

原 著

INH 耐性肺結核患者の予後

吉田文香・劉朝漢

埼玉県立小原療養所

受付 昭和61年9月17日

PROGNOSIS OF ISONIAZID-RESISTANT PATIENTS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Fumika YOSHIDA* and Chokan LIU

(Received for publication September 17, 1986)

At present, the most important regimen of tuberculosis chemotherapy is a combination of isoniazid and rifampicin combination, to which either of streptomycin, ethambutol or/and pyrazinamide is added in the earlier stage. If isoniazid is resistant, the efficacy of this regimen is diminished. In order to confirm this fact, we investigated the prognosis of isoniazid-resistant patients of pulmonary tuberculosis, comparing with that of sensitive patients or resistant patients to the other anti-tuberculous drugs.

Out 456 patients of pulmonary tuberculosis, who were admitted to our sanatorium during 3 years from 1982 to 1984, 196 were culture positive for tubercle bacilli on admission. They were composed of 128 original treatment cases and 68 re-treatment cases. All of these culture strains were assessed for the grade of resistance to various anti-tuberculous drugs, according to the sensitivity tests advocated by the Japanese Society for Tuberculosis (1% Ogawa solid media). The criterion of resistance to isoniazid was determined as follows: completely resistant to than 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or higher, and incompletely resistant to 1 and 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of isoniazid.

In 128 original treatment cases, 7 patients (5.4%) were completely resistant and 7 patients (5.4%) were incompletely resistant to isoniazid. Among these 14 patients (10.9%), only 2 cases failed to convert to negative sputum. The other 126 patients, including not only sensitive but also resistant cases, converted to negative. It is suggested that no clear decrease in the efficacy of original treatment is seen, even if drug resistance exists in a few cases, but we must be careful only for isoniazid-resistant cases, as treatment failure may be found in a few isoniazid-resistant cases.

In 68 patients of re-treatment group, 23 patients (33.8%) were completely resistant, and 7 patients (10.3%) were incompletely resistant to isoniazid. Among these 30 patients (44.1%), 15 patients failed to convert to negative sputum with various kinds of drug combination treatment. As a whole, in re-treatment cases, isoniazid resistant patients were frequently detected, and the more the number of resistant drugs, the less the effectiveness of treatment. Moreover, much worse results were obtained in patients showing double resistance to isoniazid and rifampicin. Therefore, we should choose more

* From the Saitama Prefectural OHARA Tuberculosis Sanatorium, 1696 Itai Konan-machi Osato-gun Saitama 360-1 Japan.

carefully the combination of anti-tuberculous drugs, not to make the other drugs resistant, especially not to make double resistance to isoniazid and rifampicin. But such a choice was often very difficult.

Conclusively, isoniazid-resistance, and isoniazid-rifampicin double resistance are thought to give unfavorable influence on the efficacy of isoniazid-rifampicin combination treatment, especially in re-treatment. The attenuation of virulence of isoniazid resistant tubercle bacilli was not observed in our patients as the grade of isoniazid resistance was not so high.

Key words : Isoniazid-rifampicin combination treatment, Isoniazid resistance, Pulmonary tuberculosis, Sputum negative conversion, Original treatment, Re-treatment

キーワード: ヒドラジド・リファンピシン併用療法、ヒドラジド耐性、肺結核、喀痰排菌陰性化、初回治療、再治療

はじめに

INH は抗結核薬中抗菌力が最も強く、また INH・RFP 併用は現在抗結核化学療法の軸となっている¹⁾²⁾。従って INH 耐性は治療上の大きい障害となる。特に INH・RFP 併用の際、INH 耐性があれば RFP も早期に耐性化してきて、結核化学療法の軸がぐずれてしまうので臨床的意義は大きいのではないかと考えられる。一方 INH 耐性菌は弱毒であると言われて昭和30年前後 INH 耐性菌について数多くの研究が行われた^{3)~9)}。しかし RFP の出現後、INH・RFP を軸とした治療方式の素晴らしい有用性によって、耐性結核菌持続排菌者の減少したこともあって、最近10年間 INH 耐性結核患者の予後について検討した報告は見当たらない。果して INH 耐性は結核化学療法に大きい影響力を与えているであろうか。この点について検討した。

