

抗結核剤耐性化の要因 (2)

—多要因分析による要因の数量化—

山 本 正 彦

名古屋大学医学部第一内科

受付 昭和45年8月24日

FACTORS RELATING TO THE INCIDENCE OF DRUG RESISTANCE
FOR ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS DURING CHEMOTHERAPY (2)*

—Multiple Factor Analysis—

Masahiko YAMAMOTO

(Received for publication August 24, 1970)

The influence of the background factors on the negative conversion of bacilli and the incidence of drug resistance during the course of chemotherapy were analyzed by multiple factor analysis.

Three hundred and fifty-six (694 regimens) of already treated tuberculosis patients who were subjected to the treatment for more than six months with at least one of the following four secondary anti-tuberculosis drugs for the first time were adopted in this study: kamamycin (KM), ethionamide (TH), cycloserine (CS) and ethambutol (EB). The critical concentration of drug resistance in each drug was as follows: 10 $\mu\text{g/ml}$ for KM, 25 $\mu\text{g/ml}$ for TH, 20 $\mu\text{g/ml}$ for CS and 5 $\mu\text{g/ml}$ for EB.

The outside variable of the analysis adopted here were the following three groups: negative converted group, the bacilli being converted to negative within 6 months without relapse at least up to 12 months; susceptible group, the bacilli being not converted to negative and remaining susceptible to the drug up to 12 months; and resistant group, the bacilli becoming resistant to the drug within 12 months.

Items and categories of the background factors analysed here were as follows: type of cavities by "Gakken" classification (no cavity, Ka, Kb, Kc, Kd, Kx, Ky, or Kz), sum of internal diameter of cavities (less than 40 mm, between 40 and 79 mm, or more than 80 mm), amount of bacilli in sputum (culture (+) or culture (++)), frequency of the positive culture in previous sputum examination (positive not throughout for previous 4 months or positive throughout for previous 4 months), number of susceptible drugs added (no drug, one drug or two drugs), kind of drugs used (KM, TH, CS, or EB), combination with KM (not combined or combined), combination with TH (not combined or combined), combination with CS (not combined or combined), combination with EB (not combined or combined), and combination with other drug (not combined or combined).

Multiple factor analysis was performed with above 11 items and 33 categories among above 3 outside variable, negative converted, susceptible and resistant groups. Since there were 3 outside variables, the results of analysis were given as quadratic values in orthogonal coordinate

* From the 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Showaku, Nagoya 466 Japan.

system.

The results obtained were as follows: 1) The coordinates of the mean values of the sample scores of the three groups were as follows: negative converted group (0.0071, 0.0068), susceptible group (-0.0070, 0.0108) and resistant group (-0.0196, 0.0064). These three groups located almost in a straight line which was parallel with dimension 1 and practically could be divided by dimension 1. Negative converted group located rather separately from susceptible and resistant group and the latter two groups located nearly with each other. 2) Partial correlation coefficients of items expressed in dimension 1 were as follows: type of cavities by "Gakken" classification 0.1745, sum of internal diameter of cavities 0.0938, amount of bacilli in sputum 0.1619, frequency of the positive culture in sputum examination 0.2047, and number of susceptible drugs added 0.3738. It was concluded that the number of susceptible drugs added was the most important factor for separating three groups and followed by frequency of positive cultures in previous sputum examinations and type of cavities by "Gakken" classification. 3) When sample scores of the case along with dimension 1 was more than 12.7×10^{-3} negative conversion was expected in 81.4% of cases and became resistant in 6.7%, and when sample scores was less than -20.9×10^{-3} , negative conversion was expected in 8.9% of cases and became resistant in 73.4%.

緒 言

抗結核剤に対する耐性の出現に宿主側の要因、とくに空洞の有無が重要であることは古くから知られている¹⁾。また著者は最近における一次剤および二次剤の使用例の分析から、空洞壁の性格、空洞内径の合計、排菌量、排菌頻度が耐性出現に重要な因子であることを示し、またその重り合いの効果についても論じた²⁾。しかしこの報告ではすべての要因を等価とみなしており、定量的な取扱いが望まれるところである。

2種類以上の抗結核剤を併用することにより耐性化を防止しうることもまた古くから知られていることである³⁾。しかしながら症例ごとの必要かつ十分な regimen を算出する試みは今後の化学療法上の課題の一つであろう。

