

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—

¹田尾 義昭 ¹北里 裕彦 ¹川崎 雅之 ²小江 俊行
³北原 義也 ⁴川上 健司 ⁵瀧川 修一 ⁶宮城 茂
⁷山中 徹 ⁸伊井 敏彦 ⁹川端 政治

要旨：〔目的〕多剤耐性結核の内科治療群および外科治療併用群の臨床的検討を行った。〔対象および方法〕2004年1月から2009年9月までに九州地区国立病院機構病院で入院治療を受けた多剤耐性（MDR）結核患者56例の内科治療群および外科治療併用群の臨床的検討を行った。〔結果〕高齢であったり病巣が両側性あるいは広範囲である症例が多く、56例中外科療法を併用できたものは12例（21%）にとどまった。初回耐性例は内科治療群で10例（23%）、外科治療併用群で4例（33%）であった。基礎疾患は糖尿病が内科治療群で15例（34%）、外科治療併用群で6例（50%）であった。内科治療群では43%に排菌陰性化が認められたのに対し、外科治療併用群では75%に排菌陰性化が認められた。また、治療開始後3年以内の死亡は内科治療群では20例（45%）であったが、外科治療併用群では1例（8%）のみであった。内科治療群での結核死はその他の死に比べ、5剤以上耐性、レボフロキサシン（LVFX）耐性、カナマイシン（KM）耐性が有意に多かった。〔結論〕内科治療群では5剤以上耐性、LVFX耐性、KM耐性が結核死の危険因子となった。外科治療併用群では予後良好であった。

キーワード：多剤耐性結核，超多剤耐性，治療成績，外科治療併用

はじめに

日本における年間結核患者数は2.5万人を切るようになってきたが、多剤耐性（MDR: multidrug-resistant）結核患者数は、再治療結核や耐性結核治療中の多剤耐性化などの症例を中心に毎年推計新規300～400人発生し、約100人の未治療MDR結核患者も発生しているといわれる¹⁾。

結核療法研究協議会による全国多施設結核菌臨床分離株の耐性菌調査によると、MDR結核の頻度は2002年では初回治療例0.7%、再治療例9.8%と報告された。豊田らは2006年のMDR結核は196例、超多剤耐性（XDR: extensively drug-resistant）結核は56例と報告し²⁾、日本のMDR中のXDR率の高いことを裏付けた。MDR結核は感受性結核と同様に感染性があり、感受性結核に比べ難

治性である。感染性が長期持続することで、集団感染や院内感染を生じる事例も散見される^{3)～5)}。さらに、MDRがXDR化することでますます予後不良化することが問題となる。われわれは、以前に1998～2003年の九州地区のMDR患者56例の臨床的検討を行ったが⁶⁾、今回はその後のMDR症例における内科治療群および外科治療併用群の臨床的検討を行った。

対象と方法

アンケートを、政策医療呼吸器ネットワークに所属する九州地区国立病院機構9病院の結核診療施設に行い、すべての施設から回答を得た。そのデータをもとに、2004年1月から2009年9月までにMDR結核で入院治療となった内科治療群44例、外科治療併用群12例を対象とした。年齢、性別、基礎疾患、合併症、病型、排菌量、

¹NHO福岡東医療センター呼吸器科，²NHO東佐賀病院，³NHO大牟田病院，⁴NHO長崎川棚医療センター，⁵NHO西別府病院，⁶NHO沖繩病院，⁷NHO熊本南病院，⁸NHO宮崎東病院，⁹NHO南九州病院

連絡先：田尾義昭，NHO福岡東医療センター呼吸器科，〒811-3195 福岡県古賀市千鳥1-1-1
 (E-mail: taoy@fukuokae2.hosp.go.jp)
 (Received 10 Feb. 2011/Accepted 14 Jun. 2011)

