

多剤耐性結核と肺非結核性抗酸菌症

谷 本 安*, 佐久川 亮, 木 浦 勝 行, 谷 本 光 音

岡山大学大学院医歯学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学

キーワード；多剤耐性結核菌，DOTS，非結核性抗酸菌，MAC 症，*M. kansasii* 症

は じ め に

難治性感染症は、「適正な治療を施しても治療が困難な感染症」と定義される治療に基づいた臨床的な概念であり、あくまでも診断が正しく行われていることが前提となる。感染症の発症には、病原体（起炎菌）、宿主（患者）、環境・抗菌薬の三つの発症因子が関与するが、これらの因子の一つでも難治性の因子があれば難治性感染症が成立し得る。難治性呼吸器感染症には、緑膿菌や MRSA による感染症など種々あるが、本稿では多剤耐性結核並びに肺非結核性抗酸菌症について概説する。

多 剤 耐 性 結 核

現在の抗結核化学療法はリファンピシン (RFP)、イソニアジド (INH) の 2 剤の併用が主軸で、これら 2 剤と同程度に強力な抗結核薬としてピラジナミド (PZA) がある。これらにエタンブトール (EB) またはストレプトマイシン (SM) を併用するのが原則である。初回化学療法の標準方式を図 1 に示すが、結核菌の耐性化防止のために、必ず併用で治療を開始することが重要である。結核菌の薬剤耐性は突然変異により起こるものと考えられており、この突然変異は一定の確率で生じる。例えば、RFP に対しては 10^{-8} 、INH、EB、SM に対しては 10^{-6} と推定されている¹⁾。従って、INH、RFP 両剤に耐性の結核菌の出現する確率は 10^{-14} となる。多剤を併用することにより、ある薬剤に対する耐性菌を他の薬剤が抑え、耐性菌の出現を防止することができる。耐性菌とは 10 種類ある抗結核薬のい

れかに耐性の結核菌をいうが、少なくとも INH、RFP の両剤に対して耐性である結核菌を多剤耐性結核菌と呼び、本菌による感染症を多剤耐性結核という。多剤耐性結核の発症様式には多剤耐性結核患者から感染して発病する「初回耐性」と不完全な初回治療により治療中に多剤耐性化する「既治療耐性」がある（図 2）。この既治療耐性の要因には患者が抗結核薬の服用をきちんと行わなかったり、勝手に中止するなどの患者側の要因の他に、抗結核化学療法に対する医師の認識不足など医師側の要因も問題となっている。近年、結核菌遺伝子の全核酸配列が判明し、薬剤の耐性遺伝子も明らかになってきた（表 1）。このことにより、耐性菌感染の早期診断や耐性化防止への道が開けてきた。

多剤耐性結核の治療と予防

日本結核病学会治療委員会は、2003 年 4 月に「多剤耐性結核の標準的治療の見直し」²⁾ を発表し、あらたな結核医療の基準に沿った治療方式・治療期間が適性を選択されることが求められている。多剤耐性結核の治療の原則は、1) 治療当初は投与可能な感受性のある薬剤を最低でも 3 剤（可能なら 4～5 剤）を菌陰性化後 6 か月間投与し、その後は長期投与が困難な薬剤を除き、さらに菌陰性化後 24 か月間治療を継続する。2) 感受性のある 1 剤のみの変更は容易にその薬剤の耐性を獲得するため禁忌であり、治療薬を変更する場合は一挙に複数の有効薬剤に変更する。3) 薬剤の選択は表 2 の記載順に従って行う。アミノグリコシドは複数同時併用できない。また、フルオロキノロンも複数同時併用できない。4) 外科治療が可能な患者では治療当初から外科治療を積極的に考慮する。なお、外科治療の成功のためにも、いくつかの有効な抗結核薬が残っていることが望ましい。5) 多剤耐性のうち、INH $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 感受性の場合 INH を投与

*論文請求先：〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話：086-235-7227 FAX：086-232-8226
E-mail：ytanimot@md.okayama-u.ac.jp

