

多剤耐性結核について



国立病院機構 沖縄病院  
内科 久場 睦夫

1. 多剤耐性結核とは

多剤耐性結核とは、イソニアチド (INH) とリファンピシン (RFP) の両薬剤に耐性の結核と定義されている。本邦における多剤耐性結核の頻度は、初回治療例で0.8%、再治療例で9.8%である<sup>1)</sup>。国立病院機構 沖縄病院における多剤耐性結核は1990年代は年間3~4例認められたが、徐々に減少し、ここ数年をみると2004年：2例、2005年2例、2006年0例、2007年1例、以後2008年、2009年と多剤耐性結核例はみえていない。しかし、全国的には毎年300~400人の発生をみ、世界では約50万人/年が新規発生し、毎年13万人が多剤耐性結核で死亡している。多剤耐性結核の治療成績は、治癒率40~70%前後であり、その他は慢性排菌あるいは結核死しており、未だに脅威となる疾患である。

多剤耐性結核の中でも、INHとRFPに加えてニューキノロン剤とアミノグリコシドのカナマイシン、アミカシン、カプレオマイシンのいずれかに耐性を示す結核と定義される超多剤耐性結核 (Extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB) がさらなる難治結核として世界的に問題となっている。我が国でも多剤耐性結核のうち初回治療例で31.3%、既治療例で30.8%を占め、懸念されているところである。

2. 多剤耐性結核発生の原因

多剤耐性結核の発生原因は、殆どが人為的とされている。突然変異によるINHとRFP両剤耐性菌の確率は $1/10^{14}$ とされる。2~3cm大の肺結核空洞内には $10^8 \sim 10^9$ 個、ガフキー9号相

当の痰1ml中には $10^8$ 個ほどの菌数である事から、多剤耐性結核は元々如何に少ないかが解る。結核の初回治療において強力な化学療法、即ちINH、RFP、ピラジナミド (PZA) にストレプトマイシン (SM) あるいはエタンブトール (EB) を加えて化学療法を完遂できれば95%前後に完全治癒がもたらされる。しかし、例えば感受性検査結果に基づかない薬剤投与、単剤や少ない薬剤での治療、薬剤耐性や副作用例における単剤ずつでの薬剤変更等、治療原則を逸脱した薬剤投与が行われた場合は耐性菌が生き残り多剤耐性結核を作ってしまう事になる。多剤耐性結核を生じさせないためにもガイドラインに則った治療が重要である。初回強力化学療法の完遂にむけての努力は勿論であり、副作用等の場合も安易な薬剤変更は禁物である。

3. 多剤耐性結核の診断

結核の治療に際しては、感受性のある薬剤投与が重要である事は論を待たない。治療前に可及的に菌を検出し、薬剤感受性検査を施行する事が望ましい。多剤耐性結核の診断は先述したようにINHとRFP両剤に耐性である事でなされる。現在、感受性検査は培養で菌が発育した時点でなされるのが一般的である。このため感受性検査の判定には標準法である小川培地を用いた場合、2~3ヶ月を要し、MGIT法などの液体培地を使用した場合も3~4週かかる。このため化学療法を開始しても多剤耐性結核と判明するまでに耐性菌伝播の危惧が問題となるところである。

近年、菌の遺伝子変異を検出して薬剤感受性を判定する迅速法が開発され、臨床応用されつつある。Choiら<sup>2)</sup>はRFP耐性については喀痰からの*rpoB*遺伝子変異検出を行い96.2%の感度でRFP耐性を検出している。結果判定までの期間は $3.8 \pm 1.8$ 日の短さである。INH、EB、PZAについては各々*katG*、*embB*、*pncA* 遺伝子変異解析にて各々63.6%、69.2%、100%の感度で耐性を検出している。RFP耐性については本邦でも喀痰での*rpoB*遺伝子変異迅速検出を実地臨床で実施されつつあり、近い将来広く普及していくものと思われる。

4. 治療

多剤耐性結核の治療率は報告により差がみられるが、40~70%とされている。

治療は、当然イソニアチドとリファンピシン以外の薬剤が選択される。結核の治療薬は、表1に示す如く、序列化されている。但し、レボフロキサシン (LVFX) は例外で結核菌に対し

表1. 抗結核薬

First line drugs(a)	リファンピシン (RFP) イソニアチド (INH) ピラジナミド (PZA)
First line drugs(b)	ストレプトマイシン (SM) エタンブトール (EB)
Second line drugs	カナマイシン (KM) エチオナミド (TH) エンビオマイシン (EVM) パラアミノサリチル酸 (PAS) サイクロセリン (CS) レボフロキサシン (LVFX)