耐性薬剤数, 予後などの臨床的検討を行った。観察期間は2010年9月までとした。薬剤感受性試験は, 「ニチビエ・ウエルバック培地」を使用した。

XDRは薬剤感受性試験において, イソニアジド (INH), リファンピシン (RFP) の耐性に加えて, 二次抗結核薬の注射薬カプレオマイシン, アミカシン, カナマイシン (KM) の1剤以上, かついずれかのニューキノロン薬1剤以上にも耐性を示すものと定義されている⁷⁾。今回は日本の現状に合わせて, 注射薬はKMを, ニューキノロン薬はレボフロキサシン (LVFX) の耐性で判定した。観察期間の中央値は36カ月であった。

年齢の比較にはStudent's *t* testを, その他の因子の比較には χ^2 testないしFisher's direct testを用いた。

結 果

内科治療群は44例, 外科治療併用群は12例であった。平均年齢 (Table 1) はそれぞれの群で62.9±18.7歳, 48.5±11.8歳であった。内科治療群は70歳以上の高齢者が20例 (45%) と約半数を占めた。外科治療併用群の最高年齢者は70歳で, 40~50歳代が9例 (75%) と多くを占めた。外科治療併用群が有意に若年であった ($p<0.01$)。性別は, 内科治療群で男性28例, 女性16例であった。外科治療併用群では男性9例, 女性3例であった。初回MDR例は内科治療群では10例 (23%), 外科治療併用群では4例 (33%) であった。

基礎疾患 (Table 2) は糖尿病が最も多く, 内科治療群が15例 (34%) で外科治療併用群6例 (50%) であった。

Table 1 Age of MDR-TB cases

Age	Medical n=44	Surgical n=12
20-29	3	2
30-39	2	0
40-49	4	4
50-59	7	5
60-69	8	0
70-79	10	1
80-	10	0

MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis

Table 2 Underlying disease

	Medical n=44 (%)	Surgical n=12 (%)
Diabetes mellitus	15 (34)	6 (50)
Hepatic disease	4 (9)	1 (8)
Heart failure	3 (7)	1 (8)
Renal insufficiency	3 (7)	0 (0)
Alcoholism	3 (7)	0 (0)
Rheumatic disease	3 (7)	0 (0)

次に肝障害が内科治療群で4例 (9%), 外科治療併用群で1例 (8%), さらに心不全が内科治療群で3例 (7%), 外科治療併用群で1例 (8%) と続いた。

臨床病型では, 内科治療群, 外科治療併用群とも, 全例肺結核であった。

学会分類 (Table 3) では, 内科治療群と外科治療併用群でそれぞれI型が3例 (7%) / なし, II型が32例 (73%) / 11例 (92%), III型が9例 (20%) / 1例 (8%) であり, 空洞例は内科治療群で80%, 外科治療併用群で92%であった。

病変占拠部位は, 内科治療群と外科治療併用群でそれぞれ, 右肺が3例 (7%) / 5例 (42%), 左肺が4例 (9%) / 4例 (33%), 両側が37例 (84%) / 3例 (25%) であった。

病変の拡がりは内科治療群と外科治療併用群でそれぞれ, 拡がり1が4例 (9%) / 4例 (33%), 拡がり2が30例 (68%) / 7例 (58%), 拡がり3が10例 (23%) / 1例 (8%) であった。内科治療群では両側病変が有意に多く ($p<0.01$), 中等度以上の拡がりが大半を占めていた。

喀痰排菌状況 (Table 4) では, 内科治療群と外科治療併用群でそれぞれ塗抹陰性培養陽性が7例 (16%) / 1例 (8%), 少量排菌が20例 (45%) / 10例 (83%), 中等量排菌が11例 (25%) / なし, 大量排菌が6例 (14%) / 1例 (8%) であった。外科治療併用群で有意に少量塗抹陽性例が多かった ($p<0.05$)。

Table 3 Radiological findings of MDR-TB

	Medical n=44 (%)	Surgical n=12 (%)
Location		
Right	3 (7)	5 (42)
Left	4 (9)	4 (33)
Bilateral	37 (84)	3 (25)
Cavity		
Absent	9 (20)	1 (8)
Small	32 (73)	11 (92)
Large	3 (7)	0 (0)
Extension		
Minimal	4 (9)	4 (33)
Moderate	30 (68)	7 (58)
Far advanced	10 (23)	1 (8)

