

原 著

## 肺結核患者の入院時における薬剤耐性

## 第2編 耐性の頻度に関連する因子について

結核療法研究協議会

(委員長: 五味二郎 疫学研究科会長: 千葉保之 細菌学的研究科会長: 柳沢 謙)

受付 昭和 54 年 8 月 31 日

A STUDY ON PREVALENCE OF RESISTANCE TO PRIMARY  
AND SECONDARY DRUGS AMONG NEWLY ADMITTED  
PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN 1977Part 2. Studies on the Factors Related to the Prevalence  
of Drug Resistance

Tuberculosis Research Committee, RYŌKEN\*

(Chairman: Jiro GOMI, Chief of Subdivision of Epidemiological Research:  
Yasuyuki CHIBA, Chief of Subdivision of Bacteriological Research: Ken YANAGISAWA)

(Received for publication August 31, 1979)

Pulmonary tuberculosis patients newly admitted to 75 institutions participating to the committee during the period from July 1 to December 31 in 1977 were surveyed and the results of sensitivity tests to antituberculous drugs at their admittance and the factors related to the prevalence of primary or acquired drug resistance were analyzed.

The results were as follows:

- 1) As for the prevalence of resistance according to age, the prevalence was higher in the younger patients and old patients over 60 years of age in previously untreated group; The prevalence increased with age and was higher in the older age group in previously treated group.
- 2) As for the prevalence of resistance according to the type of pulmonary lesion, the prevalence among minimal cases was higher than that among the cases with far advanced type in untreated group, while it was higher among far advanced cases or cases with sclerotic-walled cavity in previously treated group.
- 3) The prevalence of resistance in Kinki District was higher not only to the primary drugs but also to the secondary drugs e.g. EB and RFP, both in previously untreated and treated groups.
- 4) Although the prevalence of primary drug resistance was higher among cases who had been confirmed the previous history of BCG vaccination by scar and among the cases with tuberculosis patients in the same household in the previous surveys, such relationship was not found in the present survey.

It was thought that such a survey should be continued as a surveillance programme of tuberculosis and to clarify several factors relating to the prevalence of drug resistance.

\* From the Research Committee RYŌKEN c/o Inform. JATA, Suidobashi, Bldg, 1-3-12, Misaki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan.

## はじめに

第1編にて1977年7月1日より12月31日の間に療研諸施設に入院した肺結核患者の化療なし群の耐性の頻度は15.4%, 入院前化療あり群では46.8%で, 化療なし群では経時的に耐性の頻度は横這いであり, 化療あり群では減少の傾向を示すことを報告した。

本編では初回耐性あるいは既治療耐性の頻度に影響を与える種々の因子を検討して前回までの調査成績と比較検討した。

## 研究対象ならびに研究方法

第1編にて報告されたものと同様であるので省略する。

## 研究成績

1) 年齢: 年齢別耐性の頻度は Table 1 のごとくである。化療なし群では, 20~29歳の年齢群の耐性の頻度が低率であるので一見一定の傾向はみられないが, 39歳以下を一括すると16%であり, 40~49歳15.4%, 50~59歳10.8%と年齢とともに低率となり60歳以上の高齢者で

Table 1. Age-specific Prevalence of Primary and Acquired Resistance to the Primary Drugs

		No. tested	No. resistant	Percentage
Untreated group	0~19	37	7	18.9
	20~	211	29	13.7
	30~	195	35	17.9
	40~	162	25	15.4
	50~	130	14	10.8
	60~	198	32	16.2
	Uncertain	16	4	25.0
	Total	949	146	15.4
Previously treated group	0~19	14	8	57.1
	20~	69	23	33.3
	30~	103	41	39.8
	40~	153	77	50.3
	50~	154	71	46.1
	60~	182	99	54.4
	Uncertain	7	2	28.6
	Total	682	321	47.1

Table 2. Prevalence of Drug Resistance According to the Type of Pulmonary Lesions

		No. tested	No. resistant	Percentage
Untreated group	NTRDA class.			
	Minimal	91	19	20.9
	Mod. adv.	615	89	14.5
	Far adv.	208	31	14.9
	Others	3	—	0
	Unknown	32	7	21.9
Total	949	146	15.4	
Previously treated group	Minimal	40	5	12.5
	Mod. adv.	373	161	43.2
	Far adv.	248	149	60.1
	Others	2	1	50.0
	Unknown	19	5	26.3
	Total	682	321	47.1