調査方法

昭和57年1月1日より昭和59年12月31日までの3年間に埼玉県立小原療養所に入所した肺結核患者のうち、治療開始前喀痰中結核菌培養陽性者を選出した。それら患者の培養結核菌について INH を初め各種抗結核薬に対する耐性を調べるとともにそれら患者の入所後の排菌経過を調査した。特に INH 耐性の証明された患者については化療方式、入院期間、転帰などについて調査した。なお非定型抗酸菌は除外した。

INH 耐性基準としては、初め結核菌検査指針の基準通り 1γ 完全耐性以上を採用したが、調査を進める途中で 1r, 5r ともに不完全耐性の場合も排菌陰性化成績のよくないことが判り、これも INH 耐性に加えた。

成 績

1. 入所肺結核患者数、喀痰結核菌培養陽性者数及び喀痰検査件数 (表 1)

表 1 年度別入所肺結核患者数喀痰培養陽性者数及び喀痰結核菌培養件数

年度 (昭和)	57	58	59	計
入所肺結核患者数	136	153	167	456
うち喀痰培養陽性者数	64 (47.1)	62 (40.5)	70 (41.9)	196 (43.0)
初 回 治 療	32	44	52	128
再 治 療	32	18	18	68
喀痰結核菌培養件数	4,624	4,320	4,250	13,194
うち培養陽性件数	343	322	322	987 (7.5)
耐 性 検 査 件 数	124	124	120	368 (37.3)

() は %

昭和57年より59年までの3年間に入所した肺結核患者は456名である。そのうち喀痰結核菌培養陽性者は196名(43.0%)であった。初回治療例128名、再治療例68名である。年度別では昭和57年に再治療培養陽性例がやや多いが、その他は年度による差は殆ど認められなかった。

喀痰結核菌検査は化療開始前3回、以後毎月1回実施された。培養検査総数13,194件うち987件(7.5%)が陽性であった。陽性菌株については治療開始時は全株に、治療開始後は適時耐性検査が行われた。368件(陽性件数の37.3%)であった。

2. 初回治療例の成績

1. 初回治療例の背景因子と耐性検査成績

初回治療例128例の背景因子は表2の通りである。男

表 2 耐性検査成績（初回治療）
症 例 128例

性 別		年 齢			病 型							
男	女	～40	41～60	61～	bⅠ ₂₋₃	bⅡ ₂₋₃	bⅢ ₂₋₃	rⅡ ₁₋₂	lⅡ ₁₋₂	rⅢ ₁₋₂	lⅢ ₁₋₂	その他
88	40	29	47	52	9	42	11	28	21	8	8	1

年 次 (昭和)	耐 性 な し	耐 性 あ り												計					
		1 剤								2 剤		3 剤以上							
		S	H	R	E	K	P	C	H R	H E C	S H R E	S H R P							
		3	1°	0	1	1	1	1	0	0	0	0							
57	23	3	1°	0	1	1	1	1	0	0	0	0	31						
58	35	0	5°	1	1	0	0	2	0	1°	0	0	45						
59	41	1	4°	0	0	1	0	2	1	0	1	1	52						
計	99	4	10	1	2	2	1	5	1	1	1	1	128						
		(7.8)										4 (3.1)			(100)				
	(77.4)	25 (19.5)																	
	H°	7 (5.4)																	
	㊸	14 (10.9)																	

H° 1r 完全耐性以上
Ⓔ 1r 完全耐性以上及び 1r, 5r ともに不完全耐性
S : SM, H : INH, R : RFP, E : EB, K : KM, P : PAS, C : CS () は%

表 3 耐性検査成績と排菌陰性化
(初 回 治 療)

排 菌 経 過	耐 性 な し	耐 性 あ り								計	
		1 剤				2 剤		3 剤以上			
		S	H	R	そ の 他	H R	H E C	S H R E	S H R P		
陰性化 せず	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2 (1.6)	
陰性化	99	4	9	1	10	1	1	0	1	126 (98.4)	
月 数	3～	75	3	6	1	8	0	1	0	1	95 (74.2)
	6～	20	1	2	0	1	1	0	0	0	25 (19.5)
	～7	4	0	1	0	1	0	0	0	0	6 (4.7)
計	99	4	10	1	10	1	1	1	1	128 (100)	

