

原 著

耐性結核菌排出例の過去11年間(1972~1982年)の変化と現況

佐々木昌子・大泉耕太郎・佐藤 博

渡辺 彰・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

受付 昭和59年7月27日

CHANGES IN THE PREVALENCE OF DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS
FROM 1972 TO 1982Masako SASAKI*, Kotaro OIZUMI, Hiroshi SATO, Akira WATANABE,
and Kiyoshi KONNO

(Received for publication July 27, 1984)

Yearly changes in the number of patients excreting tubercle bacilli and the proportion of patients excreting drug-resistant tubercle bacilli from 1972 to 1982 were examined, and the clinical courses of drug-resistant tuberculosis cases in 1982 were examined.

The number of tuberculous patients excreting tubercle bacilli in these 11 years has decreased from 172 in 1972 to 121 in 1982, and the proportion of drug-resistant cases in 1982 (42.9%) was comparatively higher than that in 1972 (33.7%) or in 1977 (30.8%). The proportion of EB and RFP resistant cases in 1982 was significantly higher than in 1972 and 1977.

Out of 52 drug-resistant cases in 1982, 13 cases (25%) were newly diagnosed in the year, 8 cases (15.4%) were also diagnosed in the year with past history of tuberculosis and the remaining 31 (59.6%) were cases under treatment with antituberculous drugs. The proportion of RFP resistant cases was higher than that of cases resistant to other drugs. The drug-resistant cases newly diagnosed in 1982 including cases with past history of tuberculosis treatment were occupied mainly by single drug resistant cases (18/21; 85.7%) and the prognosis of these resistant cases was good in 19 cases. The drug-resistant cases under treatment with antituberculous drugs were occupied mainly by multiple drugs resistant cases (29/31; 93.5%), and the prognosis of these cases was not good in 28 cases. Four drug-resistant tuberculous patients under treatment died during the observation period. Most of patients showing good prognosis were treated with INH, EB, plus RFP or INH, EB, RFP plus aminoglycosides. The time required for negative conversion of drug-resistant tubercle bacilli was 3.8 months on the average, and it correlated with the amounts of pre-treatment bacilli discharge.

In the present study, therapeutical effects of newly diagnosed tuberculosis were very good, and no increase in the number of drug-resistant tuberculosis under treatment was observed. These facts suggest that increase of drug-resistant tuberculosis may most unlikely take place.

* From the Department of Internal Medicine, the Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University, Sendai 980 Japan.

Keywords : Drug resistant tuberculosis, RFP resistant tuberculosis cases, Cases under treatment with antituberculous drugs, The time for negative conversion of resistant bacilli discharge

キーワードズ : 耐性結核菌, RFP 耐性例, 治療継続例, 菌陰性化期間

目 的

結核症は, SM, PAS, INH の投与により, いちおうの治療効果がみられた時代から, EB, RFP の出現による, 本症の急激な減少を経て, 現在はその有病率が横ばいの状態である。結核症は結核菌による感染症であるので, 菌の薬剤に対する感受性の良し悪しが, 治療の決めてとなる。今回は, 我々の施設での, 1972~1982年, 11年間の培養陽性結核菌排出例と, その中に占める耐性結核菌の排出例の年次推移, および1982年度耐性結核菌排出例の状況を検索し, 2, 3の知見を得たので報告する。

方 法

対象は東北大学抗酸菌病研究所内科および仙台厚生病院内科に入院中または来院患者のうち, 1972~1982年の11年間に1%小川培地上で培養陽性結核菌排出例(非定型は除く)とした。

耐性の限界は, SM100mcg/ml 完全, または10mcg/ml 不完全且つ100mcg/ml 不完全以上に, INHは1mcg/ml 完全, または1mcg/ml 不完全且つ5

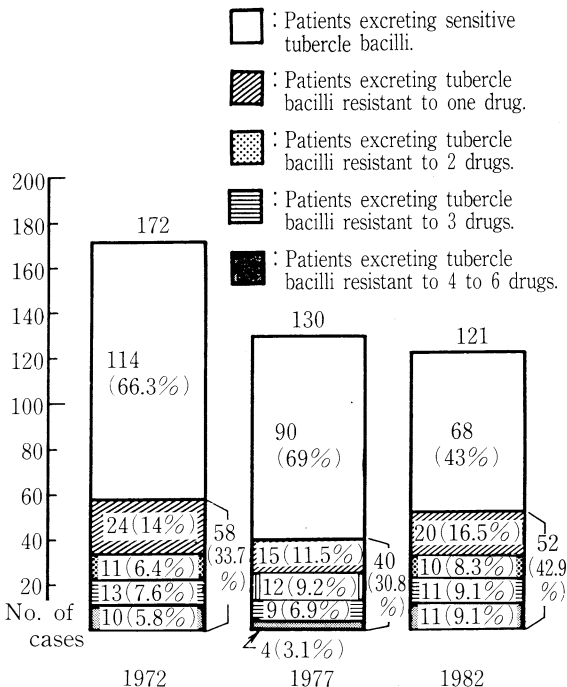


Fig. 1 Yearly changes in the number of patients excreting tubercle bacilli from 1972 to 1982.