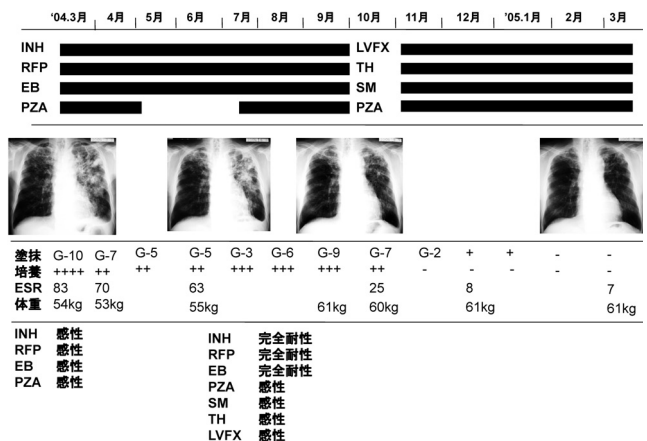
殺菌作用を有しFirst line並みの強力な薬剤である。リファンピシン (RFP)、イソニアチド (INH)、ピラジナミド (PZA) は最も強力な殺菌作用を持ち、菌の撲滅に必須である。First-lineのうちRFPとPZAは滅菌的に作用し、INHとSMは殺菌的に作用する。EBは静菌的に作用する。多剤耐性結核の治療は、勿論当該薬剤が感性である事が前提となるが、序列された薬剤からPZA、SM、EB、エチオナミド (TH)、LVFX4~5剤併用投与が標準的治療となる。少なくとも3剤以上が必要である。これらの薬剤が耐性の場合はパラアミノサリチル酸 (PAS)、サイクロセリン (CS) の順に変更する。但し、SMが耐性の場合はカナマイシン (KM)、エンビオマイシン (EVM) の順に入れ替える。SMあるいはKM、EVMのアミノグリコシドは6ヶ月間の限定であり、残りの薬剤で菌陰性化後18ヶ月あるいは24ヶ月治療する。

しかし、使用薬剤は大方Second lineの薬剤であり、内科的治療のみでは不成功の事も多い。6ヶ月以上排菌が止まらない場合、あるいは病巣が限局性の場合、外科的治療も考慮せねばならない。排菌が停止しても、壁の厚い空洞が残存し菌の生存の可能性がある場合には再悪化し病巣が広範囲にならないうちに切除を考える。肺切除術の適応としては、①排菌源である硬化性空洞が周辺の散佈性結核病巣を含めて肺葉内にとどまっている場合、②散佈性病巣が対側肺を含め、広範囲の場合でも空洞を含む肺切除が可能な場合、である。肺機能低下のため肺切除不能例で、肺尖部に空洞が限局している場合は③空洞虚脱術あるいは空洞切開術を考慮する<sup>3)</sup>。

ただ、外科的治療においても手術前後において化学療法が必須である。感受性のある薬剤の中から抗菌力の強い薬剤4~5剤を用いて、術前に少なくとも3ヶ月以上化学療法を行い、できるだけ菌量を少なくする事が肝要である。そして術後は最短でも1年、概ね18ヶ月ほどの化学療法が必要である。

症例 (表2) : 56歳、男性。3ヶ月前から咳、痰あり。検痰にてガフキー10号。入院時の感受性検査では全薬剤が感性であったが、排菌持続。6月の検体での感受性検査でINH、RFP、EBに耐性と判明。10月よりLVFX, SM, TH, PZAに変更。11月より排菌停止し病態の改善をみ、治癒した。本例は耐性薬剤が少なく、比較的抗菌力の強い薬剤が残っていた事で内科的治療のみで軽快したが、内科的治療が奏功しない場合や耐性薬剤が多い、等の場合は外科治療を考慮した集学的治療を要する。

表2. 多剤耐性結核 56歳 男性



5. おわりに

世界的に多剤耐性結核 (MDR-TB)、超多剤耐性結核 (XDR-TB) が危惧される中、国内外で新薬の開発がなされつつある<sup>4)</sup>。新薬の幾つかは数年以内に臨床導入の可能性があり、克服に期待がもたれる。しかし一義的には多剤耐性結核の発生を可及的に少なくする事が重要である。このため結核治療に際しては強化化学療法を厳然と行う事が肝要であり、医療者・受療者ともこの事を常に念頭におき、原則に則った治療を中断なく完遂する事が重要である。

文献

1. Tuberculosis Research Committee (Ryoken) :Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan:a nationwide survey,2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:1129-1135
2. Jeong-Hee Choi, Kyung Wha Lee, et al: Clinical efficacy of direct DNA sequencing analysis on sputum specimens for early detection of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in a clinical setting. Chest 2010;137 (2) :393-400
3. 中島由規: 多剤耐性結核診療のガイドライン (案). 資料と展望 2003; (45) : 19-47
4. 土井教生: 多剤耐性結核に対する新たな治療薬. 結核 2010; 85 (2) : 131-133