S : SM, H : INH, R : RFP, E : EB,
P : PAS, C : CS

88名, 女40名, 年齢は61歳以上52名 (40.6%), 41～60歳47名 (36.7%), 40歳以下29名 (22.7%) である。病型ではbⅠ₂₋₃, bⅡ₂₋₃, bⅢ₂₋₃ 計62名 (48.4%) と重症例が半数近くを占めていた。

耐性検査成績は表2の通りである。1剤耐性25例 (19.5%), 2剤以上耐性4例 (3.1%) であった。INH耐性は1r 完全耐性以上をとると, 7例 (5.4%), 1r・5r ともに不完全耐性7例を加えると14例 (10.9%) となった。

ロ. 耐性検査成績と排菌陰性化

INH 以外の抗結核剤に対する耐性を含めて排菌陰性化との関連性を検討した (表3)。1剤耐性ではINH耐性以外はすべての症例が排菌陰性化に成功していた。一方, INH 耐性では2名が排菌陰性化に成功しなかった。なお排菌陰性者126名中95名 (74.2%) が3カ月以内に陰性化しており, INH 以外耐性の有無が陰性化を遅延したとは考えられなかった。

ハ. INH 耐性例の臨床経過

INH 耐性を認めた14例の臨床経過を表4に示した。

表4 INH耐性肺結核症例(初回治療)

No	性	年齢	病型	培養菌 増数	耐性(r)					化方 療式	菌ま (-)で 化(月)	入間 院(月 期)	転 帰	備 考
					H	S	R	E	その他					
1	♂	70	lⅢ ₁	+	5	—	—	—	—	SHRE	2	12	軽快	転 医
2	♂	57	bⅡ ₂ Pl	+++	1	—	—	—	—	HRE	2	11	軽快	
3	♂	63	bⅡ ₂	+++	5	—	—	—	—	HRE	3	8	軽快	
4	♂	56	bⅡ ₂	+++	5	—	—	—	—	HRE	7	12	軽快	
5	♀	71	lⅡ ₂	+++	1	—	—	—	—	HRE	6	15	軽快	
6	♂	70	rⅡ ₂	20+15	1	—	—	—	—	SHR	3	11	軽快	
7	♂	55	bⅢ ₃	+	5'	—	—	—	—	SHRE	2	2	軽快	
8	♀	76	bⅡ ₂	+	5'	—	—	—	—	HR	4	7	軽快	
9	♀	27	lⅡ ₂	+++	5'	—	—	—	—	SHR	2	6	軽快	
10	♂	63	bⅡ ₂	+++	5'	—	—	—	—	SHER KHCT	⊕→⊕	26	軽快	入院中
11	♂	71	rⅡ ₁	+	5'	—	50	—	—	HRE	4	9	軽快	
12	♂	18	rⅡ ₂	+++	5	—	—	5	C ₄₀	SHRE	2	8	軽快	
13	♂	52	bⅡ ₂	+++	5'	20	50	5	—	SHR KHT	⊕→⊕	12	軽快	
14	♂	55	rⅢ ₂ Pl	5+2	5'	20	50	—	P ₁₀	HRE	2	7	軽快	

H1または5: INH 1 rまたは5 r完全耐性
H5': 1 r, 5 rともに不完全耐性
H: INH, S: SM, R: RFP, E: EB, K: KM, C: CS, T: TH

表5 耐性検査成績(再治療)
症 例 68例

性 別		年 齢			病 型					
男	女	～40	41～60	61～	bⅠ ₃	bⅡ ₂₋₃	bⅢ ₃	rⅡ ₁₋₂	lⅡ ₂	その他
52	16	6	29	33	9	30	2	17	4	6

