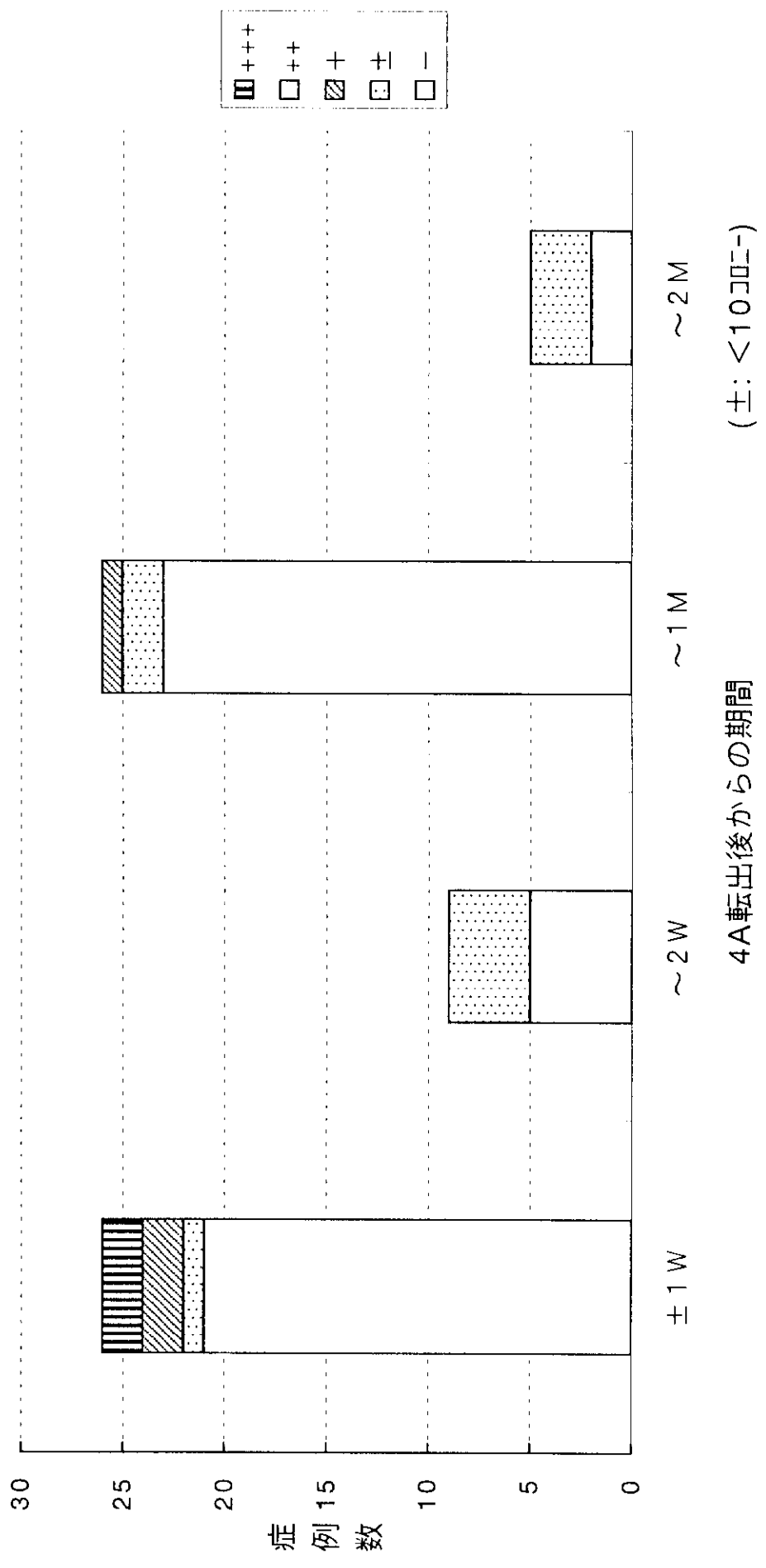


図4. 4A病棟へ転出後の痰培養陰性化時期



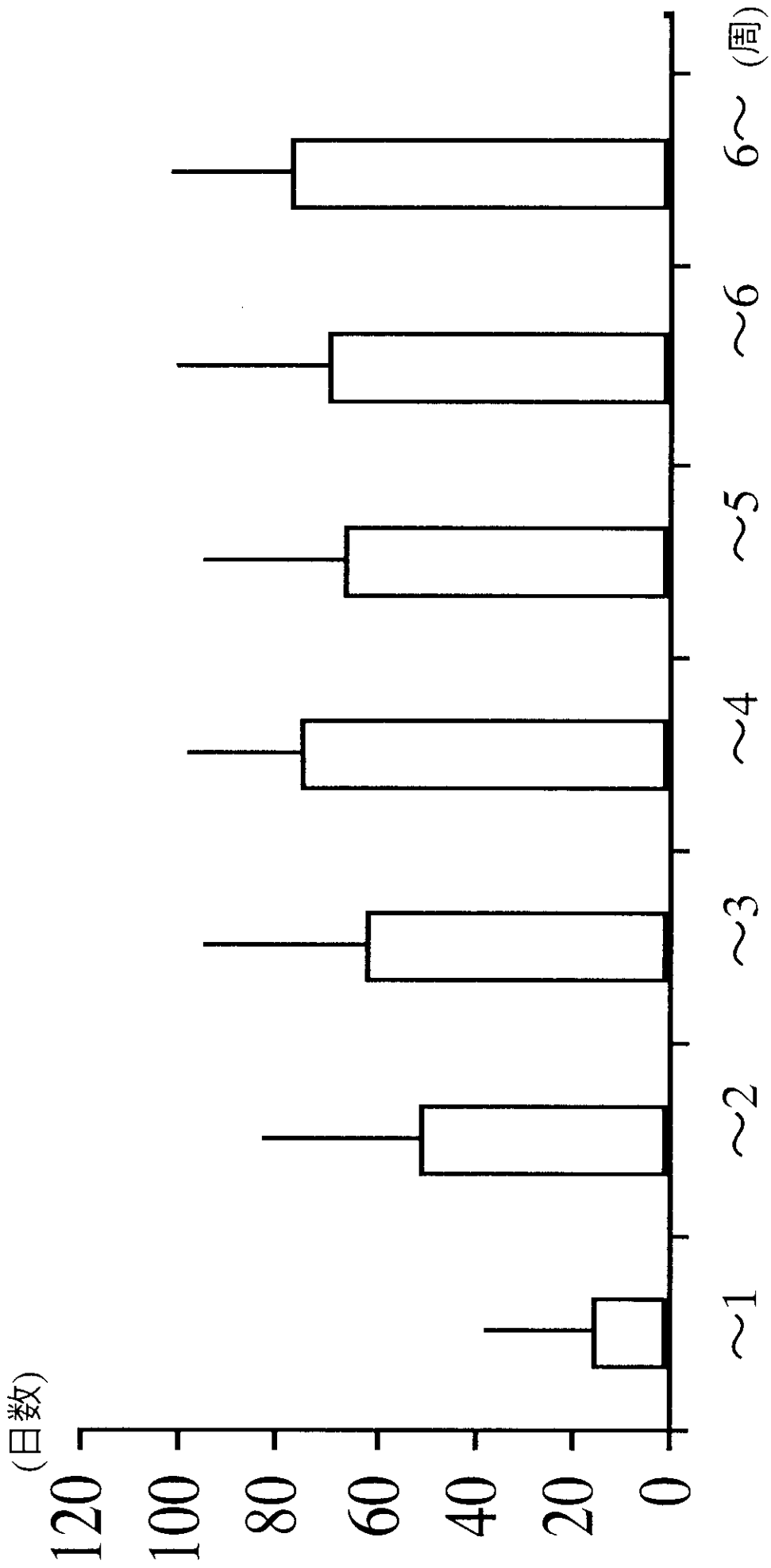


図5. 4B病棟入院期間別の平均4A+B病棟全入院期間

## 当院における入院時結核菌 PZA 耐性の頻度

結核予防会複十字病院 検査科 青野昭男  
呼吸器内科 尾形英雄・和田雅子・伊藤邦彦  
呼吸器外科 中島由槻

### (目的)

平成8年4月1日結核医療の基準が改定され、世界的には標準化療となっている PZA を含む4剤治療が正式に採用された。PZA 使用患者が増加すれば、当然 PZA 耐性患者も増加するはずである。したがって、治療開始時の PZA の耐性の有無は、他の First line drug4 剤と同様に是非知りたい情報である。しかし PZA は PH5.5~6.0 の酸性環境下に抗結核作用を発揮するため、これまで従来の中性薬剤含有培地を使った感受性試験では真の耐性を知ることはできなかった。今回極東製薬から PZA の感受性を調べる液体培地が市販されたので、これを使って当院の入院患者の PZA 耐性頻度を検討した。

### (方法)

対象は1999年3月~11月に当院に入院した結核患者検体から MGIT 培地によって培養された治療前の結核菌 151 株だった。培養菌を McFarlandNo.1 の 10 倍希釈液に調整しその 100  $\mu$ l を PZA0, PZA100, PZA400 の各培地に接種して7日間培養し菌の発育を試験管底から目視判定した。マニュアルに従い PZA100 培地に PZA0 培地と同等量の発育をみるか、PZA100・PZA400 のいずれにも菌の発育した場合を耐性と判定した。MGIT 培養検体の一部は SM・INH・RFP・EB の耐性を知るため、MGIT 薬剤感受性キットによる感受性試験を実施した。INH・RFP とも感受性は 131 例、INH・RFP 両剤耐性 12 例 (7.9%)、8 例は INH・RFP のいずれかが耐性だった。

### (結果)

- (1) 151 検体中 5 例 (3.3%) のみが耐性だった。初回治療例には耐性はなく、5 例は全て再治療例であった。
- (2) INH と RFP がいずれも感受性の 131 例は全例 PZA 感受性だったが、多剤耐性結核 12 例中 4 例が PZA 耐性 (33%) であった。
- (3) PZA 耐性例は 1 例を除いて主要 4 剤が全てが耐性であった。

症例 No	INH	RFP	SM	EB
7	R	R	R	R
9	R	R	R	R
42	R	R	R	R
55	R	R	R	R
92	S	R	R	R

S = 感性、R = 耐性

(4) INH 耐性 11.9%、RFP 耐性 8.6%、SM 耐性 9.9%、EB 耐性 7.3%

(考察)

