

原 著

## 臨床経過から見た多剤耐性結核菌発現に関する一考察

藤野 忠彦・長谷川 直樹・佐藤 麗子  
小松 弘一・河田 兼光

国立療養所南横浜病院内科

ATTRIBUTABLE FACTORS TO THE EMERGENCE OF MULTIDRUG-RESISTANT  
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* BASED ON THE OBSERVATION OF  
CONSECUTIVE DRUG RESISTANCE TEST RESULTSTadahiko FUJINO\*, Naoki HASEGAWA, Reiko SATOU,  
Hirokazu KOMATSU, Kanemitsu KAWADA

Thirty six cases with multidrug-resistant tuberculosis were retrospectively studied to define the causes attributable to the emergence of multidrug-resistant *M. tuberculosis*. All these tuberculosis cases were microbiologically confirmed and resistant to at least isoniazid and rifampicin.

Data analysis using matched-pair sampling methods (1:3) demonstrated that the followings are the significant risk factors for the emergence of multidrug-resistant tuberculosis; in compliance to treatment (Odds ratio 21.0:95%CI 4.10-107.63), alcohol abuse (Odds ratio 15.0:95%CI 2.34-96.1) and the history of previous treatment (Odds ratio 5.0:95%CI 2.04-12.21), while diabetes mellitus is not statistically significant.

The in compliance to treatment which is primarily thought to be patient's responsibility results in non-optimal administration of antituberculous agents, leading to the multidrug-resistant tuberculosis. Other factors that may have contributed to the emergence of resistance included the unnecessary change of regimen before completion of chemotherapy. This is patient-unrelated situation where responsibility lies in the medical side.

A clinical case presented here is an example. In this case RFP was replaced with ethambutol 3-months after the initiation of regimen including SM, INH and RFP because of abnormal elevation of GOT and GPT without any supporting evidence that RFP was causative. The readministration of RFP after 1-year cessation did not induce liver dysfunction, while the drug resistance was observed not only to RFP but also to INH. This case suggests unnecessary interruption of RFP could lead to the emergence of resistance to INH as well as RFP.

One known mechanism of drug resistance is random mutation and the selection by drugs administered during the course of chemotherapy. The cases with advanced cavitory lesions would have a higher probability of the occurrence of mutation. The more the number of mutant bacilli, the higher the probability of emergence of multidrug

別刷り請求先:

藤野 忠彦

国立療養所神奈川病院

〒257-8585 神奈川県秦野市落合666-1

\* From the Division of Internal Medicine, National Sanatorium Minami-Yokohama Hospital, 2-6-1, Serigaya, Kohnan-ku, Yokohama 233-0006 Japan.

(Received 4 Nov. 1997/Accepted 24 Feb. 1998)

resistance. Those cases in which longer period of time is needed for the negative conversion of *M. tuberculosis* should be treated with potent chemotherapy regimens under the intensive supervision.

Since both INH and RFP are the most potent among currently available antituberculous agents. It is crucial to preserve the potency of these essential agents before novel anti-tuberculous are developed.

**Key words :** Multidrug-resistant tuberculosis, Pulmonary tuberculosis, Incompliance, INH・RFP

キーワードズ：多剤耐性結核，肺結核，不規則治療，INH・RFP

### はじめに

リファンピシン (RFP) をはじめとする強力な抗結核剤の開発そして短期化学療法の導入により，結核の治療成績はめざましい進歩を遂げた。その一方では，感染症一般に共通することであるが，抗生物質に対する耐性結核菌発現の問題がある。少なくともイソニアジド (INH) と RFP 両剤に耐性を示すものを多剤耐性結核菌と呼んでいるが<sup>1)</sup>，最近増加の傾向にあり危惧されている<sup>2)</sup>。

われわれは，臨床経過を観察することのできた多剤耐性肺結核症例をもとにして耐性結核菌の発現について考察をした。

### 研究方法

研究対象症例は，1994年1月から96年12月までに肺結核で入院した1169例中，INH と RFP 両剤に耐性を示した36例である。36例中19例は「治療経過中に多剤耐性結核菌が発現した症例」で，残る17例は「受診時 (入院時) 既に多剤耐性例」であった。

菌種同定はナイアシンテストにて行ったものもあるが，最終的には全例 DNA-DNA ハイブリダイゼーション法 (DDH マイコバクテリア '極東') にて同定した。36症例はすべて *M. tuberculosis* と同定されている。

薬剤感受性検査方法は1991年以前は小川斜面培地を用いた固定濃度法 (普通法)<sup>3)</sup> を，1992年以降より「結核菌感受性スペクトル検査用培地」(極東)<sup>4)</sup> によるマイクロタイター法を用いた。それぞれの薬剤に対する「耐性」の判定は「耐性検査薬剤濃度ならびに耐性基準」に従った<sup>5)</sup>。判定にあたっては，対照培地で (3+) 以上の発育とした時，薬剤を含む被検培地での発育が (3+) 以上を示す完全耐性となる時を「耐性」とした。(+) あるいは (2+) の発育を不完全耐性とするが，不完全耐性の場合でも次に述べる理由から，完全耐性に近いと判断されるものについては「耐性」とした。