再び高率となる傾向が認められた。

一方化療あり群では29歳以下37.3%, 30~39歳39.8%, 40~59歳48.2%, 60歳以上54.4%と年齢とともに高率となる傾向がみられた。

化療あり群では39歳以下と40歳以上では有意 (p<0.01) に40歳以上に高率であつたが、化療なし群では有意の差はみられなかつた。

2) 病型: ①NTRDA (National Tuberculosis and Respiratory Disease Association) 病型は Table 2 のごとく、高度進展の占める頻度は化療なし群917例中208例 (22.7%), 化療あり群663例中248例 (37.4%) であり、1972年にはそれぞれ22.6%, 39.3%であるから最近5年間の新入院患者の病型はほぼ不変である。

病型別耐性の頻度をみると化療なし群では軽度症例で20.9%, 中等度進展症例で14.5%, 高度進展症例で14.9%であり、軽度症例では中等度、高度進展症例に比し有意 (p<0.5) に高率である。

一方化療あり群では軽度、中等度進展、高度進展例の順に高率となり高度進展例では軽度例に比して有意 (p<0.5) に高率である。

これらの傾向は過去の調査と全く同様である。

②空洞の型別に耐性の頻度をみると Table 3 のごとく化療なし群では空洞の型別に有意の差はみられなかつたが、化療あり群では硬化壁空洞の耐性の頻度は65.3%で非硬化壁空洞例では35.9%で両群の間には明らかな有意差 (p<0.001) がみられており、これも前回の調査と

Table 3. Prevalence of Drug Resistance According to the Type of Cavity

		No. tested	No. resistant	Percentage
Untreated group	None	174	29	16.7
	Ka-d	650	99	15.2
	Kx-y	64	12	18.8
	Kz	19	3	15.8
	Others	7	1	14.3
	Uncertain	35	2	5.7
	Total	949	146	15.4
Previously treated group	None	75	16	21.3
	Ka-d	298	107	35.9
	Kx-y	202	127	62.9
	Kz	89	63	70.8
	Others	3	1	33.3
	Uncertain	15	7	46.7
	Total	682	321	47.1

Table 4. Extent of Pulmonary Lesions by NTRDA Classification According to Age Groups

		~19	20~	30~	40~	50~	60~	Uncertain	Total
Untreated group	Minimal	8	40	21	19	18	14	4	124
	Mod. adv.	27	182	162	139	102	178	13	803
	Far adv.	7 (15.2)	35 (13.1)	51 (21.3)	40 (19.5)	43 (25.7)	66 (24.3)	4	246 (20.2)
	Uncertain	4	9	5	7	4	14	1	44
	Total	46 (100)	266 (100)	239 (100)	205 (100)	167 (100)	272 (100)	22	1,217 (100)
Previously treated group	Minimal	1	11	14	7	11	16	1	61
	Mod. adv.	16	53	77	92	111	120	8	477
	Far adv.	2 (10.0)	17 (20.7)	32 (24.8)	78 (42.2)	69 (35.4)	100 (41.0)	4	302 (34.8)
	Uncertain	1	1	6	8	4	8	—	28
	Total	20 (100)	82 (100)	129 (100)	185 (100)	195 (100)	244 (100)	13	8,684 (100)

同様傾向を示している。

3) NTRDA 病型別年齢: Table 4 のごとく化療なし群の1977年の後半半年間に最も多く入院した年齢層は60歳以上で、次いで20~29歳であり、化療あり群では60歳以上、次いで50~59歳で、化療あり群に高齢者が高率である。

各年齢階級別に高度進展例の数をみると化療なし群では50~59歳、化療あり群では40~49歳が最も高率であった。しかしながら化療あり群の年齢別耐性の頻度は60歳以上が高率であるので、高齢者に耐性が高率であるのは重症例が多いからであると単純に言いきれないことを示すものである。

4) BCG 接種の既往歴: Table 5 のごとく化療なし

群のうち BCG 接種の既往の不明な症例は949例中438例(46.2%)、接種の既往なしは277例(29.2%)で接種の明らかな症例は234例(24.7%)にすぎないがこの値も前回の成績(24.4%)とはほぼ同率であった。