医療基準で正式採用されるまで PZA に対する本邦の評価は低く、かつての医療基準では抗結核薬 11 薬剤中 10 番目に序列されていたので、一握りの多剤耐性結核患者を除いては使用されなかった。従って昭和 30 年代に治療された患者のごく一部と使用歴のある多剤耐性結核患者を除けば、耐性検査をしなくても PZA は感受性と扱って問題なかった。しかし PZA4 剤治療が普及し 1998 年には全国平均で塗抹陽性結核患者の 48.7% に使用されている。PZA 耐性結核に 4 剤治療した場合、6 ヶ月治療では治療期間が不十分でこれまでの研究から再発率は 4% 以上になると推定される。

PZA 耐性はピラジミナーゼをコードしている遺伝子のポイントミューテーションから起こるとされ耐性化の確率は RFP より格段に高い。事実昭和 30 年代 PZA が本邦で使用されたとき単剤治療されたためだが容易に耐性化する薬剤との印象を持たれている。したがって今後 PZA 使用頻度が増せば PZA 感受性試験が必須になるかもしれない。しかし、今回の我々の検討では初回治療例には耐性例は無く今のところ再治療例にのみ実施すれば十分と考えられた。

# 多剤耐性結核診療のガイドライン(案)

平成10年度・11年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)  
薬剤耐性結核のサーベイランス，耐性の分子機構および多剤耐性結核治療  
に関する研究(阿部班)

分担研究：多剤耐性結核の集学的治療体制確立に関する研究

分担研究者 中島由槻

多剤耐性結核の集学的治療体制確立に関する研究班

分担研究者 中島由槻 結核予防会複十字病院副院長

研究協力者	井内敬二	国立療養所近畿中央病院診療部長
	大泉耕太郎	久留米大学医学部第一内科教授
	尾形英雄	結核予防会複十字病院医療部長
	鎌田有珠	国立療養所札幌南病院呼吸器科医長
	久場睦夫	国立療養所沖縄病院内科医長
	坂谷光則	国立療養所近畿中央病院副院長
	重藤えり子	国立療養所広島病院第二呼吸器科医長
	土井教生	結核予防会結核研究所 基礎研究部免疫学科主任
	藤田明	都立府中病院呼吸器科医長
	矢野捷子	結核予防会複十字病院結核病棟婦長
研究顧問	森亨	結核予防会結核研究所所長

## 緒言

### 1.多剤耐性結核に関する基本的事項

- 1)多剤耐性結核の定義
- 2)結核菌耐性の頻度
- 3)薬剤感受性検査
- 4)多剤耐性結核症の原因

### 2.結核菌検査

- 1)結核菌検査の現状
- 2)結核菌培養、同定、感受性検査への提案

### 3.多剤耐性結核の治療計画

- 1)肺結核の治療
- 2)結核菌薬剤感受性試験の評価
- 3)多剤耐性結核の治療

### 4.多剤耐性結核の内科治療

#### 1) 治療薬剤選択のための情報収集

- ①過去の治療
- ②最新の菌検査結果
- ③患者の状態

#### 2)使用可能薬剤

- ①アミノグリコシド類、ペプチド系薬剤
- ②ピラジナミド、PZA
- ③エサンブトール、EB
- ④エチオナミド、TH
- ⑤サイクロセリン、CS
- ⑥パラアミノサリチル酸、PAS
- ⑦フルオロキノロン類
- ⑧その他
- ⑨使用可能薬剤の一覧表

