

原 著

肺結核耐性菌患者の現状分析および治療と予後

— 国療化研第 33 次 A 調査報告 —

国立療養所化学療法研究会

(会長：片山 透)

佐藤 紘二・永井 英明・倉島 篤行
毛利 昌史・片山 透

国立療養所東京病院

受付 平成 7 年 6 月 19 日

受理 平成 7 年 7 月 24 日

THE PRESENT SITUATION, TREATMENT AND PROGNOSIS OF
DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

— Report of the 33rd A Series of Controlled Trials of Chemotherapy —

Cooperative Study Unit of Chemotherapy of Tuberculosis
of the National Sanatoria in Japan

(Chairman : Toru KATAYAMA)

Koji SATO*, Hideaki NAGAI, Atsuyuki KURASHIMA,
Masashi MORI and Toru KATAYAMA

(Received 19 June 1995/Accepted 24 July 1995)

We studied 266 patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis at national sanatoria in Japan. The patients included 218 men (mean age, 58 years) and 48 women (mean age, 62 years). The levels of isoniazid and rifampicin resistance were determined at 1 mcg/mL and 50 mcg/mL, respectively. The results were as follows. (1) Most patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis were middle-aged or past middle-aged. (2) There were many cases of drug-resistant pulmonary tuberculosis in previously treated tuberculosis patients with active disease and several cases in previously untreated pulmonary tuberculosis patients. However, in some previously untreated patients active tuberculosis was convert relatively easily to inactive tuberculosis. (3) Concerning life style, bachelors who drank heavily were more likely to develop drug-resistant pulmonary tuberculosis. (4) Most cases of drug-resistant pulmonary tuberculosis had at least one cavity on chest

* From the Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1 Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

radiographs. (5) Several patients with drug-resistant tuberculosis left the hospital against the advice of their attending doctors ; therefore, it was difficult to treat their illnesses. (6) In more than half the cases in which *Mycobacterium tuberculosis* was resistant to isoniazid and rifampicin, tolerance to streptomycin and ethambutol was also seen. (7) When patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis continued to have tuberculous bacilli in their sputum after 3 months of chemotherapy, there was a tendency for them to expectorate tuberculous bacilli in their sputum. For these drug-resistant tuberculosis patients, we must pay attention not only to the medical aspects but also to the social aspects of their disease.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Drug-resistance, Isoniazid and Rifampicin, Medical aspect, Social aspect

キーワード : 肺結核, 薬剤耐性, イソニアジドとリファンピシン, 医学的側面, 社会的側面

はじめに

結核の治療が、昭和40年代半ばのRFPの出現後完全に内科主導型の治療に移行してから既に久しい。しかし、抗結核剤に感受性が残っている間はいいが、主力の抗結核剤に耐性を獲得してしまうと外科的処置を加えても、終にはひと筋縄では治癒しない状態に陥ることが多々ある。かかることより、耐性菌結核対策には、困難性を伴うことが多い。そこで最近の国内の耐性菌結核患者の実態を国立療養所の症例について調査検討した。

目 的

主力抗結核剤、なかでも主軸のINHとRFPの両剤に耐性になった患者の治療には難渋しているのが現状である。そこで国立療養所内でのINH, RFP 両剤耐性患者の実態が、どのようになっているのか調査検討し、今

後の対策の一助とすることを目的とした。

対 象

平成元年1月1日より3年12月31日までに国立療養所42施設(後記)に入所した症例のうちINHとRFPの両薬剤に完全耐性の266名を対象とした。対象症例は、男性218例、女性48例で平均年齢は、各々58歳と62歳であった。なお、耐性判定は、小川培地上で日本結核病学会治療専門委員会の基準によるINH $1\mu\text{g/ml}$, RFP $50\mu\text{g/ml}$ に従った。

方 法

調査項目を記載したアンケート用紙を作成配布し、各療養所で上記の基準を満たした症例について記載されたデータを集計分析した。今回の調査の主目的は、INHとRFPの耐性に関してであったが、その他の付随的事

