

## トピックス

## IV. 治療

## 4. 多剤耐性結核治療

永武 毅

## 要 旨

多剤耐性結核治療もまた多剤併用療法が基本であり、限られた抗結核薬の中でどれだけ感受性のあるものが残っているかが治療の成否につながる。その為の早期診断情報として今後の発展が期待されているものに耐性遺伝子診断の進歩がある。一方、抗結核作用や組織移行にすぐれた新しい抗結核薬の登場も待たれるが、当面は現存する薬物を工夫することで困難な耐性結核治療に立ち向かう他ない。

〔日内会誌 89：921～925, 2000〕

**Key words**：多剤耐性結核，多剤併用療法，耐性遺伝子診断

## はじめに

多剤耐性結核菌が今日問題視される社会背景には結核症が日本では高齢者の排菌の増加，海外ではHIV (human immunodeficiency virus) 感染者での結核症増加がみられる中で，戦後，感染者の減少から一旦克服されつつあるかにみえた結核が人類に再び疾病として襲いかかっていることにある。結核菌そのものはきわめて発育の遅い病原菌の代表的なものであり，さらには抗結核薬に対する耐性化も起こり易くすでに一定の割合で自然耐性菌が存在する点でも特異的である。結核症では他の感染症と同様，早期診断・早期治療の基本原則は同じなのであるが，まず初回治療から耐性菌対策として種類の異なる抗結核薬の多剤併用療法が必要となる。しかるに，不完全な薬剤の服用が多い途上国での耐性化率は当然高いものとなり，先進国でも再発症例や薬剤移行の悪い空洞性病変には耐性

菌がみられ易いことになる。ここでは多剤耐性結核治療の要点を今日的に概説する。

## 1. 多剤耐性結核菌出現の背景

今日まであらゆる病原体に対する抗微生物作用を有する薬剤が開発されてきたが，それは同時に薬剤耐性の歴史の始まりであった。抗結核菌薬としてstreptomycin (SM) が登場した時も，空洞病変を有する肺結核に最初著効を示しても数カ月後には再増悪する現象がみとめられSM耐性結核菌出現が認知された。結核菌の耐性獲得は菌増殖時の遺伝子の点突然変異によるものであるとされ，その突然変異の確率は薬剤ごとに異なることが明らかにされている<sup>1)</sup> (表1)<sup>2)</sup>。すなわち，cycloserine (CS) やenviomycin (EVM) などは最も耐性化し易い薬剤のグループ，isoniazide (INH)，SM，ethambutol (EB) などは中等度の耐性化率を示すグループ，refampicin (RFP) は最も耐性化し難いグループにそれぞれ属する。一方，結核病変としてよくみられる空洞内には10<sup>8</sup>個程度の結核菌が存

ながたけ つよし：長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野

表1. 各薬剤に対して耐性菌が遺伝子の点突然変異により発生する確率<sup>1)</sup>

RFP	$10^{-8}$
INH, SM, EB, KM, PAS	$10^{-6}$
TH, CPM, EVM, CS	$10^{-3}$
TH(エチオナミド)やCS(サイクロセリン)は耐性化し易い薬剤の代表的なもので、 $10^3$ 個の結核菌に対して1個の耐性菌が存在する確率である	

在することから、抗結核薬による治療歴のない結核患者でも必ず結核耐性菌を少数保有している。従って、菌量の多い患者に同一薬剤を単独で投与した場合には選択的に耐性菌だけが増殖する確率が高くなるので、いずれ耐性菌に置き換わることになる。そこで登場したのが多剤併用療法であり、耐性菌の生じる確率を減らして治療するもので、菌量の多い初期治療を3~4薬剤で開始、菌量の減った維持療法の時期を2剤で行うもので今日のスタンダードな結核での薬剤投与方法となっている。しかるにかなり大き

な空洞病変があり、病巣への血流も悪い場合には当然治療が遷延することになり、患者の不規則な薬剤服用が加わると、耐性菌比率も高くなる<sup>3)</sup>。いずれにしても、結核菌には自然耐性菌が $10^6\sim 8$ 個に1個の割合で存在することに留意して厳格な治療の完遂が求められる。