#### 3)患者毎の治療薬剤選択、治療期間

- ①薬剤の選択順位の原則、併用薬剤数
- ②治療薬剤選択の実際
- ③化学療法の効果の判定および薬剤の使用期間、化学療法終了の時期

#### 4)外科治療を考慮すべき状態

5)使用可能薬剤が2剤以下の場合、化学療法が不成功であった場合の対応

6)化学療法成功のための患者管理

### 5.多剤耐性肺結核の外科治療

#### 1)多剤耐性肺結核に対する外科治療の適応

- ①外科治療肺切除術の適応
- ②外科治療その他の術式の適応

- 2)外科治療肺切除術の適応決定に必要な事項
  - ①病巣の性状と範囲の決定
  - ②切除範囲の決定
  - ③リスクの評価
  - ④術式の決定と外科治療計画
  - ⑤手術に際しての注意点
  - ⑥追加手術
- 3)術前後の化学療法
  - ①術前の化学療法
  - ②術後の化学療法
- 4)終わりに
- 6.エイズ合併多剤耐性結核の治療方針
  - 1)日本におけるエイズ合併結核の薬剤耐性状況
  - 2)HIV感染者の将来予測
  - 3)HIV感染者における多剤耐性結核対策
    - ①診断
    - ②患者隔離の方法
  - 4)エイズ合併の薬剤耐性結核の治療指針
    - ①INH単独耐性の場合
    - ②RFP単独耐性の場合
    - ③多剤耐性の場合
  - 5)おわりに
- 7.長期入院難治性肺結核患者のQOL
  - 1)多剤耐性結核長期入院患者のQOLを高めるために
    - ①入院環境
    - ②入院生活の条件
    - ③患者教育と情報提供
    - ④チーム医療の実施
- 8.多剤耐性結核の院内感染防止策
  - 1)肺結核の感染
    - ①肺結核の感染様式
    - ②感染経路の遮断
  - 2)院内感染防止対策
    - ①結核院内感染防止のための管理機構
    - ②感染経路遮断の具体的方法
  - 3)結核専門病院において採用されるべき具体策
    - ①施設面での対策
    - ②運用面での対策

## 文献

資料1. 液体培地(MGIT:Mycobacteria Growth Indicator Tube)を使用した結核菌検査成績

資料2. 平成10～11年度に本邦で集積された多剤耐性肺結核外科治療例の手術成績。

資料3. 結核入院患者の生活に関するアンケート調査結果

## 緒言

多剤耐性結核とは、少なくともINHおよびRFP両剤耐性の結核と定義されている。1966年に結核の治療にRFPが登場し、INH・RFP両剤を中心とした強化化学療法が導入されて以後、化学療法による結核の治療成績の向上はめざましいものがあり、1990年頃に米国でエイズ合併多剤耐性結核が多発するまで、INH・RFP両剤耐性結核症は、あったとしても注目を集める社会的存在ではなかった。事実我が国においても、1992年の結核療法研究協議会(療研)における全国集計データによれば、初回治療肺結核患者から集められた全729菌株のうち、INH・RFP両剤耐性株は僅か1株(0.14%)にすぎなかった。しかしながら米国における経験では、INH・RFP両剤耐性菌による結核症は、感染性があり難治性で、特にエイズ合併結核患者において極めて急速に進展し、死亡率も高く、このような両剤耐性結核症への対策が急務とされてきたのである。我が国でも結核罹患率の増加を受けて、1998年6月公衆衛生審議会結核予防部会において我が国の結核対策にむけて緊急提言がなされ、その中で多剤耐性結核症への対策の重要性が述べられた。同提言によれば、現在我が国では毎年約80人の多剤耐性結核患者が発生し、1500～2000人の患者の累積が推定されている。我が国において今後結核の集団感染の増加が必然的であり、さらに近年多剤耐性肺結核患者の集団感染の報告が増えるに当たって、ヒトに対する感染性がありかつ難治性の多剤耐性結核への十分な対策が求められるのは当然であろう。結核予防部会の緊急提言の中で、多剤耐性結核症対策の柱として①難治性多剤耐性結核症治療を目的とした広域圏内の拠点施設作り、②多剤耐性結核症診療の手引きの作成、③多剤耐性結核診療に関しての情報提供、の3項目を挙げているが、本手引きは②多剤耐性結核診療の手引きの素案になるものである。

### 1. 多剤耐性結核に関する基本的事項

#### 1) 多剤耐性結核の定義

過去における抗結核化学療法の治療成績の中で、INH・RFP両剤耐性菌による肺結核症例は、単剤耐性またはこの組み合わせ以外の複数薬剤の耐性例に比して、その治癒率が50%～70%前後と不良であり<sup>1,2,3</sup>、これらの患者は難治性慢性排菌患者に移行し死亡する頻度も高かった。そこでこの両剤耐性結核症に対しては特別な対応が必要とされ、1993年WHOによって少なくともINH・RFPの両剤に耐性のある結核症が多剤耐性結核症と定義され<sup>4</sup>、結核対策において特別な位置を占めることになった。したがって本素案においても多剤耐性結核症の定義はこのWHOの定義に従う。

#### 2) 結核菌耐性の頻度

突然変異により一定の確率で、ある抗結核薬に対する耐性結核菌が存在する。その確率はRFPに対しては $1/10^8$ 、INH, SM, EBに対してはそれぞれ $1/10^6$ と推定されている。



したがってINH・RFP両剤耐性菌の確率は $1/10^{14}$ 程度となるが、いっぽう活動性肺結核の2～3cm大の空洞内には $10^8\sim 10^9$ 個の結核菌がいるとされ、Gaffky10号の痰1mlの中には $10^8$ 個以上の結核菌がいることを考慮すると、個々の臨床例の中に偶然にINH・RFP両剤耐性菌が存在することは、確率的にあり得ないことではない。2000年4月に報告された1997年の療研における全国集計データによれば、初回治療例の結核菌臨床分離株1374株におけるINH・RFP両剤耐性菌(耐性濃度基準INH0.2 mcg/ml,RFP40mcg/ml)の頻度は11株0.8%であり、再治療例264株におけるそれは52株19.7%であった。いっぽう1992年の療研の全国集計データは、先に述べたように初回治療例の臨床分離株におけるINH・RFP両剤耐性菌(耐性濃度基準INH1 mcg/ml,RFP50mcg/ml)の頻度は0.14%、再治療例におけるそれは10.1%、また肺結核患者に占める両剤耐性患者の頻度は初回治療例では0.9%、再治療例では4.3%(なお耐性濃度基準をINH0.1 mcg/ml,RFP 50mcg/mlとすると、肺結核患者に占める両剤耐性患者の頻度は初回治療例で1.6%、再治療例では7.6%となる)となっている。このことは、感受性検査の濃度基準と方法が変更されているとはいえ、少なくともこの5年間にINH・RFP両剤耐性結核菌の頻度が明らかに増加していることを示唆するものである。