近年電子計算機の導入により複雑な多元連立偏微分方程式を解くことが可能になり⁴⁾、その応用として、多要因分析モデルにより要因の数量化が可能となりつつある⁵⁾。

本研究は菌陰性化および薬剤耐性化に重要な要因の数量化を試み、これらを通じて耐性化の防止および菌陰性化の面からの症例ごとの適正治療方式を解明しようとした。

研究方法および対象

1. 東海地方の結核施設に昭和35年以後に入院した肺結核症のうち KM, TH, CS, EB の全部または一部について薬剤使用前および使用後定期的に薬剤耐性を測定

した再治療または継続治療例について検討した。

2. 耐性の基準は KM 10 $\mu\text{g/ml}$, TH 25 $\mu\text{g/ml}$, CS 20 $\mu\text{g/ml}$, EB 5 $\mu\text{g/ml}$ のそれぞれ完全耐性または一濃度上の不完全耐性とした。

3. 薬剤投与後6カ月以内に排菌陰性化しその後6カ月間再陽転しない例を菌陰性化群、6カ月をへても菌陰性化せず12カ月までは感性である例を感性群、12カ月までに耐性化した例を耐性化群として3群間の背景因子を比較した。

4. 比較された背景因子は、空洞型(空洞なし, Ka, Kb, Kc, Kd, Kx, Ky, Kz), 空洞内径の和(～39 mm, 40～79 mm, 80 mm～), 菌量(培養(+), 培養(++)以上), 排菌頻度(過去4カ月間に排菌1～3カ月, 4カ月間に4カ月間排菌)であり、問題とする薬剤の種類(KM, TH, CS, EB), 併用感性薬剤数(なし, 1剤, 2剤)併用剤としての KM (あり, なし), 併用剤としての TH (あり, なし), 併用剤としての CS (あり, なし), 併用剤としての EB (あり, なし), 併用剤としてのその他の薬剤(あり, なし)など治療に関する要因も検討した。

5. 分析の方法は林らの多要因分析モデルのうち外的基準が質であらわされる要因分析Ⅱで行ない、このさい外的基準としては、菌陰性化群, 感性群, 耐性化群の3とした。

計算方法は略するが、 i なる外的基準に属する i なる症例が各要因に i なる反応パターンを示したとすると、 j アイテム k カテゴリーなる要因に x_{jk} なる数量を与える。次に各症例についてこれらの要因に与えられた

数量の一次結合であるサンプル数量 $(\alpha_i \sum_j \sum_k \delta_i(jk) x_{jk})$ が得られるが、同じ外的基準に属する症例のサンプル数量ができるだけ近くなり、異なった外的基準に属する症例のサンプル数量ができるだけ遠くなるように x_{jk} を数量化すること、すなわちおのおののグループ間の分散が最も小さく全体の分散が最も大であるように、つまり相関比が最大になるように計算される。この場合外的基準が3つのため二次元となり、3つの外的基準を最もよく分けるように設定せられた方向が Dimension 1 となり、それに直交するように引かれるものが Dimension 2 で、

各カテゴリー数量、各サンプル数量は Dimension 1 および Dimension 2 に対するものがそれぞれ与えられることとなる。

5. 計算は2回行なわれ、治療方式の全体としての寄与度を知るため、空洞型、空洞内径の和、菌量、排菌頻度、および併用薬剤数の5つのアイテムについてまず行ない、次いで個々の regimen の数量化を試みるため、上記5つのアイテムに、目的とする薬剤の種類、KM を併用したか、TH を併用したか、CS を併用したか、EB を併用したか、その他の薬剤を併用したかの6つのアイ

Table 1. Correlation Ratio and Partial Correlation Coefficient

		Compa No. 1		Compa No. 2	
Correlation ratio	Dimension 1	0.2684		0.3150	
	Dimension 2	0.0248		0.0413	
Items		Dimension 1	Dimension 2	Dimension 1	Dimension 2
Partial correlation coefficient	Type of cavity	0.1745	0.1089	0.1810	0.1071
	Sum of internal diameter of cavities	0.0938	0.0972	0.0960	0.0951
	Amount of tubercle bacilli in sputum	0.1619	0.0787	0.1752	0.0731
	Frequency of bacilli in previous sputum examination	0.2047	0.0085	0.1971	0.0035
	Number of susceptible drugs added	0.3738	0.0326	0.1710	0.1277
	Kind of anti-tuberculosis drug			0.1229	0.0297
	Combination with KM			0.0370	0.0121
	Combination with TH			0.1497	0.0411
	Combination with CS			0.0871	0.0132
	Combination with EB			0.1650	0.0060
	Combination with other drug			0.0807	0.0437