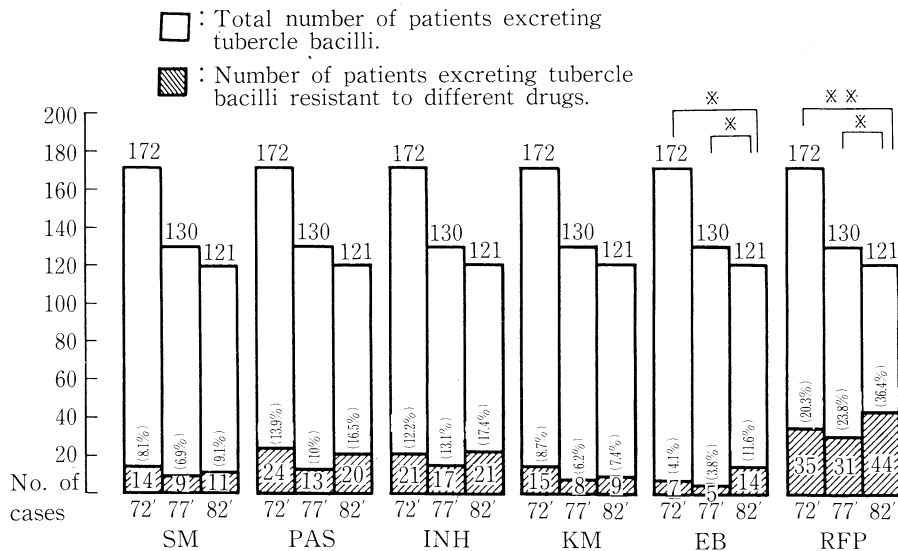


Fig. 2 Yearly changes in the number of patients excreting tubercle bacilli resistant to different antituberculous drugs from 1972 to 1982.

* : is statistically significant at p<0.05 ** : is statistically significant at p<0.01

mcg/ml 不完全以上に、PASは1 mcg/ml 完全、または1 mcg/ml 不完全且つ10mcg/ml 不完全以上に、KMは100mcg/ml 完全以上、EBは5 mcg/ml 完全以上、RFPは10mcg/ml 完全以上とした。

1982年度耐性菌排出例については、耐性菌検出前の抗結核剤投与の既往、12~24カ月間観察した治療経過等についても検討した。

推計学的処理は、分割表による X^2 検定および、一部は相関分析を行ない $P < 0.05$ を有意とした。

結 果

我々の施設での結核菌排出例の1972~1982年11年間の年次推移をみると、1972年は結核菌排出例数172例、1977年は130例、1982年121例を示し、結核菌排出例数は減少している(Fig. 1)。しかし、耐性菌排出例の占める割合は、1982年には42.9%を占め1972年の33.7%、1977年の30.8%と比べ、増加の傾向にある。次に、各

薬剤毎に、耐性菌排出例の占める割合を年次別に比較すると、SM6.9~9.1%、PAS10~16.5%、INH12.2~17.4%、KM6.2~8.7%であり、SM、PAS、INH、KMでは、各年度間に変動が認められないのに対し、EB、RFP耐性例では、1982年度はそれぞれ11.6%および36.4%を占め、1972、1977年に比べ有意に高い耐性率を示している(Fig. 2)。即ち、比較的新しく開発使用されている薬剤の結核菌に対する耐性が上昇していると言える。

1982年耐性菌排出例52例の治療歴は初治療13例(25%)、再治療例8例(15.4%)、治療継続中の患者は31例であった(Table 1)。耐性率を各薬剤毎に比較すると、KM、SMでは52例中9例および11例と低く、EB、PAS、INHはそれぞれ14例、20例、21例とこれに次ぎ、RFPは最も高く52例中44例(84.6%)を示している。即ち、RFPの関与が大きいことを示している。耐性薬剤の数により分けて検討すると、今回発症例即ち、初

Table 1. The Prognosis of Drug-resistant Tuberculosis in 1982 Observed by the Pattern of Drug-resistance

	Cases newly diagnosed		Cases under treatment with antitbc. drugs	Total	
	Past history of antitbc. drug therapy				
	(-)	(+)			
No. of patients	13(25%)	8(15.4%)	31(59.6%)	52(100%)	
No. of patients excreting bacilli resistant to a single drug					
resistant to SM	1	1	9	11	
resistant to PAS	2	2	16	20	
resistant to INH	1	1	19	21	
resistant to KM			9	9	
resistant to EB		2	12	14	
resistant to RFP	10	7	27	44	$X^2=13.8$
No. of patients excreting bacilli resistant to					
1 drug	13	5	2	20	
2 drugs		1	9	10	
3 drugs		2	9	11	
4 to 6 drugs			11	11	$X^2=37.8^*$
Prognosis					
Good	12	7	3	22	
Unchanged	1	1	23	25	
Unfavourable			5**	5	$X^2=33.6^*$

* : indicates statistically significant at $p < 0.01$.