年 次 (昭和)	耐 性 な し	耐 性 あ り																		計
		1 剤				2 剤				3 剤				4 剤 以 上						
		S	H	P	E	H R	H E	H C	H V	そ の 他	S H R	H R E	S H C	S H K	S H R E	S V R E ほ か	S H R K	H C ほ か	そ の 他	
		1	3°	2		1°	1	1	1	2	3°		1°	1°	2°	3°	1	1°	2	
57	6	1	3°	2		1°	1	1	1	2	3°		1°	1°	2°	3°	1	1°	2	32
58	6		2°		4					2	2°								2	18
59	6	1	3°			1°		1		2				1°				1°	2	18
計	18	2	8	2	4	2	1	2	1	6	3	2	1	2	2	3	1	2	6	68
		(11.8)				6 (8.8)					8 (11.8)				8 (11.8)					(100)
		16 (23.5)				12 (17.6)					8 (11.8)				14 (20.6)					
	H°	23 (33.8)																		
	⊕	30 (44.1)																		

H° 1 r完全耐性以上 ()は%
⊕ 1 r完全耐性以上及び1 r, 5 rともに不完全耐性

表 6 耐性成績と排菌陰性化
(再 治 療)

排菌経過	耐性なし	耐性あり														計	
		1 剤		2 剤		3 剤		4 剤以上						H計	H計		
		H	H	HR	その他のH	SHR	HRE	その他のH	SHRE	SVHREほか	SHRK	HCEほか	H				
陰性化せず	0	1	1	2	0	1	3	1	2	1	3	1	1	3	15	5	20 (29.4)
陰性化	18	7	7	0	4	5	0	1	1	1	0	0	1	3	15	15	48 (70.6)
月数	3～	15	5	4		4	2								9	6	30 (44.1)
	6～	1	2	3		0	3		1	1	1		1	2	6	8	15
	～7	2												1		1	3
	計	18	8	8	2	4	6	3	2	3	2	3	1	2	6	30	20

H INH に耐性あり
H INH に耐性なし
() は %

No. 10, No. 13 の 2 例が排菌陰性化に成功していない。いずれも 1γ・5γ ともに不完全耐性の症例であった。No. 10 の INH のみ耐性の 1 例は SM・INH・RFP・EB 併用で 3 カ月後塗抹陽性培養陰性となったが、6 カ月目再び培養微量陽性となり (INH 5γ 完全耐性, RFP 50γ 完全耐性) 12 カ月後には培養陽性となった。なお初回治療でありながら 2 剤以上に耐性を示した 4 例のうち 2 例は家族感染発病例と薬局勤務者であり、特殊環境下の発病例であった。他の 2 例は耐性化の理由は不明であった。

3. 再治療例の成績

イ. 再治療例の背景因子と耐性検査成績

再治療例 68 例の背景因子は表 5 の通りである。男 52 名、女 16 名で男が多い。年齢では 61 歳以上 33 名 (48.5%), 41～60 歳 29 名 (42.6%), 40 歳以下 6 名 (8.8%) である。病型では b I₃, b II₂₋₃, b III₃ 計 41 名 (60.3%) と重症者が過半数を占めていた。

再治療 68 例の耐性検査成績は表 5 の通りである。耐性なし 18 例 26.5%, 1 剤耐性 16 例 23.5% (うち INH 耐性 8 例 11.8%), 2 剤耐性 12 例 17.6% (うち INH 耐性 6 例 8.8%), 3 剤耐性 8 例 11.8% (うち INH 耐性 8 例 11.8%), 4 剤以上耐性 14 例 20.6% (うち INH 耐性 8 例 11.8%) である。INH 耐性だけにしぼってみると 1γ 完全耐性以上 23 例 (33.8%) となり、これに 1γ・5γ 不完全耐性 7 例を加えると 30 例 (44.1%) になった。

ロ. 耐性検査成績と排菌陰性化

再治療例の耐性検査成績と排菌陰性化との関連性を検討した (表 6)。耐性なしでは全例排菌陰性化に成功していた。1 剤耐性及び 2 剤耐性まではまだ排菌陰性化成功例がかなり多く、1 剤耐性で 16 例中 14 例が、2 剤耐性では 12 例中 9 例が成功している。しかし 3 剤以上耐性になると排菌陰性化成功例はごく少数となった。即ち 3 剤耐性で 8 例中 6 例が、また 4 剤以上耐性では 14 例中 9 例が排菌陰性化しなかった。