Table 4 Sputum smear and culture

	Medical n=44 (%)	Surgical n=12 (%)
SNCP	7 (16)	1 (8)
Mild (\pm to 1+)	20 (45)	10 (83)
Moderate (2+)	11 (25)	0 (0)
Extreme (3+)	6 (14)	1 (8)

SNCP: Smear negative, culture positive

薬剤耐性数 (Table 5) は、内科治療群と外科治療併用群でそれぞれINH, RFPの2剤耐性が2例 (5%) / なし, 3~4剤耐性が23例 (52%) / 6例 (50%), 5~6剤耐性が7例 (16%) / 2例 (17%), 7剤以上耐性が12例 (27%) / 4例 (33%) であった。両群間に差はなかった。INH, RFPの2剤耐性例は心不全を合併した90歳と、両側広範囲病巣を呈した76歳の高齢者症例であった。なおXDR症例は内科治療群で10例、外科治療併用群で3例であった。

予後 (Table 6) では、排菌停止は内科治療群と外科治療併用群でそれぞれ19例 (43%) / 9例 (75%), 排菌持続または増悪は5例 (11%) / 2例 (17%), 死亡が20例 (45%) / 1例 (8%) であった。外科治療併用群で有意に死亡例が少なかった ($p < 0.01$)。今回の外科治療併用症例は両側性病変が3例、空洞病巣が11例、糖尿病合併が6例にみられ、手術に耐えうる症例が選ばれた。両側性病変で手術となった3例の内訳では、2例は片肺に空洞性病変があり、対側肺は小粒状病変を伴うもので、術前の化学療法で粒状病変の改善を確認できた症例であった。残る1例はXDR症例で、慢性透析中の糖尿病合併があった。両側、広範囲で、空洞壁の肥厚および新たな浸潤性病巣の出現があったが、片側にある空洞性陰影を切除しなければ排菌停止は望めないと判断された。この症例は壁肥厚を伴う空洞の部位の肺葉切除および部分切除を行った。その後アミノグリコシド製剤やアモキシシリン・クラバン酸、リネゾリドなど多剤併用で1年半の治療を終了し、その1年後の現在でも排菌はみられていない。この症例も含め手術術式は肺葉切除6例、肺葉切除+部分切除3例、片肺切除2例、空洞切開+筋弁充填1例であった。気管支断端は隣接組織で被覆された。手術関連死もなく、問題となる術後合併症もみられなかった。その後の外科治療併用群2例 (1例は

XDR) の再排菌例は、血糖管理不良によると思われる症例であった。また、他1例の死亡例の死因は、一人暮らしのインスリン自己管理中の糖尿病合併患者であり、低血糖死によるものと思われた。外科治療併用群でその他XDR2例は、前述の50歳代の慢性透析中の糖尿病合併例と70歳の糖尿病合併例で、いずれも肺葉切除+部分切除が行われ術後4年および5年後でも再排菌はみられていない。

内科治療群での死亡原因は、11例 (55%) が結核死と判定され、以下肺炎3例、心不全、腎不全、癌、呼吸不全、衰弱、自殺が1例ずつであった。なかでもXDRは10例中7例が結核死であった。内科治療群で、結核死と結核死以外の死 (他死) を比較するために、年齢、合併症、空洞病変、耐性薬剤数、LVFX感受性、KM感受性の因子で検討を行った。年齢では結核死 75.5 ± 9.7 歳、他死 72.4 ± 10.6 歳で有意差なく、糖尿病など合併症、空洞性病変でも有意差はみられなかった。耐性薬剤数では、5剤以上耐性は4剤以下耐性に比べ有意 ($p < 0.05$) に結核死が多く、7剤以上耐性は6剤以下耐性に比べ有意 ($p < 0.01$) に結核死が多かった。LVFX感受性では、LVFX耐性が有意 ($p < 0.05$) に結核死が多く、KM感受性では、KM耐性が有意 ($p < 0.01$) に結核死が多かった。