してもよいが、有効薬剤には数えない。

多剤耐性結核の出現を防ぐためには初回治療を適切に行い、確実に終了することが重要である。不規則な服薬を防ぐためには直接内服を確認する投薬法 (Directly Observed Treatment, Short course : DOTS) が有用である。DOTS は 6 か月間の短期化学療法の期間中、医療関係者が服薬の確認を行う方法である。アメリカでは既に DOTS による多剤耐性結核患者の減少³⁾ が報告されており、我が国でも今後 DOTS が徹底していくものと期待される。

非結核性抗酸菌

結核菌群およびライ菌以外の抗酸菌属の菌種は一括して非結核性抗酸菌 (non-tuberculous mycobacteria : NTM) と呼ばれる。欧米では、atypical mycobacteria

は現在用いられない。本邦では一般には atypical mycobacteria の日本語訳である「非定型抗酸菌」が現在でも慣用されている。この NTM がヒトに感染して惹起された疾患が非結核性抗酸菌症 (non-tuberculous mycobacteriosis : NTM 症) である。現在、遺伝子診断法の普及により、一部の菌種を除き容易に正確な菌種の同定が可能となった。本邦では NTM 症の殆どが肺感染症として発症する。肺結核に似た空洞形成から慢性気道感染症の病像まで多彩な病態がある。NTM は一般に病原性が弱く、日和見感染症としての側面を持つ。また、エイズ患者・HIV 感染者では、全身播種性の NTM 症を惹起する。日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 (2003) による肺非結核性抗酸菌症の診断基準⁴⁾ を表 3 に示す。

表 3 肺非結核性抗酸菌症の診断基準 (結核病学会基準)

1. 臨床的基準
肺の慢性感染症に伴う典型的な症状 (咳、喀痰、全身倦怠感、咯血、息切れ) や所見 (発熱、体重減少、赤沈の亢進、CRP の増加等) のいずれかがあること、かつ症状や所見を呈しうる他疾患 (結核、癌、真菌症、肺炎等) が否定できるあるいはそれらの疾患に適切な治療を行っても症状や所見が悪化すること。
2. 画像的基準
a) 胸部単純 X 線写真で多発性結節か空洞か 2 カ月以上続く浸潤影があること (1 年以上前からある陰影では徐々に悪化していること)。
b) HRCT で多発性の小結節か肺野の小結節を伴うもしくは伴わない多発性の気管支拡張所見があること。
3. 細菌学的基準
1) <i>M. avium</i> complex
a) 1 年以内で少なくとも 3 回の喀痰もしくは気管支洗浄液について：抗酸菌塗抹陰性の場合には培養陽性が 3 回、抗酸菌塗抹陽性の場合には培養陽性が 2 回。
b) 喀痰が得られず気管支洗浄液を 1 回採取できた場合：培養が 100 コロニー以上または塗抹が 2+ (ガフキー 5 号相当) 以上。
ただし、HIV 陽性を除く全身性の免疫低下がある場合、上記基準の培養を 50 コロニー以上とする。
2) <i>M. kansasii</i>
a) 1 年以内で少なくとも 2 回の喀痰もしくは気管支洗浄液の培養が陽性 (菌量は問わず)。
b) 喀痰が得られず気管支洗浄液を 1 回採取できた場合で培養が陽性 (回数・菌量は問わず)。
3) その他の菌種
a) 1 年以内で少なくとも 3 回の喀痰もしくは気管支洗浄液について：抗酸菌塗抹陰性の場合には培養陽性が 3 回、抗酸菌塗抹陽性の場合には培養陽性が 2 回。
b) 喀痰が得られず気管支洗浄液を 1 回採取できた場合：培養が 100 コロニー以上、または塗抹が 2+ (ガフキー 5 号相当) 以上。ただし、全身性の免疫低下がある場合と HIV 陽性で CD4<200 のときは上記基準の培養を 50 コロニー以上とする。
4) 全ての菌種共通に下記条件のいずれかを満たした場合
a) 気管支や肺の生検組織からの培養陽性 (菌量問わず)。
b) 気管支や肺の生検組織に肉芽腫か抗酸菌が認められ、かつ喀痰または気管支洗浄液からの培養陽性 (菌量問わず)。
c) 通常無菌部分 (胸水、骨髄、血液、髄液等) からの培養陽性 (菌量問わず)。
4. 肺野孤立結節例
画像上の孤立結節を外科的に完全に切除した例で、組織が類上皮細胞肉芽腫でありかつ組織から病原性非定型抗酸菌が培養された場合 (菌量問わず)、臨床的基準と画像的基準を満たさなくても例外的に非結核性抗酸菌症と診断してもよい。