次に 1 剤耐性から 4 剤以上耐性まですべての薬剤耐性例を INH 耐性の有無別に 2 群に分けて有意差の検定を行った。表 6 の右端の H は INH 1γ 完全耐性及び 1γ・5γ ともに不完全耐性を示した症例群であり、30 例中 15 例が排菌陰性化に失敗した。一方 H は INH 耐性のない症例群であり、20 例中 5 例が排菌陰性化に失敗した。この両群には有意差は認められなかった。しかし INH 耐性と RFP 耐性とを同時に持っている症例 (表 6 中の HR を含むもの) では 15 例中 12 例 (80%) が排菌陰性化に失敗していた。この成績は INH 耐性は INH・RFP 併用療法に悪い影響を及ぼしている印象を与える。

ハ. INH 耐性例の臨床経過

INH 耐性を示した 30 例の臨床経過は表 7 の通りである。INH のみ 1 剤耐性 11 例では糖尿病を合併した 1 例のみが排菌陰性化に失敗した。2 剤耐性 6 例では INH・RFP ともに耐性の 2 例が排菌陰性化に失敗した。3 剤耐性、4 剤以上耐性のグループはそれぞれ 8 例中 2 例が排菌陰性化しただけであった。この両グループでは死亡

表7 INH耐性肺結核症例(再治療)

No	年 性 齡	病 型	咯 痰 培 菌 数	耐 性 (r)					化 方 療 式	菌 まで (-) 化 (月)	入 院 期 間 (月)	転 帰	備 考
				H	S	R	E	その他					
1	♂68	bⅡ ₃	20+10	5					KHRE	3	18	軽快	DM
2	♂59	lⅡ ₂	Ⅲ	5					SRE	5	12	軽快	
3	♂61	bⅡ ₂	3+5	1					SHR	1	9	軽快	
4	♂56	bⅡ ₃	Ⅲ	5					SHRE	2	14	軽快	
5	♀60	rⅡ ₂	20+20	5					HRE	1	6	軽快	
6	♂72	bⅡ ₃	Ⅲ	5					HRE	3	6	軽快	
7	♂55	rⅡ ₂	Ⅲ	1					色々	⊕→⊕	9	不変	
8	♂64	bⅠ ₃	+	5'					REZ	2	4	軽快	
9	♀85	rⅡ ₂	+	5'				C ₄₀	HRE	3	11	軽快	全・衰 肝
10	♂35	rⅡ ₁ pⅠ	16+12	5'				C ₄₀	SHR	3	6	軽快	
11	♂53	bⅡ ₂	Ⅲ	5'				V ₁₀₀	SHR	3	9	軽快	
12	♀75	bⅡ ₂	Ⅲ	5'			5		HRE	3	14	軽快	
13	♂81	bⅡ ₂	+	1		50			色々	⊕→⊕	14	死亡	
14	♂71	bⅡ ₃	20+20	5'		50			色々	⊕→⊕	18	死亡	
15	♀44	bⅠ ₃	Ⅲ	5	20			C ₄₀	色々	⊕→⊕	4	死亡	心不全
16	♂68	bⅡ ₂	Ⅲ	1	20			K ₁₀₀	HRE	5	12	軽快	
17	♂72	bⅠ ₃	5+2	5	200			K ₁₀₀	色々	⊕→⊕	57	死亡	肺性心
18	♂53	rⅢ ₂	+	5		50	5		SHE	5	11	軽快	
19	♀58	bⅠ ₃	2+2	5		50	5		色々	⊕→⊕	9	死亡	咯 血
20	♂55	bⅠ ₃	50+50	1	200	50			色々	⊕→⊕	48	不変	
21	♂66	ⅠⅡ ₂	Ⅲ	1	20	50			色々	⊕→⊕	50	悪化	入院中
22	♂74	bⅡ ₂	Ⅲ	1	20	50			色々	⊕→⊕	115	死亡	
23	♀59	bⅡ ₂	Ⅲ	5'	20	50		K	色々	⊕→⊕	17	死亡	咯 血
24	♂60	rⅡ ₂	+	5		50	5	KC	色々	⊕→⊕	34	不変	
25	♂55	rⅡ ₂	50+50	1		50	5	PTC	HRE	6	18	軽快	全・衰
26	♀67	rⅡ ₂	Ⅲ	1	200	50	5		色々	⊕→⊕	48	死亡	
27	♂62	ⅠⅢ ₂	Ⅲ	1	200	50	5		KTC	5	12	軽快	全・衰
28	♂72	bⅡ ₂	Ⅲ	5	20	50	5	V	色々	⊕→⊕	108	死亡	
29	♂47	ⅠⅢ ₂	Ⅲ	1	200	50	5	KPV	色々	⊕→⊕	10	不変	心不全
30	♂66	bⅡ ₂	+	5	200	50	5	KPC TV	色々	⊕→⊕	42	死亡	

