

原 著

初回治療耐性肺結核症例の臨床的検討
(主要4剤 SM, INH, EB, RFP に関して)

原 田 泰 子 ・ 北 原 義 也 ・ 二 宮 英 昭
原 田 進 ・ 高 本 正 祇 ・ 石 橋 凡 雄

国立療養所大牟田病院内科

受付 平成6年7月4日

受理 平成6年8月17日

A STUDY ON DRUG RESISTANCE OF NEWLY ADMITTED PULMONARY
TUBERCULOSIS PATIENTS WITH SPECIAL REFERENCE TO
THE RESISTANCE TO SM, INH, EB AND RFP

Yasuko HARADA^{*}, Yoshinari KITAHARA, Hideaki NINOMIYA,
Susumu HARADA, Masahiro TAKAMOTO
and Tsuneo ISHIBASHI

(Received 4 July 1994/Accepted 17 August 1994)

Previously untreated 347 tuberculosis patients newly admitted to our hospital from 1980 to 1991 with positive bacilli and the full record of the drug sensitivity tests were analysed in this study. Among them, 49 cases showed primary resistance to either of major 4 anti-tuberculosis drugs (SM, INH, EB, RFP).

The results obtained were as follows :

1. The number of patients with positive bacilli increased with age. The rate of primary drug resistance in patients of age group below 49 were significantly higher than that of age group over 50.
2. The rate of resistance was 8.6% to SM, 4.0% to INH, 1.4% to RFP and 0.6% to EB. These results are consistent with the results of studies of the Tuberculosis Research Committee, Ryoken. EB was frequently substituted to resistant drugs.
3. There was no significant difference between a group with primary resistance and a sensitive group in the various risk and intractable factors, laboratory data as a indicator of risk factors, and in the results of tuberculin skin test. There was also no significant difference in the rate of culture negative conversion of tubercle bacilli and the improvement in radiological findings.
4. We could rarely find the source of infection in 49 cases with primary resistance. In only 5 cases, family contacts were suspected and in another 1 case, the contact in a work place was suspected.

* From the Department of Internal Medicine, National Ohmuta Hospital, Tachibana 1044-1 Ohmuta, Fukuoka 837 Japan.

Key words : Tuberculosis, Primary resistance

キーワード : 結核, 初回耐性

はじめに

近年、肺結核症においてはRFPを含む強力な短期化学療法の普及が進み、治療成績の著しい向上が見られる。しかし一方、米国ではHIV感染に合併するINH、RFP耐性の多剤耐性結核菌が大きな問題となっている^{1)~3)}。わが国では、まだこのようなHIV感染の事例はそれほど問題になっていないが、肺結核症の罹患率の低下が鈍化し、若年者における新発生、集団発生の増加は新たな問題を提起している。このような現状を考え、われわれは当院で入院治療を行った初回治療耐性例を調査し、SM、INH、EB、RFPの主要4薬剤に対する耐性の現状とその背景因子について諸種の面から検討を行った。

対象および方法

対象：1980年（昭和55年）から1991年（平成3年）までの12年間に、当院に入院した肺結核症患者総数は686例で、初回治療例は503例（73.3%）であった。そのうち排菌陽性例は357例（71%）で、耐性検査が施行されていた347例を調査対象とした。耐性検査の結果、抗結核剤に感受性であった例が298例（男性219人、女性79人、平均年齢58.1歳）、いずれか1剤にでも耐性であった例が49例（男性35人、女性14人、平均年齢48.1歳）であった。（表1）。

方法：薬剤感受性試験は日水製薬製の市販培地を使用

し、斜面培地による固定濃度法（間接法）で行った。薬剤耐性の規準は厚生省監修の「結核菌検査指針」⁴⁾を参考とし、以下の基準で行った。すなわち、SM 20 γ 、INH 1 γ 、EB 5 γ 、RFP 50 γ の濃度に完全あるいは不完全耐性を示すものとした。また、INHは0.1 γ 完全耐性についても調べた。