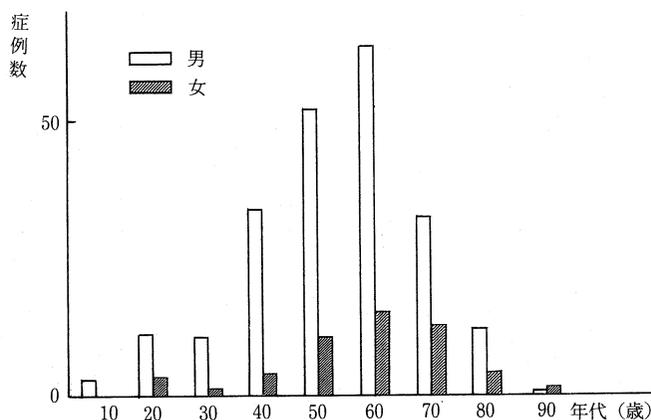


図1 患者構成

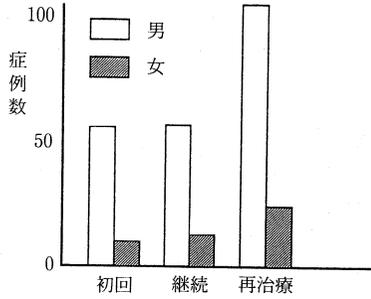


図2 化学療法歴

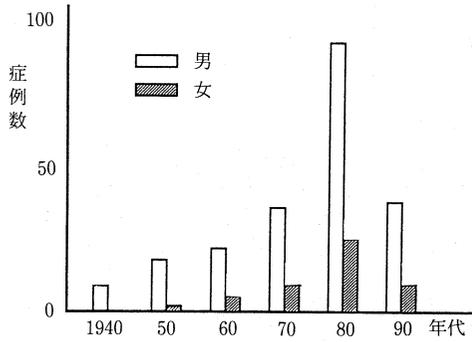


図3 初回治療開始年代

項についても検討した。

結果

患者構成は20歳未満の症例から90歳代までであったが、60歳代が一番多く、50~70歳代の症例が全体の約70%を占め、男女とも同じ傾向を示した。これは、私どもが国療化研32次Cで報告した初回治療例の患者構成によく似た年齢構成である¹⁾。ただし、初回治療例と異なり20歳代の症例は少なかった(図1)。

化学療法歴は、圧倒的に再治療例が多く、次に継続治療中であった症例が続く、初回治療での耐性患者もみられた(図2)。継続治療中の症例は、多剤耐性菌排菌のため退院できない症例と推測されるが、初回治療での耐性は、もともと自然耐性菌が感染したのかあるいは獲得耐性菌が感染したのかは、不明である。

対象となった耐性菌患者の初回治療開始日は、大気安静しかなかった時代から、ようやく本格的化学療法の黎明期に入った1940年代後半の症例もあるが、1970年代と1980年代に初回治療を受け、今回再治療のため入院した症例が多く約60%を占めていた(図3)。1990年代の症例には、再治療および初回治療耐性患者の両群が

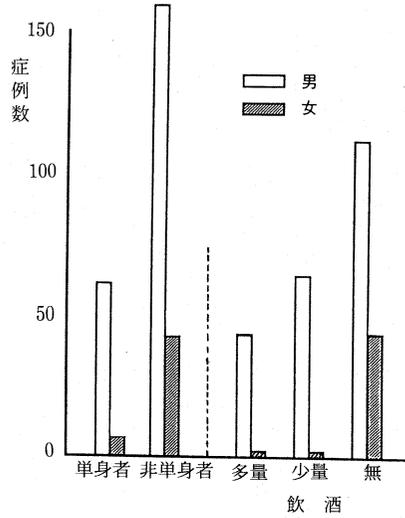


図4 生活背景

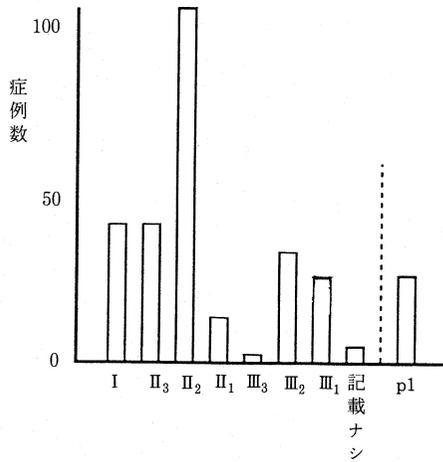


図5 学会病型

含まれている。これら多剤耐性結核患者については、医学的要因のみならず社会的要因にも配慮が望まれているところである。

図4は、多剤耐性菌患者の生活背景をみたものであるが、約24%が単身者であり、男性患者では、ほぼ3人に1人が単身者となっており、明らかに生活状況の関与をうかがわせている。さらにこの図にみられるように、アルコール飲料を多飲するものが、男性患者の約20%にみられた。一方、女性の多飲酒者は、ごく一部の少数であった。図5に病型分類を示した。学会分類のII₂型が約40%を占め、これにI型とII₃型を含めると約70%にものぼる。すなわち排菌者で巨大空洞があれば耐性

