

第 66 回総会シンポジウム

I. INH・RFP 両剤耐性例への対策

座長 亀 田 和 彦 (大阪府立羽曳野病院)

受付 平成 3 年 7 月 8 日

The 66 th Annual Meeting Symposium

I. MANAGEMENT OF INH AND RFP-RESISTANT REFRACTORY TUBERCULOSIS

Chairman : Kazuhiko KAMEDA *

Symposists :

1. Clinical findings of INH and RFP-resistant tuberculosis cases : Nobuaki IKEDA (National Sanatorium Minami Kyoto Hospital)
2. Clinical analysis of INH and RFP-resistant tuberculosis : Noriyuki MASUDA (Osaka Prefectural Habikino Hospital)
3. Management for the environment of INH and RFP-resistant cases : Akira IKARI (Aichi Prefecture)
4. Infectivity of INH and RFP-resistant tubercle bacilli : Hitoshi TOKUDA (Research Institute of Tuberculosis)

Special speaker 1. From the standpoint of surgery : Takashi ARAI (National Sanatorium Nakano Hospital)

Special speaker 2. Management of INH and RFP-resistant tuberculosis cases : Tohru MORI (Research Institute of Tuberculosis)

(Received for publication July 8, 1991)

Two issues are to be taken into consideration when we deal with the management of refractory tuberculosis in which bacilli are resistant to both INH and RFP, two major drugs in tuberculosis chemotherapy. One is how to treat such refractory TB cases and another issue is how to prevent the spread of such drug-resistant bacilli into the environment of the patients. In this symposium, therefore, they discussed on either of these two points.

On the first issue of the problem, how to treat the refractory TB, Dr. Ikeda reported that chronic, bacilli-positive cases with long duration of chemotherapy showed poor prognosis, often fatal because they were usually resistant to other drugs, too, in addition to INH and RFP, whereas some cases in which no prior chemotherapy was conducted responded to ordinary regimen including INH and RFP. Dr. Ikeda recommended the use of ofloxacin for the treatment of INH and RFP-resistant TB. Ofloxacin, according to his study, was effective and kept bacilli free for more than 6 months in 15.7% of refractory cases.

Dr. Masuda analyzed the factors which were responsible for the failure of treatment in INH and RFP-resistant cases. Most of the treatment failure cases, he observed, belonged to the severe cases, of which the chest x-graph revealed deviation of trachea, thickened pleural wall and multiple cavities composed of cirrhotic walls. His conclusion was that, as soon as

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino-shi, Osaka 583 Japan.

both INH and RFP was shown ineffective, the regimen should be thoroughly changed with other drugs. Surgical treatment should also be taken into consideration.

On the second issue of the problem, that is, how to prevent the spread of drug-resistant bacilli, Dr. Ikari described on his study of family investigation conducted in Aichi Prefecture. According to his report, the frequency of INH and RFP-resistant TB cases were not so high. However, treatment of drug-resistant cases at home sometimes led to the development of new TB cases among the family, that is infection in children and grandchildren whose bacilli were also found resistant to INH and RFP. He insisted the necessity of treatment of such cases isolated in hospital.

Dr. Tokuda studied refractory TB from the point of view of epidemiology and literature. His study suggested no differences in infectivity and/or toxicity between drug-resistant and drug-sensitive tubercle bacilli. He also mentioned about the mass outbreak of TB with INH-resistant bacilli and the high frequency of infection with drug-resistant bacilli among workers at medical facilities.

Taken together the comments of the speakers and the chairman, INH and RFP-resistant TB cases though small in number, had a similar infectivity as the drug-sensitive bacilli and new TB cases often develop by the infection with these drug-resistant bacilli.

The conclusion of this symposium might be summarized as a simple note, that is, not to make a TB case refractory to the drugs, which is applicable to any infectious diseases. For this purpose, it is essential to find out new cases at an early stage of the disease, treatment with proper regimen, and prevention of dropout cases from treatment. It is also important to change the regimen thoroughly when INH and RFP is found ineffective (selection of 3 or 4 drugs suggested from KM, EVM, PZA, CS, EB, PAS and ofloxacin). It should not be hesitated to refer to the surgical treatment.

As to the problem how to prevent the spread of drug-resistant bacilli, it is essential to treat the patients in hospital isolated from infants and young children at home. Workers in the hospital in close contact with the patients such as doctors and nurses, particularly in younger age group, should recognize the importance of self control of their own health. Recently in our country, the size of TB non-infected population is becoming large. It should be pointed out that education of the patients is important for the prevention of spread of infection from patients. For instance, the patients should cover his mouth with his hand when he coughs.

Can we expect development of new drugs in near future which works as effective as RFP? The present situation is far from it. On the contrary, even the manufacture of ethionamide has been stopped. We should look for the way alternatively, how to treat the refractory TB, namely how to improve the impaired host's immune responsiveness, in addition to the eradication of tubercle bacilli by drugs. Although this measure may be passive in contrast to the active killing of bacilli by chemotherapy, it has to be seriously taken into consideration in view of the fact that more and more TB cases in recent Japan have developed in so-called compromised host such as patients with other diseases and/or in the aged people.

Key words : INH, RFP-resistant TB, Ofloxacin, Infection and disease by drug-resistant bacilli, Prevention of infection

キーワード : INH・RFP 両剤耐性, オフロキサシン, 耐性菌の感染性と発病, 感染防止

シンポジスト

1. INH・RFP 両剤耐性例の臨床的観察

池田 宣昭 (国立療養所南京都病院)

2. INH・RFP 両剤耐性例の臨床的検討

益田 典幸 (大阪府立羽曳野病院)

3. INH, RFP 両剤耐性例の周辺への対策

五十里 明 (愛知県衛生部)

4. INH, RFP 耐性菌の感染性

徳田 均 (結核予防会結核研究所)

(特発発言1) 外科の立場から

荒井他嘉司 (国立療養所中野病院外科)

(特別発言2) INH・RFP 両剤耐性例への対策

森 亨 (結核予防会結核研究所)

肺結核の化学療法の主役を演じる INH, RFP 両剤に耐性をもつ症例への対策には2つの問題点がある。1つは症例自身に対する対策, つまりそのような症例をいかにして治療目的を達成さすかであり, いま1つはそのような症例の周辺への対策である。後者は当然両剤耐性菌の感染性が問題となる。本シンポジウムは主にこの2点について論じられた。

第1の臨床的な問題について, 池田は, 初回耐性例では治療目的を達しうる例があるが, 継続治療の慢性排菌例は INH, RFP 以外の薬剤にも耐性をもつものが多く, 治癒せしめ難く結核死の転帰をとるものが多いとした。両剤耐性例に対する Ofloxacin は投与することにより6カ月以上排菌が陰性化する例が15.7%みられることから試みる価値ある薬剤とした。

益田は, 両剤耐性例にも治療が成功するものと不成功に終わるものがあるが, 両者のちがいの最も大きな点は, その症例の結核症としての病期病相であって, 気管偏位・胸膜癒着の著しい硬化壁の多房空洞を有する重症混合型となったものは治療の成功は望み難いことから, そのような状態に持ち込まぬうちに H, R 両剤耐性獲得の判明した時点で全薬剤を変更し, 可能な限り積極的に外科的手術を行うことが唯一の方策であると述べた。

第2の周辺への対策として, 五十里は, 愛知県の膨大な資料から両剤耐性例の頻度などを紹介し, 結論として両剤耐性例の在宅治療は家族(子供・孫)に感染させ, 発病を招くことを示し, 耐性菌による感染は決して稀ではなく, 患者の入院隔離の必要性を強調した。

徳田も, INH・RFP 両剤耐性例は全体として例数がきわめて少ないために, INH もしくは RFP のみの耐性例もやむをえず検討対象とせざるをえなかったとしながらも, 臨床疫学的アプローチ, 文献的考察から, 耐性菌の感染性, 発病性が感性菌に比べて低下していること

を示唆する所見はなかったとした。

各演者の発表内容から, 多くの両剤耐性例は臨床的に治療が困難であり, かつ絶対数は少ないにせよその感染性もあり, 発病に通ずることも稀でないとすれば, 結核対策として最も大切なことはそのような症例を作り出さないようにすることという原点にかえらざるをえない。すなわち, 肺結核患者の早期発見, 適正治療, 治療からの脱落防止策。耐性判明後の思い切った全薬剤の変更(KM, EVM, PZA, EB, CS, PAS, Ofloxacin の中から3~4剤を選択)と, 積極的な外科治療の実施であろう。

不幸にして両剤耐性例となった症例は, 家庭における乳幼児・子供との接触には十分な注意が肝要であるとともに, このような症例と接触の機会の多い若いナース, ドクターなど医療従事者の自己健康管理にも十分留意せねばなるまい。現在のわが国では, 未感染者のサイズが大きくなってきているので, 耐性菌排出者に限ったことではないが, 患者が咳をするときには必ず手で口を覆うことについて徹底した指導を行うことこそ, 周辺への対策の初歩的, 基本的なことである点を強調したい。

