

多剤耐性結核の外科治療



複十字病院 呼吸器センター

センター長 白石 裕治

1. 多剤耐性結核の登場

呼吸器外科の歴史は肺結核に対する外科治療として始まった。複十字病院の前身である結核研究所臨床部で1948年に初めて行われた手術も結核に対する胸郭成形術である。その後手術の主体は肺切除術へと移り1950年代半ばには結核外科の全盛期を迎える。しかしstreptomycin（ストレプトマイシン）、para-aminosalicylic acid, isoniazid（イソニアジド）などの抗結核薬が相次いで開発され、結核外科の役割は徐々に薄れていくことになる。さらに1970年代にrifampicin（リファンピシン）が登場し結核は薬で治る時代となった。

しかし抗結核薬が普及するにつれ結核菌のなかには薬剤耐性を獲得するものが出てきた。特に1990年代にisoniazidとrifampicinという最も強力な抗結核薬2剤に耐性を獲得した菌、いわゆる多剤耐性結核菌（MDR-TB）が出現し大きな社会問題となった¹⁾。MDR-TBの化学療法は有効な薬剤が限られるため成功率は捗々しくなかった。そこで治療効果を上げるために病巣を切除する外科治療が再び注目されるようになった。

その後fluoroquinolones（FQs）が結核治療へ導入されMDR-TBに対する化学療法の成績向上が期待された。しかしMDR-TB治療での化学療法の平均治療成功率は約60%に留まっている²⁾。また近年ではFQsと二次注射薬（kanamycinなど）にも耐性を獲得した超多剤耐性結核菌（XDR-TB）も出現してきている³⁾。したがってMDR-TB治療における外科治療の役割は依然として大きいといえる。

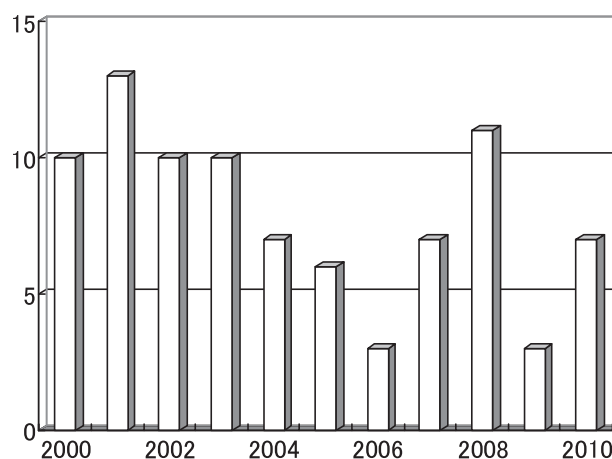
2. 多剤耐性結核治療の流れ

当院は2000年にMDR-TBの治療拠点病院として認定され、それ以降全国各地からMDR-TBの治療依頼を受けるようになった。これに応えるべく最良の多剤併用療法に外科治療を組み合わせる集学的アプローチで治療成績の向上を図ってきた（図1）。当院のMDR-TB治療の流れを紹介する（注1）。

入院時に喀痰の塗抹・培養検査を行い、培養陽性検体については菌の薬剤感受性試験を行う。さらに紹介元の菌情報も参考にして使用する抗結核薬を選択する。その際新たな薬剤耐性を作らないために可能な限り多くの薬を組み合わせたレジメンを作る。治療薬に

はFQ（levofloxacin, etc）を極力含めるようにしている。多剤併用療法を3ヶ月程行った時点で手術の必要性を判断する。その際に判断基準となるのは排菌停止の有無、画像所見改善の有無、耐術能の有無などである。基本的には最良の多剤併用療法をもってしてもMDR-TBの根治は難しいという考えの下、可能な限り多くの症例に外科治療を行うようにしている。