H5': 1r, 5rともに不完全耐性, 全・衰: 全身衰弱, 肝: 肝障害

H: INH, S: SM, R: RFP, E: EB, K: KM, Z: PZA, V: VM, C: CS, T: TH

考 案

RFPは乾酪巣中の静止期の結核菌にも作用するといわれ、従来の抗結核薬と一味違った効力によって今日で

はINH・RFP併用は抗結核化学療法の軸となっている。INH・RFP併用にSMまたはEBを併用する3者併用方式によって、初回治療肺結核では100%の排菌陰性化を来すことができるようになった²⁾。この素晴らしい治療効果はそれら抗結核剤がすべて感性の結核菌に対する場合である。

INH・RFPが耐性化してきた場合はどうであろうか、また、INHのみ耐性の場合、RFPのみ耐性の場合、INH・RFPともに耐性の場合にINH・RFP併用を軸とした治療方式はどの程度の影響を受けるであろうか。

RFP耐性については療研報告¹⁰⁾、桜井ら¹¹⁾、佐々

木ら¹²⁾、McDonld ら、Nach らによる報告がある。最近 RFP 耐性の症例が増加してきたことと RFP 耐性の再治療例の排菌陰性化が極めて不良であることが報告されている。

我々は今回特に INH 耐性を主眼として検討した。まず初回治療例の成績であるが、未治療 INH 初回耐性の出現頻度は療研の成績 (1 γ 完全耐性以上及び 1 γ ・5 γ ともに不完全耐性) でおおよそ 5% である¹³⁾。また Kopanoff らの米国における 1975~77 年の INH 初回耐性は 4.4% であり¹⁴⁾、ソ連の Shkae らの 5.6%、Beskovny らの 11.3% という報告もある。我々の成績では 1 γ 完全耐性以上をとると 5.4%、それに 1 γ ・5 γ ともに不完全耐性を加えると 10.4% となった。療研の成績より少し頻度が高いが、我々の施設では高齢・重症患者の入院が多いという地域特性と耐性検査方式の技術的差異が多少関係しているものと思われる。INH 耐性が治療効果に及ぼす影響をみると、我々の成績では初回治療 128 例中僅かに INH 単独耐性の 1 例と INH・RFP・EB・SM 耐性の 1 例の計 2 例が排菌陰性化に失敗したのみであった。いずれも 1 γ ・5 γ ともに不完全耐性の症例であった。療研の薬剤耐性肺結核患者の治療成績に関する研究でも¹⁵⁾ 多数の初回治療例中 INH 1 γ 耐性の 1 例だけが INH・RFP・EB 併用 15 か月でなお排菌陰性化していない。初回治療では初回耐性はあっても INH・RFP を軸とした治療で殆どが排菌陰性化している。国療化研の未治療 INH 耐性 (0.1 γ 完全耐性以上) 例の検討でも¹⁶⁾、INH 単独耐性の成績は良好であったが、RFP 耐性が加わると排菌陰性化率がおちたという。初回治療では排菌陰性化失敗例は極めて少ないが、失敗例は INH 耐性ないし INH・RFP ともに耐性のことが多いようである。従って INH 耐性の場合には治療方式の変更など慎重な対応が必要と思われる。

次に再治療の場合であるが、我々の成績では INH 耐性は 1 γ 完全耐性以上 33.8%、それに 1 γ ・5 γ ともに不完全耐性を加えると、44.1% となり、初回治療の場合より著しく多かった。排菌陰性化率は 70.6% であり、29.4% が排菌陰性化に失敗した。その内訳をみると、耐性なしでは全例排菌陰性化に成功しているが、INH のみ耐性の 8 例では 1 例が、また INH を含む 2 剤耐性では 6 例中 2 例が、更に INH を含む 3 剤耐性及び 4 剤耐性以上ではそれぞれ 8 例中 6 例が排菌陰性化に失敗している。特に INH・RFP の両者に耐性の場合極端に成績が悪かった。