### 3)薬剤感受性検査

耐性菌の判定で問題になるのは、手技的な熟練度を第一として、感受性検査の方法、使用培地、薬剤濃度、その他にばらつきがあり、我が国においてさえ精度管理が十分でない現実がある、ということである。さらにその検査結果が最終的に臨床経過と合致するのかという判定の不確かさを考慮すれば、どの耐性濃度基準を採用するかについては、より慎重さが求められる。事実我が国において従来より汎用されてきた小川法とマイクロタイター法の比較において、基準となる小川法に比してマイクロタイター法はINH 0.1mcg/mlで22.7%、EB2.5mcg/mlで42.4%、同5mcg/mlでも21.7%の過大評価率を示した(療研1995年4月報告)。また我が国においては従来より日本結核病学会が示した濃度基準が使用されていたが、臨床経験上はINH 0.1mcg/ml,EB2.5 mcg/ml濃度基準で耐性があった場合は、これらの薬剤は無効であるとされている<sup>5)</sup>。さらに従来より我が国においては結核菌感受性検査の判定において、完全耐性、不完全耐性という表現が使用されてきた。すなわち薬剤含有培地上に発育したコロニー数が、対象の75%以下であれば不完全耐性と判定された。しかしこの判定方法は、耐性結核菌を扱うとき誤解を与える可能性がある。不完全耐性と判定されたとしても、それはこの検体の中に含まれる結核菌のうち、耐性菌の占める割合が75%以下であると云うことを意味しているにすぎず、感受性菌が薬剤で制御された後には耐性菌のみが生き残るわけであるから、不完全耐性と判定された薬剤も、その臨床例にとっては最終的に無効である。この点から平成11年12月に新しく医療基準に採用された、対照の1%以上のコロニー数が確認された場合全て耐性と判定する方式は、極めて明快で、諸外国においても採用されている考え方である。以上の諸問題を考慮した上で、この素案では耐性基準を以下のように提案する。

①過去に振り返って検討する場合は、従来の濃度基準を採用するが、INH・EBに関してはINH 0.1mcg/ml, EB2.5 mcg/mlの濃度基準を採用する。また不完全耐性と判定されても、培地上コロニー数が微量(おおよそ対象の1%以下)でなければ、耐性ありと判定する。

- ②平成11年12月に医療基準に採用された新しい耐性基準を使用する場合はそれに従う。その場合はINH0.2mcg/ml・RFP40mcg/mlが耐性基準濃度となる。
- ③どの場合であっても、マイクロタイター法による感受性検査の結果が臨床経過と合致しない場合は、小川培地を使用した感受性検査にて再検査をする。
- ④液体培地を使用した感受性検査に関しては、その迅速性、感度の高さ、簡便さ等から今後有望視されている方法であるが、未だ医療基準における感受性検査の中に位置づけられていない。よって、とりあえずこの方法を採用する場合は、本素案に提案された方法で行う。

#### 4)多剤耐性結核症の原因

1996年にWHOから刊行された薬剤耐性結核の治療ガイドライン<sup>6</sup>によれば、多剤耐性結核症の発生は完全に人為的なものであり、その原因は①抗結核薬の処方への誤り、②薬剤供給の管理方法への誤り、③患者管理への誤り、④患者への投薬過程への誤りのいずれかの結果であるとされている。これらのうち我が国の医療環境においては、②④はまずありえず、③についても患者自身による治療の自己中断や脱落という、現状の医療システムでは対応できない状況が問題となっている。したがって我が国における多剤耐性結核発生の大部分が①によって生じているものと推定されている。先に述べたように、初回治療における多剤耐性結核菌の検出率、および多剤耐性結核症の発生頻度はごく僅かなものであり、いっぽう初回肺結核の抗結核化学療法の治療成績は、治療が完遂された場合92%、再治療でもその成績は85%である。このことは化学療法が完遂した場合、特にINH・RFP・PZA・SM or EB、あるいはINH・RFP・SM or EBによる強化化学療法の場合は、多剤耐性結核症の発生する余地は極めて少ないことを推測させる。問題は副作用等で有効で強力な薬剤が使用できない場合、患者の自己中断や脱落で十分な治療が出来なかった場合であり、これらの治療未完遂例は、初回治療でその約6%、再治療でその約9%にみられ、患者側の要因による治療困難例は結核専門病院での対処を必要とし、社会環境上の治療困難例は、社会福祉での対応を充実させることが求められる。結局①で最も避けるべきことは、短期強化化学療法の理念として挙げられている、結核の化学療法の最も重要な考え方を逸脱した投薬の仕方であろう。すなわち結核の治療に際し、薬剤感受性試験の結果を無視したり、当初から薬剤を小出しに投与したり、または治療遷延例や難治例、再燃例に対し単剤ずつ投与薬剤を変更したりすれば、まさにfall and rise現象で耐性菌が生き残り、誤った治療の結果として多剤耐性結核症を作ってしまう危険が大となる。その意味で我が国においても、多剤耐性結核症に対する最優先課題はその管理ではなく予防である、というWHOの提言は、肝に銘じるべきである。

## 2.結核菌検査

### 1)結核菌検査の現状

平成2000年5月日本結核病学会編新結核菌検査指針<sup>7</sup>が発行された。この指針によると、従来より我が国で施行されていた抗酸菌検査法の種々の問題点が整理解決され、特に耐性薬剤濃度基準の一元化、比率法の導入で、多剤耐性結核診断の施設間でのばらつきが一掃されるものと期待される。また結核菌感受性検査の精度管理に関しても言及されて

おり、今後この新指針に従った検査体制の確立が求められる。

ところで結核の治療に際して、近年薬剤感受性検査の迅速性が求められている。1994年に米国疾病管理予防センター(CDC)は、エイズ合併多剤耐性結核の診療における苦い経験から、結核菌検査について以下の目標を掲げた。①抗酸菌塗抹検査結果の24時間以内の報告、②結核菌の分離・同定結果の10～14日以内の報告、③結核菌薬剤感受性結果の15～30日以内の報告。ここに示された結核菌検査の迅速化は、我が国の若～中年層のように既感染率の低い集団においては、その感染を如何に防御し得るかの観点からとりわけ重要な課題である。特に化学療法のみでは高い治癒率を期待できない多剤耐性結核においては、その治療戦略の確立のみならず、その感染を防御することの重要性は言うまでもない。今回の新指針では、菌検査の迅速性をふまえつつ結核菌検査について示されているが、上記CDCの目標②、③の達成に我が国で最も適していると思われる液体培地法の導入については、未だ慎重である。しかし多剤耐性結核の診療方針を示す本ガイドラインにおいては、迅速性により重きを置き、平成10～11年度厚生科学研究[多剤耐性結核の集学的治療体制の確立に関する研究]の結果<sup>8</sup>(資料1.)を参考にしつつ、新結核菌検査指針に液体培地法の活用を加味した菌検査システムを提案する。

## 2)結核菌培養、同定、感受性検査への提案

### ①小川法および液体培地法の併用

資料1.によると、厳重な精度管理のもとで施行された液体培地MGIT法による結核菌検査は、ほぼCDCの目標を満足している。したがって多剤耐性結核診療施設として、迅速性において液体培地法の導入は必要であり、いっほう液体培地法での脱落例(多剤耐性結核菌に多いとの指摘がある)を拾いあげる意味と、多くの薬剤に対する感受性検査を同時に施行しておくとの意味から、小川法の併用も必須であると考え。そこで以下の方法を提案する。

②化学療法開始前の検体の検査に際しては、結核菌塗抹検査(核酸増幅法を含む)、液体培地法と小川法を併用した培養・同定検査および感受性検査を必ず行う。この際液体培地法での同定をより早めるという点から、培養液の核酸増幅法による同定検査も検討して良い。