統計処理は χ^2 検定によって行った。

成 績

対象となった症例については、表1に示したごとくであるが、性別では感受性例、耐性例とも男性が多く、年齢では耐性例の方が若い傾向を示した。

1) 初回治療排菌陽性例の年齢分布および各年齢層における耐性例の割合

年齢を29歳以下、30-49歳、50-69歳、70歳以上の4群に分け、初回治療排菌陽性例の頻度、および耐性例の占める割合を検討した。症例数は高齢になるほど増加していたが、各年齢層における耐性例数は、ほとんど変わらないため、耐性例の占める割合は、若年者ほど増加していた。この事は症例を大きく49歳以下と50歳以上の2群に分けることでさらに明確となった。すなわち、症例数は49歳以下が113例、50歳以上が234例で高齢者が明らかに多く、耐性例の各年齢層に占める割合は49歳以下が113例中27例（31.4%）、50歳以上が234例中22例（10.4%）と49歳以下が有意に（ $\chi^2=10.27$ P<0.001）増加していた（図1）。

表1 対 象

肺結核症入院患者総数（1980~91）	686例
初回治療例	503（73.3%）
排菌陰性例	146（29.0%）
排菌陽性例	357（71.0%）
耐性検査施行例	347
感受性例	298
男性	219
女性	79
平均年齢	58.1 \pm 19.0歳
耐性例	49
男性	35
女性	14
平均年齢	48.1 \pm 21.5歳

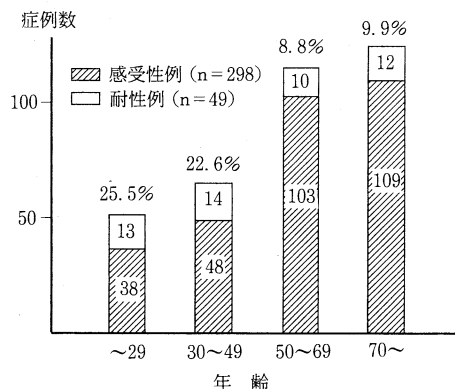


図1 初回治療排菌陽性例の年齢分布および各年齢層における耐性例の割合

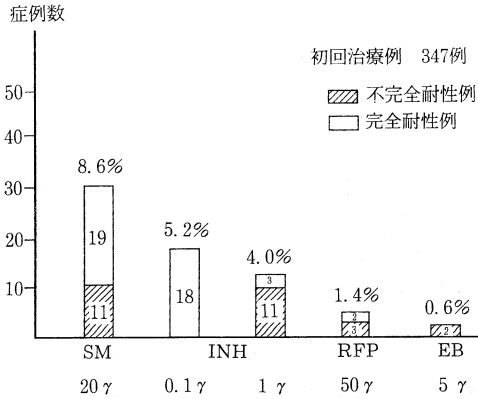


図2 初回治療排菌陽性例における各薬剤の耐性頻度

表2 初回耐性例 (49例) 中 2 剤耐性を有する例

		例数
SM (完)	RFP (完)	1
SM (不完)	RFP (不完)	1
SM (完)	INH (不完)	1
SM (不完)	INH (完)	1
SM (不完)	INH (不完)	2
SM (完)	INH (完)	9*

計 15 (30.6%)

* SM 完全耐性例, INH 1γ 完全耐性は 1 例のみ

表3 初回治療耐性例の薬剤変更 (49例)

1. 耐性判明後に薬剤変更	21例 (42.9%)
2. 耐性判明後もそのまま使用	16例 (32.7%)
3. 治療開始時より耐性薬を使用していない	6例 (12.2%)
4. その他 (転院, 他病死など)	6例 (12.2%)

表4 初回治療排菌陽性例の胸部X線像改善度の比較

胸部X線像 基本病変*	感受性例 (n=285)	耐性例 (n=41)
1 (著明改善)	111 (38.9%)	17 (41.5%)
2 a (中等度改善)	111 (38.9%)	13 (31.7%)
2 b (軽度改善)	44 (15.4%)	7 (17.1%)
計	266 (93.2%)	37 (90.3%)
3 (不変)	9 (3.2%)	3 (7.3%)
4 (増悪)	10 (3.5%)	1 (2.4%)
平均入院期間 (月)	9.2±5.0	8.8±4.7