注 1：肺非結核性抗酸菌症の診断は肺野孤立結節手術例を除き、上記臨床的、画像的、細菌学的基準のすべてが満たされた場合のみ行う。

注 2：基準中 a) b) c) の各項目はいずれかを満足すればよい。

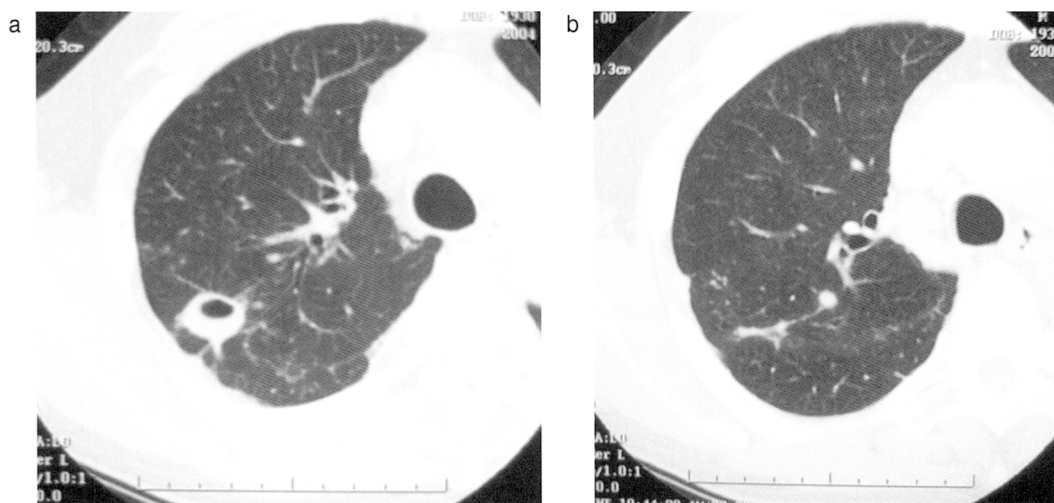


図3 *M. avium* 症 (a) 右上葉の空洞 (b) 散布巣

各種肺非結核性抗酸菌症の特徴と治療

各種肺非結核性抗酸菌症の特徴は以下に述べるが、標準的な治療は確立されていない。In vitro 抗菌力, in vivo データに経験的な臨床効果を加味して、抗結核薬を中心とする抗菌薬の併用投与が行われているのが現状である。

1. *Mycobacterium avium* complex 症 (MAC 症)

MAC 症は *M. avium* および *M. intracellulare* による NTM 症の総称であり、日常診療ではこれまで両者を一括して MAC 症として扱われてきた。本邦の NTM 症で最も多く70%以上を占めるが、東日本では *M. avium* 症が、西日本では *M. intracellulare* 症が多いとされている。MAC は自然環境に広く存在し、肺 MAC 症は上葉優位の結核類似病変を呈する場合があるものの、結核に比べ薄壁空洞であり、散布巣も少ない場合が多い(図3)。肺結核後遺症、塵肺、肺気腫などを基礎疾患として発症する病型(二次型)(図4)の他に、近年基礎疾患の明らかでない中年以降の女性の中葉・舌区に病変を作るものが目立つようになってきた(図5)。

