

症例報告

潜在性結核感染 (LTBI) 治療後にINH耐性結核を発症した1例

神徳 濟^{1, 2)}, 松本常男³⁾, 村田順之²⁾, 坂本健次²⁾, 大石景士²⁾,
三村雄輔⁴⁾, 上岡 博⁵⁾

医療法人社団 素心会 神徳内科¹⁾ 山口市下市町11-5 (〒753-0058)
独立行政法人 国立病院機構 山口宇部医療センター 呼吸器内科²⁾ 宇部市東岐波685 (〒755-0241)
独立行政法人 国立病院機構 山口宇部医療センター 画像診断科³⁾ 宇部市東岐波685 (〒755-0241)
独立行政法人 国立病院機構 山口宇部医療センター 臨床研究部⁴⁾ 宇部市東岐波685 (〒755-0241)
独立行政法人 国立病院機構 山口宇部医療センター 腫瘍内科⁵⁾ 宇部市東岐波685 (〒755-0241)

Key words : 潜在性結核感染症, INH単剤治療, 多剤耐性結核

和文抄録

緒言

症例は44歳男性。職業は検査技師病理担当。病理解剖で結核患者から曝露を受け、3ヵ月後にインターフェロン γ 遊離試験 (Interferon-Gamma Release Assay : IGRA) 陽性、胸部単純X線写真とCTで異常は認められなかったため、潜在性結核感染症として暴露の4ヵ月後から6ヵ月間isoniazid (INH) を内服していた。曝露から10ヵ月後くも膜下出血で入院するも、その際の胸部単純X線写真に異常は認められなかった。曝露から2年半後の定期検診時に胸部異常影を指摘され、喀痰塗抹で抗酸菌陽性、結核PCR陽性と判明し加療目的にて紹介となった。入院後INH, rifampicin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA) の4剤で加療開始し、特に副作用なく経過し1ヵ月後には菌陰性化、培養陰性化した。臨床経過から4剤での治療は著効していたが、2ヵ月後に薬剤感受性検査でINH, streptomycin (SM) 耐性と判明したため、退院後RFP, EBの2剤で9ヵ月加療し治療終了した。

治療終了後、2年間の過観察を終えて再発は認めない。

インターフェロン γ 遊離試験 (Interferon-Gamma Release Assay : IGRA) が広く使用されるようになって以来、潜在性結核感染 (latent tuberculosis infection : LTBI) の診断と治療が積極的に行われるようになった。今回、我々はINHによるLTBI治療後にINH耐性結核を発症した1例を経験したため報告する。

症例

症例 : 44歳, 男性。

主訴 : 自覚症状なし, 胸部異常陰影。

既往歴 : くも膜下出血。

家族歴 : 特記すべきことなし。

職業歴 : 病理検査技師。

生活歴 : 生来健康であった。喫煙, ペット, 粉塵吸入歴はなかった。飲酒歴あり。

現病歴 : 病理解剖で結核患者から曝露を受けたが、3ヵ月後にIGRA陽性、胸部単純X線写真と胸部CTでは異常は認められなかった (図1, 2) ため、潜在性結核感染症として暴露から4ヵ月後より6ヵ月間、isoniazid (INH) を内服し、アドヒアランスも良好だった。翌年くも膜下出血で入院した際の胸部

単純X線写真(図3)では異常は認められなかった。曝露から2年半後の定期検診時に胸部異常影を指摘され、喀痰塗抹で抗酸菌陽性(+1)、結核PCR陽性と判明し加療目的にて紹介入院となった。

入院時現症：身長170cm, 体重61.5kg, 意識清明, 体温36.8℃, 血圧129/83mmHg, 脈拍83/分 整, 呼吸回数16回/分, 明らかな貧血, 黄疸, チアノーゼを認められなかった。表在リンパ節は触知されなかった。胸部聴診上, 心音, 呼吸音に異常は認められなかった。腹部は平坦軟で圧痛なし。四肢末梢に浮腫は認められず, 末梢動脈の触知は良好で神経学

的に特記すべきことはなかった。

入院時検査所見(表1)：白血球数の上昇, CRP値の上昇, 赤沈亢進が認められた。AST, ALP, γ -GTP値の上昇は入院前の飲酒に伴う変化と考えられ, INH, rifampicin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA) 内服開始後もAST, γ -GTP, ALP値は上昇することなく徐々に低下した。抗結核薬による薬剤性の肝障害は認められなかった。

