

原 著

肺結核患者の入院時薬剤耐性
に関する研究

第1編. 1982年の現地調査成績と25年間の推移

結核療法研究協議会 (委員長: 青柳 昭雄)

受付 平成元年12月1日

A STUDY ON DRUG RESISTANCE OF NEWLY ADMITTED
PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

Part 1. Prevalence of Drug Resistance According to the Sensitivity Test at
Local Laboratories, and Its Trend Over Twenty Five Years in Japan

Tuberculosis Research Committee* (Ryoken)
(Chairman: Teruo AOYAGI)

(Received for publication December 1, 1989)

As a part of the epidemiological surveillance for the resistance to anti-tuberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients, successive surveys of the prevalence of resistance to tuberculosis drugs were conducted by Tuberculosis Research Committee "Ryoken". The prevalence of drug resistance according to the sensitivity test at local laboratories was reported as follows from the results of the ninth survey conducted in 1982.

1. In 1957, the percentage of the patients without history of previous chemotherapy among the newly admitted patients to hospital was only 17.8%, but it increased in each survey reaching 64.2% in 1982. (Table 1)

2. According to the results of sensitivity tests at local institutions, the prevalence of initial resistance to at least one of SM, INH and/or PAS was 13.6%, and that to each of the drug was 8.8%, 4.2% and 5.1%, respectively. (Table 3)

3. Prevalence of acquired resistance to at least one of SM, INH and/or PAS among newly admitted patients with history of previous treatment was 54.0% in 1957, and it increased in each survey reaching 65.4% in 1963. Since then, it decreased gradually, and became 40.1% in 1982. Decrease in the prevalence of acquired resistance was statistically confirmed. (Table 4)

Key word : Tuberculosis, Initial resistance, キーワーズ : 結核, 未治療耐性, 獲得耐性
Acquired resistance

* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose
204 Japan.

I はじめに

結核療法研究協議会（療研）では、1957年以来、2年ないし5年ごとに過去8回にわたり、結核患者の入院時薬剤耐性の状況について調査を行い、そのつどその成績を報告してきた^{1)~10)}。この成績は、結核患者を収容する全国の代表的施設の参加を得て行われてきた調査の成績であり、わが国の結核菌薬剤耐性頻度の推移を示す代表的成績となっている。最後の調査は1977年に行われたが、それからすでに5年を経ており、この間RFPを含む強力な化学療法の普及は目覚ましく結核化学療法は大きく変わっているため、結核菌薬剤耐性の最近の動向を明らかにすることを目的として当調査を行った。1966年に行われた第5回の調査、1972年の第7回、および1977年の第8回調査では、各施設で分離された分離菌の薬剤耐性の再検査が菌検査センターで行われたが、今回も分離菌の一部は結核研究所に集められ、標準的な方法によって再検査が行われた。第1編では各施設で行われた検査成績を中心に報告し、わが国における過去25年間の薬剤耐性頻度の推移を検討し、第2編以下で中央判定の成績について述べることにする。

II 研究対象ならびに研究方法

1) 研究対象

療研委員の所属する施設のうち、別記の39施設に、1982年7月1日から同年12月31日までの6カ月間に入院した肺結核患者および非定型抗酸菌症患者を対象とした。

2) 調査方法

入院後はじめて分離された抗酸菌について各施設で日常行っている方法で薬剤感受性試験を行い、結果をそのまま調査個人票に転記して現地での薬剤耐性成績の調査を行った。このうち、1982年7月1日から10月末日までの間に入院した患者については、分離した抗酸菌菌株を結核予防会結核研究所に送付してもらい、同研究所で

SM, INH, RFP, EB, KMの5剤について標準法で再検査を行った。

患者の病歴調査にあたっては、入院前の化学療法の有無についてとくに注意して問診を行い、未治療患者の中に既治療患者が混入することを極力、避けるように努めた。

3) 集計および解析、資料はすべて療研事務局に集めたうえ、結核研究所に転送し、同研究所で電算機を用いて集計し、結果の解析を行った。

4) 耐性基準

薬剤耐性の基準は「結核菌検査指針」の現行の基準によるのが適切であるが、過去の成績との比較を目的とする場合には、SM, INH, PASについては次の基準によった。すなわち、SM 200 μ g/ml 完全、または、20 μ g/ml 不完全かつ200 μ g/ml 不完全、INH 1 μ g/ml 完全、または、1 μ g/ml 不完全かつ5 μ g/ml 不完全、PAS 1 μ g/ml 完全、または、1 μ g/ml 不完全かつ10 μ g/ml 不完全以上である。この基準による成績は以下「旧基準」と呼ぶ。