## 2. 耐性結核の現状

今日世界的にAIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 患者の増加に伴う結核症の増加と中でも多剤耐性結核の増加が言われている<sup>4)</sup>。しかるにAIDS多発国ならずとも、一旦耐性菌が拡大蔓延することの恐さを私共は多くの病原菌を通してすでに十分学習している。今日、我が国での結核菌に対する各種抗結核薬の耐性基準を表2<sup>5)</sup>に示した。INH 1 $\mu$ g/ml, RFP 50 $\mu$ g/ml, SM 20 $\mu$ g/ml, EB 5 $\mu$ g/mlなどであるが、これらの耐性基準での上記4剤に対する耐性調査で平成7年度の結核療法協議会のデー

表2. 抗結核薬の種類と耐性基準

抗結核薬	略号	耐性基準 ( $\mu$ g/ml)	
		現在の濃度	検討中の案
イソニアジド	INH	1(0.1)	0.2
リファンピシン	RFP	50	40
ピラジナミド	PZA	—	—
ストレプトマイシン	SM	20	10
エタンブトール	EB	5(2.5)	2.5
カナマイシン	KM	100	20
カプレオマイシン	CPM	100	20
エンビオマイシン	EVM	100	20
エチオナミド	TH	25	20
サイクロセリン	CS	40	30
パラアミノサリチル酸	PAS	1	0.5
レボフロキサシン	LVFX	—	1

注1) 抗結核薬はおおむね効果と副作用からみた総合評価の順に並べてある。

注2) 表示の濃度に耐性の場合には無効である。これらの基準については、WHOなどの基準とかけ離れている薬剤もあるので、現在結核病学会専門委員会で検討中である。

注3) INHとEBについては( )内の濃度に耐性を示す場合でも治療効果が著しく低下すると考える研究者が多い。

注4) 現在の基準濃度について意見を異にする専門家も多いことから、結核病学会薬剤耐性検査検討委員会で討議中である。

タでは、初回治療で1剤に耐性となっているものが7.0%，2剤1.8%，3剤0.9%，4剤0.4%であり、少なくともINHとRFPの両剤に耐性の割合が0.9%にみとめられている。これが再治療時のデータになると1剤15.7%，2剤9.7%，3剤2.2%，4剤1.1%となり、またINHとRFPの両剤に耐性の割合も4.3%でいずれも初回治療時より2倍以上耐性化率が跳上がっている<sup>6)</sup>。ニューヨーク市におけるHIV感染者での多剤耐性結核菌の分離頻度ではINHとRFPの両剤での耐性菌が19%と高率であるとの報告<sup>7)</sup>があり、途上国からの耐性菌の報告のなかでもアジア、アフリカ、中南米などで耐性化率のきわめて高い国があることから、今後輸入感染症としての多剤耐性結核菌の動向にも注意すべきである。

### 3. 耐性結核菌の診断

結核菌はコロニーの発育に平均4週間かかる増殖スピードのゆっくりした病原菌である。従って菌の分離同定から薬剤感受性を調べるのに要する時間はほぼ2カ月間ということになる。この間に多剤併用療法での治療効果を臨床症状、胸部X線所見、血液生化学的炎症マーカーなどと共に喀痰や胃液などの抗酸菌塗抹染色での菌体変化、菌数(ガフキー)変化で評価する。しかるに、結核症に限らず通常肺感染症では炎症の急性期の薬剤移行は肺病巣血流に比例することから慢性安定期に比して良好である。従って、早期の病原診断法としてのPCR (polymerase chain reaction) 法の確立や耐性結核菌検査の遺伝子診断法の進歩は今日の耐性結核菌の増加の中で最も期待されているものである。いずれにしてもどの薬剤に耐性でどの薬剤に感受性が保たれているかの情報がすみやかに得られる検査システムがコスト面の改善も含めて確立されることが急務である。