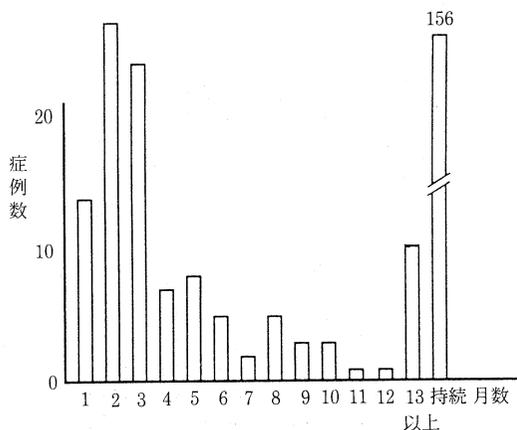


図6 排菌陰性化までの期間

菌患者になりやすいことを示唆している。これは、菌量が多いと、それだけ耐性化要因も増えるためであろう。

図6は排菌陰性化の経過をみたものであるが、症例の約40%に、排菌の陰性化がみられた。これは、INHとRFPに耐性でも、初回治療の場合、あるいは、他の薬に感受性が残っている場合には、約4割の症例は排菌陰

表1 今回入院中の使用薬剤

治療薬	男			女		
	初回	継続	再	初回	継続	再
INH	63	53	91	18	13	23
RFP	61	32	67	19	8	16
SM	41	21	44	14	7	9
EB	41	35	75	14	8	15
PZA	16	19	31	6	4	9
KM	12	13	16	2	5	4
EVM	6	17	30	2	0	5
CS	10	15	23	3	3	4
TH	12	15	34	4	5	8
CPM	2	0	2	0	0	0
PAS	4	10	19	3	2	7
NQ	4	8	21	1	7	3
CAM	0	0	2	0	0	0

表2 SM, EBに対する耐性

薬剤耐性	SM			EB		
	+	±	-	+	±	-
男	119	42	57	123	47	48
女	21	13	14	25	11	12

表3 外科的治療の既往

	葉切除	胸郭成形
男	12	17
女	2	1

性化が望めることを示唆している。

しかし、INH, RFP 両剤耐性患者で他剤にも耐性を有する患者は、持続排菌のままとなっている。これらの患者対策をどうするかは残された問題である。調査期間中の死亡者は、初回、継続、再治療群の順に8人、16人、25人であった。残念ながら、アンケートの記載では、死亡原因が、結核死か他病死かの区別が明らかではなかった。

表1に示すごとく、使用された抗結核剤は、実に雑多であった。表中の数字は、調査対象の期間中に短期間でも投薬した薬剤は、使用薬剤とした累積数である。投与された薬剤は、実に多彩でほとんどの抗結核剤が使用されているが、裏返せば、耐性菌に対する適格な薬がないことを物語っている。

表2は、INHとRFP両者に耐性になった症例では、その約半数がSM, EBにも耐性を獲得してしまっていることを示しており、ますます治療が困難になることが理解できる。

表3は、手術との関係をみたもので、既往に外科的治療を受けた症例は32名あった。しかし、術前に対側肺にも病巣があったかどうか、活動性病巣を残したままの胸郭成形なのか、肺葉切除後胸郭成形が追加されたのか、肺葉切除術だけなのかアンケートだけでは判然とせず、手術が今回の調査対象の耐性菌結核に及ぼした影響についての詳細は、不明である。なお、表3は最後の手術名で集計した。