Fig. Frequency Distributions of the Cases along Dimension 1 and Dimension 2, and Mean Values of 3 Groups

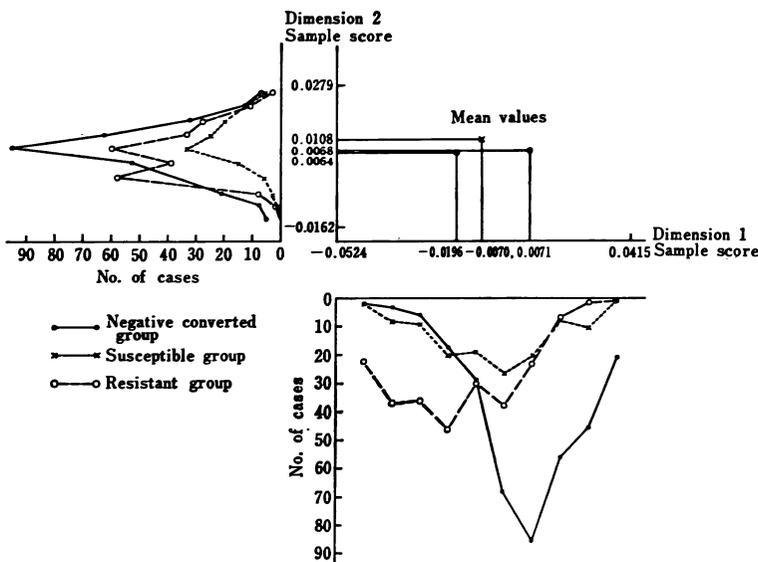


Table 2. Frequency Distribution of Negative Converted Group, Susceptible Group and Resistant Group along Dimension 1 and Dimension 2

Negative converted group

					3	3		1	
		1	1	2	3	2		1	2
	1	1	3	5	6	8	4	2	2
			4	4	11	16	11	11	5
Dimension 2	1	4	5	4	23	31	41	12	1
	1		2	5	13	17	6	8	1
	1		1	4	5	7	10	6	3
	1			4	3		7	3	3
					1	1	3		3
			1	1			1	1	1

Dimension 1

Susceptible group

			1		3	1	1		
			2	4	2	3	1		
	1	2	4	5	3	3	2	1	
			3	3	7	6		6	
Dimension 2	2	5	5	3	1	7	5	2	3
	2	1	3	3	3	2	1		
			2	3	1				
		1	2						
					1				

Dimension 1

Resistant group

			1		2				
		1	2	2	2	8			
	1	5	6	6	4	4	1	1	
	2	8	4	7	4	5	2	1	
Dimension 2	9	7	13	7	7	8	8	2	
		2	6	10	6	6	4	3	1 1
	10	15	6	11	6	5	5		
			1	2	1	4			
						2			

Dimension 1

Table 3. Category Score (Dimension 1)

Item	Category score $\times 10^3$							
	Cavity not present 0	Ka -5.5	Kb -9.6	Kc -10.8	Kd -34.4	Kx -14.4	Ky -23.0	Kz -19.9
Sum of internal diameter of cavities	0~39 mm 0	40~79 mm 0.1			80 mm~ -6.0			
Amount of tubercle bacilli in sputum	(+) 0				(++) of more -12.5			
Frequency of positive culture in previous sputum examination	Positive but not throughout 4 month 0				Positive throughout 4 month -13.1			
Kind of antituberculosis drug	KM 0		TH 13.0		CS 1.4		EB 14.6	
Number of susceptible drugs added	None 0		1 17.6			2 17.3		
Combination with KM	Not combined 0				Combined 2.4			
Combination with TH	Not combined 0				Combined 15.0			
Combination with CS	Not combined 0				Combined 8.8			
Combination with EB	Not combined 0				Combined 17.8			
Combination other drug	Not combined 0				Combined 10.9			

Table 4. Sum of Category Scores Concerning Regimen (Dimension 1)