* 学研肺結核病状経過判定基準に基づいた

2) 初回治療排菌陽性例における各抗結核剤の耐性頻度

各薬剤の耐性頻度は図2に示すごとく, SMが8.6%と最も高く, 完全耐性例も最も多かった。次いでINH 0.1γ 5.2%, INH 1γ 4.0%, RFP 1.4%, EB 0.6%の順であり INH 1γでは不完全耐性例が多かった。

3) 2剤耐性例

初回耐性例 (49例) 中 2 剤耐性例は 15 例 (30.6%) で, すべて SM が含まれていた。表2に示すように SM, INH ともに完全耐性を示すものが 9 例と最も多かったが, このうち SM 完全耐性, INH 1γ 完全耐性は 1 例のみであった。ついで SM, INH ともに不完全耐性を示すものが 2 例, あとはすべて各 1 例であった。3 剤以上に耐性を示す例はなかった。

4) 耐性例の使用薬剤変更

耐性判明後, 感受性薬剤に変更した群 21 例の内訳は以下のものであった。まず単独耐性例では, SM 耐性 9 例は, EB に 5 例, EVM に 2 例, KM に 1 例, PAS に 1 例変更していた。INH 耐性 3 例は, 1γ 完全耐性の 1 例は PAS へ, 0.1γ 完全耐性の 2 例は EB へ変更していた。EB 耐性の 1 例は CS へ変更していた。2 剤耐性例では SM, RFP 耐性の 1 例は, SM を KM へ, RFP を EB へ変更していた。また SM, INH 耐性の 7 例は, SM のみを変更したものの 5 例 (EB へ変更 3 例, KM へ変更 2 例) であり, SM, INH ともに変更したものは 2 例 (EB, CS への 1 例, EVM, TH への 1 例,

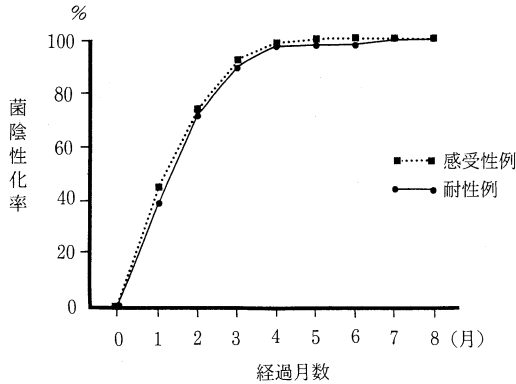


図3 感受性例と耐性例における菌陰性化率の比較

この TH へ変更の1例は INH 1 γ 完全耐性例)であった。耐性判明後も変更せずそのまま使用していた16例の内訳は、SM 完全耐性が1例(多剤併用例)、不完全耐性が3例、RFP 不完全耐性2例(1例は多剤併用例)、INH 0.1 γ 完全耐性4例、1 γ 完全耐性1例、1 γ 不完全耐性5例(2例は多剤併用例)であった(表3)。その他の内訳は、転院1例、自己退院2例、他病死2例、不

明1例であった。

5) 感受性例と耐性例における胸部X線像改善度と菌陰性化率の比較

胸部X線像の基本病変については、学研の病状経過判定基準で判定した。感受性例、耐性例共軽度改善以上が90%以上でよく改善しており、不変例の割合が耐性例でやや多いように見られるが有意差はなかった。平均入院期間も両者ともほとんど同じであった。(表4)

治療後の菌陰性化率は、図3に示すように両群間にほとんど差は見られなかった。

6) 感受性例と耐性例における難治化因子の比較

初回耐性の背景因子として、北原等の報告⁵⁾⁶⁾に基づき、治療上大きな問題となる難治化因子や、難治化を予測する指標となる幾つかの臨床検査値について比較を行った。表5に示したのは、多数の難治化因子の内、特に難治化に重要な関連を持つと考えられた因子である。

感受性例では衰弱、低栄養状態、合併症の中の悪性疾患の頻度が耐性例に比べて高い傾向が見られた。この理由として、表1に示したごとく、感受性例が耐性例に比べて平均年齢が10歳高く、高齢者が多いという年齢因子の影響が考えられた。しかし、これらの難治化因子に