RFP に匹敵する優れた薬剤の開発が強く望まれているが, 現実はいまだそこらに現有の抗結核薬(TH)でさえ姿を消していく危機に直面していることは, 難治結核の治療上きわめて憂慮すべき問題である。かかる現状からも, 近年驚異的な進歩をとげている免疫学的研究の臨床への応用, つまり薬剤でもって結核菌を叩く攻めの治療に加え, 宿主側の力不足を補う守りの治療が可能となる日が一ときも早く到来することを願うものである。シンポジウムにおいて, 特別発言として有意義なご助言をいただいた国療中野病院 荒井他嘉司, 予防会結研 森亨先生に深謝致します。

1. INH・RFP 両剤耐性例の臨床的観察

国立療養所南京都病院 池 田 宣 昭

近畿地区国療胸部疾患研究会，京都大学胸部疾患研究所内科Ⅰおよび福井日赤呼吸器科の共同研究で得られた成績から，4つの項目に分けて報告した。

- 1) 近畿地区国療に入院中の抗酸菌症患者に占めるH・R両剤耐性患者の現状
平成2年夏現在，近畿地区国療12施設に入院中の抗酸

菌症患者総数は1,047例で，そのうち1,002例(95.7%)が結核症であった。この中でH・R両剤耐性(各施設判定でH 1γ/ml，R 50γ/ml，両剤とも完全または不完全耐性)患者は118例(11.8%)であった(表1)。

- 2) 近畿地区国療に，平成元年中に新しく入院したH・R両剤耐性例の分析

近畿地区国療11施設に，平成元年中に新しく入院した抗酸菌症例1,487例中1,358例(91.3%)が結核症であった。この中で入院時H・R両剤耐性(前述の基準による)例は80例(5.9%)であった。これは全排菌患者(培養)720例中11.1%に当たる(表2)。

この80例を化学療法歴別にみると，初回治療例(薬剤使用2週間以内も含む)では総数903例中26例，2.9%，排菌例528例に対し4.9%であった。同様に継続治療例では16.9%，47.0%，再治療例(前回の治療終了

表1 入院中の患者に占めるH・R両剤耐性患者の現状
(近畿地区国立療養所)
平成2年夏

A. 抗酸菌症総数	1,047
B. 結核症総数	1,002 (B/A) 95.7 %
C. H・R両剤耐性数	118 (C/B) 11.8 %

表2 平成元年新入院結核症症例
(近畿地区国立療養所)

化 療 歴	初回	継続	再	不詳	計
A. 総数	903	183	235	37	1,358
B. 培養陽性数 (B/A%)	528 (58.5)	66 (36.1)	111 (47.2)	15 (40.5)	720 (53.0)
C. H・R両剤耐性数	26	31	22	1	80
C/A (%)	(2.9)	(16.9)	(9.4)	(2.7)	(5.9)
C/B (%)	(4.9)	(47.0)	(19.8)	(6.7)	(11.1)

表3 平成元年新入院結核症症例
(近畿地区国立療養所)
H・R両剤耐性例
性別・化療歴別

化療歴	男	女	不詳	計 (%)
初回	17	9	0	26 (32.5)
継続	22	8	1	31 (38.8)
再	19	3	0	22 (27.5)
不詳	1	0	0	1 (1.3)
計	59	20	1	80 (100)

表4 平成元年新入院結核症症例
(近畿地区国立療養所)
入院時年齢(歳)

化療歴	H・R耐性例	H・R耐性 以外例
初回	51.8	53.1
継続	60.3	60.9
再	57.2	61.6
不詳	81.0	65.1
計	57.0	55.8

表 5 平成元年新入院結核症症例
(近畿地区国立療養所)
胸部X線病型
(学会分類)

病型	H・R耐性例		H・R耐性以外例	
I	9 (11.3)	(86.3)	49 (3.8)	(58.3)
Ⅱ ₃	8 (10.0)		129 (10.1)	
Ⅱ ₂	42 (52.5)		432 (33.8)	
Ⅱ ₁	10 (12.5)		135 (10.6)	
Ⅲ ₃	1 (1.3)	(10.0)	34 (2.7)	(33.9)
Ⅲ ₂	5 (6.3)		206 (16.1)	
Ⅲ ₁	2 (2.5)		193 (15.1)	
他	3 (3.8)	(3.8)	100 (7.8)	(7.8)
計	80 (100)	(100)	1,278 (100)	(100)

() 内 : %

表 6 平成元年新入院結核症症例
(近畿地区国立療養所)
胸部X線病型(初回治療例)
(学会分類)

病型	H・R耐性例		H・R耐性以外例	
I	3 (11.5)	(76.9)	25 (2.9)	(56.1)
Ⅱ ₃	1 (3.8)		77 (8.8)	
Ⅱ ₂	12 (46.2)		286 (32.6)	
Ⅱ ₁	4 (15.4)		103 (11.8)	
Ⅲ ₃	1 (3.8)	(19.2)	21 (2.5)	(36.8)
Ⅲ ₂	2 (7.7)		147 (16.8)	
Ⅲ ₁	2 (7.7)		154 (17.6)	
他	1 (3.8)	(3.8)	63 (7.2)	(7.2)
計	26 (100)	(100)	876 (100)	(100)

() 内 : %

表 7 平成元年新入院結核症症例
(近畿地区国立療養所)
合併症(入院時)

治療歴	H・R耐性例	H・R耐性以外例	結核症全例
初回	9/26 (34.6)	398/877 (45.4)	407/903 (45.1)
継続	23/31 (74.2)	112/152 (73.7)	135/183 (73.8)
再	16/22 (72.7)	138/213 (64.8)	154/235 (65.5)
不詳	0/1 (0.0)	23/36 (63.9)	23/37 (62.2)
計	48/80 (60.0)	671/1,278 (52.5)	719/1,358 (52.9)

合併症あり例/全例 (%)

表 8 平成元年新入院結核症症例
(近畿地区国立療養所)
H・R両剤耐性例の他剤耐性(入院時)

治療歴	H・R以外の耐性薬剤数							計
	0	1	2	3	4	5 ≤	不詳	
初回	1	6	4	3	3	9	0	26
継続	1	3	5	2	7	12	1	31
再	0	2	6	3	1	9	1	22
不詳	0	0	0	0	0	1	0	1
計	2	11	15	8	11	31	2	80
(%)	(2.5)	(13.8)	(18.8)	(10.0)	(13.8)	(38.8)	(2.5)	(100)

から6カ月以上経過したもの)では9.4%, 19.8%, 不詳例では2.7%, 6.7%であった(表2)。

80例の性別は男59例(73.8%), 女20例(25.0%)で, 化学療法歴別にみると初回治療26例(32.5%), 継続治療31例(38.8%), 再治療22例(27.5%)であ

った(表3)。平均年齢は男56.8歳, 女56.6歳でH・R両剤耐性以外の例と大きな差を認めなかった(表4)。

入院時胸部X線病型では, 有空洞例が86.3%を占め, H・R両剤耐性以外例の58.3%と大きな差を認めた(表5)。この差は初回治療例に限っても, H・R両剤耐

表 9 平成元年新入院結核症症例
(近畿地区国立療養所)
平成 2 年 6 月末現在の死亡例

化療歴	H・R 耐性例	H・R 耐性以外例	結核症全例
初回	0/26 (0.0)	56/877 (6.4)	56/903 (6.2)
継続	4/31 (12.9)	17/152 (11.2)	21/183 (11.5)
再	2/22 (9.1)	26/213 (12.2)	28/235 (11.9)
不詳	0/1 (0.0)	11/36 (30.6)	11/37 (29.7)
計	6/80 (7.5)	110/1,278 (8.6)	116/1,358 (8.5)

死亡例/全例 (%)

表10 平成元年新入院結核症症例 (近畿地区国立療養所)
H・R 両剤耐性例 耐性度と経過

(平成 2 年 6 月現在)

化療歴	両 剤 完 全 耐 性		1 剤 完 全 耐 性		両 剤 不 完 全 耐 性		計	
	軽快	他	軽快	他	軽快	他	軽快	他
初 回	6 (85.7)	1 (14.3)	5 (83.3)	1 (16.7)	11 (84.6)	2 (15.4)	22 (84.6)	4 (15.4)
継 続	2 (10.0)	18 (90.0)	5 (71.4)	2 (28.6)	2 (50.0)	2 (50.0)	9 (29.0)	22 (71.0)
再	7 (70.0)	3 (30.0)	5 (62.5)	3 (37.5)	2 (50.0)	2 (50.0)	14 (63.6)	8 (36.4)
不 詳	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
計	15 (39.5)	23 (60.5)	15 (71.4)	6 (28.6)	15 (71.4)	6 (28.6)	45 (56.3)	35 (43.8)

() 内 : %

表11 H・R 両剤耐性例 (経過観察例)
結核死例の分析
化学療法歴

化療歴	初回	2/26 (7.7)
	継続	15/67 (22.4)
再	再	5/23 (21.7)
	不詳	1/7 (14.3)
計		23/123 (18.7)

死亡数/総数 (%)