入院時画像所見を示す(図4, 5)。

臨床経過：LTBIの治療としてINH内服後に結核を発症しており, INH耐性も考慮しつつ, 標準治療



図1 曝露から3ヵ月後の胸部単純X線写真
異常は認められない。



図3 曝露から1年半後(くも膜下出血で入院時)胸部
単純X線写真
異常は認められない。

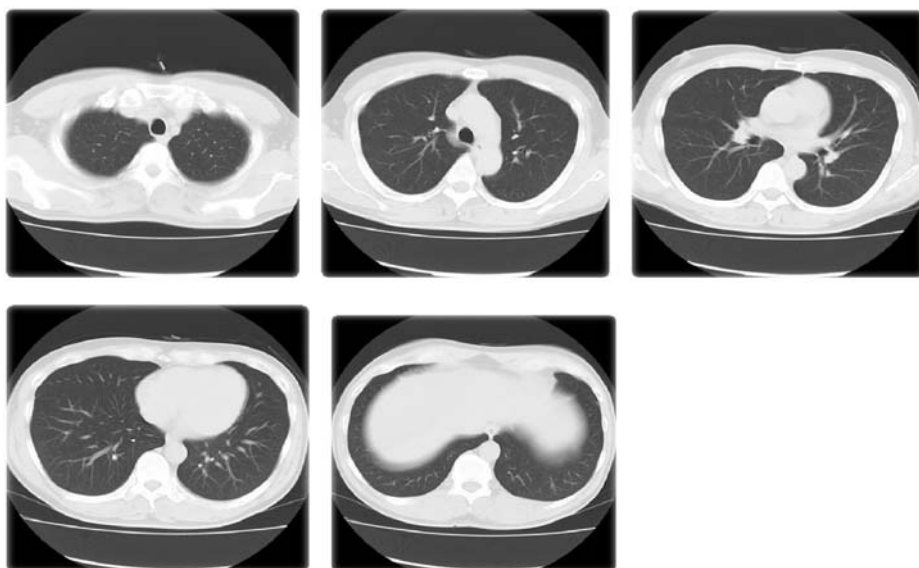


図2 曝露から4ヵ月後の胸部単純CT写真
異常は認められない。

INH, RFP, EB, PZAの4剤で加療を開始した。肝障害などの副作用もなく、順調に治療は進み、1ヵ月後には喀痰塗抹で菌陰性化を確認した。臨床経過から4剤での治療は著効していた。入院後2ヵ月経過したとき、薬剤感受性検査でstreptomycin (SM), INH, 耐性 (SM (1.0) R, INH (0.1) R)

と判明した。PZA, RFP, EBの3剤で2ヵ月半の治療が継続できており、菌の陰性化も速やかであったため、RFPとEBの2剤を9ヵ月継続することとした。抗結核薬開始後頸部リンパ節の腫大が見られたが、初期増悪と考えられ、経過観察でリンパ節は縮小した。2週毎に行う喀痰検査で入院36病日より培養陰性となり、更に3連続喀痰塗抹陰性となり、入院64病日に退院とした。外来にてRFP, EBの内服を9ヵ月間継続し治療を終了した。治療終了後、2年間の経過観察期間を再発なく終了した。

表1 入院時血液, 生化学所見

WBC	10.76 ×10 ³ /μl	TP	7.4 g/dl
neut.	79.9 %	Alb	4.0 g/dl
lymp.	9.8 %	TB	0.4 mg/dl
RBC	4.59 ×10 ⁴ /μ	AST	43 IU/l
Hb	15.2 g/dl	ALT	26 IU/l
PLT	26.6 ×10 ⁴ /μl	γ-GTP	336 IU/l
		ALP	426 IU/l
TP 抗体	陰性	Tcho	193 mg/dl
HBs 抗原	陰性	BUN	11.0 mg/dl
HCV 抗体	陰性	Cre	0.6 mg/dl
		Na	141 mEq/l
赤沈 0.5h	9 mm	K	3.7 mEq/l
1.0h	29 mm	Cl	101 mEq/l
2.0h	59 mm	HbA1c	4.7 %
		CRP	3.4 mg/dl