表5 感受性例と耐性例における難治化因子の比較

難治化因子	感受性例 (n = 298)	耐性例 (n = 49)
多量排菌*	128 (43.0%)	20 (40.8%)
病型重症 (I, II ₃)	53 (17.8%)	12 (24.5%)
衰弱・低栄養	30 (11.1%)	2 (4.7%)
生活の乱れ	9 (3.3%)	1 (2.3%)
併発感染	14 (5.2%)	4 (9.3%)
合併症		
脳血管障害, 精神・神経疾患	37 (13.7%)	6 (14.0%)
糖尿病	43 (15.9%)	6 (14.0%)
塵肺, 長期粉塵歴	15 (5.5%)	3 (7.0%)
悪性疾患	13 (4.8%)	1 (2.3%)

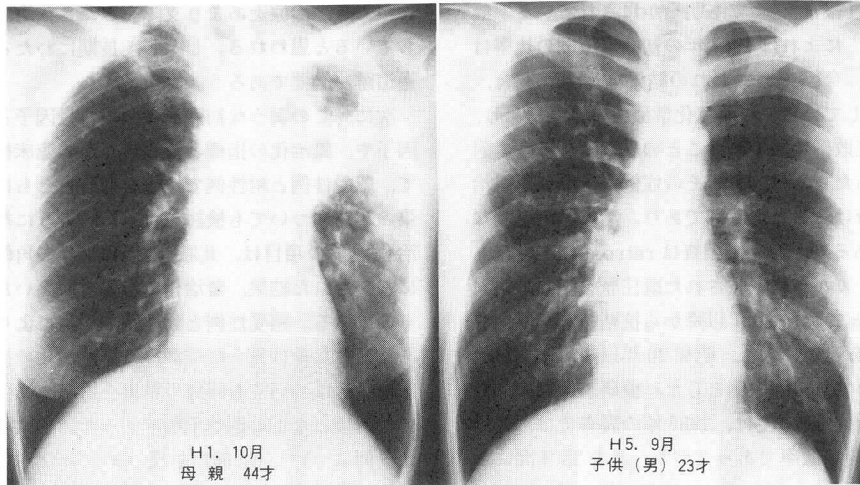
* G 7号以上または培養(++)以上

表6 感受性例と耐性例における臨床検査値の比較

	WBC (/mm ³)	Ly (%)	Mo (%)	T.P (g/dl)	Alb (g/dl)	T.Chol (mg/dl)	Ch.E* (mm)	ツ反 (mm)
感受性例 (n = 298)	7280 ± 2470	22 ± 11	6 ± 5	7.1 ± 0.7	3.5 ± 0.6	161 ± 39	0.7 ± 0.3	21 ± 13
耐性例 (n = 49)	7050 ± 1870	26 ± 16	6 ± 3	7.0 ± 0.7	3.6 ± 0.6	154 ± 38	0.7 ± 0.3	19 ± 12

* 各個人の検査値/中央値

(中央値 = (男女それぞれの正常下限値 + 正常上限値) / 2) で算出した



		母親 H1年10月	子供 H5年9月
対 照		##	##
SM	20γ	##	##
INH	0.1γ	4 colony	45 colony
	1γ	2 colony	4 colony
EB	5γ	-	-
RFP	50γ	-	-

図4 家族内感染例の1例

については、すべて両群間に統計的有意差は見られなかった。

入院時の血清総蛋白、アルブミン (Alb)、コリンエステラーゼ (ChE) 値は各症例のその後の治療効果、並びに難治化を予測する優れた指標となり得るとの報告⁵⁾であるが、感受性例、耐性例の間に有意な差は見られなかった。(ChE 値については、正常値が男女、測定方法で異なるため、中央値=正常下限値+正常上限値/2を算出し、各個人の検査値/中央値で比較を行った)。その他、免疫学的な指標として白血球数、リンパ球、単球の比率、ツベルクリン反応についても比較を行ったが、有意差は見られなかった(表6)。

7) 耐性菌の感染経路

各症例の入院時の病歴を中心に感染経路を調べたが、43例は不明であり、推定できたものでは、家族内感染5例(親子間4例、兄弟間1例)、職場感染1例(看護婦)であった。