結核死 : 排菌が持続し他に死因の認められない例

性例 76.9 % , H・R 両剤耐性以外例 56.1 % と明らかであった (表 6)。入院時 有合併症率をみると , 初回治療例では , H・R 両剤耐性例が 34.6 % , H・R 両剤耐性以外例が 45.4 % で , 初回以外例に比較しいずれも有意に低率であった (表 7)。H・R 両剤耐性例の入院時 H・

R 以外の耐性薬剤数は 5 剤以上が 38.8 % を占め , なしは 2.5 % にすぎなかった (表 8)。

次に平成 2 年 6 月末現在の死亡例をみると , H・R 両剤耐性例では 80 例中 6 例 (7.5 %) , H・R 両剤耐性以外例では 1,278 例中 110 例 (8.6 %) と死亡率に差を認めないが (表 9) , 結核死例をみると H・R 両剤耐性例 6 例中 5 例 (83.3 %) で , H・R 両剤耐性以外例を含む全例中の結核死 34.8 % に比し明らかに高率であった。(表省略)

平成 2 年 6 月末現在の経過をみると , H・R 両剤耐性例でも初回治療例では良好で , 軽快が 22 例 (84.6 %) であった。しかし継続治療例の経過は悪く , 軽快は 9 例 (29.0 %) であった (表10)。一方 , 入院時の耐性度からみると , 初回治療例では耐性度に関係なく良好であったが , 継続治療例では両剤完全耐性例の経過が , 不完全耐性例よりも悪かった (表10)。

3) 経過を追跡できた H・R 両剤耐性例の分析

表12 H・R両剤耐性例（経過観察例）
胸部X線病型（初診時）

病 型	総 数		結核死例		結核死以外例	
I	10 (8.1)	95 (77.2)	3 (13.0)	21 (91.3)	7 (7.0)	74 (74.0)
II ₃	17 (13.8)		3 (13.0)		14 (14.0)	
II ₂	51 (41.5)		12 (52.2)		39 (39.0)	
II ₁	17 (13.8)		3 (13.0)		14 (14.0)	
III ₃	2 (1.6)	15 (12.2)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (1.0)	13 (13.0)
III ₂	9 (7.3)		1 (4.3)		8 (8.0)	
III ₁	4 (3.3)		0 (0)		4 (4.0)	
不詳 他	13 (10.6)	13 (10.6)	0 (0)	0 (0)	13 (13.0)	13 (13.0)
計	123 (100)	123 (100)	23 (100)	23 (100)	100 (100)	100 (100)

総数 123 例中 23 例の結核死例を認めたが、化学療法歴別にみると初回治療例が 7.7 % と明らかに低率であった（表11）。結核死例と非結核死例の胸部X線病型を比較すると、有空洞率は前者で 91.3 %、後者で 74.0 %であった（表12）。

受診後に H・R 両剤耐性となった症例を 12 例認めたが、入院時 12 例中 11 例がいずれかの抗結核剤に耐性を示し、全剤感受性は 1 例のみであった。またこれらの症例の予後は悪く、死亡率 50 % であった。（表省略）

4) H・R 両剤耐性難治肺結核症例に対する OFLX の臨床効果

すべての抗結核薬による治療にもかかわらず、排菌（培養）が持続し難治肺結核症例となった症例で、H・R 両剤耐性が確認できた 83 例に OFLX を投与し 13 例（15.7 %）の排菌陰性化（OFLX 投与開始後 5 カ月以内に陰性化がはじまり、しかも陰性が 6 カ月以上継続したもの）を認めた。その後再陽性化が 4 例認められ（12 カ月～25 カ月）たが、少なくとも他の抗結核薬が無効であった排菌例に有効であったことは確かであろう（表

表13 H・R両剤に耐性を示した難治肺結核症例に対する OFLX の臨床効果

総数	培養陰性化例	再陽性化例
83	13 (15.7 %)	4 (4.8 %)

陰性化：5 カ月以内に陰性化がはじまり
6 カ月以上陰性が持続したもの

13)。

排菌陰性化例と非陰性化例の背景をいろいろ分析してみたが、明らかな差を認めなかった。しかし、少数例ではあるが、陰性化例では OFLX 5 γ /ml にすべて感受性があったこと、および手術歴を有するものがなかったことなどがあげられる（表14）。

ま と め

- 1) 近畿地区国療に入院中の H・R 両剤耐性例は総数の 11.8 % であった。
- 2) 近畿地区国療に、平成元年中に新しく入院した H・R 両剤耐性 80 例を分析した。

表14 難治肺結核症例に対する OFLX 投与
排菌陰性化例と非陰性化例

- 1) 陰性化例では OFLX 5 γ /ml および 20 γ /ml にすべて感受性。（5 例）
- 2) 非陰性化例 7 例（10 %）に手術歴を認めたが、陰性化例では手術歴を認めなかった。
- 3) 両群間で胸部X線病型の差を認めなかった。
- 4) 両群間で耐性薬剤数の差を認めなかった。
- 5) 両群間で OFLX 投与量の差を認めなかった。
- 6) 両群間で平均体重の差を認めなかった。
- 7) 両群間で平均年齢の差を認めなかった。

3) 経過を追跡し得た 123 例の H・R 両剤耐性例について検討した。

4) 上記 2) および 3) の成績から、① H・R 両剤耐性例であっても、化学療法歴が初回であれば、耐性度に関係なく経過良好例が多いこと、② 新入院 H・R 両剤耐性例の約 1/3 が化学療法歴初回であること、③ H・R 両剤耐性以外例と比較して年齢に差のないこと、④ 化学療法歴初回例ではその他の例に比較して年齢が若いこと、⑤ 胸部 X 線病型では、H・R 両剤耐性例は H・R 両剤耐性以外例に比較して有空洞率が高く、H・R 両剤耐性死

亡例ではさらに高いこと、⑥ ほとんどの症例で他剤にも耐性を示すこと、⑦ 短期間の観察であるが、H・R 両剤耐性例の死亡率は H・R 両剤耐性以外例と比較して高くないが、死因として結核死が多いこと、⑧ 受診後 H・R 両剤耐性化する症例は予後が悪いこと、などが明らかになった。

5) OFLX を準単独投与した難治肺結核症例の中で、H・R 両剤耐性が確認できた 83 例中 13 例 (15.7%) に排菌 (培養) 陰性化を認めた。

2. INH・RFP 両剤耐性例の臨床的検討

大阪府立羽曳野病院 益 田 典 幸

目 的

肺結核の化学療法の主役を演じる INH・RFP の両剤に耐性がある症例を、いかにして治療目的を達成させるかは、結核臨床医の最も苦慮するところであり、進歩した化学療法の時代であっても、この点が重要かつ困難な課題として残されている。今回著者はこの両剤に耐性を有する例について retrospective に、① 治療により排菌が陰性化しかつ持続した成功例と、排菌の陰性化がえら

れなかったものおよび一時的に陰性化したのち再び排菌をみた治療不成功例とでは、どのような点が異なるのか、② 陰性化を果たした症例は外科的手術をも含めてどのような治療が実施されたのであったかを検討し、上述の課題究明に近づこうとした。

研 究 対 象

対象は当院で入院治療を行った肺結核患者で、ナイアシンテスト陽性の結核菌培養陽性例のうち、INH 1 γ 完

表 1 HR 耐性の分類

	症例数	成功例	失敗例
1) 未治療耐性例	8	7	1
2) 初回治療中の獲得耐性例	7	6	1
3) 既治療耐性例	64	30	34
合計	79	43	36

表 2 患者の背景因子

	成功例 (N=43)	失敗例 (N=36)	検定値
性別: 男性/女性	28/15	29/7	N. S.
年齢: 平均 (range)	42 歳 (17~75)	51 歳 (27~75)	P<0.01
糖尿病: 有/無	12/31	9/27	N. S.
持続排菌例	11	9	N. S.
散発排菌例	25	14	
不明	7	13	
適正処方中の耐性化	26	16	N. S.
不適正処方中の耐性化	7	12	
不明	10	8	
初回治療から再治療開始までの期間: 中央値 (range)	5.1 年 (1 カ月~40.4 年)	7.5 年 (1 カ月~28.8 年)	P>0.05

表 3 X線所見

		成功例	失敗例	検定
学会分類	I	4	17	P<0.01
	II	26	11	
	III	3	0	
拡がり	1	4	0	P<0.01
	2	21	7	
	3	8	22	
胸膜肥厚	< 1 cm	19	4	P<0.01
	1~2 cm	3	5	
	> 2 cm	11	20	
気管偏位	なし	22	6	P<0.01
	軽度	7	12	
	中~高度	4	11	
空洞の性状	非硬化壁空洞	11	4	P<0.05
	硬化壁空洞	19	24	
空洞壁の厚さ	< 2 mm	3	1	N. S.
	2~4 mm	9	3	
	> 4 mm	16	21	
	測定不能	2	3	

期間は成功例で中央値 5.1 年 (range 1 カ月~40.4 年), 不成功例で 7.5 年 (range 1 カ月~28.8 年) と不成功例で長い傾向がみられた。