前回までの成績では BCG 接種群は非接種群に比して耐性の頻度は高値であったが、今回は非接種群に高率であるが両群に有意の差はみられない。

5) 入院前化療なしの確認の方法: 入院前に化学療法を受けた既往のないことを確実に知ることは初回耐性の頻度を正確にするためには極めて重要である。

確認の方法の種類は Table 6 のごとくである。前回と同じく今回新発見入院であることが入院前化療なしであることを確認された症例が最も多く、次いで患者自身

Table 5. Prevalence of Primary Drug Resistance According to Previous History of BCG Vaccination

		No. tested	No. resistant	Percentage
Untreated group	1) Not vaccinated	277	40	14.4
	2) Confirmed by scar	65	8	12.3
	3) Confirmed by question	169	19	11.2
	4) 2)+3)	234	27	11.5
	5) Uncertain	438	79	18.0
	Total	949	146	15.4

Table 6. Prevalence of Primary Drug Resistance According to the Method of Confirmation of Having No History of Treatment

	No. tested	No. resistant	Percentage
1) Newly found	324	62	19.1
2) Confirmed by attending physician	62	10	16.1
3) Confirmed by patient	228	32	14.0
4) Confirmed by other way	6	2	33.3
5) 1)+2)	45	6	13.3
6) 1)+3)	180	25	13.9
7) 2)+3)	57	4	7.0
8) 1)+2)+3)	30	4	13.3
9) Uncertain	17	1	5.9
10) Total	949	146	15.4

Table 7. Prevalence of Primary Drug Resistance According to the Presence of Tuberculous Patients in Close Contacts

Tuberculous patients	No. tested	No. resistant	Percentage
Absent	513	89	17.3
Present-family	93	11	11.8
-others	33	4	12.1
Uncertain	310	42	13.5
Total	949	146	15.4

によつて化療なしが確認されたものが多かつた。これらの確認の方法別に耐性の頻度をみると、いずれも2種類以上の確認法によつて化療なしを確認した群（表中5, 6, 7, 8）に低率である傾向がみられた。

6) 家族内肺結核患者の有無：化療なし群にて家族内

に結核患者の存したものは不明を除く639例中93例(14.6%)でその他にあるものは33例(5.2%)であつた。これら結核患者の有無別に耐性の頻度をみると Table 7のごとく今回調査では前回のごとく結核患者のあり群に高率である傾向はみられなかつた。

Table 8. Prevalence of Drug Resistance According to Districts

	District	No. tested	No. resistant	Percentage
Untreated group	Hokkaido	12	3	25.0
	Tohoku	13	1	7.7
	Kanto	162	22	13.6
	Tokyo	303	28	9.2
	Chūbu	48	8	16.7
	Kinki	257	73	28.4
	Chū-Shikoku	75	2	2.7
	Kyūshū	79	9	11.4
	Total	949	146	15.4
Previously treated group	Hokkaido	17	11	64.7
	Tohoku	9	3	33.3
	Kanto	107	39	36.4
	Tokyo	203	80	39.4
	Chūbu	15	9	60.0
	Kinki	222	125	56.3
	Chū-Shikoku	50	22	44.0
	Kyūshū	59	32	54.2
	Total	682	321	47.1

Table 9. Prevalence of Resistance to Secondary Drugs According to Districts

	District	No. tested	Prevalence of Resistance to		
			KM	EB	RFP
Untreated group	Hokkaido	14	2 (14.3)	—	—
	Tohoku	15	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)
	Kanto	147	4 (2.7)	4 (2.7)	4 (2.7)
	Tokyo	322	1 (0.3)	—	2 (0.6)
	Chūbu	66	—	1 (1.5)	1 (1.5)
	Kinki	271	9 (3.3)	26 (9.6)	5 (1.8)
	Chū-Shikoku	99	—	1 (91.0)	1 (1.0)
	Kyūshū	81	2 (2.5)	4 (4.9)	2 (2.5)
	Total	1,015	19 (1.9)	37 (3.6)	16 (1.6)
Previously treated group	Hokkaido	20	2 (10.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
	Tohoku	12	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)
	Kanto	95	2 (2.1)	8 (8.4)	10 (10.5)
	Tokyo	205	8 (3.9)	6 (2.9)	20 (9.8)
	Chūbu	26	1 (3.8)	3 (11.5)	3 (11.5)
	Kinki	229	23 (10.0)	36 (15.7)	39 (17.0)
	Chū-Shikoku	63	6 (9.5)	3 (4.8)	16 (25.4)
	Kyūshū	62	4 (6.5)	6 (9.7)	13 (21.0)
	Total	712	48 (6.7)	64 (9.0)	106 (14.9)