②化学療法開始後の定期的な菌検査では、液体培地法、小川法のどちらか一方で、個々の施設、または個々の患者ごとに信頼しうる方法を継続して行う。

## 3.多剤耐性結核治療計画

### 1)結核の治療

結核の治療は、我が国の新しい医療基準に従って施行されなければならない。現在肺結核の化学療法は2～3ヶ月間の初期強化療法と、3～6ヶ月間の維持期療法のTwo-Phase Chemotherapyの概念にのっとり行われており、かつ同じ治療効果(2ヶ月後の菌陰性化率と治療終了後の再排菌率)が得られるのであれば、治療期間が短い方がよいとされている。特にPZAを加えた医療基準A(2ヶ月INH・RFP・PZA・SM or EB+4ヶ月INH・RFP・EB)の処方、我が国でも優れた治療成績が報告されており<sup>9</sup>、どのような結核症の初回治療においても、推奨されるべき方法である。

## 2)結核菌薬剤感受性試験の評価

結核の治療に際しては、可及的に結核菌薬剤感受性検査を施行すべきである。そのためには化学療法を開始する前に培養に供する結核菌の検体を得るべく、最大限の努力をしなければならない。肺結核に際しては、喀痰塗抹検査または核酸増幅法で結核と診断がつかないときは、胃液検査や気管支鏡下の検体採取を施行すべきであり、その他の検体の得られにくい領域においても、核酸増幅法等で確定診断をつけるのみでなく、培養検査も必ず施行すべきである。

## 3)多剤耐性結核の治療

耐性結核の治療計画は以下のように要約される。

- ①感受性検査の結果もし薬剤耐性が認められたら、直ちに感受性薬剤に変更する。その場合ケースバイケースであるが、使用薬剤数の増加や、治療期間の延長は当然考慮される。
- ②感受性検査の結果、多剤耐性結核と判明したら、本指針の内科治療にしたがって化学療法を行う。
- ③多剤耐性肺結核で6ヶ月の本指針に則った化学療法で排菌が止められなかった場合、あるいは硬化性空洞があり一時的に排菌停止が得られても経験的に再排菌する可能性が高いと予測される場合などでは、本指針の外科治療の適応にしたがって、外科治療を検討する。
- ④すでに多剤耐性と判明しており、長期間の治療が為されていたり、または再治療を余儀なくされる例においても、小川法または液体培地による感受性検査で耐性薬剤を再確認した後、上記②③に即して治療を行う。
- ⑤HIV合併多剤耐性結核の場合は、本指針のHIV合併多剤耐性結核の治療方針にしたがって治療を行う。
- ⑥多剤耐性結核、特に感染性のある肺結核排菌患者の治療は、その感染性および耐性菌による感染発病者の治療の困難さを考慮して、原則として十分な感染対策の採られた隔離施設で行う。この場合個室の使用が望ましいが、感受性結核菌患者と同室の混合収容は、個人の免疫能が正常であれば結核の再感染はまれとされている点からみて、可能であると思われる。しかし近年結核菌のRFLP解析により、多剤耐性菌も含めて再感染が証明された報告が散見<sup>10,11</sup>され、再感染のおそれが全くないとは言えないようである。したがって、多剤耐性肺結核排菌患者を感受性菌患者と同室に混合収容する場合は、十分な空気浄化対策のなされた部屋に収容すべきである。
- ⑦外科治療の適応もない慢性持続排菌例は、その感染性を考慮すれば長期間の隔離が余儀なくされる。その場合患者の人権に配慮しかつ可及的にQOLを損なわない方法が採用されるべきであり、感染対策を十分施した結核病棟に収容するか、地域の隔離施設で生活させるか、患者の希望によって対応する。
- ⑧多剤耐性結核に対する治療は、この難治性結核に対する治療手段としては多くの場合、内科治療、外科治療、その他免疫療法などが単独に成り立ち得るものではない。あくまで集学的治療の一環として、外科治療を施行するに際しても、化学療法を担当する内科チームとの密な連携が求められる。

#### 4. 多剤耐性結核の内科治療

要旨：感受性がある抗結核剤(キノロン剤も含む)を4剤以上(少なくとも3剤)併用し、確実に菌陰性化させる。今回の治療が治癒(菌陰性化)のための「最後のチャンス」と考え、できる限り強力な化学療法を行う。菌陰性化が得られた場合には菌陰性化後18～24カ月間継続する。合併症を含む全身管理、治療継続のための患者管理も必須である。

INH, RFP以外の薬剤の2剤以下による化学療法では長期の改善は望めず、一時的な病状の鎮静が得られても結局新たな耐性を引き出す可能性が高いので行うべきでない。また、INHおよびRFPを含まない化学療法では長期にわたる有効性は保証されないので、当初より外科療法の可能性も検討する。菌陰性化を目指した上記の治療が行えない場合には対症療法を行うと共に、全身状態の改善・維持、合併症のコントロールに努める。

##### 1) 治療薬剤選択のための情報収集

治療成功のためには限られた抗結核剤を最大限に利用することが必須である。感受性があり、副作用なく継続使用が可能である薬剤を選択しなければならない。薬剤選択に際しては薬剤感受性検査結果が最も重要であるが、既使用薬剤などの過去の情報も必要である。

##### ① 過去の治療

既使用薬剤は耐性である可能性が高い。過去に重篤な副作用の経験がある薬剤、聴力低下など不可逆性の副作用を経験している薬剤は原則として使用を避けなければならない。また、過去の治療において治療中断があれば、患者管理には特に配慮が必要となる。

##### ② 最新の菌検査結果

治療開始前の検体について可能な限り3回以上の、抗酸菌塗抹、培養検査を行う。検出された菌について、実施可能な全薬剤に関する薬剤感受性検査結果は必須である。耐性の基準は本ガイドラインの1-3)に従う。なお、PZAについての標準的薬剤感受性検査については、今回の新結核菌検査指針で新しい提案があった。

##### ③ 患者の状態

合併症の有無と程度についての評価も必要である。糖尿病のコントロールの良否は結核の経過に影響を与える。重篤な肝疾患、腎疾患では使用可能薬剤が制限される。肝機能、腎機能、聴力、視機能についての検査は、薬剤の副作用の可能性を知るためにも必要である。

##### 2) 使用可能薬剤

INH, RFP以外の抗結核剤は標準治療にも使用される薬剤としてPZA, SM, EBが、その他の薬剤としてKM, TH, EVM, PAS, CSがある。またフルオロキノロン類は、抗結核薬として保険適応は認められていないが、結核菌に対して有効であることが認められている。SM, KM, EVMは同じ副作用を共有することから併用は不可であるので、併用可能薬剤は7剤となる。この中から、感受性がある薬剤を選択することとなる。

##### ① アミノグリコシド類、ペプチド系薬剤

ストレプトマイシン(SM)、カナマイシン(KM)、エンビオマイシン(EVM)が使用可能である。分裂増殖中の菌に対して殺菌的に働く。

SM耐性でもKMには感受性であることが多いが、KM耐性はSMにも耐性である。耐性

の有無によりSM→KM→EVMの順に選択する。

副作用として、第8脳神経障害(聴力障害、めまい)、腎機能障害が重要なものである。聴力低下がある場合には原則として使用を避けるが、治療のために必要と認められる場合には、患者の同意のもとに注意して使用する。また、胎児に第8脳神経障害をおこすので妊婦には原則として使用しない。