考 察

WHOの報告によると2006年に世界185カ国における初回多剤耐性率が3.1%、既治療多剤耐性率が19.3%、全体では多剤耐性率は4.8%であった⁸⁾。同年の日本での多剤耐性率は約1.3%と報告されている²⁾。初回多剤耐性は今回の56例の検討において14例 (25%) あり、耐性排菌患者からの感染発病がやはり問題といえる。感受性結核と耐性結核の感染性に差がないことが報告されて久しいが、今回の初回耐性率は耐性結核の感染性があることを支持し、改めて有効な対策を講じなければならないことを示している。今後の新たな感染拡大を防ぐためにも、保健所など行政を交えた追跡調査や分子疫学的解析を用いて、感染経路を明確にしていくことが必要と考えられる。

年齢構成では、内科治療群が外科治療併用群に比べ高齢で、心・肺・腎など主要臓器の機能低下や全身状態の不良が推測される。基礎疾患では、結核の予後増悪因子といわれている糖尿病の比率が両群とも多かった。血糖のコントロールは排菌陰性化後も長期にわたって厳格に行うことが再発防止に欠かせないことである。学会分類では、内科治療群に両側性病変が有意に多く、広範囲の拡がりが多い傾向にあった。また、高齢者が多いこともあり外科治療併用群が全体で21%にとどまったものと考えられた。

Table 5 Number of drug resistance

	Medical n=44 (%)	Surgical n=12 (%)
2	2 (5)	0 (0)
3-4	23 (52)	6 (50)
5-6	7 (16)	2 (17)
7 ≤	12 (27)	4 (33)

Table 6 Treatment result

	Medical n=44 (%)	Surgical n=12 (%)
Negative conversion	19 (43)	9 (75)
Progression	5 (11)	2 (17)
Death	20 (45)	1 (8)

MDR結核の外科療法の時期は、病巣が広範囲に広がる前で、有効な薬剤が多く残っているときに最もよく、抗菌力の弱い薬剤でも3剤以上残っているときが望ましい。しかし、確実な治療法がない現在では空洞を中心とした主病巣や荒蕪肺が肺切除により取り除かれるのであれば、結節や浸潤陰影が残存していても、また、より少ない感受性薬剤でも排菌陰性化の可能性があると報告されている^{9)~11)}。

われわれの症例でも外科治療併用群のうち、50代のXDR例で慢性透析中、糖尿病を合併した1例を経験したが、術後4年を経過した現在も再排菌なく経過している。このように有効な薬剤がほとんどない難治性と思われる症例でも、外科治療併用を行い、耐性菌の多量の貯留部位となる空洞を切除することは結核治療に有効と思われた。

喀痰検査では、内科治療で中等量以上排菌が17例(39%)あり、外科治療併用に比し排菌量が多かった。これは両側性、広範囲の病変によるものや、外科治療不可能な状態の排菌を反映していると思われた。持続排菌者は長期の感染リスクが高く、接触者検診など保健所を中心とした予防対策が必要である。また、院内感染対策としては、感受性が判明するまでは個室隔離を行い、感受性の確認を行い、感受性があれば個室隔離を解除するよう徹底すべきである。

MDR, XDRなどは、感受性結核に比べ治療に難治性である。薬剤感受性検査では、内科治療群で7剤以上耐性12例(27%)のうち10例(83%)はXDRであった。初期治療の過ちからの多剤耐性化、さらなる耐性化への悪循環を断ち切るために早期に感受性検査の結果が得られる努力が必要である。初回の液体培地の併用、リファンピシン耐性遺伝子の検出など、全国の結核拠点病院などで常にできる環境作りが必要と思われる。