Sum of category scores $\times 10^3$							
KM	0			CS·TH	34.0	EB·TH	47.2
TH	13.0			CS·EB	36.8	EB·CS	41.0
CS	1.4			KM·TH·CS	41.1	TH·KM·CS	41.5
EB	14.6			KM·TH·EB	50.4	TH·KM·EB	50.5
KM·TH	32.5	TH·KM	33.0	KM·EB·CS	43.9	TH·CS·EB	56.9
KM·CS	26.3	TH·CS	39.4	CS·KM·TH	36.1	EB·KM·TH	49.3
KM·EB	35.3	TH·EB	48.4	CS·KM·EB	38.9	EB·KM·CS	43.1
CS·KM	21.4	EB·KM	34.6	CS·TH·EB	51.5	EB·TH·CS	55.7

Table 5. Ratio of Negative Converted, Susceptible and Resistant Groups According to the Sample Score of the Cases (Dimension 1)

Sample score $\times 10^3$		No of cases	Negative converted group	Susceptible group	Resistant group
-52.1	-20.9	158	14 (8.9)	28 (17.7)	116 (73.4)
-18.5	-8.9	119	37 (31.1)	30 (25.2)	52 (43.7)
-6.5	-10.3	239	136 (56.9)	43 (18.0)	60 (25.1)
12.7	41.5	178	145 (81.4)	21 (11.8)	12 (6.7)

Table 6. Category Score (Dimension 2)

Item	Category score $\times 10^3$							
	Cavity not present 0	Ka 10.1	Kb 15.8	Kc 12.8	Kd 19.6	Kx 17.7	Ky 19.2	Kz 19.9
Sum of internal diameter of cavities	0~39 mm 0	40~79 mm 2.4			80 mm~ -5.9			
Amount of tubercle bacilli in sputum	(+) 0				(++) of more -6.2			
Frequency of positive culture in previous sputum examination	Positive but not throughout 4 month 0				Positive throughout 4 month -0.3			
Kind of antituberculosis drug	KM 0	TH -8.9	CS -9.5	EB 2.2				
Number of susceptible drug added	None 0	1 3.1			2 1.1			
Combination with KM	Not combined 0				Combined 0.6			
Combination with TH	Not combined 0				Combined -3.8			
Combination with CS	Not combined 0				Combined -1.6			
Combination with EB	Not combined 0				Combined 0.3			
Combination other drug	Not combined 0				Combined -5.5			

Table 7. Sum of Category Scores Concerning Regimen (Dimension 2)

Sum of category scores $\times 10^3$							
KM	0			CS·TH	-10.2	EB·TH	1.5
TH	-8.9			CS·EB	-6.1	EB·CS	3.7
CS	-9.5			KM·TH·CS	-4.3	TH·KM·CS	-8.8
EB	2.2			KM·TH·EB	-2.4	TH·KM·EB	-6.9
KM·TH	-0.7	TH·KM	-5.2	KM·EB·CS	-0.2	TH·CS·EB	-9.1
KM·CS	1.5	TH·CS	-7.4	CS·KM·TH	-11.6	EB·KM·TH	0.1
KM·EB	3.4	TH·EB	-5.5	CS·KM·EB	-7.5	EB·KM·CS	2.2
CS·KM	-5.8	EB·KM	5.9	CS·TH·EB	-11.9	EB·TH·CS	-2.1

Table 8. Ratio of Negative Converted, Susceptible and Resistant Groups According to the Sample Score of the Cases (Dimension 2)

Sample score $\times 10^3$		No of cases	Negative converted group	Susceptible group	Resistant group
-16.2	1.9	168	85 (50.6)	11 (6.5)	72 (42.9)
3.1	14.4	396	196 (49.5)	72 (18.2)	128 (32.3)
15.5	27.9	130	51 (39.2)	39 (30.0)	40 (30.8)

テムを加えた 11 のアイテムにより 2 回目の計算を行なった。

結 果

計算 1 および計算 2 により算出された要因の数量化の結果は表 1 に示すごとくであり、全体の相関比は計算 1 で Dimension 1 に対して 0.2684, Dimension 2 に対して 0.0248, 計算 2 では Dimension 1 について 0.3150, Dimension 2 に対しては 0.0413 で情報量の多い計算 2 のほうがより分離能がよいことが示された。また、いずれの場合も Dimension 2 の相関比は Dimension 1 の相関比のほぼ 1/10 であり、ほとんどの部分が Dimension 1 で分けうることが示された。このことは後に菌陰性化群, 感性群, 耐性化群の 3 群の座表でも示すごとく 3 群がほぼ直線的に配列し、換言すれば 3 群がほぼ等質のものであり、3 群の差は量的なものといえることができると思われる。