次に典型的な家族内感染例と耐性菌による再感染が強く疑われた例を紹介する。

8) 家族内感染と考えられた1例

母親は20歳で発症し、39歳の時に再燃した。病識がないためいずれの時も治療を中断し、平成元年、44歳

で図4のX線像に見られるようになり重症となり再入院した。入院時はG6号であった。平成5年9月息子が血痰を主訴として入院、入院時塗抹(-)、培養(+)であった。耐性検査の結果では、検出された2人の菌の耐性のパターンがよく似ており、母親から息子への感染が強く疑われた。

9) 再感染発症が強く疑われた1例

症例は90歳(明治30年生)男性、昭和60年より不整脈のため、老人専門病院入院中であった。昭和62年右側胸部痛を訴え胸部レ線を撮り、異常陰影を指摘され当院転院となった。生来健康で既往歴は特になかった。入院時G3号で、胸部X線像では非常に新しい病像を呈しており、耐性検査において、SM完全耐性、INH1γ不完全耐性を示していた。90歳という年齢から、初感染は抗結核剤が開発される以前と考えられるので、本例は今回新たに耐性菌による再感染を受け、発症したものと考えられた。

考 察

肺結核症新入院患者において、初回治療例の占める割合が年々増加していることは、療研による1957年(昭和32年)以来、過去30年間の長期にわたる入院時薬剤

耐性頻度の調査報告⁷⁻¹²⁾でも明らかにされている。最近の上記報告¹¹⁾によれば1987年の初回治療例の比率は74.9%であり、今回のわれわれの結果(73.3%)は、ほぼそれと一致している。これは化学療法の進歩により、再発例、治療失敗例が減少したことの反映であろう。耐性例の検討にあたっては、まずその症例が未治療か既治療かを正確に分けることが原則であり、治療歴の正確な聴取が必要であるが、今回の調査はretrospectiveなものであるため、カルテに記載された既往歴を中心に検討した。したがって昭和20年以降から抗結核剤が使用され始めたことを考慮に入れ、昭和20年以前に結核の治療歴を有していても未治療例とした。療研によれば、わが国の未治療耐性の頻度は、1987年の調査では、10.5%で今までで最も低率であったが¹⁰⁾、過去25年間にわたり、約15%前後を上下していると報告¹²⁾されており、当院における過去12年間の初回耐性例49例の頻度14.1%(表1)は、それと大体一致している。

初回治療排菌陽性例の年齢分布では、49歳以下に比べ50歳以上の年齢層が急激に増加しており、一般に言われる高齢者結核の増加と良く一致する結果となっている。しかし、耐性例自体は各年齢層で10-14例とあまり変化が見られないため、若年者層では耐性例の占める頻度が高齢者に比べ有意に高くなっており、この若い世代は抗結核剤が治療に使われだしてから感染した世代であることを物語っている。

療研の報告¹²⁾によれば、薬剤別耐性頻度は、過去25年間の推移で見た場合、増加、減少傾向は見られず、SMは9%、INHは5%の線を上下しており、RFPは1.3%、EBは1.1%である。この結果は図2のわれわれの結果と良く一致している。われわれの症例におけるRFP、EB耐性例7例中5例は、昭和60年以降(RFPの抗結核剤としての実用化は、昭和40年代初期より)の発症で16歳から39歳までの若年者であり、RFP、EB耐性菌による初感染が強く考えられる。

各症例がどんな薬剤に耐性を有するかは、われわれ臨床医が治療にあたって最も憂慮するところである。図2に見られたごとく耐性薬剤としては、SMとINHが多かったため変更薬剤としては、EBが最もよく使用されていた。耐性判明後もそのまま使用を続けた例は、INH 0.1 γ 完全耐性例とINH 1 γ 不完全耐性例、並びに4剤以上の多剤併用例が多かった。

感受性例と耐性例における治療効果の判定として、胸部X線像の改善度、平均入院期間、および菌陰性化率を比較した結果では、両者に有意差は見られなかった。つまり今回の結果からは、SM、INHは有力な抗結核剤であるといえども、RFP、EBの耐性頻度が低く、また3剤以上の耐性はないことから、SMをEBに変更するこ