治療は SM, カナマイシン (KM), エンビオマイシン (EVM) のうち1剤の注射に EB, RFP を加えた3剤併用が一般的である。本邦でもクラリスロマイシン (CAM) (1日600mg以上) をこれらに加えると、難治例にもある程度有効との成績が得られている⁵⁾。これらに反応しない場合には、ニューキノロン薬 (CFPX, SPFX, LVFX), エチオナミド (TH), サイクロセリン (CS), アミカシン (AMK) などを加える。菌陰性

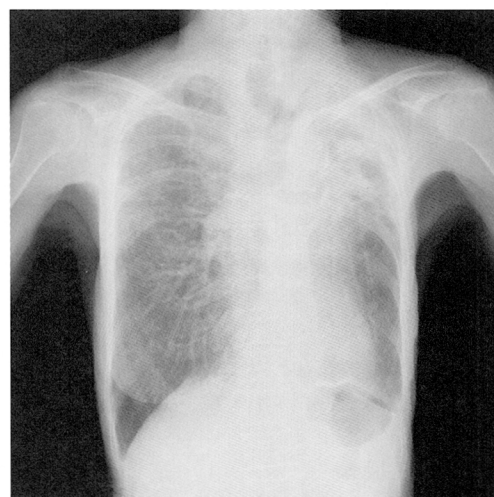


図4 *M. intracellulare* 症 (二次型)

化が9か月～1年以上も持続すれば治療を中止して慎重に再排菌の有無を観察する。その後も定期的な観察を続ける。少量排菌や間欠排菌の場合は、胸部X線所見の悪化がなければ化学療法を行わず経過を観察してもよいとの考えもあるが、これらの例からしばしば再燃・悪化がみられるので、注意深く観察し、悪化がみられれば強力に治療する。菌陰性化が得られなくとも、大量の排菌が微量化すれば有効と考えてよい。治療しても排菌が持続する場合、胸部X線所見で悪化が進まなければ、副作用の強い化学療法を長期に漫然と続けるべきではない。ただし、大量排菌の持続する例では、無効として治療を中止するとしばしば悪化することがある。外科的治療の適応は、原則として1) 有効と考えられる抗菌薬併用投与を6か月以上続けても大量排

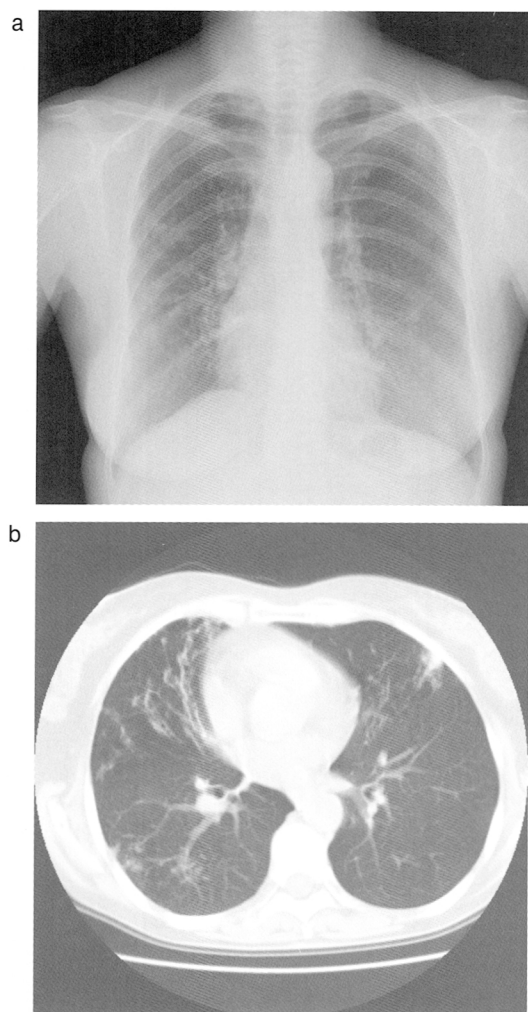


図5 *M. avium* 症 胸部単純X線写真 (a) およびCT写真 (b)
胸部CTでは中葉・舌区に気管支拡張像と結節影、右下葉に結節影を認める。

菌が持続，2) 胸部X線所見にて悪化を繰り返す，3) 外科手術に耐えられる肺機能を持つ比較的若年の患者，4) 病巣を切除しても術後残存肺の機能が十分な患者である。これらの条件を満たせば，外科療法の有効性は高く，手術の時期を逸することなく考慮すべきである。