各アイテムの Dimension 1 および Dimension 2 に対する偏相関係数は表 1 に示すごとくであり、Dimension 1 については背景因子である空洞型, 空洞内径和, 排菌量, 排菌頻度については計算 1, 計算 2 のいずれもほぼ同じ値を示し、排菌頻度, 空洞型, 排菌量, 空洞内径和の順であり、排菌に関する要因の優位性がみられた。一方併用感性剤数の偏相関係数は計算 1 では 0.3738 と高い値を示し、併用感性剤数が重要であることが示された。一方計算 2 における併用感性剤数の偏相関係数は 0.1710 と低いのは計算 2 においては治療に関する要因が多く含まれており、その重みを分けあつているためと考えられる。

計算 2 によつて重みづけられた, サンプル得点による菌陰性化群, 感性群, 耐性化群の Dimension 1 および Dimension 2 についての二次元の頻度分布は表 2 に示すごとくである。Dimension 1 においてはサンプル得点は -0.0524 から 0.0415 の間に分布し、Dimension 2 においては -0.0162 から 0.0279 の間に分布しており、各群のそれぞれの Dimension についての集積図および、平均値の座表は図に示すごとくで平均値は菌陰性化群では 0.0071 ± 0.0166 (Dimension 1), 0.0068 ± 0.0079 (Dimension 2), 陽性群 -0.0070 ± 0.0184 , 0.0108 ± 0.0072 , 耐性化群 -0.0196 ± 0.0188 , 0.0064 ± 0.0073 であつた。これらによれば Dimension 1 によつては 3 群が比較的よく分離されたが、菌陰性化群は他の感性群, 耐性化群からはなれて正のほうに位置し、感性群, 耐性化群は比較的接近して負のほうに位置している。すなわち感性群と耐性化群はその性格が比較的よく近似していることを示している。Dimension 2 については図でも示されているごとく、菌陰性化群と耐性化群はほとんど重なり、感性群のみわずかに離れており、Dimension

2 によつては感性群を他の 2 群から多少は分離しうることが判明した。

各カテゴリーの Dimension 1 (計算 2) に対するカテゴリー得点は、表 3 に示すごとくで背景要因はおおむね負の数となり (背景の悪いものほど左に配列してあるため)、治療に関する要因は正の数となる (治療効果のあるものが左に配列してあるため) が、空洞型では Kd, Kx, Ky, Kz, 空洞内径和では 80 mm 以上, 菌量では培養(廿)以上, 排菌頻度では 4 カ月中 4 カ月陽性が負の値が大で、これらの要因をもつ例は菌陰性化しがたく、耐性化しやすい傾向がある。治療に関するカテゴリー得点は表 3 の下に示されているが、再整理したものを表 4 に示した。これによれば 1 剤みの場合は、EB, 統いて TH の治療効果が大である。また多剤併用は当然優れている。

各症例がそれぞれに反応する要因のそれぞれのカテゴリー得点を合計したものが、その症例のサンプル得点としてあらわされるが、症例のサンプル得点別の菌陰性化群, 感性群, 耐性化群 3 群の比はサンプル得点 -20.9×10^{-3} 以下ならば、菌陰性化群 8.9%, 感性群 17.7%, 耐性化群 73.4%, サンプル得点 $-18.5 \times 10^{-3} \sim -8.9 \times 10^{-3}$ では 31.1%, 25.2%, 43.7%, サンプル得点 $-6.5 \times 10^{-3} \sim -10.3 \times 10^{-3}$ では 56.9%, 18.0%, 25.1%, サンプル得点 12.7×10^{-3} 以上では 81.4%, 11.8%, 6.7% で 12.7×10^{-3} 以上であれば菌陰性化が 81.4%, 耐性化が 6.7% で良好な治療効果が期待されるが、反対に -20.9×10^{-3} 以下であれば菌陰性化 8.9%, 耐性化 73.4% とよい治療効果は望めない。

Dimension 2 についての成績は表 6~8 に示されている。これによればサンプル得点が正であるほど感性の比が大となるが、そのためには、中程度の硬化壁空洞に中程度の治療である 2 剤併用を行なつた場合が該当している。

