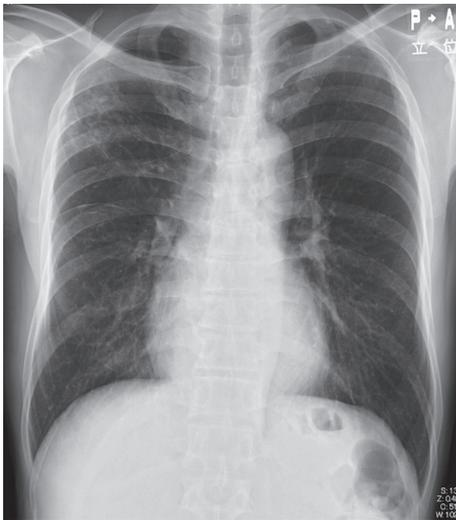
**Table 1** Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Sputum examination	
WBC	5,500 / $\mu$ l	TP	7.1 g/dl	Acid-fast bacilli	
Neut	59 %	T-bil	0.36 mg/dl	Smear Gaffky (-)	
Eos	2 %	AST	26 IU/l	TB-PCR (-)	
Lymph	32 %	ALT	24 IU/l	Cytology (-)	
Mono	7 %	LDH	158 IU/l		
RBC	$365 \times 10^4$ / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	74 IU/ml		
Hb	11.8 g/dl	BUN	9 mg/dl	Serology	
Ht	35.7 %	Cre	0.7 mg/dl	CEA	2.1 ng/ml
Plt	$27.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	CRP	0.06 mg/dl	CYFRA	1.0 ng/ml
		Na	139 mEq/l	Pro-GRP	20.4 pg/ml
		K	3.8 mEq/l		
		Cl	102 mEq/l		
		Glu	87 mg/dl		

**Table 2** Drug susceptibility test results of December, 2008

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)	S
SM (10)	S	CS (30)	S
EB (2.5)	S	LVFX (1)	S
KM (20)	S	PZA (100)	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, R: resistant, S: sensitive

**Fig. 2** Chest CT showing similar lesions as in Fig. 1.**Fig. 1** Chest radiograph showing a small cavity and granular shadows in the right upper lung field.

痰抗酸菌塗抹陰性で、2月13、16日の胃液抗酸菌塗抹も陰性であった。治療再開時の薬剤感受性確認に必要な検体採取および病勢コントロール目的にて、2月26日開胸下に右上葉切除術施行した。切除標本の塗抹はガフキー6号相当、TB-PCR陽性であった。3月11日時点で喀痰

**Table 3** Drug susceptibility test results of February 2009

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)	S
SM (10)	S	CS (30)	S
EB (2.5)	R	LVFX (1)	S
KM (20)	S	PZA (1000)	S

抗酸菌塗抹陰性持続しており、また感受性判明まで時間を要するため一時退院とした。4月30日薬剤感受性試験結果 (Table 3) 判明後に再入院となった。ウエルバック培地S (日本ビーシーサブライ) による感受性検査で新たにEB耐性が判明したため、5月1日よりPZA, streptomycin (SM), para aminosalicylate (PAS), ethionamide (TH), levofloxacin (LVFX) で治療を再開した。副作用がないため外来管理することとし、5月15日退院とした。2カ月経過時点でSM終了し、PZA, PAS, TH, LVFXで治療継続とした。再治療開始後8カ月経過時点

で喀痰抗酸菌塗抹陰性持続，画像上も再燃を認めていない。治療はトータル1.5年から2年を予定している。

## 考 察

本例はINH, RFP, EB, PZAで治療開始約2カ月後に多剤耐性結核が判明し，さらに治療再開時の感受性検査でこれに加えてEB耐性が判明した症例である。

抗結核薬のいずれか1剤以上に対して耐性と判定された場合には耐性結核であり，INHとRFPの両剤に耐性である場合を多剤耐性結核（multidrug-resistant tuberculosis: MDR-TB）という。なお，薬剤感受性検査法としては結核菌集団中に含まれる「耐性菌」の比率を調べる「比率法」が本邦では標準法として使用されているが，これは通常ある一定の薬剤濃度に対して1%以上の耐性がある場合，臨床的に耐性であるとされる<sup>2)</sup>。

2000年に行われた厚生省の結核緊急実態調査<sup>3)</sup>における，長期排菌患者における過去の治療の問題点として，①治療の中断・不規則治療38.7%，②不適切な治療（感受性薬剤1剤の追加）29.5%，③副作用による治療困難19.4%があげられている。また，2002年の結核療法研究協議会全国調査<sup>4)</sup>ではMDR-TBの初回耐性は0.7%，獲得耐性は9.8%と既治療群に高率であることが報告されている。以上をふまえると，治療の中断・不規則治療，不適切な治療により獲得耐性をつくらせないことが重要と考える。本例は結核治療歴がないことより初回耐性の多剤耐性結核と考えるが，その感染経路は不明である。

重藤ら<sup>5)</sup>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，感受性薬剤4剤以上での治療開始の必要性を提唱している。結核診療ガイドライン<sup>1)</sup>においても，INH, RFPが使用できない場合はPZA, EB, SM, TH, LVFXの5剤使用し，これらのうち薬剤耐性または使用できない薬剤があればPAS, cycloserine (CS)の順に入れ替えるとしている。これらをふまえ，本例ではPZA, SM, PAS, TH, LVFXで治療開始した。