2. *Mycobacterium kansasii* 症

本邦ではMAC症に次いで多いNTM症で，男性に圧倒的に多く，特に肺に先行病変を認めずに発症した一次型の比率が高い。*M. kansasii* 症の大部分は肺NTM症であるが，咳，痰などの呼吸器症状は軽いことが多く，検診や偶然発見例も少なくない。胸部X線では上葉の薄壁空洞を特徴とするが，胸部X線所見で肺結核との鑑別ができるわけではない。化学療法は

RFP, INH, TH, EBなどの抗結核薬が有効で，またニューキノロン薬のLVFX，ニューマクロイド薬のCAMの有効性も期待できるので，MAC症に比べて治療に難渋することは少ない。治療期間は少なくとも1年間の継続投与が原則である。通常，結核症と同じ方式で化学療法が開始され，*M. kansasii* 症と判明するとPZAの投与を中止し，その他の薬剤はそのまま継続することが多い。ATSは18か月間のINH, RFP, EBの3剤併用を勧めている⁶⁾が，日本結核病学会の委員会では3剤による治療期間は12か月でもよいとしている⁷⁾。なお，PZAの有効性は期待できない。治療成績は結核症よりも良好と言われており，ほとんどの症例で菌陰性化が得られ，再発も少ない。

3. その他の菌種による非結核性抗酸菌症

MAC症と*M. kansasii* 症以外のNTM症は，かなり稀である。一般に抗菌薬の多剤併用療法が主体とはなるが，化学療法の期待できない菌種による感染症では，早めにMAC症の外科療法の適応に準じて肺切除術を考慮する。*M. fortuitum* は自然界の水，土などに常在する迅速発育菌で，日和見感染症の性格をもつ。肺NTM症が最も多く，大部分が先行疾患をもつ二次型である。*M. chelonae* や*M. abscessus* も環境中の水，土などにみられる迅速発育菌であり，*M. abscessus* 症の報告は最近増加している（図6）。なお，*M. abscessus* 症は他の迅速発育菌に比べると予後不良とされている。*M. fortuitum* 症，*M. chelonae* 症，*M. abscessus* 症については，抗結核薬はほとんど無効であり，*in vitro*の薬剤感受性成績を参考にして，ニューキノロン薬，ニューマクロイド薬，AMK，テトラサイクリン薬，セフェム薬などを併用する。*M. fortuitum* 症にはSPFX, LVFX, CAM, ミノサイクリン(MINO)，ドキシサイクリン(DOXY)，AMKが，*M. chelonae* 症には，CAM, CPFX, トブラマイシン(TOB)，AMKが投与される。*M. abscessus* 症には，CAM, AMK, イミペネム・シラスタチン(IPM/CS)，セフォキシチン(CFX)等が投与されるが，他の菌種に比べ*in vitro*抗菌力が劣るので，早期に外科療法を考慮すべきである。*M. szulgai*, *M. xenopi*による感染症は，*M. kansasii* 症と同程度の抗菌薬の治療効果が期待できる。日本結核病学会は，RFP, EBにSMまたはTHを加えた治療を勧めている。