最も著しい差異は、胸部 X 線像からみられる肺結核症としての病期病相であった。すなわち表 3 に示すごとく、治療成功例は、学会分類による病型 II、III のもの、拡がり 1, 2, 胸膜肥厚や気管偏位の軽度のもの、非硬化型空洞例に多かった。これに反し不成功例は、I 型、拡がり 3, 胸膜肥厚が厚く鋭鋸状を呈しかつ気管偏位も著しく、線維層の厚い硬化傾向の強い空洞をもつものが多かった。これらは他にも巣状硬化を示す被包乾酪果も混在し、下肺野はすでに気腫状を呈するなど、長年にわたり増悪進展を繰り返した学研分類 F 型に属する混合重症型であった。空洞壁の厚さそのものでは、成功例には非硬化性の乾酪物質の附着の厚い Kd 型空洞も含まれているため、両群間に差は見出せなかった。

つぎに処方変更により排菌陰性がどれ位の期間持続すれば安全かをみたのが別図である。図中 closed circle は結果的に不成功に終わったもの、open circle は菌陰性が持続し治療終了後も経過良好のものである。菌陰性が 5 カ月程度では全く安心できないのはもちろん、6~12 カ月持続しても半数の症例は後日再排菌がみられている。感性剤 3 剤以上使用し、かつ 13~18 カ月 (多くは 16 カ月以上) 陰性持続してはじめて 12 中 11 が成功、感性剤は少なくとも 19~25 カ月陰性持続するがごとき症例はかなり安全ということを示している。図中右欄のごとく化療のみで陰性化しなかったもの、および陰性化したのち短期間のうちに外科的手術を実施した 8 は全例予後良好であった。

考 案

INH・RFP 両剤に耐性をもつ症例は、いろいろな角度からみてもその治療成績は、然らざるものに比して劣ることが示されている¹⁾。今回はその治療困難な両剤耐性例のなかにあっても、何とか治療目的を達せられたものと、結局不成功に終わったものとみられるが、両者のどこが異なるのか、どう対応すれば少しでも救いうるのを知る目的で検討した。

INH・RFP 両剤に耐性のあることが判明したのちに好んで使用される薬剤は KM, EVM, EB, PZA, TH, CS, Ofloxacin であって、われわれの症例でもこれら minor drug 2~4 剤が選ばれて使用されていた。未治療耐性例 8 では、KM, TH, CS, EB, PZA, Ofloxacin のいずれか 3 剤併用に変更されており、化療のみで成功したもの 4、菌陰性化後外科手術を実施して成功したもの 1、化療のみでは菌陰性化せず手術実施で成功 2、陰性化せぬまま死亡 1 であった。未治療耐性以外の病歴の長い症例についても、変更薬剤の組合せ別に検討したが、

全耐性以上、かつ RFP 50 γ 完全耐性の両剤耐性を示す任意症例 79 である。うちわけは、男性 57, 女性 22, 平均年齢 46.2 歳 (17~75 歳), 未治療耐性例 8, 既治療耐性例 71 である。

成 績

両剤耐性例を臨床的に大きく分類すると表 1のごとく、①未治療耐性例、②初回治療中の耐性獲得例、③既治療中にすでに耐性を獲得してしまっていたものの、の 3 群に大別しえた。

各群の例数。治療成功例と不成功例は表中のごとくであり、既治療耐性例群では成功率は低かった。

治療成功例と不成功例の患者の背景をみたのが表 2 である。性別、糖尿病合併の有無、持続的排菌か散発的排菌かの別、適正処方中の耐性化可否かについては両群間に差はなく、平均年齢は成功例 42 歳、不成功例 51 歳で成功例に有意に若く、また初回治療開始から、耐性判明のため薬剤変更がなされたまでの期間をみた場合、その

		菌陰性化期間（月）						成功率	手術例
		0	1-5	6-12	13-18	19-24	>25		
使用 感性 薬剤 数	0	●●●●●●●●	●●	●				0/8 (0)	
	1	●●●●●●●●	●●	●	●	○		1/13 (8)	○
	2	●●●●●●●●		○●●	○●●	○	○	8/18 (44)	○ ○ ○
	3	●●	●●	○●○●●●●●	○●○●●	○		14/25 (56)	○ ○
	4	●●	●●	○●●	○●○	○●●		8/16 (50)	○
	5			●●	○			1/3 (33)	

図 使用感性薬剤数と菌陰性持続期間別予後

どの薬剤を組合せた場合に限り有効であったと結論づけることはできなかった。

成績で述べたごとく、成功例と不成功例との最も明らかな相違点は、耐性が判明し薬剤が変更された時のその症例のもつ肺結核症としての病期病相であった。そもそも肺結核の化学療法の効果の優劣は、どのような病期病相において有効な化学療法が開始されるかによって決定されるのであって²⁾、このことは INH・RFP 耐性例に限定して眺めた場合も全く例外ではなく、硬化性病変の強い症例では効果は不良であった。

薬剤は結核菌に作用するのであって、薬剤の組織内への浸透の度合いが問題となろう。新しい空洞では、どの型でも肉芽層には毛細血管がよく発達しているので、薬剤は内層の壊死層までよく浸透し、内層にいる rapid growing の細胞外の結核菌、肉芽層にいる細胞内の菌は薬剤の影響を受けやすい。この点、硬化壁空洞は肉芽層はうすく、線維層があつく、内層への薬剤浸透が容易でなく、菌も影響を受け難いのであろう。

この両者の違いが治療効果に差をもたらすものと思われる。したがって臨床の実際としてはこの点を考慮し、かつ安全性を検討したうえで時期を失することなく外科治療に踏み切ることが、硬化に傾いた両剤耐性例への正しい対応と思われる。

ま と め

Retrospective に INH・RFP 両剤耐性例 79 について、菌陰性化に成功した群と不成功に終わった群とを対比した結果、

①病型 I，拡がり 3 で、かつ胸膜肥厚，気管偏位が強く、硬化型空洞を伴う重症混合型肺結核では大半が菌陰性化を果たしえなかったことから、肺結核症としての病期病相が治療成績を左右する最も大きい因子である。

②耐性判明後の治療は、1 剤ずつ変更することなく、KM, EVM, EB, CS (TH), PZA, Ofloxacin, PAS のうちからいずれか 3 剤以上を選び同時に変更し、13～18 カ月間（できれば 16 カ月以上）排菌陰性が持続したことを確認するまで継続すれば、かなり良好な成功率が期待できる。

③耐性判明、薬剤変更後は、時期を失することなく早目に外科治療を実施し治療目標を達成させる積極性が必要である。

文 献

1) 第 63 回日本結核病学会総会シンポジウム—治療困難な肺結核の対策—, 結核, 63: 719～741, 1988.
2) 岩崎龍郎: 肺結核症・化学療法の臨床と病理, 文光堂, 1956.

3. INH, RFP 両剤耐性例の周辺への対策

愛知県衛生部 五十里 明

はじめに

結核医療の進歩により、近年の結核患者治療成績は向上し、愛知県における INH, RFP を含む初回治療の割合も毎年 93 %を上回るまでに普及している。しかしながら、治療前、治療中に薬剤耐性の認められる症例も散見されることから、本シンポジウムでは、これらの治療困難例への対策、特に INH, RFP 両剤耐性例について、その感染性、周辺への対策の現況に主眼をおいて検討した。

対象および方法

県下 26 保健所において、平成 2 年 12 月末登録中および昭和 62 年から平成 2 年の 4 年間に登録を除外された結核患者のうち、登録後 1 年以上経過してもなお排菌の認められるものを抽出した。次に、本県の結核登録票の様式には、毎月の塗抹培養の菌成績を医療費公費負担申請書等から転記することとしており、表 1 の定義に従って、個々の登録票から慢性排菌例を確定し、集計対象とした。

表 1 慢性排菌例に関する定義

在院クロニクス：1 年以上の入院治療歴を持ち、なお菌陰性化の見られないもの
在宅クロニクス：排菌中に在宅医療の対象となったもの
菌陰性化：3 カ月連続検痰培養で、菌陰性が確認されたもの
再排菌：3 カ月連続検痰培養で、2 回以上、10 コロニー以上が確認されたもの
間欠排菌：経過中、陰性化と再排菌を繰返すもの

表 2 調査結果

	登録中 平成 2 年 12 月 31 日現在	除外分 昭和 62 年 1 月 ~ 平成 2 年 12 月	計
在 院 クロニクス	34 (12.8)	34 (7.8)	68 (9.7)
在 宅 クロニクス	19 (7.1)	10 (2.3)	29 (4.1)
小 計	53 (19.9)	44 (10.0)	97 (13.8)
対 象 外	213 (80.1)	394 (90.0)	607 (86.2)
総 計	266 (100.0)	438 (100.0)	704 (100.0)