RFP, EB, KMについては医療基準に示されているとおり、RFP 50 μ g/ml 完全、EB 5 μ g/ml 完全、KM 100 μ g/ml 完全以上の基準に従った。

本編の薬剤耐性成績、抗酸菌同定成績などはすべて現地判定の成績である。結核研究所で再検査を行った成績は次編以下に述べられる。

III 研究成績

1) 調査状況

本研究に参加した施設に調査期間中に入院し、抗酸菌が陽性の例は1,508例であった。これらのうち、入院前化療なし例は968例64.2%、化療あり例は540例35.8%である。化療なし例のうちの45例4.6%は非定型抗酸菌症と診断されており、既治療例では55例10.2%が非定型抗酸菌症とされていた（Table 1）。

結核菌陽性例で入院前化療なし例（結核治療の既往が

Table 1. Number of Cases Surveyed by Diagnosis and Treatment Status

	Total	Pulmonary tuberculosis	Extra-pulm. tuberculosis	Atypical Mycobacteriosis	Unknown
Total	1,508 100.0%	1,400 92.8%	6 0.4%	100 6.6%	2 0.01%
Previously untreated group	968 100.0	916 94.6	5 0.5	45 4.6	2 0.02
Previously treated group	540 100.0	484 89.6	1 0.2	55 10.2	0

Table 2. Place and Test Media for Sensitivity Test

	Total	Examined at institution's own laboratory			Examined at another institution	Unknown
		Fresh media	Fresh and commercial media	Commercial media		
Total	1,508 100.0%	313 20.8%	159 10.5%	943 62.5%	30 2.0%	63 4.2%
Previously untreated group	968 100.0	188 19.4	77 8.0	639 66.0	19 2.0	45 4.6
Previously treated group	540 100.0	125 23.1	82 15.2	304 56.3	11 2.0	18 3.3

Table 3. Trend of the Prevalence of Resistance to Primary Drugs (Previously untreated group)

Year of survey		1982	1977	1972	1969	1966	1963	1961	1959	1957
Total No. No. resistant		785 107(13.6)	949 146(15.4)	1,939 283(14.6)	782 136(17.4)	1,783 246(13.8)	1,501 226(15.0)	1,004 194(19.3)	1,094 173(15.8)	772 92(11.9)
Resistant to one drug	Total	80(10.2)	98(10.3)	196(10.1)	86(11.0)	167(9.3)	159(10.6)	139(13.8)	132(12.1)	60(7.8)
	SM	45(5.7)	45(4.7)	82(4.2)	54(6.9)	98(5.5)	76(5.1)	51(5.1)	55(5.0)	26(3.4)
	INH	17(2.2)	16(1.7)	48(2.5)	15(1.9)	31(1.7)	33(2.2)	35(3.5)	27(2.5)	13(1.7)
	PAS	18(2.3)	37(3.9)	66(3.4)	17(2.2)	38(2.1)	50(3.3)	53(5.3)	50(4.6)	21(2.7)
Resistant to two drugs	Total	19(2.4)	26(2.7)	57(2.9)	38(4.9)	61(3.4)	48(3.2)	40(4.0)	32(3.0)	25(3.2)
	SM・INH	5(0.6)	3(0.3)	16(0.8)	11(1.4)	9(0.5)	9(0.6)	6(0.6)	5(0.5)	4(0.5)
	SM・PAS	11(1.4)	19(2.0)	27(1.4)	22(2.8)	43(2.4)	30(2.0)	22(2.2)	22(2.0)	13(1.7)
	PAS・INH	3(0.4)	4(0.4)	14(0.7)	5(0.6)	9(0.5)	9(0.6)	12(1.2)	5(0.5)	9(1.7)
Resistant to three drugs	SM・INH・PAS	8(1.0)	22(2.3)	30(1.5)	12(1.5)	18(1.0)	18(1.2)	15(1.5)	9(0.8)	7(0.9)
Prevalence of resistance according to drugs	SM	69(8.8)	89(9.4)	155(8.0)	99(12.7)	168(9.4)	133(8.9)	94(9.4)	91(8.3)	50(6.4)
	INH	33(4.2)	45(4.7)	101(5.7)	43(5.5)	69(3.8)	69(4.5)	68(6.8)	46(4.2)	32(4.2)
	PAS	40(5.1)	82(8.6)	137(7.1)	56(7.2)	108(6.1)	107(7.1)	102(10.2)	116(7.8)	49(6.3)