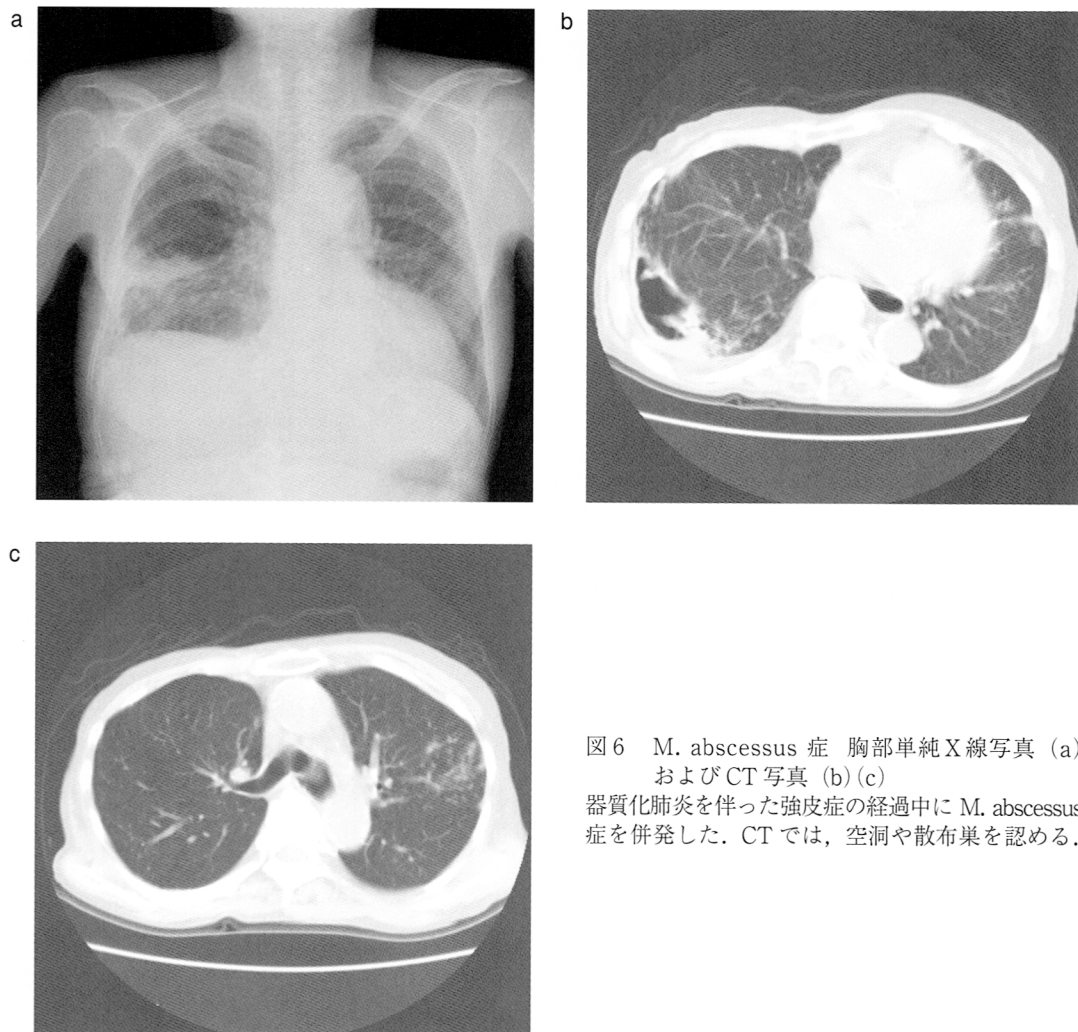


図6 M. abscessus 症 胸部単純X線写真 (a)
およびCT写真 (b)(c)
器質化肺炎を伴った強皮症の経過中に M. abscessus
症を併発した。CTでは、空洞や散布巣を認める。

おわりに

我が国は先進国の中では結核罹患率の高い国であり、不適切な治療や管理が多剤耐性結核を増加させる可能性がある。また、MAC症を始めとしたNTM症は、医療従事者の関心・認識が高まったことや診断技術が進歩したことなどにより、その増加が近年言われている。これらの疾患は呼吸器科医を中心として克服しなければならない重要な難治性感染症である。

文 献

- 1) David HL: Appl Microbiol (1970) 20, 810-814.
- 2) 日本結核病学会治療委員会：結核 (2003) 78, 497-499.
- 3) Fujiwara PI, et al.: Arch Intern Med (1997) 157, 531-536.
- 4) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 (2003) 78, 569-572.
- 5) 倉島篤行：結核 (1998) 73, 43-49.
- 6) American Thoracic Society: Am J Resp Crit Care Med (1997) 156, S1-25.
- 7) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 (1998) 73, 599-605.