表 3 クロニクスの背景

症 例	97 [100.0]
性 別	
男	68 [70.1]
女	29 [29.9]
年 齢 別 歳	
~40	4 [4.1]
~50	11 [11.3]
~60	25 [25.8]
~70	36 [37.1]
71~	21 [21.6]
治 療 施 設	
国 立	46 [47.4]
県 立	28 [28.9]
公 的	16 [16.5]
医 法	6 [6.2]
診療所	1 [1.0]
合 併 症 重 複 あり	
糖尿病	17 [17.5]
呼吸不全	10 [10.3]
塵 肺	8 [8.2]
循環器	4 [4.1]
消化器	3 [3.1]
その他	3 [3.1]
無	49 [50.5]
不 明	8 [8.2]
治 療 期 間 年	
~ 5	16 [16.5]
~10	26 [26.8]
~15	20 [20.6]
~20	15 [15.5]
21~	20 [20.6]

表 4 クロニクスの耐性の状況

検査結果 記載あり	検査結果 記載なし	未記載	計
50 (51.5)	17 (17.5)	30 (30.9)	97 (100.0)

表 5 耐性検査結果の状況

症 例	50 [100.0]
H 完全 R 完全	34 [68.0]
H 不完 R 完全	8 [16.0]
H 不完 R 不完	3 [6.0]
H 感性 R 完全	2 [4.0]
H 感性 R 不完	1 [2.0]
H 感性 R 感性	2 [4.0]

表 6 クロニクス患者家族の感染・発病

		感染 ①	発病
H完全	R完全	4	1
他 の 耐 性		3	1
不	明	7	7
在 院		2	5
在 宅		12	4

表 7 在宅医療の理由（患者側）

入院拒否		入院希 症 状 不 明		計
仕 事	未確認	望あり	な し	
5	15	2	1	6
(17.2)	(51.7)	(6.9)	(3.4)	(20.7)
				29
				(100.0)

表 8 在宅医療の理由（医療側）

感染性 少ない	長期入 院より	要入院	家族受 入良い	治療の 期待薄	不 明	計
10	2	6	3	2	6	29
(34.5)	(6.9)	(20.7)	(10.3)	(6.9)	(20.7)	(100.0)

表 9 在宅クロニクスの家族構成と感染・発病

	同居	父 母	配偶者	子 供	孫	その他	単 身
世帯	4	25	15	6	1	4	
人数	5	25	30	13	12	／	
①	－	－	8	4	－	／	
発病	－	2	1	1	－	／	

表10 在宅クロニクス家族の検診受診状況

毎年受診			時々受診		1 回	未受診	不 明	計
家検	他検	家他	家検	他検	のみ			
15	9	6	15	13	12	4	11	85
	(35.3)		(35.9)		(14.1)	(4.7)	(12.9)	(100.0)

結果および考察

(1) 慢性排菌例の頻度（表 2）

調査対象 704 例のうち、平成 2 年末登録中 266 例、慢性排菌例 53 例は全登録患者 6,381 例に対し、各々 4.2 %、0.8 %であった。また、4 年間の除外 438 例、慢性排菌例 44 例は、除外総数 10,022 例の 4.4 %、0.4 %であった。ここで、治療形態から在院クロニクス 68 例および在宅クロニクス 29 例の計 97 例を把握した。

(2) 慢性排菌例の背景（表 3）

97 例の背景では、男女比 7 : 3、年齢別では高齢者に多く、治療施設別では 5 施設の国立で最も多くの患者を抱えていたが、保有病床数に対する割合では 2 施設の県

立が最も高率で 13.5 %を占めた。合併症として把握されたものは、糖尿病 17.5 %、呼吸不全 10.3 %、塵肺 8.2 %に認められた。

(3) 慢性排菌例の耐性（表 4）

登録票に耐性検査結果の記載のあるものは 50 例 51.5 %に止まり、一方、耐性に関する記載のまったくないものが 30 例 30.9 %であった。これら記載のない理由については、医療費公費負担申請書に記載がないのか、転記が成されていないのかの判別は今後の課題である。

(4) 耐性の内訳（表 5）

日本結核病学会治療委員会耐性基準に基づく耐性結果の判明した 50 例の内訳では、H R 両剤完全耐性が 34 例 68.0 %に認められた。また、初回耐性は 6 例であり、

そのうちHR耐性は4例であった。

(5) 慢性排菌例の家族内感染・発病 (表6)

慢性排菌例の家族内感染・発病の実態では、97例に対し14例、発病9例に認められ、患者発見率は、家族総数292名に対し3.1%となり、昭和60年から63年の県全体の家族検診発見率0.74%に比較して高率であった。HR完全耐性では、34例の感染源に対し4家族、4例の1例、1例の発病が認められた。また、在院クロニクスに比し在宅は約2倍の発見率であった。今後は薬剤耐性獲得時期、耐性検査の追跡調査が必要と考える。

(6) 慢性排菌例の在宅医療の理由 (表7, 8)

在宅医療となった理由については、患者側では入院拒否20例68.9%と大部分を占め、医療側では耐性菌の感染性が低いとするもの10例34.5%、要入院にもかかわらず患者の拒否が6例20.7%であった。

(7) 在宅の家族構成と感染・発病 (表9)

患者と同居している各々の続柄を有する延の世帯数および実族数から、その感染・発病を抽出すると、子供、孫43名から12例の1例および2例の患者が発見されていた。この中にはHR初回耐性による感染2例を含んでいた。

(8) 在宅の家族の検診受診状況 (表10)

在宅医療患者29例の同居総家族数85名の検診受診状況では、毎年何らかの受診30名35.3%、時々受診28名32.9%であり、一方、不十分であるもの16名が確認

された。検診受診勧奨の期間が長期にわたることになるが、家族検診の徹底は重要であると考ええる。

ま と め

(1) 本県における慢性排菌例は4年間で97例把握され、耐性菌検査結果の判明した50例中INH, RFP両剤完全耐性例は34例であった。

(2) 家族内感染・発病では、家族総数292名に対し14例、発病9例を認め、INH, RFP両剤完全耐性例からは4家族、4例の1例、1例の発病を認めた。感染性を論じるためには、より広域な情報の集積が必要であると考えられた。

(3) 在宅医療の慢性排菌例は29例把握され、その家族から感染・発病を認めたことから、耐性菌による感染は決して稀ではなく、入院の必要性和個々の厳重な管理が必要であると考えられた。

(4) 行政の役割としては、菌検査、特に耐性菌検査の集約化と精度管理、担当技術者の研修の機会の確保等が重要である。

(5) 今後は、行政と医療機関の密接な連携により、きめの細かい耐性菌患者および家族への対応が必要であると考ええる。

本調査にご協力いただいた県下26保健所の関係の皆様へ感謝いたします。

4. INH, RFP 耐性菌の感染性

結核予防会結核研究所 (現社会保険中央総合病院) 徳 田 均

INH, RFP, 特にINH耐性菌については、従来動物実験においてその毒力は低下しているとされ¹⁾²⁾、また人においてもいくつかの疫学的事実よりやはりその感染性、発病性は減弱しているとの説が広くいわれてきた³⁾。この説に基づき、INH, RFP耐性の慢性排菌者について必ずしも入院を強いておく必要はないとの考えもあり、その取り扱いについての考え方は定まっているとは言えない。果たして感染性が減弱しているのか否かは、したがって改めて検討されるべき重要な問題である。今回この問題を、3つの臨床疫学的研究により、また最近の報告、論調についての文献学的考察を加え検討した。

ただし以下のいずれの研究においても、INH, RFP両剤耐性例と限定すると症例数は非常に少なく統計学的考察が困難となるため、やむを得ずINHもしくはRFP耐性例についての検討とした。

1. 肺結核初回耐性例の感染、発病因子についての症例対照研究

〔方法〕初回耐性例は基本的には耐性菌感染例であると考えられるので、その感染、発病に関わる諸因子を症例対照研究の手法で比較することにより、耐性菌と感性菌の感染性の差を検討できる可能性がある。

関東地区で大規模な結核病床を有する7施設の協力を得て以下の調査を行った。これら施設の過去3年間の入院初回治療肺結核例、およびそのうちの菌陽性例は、総計でそれぞれ4,648, 3,280例であった (表1)。この中でINH 0.1mcg 完全耐性以上、あるいはRFP 10mcg 完全耐性以上の症例は全部で61例 (初回耐性率1.9%) あり、これを「症例」とした。これに対し同一施設の菌陽性初回患者の中から性、年齢 (±5歳) をマッチさせた全剤感性例を抽出、これを「対照」とし、1対1でペアを作成した。

表 1 7 施設の 3 年間の入院初回治療肺結核患者

(1987~89)

	①初回治療	②菌陽性	③「症例」	③/②×100 (%)
国療東京	706	569	8	1.4
国療千葉東	611	422	14	3.3
国療東埼玉	717	361	5	1.4
国療晴嵐荘	272	190	6	3.2
国療中野	1,586	1,186	7	0.6
都立府中	414	289	9	3.1
予防会複十字	342	263	12	4.6
合 計	4,648	3,280	61	1.9

③ 症例は H もしくは R 初回耐性例数

表 2 初回耐性例（「症例」）の耐性濃度

INH (mcg) \ RFP (mcg)					
	な し	0.1	1	5	合 計
なし	0	31	8	6	45
10	4	0	0	0	4
50	4	5	3	0	12
合計	8	36	11	6	61