\*注：カプレオマイシン(CPM)はSM, KMとも交差耐性が認められない薬剤で、日本でも使用されてきた。しかし現在国内では入手できず、平成11年の結核医療基準では削除された。入手できれば使用して差し支えない。

## ②ピラジナミド、PZA

この薬剤は酸性の状態(急性浸出性病巣かマクロファージ内)で殺菌的に働く。信頼できる感受性検査は確立されていないが、過去の使用がない、または過去の使用が標準的な使用方法(他剤と2ヵ月間のみ併用)で菌陰性化が得られたのであれば、耐性である可能性は低いと考えてよい。なお今回の新結核菌検査指針において、PZA感受性試験法としてピラジナミダーゼ試験が提案されている。

副作用として重篤な肝障害に注意が必要である。

## ③エサンプトール、EB

静菌的薬剤である。標準治療の薬剤として多用されており、多剤耐性である場合にはこの薬剤にも耐性である可能性を考慮すべきである。

副作用として視機能障害(視神経萎縮)が重要である。既に視力障害が存在する場合には原則として使用を避ける。

## ④エチオナミド、TH

エチオナミド(1314TH)は殺菌的に働く。胃腸障害、肝障害が比較的多くみられる。

高度の肝障害がある場合、過去にこの薬剤による高度の肝障害を経験している場合には使用には注意が必要である。

## ⑤サイクロセリン、CS

静菌的薬剤である。

副作用として精神障害が比較的多くみられ、使用が制限されることが多い。

## ⑥パラアミノサリチル酸、PAS

静菌的薬剤である。

必要量が多く、服用しにくいことが多い。

## ⑦フルオロキノロン類

このグループは保険適応上は抗結核薬として承認されていないが、結核菌に対して殺菌作用がある。WHOは多剤耐性結核に対する二次抗結核薬としてLVFXの使用を勧めている。このグループ内の薬剤では互いに完全な交差耐性がある。過去にキノロン類を長期に(概ね3ヵ月以上)使用した既往がある場合には、このグループのいずれの薬剤にも耐性である可能性が高いと考えるべきである。

MIC、薬剤動態の面からはSPFX, LVFXが良いが、SPFXは高率に日光過敏症が出現するので使用できないことが多く、長期使用に際してはLVFXの使用が勧められる。

重篤な副作用の頻度は高くないが、小児および妊婦への投与は禁忌とされている。

なお、近年新しい薬剤として、現在使用可能なフルオロキノロンと同等の効果があり、副作用は軽減された8-メトキシ-フルオロキノロン類が検討されている。その中でも、ガチフロキサシン、モキシフロキサシンの抗結核作用が有望視されている。

#### ⑧その他

その他近年注目されている薬剤として、アモキシシリン/クラブラン酸(AMPC/CVA)が報告されている。この薬剤は結核菌が強い $\beta$ -ラクタマーゼ活性を有することから、その有効性が示唆されている薬剤である。殺菌的に作用し、他の有効な抗結核薬との併用が勧められている<sup>12</sup>。

⑨各薬剤の作用機序とそれによる序列、投与量、特に注意が必要な副作用について表1にまとめた。なお、序列は副作用も考慮した有用性の序列ではなく、抗菌力を中心とした序列である。

表1

序列	薬剤名	作用機序	注意すべき副作用 特に不可逆性のもの	投与量の目安(成人、注射 以外は一日量)
1	アミノグリコシド ①SM ②KM ③EVM*	分裂増殖中の菌に対する殺菌作用	聴力障害 平衡障害 腎障害	15mg/kg、週2～3回 または初期毎日  EVMは初期90日毎日1g 以後週2回1g
2	TH	殺菌作用	肝臓障害	10mg/kg, 0.3→0.5～0.7g
3	PZA	酸性条件で殺菌作用	肝臓障害	20mg/kg, 1.2～1.5g
4	LVFX	弱い殺菌作用		3mg/kg, 100～150mg
5	EB	静菌作用	視機能障害	15mg/kg, 0.5～1.0g
6	CS	静菌作用	精神障害	10～20mg/kg, 0.5g
7	PAS	静菌作用		10～20g

\*EVMは抗結核薬の序列としては下位に位置するが、SM, KMと副作用が共通であり併用されないで、同じ枠内に入れた。SM, KMが使用出来ないような状況では、他の経口投与の薬剤のいくつかも使用出来ないことが大半であり、序列は関係なく使用せざるをえないと思われる。

### 3)患者毎の薬剤の選択と治療期間

#### ①薬剤の選択順位の原則、併用薬剤数

感受性がある薬剤を、合併症と副作用のため使用が不適切であると考えられるものを除き、抗菌力の強いものから順に選択する。薬剤数は4～5剤が望ましく、最低3剤は必要である。なお、静菌的薬剤を中心とする3剤では菌陰性化が得られる可能性は低い。

#### ②治療薬剤選択の実際

新たな治療開始にあたって、信頼できる感受性検査結果が判明していれば問題なく適切な薬剤選択が可能である。しかし、信頼できる感受性検査結果が判明していない場合には、無用な副作用の可能性、新たな耐性の出現の可能性を避けるため、結果判明まで新たな治療を待つ方が有利な場合もある。重要なことは、感受性である薬剤を3剤以上、可能なら4剤を同時に開始することである。過去の検査で感受性であることがわかっている薬剤が1～2あったとしても、それらの薬剤のひとつ、または2つを小刻みに追加または変更しない。それらの薬剤にも耐性を獲得する危険性が高いからである。

#### イ. 信頼できる薬剤感受性検査の結果が判明している場合

薬剤の選択の原則に従い、感受性薬剤を上位から3つ以上、できれば4つ選択し、同時に使用を開始する。1剤ずつ時期をずらして開始することは、事実上の単剤使用になりかねないので避ける。使用可能薬剤数が3剤以下の場合には、長期に菌陰性化が得られる可能性は低くなる。特に下位の薬剤の組み合わせでは無効であることが多い。また、薬剤感受性検査で感受性であっても、以前に使用して無効であった薬剤、使用中であって菌陽性が続いている場合は他に使用可能な薬剤がそろえば、他剤に変更する。これはin vitroで感受性であっても、病巣内への薬剤到達濃度などの関係で、期待される効果が得られないことがあり得るからである。