図1. 複十字病院MDR-TB手術件数の推移

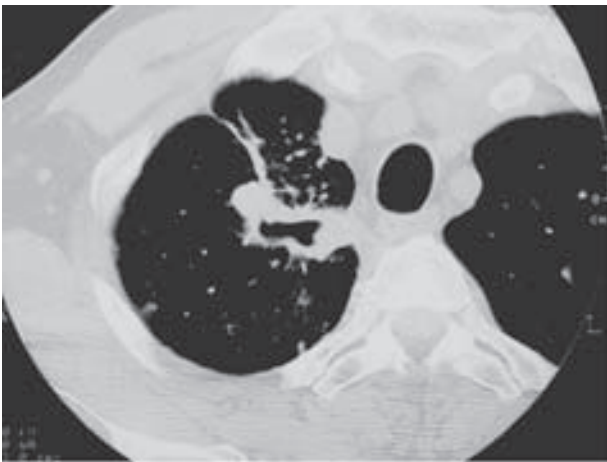


3. 多剤耐性結核に対する外科治療

以下の二つの場合に外科治療の適応としている⁴⁾（注2）。第一は多剤併用療法にもかかわらず排菌が持続する場合である。排菌持続例は通常排菌源となっている空洞を有している（図2）。空洞には多量の菌がおり、これを摘除しない限り排菌を止めることは難しい。また排菌源を切除して体内の菌量を減らせば、すでに出来てしまった散布巣の制御もつけ易くなる。

第二は多剤併用療法により排菌は停止したが再発する危険性が高い場合である。例えば耐性薬剤数が多い、遺残空洞が大きい、糖尿病を合併しているなどの場合である。当院のデータでは排菌停止が得られて手術を行った症例の3割弱で、摘出した肺の空洞内容物から菌が培養されている⁴⁾。したがって空洞が残っていると再発の危険性は高いといえる。また将来再発した場合には有効な薬剤が残されておらず治療に極めて難渋する危険性がある。そこで再発を予防する目的で病巣を切除する。

図2. MDR-TB症例 (右肺上葉に空洞)



4. 多剤耐性結核外科治療の成績

当院では2000年1月から2007年6月までに56例のMDR-TB症例に対して計61回の肺切除術を行っている。その成績では5例に術後再発を認めたが、3例は再手術で、1例は化学療法の強化により菌が陰性化した。残る1例が現在も排菌中である。術後遠隔期死亡が2例あったが2例とも結核の再発は認めず、生存している54例中53例(98%)で治療成功と良好な結果であった⁴⁾。また米国からも良好な外科治療成績が発表されている⁵⁾。

5. おわりに

MDR-TBに対する化学療法の治療成績は向上してきているが、肺切除療法を併用する方がより高い成功率が得られる。強耐性のXDR-TBが出現している現状においては積極的に外科治療を行って、MDR-TB症例を確実に根治させることが重要である。

文 献

- 1) Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *New Engl J Med* 1993; 329: 784-791.
- 2) Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al.: Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 153-161.
- 3) World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec* 2006; 81: 430-432.
- 4) Shiraishi Y, Katsuragi N, Kita H, et al. Aggressive surgical

treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1180-1184.

- 5) Pomerantz BJ, Cleveland JC, Jr, Olson HK, et al. Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 448-453.

注1 MDR-TBの集学的治療

- 1) FQを含む最良の多剤併用療法を開始
- 2) 3ヵ月程化学療法を行った時点で手術の必要性を判断
- 3) 切除対象は主病巣(空洞や荒蕪肺)で散布巣は残しても良い
- 4) 手術後も化学療法を一定期間継続

注2 MDR-TBの手術適応

- 1) 化学療法にもかかわらず排菌が持続
- 2) 化学療法で排菌は停止したが再発リスクが高い

多剤耐性結核の問題

結核研究所

副所長 下内 昭

最近、世界的に多剤耐性結核の問題が大きくなりあげられるようになり、各国から定期的に耐性率がWHOに報告されている。現在、初回治療患者の多剤耐性率は3.9%と推定されている。多剤耐性結核菌とは抗結核薬の中で最も効果が強いリファンピシンとヒドラジドの両方に耐性の場合をいい、加えてカナマイシンなどの二次注射薬とレボフロキサシンなどのニューキノロンも効かない場合を超多剤耐性と呼んでいる。日本では2002年に結核療法研究協議会が行った全国調査で、多剤耐性結核の頻度は初回治療患者で0.7%、既治療患者で9.8%であった。多剤耐性結核で治療が成功するのは半数ぐらいであり、その他は残念ながら、死に至るか、排菌がとまらない。既治療患者での多剤耐性結核の発生を防ぐには初回治療の際に適切な治療と確実に服薬確認をすること、また、初回治療患者の耐性率を減らすには、多剤耐性結核患者から、他の人に感染させないように病院などでの感染予防対策を強化する必要がある。