() indicates percentage

Table 4. Trend of the Prevalence of Resistance to Primary Drugs (Previously treated group)

Year of survey		1982	1977	1972	1969	1966	1963	1961	1959	1957
Total No. No. resistant		424 170(40.1)	682 321(46.8)	1,932 1,059(54.8)	504 284(56.3)	2,858 1,779(62.2)	3,719 2,434(65.4)	3,481 2,170(62.5)	3,602 2,094(58.1)	3,572 1,927(54.0)
Resistant to one drug	Total	86(20.3)	174(25.4)	526(27.2)	123(24.4)	788(27.6)	918(24.8)	881(25.3)	848(23.5)	897(25.2)
	SM	22(5.2)	30(4.4)	150(7.7)	48(9.5)	311(10.9)	352(9.5)	325(9.3)	311(8.6)	352(9.9)
	INH	55(13.0)	109(15.9)	251(13.0)	51(10.1)	295(10.3)	311(8.4)	291(8.4)	239(6.6)	217(6.1)
	PAS	9(2.1)	35(5.1)	125(6.5)	24(4.8)	182(6.4)	255(6.9)	265(7.6)	298(8.3)	328(9.2)
Resistant to two drugs	Total	61(14.4)	98(14.3)	356(18.4)	107(21.2)	636(22.2)	873(23.5)	782(22.4)	802(22.3)	674(18.8)
	SM・INH	31(7.3)	38(5.5)	126(6.5)	40(7.9)	229(8.0)	277(7.4)	245(7.0)	177(4.9)	131(3.7)
	SM・PAS	12(2.8)	38(5.5)	121(6.3)	33(6.5)	244(8.5)	415(11.2)	354(10.2)	442(12.3)	367(10.3)
	PAS・INH	18(4.2)	22(3.2)	109(5.6)	34(6.7)	163(5.7)	181(4.9)	183(5.2)	183(5.1)	176(4.8)
Resistant to three drugs	SM・INH・PAS	23(5.4)	49(7.1)	177(9.2)	54(10.7)	355(12.4)	643(17.3)	509(14.6)	444(12.3)	356(10.0)
Prevalence of resistance according to drugs	SM	88(20.8)	155(22.8)	574(29.7)	175(34.7)	1,139(39.9)	1,687(45.4)	1,433(42.4)	1,374(38.2)	1,206(33.8)
	INH	127(30.0)	218(32.0)	663(34.3)	179(35.5)	1,042(36.5)	1,412(38.0)	1,226(35.8)	1,043(28.9)	880(24.6)
	PAS	62(14.6)	144(21.1)	532(27.5)	145(28.8)	944(33.1)	1,494(40.2)	1,309(38.7)	1,367(38.0)	1,227(34.4)

() indicates percentage

なく、かつ入院前化学療法期間が2週以内のもの)が占める比率をみると、1957年には17.8%にすぎなかったが、1966年38.4%、1972年50.1%、1977年58.2%と経年的に初回治療例の比率が増加してきたが、今回、1982年にはさらに高率となり肺結核症では65.4%とな