#### ロ. 信頼できる薬剤感受性検査の結果が得られていない場合

- ・既に何らかの薬剤を使用中であって、排菌はあるが病状は安定している場合  
実施可能な全薬剤についての感受性検査結果判明まで、既に使用中の薬剤を継続する。これは、耐性である薬剤を使用することによる無用の副作用を避ける意味とともに感受性である薬剤を確実に3剤以上選択でき、感受性薬剤の事実上の単剤使用による新たな耐性獲得の危険を回避する意味もある。薬剤感受性検査結果が判明後、感受性と確認された薬剤をイ)と同様に選択し一度に薬剤変更する。
- ・結核の病状悪化が明らかな場合、また、大量排菌があり感染性が高い場合  
この場合には、全ての薬剤についての感受性結果が判明していなくても速やかに新たな治療を開始する必要にせまられる。未使用薬剤は耐性である可能性は低いので、まず選択すべきである。未使用薬剤が3つ以上含まれることが望ましい。以前の感受性検査で耐性であったことが判明している薬剤は当然使用しない。既使用であっても、直近の検査で耐性でなかったのであれば、未使用薬剤に追加する意義がある。新たな耐性出現防止のためには、可能であれば5剤併用で開始するのが安全である。全ての薬剤についての感受性結果が判明後、感受性と確認された薬剤をイ)と同様に選択し、必要なら薬剤を変更する。この場合には1剤ずつの変更も許される。

#### ③化学療法の効果の判定および薬剤の使用期間、化学療法終了の時期

喀痰またはその他の検体についての毎月1回以上の検査で6ヵ月以内に結核菌陰性となれば今回の処方是有効と考え、副作用がみられない限り菌陰性化後18～24ヵ月継続する。菌陰性化後も毎月1回以上の菌検査を行い、慎重に経過を観察する。6ヵ月をこえて排菌が続く場合は、可能であれば処方の変更、外科治療等を考慮する。

#### 4)外科療法を考慮すべき状態

INH・RFPを含む標準治療の場合と比較して、多剤耐性菌感染の場合には菌陰性化が



得られても長期にみれば再発がおこる可能性が高い。3～4剤による化学療法が可能であっても、厚壁空洞等が存在し菌の生き残りの可能性が高い場合には、病巣がシューブして広範囲に広がる前に、また切除範囲を超えて新たな空洞が形成される前に、外科療法を積極的に考慮する。また患者のおかれた状況から、早期に確実な菌陰性化をはかる必要性が高い場合、長期通院・服薬が困難であると予想される場合にも外科療法の可能性を検討する。

外科療法を行う場合にも、多くの感受性薬剤が残っていることが望ましいが、弱い薬剤であっても少なくとも3～4剤残っていることが望ましい。病巣が広範囲に広がる前に、有効薬剤が多く残っている間に、時期を失しないように早めに外科療法を検討することが重要である。

外科治療実施の時期は、ある程度菌量が減少し、新たな耐性獲得の可能性が少ない、有効薬による化学療法開始3ヵ月後位が適当であるが、もしさらに菌量の減少が期待できるのであれば、数ヶ月の化学療法を行ってから外科療法を実施しても良い。

#### 5)使用可能薬剤が2剤以下の場合、化学療法が不成功であった場合の対応

使用可能感受性薬剤が2～3剤以下の場合には、長期の菌陰性化が得られる可能性は非常に低くなる。更に悪いことは、それら薬剤にも新たに耐性獲得がおこり高度の多剤耐性菌をつくる可能性が高いことである。従って、使用可能感受性薬剤が2剤以下の場合には、外科治療を予定している場合以外は化学療法は行わず、全身状態の改善・維持と対症治療に努めるべきである。

菌陰性化をめざす化学療法が不可能な場合に、INH単独投与も行なわれている。INH高度耐性の菌は毒力が低下し感染性も低くなることが根拠とされている。その臨床的意義については証明はされていないが、INHによる副作用が認められなければINH単独投与も認められる。

なお多剤耐性結核を含む結核に対する免疫療法については、インターフェロン $\gamma$ を中心とした治療の可能性について研究がなされている。近年、部分的に有効であったとの報告も散見されるが、厳密に臨床的有効性を示したデータは無く、また薬剤も高額なため、臨床での長期間の使用は現実的でない。今後の研究の進展が待たれる。

#### 6)化学療法成功のための患者管理

長期の治療継続のためには、患者の病気に対する理解と治癒への意欲が必要である。特に、多剤耐性結核の治療は「今回が最後のチャンス」である可能性が高いことを説明し、患者の覚悟を促す。このため、治療開始にあたり、多剤併用の必要性、中断により更に耐性獲得の危険性があり治癒不能となる可能性、副作用の可能性と対応について十分に説明を行い、同意を得る必要がある。

また、糖尿病など合併症の管理の良否は、結核の経過に影響を及ぼすとともに、一部の薬剤の使用の可否にも影響する。合併症についても、必要に応じ各専門科の協力を求め適切に治療、管理を行なうことも重要である。

なお、感染防止のための患者の生活管理などに必要な事項は、一般の結核患者と何ら変わるところはない。

## 5.多剤耐性結核の外科治療

多剤耐性結核に対する外科治療は、そのほとんどが多剤耐性肺結核に対する外科治療であるので、ここでは平成10～11年度厚生科学研究[多剤耐性結核の集学的治療体制の確立に関する研究]により本邦にて集積された全国調査成績<sup>8</sup>(資料2)をもとに、肺結核に対する外科治療の指針を述べる。

### 1)多剤耐性肺結核に対する外科治療の適応

外科治療の適応に関しては、内科的抗結核化学療法のみとそれに外科治療を加えた場合の治療成績について、ランダムイズドスタディーのデータが無い以上、化学療法の限界症例が外科治療の対象になるのは止む得ない。その点において、多剤耐性肺結核における内科的抗結核化学療法の限界症例とは、どのような症例かが明らかにされる必要がある。いっぽう外科治療にも限界症例があることも当然であり、それらは外科治療の治療成績、外科治療不成功の因子、術後合併症、長期的な患者のQOLと予後等から検討されなければならない。今回の外科治療肺切除術例の全国調査による、術前約80%が排菌陽性で90%を越す有空洞症例に対し、肺の空洞を含む病巣切除によって87%の最終的な排菌停止が得られ、かつ術後重篤な合併症の発生が数%以下であったという治療成績<sup>8</sup>、および84～90%の治癒率が得られたという近年の海外を含む幾つかの報告<sup>13,14,15</sup>は、多剤耐性肺結核症例に対して外科治療肺切除術の適応が十分にあることを示唆している。

#### ①外科治療肺切除術の適応

次に外科治療肺切除が有効である条件を、全国調査例の外科治療不成功例の分析から検討してみると、不成功に有意に関与する因子は、術前の排菌量が多い、言い換えれば術前の化学療法で菌量を十分減らせない場合であり、病巣の範囲が広範囲であり、肺全切を余儀なくされる場合である。さらに術後排菌を停止し得なかった場合や、排菌停止後再排菌を認めた場合、最終的に排菌停止が得られない確率が高いことも容易に予想されることであろう。これらのことから多剤耐性肺結核に対する外科治療の適応をまとめ、以下に示す。

イ.切除の対象は排菌源である肺内の硬化性空洞病巣である。

ロ. 散布性結核病巣が対側肺に広がらず、おもに空洞と同一葉内にあり、通常の肺葉切除でほぼ全結核病巣の切除が可能な場合は、肺葉切除術の成功率は極めて高くかつ合併症もまれで、最も良い適応である。

ハ. 散布性病巣が対側肺を含め広範囲に存在する場合でも、有効な抗結核薬が多く使用可能であれば、術前に化学療法で可及的に菌量を減らす努力をした後、空洞性病巣を含む肺切除術をすることにより、80～90%の症例で治癒が期待できるので、有効な強い抗結核薬に耐性が付く前に、肺切除を積極的に検討すべきである。