### 4. 多剤耐性結核の治療方針

先述したごとく結核菌には少なくともあらゆる抗菌薬に $10^8$ 個に1個の割合で自然耐性が存在し、もともと耐性化し易い病原菌である。通常多剤耐性結核はINHとRFPを含む2剤以上の耐性を示すことから、感受性のある抗結核薬をいかにすみやかに見出して、3剤以上の多剤併用療法を開始出来るか否かに治療の成否がかかってくる。薬剤感受性を調べるべき対象薬剤としては代表的抗結核薬のRFP, INH, EB, SM, pyrazinamide (PZA), の他、二次抗結核薬であるkanamycin (KM), CPM, EVM, TH, cycloserine (CS), p-aminosalicylic acid (PAS) の他、最近ではsparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX) などのニューキノロン系抗菌薬の中から感受性のよいものを組み合わせさせて用いる。しかるに多くの場合、多剤耐性結核では陳旧性病巣で薬剤移行が悪く、かつ感受性についても除菌に十分といえるような良好な抗菌力を有する薬剤が見出される幸運なことは少ないのである。これらのすべての悪条件を考慮して①最良の薬剤の組み合わせの決定②副作用にも注意しつつ最大限可能な投与量の設定③抗菌薬の肺病巣(喀痰中を含む)移行を高めることが知られている去痰薬の併用などで菌陰性化に努める。外科的適応については①あらゆる内服治療が無効であること②全身合併症の有無③肺病巣切除後の残存肺機能の十分な評価が得られることおよび④患者QOL (quality of life) からみたインフォームドコンセントなどにより総合的に判断されるべきである。

### 5. 多剤耐性結核を出さない為に(耐性化拡大防止の視点から)

多剤耐性結核患者は隔離治療の対象となるが、咳嗽・喀痰の多い患者とほとんど痰喀出の

みられない患者では結核菌伝搬の危険度は当然異なるものである。患者プライバシーの観点からも個室での院内感染の通常の防止策に加えて、喀痰や膿など多量の菌を含んでいる検体を取り扱う検査技師や医療者、介護者への十分な感染防止への配慮が求められる。かかる多剤耐性結核患者での個々の治療・予防は勿論であるが、今日最も重要なのは結核患者治療で耐性化させない防止策の徹底である。我が国は先述したごとく第2次世界大戦をはさんで結核蔓延の時代に保菌者となった世代がこれから高齢化し、排菌者が増加する一方、BCG免疫で感染を免れた結核に感受性の若い世代の両者が混在する先進国の中でも特異的な状況にある。米国CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の結核コントロールガイドラインでみられるような早期発見・早期治療の徹底により、多剤耐性結核菌の出現を防止することが地道ではあるが我が国の結核対策としても重要である。

## 6. 当科における症例と治療

当科に1996年～1999年の4年間に胸部異常影や肺結核の疑いにて抗酸菌検査を行った症例のうちで肺結核と診断したのは15症例、非定型抗酸菌症は33症例であった。肺結核として診断・治療した15症例での初診時の結核菌の薬剤感受性成績をみると代表的な抗結核薬のうちRFP, INH, EB, SM 4剤については4剤すべてに耐性が1症例、3剤に耐性が2症例、2剤耐性が2症例、1剤のみに耐性が5症例であり、4剤すべてに感受性であったのは全体の1/3の5症例にすぎなかった。また、これらの中で結核治療薬の中心であるRFP耐性は4症例にみられ、INHは耐性も5症例にみとめた。他にRFPには感受性であったが薬剤アレルギーがありさらに他のINH, EB, SMすべてに耐性の難治症例がみとめられるなど、全体的には多剤耐性結核の

増加傾向が実感されるのである。最近1年間に経験された2症例の難治例を呈示する。

### ①症例1. 63歳, 女性

約20年間にわたり入退院をくり返している肺結核症患者である。平成11年8月、血痰にて当科紹介入院となった。入院時咳嗽、喀痰(時に血痰)、37℃台発熱、全身倦怠感を訴えており、喀痰のZiehl-Neelsen染色ではガフキー8号をみとめた。直ちにRFP, INH, EB治療を開始、咳嗽、喀痰は減少し、血痰もほとんどみられなくなった。しかるに、入院時の胸部X線では左上肺野に胸膜肥厚を伴う空洞性病変をみとめたが、一部に石灰化を伴うものであり、後に行った肺血流シンチグラムおよび換気シンチグラムの両方で左上肺野での欠損を確認した。約2カ月後に得られた結核菌の薬剤感受性成績ではRFP, INH, EB, SM, KM, PAS, TH, CS, EVM, CPMのすべてに耐性であり、PZAには感受性が保たれていた。患者はその後ニューキノロンの併用により、咳嗽、喀痰は著明に減少したものの、ガフキー2～3号の検出が継続してみとめられており、菌数としては減少したものの菌体そのものは薬剤の影響を受けていないしっかりとした菌形態を保つものである。したがって、病巣への薬剤移行が相当悪いことが確実であり、今後の抗結核薬治療での除菌は困難と考えられる症例である。胸部外科との相談にて、左肺切除とした場合の右肺の残存肺機能を検討し、可能であれば外科手術の予定である。