った。

2) 各施設での耐性検査方法

現地各施設の薬剤耐性検査方法をみると、Table 2のとおりである。総数でみると、自家製の薬剤耐性培地のみを使って検査された例は20.8%で、62.5%は市販培

地のみ、10.5%は自家製培地と市販培地の両方を使用していた。自施設内では検査を行わず、他施設に委託して検査が行われたものは2.0%のみである。

3) 入院前化療なし例の耐性頻度

入院前化療なし例で、SM, INH, PASの3剤の必要濃度すべてについての現地の耐性検査成績が記入されてきた785例について、各薬剤および組み合わせ別に薬剤耐性の頻度をみると、Table 3のとおりである。SM, INH, PASのいずれか1剤以上に耐性を示したのは107株13.6%である。この頻度は、1957年の最初の調査時の11.9%を除けば、過去の調査成績の中で最も低率である。1957年以後の9回の調査成績について検定を行うと、耐性頻度は有意に変動しており、過去4半世紀にわたりわが国の耐性頻度は一定であったとはいえない($\chi^2=28.684$, 自由度=8, $P<0.005$)が耐性の頻度は年ごとに上下しており、耐性頻度が低下もしくは上昇しているという一定の傾向は認められなかった($r=-0.1381$, $n=9$)。

1剤耐性、2剤耐性、3剤耐性、あるいはSM, INH, PASの薬剤ごとにみても同様の成績で調査のたびに耐性頻度は多少変動しているが、耐性頻度の低下、不変あるいは上昇という一定の傾向は認められなかった。

4) 入院前化療あり例の耐性頻度

入院前2週を超える期間化学療法を受けている者で結核菌陽性の540例中424例では、SM, INH, PAS3剤すべてについて、必要濃度の耐性検査成績が記載されていた。これらについて、薬剤耐性の頻度をみると、

Table 4のとおりである。

化療あり例で、SM, INH, PASのいずれかに耐性ありの頻度は40.1%で、過去9回の調査で最も低率であった。この成績について検定すると、化療あり例の耐性頻度は年々低下傾向が認められ、この低下傾向は有意であった($r=-0.7677$, $n=9$, $P<0.001$)。既治療例のこれら3剤に対する耐性頻度は、毎年1.4%ずつ低くなってきたという成績である。

1剤、2剤、あるいは3剤耐性にみると、3剤耐性の頻度の低下が著明であり、とくに1963年以後この傾向は著明で、毎年2.6%ずつ低くなるという成績であった。

また薬剤別にみると、SM, INH, PASの耐性頻度はそれぞれ20.8%, 30.0%, および14.6%で、SM, PASはいずれも9回の調査の中で最低の頻度であり、INHも1961年以後7回の調査では最低であった。

5) RFP, EB, KM に対する耐性

①入院前化療なし例

現地判定によるRFP, EB, KMに対する耐性の頻度をみると、Table 5のとおりである。これら3剤のいずれか1剤以上に耐性を示す頻度は2.4%で、1977年調査の5.3%より有意に低くなっている。

RFP耐性は1.3%で、前回の1.6%と大きくは変わらず、RFP, EBの2剤に耐性を示すものの頻度は0.4% (2剤耐性の2株と3剤耐性の1株、計3株0.4%)のみであった。EB耐性は1.1%, KM耐性は0.5%で、いずれも1977年の頻度より低くなっていた。

Table 5. Trend of the Prevalence of Resistance to Secondary Drugs (Previously untreated group)

Year of survey		1982	1977
Total number		785	1,015
No. resistant		19 (2.4%)	54 (5.3%)
Resistant to one drug	Total	16 (2.0)	40 (3.9)
	RFP	7 (0.9)	8 (0.8)
	EB	6 (0.8)	26 (2.6)
	KM	3 (0.4)	6 (0.6)
Resistant to two drugs	Total	2 (0.3)	10 (1.0)
	RFP EB	2 (0.3)	1 (0.1)
	RFP KM	- (-)	3 (0.3)
	KM EB	- (-)	6 (0.6)
Resistant to three drugs	RFP EB KM	1 (0.1)	4 (0.4)
Prevalence of resistance according to drugs	RFP	10 (1.3)	16 (1.6)
	EB	9 (1.1)	37 (3.6)
	KM	4 (0.5)	19 (1.9)

Table 6. Trend of the Prevalence of Resistance to Secondary Drugs (Previously treated group)

Year of survey		1982	1977
Total number		424	712
No. resistant		103 (24.3%)	155 (21.8%)
Resistant to one drug	Total	74 (17.5)	104 (14.6)
	RFP	56 (13.2)	62 (8.7)
	EB	10 (2.4)	27 (3.8)
	KM	8 (1.9)	15 (2.1)
Resistant to two drugs	Total	28 (6.6)	39 (5.5)
	RFP EB	13 (3.1)	18 (2.5)
	RFP KM	11 (2.6)	14 (2.0)
	KM EB	4 (0.9)	7 (1.0)
Resistant to three drugs	RFP EB KM	1 (0.2)	12 (1.7)
Prevalence of resistance according to drugs	RFP	81 (19.1)	106 (14.8)
	EB	28 (6.6)	64 (9.0)
	KN	24 (5.7)	48 (6.7)