予後は、内科治療群では43%に排菌陰性化が認められたのに対し、外科治療併用群では75%に排菌陰性化が認められた。また、治療開始後3年以内の死亡は内科治療群では20例(45%)であったが、外科治療併用群では1例(8%)のみであった。外科治療併用群では内科治療群に比べ予後は良好であった。最近の内科治療による治療成功率は39%から84%と報告によりかなりの開きが見られている^{2)12)~14)}。これは治療対象者の臨床的特徴による。空洞の有無や、耐性薬剤数、糖尿病など基礎疾患が大きく影響していると思われた。Kimらは、XDR結核では治療成功が29.3%、超多剤まで耐性が進んでいない多剤耐性の治療成功は47.6%と、またSM感受性がある場合は、超多剤まで耐性が進んでいない場合に予後が良好と報告した¹⁵⁾。

今回の内科治療群で、結核死と他死に分け検討したと

ころ、5剤以上の耐性薬剤数、LVFX耐性、KM耐性が有意に結核死と関連していた。このことはXDRを含む多剤耐性化が結核死に大きく関与しうると考えられた。

最近の外科治療成績は87~98%と報告されている^{9)11)16)~18)}。吉山らは、外科治療を行った症例で治療終了後2年間の再発のない治癒例41例の検討を行っているが、術後使用できた強力薬剤数の少なさと糖尿病を有意な危険因子とし、術後遺残空洞を再排菌因子と報告した¹⁾。今回の外科治療併用症例においても、再排菌例が2例みられたが、いずれも退院後自宅での血糖コントロールが不良であり、繰り返す指導にもかかわらず、糖尿病専門医への受診も滞りがちであった。合併症をもつ患者に対応できる、各種専門医との連携の強化、患者への指導、受け入れ拒否される場合の粘り強い説明努力など、医療機関のみならず保健所の担当者を交えた働きかけが必要と思われた。

今後も高齢化社会を迎え、多彩な合併症を有するMDR結核の治療には、適切な時期での外科治療併用、薬剤投与および合併症のコントロールの重要性がますます増大すると思われる。

最後に、内科治療症例は当院呼吸器内科の高田昇平先生、伊勢信治先生の御協力をいただき、外科手術症例は呼吸器外科の岡林寛先生、前川信一先生、中島裕康先生の執刀のもとに治療管理が行われた。ここに感謝の意を表します。

この論文の主旨は第85回日本結核病学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 吉山 崇：多剤耐性結核の治療成績. 第84回総会シンポジウム「日本における多剤耐性結核」. 結核. 2010; 85: 128-131.
- 2) 豊田恵美子, 川辺芳子, 四元秀毅, 他：多剤および超多剤耐性結核の全国調査(2006年). 結核. 2008; 83: 773-777.
- 3) 尾形英雄, 杉田博宣, 小林典子, 他：家内工場で発生した多剤耐性結核の集団感染. 結核. 1997; 72: 729.
- 4) 佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 他：中高年者を中心に生じた多剤耐性結核菌による集団感染事例. 結核. 1999; 74: 549-553.
- 5) 露口一成：多剤耐性の再感染. 第80回総会ミニシンポジウム. 結核. 2005; 80: 232.
- 6) 田尾義昭, 二宮 清, 宮崎正之, 他：多剤耐性結核の臨床的検討—1998~2003年の九州地区における入院症例の検討. 結核. 2006; 81: 1-5.
- 7) World Health Organization: Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. Wkly Epidemiol Rec. 2006; 81: 430-2.
- 8) World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance

- in the world: Fourth global report. WHO/HTM/TB. 2008 ; 394.
- 9) 中島由槻：多剤耐性結核の治療. 結核. 2002 ; 77 : 805–813.
- 10) Kwon YS, Kim YH, Suh GY, et al.: Treatment outcomes for HIV-uninfected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2008 ; 47 : 496–502.
- 11) Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, et al.: Aggressive surgical treatment of multidrug-resistant tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009 ; 138 : 1180–1184.
- 12) Escudero E, Pena JM, Alvarez-Sala R, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis without HIV infection: success with individualized therapy. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 ; 10 : 409–414.
- 13) 多田敦彦, 河田典子, 柴山卓夫, 他：多剤耐性結核に対する ofloxacin, levofloxacin の *in vitro* 抗菌活性と臨床効果. 結核. 2006 ; 81: 337–344.
- 14) Kim DH, Kim HJ, Park SK, et al.: Treatment outcomes and long-term survival in patients with extensively drug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008 ; 178 : 1075–1082.
- 15) Kim DH, Kim HJ, Park SK, et al.: Treatment outcomes and survival based on drug resistance patterns in multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2010 ; 182 : 113–119.
- 16) Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuragi N, et al.: Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multidrug-resistant tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 ; 128 : 523–528.
- 17) Orki A, Kosar A, Demirhan R, et al.: The value of surgical resection in patients with multidrug resistant tuberculosis. Thorac Cardiovasc Surg. 2009 ; 57 : 222–225.
- 18) 白石裕治：多剤耐性肺結核に対する外科治療. 結核. 2010 ; 85 : 443–445.

————— Original Article —————

CLINICAL INVESTIGATION OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

— Investigation of Inpatients in the Kyushu Region between 2004 and 2009 —

¹Yoshiaki TAO, ¹Yasuhiko KITASATO, ¹Masayuki KAWASAKI, ²Toshiyuki OE,
³Yoshinari KITAHARA, ⁴Kenji KAWAKAMI, ⁵Shuichi TAKIKAWA, ⁶Shigeru MIYAGI,
⁷Tooru YAMANAKA, ⁸Toshihiko II, and ⁹Masaji KAWABATA

Abstract [Objective] To conduct a clinical investigation of patients with multidrug-resistant (MDR) tuberculosis who received either drug therapy alone or drug therapy in combination with surgery.

[Subjects and methods] A total of 56 patients with MDR tuberculosis who were admitted to hospitals of the National Hospital Organization in the Kyushu region between January 2004 and September 2009 and received drug therapy either alone or in combination with surgery were investigated.

[Results] As surgery could not be performed in patients with advanced age or with bilateral extensive lesions, only 12 patients (21%) were able to undergo surgery. Initial drug resistance was seen in 10 patients (23%) in the drug therapy group and four patients (33%) in the combination therapy group. Underlying diseases included diabetes in 15 patients (34%) in the drug therapy group and in 6 patients (50%) in the combination therapy group. Negative conversion of the sputum culture result was observed in 43% in the drug therapy group and in 75% in the combination therapy group. The death within three years was seen in 20 patients (45%) in the drug therapy group and 1 patient (8%) in the combination therapy group. In the drug therapy group there were more cases with resistance to 5 drugs, resistance to levofloxacin (LVFX), and/or kanamycin (KM) in those who died of tuberculosis than in

non-tuberculous death cases.

[Conclusion] Resistance to 5 drugs, resistance to LVFX, and resistance to KM were contributing factors of tuberculous death. Patient's operability was one of the factors associated with a good prognosis.

Key words: Multidrug-resistant tuberculosis, Extensively drug-resistant, Outcome of treatment, Drug therapy in combination with surgery

¹Department of Respiratory Disease, National Hospital Organization (NHO) Fukuoka-Higashi Medical Center, ²NHO Higashisaga National Hospital, ³NHO Omuta National Hospital, ⁴NHO Nagasaki-kawatana Medical Center, ⁵NHO Nishibeppu National Hospital, ⁶NHO Okinawa National Hospital, ⁷NHO Kumamotominami National Hospital, ⁸NHO Miyazakihigashi National Hospital, ⁹NHO Minamikyushu National Hospital

Correspondence to: Yoshiaki Tao, Department of Respiratory Disease, NHO Fukuoka-Higashi Medical Center, 1-1-1, Chidori, Koga-shi, Fukuoka 811-3195 Japan.
 (E-mail: taoy@fukuokae2.hosp.go.jp)