考案

薬剤感受性検査は、培地の種類、薬剤濃度、判定方法などにより、かなり影響を受けるが、現在でも国療の大多数の施設は、小川培地で絶対濃度法によっている所が

多い。日本結核病学会治療専門委員会より示された耐性基準薬剤濃度は、INH 1, RFP 50, SM 20, EB 5 の各 $\mu\text{g/ml}$ となっているが、「この濃度に完全耐性となった場合は、効果は期待できないと考えてよい。この基準は、いわば上界を示したもの」²⁾ となっていることからすると、実際はこれより低濃度の耐性でも完全耐性化していることも考えておかねばならない。

耐性患者の中には、未治療例なのに最初から耐性菌であった場合もあり¹⁾³⁾、また既治療例耐性症例でも、再発例、慢性排菌例、一部治療失敗例など、種々の場合が存在する。比較的最近の日本の症例についての療研の報告では、二剤耐性、三剤耐性は、9.5%、6.7%であり、INH, RFP の2剤以上の耐性も既治療例の中には、かなり存在している³⁾。国療の症例は、治療失敗例や、どうしようもなくなった慢性排菌患者が集まってくる傾向があるので、実際は、かなりの頻度になっていると推測される。INH, RFP 両剤耐性例への対策の困難なことは、亀田らが既に述べているところでもある⁴⁾。

一方、米国では、最近多剤耐性結核が大問題になっている⁵⁾⁶⁾。ただし、そこには特殊な要因が介在している。すなわち、無職の独身男性、しかも、ホームレスや薬物常用者、あるいは、移民、不法滞在外国人の他、AIDS および HIV 感染による免疫不全者などが危険因子となっており、薬物耐性の面だけの問題ではなく、社会的要因が大きく絡んでいる。日本の大都市でも、次第に類似の現象が生じつつあるので、医療面だけではなく、社会的側面からも、その対策を考えねばならない。

ま と め

- (1) INH, RFP 両剤耐性患者の大部分は中年以上の症例であった。
- (2) 再治療例の耐性菌患者が多いが、初回治療での耐性患者もあった。しかし、初回耐性患者のかんりの症例は、排菌陰性化が得られていた。
- (3) 生活背景の中では、独身男性で多飲酒者は、大きな危険因子となっていた。
- (4) 耐性菌患者の大多数は、空洞を有する症例であった。
- (5) 投与薬剤は、種々雑多でまとまりに欠け、一貫性がみられなかったが、これは耐性結核治療の困難性を物語っている。
- (6) INH, RFP 耐性患者の半数以上は、SM および

EB にも耐性であった。

- (7) 治療開始後4カ月以上排菌の続く再治療例に、持続排菌患者になった症例が多かった。
- (8) 多剤耐性結核菌患者には、医学的要因と社会医学的側面の両者が大きく関与していた。

総 括

国立療養所42施設のINH, RFP 両剤耐性患者の実態を調査検討した。これらの耐性菌患者には、医療面だけではなく社会的要因にも対処する必要がある。

平成三年度国立療養所化学療法研究会参加施設：美幌病院、札幌南病院、青森病院、山形病院、福島病院、晴嵐荘病院、東栃木病院、東埼玉病院、千葉東病院、東京病院、中野病院、西新潟病院、神奈川病院、南横浜病院、恵那病院、岐阜病院、中部病院、東名古屋病院、明星病院、南京都病院、宇多野病院、近畿中央病院、刀根山病院、青野原病院、兵庫中央病院、松江病院、津山病院、南岡山病院、広島病院、西香川病院、南愛媛病院、愛媛病院、福岡東病院、南福岡病院、大牟田病院、長崎病院、西別府病院、再春荘病院、熊本南病院、宮崎病院、宮崎東病院、沖縄病院。

文 献

- 1) 国立療養所化学療法研究会：結核予防法命令入所の改定による初回治療例の調査。結核。1993；68：487-493。
- 2) 日本結核病学会治療専門委員会：結核化学療法に関する見解。結核。1974；49：349-356。
- 3) 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；4-8。
- 4) 亀田和彦：INH・RFP 両剤耐性例への対策。結核。1991；66：687-706。
- 5) Kathleen Neville, Assia Bromberg, MD, Ruven Bromberg, et al. : The third epidemic - multidrug-resistant tuberculosis. Chest. 1994；105：45-48。
- 6) Thomas R Frieden, MD, Timothy Sterling, MD, Ariel Pablos Mendez, MD, et al. : The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York City. N Engl J Med. 1993；328：521-526。