ニ. 空洞性病巣が完全に除去できない場合、肺切除術の適応はない。ただし肺機能的に可能であれば、二期的に2カ所以上の空洞性病巣(特に両側性の場合)を切除することは、考慮しても良い。

ホ. 耐性薬剤数が6剤以上で、使用可能な薬剤が3～4剤の弱い薬剤のみの状況でも、肺切除術の成功例は少なからず存在する。この場合結核菌に有効な他のあらゆる薬剤の使用も考慮し、患者に対して十分説明し了解を得た上で、肺切除術を試みてもよい。

## ②外科治療その他の術式の適応

- イ. 肺機能的に肺切除術が不可能の場合、肺尖の空洞性病巣に対して、胸郭成形術またはその他の術式による空洞虚脱術を考慮すべきである。なお病巣の範囲によってはこれらの術式を両側に行うこともあり得る。
- ロ. 難治性大量排菌例に対しては、痰内の排菌量を減らし、かつ感染性の減少を目的として空洞切開術を検討すべきである。また空洞切開後の空洞浄化により、時に菌の消滅も期待できる。

### 2)外科治療肺切除術の適応決定に必要な事項

#### ①病巣の性状と範囲の決定

結核病巣の範囲と空洞性病巣の存在部位の確認には、画像による詳細な検討が必要である。その点で外科療法の決定に当たってはCT画像による検討は必須である。

#### ②切除範囲の決定

空洞性病巣を含む主病巣の範囲によって、切除範囲を決定する。この際径1cm程度以下の散布性被包化結節性病巣は、必ずしも切除範囲に含めなくてよい。通常肺葉切除、特に上葉切除となるが、下葉S<sup>6</sup>に結核病巣がありそれが葉間にて上葉と強固に癒着をしていると予想されるような場合は、他葉内病巣の合併切除も考慮する。片側肺全体の荒蕪肺に対しては肺全切除を行う。切除すべき病巣が左上大区に限局していれば上大区切除の適応としてもよい。また可及的に肺機能温存をはかりたい場合(例えばいずれ対側肺の病巣切除が予定されている場合など)、1ないし2区域切除を考慮してもよい。肺部分切除で有効な治療成績が得られるか否かは、今のところデータがない。なお複数の空洞性病巣の切除を目的として、両側肺の病巣切除術も今後検討されるべき課題であろう。

#### ③リスクの評価

リスクの評価には一般的に種々の方法が採用されているが、定式化されたりリスクの評価基準はない。ただし肺切除によって術後どの程度の肺機能の損失がもたらされるかは術前知っておくべきであるし、また幾つかの画像検査からある程度予測もできる。通常肺結核症例では、主病巣部位では周囲の肺も比較的広範囲に破壊され、肺葉全体の機能が低下していることが多いので、同じ肺葉切除、肺全切除術であっても、肺癌に対するそれと比べて、実質的な肺機能の欠損の程度は少ない。ちなみに複十字病院の外科治療症例では、術後数ヶ月経過した後の肺機能の損失は、肺活量、1秒量共に肺全切除術で平均術前の30%、肺葉切除術で25%、胸郭成形術で20%となっている<sup>14</sup>。したがって外科治療に際しての肺機能のリスクの評価は、上記値を参考にし、切除後の残存肺機能が1秒量で1L、または1秒量予測肺活量指数で30~35を目安にすれば、術後の呼吸不全の発生が少ないと思われる。

#### ④術式の決定と外科治療計画

肺切除術における術式の決定は、肺の切除範囲の決定の項で示してある。これらの術式の決定に際して重要なことは、外科治療を必ずしも一回の手術で済ませると限定しないことである。その患者における排菌状況、有効薬剤数、空洞の状態、全身状態などを考慮して、個々の症例ごとに外科治療肺切除術の最終的な到達点を設定し、最も安全かつ良い条件でそこに至るためには、どのような段階を踏みそれぞれにどのような術式を

採用すべきか、計画を立てなければならない。たとえば菌量の多い中～大空洞のある肺結核症例に対し、空洞切開術→肺切除術→補正胸郭成形術などと3段階の外科治療計画を立てることは、極めて当然のことである。またたとえば将来的に対側の肺切除を要すると想定される場合には、切除範囲を少なくする区域切除などの術式を採用すべきであるし、対側に胸郭成形術が予定される場合には、患側肺切除術後の補正胸郭成形術を極力避けるよう配慮した手術の方法を採用すべきであろう。

#### ⑤手術に際しての注意点

手術に際しての注意点を以下に示す。

- イ. 術中操作で気道内に流出してくる空洞内分泌物の、対側肺への流れ込みを防止するような体位や気管内挿管チューブを選択すること。
- ロ. 術中操作で空洞を開けないこと(術野が汚染される)。
- ハ. 気管支断端の消毒を十分行い、さらに有茎筋肉弁(部分的広背筋肉弁が最もよい)、心膜脂肪弁等で断端の被覆を行うこと。
- ニ. 肺切離断面に結核結節などの結核病巣を露出させないこと。
- ホ. 肺切除後胸腔内を大量の生理食塩水で十分に洗浄すること。

#### ⑥追加手術

全国調査例の成績から判断して、多剤耐性肺結核に対する肺切除術において、術後補正胸郭成形術は治療成功のために必要条件ではない。ただし上葉切除後に肺尖部に大きな死腔が残存する場合、難治性の肺癰などが遷延する場合は、補正胸郭成形術の適応があると思われる。この判断はケースバイケースである。

#### 3)術前後の化学療法

手術前後の化学療法に関する明確な指針は、現在までのところ得られていない。複十字病院症例の分析においても、今回の全国集計の分析においても、外科治療肺切除術の成功、不成功に關与する手術前後の化学療法の諸因子について分析は不可能であった。すなわち使用された有効な抗結核薬の種類と数、それらの術前後の使用期間等については、薬剤の使用方法があまりにも多岐にわたり複雑で、一定の傾向を見いだし得なかったからである。また複十字病院の症例では、ほぼ全例結核菌感受性試験の結果を参考にした有効薬剤が術前後に使用されていたが、その他の全国調査例では、かなりの症例で耐性薬剤も使用されていた。さらに複十字病院症例における8回の肺切除後再排菌例も、8回中7回では術後化学療法中に再排菌を来しており、それらは術後の化学療法の期間とは全く無関係であったことも判明した。そこで術前後の化学療法については、抗結核薬の選択に関しては原則として本指針内科療法にしたがうべきであるが、その他幾つかの文献で推奨されている方法をここに挙げておく。

#### ①術前の化学療法

感受性検査において有効と判定された薬剤、およびPZA,未使用のニューキノロン製剤のうちから、抗菌力の強いものを4～5種類使用する。なおPZAは、通常勧められている投薬期間を越えて使用することも考慮してよい。複十字病院のデータによると、それらの薬剤の数ヶ月間の使用によってある程度の排菌量の低下が得られるので、手術直前の菌量を可及的に減らすために、少なくとも術前3ヶ月以上の十分な化学療法を行う。