表1は，家族内に発病した肺結核例である。1984年9月に入院した母親の場合，入院時にはINH と RFP およびエチオナミド (TH) に完全耐性であった。1984年9月に完全耐性と判定されたINH は，91年4月には不完全耐性と判定されている。一方，これより3年後の

表1 薬剤感受性検査

症例：■■■■ (母親) 40♀	SM	PAS	INH	KM	TH	RFP	CPM	EB	CS
1984.9	感性	感性	完全	感性	完全	完全	感性	感性	感性
1991.4	不完全	感性	不完全	不完全	感性	完全	感性	感性	感性
症例：■■■■ (娘) 21♀	SM	PAS	INH	KM	TH	RFP	CPM	EB	CS
1994.5	不完全	感性	不完全	感性	感性	不完全	感性	感性	感性
1996.1	強，不完全	感性	完全	感性	感性	完全	感性	感性	感性

コントロールを3+以上とした時，(-)を感性，(+)を不完全，(2+)を強，不完全，(3+)を完全とした。

1994年5月に発病した娘においてはINH, RFPおよび硫酸ストレプトマイシン (SM) に不完全耐性であるが, 96年1月にはINHとRFPは完全耐性と判定されている。母親の1991年4月におけるINH, 娘の94年5月におけるINHとRFPは不完全耐性の判定であったが, 前後の判定結果を考慮すると完全耐性に近いと考えるべきで「耐性」とした。

多剤耐性肺結核の発現に及ぼす諸要因を解析するために, 患者群と性, 年齢, 入院時期を一致させた肺結核症例をmatched-pair samplingした。患者群1例に対し対照群は3例を抽出し, Mantel-Haenzel法により検定を行った<sup>6)</sup>。

## 結 果

### 耐性薬剤ならびに薬剤数

「治療経過中に多剤耐性結核菌が発現した症例」の中で, 第1回入院時にすべての薬剤に感受性であったのは19例中4例であった。そのうち2例は既治療例であった。残る2例は未治療例で, うち1例は入院中に度重なる飲酒のために不規則治療となった症例である。残る1例は未治療例で家族歴にも結核患者はいなかった。

表2 治療経過中に耐性が発現した薬剤

薬 剤	第1回入院時耐性	最終観察時耐性
SM	5	9 (47.4%)
PAS	2	5 (26.3%)
INH	11	19
KM	1	3 (15.8%)
TH	1	1 (5.3%)
RFP	2	19
CPM	0	3 (15.8%)
EB	1	7 (36.8%)
CS	0	2 (10.5%)

一方, 19例中残る15例は第1回入院時に何らかの抗結核剤に耐性を示した。その耐性薬剤は表2のごとくであった。INHが11例で最も多く, RFPは2例であった。最終観察時にINH, RFP以外に耐性を示す薬剤はSM, EBが頻度の高いものであった。

「受診時既に多剤耐性」であった17例を含めた36例の最終観察時における耐性薬剤数は, INH, RFPのみが14例 (38.9%), これに1剤が加わり3剤耐性は7例 (SM; 6例, PAS; 1例) (19.4%), 2剤加わり4剤耐性を示したのは8例 (PAS; 6例, SM; 5例, EB; 4例, KM; 1例) (22.2%) あった。最も耐性薬剤数の多かったものはINHとRFPに5剤が加わり7剤耐性を示した症例が3例 (8.3%) あった。

### 多剤耐性結核菌発現に及ぼす因子 (表3)

次に多剤耐性結核菌発現の危険因子として既治療歴, 不規則治療, 糖尿病, アルコール依存症として第1回目入院時の排菌量の諸因子についてそれぞれ検討した。

36例の患者群それぞれに対し, 対照症例3例をmatched-pair samplingしMantel-Haenzel法により検定をしたところ, 「糖尿病」を除く「既治療歴」, 「不規則治療」, 「アルコール依存症」, 「第1回入院時塗抹検査がガフキー6号以上」ならびに「第1回入院時培養検査が(3+)」のすべてが有意に危険因子であった。中でもオッズ比が高かったのは「不規則治療」であり, 次に「アルコール依存症」, そして「既治療歴」の順であった。

### 多剤耐性肺結核症例

症例: 1 [ ] 47♂ (表4, 図):

1993年1月にSM, INH, RFP投与開始したが, 3カ月目にトランスアミナーゼ値が上昇したために(図), RFPを中止しエタンブール (EB) に変更した。しかし, その後もトランスアミナーゼ値は上昇を続けた。排菌は停止したが, RFPを休薬して6カ月後の1994年