(国療中野のみ低濃度は 0.2mcg なのでこれを仮に 0.1mcg として算えた)
▨ 狭義耐性 n=26

これら症例の病歴を閲覧し、感染に関わる因子として結核患者との接触歴、発病に関わる因子として糖尿病、アルコール依存症、単身生活、BCG 接種歴の有無、Broca 指数、感染、発病の両方に関わり得る因子として職業（接客業、現業、粉塵吸入歴のそれぞれ有無）について retrospective に調査した。

これらの各項目につき McNemar の方法で odds 比を算出した。odds 比の信頼区間は Cornfield の方法を用いた。今回採用の基準とした緩い耐性基準（以下、広義耐性）の 61 例についての検討のほかに、わが国の現行の耐性基準（以下、狭義耐性）についても検討し、その他薬剤別にも広義、狭義の両方について検討を行った。

〔結果および考察〕 表 2 に症例の耐性濃度を示す。狭義耐性は 26 例、INH 5 mcg 高度耐性は 6 例、また INH、RFP 両剤耐性例は広義で 8 例、狭義で 3 例であった。

症例と対照の背景因子の検討では、X線病型（広汎空洞型、症例 31.1%，対照 27.8%）、初回菌量（G 4 号以上、症例 60.7%，対照 73.8%）ともに両群間に有意差はなく、検討を進める上で問題はないと考えられた。

表 3 に odds 比とその信頼区間を示す。Broca 指数については pair の差の t 検定の結果を示す。いずれの亜群においても odds 比が有意に 1.0 以上もしくは以下を示した項目はなかった。わずかに BCG 接種歴が耐性例において少ないことが有意に近かったものの、この項目は不明例が非常に多く、意味づけは困難であった。また Broca 指数もやはり症例と対照の間で有意差を示さなかった。もし耐性菌の感染、発病性が低下しているならば、感染、発病に有利な因子の odds 比は上昇することが予想されるが、そのような傾向は見いだされなかったといえる。

〔小括－1〕 ①関東地区 7 施設、3 年間の初回治療、菌陽性肺結核症例中から INH もしくは RFP 初回耐性例と感性例との pair を作成し、感染、発病に関わる諸因子を retrospective に調査、症例対照研究の手法を用いて解析した。

②症例と対照との間で有意差を示した感染、もしくは発病因子はなかった。薬剤別、耐性濃度別に検討しても同様であった。

③本研究からは、INH もしくは RFP 耐性菌と感性菌との間で、感染力、発病力に差があるとの結論は導か

表 3 感染発病に関わる諸因子の頻度—症例と対照の対比

Odds 比とその 95 %信頼区間, 表頭 () 内は pair 数						
	HR 広 (61)	HR 狭 (26)	H 広 (53)	H 狭 (17)	R 広 (16)	R 狭 (12)
接触歴	0.82 (0.28-2.34)	0.60 (0.08-3.65)	0.78 (0.23-2.57)	1.00 (0.05-20.93)	0.75 (0.09-5.32)	0.33 (0.00-5.66)
糖尿病	0.45 (0.11-1.56)	1.00 (0.16-6.31)	0.71 (0.16-2.94)	1.50 (0.13-26.60)	0.40 (0.03-2.99)	0.67 (0.04-7.50)
アルコール依存	1.50 (0.13-26.60)	2.00 (0.07-∞)	1.50 (0.13-26.60)	2.00 (0.07-∞)	∞	∞
単身生活	1.00 (0.33-3.07)	0.50 (0.03-4.33)	1.00 (0.32-3.07)	0.50 (0.03-4.33)	29.0 (0.40-∞)	∞ (0.28-∞)
B C G 接種歴	0.18 (0.01-1.01)	0.20 (0.00-2.33)	0.05 (0.00-1.03)	0.25 (0.00-3.33)	0.33 (0.00-5.66)	0.00 (0.16-∞)
職業	接客業	0.50 (0.14-1.59)	0.25 (0.02-1.52)	0.56 (0.13-2.07)	0.50 (0.03-4.33)	0.40 (0.03-2.99)
	現業	0.69 (0.27-1.68)	0.00 (0.59-∞)	0.67 (0.25-1.70)	0.00 (0.25-∞)	0.50 (0.00-15.26)
	粉塵吸入 歴あり	1.50 (0.43-5.59)	0.67 (0.04-7.50)	1.50 (0.43-5.59)	1.00 (0.05-20.93)	1.00 (0.00-∞)
Broca 指数 (pair の差の t 検定)						
$(t = 1.10 / D.F. = 60) N.S$ $(t = 0.27 / D.F. = 26) N.S$ $(t = 0.42 / D.F. = 52) N.S$ $(t = 0.86 / D.F. = 16) N.S$ $(t = -1.49 / D.F. = 15) N.S$ $(t = -1.30 / D.F. = 11) N.S$						
HR 広 INH 0.1 mcg ≤, or RFP 10 mcg ≤ HR 狭 INH 1 mcg ≤, or RFP 50 mcg ≤ H 広 INH 0.1 mcg ≤, RFP は不問 H 狭 INH 1 mcg ≤, RFP は不問 R 広 RFP 10 mcg ≤, INH は不問 R 狭 RFP 50 mcg ≤, INH は不問						

表 4 小児 HR 耐性例の耐性濃度別分布
(濃度 mcg / m l)

RFP \ INH	なし	0.1	1	5	合計
なし	0	3	1	0	4
10	3	1	0	0	4
50	0	1	0	0	1
合 計	3	5	1	0	9

▨ 狭義耐性

れなかった。

Ⅱ. 小児肺結核初回耐性例の家族内感染率
についての症例対照研究

〔方 法〕 東京都立清瀬小児病院呼吸器科の協力を得て調査を行った。同院に 1976 年から 88 年までの 13 年間に入院した初回治療入院肺結核 364 例（うち菌陽性 171 例）中に、INH 0.1 mcg 完全耐性以上、もしくは RFP 10 mcg 完全耐性以上の耐性を示した例は 9 例（5.2%）見出され、これを症例とした。これに対し、同病院の入院菌陽性患児で全剤感性例から、年齢（±1 歳）、感染

状況カテゴリー（後述）をマッチさせた対照を症例 1 に対し 3 の割合で選びだした。感染状況カテゴリーとは、感染源との接触状況を①同居している父親もしくは母親から感染、②短期間接触した親族例えば母親の実家の祖父などから感染、③感染源不明、の 3 つの段階に分けたもので、接触密度の粗密に対応すると考えられる。これら患児の病歴から第 1 回目、即ち感染源発見時の家族検診の結果を調査し、それに基づき家族内の感染者、発病者の数を小児、成人別に数えた。すなわち感染源が患児を含め何人の家族を感染、発病させたかを症例と対照との間で比較した。

〔結果〕 症例は、男 5、女 4、年齢は 3 月～12 歳 9 月、平均 2 歳 9 月、対照は男 13、女 10、年齢は 3 月～13 歳 10 月、平均 2 歳 9 月であった。表 4 に症例の耐性濃度分布を示す。狭義耐性は 2 例、INH 1 mcg と RFP 50 mcg 各 1 例であった。

表 5 - 1 に家族内感染率を示す。症例即ち耐性菌例では狭義耐性で 100 %、広義耐性で 66.7 %で、これはいずれも対照との間で有意差ではなかった。成人を加えた感染率でも同様であった。表 5 - 2 は発病率を見たものであるがほとんど同じ傾向であり、やはり症例と対照との間に有意差を認めなかった。

表 5-1 同居家族内の被感染者数, 感染率

		症 例		対 照	
		小児 発病者	小児 同居者	小児 発病者	小児 同居者
症例の 薬剤 耐性	(1) 狭義 耐性例	2/2 (100%)	2/4 (50.0%)	5/9 (55.6%)	6/15 (40.0%)
		N.S		N.S	
	(2) 広義 耐性例	10/15 (66.7%)	10/28 (35.7%)	31/48 (64.6%)	34/85 (40.0%)
		N.S		N.S	

注) (2) は (1) を含む

表 5-2 同居家族内の発病者数, 発病率

		症 例		対 照	
		小児 発病者	小児 同居者	小児 発病者	小児 同居者
症例の 薬剤 耐性	(1) 狭義 耐性例	2/2 (100%)	2/4 (50.0%)	5/9 (55.6%)	6/15 (40.0%)
		N.S		N.S	
	(2) 広義 耐性例	10/15 (66.7%)	10/28 (35.7%)	28/48 (58.3%)	31/85 (36.5%)
		N.S		N.S	

注) (2) は (1) を含む

表 6 病理関係 結核罹患者の背景

	男 95	女 22	
	医師 58	技師その他 59	全例 117
平均年齢 (歳)	45.1	37.3	41.1
結核症罹患 時年齢(歳)	32.7	29.8	31.2
病理従事後 ～発症(年)	6.7	6.0	6.3
発症時過労 あり (%)	56.9	43.6	49.6

〔小括-2〕 ①小児結核専門施設の過去の入院症例から初回耐性例9例を抽出した。年齢と感染状況をマッチさせた対照をおき、感染源から同居家族への感染率、発病率を症例と対照との間で比較した。
②耐性菌例と感性菌例との間で、感染率、発病率ともに有意差を認めなかった。

Ⅲ. 全国病理領域結核罹患者の初回耐性状況

〔方 法〕 1988 年杉田, 堤, 石河らは病理学領域の結核症罹患に関する疫学実態調査を行い、病理関係者の結核発病リスクは対照に比し 6～11 倍と高く、この領域の従事者が濃厚な結核菌感染のリスクに曝されていることを明らかにした⁴⁾。この調査で病理領域に従事後の発

表 7 病理関係者のHあるいはR初回耐性

症例 No	職種	発病時の年齢, 性	病理従事～発症 (年)	病 型	薬剤耐性 (完全耐性濃度) mcg/ml	剖検業務	生検業務	発病時の過労状態	休職期間	病理への復帰
1	医師	35 M	12	bⅢ ₃ (粟粒) + 骨	INH 1 RFP 50 SM 20	+	+	+	3年以内	なし
2	医師	29 M	5	Ⅲ ₁ (G 6)	INH 0.2 RFP 50 EB 2	+	+	+	1年以内	あり
3	技師	28 M	5	(肺)	RFP 10	+	+	-	1年以内	あり

耐性率 広義 3/37=8.1% (vs 療研 1982 3.8% N.S.)
狭義 2/37=5.4% (vs 療研 1982 1.4% N.S.)