図4 入院時 胸部単純X線写真
右上中肺野に散在性の斑状陰影, 小結節状陰影, 気管支血管束の樹枝状肥厚が認められる。

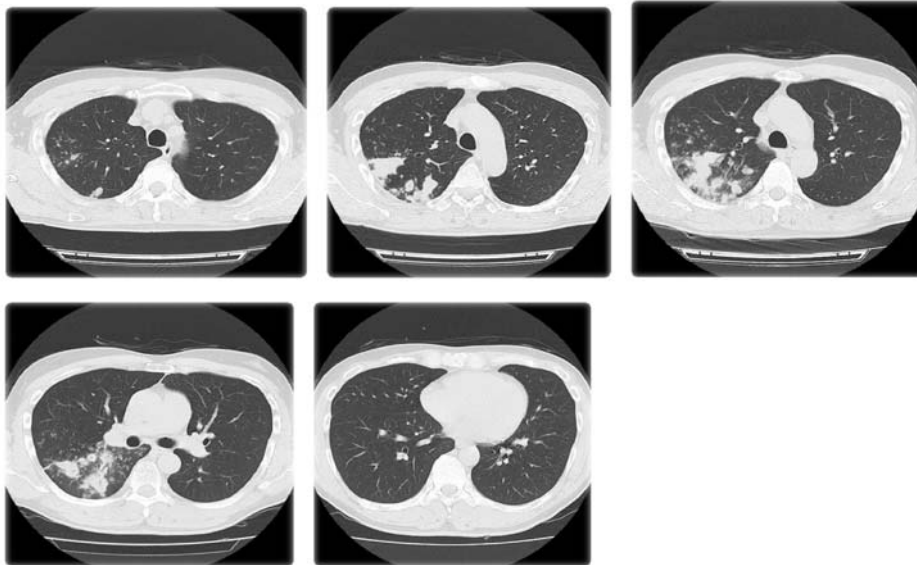


図5 入院時の胸部単純CT

右S2主体上葉, 右S6に癒合傾向のある結節とその周辺に濃い粒状影が広がっており, 結節内にair bronchogramや小空洞が見られ, 活動性結核に矛盾しない画像である。

考 察

LTBIという概念はアメリカ胸部疾患学会 (American Thoracic Society: ATS) と米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) が2000年に発行した共同声明である「Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection」¹⁾以降使用されるようになった概念である。以前は「将来結核を発病するかもしれない人への予防」という意味で「化学予防」という言葉が用いられていた。日本でのLTBIの診断はツ反よりもIGRAを用いることが推奨されている²⁾。LTBIの正確な診断ができるようになったこと、さらにINH投与による発病防止効果は6ヵ月投与で50~70%、12ヵ月で90%のリスクの低減が得られ¹⁾、投与終了後少なくとも10年以上にわたって効果が持続する³⁾との報告から2007年4月改正感染症法の施行後、初感染結核に対しての発病予防だけでなく、LTBIという疾患の治療をすることで、結核の発病を積極的に防止するという考えに変わった。また、2011年5月に厚生労働省から告示された「結核に関する特定感染症予防指針」の一部改訂で、「潜在性結核感染症患者の治療を積極的に推進する」と明記された⁴⁾ことも潜在性結核感染症に対する積極的治療を促進させている。

結核診療ガイドライン改訂第2版 (日本結核病学会編) では、「結核医療基準の見直し2008」を基準として、使用する薬剤は原則としてINHであり、感染源がINH耐性である場合にはRFPを使用するとされる。INHは6ヵ月間または9ヵ月間、RFPは4ヵ月間または6ヵ月間使用することとしている^{5, 6)}。

このガイドラインでは日本でINH耐性もしくはRFP耐性結核が少ない事を考慮して、同レジメンが採用されている。CDCはINH 300mg/日の9ヵ月間もしくはRFPの4ヵ月間投与を推奨し、英国では6ヵ月間と9ヵ月間投与で有効性に差がないことと、9ヵ月間投与で副作用が増加することから6ヵ月間投与を勧めている。一方でINH単剤だけではなく、CDC、世界保健機構 (WHO) とともにINH+RFP 2剤の3ヵ月間投与も選択肢の1つとして挙げているのは、INHもしくはRFPどちらかが耐性である場合や2剤併用で治療期間を短縮する狙いのレジメンと考えられる⁷⁻⁹⁾。

患者は病理検査技師であり解剖中に曝露し、後のIGRA検査で陽性となった。胸部単純X線写真と胸部CT単純写真で活動性結核発症がないことを確認後、INH 300mg/日を6ヵ月間受けたが、感染源患者がINH耐性であったかどうかは不明であった。患者退院後に当院で行った薬剤感受性試験でPASにも耐性 (比率法でSM (1.0) R, SM (10) R, INH (0.1) R, INH (1.0) R, PAS (0.5) R) であることが判明した。つまり、本症例はINH, SM, PAS耐性であり、感染源患者はSM, PAS耐性であったことが推測される。日本はINHの耐性率が4.4%と高値であるが、突然変異でINHとSM同時耐性の確立は1/10¹³¹⁰⁾と非常に低いことから、LTBIに対して行われたINH単剤治療がINH耐性を誘導した可能性もある。INH, RFP両方に耐性を示すものを多剤耐性結核と言うが、本症例は多剤耐性結核ではなかった。国際的には多剤耐性結核が増加しており、海外渡航者や旅行者から感染する例も増加する可能性があると思われる。そのような観点から、感染源患者の薬剤耐性が確認出来ない場合、積極的なLTBI治療を導入せず、厳重な経過観察をすることも選択肢の1つと考えられる。実際、多剤耐性結核に対しては、英国ではLTBIの治療を実施しない勧告¹¹⁾も出され、米国ATS/CDCの勧告¹⁾でも免疫健全者は服薬なしの経過観察も選択肢としている。IGRA検査が広く使用されることで、LTBI診断が正確に出来るようになったが、積極的治療をする場合は感染源患者の治療時期 (どんな治療薬が使用されたのか) や薬剤感受性試験の結果などを慎重に考慮すべきである。また、経過観察する場合も、慎重な経過観察と症状出現時の早期発見を徹底することが望ましいと思われる。