** : Four of 5 patients died in the observation period.

治療ないし再治療例では1剤耐性が21例中18例と有意に高い、一方、治療継続群では2剤以上耐性菌排出例が31例中29例と有意を占めている。耐性菌排出例の予後は今回発症例21例では良好な成績を示し、19例(90.5%)で菌消失し、臨床症状の改善を認めた。一方、治療継続群においての治療成績は悪く、31例中28例(90%)が不変悪化を示していた。悪化例は5例みられ、いずれも長期療養者であり、うち4例は本観察期間中に死亡した。即ち、初治療再治療を含む新発症例では1剤耐性、特にRFP耐性例が有意を占め、その予後は非常に良好である。それに対し、治療継続例では、多剤耐性例が有意を占め、その予後は90%が不変あるいは悪化を示し、うち4例は死の転帰をとっている。

次いで、今回発症および治療継続例を含めて、菌陰性化した耐性結核22例における治療内容および菌陰性化に要した期間について検討した。菌陰性化例22例での治療内容は、EB+INH+RFPが9例、それにAG剤を追加した4剤投与が9例、その他の治療によるものが4例であった(Table 2)。即ち、耐性結核といえども、治療の中心はEB+INH+RFPであり、更にそれに他結核剤を追加あるいは手術手段を用いることにより、菌陰性化が達成されている。耐性菌を排出し、改善した22例の菌陰性化に要した期間は、治療開始時の培養菌量と相関を示し($r_0=0.422$ $N=22$)、菌陰性化に要した期間の平均±SDは3.9±3.2カ月であった(Fig. 3)。

考 察

結核症は抗結核剤の開発される以前の死に致る病として恐れられた時代からSM, PAS, INHによる1年以上の入院治療期間を要しながらも一応の治療効果をあげた時代を経て、RFP, EBが臨床使用されるようになった今日では、3~6カ月の入院期間を標準とする短期化学療法時代となっている^{1)~3)}。しかし、新しく発症した症例が速やかに軽快し、退院していくのに対し耐性菌排出例の長期入院化、しいては耐性菌排出例

が相対的に増加しているように思われる。今回は過去11年間の我々の施設における結核菌排出例ならびにそのうちに占める耐性菌の変化を検討し、加えて最近(1982年)の耐性菌結核の状況について検討を行なった。

結核菌排出例数は、1972年から1982年へと減少を認めているが、耐性菌排出例の占める割合は、1982年が最も高い。各薬剤毎に耐性菌排出例の変化をみると、SM, PAS, INH, KMでの耐性率は過去11年間大きな変化を示していない。それに対し、EBとRFP耐性菌排出例の割合は1982年では、1972年、1977年に比べ有意の増加を示している。1977年の療研報告によれば、抗結核剤耐性菌検出率はそれ以前の7回のデータと比べ一次抗結核剤では変化がないのに対し、RFPでは増加していると報告されている⁴⁾。我々の施設でのEB, RFP耐性率の増加は全国的にみられる現象と一致しての動向と思われる。

RFP耐性の限界は臨床的には100mcg/mlとされているが、今回の研究は10mcg/mlにその限界をおいて検討した。結核菌に対するRFP本来の抗菌力のピークは10mcg/ml不完全以下にあるので、10mcg/ml完全耐性以上を示す菌が増加していることは、ひいては臨床的耐性結核症例の増加を示すものとも考えられる。しかし、今回新たに発症した耐性結核、即ち初治療、再治療例中のRFP耐性例の除菌率は非常に高く、新たに発症したRFP耐性菌の予後に関しては問題はないようである。1984年の療研報告ではRFP治療失敗例の割合が、全入院例3,229例中197例との報告もあり⁵⁾、この最も有効な薬剤の息の長い使用のために、RFP耐性動向に対する長期的観察が必要と考える。

Table 2. Regimen of Chemotherapy in 22 Drug-resistant Tuberculosis Showing Good Prognosis

Remedies	No. of patients
INH+EB+RFP	9
INH+EB+RFP+AG	9
Others	4
(INH 1)	
(INH+EB+RFP+SM+PAS 1)	
(INH+EB+RFP+SM+PZA 1)	
(INH+EB+SM+PAS → Operation 1)	