Table 10. Prevalence of Drug Resistance According to Previously Treated Drugs

Drugs	History of treatment	No. tested	No. resistant	Percentage
SM	Treated	538	135	25.0
	Not treated	58	5	8.6
	Uncertain	86	15	17.4
	Total	682	155	22.7
INH	Treated	549	194	35.3
	Not treated	26	2	7.7
	Uncertain	107	22	20.6
	Total	682	218	32.0
PAS	Treated	470	122	26.0
	Not treated	91	4	4.4
	Uncertain	121	18	14.9
	Total	682	144	21.1

7) 地区別耐性: 地区別の耐性は Table 8, 9 のごとくである。

化療なし群で高率な地区は近畿地区、北海道地区であり、化療あり群でも同様傾向がみられた。近畿地区の耐性の頻度が高率であることは前4回の調査でも同様であり今回の成績でも化療なし、化療あり群ともに平均に比して有意 ( $p < 0.001$ ) に高率であった。

また地区別の二次薬の耐性は Table 9 のごとくである。化療なし群では KM の耐性は北海道が、EB の耐性は近畿が、RFP の耐性は東北が高率であり、化療あり群ではそれぞれ東北、近畿、近畿が高率で、二次薬の耐性の頻度も近畿地区に高率である傾向がうかがわれた。

8) 入院前使用薬剤の有無: 化療あり群の入院前の SM, INH, PAS の使用状況をみると Table 10 のごとくである。すなわち SM 97.3%, INH 95.5%, PAS 83.8%が使用されていたが、前回ではそれぞれ95.7%, 96.9%, 95.9%であるから PAS の使用頻度が減少しているといえる。

また該薬剤既使用群の耐性の頻度は SM 25%, INH 35.3%, PAS 26% であり、化療あり群の薬剤別耐性の頻度よりやや高率である。

一方該薬剤未使用群では SM 8.6%, INH 7.7%, PAS 4.4%で化療なし群の薬剤別耐性の頻度に比すれば INH でやや高率、SM, PAS でやや低率であった。

## 考 案

年齢が初回耐性の頻度に影響ありとの最近の論文では Doster ら<sup>9)</sup>、Hammarsten ら<sup>10)</sup> の成績がみられ、いずれも若年者群に高齢者に比し初回耐性の頻度は前回と同じく有意に高率であることが示されており、Doster らは初回耐性の頻度は経時的に増加していないにもかかわらず

若年者が高率であることは矛盾しておりその原因を追求するためにのみでも初回耐性の継続調査が必要であると述べている。

療研の今回の成績では20~29歳代でその頻度が低率であるので一見年齢別の差は明らかではないが0~39歳までの平均は16%、40~59歳では13.4%であるから若年者が高率である傾向はみられている。

また今回は60歳以上の高齢者で再び初回耐性の頻度が高率となっており、これは1963年の調査でもみられたが1966年、1973年の成績ではみられていない。

結核症の減少に伴い高齢者でツベルクリン反応が陰性化する比率が高くなっているために、高齢者の初回耐性の頻度が高率であることは高齢者の再感染が多く存するためであることも予想される。しかしながらもそうであるとすれば経時的にこの比率は高率になつていくはずであり、このような経時的な増加傾向がみられないことは再感染は否定的である。高齢者では過去の化療の有無を聞き出し難いものが多いことはよく知られており、ために化療なし群に既治療症例が混入したことがより強く考えられる。初回耐性の頻度を正確に知るためには高齢者に対する問診をより慎重に行なうことが必要であろう。

年齢と関係なく初回耐性の頻度を正確に知るためには入院前の既往の化学療法の有無を明らかにすることが重要であることは当然であるが、Doster ら<sup>9)</sup> の調査では化療なし群で耐性を有する患者はすべて保健婦によつて該病院の入院時記録、他の病院からの要約などが再調査されており、この調査によつて耐性菌を有した症例のうち18.3%が2週以上の化療を有したことを報告している。

療研では1966年よりこの点を考慮して retrospective

な調査では既往の化療の再確認に困難を生ずるので、prospective な調査に変更したが、今回の成績でも単に①新しく発見された、②主治医によつて確認、③患者によつて確認、④他の方法によつて確認などの1項目のみにより入院前化療なしが確認された群よりも、2項目以上のダブルチェックで確認された群において初回耐性の頻度は低率であつた。