②入院前化療あり例

入院前化療あり例でRFP, EB, KM に対する耐性の頻度をみると, Table 6 のとおりである。これら3剤のいずれか1剤以上に耐性ありの頻度は24.3%で, 1977年の21.8%よりやや高率であったが, 有意差とはいえない。

薬剤別にみると, RFP耐性は19.1%で前回の14.8%より高くなり, EB耐性は6.6%, KM耐性は5.7%で, いずれも前回よりやや低かった。

IV 考 察

療研では1957年以来, 2年ないし5年の間隔で結核患者の入院時薬剤耐性の頻度の調査を繰り返してきた。今回の調査は第9回目であり, これによって1957年から82年まで, 4半世紀にわたる入院時薬剤耐性の頻度が明らかにされたこととなる。

今回の調査は, 療研に参加している全国の主な結核病院, 34施設の協力を得て行われた。調査に加わった施設を地域別にみると, 東京, 関東, 近畿などでは高率であり, 東北, 中部, 九州などで低率で, わが国全体の結核入院患者の偏りのない代表とは言い難い標本であった。しかし, 結核患者を収容する全国の代表的な施設は大部分が当研究に参加しており, 参加施設では1982年7月1日から同年12月31日(一部では10月30日)までに入院した患者をすべて対象に含めているので対象患者には人為的な偏りはない。また, 総数は1,508例という多

数にのぼり, そのうえ, ここでは省略したが, 検討の結果では結核菌の薬剤耐性頻度には地域的に統計的有意差は認められていないので, 当調査成績からわが国の結核患者の薬剤耐性頻度を推定して差支えないと考えられる。

当調査は, わが国の結核患者の薬剤耐性頻度を検討した最大規模の調査であり, 上記のように偏りのない成績と考えられるので, わが国の薬剤耐性頻度を観察した代表的成績といってよいだろう。

1957年以来25年間の成績を見てまず注目されることは, 新入院患者のうち, 再治療, あるいは既治療で継続治療中の患者の比率が年々低下, あるいは逆にいえば, 初回治療例の比率が年々上昇していることである。第1回の調査が行われた1957年には, 新入院患者のうち入院前治療なし例(結核化学療法の既往がない例, あるいは, 入院前化療期間が2週以内のもの)はわずか17.8%にすぎなかったのが, 61年には22.4%, 66年には38.4%, 72年50.1%, 77年58.2%と初回治療例の比率はしだいに増加し, 今回, 1982年にはさらに高率となり64.2%となった。

これは, 一つには最初の頃にみられた入院待ち患者が結核病床が充足したためになくなったことによるが, その後, 化学療法の進歩により, 再発, 治療中の悪化が減少してきたことを反映した成績と考えられる。

さて, 当調査では1957年の最初の調査から「化学療法の既往の有無」について十分注意を払って調査を行ってきた。未治療例とは, 既往化学療法が全くないものと,

入院前治療が2週以内のもののみとし、このように判断した理由も精しく調査している。したがって、本報告でいう未治療耐性例の大部分は耐性菌による感染発病例を想定した primary resistance 例であり、既治療例が誤って混入していることは比較的少ないものと考えられる。このため、英文では primary resistance という語を用いるべきかもしれないが、ここでは、既治療例の混入がある程度想定されている言葉、initial resistance を使った。日本語では primary resistance あるいは initial resistance という語の厳密な定義にはこだわらず、従来のように初回耐性、未治療耐性、あるいは「治療なし例の耐性」という語を用いている。

わが国の結核未治療患者について、SM, INH, PAS の3剤のいずれか1剤以上への未治療耐性の頻度を過去25年間にわたって見ると、最低は1957年の11.9%、最高は1961年の19.3%で、この間を年によって上下しており、未治療耐性の頻度が上昇あるいは下降する傾向は認められていない。約15%前後を上下し、調査のたびに変動しているが、ほぼ一定の率であるといえよう。