表 8 米国などにおける INH 耐性菌集団感染の報告

発生場所	発生年代	報告年	薬剤耐性	感染	発病	接触関係	感染源の特性
New York	1968～69	1970	INH 1.0, SM 10	65	6	家族, 一般	
California	1982～83	1983	INH	37	3	家族, 親戚, 友人 (二次感染)	3年前TB治療, 自己中断
Mississippi	1964～78	1977	INH 0.2, PAS 25	204	23	家族, 学校 (三次感染)	TB不規則治療—耐性化, 自宅微量排菌?
Boston	1983～84	1985	INH, SM	?	27	浮浪者収容所	TB治療—lost, 当初より耐性?
Oregon	1981～83	1985	INH 1	42	1	家族, 酒場	ベトナム帰り
North Carolina	1984	1987	INH, RFP, EB, SM	49	5	家族, 酒場 (二次感染)	6年前TB, 不規則治療, 入退院繰り返し
Texas	1976～80	1990	INH, RFP, SM, PAS	60	10	家族, 親戚	TB, 不規則治療, 入退院繰り返し
Glasgow	1982～86	1990	INH 0.2, TH	?	87	浮浪者収容所	

症、即ち職場での感染が疑われた者が130名見いだされているが、今回関係者の了解の下に、この人たち、およびその他に情報の寄せられた病理領域結核罹患患者17名、計147名を調査の対象とした。調査は質問票の郵送、自記式とした。質問項目は、病型、排菌の有無、排菌ありの場合薬剤耐性の有無、発病時の状況、休職期間である。これらのデータは88年調査時の基本データ（性、年齢、職種、病理領域の経験年数、剖検業務の有無など）と結合させ、解析を行った。

〔結果および考察〕 回答は117名から寄せられ回答率は79.6%であった。背景因子を表6に示す。医師58名、技師その他59名、結核発症時の年齢はともに30歳前後と、比較的若年時の罹患であることが目につく。なお排菌ありは全体で37例（排菌率31.6%）、肺結核に限ると35例（34.0%）であった。

この117名の中から3名のINHもしくはRFP初回耐性例が見出された（表7）。症例1は発病時35歳の医師で、粟粒結核と骨結核、菌はINH 1 mcg, RFP 50 mcg, SM 20mcgに完全耐性を示した。本例は休職期間は3年におよび結局病理領域には復帰できなかった。第2例は29歳の医師、Ⅲ₁, Gaffky 6号の肺結核で、INH 0.2 mcg, RFP 50 mcgに完全耐性であったが、1年以内に病理領域に復職している。広義耐性は3例、狭義耐性は2例、排菌例中の耐性率は広義8.1%、狭義5.4%である。

病理関係者の間に結核罹患率が高いことについては、基本的には職場感染と考えられ⁴⁾、その感染ルートとして未治療結核患者の剖検、生検などが想定されている。ここでこの147名の所属する97施設の性格をみると、その中に結核専門病院はなく、すべて大学、あるいは一般病院である。施設内に結核病棟を併設しているか否かは明らかでないが、この事実より、これら病理領域結核発病者の感染源は大部分未治療（未診断）結核患者と考えられ、そのINHもしくはRFPの耐性率としては1982年度療研中央判定の数字を準用することができる。それはそれぞれ3.8%、1.4%であり、もし耐性菌の感染性、発病性が低下しているとすれば被感染者である病理領域従事者の発病率はこの数字よりさらに低下するはずであるが、本調査の結果はそうではなかった。

〔小 括〕 ①全国の病理領域の結核発病者147名に、排菌および初回耐性の有無を質問票により調査し、117名の回答を得た。INHもしくはRFP初回耐性は広義3名で、その率は療研調査の示す全国の初回耐性率と用じレベルであった。うち2名は多剤耐性であり、1例において治療、予後に深刻な影響があった。病理領域の従事者においてINH、RFP耐性菌の感染性は低下している徴候はなく、結核菌に濃厚に暴露される本職種において耐性菌の感染性は軽視すべきではないと考えられた。〔総 括〕 INH、RFP耐性菌の感染性が感性菌に比べ低下しているか否かを3つの方法を用い、臨床疫学的

に検討した。

①成人初回耐性例の感染、発病要因についての症例対照研究、②小児初回耐性例の家族内感染率についての症例対照研究、③全国病理関係結核発病者中の初回耐性の実態調査。いずれの検討においても、耐性菌の感染性、発病性が感性菌に比べ低下していることを示唆する所見は得られなかった。特に濃厚な接触、暴露形態である患者家族、あるいは医療従事者は、耐性菌の感染性を軽視すべきではないと考えられた。

IV. INH, RFP 耐性菌の感染、発病性に関する 文献学的考察—疫学領域の最近の報告を中心に

1950年代の半ば、Middlebrookらは主に動物実験を用い、特にモルモットにおいてINH耐性菌は毒力の低下を示し、これはcatalase活性の消失と関係がある、と主張した¹⁾。ただしマウスではこのような傾向は顕著ではないともされた。このMiddlebrookの説はその後わが国を含む多くの研究者により追試がなされ、ほぼ承認を得るに至っている⁵⁾。人については、いくつかの疫学的データからやはり同様であろうとの推測がなされてきた³⁾。RFP耐性菌については研究は少なく、モルモットにおいて毒力の低下を認めた大里の報告があるのみである⁶⁾。

疫学領域では近年アメリカを中心にINH耐性菌による集団発生の報告が相次いでいる。今回の検索でアメリカ7例、イギリス1例、計8例を収集しえた^{7)~14)}。報告の概要を表8に示す。なおINH耐性基準濃度は0.2 mcgが採用されている。感染数は40~200人、発病数は1~87人とかなり大規模のものも含まれている。接触関係は、収容所2カ所のほかは、家族のみならず学校、一般社会をも巻き込んだものが目立つ。感染源の特性では不規則治療等により耐性化した慢性排菌者が4例見られる。

このような事態を踏まえ、アメリカCDCのSniderは大規模な症例対照研究を企画、遂行した¹⁵⁾。彼はINHもしくはSM耐性患者398人を選び、これに性、年齢、人種、居住地域をマッチさせた同数の対照を設定、これらの接触者検診の結果を収集、接触者の感染率（ツベルクリン反応にて判定）、発病率（菌陽性を以て発病と定義）を比較、さまざまな角度から解析、以下のように結論した。

①耐性菌と感性菌との間に感染性、発病性の差はない、
②INH高度耐性例においても感染性は減少しない。③感染性を決める最大の因子は年齢であり、これは社会的活動性の反映と考えられる。

以上の文献学的考察を以下に要約する。

①INH耐性菌がモルモットにおいて毒力の低下を示すことはほぼ諸家の意見の一致をみている。②人につい

ては幾つかの疫学的データから同様のことが推測されてきたが、厳密な疫学的研究はSniderのもののみであり、それは耐性菌の感染性は感性菌と変わらないとしている。③一般社会を舞台にしたINH耐性菌による集団感染の報告がアメリカを中心に相次いでおり、INH耐性菌の感染性は決して軽視できないと思われる。④RFP耐性菌についてはほとんど研究がなく、これからの課題と思われる。

今回の研究、調査にあたって以下の施設、個人から多大のご協力、ご援助を頂きました。厚く御礼申し上げます。

国立療養所東京病院、国立療養所千葉東病院、国立療養所中野病院、国立療養所東埼玉病院、国立療養所晴嵐荘病院、東京都立府中病院、東京都立清瀬小児病院、結核予防会複十字病院、東海大学公衆衛生学教室 杉田稔（現東邦大学衛生学教室）、須知雅史、東海大学病理学教室 堤 寛、関東通信病院病理顧問 石河利隆、福岡市南保健所 恒吉香保子、全国大学、病院の病理関係者諸兄、諸姉