考 案

抗結核剤に対する耐性出現の要因に空洞の有無が重要であることは古くから知られているが、今回の分析では排菌に関連する要因が空洞に関するものよりさらに優位であるとの結果が得られたが、薬剤耐性化が頻回に分裂する多量の菌の存在ときわめて密接に関連していることを考えれば、むしろ耐性化には菌の量, 排菌頻度など排菌に関する要因が、菌の存在に好適な条件を与える空洞に関する要因よりより直接的であるとも考えられる。もちろん両者は互いに密接に関連しあつているのは当然である。

多要因分析の結果、菌陰性化群, 感性群, 耐性化群がほぼ直線的に並列したことは感性群が耐性化群と菌陰性化群の中間の性質を示し耐性化と感性のまま菌陽性と

は、ここに示された要因では量的の差としてのみ表現されており、感性群を耐性化群と質的に分離するためには、薬剤の血中濃度、病巣内濃度などの別の概念を導入する必要があるであろう。また感性群と耐性化群がともに菌陰性化群から離れてお互いに接近した座表上の位置を占めたことは、排菌が陰性化しない場合は感性であつても耐性であつても、臨床上の意義はそれほど違つていないこととよく一致していると思われる。

数量化のためには十分に整理された偏りの少ない多数例から出発する必要がある、たとえば今回の分析で Kz が Ky や Kd よりカテゴリー得点の負の点が少ないことは、Kz をもつ症例に 80 mm 以上の空洞、培養(+)以上、4カ月中4カ月排菌など負のカテゴリーを合わせてもつものが多く、これらのカテゴリーが負の得点を分けあつたため症例点数を算出して症例個々の予後を予測する場合にはよいが、要因中のカテゴリーの重みをその要因の中のみでカテゴリー得点のみで比較する場合はその点の注意が必要であろう。

結 論

抗結核剤に対する耐性出現の要因の数量化を、多要因分析モデルにより行なつた。対象を菌陰性化群、感性群、耐性化群の3群に分け、学研空洞型、空洞内径の和、排菌量、排菌頻度、併用感性剤の数および薬剤組合せの種類の各要因のそれぞれ3群についての偏相関係数、および各要因中のカテゴリーのカテゴリー得点およびそれらの症例ごとの和である症例得点を算出した。

外的基準が菌陰性化、感性、耐性化の3群であるため分析結果は二次元となるが、菌陰性化、感性、耐性化の3群はほぼ直線的に配列し、3群間の性質の差は量的であることが知られた。

菌陰性化、感性、耐性化の3群に分けるための要因の寄与度である偏相関係数は併用感性剤数 0.3738、排菌頻度 0.2047、空洞型 0.1745、排菌量 0.1619、空洞内径和 0.0938 であり排菌に関する要因が空洞に関するものより優位であつた。

要因中のカテゴリーでは、空洞型で Kd, Kx, Ky, Kz, 空洞内径和で 80 mm 以上、培養で(+)以上、排菌頻度で過去4カ月中4カ月とも陽性が耐性化に重要なカテゴリーであり、反対に多剤併用および薬剤種類では EB および TH が菌陰性化を多くし、耐性化を少なくするカテゴリーである。

症例得点が -20.9×10^{-3} 以下であれば菌陰性化 8.9%、耐性化 73.4%、 12.7×10^{-3} 以上であれば菌陰性化 81.4%、耐性化 6.7% の成績が得られた。したがつて背景因子のカテゴリー得点の少ない(負の値の大きい)重症例には、カテゴリー得点の多い(正の値の大きい)多剤併用治療を行なう必要がある。

本研究の一部は第45回日本結核病学会総会シンポジウム「多剤耐性結核菌咯出患者の検討」において発表された。

文 献

- 1) Tucker, W. B. and Livings, D. G.: Am. Rev. Tuberc., 72: 756, 1955.
- 2) 山本正彦・中村宏雄・稲垣博一: 結核, 45: 349, 昭 45.
- 3) Temple, C. W. and Hughers, F. J., Jr.: Am. Rev. Tuberc., 63: 295, 1951.
- 4) 林知己夫・村山孝喜: 市場調査の計画と実際, 日刊工業新聞社, 昭 39.
- 5) 山本正彦・広瀬久雄: 結核, 45: 101, 昭 45.