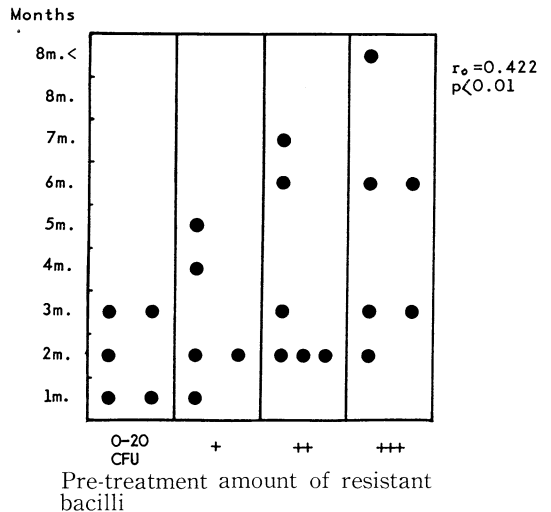


Fig. 3 Correlation between amount of pre-treatment resistant bacilli discharge and the time required for the negative conversion of bacilli in 22 drug-resistant tuberculosis cases showing good prognosis.

新たに発症した結核症は、初回、再治療であるにもかかわらず、大多数は感性菌であり、たとえ耐性菌であっても1剤耐性が有意を占め、その治療効果は非常に良好であること、RFP短期療法のさいにみられる再排菌例での菌が感受性であること等⁹⁷⁾より特殊な事情がない限り治療に失敗し、排菌の持続する例は非常に少ない。一方、多剤耐性菌排出例は殆んどが菌と生体との共存状態の持続している長期治療継続者により占められている。多剤耐性菌の毒力は比較的弱いとはいえ、他剤耐性菌排出例の予後は決して良好とはいえず、今回観察期間中に社会復帰もかなわないまま4例の死亡を認めている。即ち、多剤耐性結核菌排出例は現在数のまま持続するかあるいは減少していくものと思われる。多剤耐性菌排出例の増加がないとすれば、社会的環境の良好な今日、伝染力のつよい新発症耐性結核例におけるの早期発見、早期治療の開始、抗結核剤の組み合わせの工夫により確実に菌陰性化に導くことにより、現在は横ばいと言われている結核症は更に減少していくと思われる。

ま と め

1972～1982年の11年間における結核菌排出例は年を追って減少している。しかし、耐性菌排出例の割合は1972年、1977年に比べ1982年は増加の傾向にある。また、RFP、EB耐性例の割合は1982年は有意に増加している。

1982年耐性菌排出例52例中21例(40.4%)は初治療再治療を含む新発症例であり、31例(59.6%)は治療継続例であった。RFP耐性例は、耐性菌例52例中44例(84.6%)を占め、他薬剤耐性菌に比べ有意に高い割合を示した。初治療再治療を含む新発症例では1剤耐性菌排出例が21例中18例を占め、それらの予後は21例中19例で菌消失し、良好な経過を示した。一方、治療継続例31例中29例は多剤耐性菌であり、その予後は31例

中28例で不変ないし悪化を示し、うち4例は観察期間中に死亡した。改善例22例での治療薬剤はINH、EB、RFPまたはINH、EB、RFP、AG剤が主であった。改善例の菌陰性化に用いた期間の平均±SDは 3.8 ± 3.2 カ月であり、治療開始時の菌量と相関を示した。

新発症例の予後は良好であり、治療継続群での多剤耐性菌の増加がみられないことより、現在は横ばいといわれている結核症は更に減少していくと思われる。

本論文の要旨は、第59回日本結核病学会(1984年4月、東京)において発表したものである。

文 献

- 1) 平野雄一郎他：国立療養所結核病入院患者数の最近20年間の動向，結核，57：379，1982。
- 2) 青柳昭雄：結核菌発見100周年記念総説，結核の化学療法（臨床面より），結核，58：53，1983。
- 3) 国立療養所化学療法研究会：肺結核の短期化学療法の評価（第2報），（菌陰性化後6ヵ月治療の試み），一國療化研第19次，20次A研究一，結核，58：347，1983。
- 4) 結核療法研究協議会：肺結核患者の入院時における薬剤耐性，（第1編），1977年の調査成績と前7回の成績の比較，結核，54：515，1979。
- 5) 結核療法研究協議会：RFP不成功例の検討，結核，59：91，1984。
- 6) East African/ Brit Med Res Councils Study: Results at 5 years of a controlled comparison of a 6-month and a standard 18-month regimen of chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 116：3，1977。
- 7) Fox, W. and Mitchison, D.A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 111：325, 1975。