再治療例の検討は療研¹⁷⁾、桜井ら¹¹⁾¹⁸⁾ によって行われている。療研の成績 (INH 耐性 1 γ 完全以上) では耐性なし 55%、INH 耐性 28.1% (不完全耐性を含めても 36.6%)、2 剤以上耐性 21.5% であって、我々の成績と比べて耐性出現頻度はかなり少ないが、耐性なしで約

90%、耐性あり群で約 70% の排菌陰性化率を示した。桜井らの成績では¹⁸⁾ 1 剤以上耐性 49.8%、3 剤以上耐性 12.8% の再治療群であったが、70% の排菌陰性化率を示した。我々の成績と類似している。いずれの場合も INH・RFP ともに感性的場合には初回治療に近い好成績が得られているが多剤耐性の治療成績は不良である。桜井ら¹¹⁾ は RFP 感性でも INH 耐性があれば排菌陰性化率は 97.2% (INH 感性) より 65% に低下するという。我々の成績では INH 耐性を含めて耐性薬剤数が増すごとに、特に 3 剤耐性以上で排菌陰性化率が低下しており、特に INH・RFP 両者耐性例で著しく悪くなった。再治療では INH 耐性が多く、その場合 RFP を含めて他の薬剤も耐性になりやすく、そして 3 剤以上耐性になってくると排菌陰性化が障害され予後不良になることが考えられる。従って INH 耐性の場合、併用薬が容易に耐性化しないような慎重な治療計画が必要であり、また INH 耐性は INH・RFP 併用の効力に影響を及ぼしていると言える。

INH 高度耐性菌はモルモットに対して弱毒であることが 1953 年 Barnett, Middlebrook, Steenken⁴⁾、Meissner, 平野⁵⁾ などによって発表された。Middlebrook and Cohen³⁾ は INH 耐性菌の毒力とそのカタラーゼ反応陰性との相関関係を報告するとともに、臨床的にも INH を大量投与して INH 高度耐性菌を作る治療法を提唱した。昭和 30 年代当初我が国でも動物実験による INH 高度耐性菌の毒力についての研究^{6)~8)} や INH 大量療法が行われた^{8) 9)}。最近でも米国 Moulding¹⁹⁾、ソ連 Dralkina, 中国王学広らの報告がある。INH 高度耐性菌は不安定で、INH 中止後耐性がとれて感性に復帰する現象が証明されたり⁸⁾、また INH 大量療法も今一つ明確な効果がみられなかった⁹⁾。現在 INH 高度耐性菌の弱毒化を人間の結核治療への応用にはあまり期待がかけられていない。我々の成績では INH 5 γ 完全耐性までしか検査されていないので INH 高度耐性菌との関連は不明であるが、INH 耐性を含む多剤耐性は予後不良であって INH 耐性菌の毒力低下をあまり予想できなかった。

結 論

1. INH・RFP 併用は現在結核化学療法の軸となっている。今もし INH に耐性があつた場合この軸をなす治療方式へどのような影響があるかを検討した。

2. 検討症例は昭和 57 年から 59 年までの 3 年間に入院した患者 456 人のうち入院時喀痰培養結核菌陽性の 196 人である。初回治療 128 症例、再治療 68 症例であった。

3. 初回治療 128 症例の入院時耐性検査で INH 耐性は 1 γ 完全耐性以上 7 例、1 γ ・5 γ ともに不完全耐性 7 例、計 14 例 (10.9%) であった。入院後 INH・RFP

を軸とした化学療法によって、126例は排菌陰性化した
が、 $1\gamma \cdot 5\gamma$ ともに不完全耐性の2例が排菌陰性化し
なかった。

4. 再治療68症例の入院時耐性検査でINH耐性は1
 γ 完全耐性以上24例、 $1\gamma \cdot 5\gamma$ 不完全耐性6例、計30
例(44.1%)であった。入所後INH・RFPを軸とし
た化学療法のみならず、その他の抗結核剤をも用いて治療
された。耐性のない18例は全例排菌陰性化した。INH
耐性の有無に拘らず、1剤耐性、2剤耐性ではなお18例中
2例、12例中3例と排菌陰性化失敗例は少なかったが、
3剤耐性及び4剤耐性以上になると、それぞれ8例中6
例、14例中9例が排菌陰性化に成功しなかった。INH
耐性では30例中15例が排菌陰性化に失敗しており、INH
・RFP両者耐性では15例中12例が排菌陰性化しなかつ
た。