地区別の耐性に関しては米国の17の Public Health Service の共同研究<sup>10)</sup>で1975年からの1剤以上の初回耐性の頻度は8.6%(薬剤別では SM 4.3%, INH 4.3%)で経時的には不変であるが、地区別では4~19%の差が認められており、また人種的にもスペイン人14%、アジア人13%と高率であることを示している。

一方、ハワイは米国で最も高い結核の有病率であるにもかかわらず SM 0.86%, INH 1.2%, PAS 1.5% と低率であり<sup>10)</sup>, New Jersey の Large Southern California Hospital の報告<sup>12)</sup>では化療なし耐性の頻度は23%と高率で、New-York の下町にある King County Hospital の小児の成績<sup>11)</sup>では INH 15.1%, SM 13.9% と高率で、米国でも地区別にて初回耐性の頻度が異なることが示されている。

一方わが国では化療なし、あり群ともに近畿地区は平均に比し有意に耐性の頻度は高率で、EB, RFP などの二次薬の耐性の頻度も化療なし、あり群ともに近畿が最も高率である傾向がうかがわれている。この原因は明らかではないが前回までの調査成績でも同様傾向がみられている。また前回までの調査と異なり今回は BCG 接種群、家族内結核患者あり群に初回耐性が高率である傾向はみられなかつた。

したがつて耐性の頻度に及ぼす種々の因子も経時的に変動することが推定されるので、この点からも本研究の継続調査が必要であると考えられた。

## 結 論

1977年7月1日より同年12月31日の間に療研委員に属する諸施設に新たに入院した肺結核患者の入院時薬剤耐性の調査を行ない、化療なし群、化療あり群についてそれぞれの耐性の頻度に影響を及ぼす因子について前回までの成績と比較検討した。

1) 年齢別では若年者に耐性の頻度が高率である傾向がみられたが、60歳以上の症例群でも高率であつた。化

療あり群では高齢者群に有意に高率であつた。

2) 病型別では化療なし群では軽症群に有意に高率であり、化療あり群では高度進展例に有意に高率であつた。

3) 地区別では化療なし、あり群ともに近畿地区で高率であり、二次薬の耐性も他地区より高率である傾向がみられた。

4) 前回と今回調査と異なる結果を示した事項は、今回は既往 BCG 接種の有無別、家族内結核患者の有無別に明らかな差がみられなかつたこと、年齢別で60歳以上の高齢者に初回耐性が高率であつたことなどであり、これらの点についても引き続き調査を行なう必要があると考えられる。

本研究は厚生省医療研究助成補助金の援助を受けたことを付記して謝意を表する。

## 引用文献

- 1) 療研: 日本医事新報, No. 1900, 7, 1960.
- 2) 療研: 日本医事新報, No. 1979, 15, 1962.
- 3) 療研: 日本医事新報, No. 2064, 23, 1963.
- 4) 療研: 日本医事新報, No. 2247, 49, 1967.
- 5) 療研: 日本医事新報, No. 2355, 3, 1969.
- 6) Ryōken: Tubercle, 51: 152, 1970.
- 7) 療研: 結核, 50: 1, 1975.
- 8) 療研: 結核, 50: 55, 1975.
- 9) Doster, B., Caras, G. J. and Snider, D. E.: Am. Rev. Resp. Dis., 113: 419, 1976.
- 10) Pien, F. D., Michael, N. L., OW, C. L., Vennesland, K. and Brodsky, M. L.: Am Rev. Resp. Dis., 118: 701, 1978.
- 11) James, P., Steiner, M.: Am. Rev. Resp. Dis., 119: 680, 1979.
- 12) Schiffman, P. L., Ashkar, B., Bishop, M. and Cleary, M. G.: Am. Rev. Resp. Dis., 116: 827, 1977.
- 13) Briney, R. R. and Cowley, R. G.: Am. Rev. Resp. Dis., 101: 700, 1970.
- 14) Cowley, R. G. and Briney, R. R.: Am. Rev. Resp. Dis., 101: 703, 1970.
- 15) Khalli, A. and Sathianathan, S.: Tubercle, 59: 1, 1978.
- 16) Hammarsten, J. E., Kopanoff, D. E., Kilburn, J. O., Good, R. C., Farer, L. S. and Snider, D. E.: Am. Rev. Resp., Dis., 119(Abstracts): 402, 1979.

(執筆担当: 青柳昭雄)