### ②症例2. 83歳, 男性

生来健康であったが、平成11年9月頃から食欲不振となり同年10月26日近医を受診、胸部X線上両側上肺野を中心に広範な浸潤影をみとめた。空洞を伴うことから肺結核が強く疑われ直ちに当科紹介入院となった。少量の喀痰をみとめ、38℃台発熱、胸部聴診上両側性に乾性および湿性ラ音を聴取した。喀痰Ziehl-Neelsen染色ではガフキー7号をみとめ、直ちにRFP,

INH, PZA, EBの4剤による治療を開始した。治療開始後3日目には解熱し、食欲改善してきた。治療開始8日目頃から全身に発疹をみとめ血液生化学検査で急速に血小板減少がみられていることが判明、直ちにすべての抗結核薬投与を中止とした。この時点での胸部X線所見上の陰影改善が確認されていた。薬剤中止1週間目に発疹消失し、再び37℃台の発熱をみとめ、まずINHから一剤ずつ少量投与での治療開始によって、INH, RFPに対するアレルギー反応であることが判明、最終的にはニューキノロンとSMの筋注と吸入療法の併用にて治療継続が可能となり、症状改善、胸部X線所見の改善をみとめている。現在判明している結核菌の薬剤感受性試験の成績ではINH, EB, PAS, TH, CS, PZAには高度耐性、SMとKMには低感受性であり、RFPにのみ感受性を有していた。また、LVFXやSPEXなどニューキノロンに対してはMIC値0.003 $\mu$ g/ml以下のきわめて高感受性であることから、RFP以外の従来の抗結核薬のほとんどすべてに耐性でかつ、RFPアレルギーの症例であったが、現在治療に向かいつつある。

## 7. 期待される治療法の進歩

従来の抗結核薬のすべてに耐性の肺結核もみられる時代である。ニューキノロン系、マクロライド系など感受性のある抗菌薬によって多剤耐性結核治療に成功する例もあるが、一般には病巣への薬剤移行が悪い症例が多い。新しい抗結核薬の開発が求められる一方では、初期治療での最も有用性が期待できる多剤併用療法の組み合わせを達成する為の薬剤感受性、耐性情報を出来るだけ早期に得られるような検査体制の整備が求められる。また、宿主側の感染免疫の増強につながる補助療法にも発症や重症化防止の面から期待が持たれている。一部去痰薬の中には抗菌薬の消化管吸収や喀痰中・肺内濃度移

行を高める作用が確認されている。BCGに代わるより有用性の高い抗結核予防ワクチンの開発なども将来に向けた課題である。さらには、患者予後の改善の為に呼吸リハビリテーションを含めた呼吸管理の進歩も今後増加が予測される高齢患者対策に重要である。

## おわりに

多剤耐性結核の増加は先進国のみならず、もともと患者数が圧倒的に多い途上国でも重要な問題となっている。国際化社会の中で、国境を越えた結核対策への医療協力に多剤耐性結核対策も組み込まねばならない時代である。しかし、かかる国際協力にとっても最も大切なポイントは結核患者の個々の治療を完遂する中で耐性菌を出さないことである。そして、こと結核に関する医療では我が国は他の先進国とは異なり、国を挙げてその対策に取り組むべき状況に置かれていることを医療者はもとより広く社会に認識させるべきである。

## 文 献

- 1) David HL: Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected population of *Mycobacterium tuberculosis*. *Appl Microbiol* 28: 810, 1970.
- 2) 尾形英雄: 特集: 結核の予防と治療. 9. 最近の結核治療の考え方. *Mebio* 11: 57, 1999.
- 3) Mitchson DA: How drug resistance emerges as a result of compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2(1): 10, 1998.
- 4) 永武 毅: 特集: 結核診療の今日的課題. AIDSと結核. *臨床と研究* 75: 806-809, 1998.
- 5) 日本結核病学会教育委員会: 結核症の基礎知識. *結核* 72: 523-545, 1997.
- 6) 和田雅子, 他: 結核治療. 管理コホート分析—結核療法研究協議会平成7年度研究報告一. *資料と展望* 21: 15-24, 1997.
- 7) Frieden TR, et al: The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. *N Eng J Med* 328: 521-525, 1993.
- 8) 森 亨: 我が国の結核—戦前・戦後そして今日. *臨床と研究* 75: 711-716, 1998.