5. 以上より初回治療例ではINH耐性を含め、初回
耐性例は少数であり、またINH・RFP併用を軸とした化
学療法で耐性があっても大部分が排菌陰性化した。排菌
陰性化失敗例は極めて少なかったが、それがINH耐性例
であった。再治療例ではINH耐性症例が過半数に達し
ており、併用薬を含めて耐性薬剤数が増加するほど、特に
3剤以上耐性であったり、またINH・RFPともに耐
性の場合に排菌陰性化は著しく劣っていた。INH耐性
のある場合、併用する他の抗結核剤も耐性化しやすくな
るであろうから、多剤耐性にならぬよう早くから化療方
式に今一段の工夫をこらすことが必要である。やはり
INH耐性はINH・RFP併用の効力に悪い影響を与え
ていると言える。

本論文の要旨は、第61回日本結核病学会総会(1986年
4月、福岡)において発表した。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療専門委員会報告：結核化学療法
に関する見解，結核，49：349，1974.
- 2) 日本結核病学会治療専門委員会報告：肺結核化学療
法の期間に関する見解，結核，55：189，1980.
- 3) Middlebrook, G. and Cohen, M. L. : Some
observations on the pathogenicity of isoniazid
resistant variants of tubercle bacilli, Science,
118 : 297, 1953.
- 4) Steenken, W. and Wolinsky, E. : Virulence of
tubercle bacilli recovered from patients
treated with isoniazid, Amer Rev Tbc, 68 :

548, 1953.

- 5) 平野憲正他：Isonicotinic Acid Hydrazideに対
する耐性結核菌の無毒化？に就いて（予報），東京
医事新誌，70：371，1953.
- 6) 北本 治他：患者より分離したINH耐性結核菌の
ビルレンツについて，結核研究の進歩，22：83，
1958.
- 7) 堀三津夫：結核菌の薬剤耐性——特にINH耐性に
ついて，昭和33年日本結核病学会総会特別講演別冊，
1958.
- 8) 貝田勝美他：結核治療に於けるINH療法の位置，
結核研究の進歩，—24，1，1959.
- 9) 藤田真之助他：INH大量療法の臨床，結核研究の
進歩，—24，64，1959.
- 10) 結核療法研究協議会（青柳昭雄）：RFP不成功例
の検討，結核，59：91，1984.
- 11) 桜井 宏他：既治療肺結核症におけるRFP治療の
効果——特に薬剤耐性との関係について——，結核，
55：485，1980.
- 12) 佐々木昌子他：耐性結核菌排出例の過去11年間
(1972～1982年)の変化と現況，結核，60：241，
1985.
- 13) 結核療法研究協議会（五味二郎）：肺結核患者の入
院時における薬剤耐性，結核，54：515，1979；入
院時薬剤耐性に関する研究，結核，59：246（総会
発表），1984.
- 14) Kopanoff, D. E., Kilburn, J. D. et al. : A
continuing survey of tuberculosis primary
drug resistance in the United States. March
1975 to November 1977, Amer Rev Respir
Dis, 118 : 835, 1978.
- 15) 結核療法研究協議会：薬剤耐性肺結核患者の治療成
績に関する研究，昭和59年度療研研究報告書：p1，
1985.
- 16) 第28次国立療養所化学療法研究：INH初回耐性例
の化学療法，結核，61：109（総会発表），1986.
- 17) 結核療法研究協議会：肺結核再治療例の治療方式に
関する研究，結核，61：202（総会発表），1986.
- 18) 桜井 宏他：肺結核再治療例の検討，結核，61：
203（総会発表），1986.
- 19) Moulding, T. S. : Should Isoniazid be used in
treatment of tuberculosis despite acquired
Isoniazid resistance?, Amer Rev Respir Dis,
123 : 262, 1981.