LVFXおよびその他のフルオロキノロン剤は2009年末時点での結核治療に対する保険適用承認はないが，その有効性，有用性は確認されている。EBに代えてオフロキサシンまたはモキシフロキサシンを使用した場合に2カ月後の菌陰性化率，再発率は標準治療に劣らないことが報告されている<sup>6,7)</sup>。本例のような多剤耐性結核治療においては必須の薬剤であるから，耐性化予防の意味でもニューキノロン薬の呼吸器疾患への安易な適応は控えねばならない。

本例におけるEB耐性化に関しては2つの可能性，すなわち，①2カ月間の治療中に新たに耐性を獲得した可能性，②当初からEBも耐性であった可能性，を考える

必要がある。①について，結核菌が新規に薬剤耐性を獲得するのに要する正確な時間は不明であるが，結果的に前院での治療開始時の感受性薬剤がPZAとEBのわずか2剤であったこと，約2カ月間の投与期間があったことを考えると可能性は高いと考える。②について，当院ではウエルパック培地Sを用いて薬剤感受性を調べているが，前院ではビットスペクトルSR培地（極東製薬工業）が使用されている。両者とも判定のためのEBの薬剤濃度は2.5 μg/mlに設定されており良好な相関を示すと考えるが，培地による結果の差も否定はできない。

結核診療ガイドライン<sup>1)</sup>では病巣が局限していれば積極的に外科切除を検討するとされており，手術時期としては有効な化学療法開始2～3カ月後で菌量が減少したところが適当としている。この点において本例は治療開始前に外科切除を行っており定型的とは言えないが，塗抹陰性が持続していることから菌量は少ないと考えられるため，病勢コントロールの意味でも早期の外科切除は適切であったと考える。

本例ではINH, RFP, EB耐性の多剤耐性結核につきSMを含む5剤により治療開始したが，既往歴および家族歴に難聴があることより長期間のSM投与による難聴発生が懸念された。近年，アミノ配糖体抗生物質に対する内耳の易受傷性がミトコンドリア遺伝子1555A>G変異に関連することが報告<sup>8)</sup>され，難聴との関連が分子遺伝学的に明らかとなってきた。頻度調査によれば外来を受診する感音性難聴患者の約3%に，またアミノ配糖体抗生物質の投与歴がある難聴患者の約30%にこの遺伝子変異が検出されている。本例ではこの遺伝子変異は検出されなかったことより，SM継続投与も検討したが，治療前においてすでに左側の高度難聴および右側の感音性難聴を認めていたことより，ガイドラインで推奨される6カ月間の継続投与は断念し，結核の初回標準治療<sup>6)</sup>の際に投与される2カ月間で終了としたが，感受性薬剤4剤以上での治療は継続している。

おわりに，多剤耐性結核診療においては確実な服薬管理により治療の中断を防ぐとともに，不適切治療にならないように薬剤感受性試験の実施が重要である。また，治療開始後に多剤耐性が判明することが多いと考えるが，このような場合は本例のように新たな獲得耐性をきたしている可能性も念頭に置き，治療再開時点での薬剤感受性確認が治療成功には必須であり，喀痰や胃液による結核菌検出が困難な場合は早期に積極的な外科的対応も有用であると考えられる。

## 文 献

- 1) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」．南江堂，東京，2009．

- 2) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会：第7章 薬剤感受性検査. 結核菌検査指針2007, 結核予防会, 東京, 2007.
- 3) 厚生労働省：平成12年度結核緊急実態調査報告書. 2001, 25-28.
- 4) Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11: 1129-1135.
- 5) 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.
- 6) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核. 2008; 83: 529-535.
- 7) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し. 結核. 2002; 77: 537-538.
- 8) Usami S, Abe S, Kasai M, et al.: Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope.* 1997; 107: 483-90.

————— Case Report —————

A CASE OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS WHO ACQUIRED  
ADDITIONAL RESISTANCE TO ETHAMBUTOL BEFORE THE RESULT  
OF THE INITIAL DRUG SENSITIVITY TEST WAS REPORTED

Kiryo WAKABAYASHI, Shuichi YANO, Kanako KOBAYASHI, Toru KADOWAKI,  
Masahiro KIMURA, Shigenori ISHIKAWA, and Toshikazu IKEDA

**Abstract** On December 6, 2008, a 52-year old man presented to a clinic with chronic cough, sputum, and chest discomfort, which had lasted since mid-November. Since the chest radiograph showed a small cavity with small nodules and granular shadows, he was referred to another hospital. On TB-PCR, the gastric juice was positive. Therefore, on December 16, 2008, treatment for pulmonary tuberculosis was initiated with isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide. However, on February 4, 2009, a drug susceptibility test revealed that the bacilli were resistant to isoniazid and rifampicin. Therefore, he was referred to our hospital. At that time, he had no symptoms and his sputum smear was negative. We performed a right upper lobectomy. The smear result of the surgical specimen was heavily positive (equivalent to Gaffky 6), and the drug susceptibility test showed resistance to ethambutol in addition to isoniazid and rifampicin. After surgery, we treated him with pyrazinamide, streptomycin,

para-aminosalicylate, ethionamide, and levofloxacin.

We report this case of multidrug-resistant tuberculosis without past treatment who acquired additional resistance to ethambutol during the first 2 months of chemotherapy. When treating multidrug-resistant tuberculosis, very careful consideration of susceptibility to other drugs is warranted.

**Key words:** Multidrug-resistant tuberculosis, Drug susceptibility test, Acquired drug resistance

Department of Pulmonary Medicine, National Hospital Organization Matsue Medical Center

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