とができ、治療上あまり支障をきたさなかったことを示していると思われる。しかし、長期にわたるその後の経過追跡が必要であろう。

次に、このような初回耐性例の背景因子として難治化因子や、難治化の指標となる幾つかの臨床検査値について、感受性例と耐性例で比較を行うとともに、耐性菌感染の経路についても検討を行った。表5に挙げてある難治化因子の項目は、北原等⁶⁾により多角的にまた詳細に検討された結果、難治化に影響度が高いと評価されたものである。感受性例と耐性例で項目により多少の差はあれ有意な差は見られなかった。難治化の指標となる臨床検査値についても同様の結果を得た。感染経路については、ほとんどの例が不明であった。感染源が推定できた6例についても、菌の耐性パターンや、ファージ型別、DNA解析等を行って菌の一致を確かめた結果ではないので、すべて病歴よりの推定となった。

以上の過去12年間の当院における初回耐性例49例の検討では、療研の報告ともほとんど一致し、特に問題となる結果は見られなかった。

RFPの普及による著しい治療成績の向上は前述した通りであるが、その一方で患者側また医療を行う側の結核に対する知識および関心の低下が進み、安易な考えによる不規則、不確実な治療が行われると、今後RFPを始めとする種々の抗結核剤に対する耐性菌が高頻度に出現することが考えられる。したがって初回治療例においても、結核菌の感受性試験を行うことは極めて重要である。また本報告では、感受性例と耐性例における治療効果に差は見られなかったが、多剤耐性例では予後が悪いとの報告もあり、初回耐性例に対する治療方法、予後、並びに再発等に対する評価には、さらに多くの症例の長期間にわたる経過観察が必要と考える。

結 語

当院の過去12年間(1980-91年)の入院初回治療例で耐性検査を施行できた347例のうち、SM、INH、EB、RFPの主要4剤に初回耐性である49例(14.1%)を対象として検討を行い、以下の結果を得た。

1) 初回治療排菌陽性例を20歳毎に年齢区分し、各年齢層における耐性例の割合を検討すると、49歳以下の若年層では50歳以上の年齢層に比較し、有意に増加していた。

2) 抗結核剤の耐性頻度は、SMが最も高く、次いでINH、RFP、EBの順であった。2剤耐性例ではSMとINHがともに完全耐性を示す例が最も多かった。

また、耐性薬剤の変更にあたっては、EBに変更したものが最も多かった。

3) 難治化因子、臨床検査値および免疫反応について

は感受性例と耐性例で差は見られなかった。胸部X線像の改善度と菌陰性化率でも同様に両群で差は見られなかった。

4) 耐性菌の感染経路については家族内感染と職場感染が見られたが、大多数は不明であった。

(この結果は第69回日本結核病学会総会で報告した。)

文 献

- 1) Centers for Disease Control. Nosocomial transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons—Florida and New York, 1988–1991, MMWR. 1991 ; 40 : 585–591.
- 2) Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. : An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1992 ; 326 : 1514–1521.
- 3) Centers for Disease Control. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system—New York, 1991, MMWR. 1992 ; 41 : 507–509.
- 4) 日本公衆衛生協会：厚生省監修，結核菌検査指針，1979.
- 5) 北原義也：難治化因子を持った肺結核の初回治療。結核。1992 ; 67 : 671–674.
- 6) 北原義也，池田昭仁，加治木章，他：初回治療肺結核症例における各種難治化因子の検討。結核。1994 ; 69 : 503–511.
- 7) 結核療法研究協議会：入院時薬剤耐性に関する研究，昭和57年度療研研究報告書。1–5.
- 8) 結核療法研究協議会：入院時薬剤耐性に関する研究（第1編）現地成績と25年間の推移，（第2編）現地成績と中央判定成績との比較，昭和58年度療研研究報告書。1–10.
- 9) 結核療法研究協議会：入院時薬剤耐性に関する研究，昭和62年度療研研究報告書。1–2.
- 10) 結核療法研究協議会：入院時薬剤耐性に関する研究（第1編）現地成績と30年間の推移，（第2編）現地成績と中央判定成績との比較，昭和63年度療研研究報告書。10–19.
- 11) 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。4–8.
- 12) 結核療法研究協議会：肺結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究（第1編）。1982年の現地成績と25年間の推移。結核。1991 ; 66 : 367–373.