文 献

- 1) Middlebrook, G. : Diagnosis and biological problems of isoniazid-resistant tubercle bacilli, Bull IUAT, 26 : 179-205, 1956.
- 2) Riley, R. L., Milles, C. C. et al. : Infectiousness of air from a tuberculosis ward, Am Rev Resp Dis, 85 : 515-25, 1962.
- 3) 岩崎龍郎 : 結核療養所従業員の1955~1960年間の結核発病率と耐性菌感染の頻度, 日胸, 19 : 832~8, 1960.
- 4) Sugita, M., Tutumi, Y., Ishiko, T. et al. : Pulmonary Tuberculosis—An occupational hazard for pathologists and pathology technicians in Japan, Act Path Jap, 40 : 116-127, 1990.
- 5) 工藤祐是, 豊原希一, 松川義親他 : 薬剤耐性結核菌の毒力とこれに関連した諸症状, 結核, 32 : 551~6, 1957.
- 6) 大里敏雄, 清水久子 : Rifampicin 耐性結核菌の毒力に関する実験的研究（予報）, 結核, 47 : 129~34, 1972.
- 7) Reves, R., Blakey, D. et al. : Transmission of multiple drug-resistant tuberculosis—Report of a school and community outbreak, Am J Epidemiol, 113 : 423-35, 1981.
- 8) CDC : Interstate outbreak of drug-resistant tuberculosis involving children—California,

- Montana, Nevada, Utah, MMWR, 32 : 516-8, 1983.
- 9) CDC : Drug-resistant tuberculosis among the homeless-Boston, MMWR, 34 : 429-31, 1985.
- 10) CDC : Multi-drug-resistant tuberculosis-North Carolina, MMWR, 35 : 785-7, 1987.
- 11) CDD : Outbreak of Multi-drug-resistant tuberculosis-Texas, California and Pennsylvania, MMWR, 39 : 369-72, 1990.
- 12) Livengood, J. R., Sigler, T. G. et al. : Isoniazid-resistant tuberculosis, JAMA, 253 : 2847-9, 1985.
- 13) Wosornu, D., MacIntyre, D. et al. : An outbreak of isoniazid-resistant tuberculosis in Glasgow, 1981-1988, Resp Med, 84 : 361-4, 1990.
- 14) Steiner, M., Chaves, A. D. et al. : Primary drug resistant tuberculosis ; Report of an outbreak, N Eng J Med, 283 : 1353-8, 1970.
- 15) Snider, D. E., Kelly, G. D. et al. : Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli, Am Rev Resp Dis, 132 : 125-32, 1985.

特別発言 1

外科の立場から

国立療養所中野病院外科 荒井 他嘉司

昭和30年代には肺結核の外科療法が非常に盛んでありましたが、昭和40年代に入り急ピッチで減少し、私が昨年の本学会総会においてワークショップの司会をさせていただいた時の印象では、現在では膿胸を除く純粋な肺結核に対しては外科療法の存在さえも忘れられているという感じがしました。

しかし、肺結核に対する外科療法の役割は決してなくなったわけではありません。われわれの病院での成績を振り返って見ますと、過去10年間に28例の肺結核を手術しました。術式は肺切除が最も多く、その他に胸郭成形術や空洞切開術などを含んでおります。28例中INH・RFP 2剤耐性は2例のみで、23例は両者を含む多剤耐性例であり、残り3例も両者のうちいずれかを含む多剤耐性例でありました。このことは、INH・RFP 両者耐性というだけでは、なかなか外科療法を考慮するには速すぎると考えられていることを物語っております。

このように、多剤耐性例に対して手術が行われ、その術式の多くは切除療法であるにもかかわらず、気管支瘻や膿胸などの重篤な合併症はありませんでした。結核の肺切除療法が盛んであった時代には、排菌があるうちに肺切除を行うと気管支瘻になる頻度が極めて高いということで、術前に排菌を止めてから切除することが推奨されていたのでありますが、現在では排菌が止まれば外科療法の対象とはなりえません。排菌が化学療法で止めることができないために排菌を止める目的で外科療法が選ばれた症例ばかりであります。

これら手術症例の手術不成功の大部分は術後の再排菌

(いずれも微量排菌)でありました。全体では再排菌は28例中5例(18%)ありましたが、その再排菌率は感性剤が何剤残されているかに懸かっています。SM・KM・INH・RFP・EBの主要5者すべてに耐性の7例では3例、即ち43%の再排菌が見られたのに対し、2剤以上の感性剤がある症例では再排菌率は10%に過ぎませんでした。

したがって、外科療法を成功させるには少なくとも2剤以上の感性剤が残されていることが大切な条件と言えます。しかも、その薬剤の種類は前述の主要5者のうち少なくとも1剤を含む2剤というのが理想であります。

もちろん、外科療法には限界があります。即ち、病型および全身状態により制約を受けます。病型はもちろん空洞型であってもかまいませんが、病巣の拡がりは1ないし2の者が良い適応となります。あまりに広範囲に病巣が拡がっている者は術後の排菌を止めることからいっても、また、術後の肺機能の温存、即ちQOLからいっても適応外となります。ただし、稀には両側に空洞を持った症例でも小病巣は術後の化学療法に期待して、大きい空洞のみを対象として肺切除ないし空洞切開と虚脱療法の組合せにより排菌を止めるべく努力することもあります。

いずれにしても、外科療法の成績は良好でありますので、前述のごとくぜひとも感性剤が幾らか残っているうちに、外科医と外科療法について相談して頂きたいというのが今日の発言の結論であります。

特別発言 2

INH・RFP両剤耐性例への対策

結核予防会結核研究所 森 亨

1) 疫学的インパクト

感染という物理的な過程からして、発病直後の患者はそれ以後の患者よりも感染力はあり、これは耐性の有無に無関係であろう。治療の失敗で獲得された耐性菌排出患者（慢性排菌例が典型例）は、症状・交際範囲などからみて新たな感染はそれほど多く出さないであろう（本シンポで徳田の引用した米国の例は例外的）。とすると今日の耐性菌感染の主要な源は初回・再発時耐性菌排菌者である。うち後者は、日本でかつて再発率・再発中耐性率ともに高かった1960～70年代にかなり多かったと思われ、これから既感染者中耐性菌感染の割合は、当時は患者について観察される「初回耐性率」に比して若年者を中心にかなり高かったはず（推定10%以上）である。

また人口のなかで耐性菌感染が起ると、若年者から順に高齢者へと既感染者に占める耐性菌感染の割合が上がっていく。青年期では既感染者からの発病率も高く、感染後間もない既感染者からの発病率が高いので、若年者では発病者に占める耐性例の割合（初回耐性率）は全年齢での初回耐性率よりもかなり高く、年齢が上がるにつれて低くなるであろう。

2) 推移に関して

長期にわたりほぼ同一の技術で観察を行っている療研による入院患者の薬剤耐性調査の成績は、日本の薬剤耐性に関する最高のサーベイランス情報である¹⁾。これを最近の10年間について以下の①、②に分けてみる。

①初回治療例：S耐性率はこの15年間増加したのに対しHは漸減、Rは不変であった。これと1)での考察を併せて考えると、H耐性の患者世代間の伝播がS耐性よりも弱い、つまりH耐性感染からの発病リスクが低いのかもしれない。同様に高齢者よりも若年者で高いことも1)での思索と一致する。さらに韓国での一貫した傾向においてより明白である（例えば1990年ではH・R・

E・Sのなんらかに耐性の割合は30歳未満25%、60歳以上11%²⁾）。

②既治療例：H、Eでは最近3時点、10年間続けて耐性率は低下を続け、またS、R、Kではいずれも1977年→82年で上昇、82年→87年で減少という傾向で、いずれにせよ全薬剤とも低下ないし漸減の傾向にある。既治療耐性例は初回耐性例と獲得耐性例の2成分から成るが、上の傾向はこれら両者、とくに治療成績の向上と持ち越しの失敗例の減少によると思われる。

以上、①②に作用した諸要因（再発率↓、再発中耐性↓、さらに過去に作られた慢性排菌例や治療失敗例の死亡、同例の新規発生↓など、そして耐性菌感染例からの低い発病リスクの可能性）が今後も継続して作用すると考えれば、今後薬剤耐性の問題は徐々に小さくなると期待できる。ただしこの点で既治療の高齢者からの発病が今以上に高くなることが警戒される。

3) 対応

予防投薬には現在の大多数であるH単独に限らずR、あるいはさらに将来はH・R併用、PZAなどの使用も取り入れることを検討すべきである。また療研のようなモニター体制を今後も保持していくことが望まれる。また多重耐性ないし慢性排菌例の感染力、その後の発病リスクの解明については徳田が試みたような症例・対照研究が試みる価値あるアプローチと思われる。

文 献

- 1) 結核療法研究協議会：入院時薬剤耐性に関する研究、平成2年度療研研究報告書、1991.
- 2) Kim, S. J. and Hong, Y. P. : Drug Resistance of *M. tuberculosis* in Korea. Preliminary Report. Tuberculosis Surveillance Research Unit of the IUATLD, Progress Report 1991 (vol 1) : 87-95, 1991.