薬剤別に耐性の頻度をみても同様で、未治療耐性の率は調査のたびに変動しているが、25年間の推移をみて耐性頻度が増加、あるいは減少という傾向はみられず、SMは9%、INHは5%、PASは7%を中心として上下しているといえよう。この率は他の先進諸国の率に比して著しく高く、一部の開発途上国より高いくらいである¹¹⁾。ただし、初回耐性頻度の国際比較では、耐性検査方法、耐性基準、既往歴の聴取方法など、多くの問題を考慮することが必要である。

未治療例のRFP, EB および KM に対する耐性頻度は1.3%、1.1%、および0.5%で、1977年の成績より低かった。

既治療例での SM, INH, PAS に対する耐性頻度が最も高率だったのは1963年で65.4%にのぼったが、今回40.1%で最低であった。25年間の傾向をみると既治療耐性の頻度は少しずつ低下してきていることが確認できた。再治療例、治療失敗例は減少し、そのうえ、これらの中の耐性菌排菌例が減少していることは、わが国の結核治療の進歩・改善を客観的に確認するデータであり、喜ばしいことである。

既治療例での RFP, EB, あるいは KM に対する入院時耐性の頻度は19.1%、6.6%あるいは5.7%で、RFPのみは1977年に比し高率であったが、有意の差ではなかった。

V 結 論

結核患者を収容する全国の代表的施設34施設の参加を得て、結核患者の薬剤耐性頻度を各施設で行った現地判定成績で検討を行った結果、次の結論を得た。

①入院前治療なし例の占める頻度は調査のたびに上昇し、今回は65.4%で(肺結核のみ)最も高率であった。

②入院前治療なし例の SM, INH, PAS のいずれか1剤以上に耐性を示す者の頻度は13.6%で、1957年調査11.9%を除けば、過去9回の調査で最も低率であった。しかし、耐性頻度は調査のたびに多少変動しており、低下、上昇などの一定の傾向は認められず、わが国の初回耐性の頻度は過去25年間はほぼ一定と考えられた。

③入院前治療あり例の SM, INH, PAS のいずれか1剤以上に対する耐性の頻度は、年々低下し、今回は40.1%となった。耐性頻度の低下は PAS, SM でとくに著しい。

④ RFP, EB, KM のいずれか1剤以上に耐性を示す頻度は、入院前治療なし群では2.4%、治療あり群では24.3%であった。治療なし群の RFP 耐性は1.3%で極めて低かった。

当研究の担当幹事は、青木正和(予防会結研)、青柳昭雄(国療東埼玉)、河目鍾治(郵政省)、工藤祐是(予防会結研)、芳賀敏彦(国療東京)、福原徳光(仁和会)、山口智道(予防会一健)である。記述その他は青木が担当した。

文 献

- 1) 療研：肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究，日本医事新報，1900号，3～10，1960。
- 2) 療研：同 上，昭和34年調査成績ならびに昭和32年との比較，日本医事新報，1979号，3～10，1962。
- 3) 療研：同 上，昭和36年調査成績ならびに32年・34年の調査成績との比較，日本医事新報，2064号，9～26，1963。
- 4) 療研：肺結核患者の入院時における薬剤耐性，昭和38年と32年，34年，36年との比較，日本医事新報，2247号，49～57，1967。
- 5) 療研：同 上，昭和41年度の調査成績と昭和32年，34年，38年との比較，日本医事新報，2355号，3～8，1969。
- 6) Ryoken：Primary drug resistance to the major anti-tuberculosis drugs in Japan, Tubercle, Lond, 51: 152～171, 1970。
- 7) 療研：肺結核患者の入院時における薬剤耐性，第1編。1972年の調査成績と前6回の成績の比較，結核，50: 1～8，1975。
- 8) 療研：同 上，第2編。耐性の頻度に関連する因子について，結核，50: 55～62，1975。
- 9) 療研：同 上，第1編。1977年の調査成績と前7回の成績の比較，結核，54: 515～522，1979。

10) 療研：同上，第2編．耐性の頻度に関連する因子
について，結核，54：549～555，1979．

11) Gangadharan, P. R. J. : Drug resistance in
Mycobacteria, CRC Press, Florida, 1984 刊.