結 語

LTBI治療後にINH耐性結核を発症した1例を経験した。感染源の薬剤耐性を確認することは重要であるし、確認出来ない場合、INH単剤でのLTBI治療が本当に必要か、ガイドラインに従うだけの判断ではなく、状況に応じた的確な判断が必要と思われた。

付記 尚、本症例報告の要旨は、第104回日本内科学会中国地方会 (平成23年5月28日・山口大学医学部) において発表した。

引用文献

- 1) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : S221-247.
- 2) 石川信克. 感染症法に基づく結核の接触者健康診断の手引き (改訂第4版). 厚生労働科学研究 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 「罹患構造の変化に対応した結核対策の構築に関する研究」2010年6月.
- 3) Ferebee H. Controlled chemoprophylaxis trial in tuberculosis : a general review. *Adv Tuberc Res* 1970 ; 17 : 28-106.
- 4) 結核に関する特定感染症予防指針 (平成19年厚生労働省告示第72号) 平成23年5月16日改正 (平成23年厚生労働省告示第161号).
- 5) 日本結核病学会治療委員会 「結核医療の基準」の見直し 2014年. 結核. 2014 ; 89 : 683-90.
- 6) 結核診療ガイドライン 改訂第2版 日本結核病学会 編.
- 7) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会 : 潜在性結核感染症治療指針. 結核 2013 ; 88 : 497-512.
- 8) Treatment of tuberculosis guidelines, 4th ed. World Health Organization, Geneva, 2009 ; 420.
- 9) Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. World Health Organization, Geneva, 2009.
- 10) 谷口初美. 多剤耐性結核菌 : その耐性機構を中心にMolecular Mechanisms of Multidrug Resistance in Mycobacterium tuberculosis 産業医科大学雑誌 2000 ; 22 (3) : 269-282.
- 11) The National Collaborating Centre for Chronic Conditions ; Tuberculosis, Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, London, 2006.

A Case of INH-Resistant Tuberculosis after INH Monotherapy for Latent Tuberculosis Infection

Wataru KOTOKU^{1, 2)}, Tuneso MATUMOTO³⁾, Yoriyuki MURATA²⁾, Kenji SAKAMOTO²⁾, Keiji OISHI²⁾, Yusuke MIMURA⁴⁾ and Hiroshi UEOKA⁵⁾

1) Medical Corporation Soshinkai Kotoku Naika, 11-5 shimoichicho, Yamaguchi, Yamaguchi 753-0056, Japan 2) Respiratory Medicine, National Hospital Organization (NHO) Yamaguchi Ube Medical Center, 685 Higasikiwa, Ube, Yamaguchi 755-0241, Japan 3) Diagnostic Radiology, National Hospital Organization (NHO) Yamaguchi Ube Medical Center, 685 Higasikiwa, Ube, Yamaguchi 755-0241, Japan 4) Partment of Clinical Research, National Hospital Organization (NHO) Yamaguchi Ube Medical Center, 685 Higasikiwa, Ube, Yamaguchi 755-0241, Japan 5) Medical Oncology, National Hospital Organization (NHO) Yamaguchi Ube Medical Center, 685 Higasikiwa, Ube, Yamaguchi 755-0241, Japan

SUMMARY

We report a rare case of INH-resistant tuberculosis developing two years after INH monotherapy for latent tuberculosis infection (LTBI). The patient was in the mid-forties, working as a medical technologist specializing in pathology. He was exposed to *Mycobacterium tuberculosis* when he conducted autopsy of a tuberculosis patient. Three months later he became positive for interferon-gamma release assay and received INH monotherapy for six months to treat LTBI. During the course of treatment no tuberculous lesion was observed by chest CT.

Two and half years after the diagnosis of LTBI, abnormal shadows were noted on chest radiograph in regular check-up. Sputum smears were positive for *Mycobacterium*, and PCR for tuberculosis was positive. He was hospitalized to Yamaguchi-Ube

Medical Center to start chemotherapy with INH, PZA, RFP and EB. Although there was no side effect, his *Mycobacterium tuberculosis* was found to be resistant to INH, SM, and PAS by drug sensitivity test. After leaving hospital, he was treated with RFP

and EB for 9 months until completion of treatment. Since then, no recurrence was noted. Thus, when considering treatment for LTBI, it is important to check the regimen for the person who have caused LTBI and the drug sensitivity of the source of LTBI.