表3 多剤耐性肺結核の危険因子

危険因子	オッズ比	95% confidence Interval
既治療歴	5.00	2.04~ 12.21
不規則治療	21.00	4.10~107.63
糖尿病	0.81	0.36~ 1.80
アルコール依存症	15.00	2.34~ 96.10
入院時排菌-塗抹 (G 6号以上)	3.15	1.37~ 7.27
入院時排菌-培養 (3+ 以上)	2.73	1.24~ 6.01

表4 多剤耐性肺結核症例

症例: 1	治療	塗抹/培養	SM	PAS	INH	KM	TH	RFP	CPM	EB	CS
1993. 1	SHR	5/3+	感性	感性	感性	感性	感性	感性	感性	感性	感性
. 4	SHE	0/-									
	HEZ	0/-									
1994. 4	SHEZ	8/3+	感性	感性	感性	感性	感性	感性	感性	感性	感性
.11	SHRE	4/2+	感性	感性	不完全	感性	感性	完全	感性	感性	感性
		0/+									
	HREZ	0/-									
1995. 1		4/2+	感性	感性	完全	感性	感性	完全	感性	感性	感性
. 2	HEZ		感性	不完全	完全	感性	感性	完全	感性	感性	感性
. 9	HE, TH		感性	感性	完全	感性	感性	完全	感性	感性	感性
1996. 1		5/2+	感性	感性	完全	感性	感性	完全	感性	感性	感性

コントロールを3+以上とした時, (-)を感性, (+)を不完全, (2+)を強, 不完全, (3+)を完全とした。

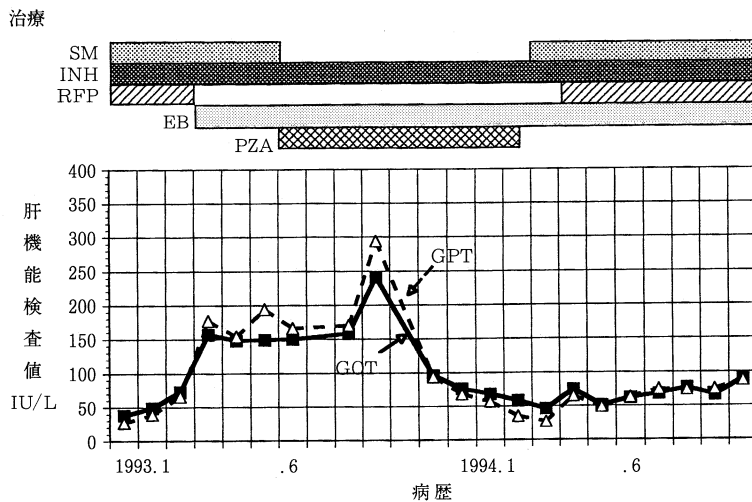


図 多剤耐性肺結核症例

4月に再排菌した。この時にはすべての薬剤に感性であったが、11月にはRFPに完全耐性となりINHも強い不完全耐性となった。さらに1995年1月以後はINHとRFP両剤に完全耐性となり多剤耐性肺結核となった。トランスアミナーゼ値が正常化した後の1994年5月にRFPを再投与しているが、その際にはトランスアミナーゼ値の上昇は認められなかった。

開始2カ月後に排菌は停止したが1993年2月に再排菌し、4月の薬剤感受性検査ではRFPにも不完全耐性となっていた。そして1994年8月にはINHとRFPに完全耐性となり、多剤耐性肺結核となった。1995年1月には排菌停止し退院したが、患者は退院後10カ月間受診せずに治療を中断していた。1995年11月再入院時にはすべての薬剤に耐性となっていた。

症例: 2 (表5):

第1回目入院時にすでにSMに不完全耐性, パラアミノサリチル酸塩 (PAS) に完全耐性であった。治療

#### 考 案

本研究はマイクロタイター法による成績に基づいている。マイクロタイター法は薬剤感受性検査法として、①

表5 多剤耐性肺結核症例

症例: 2	治療	塗抹/培養	SM	PAS	INH	KM	TH	RFP	CPM	EB	CS
第1回入院 (1992.10)	SHR	9/3+	不完全	完全	感性	感性	感性	感性	感性	感性	感性
.12		0/-									
1993.2		2/2+	不完全	完全	感性	感性	感性	感性	感性	感性	感性
.4	HRE	2/2+	不完全	完全	感性	感性	感性	強, 不完全	感性	感性	感性
.9	HEZ										
1994.4		4/3+									
.8		0/3+	不完全	完全	不完全	感性	感性	完全	感性	不完全	感性
1995.1		0/-									
退院											
第2回目入院 (1995.11)	HRE	3/3+	完全	完全	完全	完全	完全	完全	完全	完全	完全

コントロールを3+以上とした時、(-)を感性、(+)を不完全、(2+)を強、不完全、(3+)を完全とした。

簡便であること、②普通法に比べて検査のスペースが小さくて済むこと、③薬剤ごとの力価の低下を心配する必要がない、などの利点がある。一方では、培地面積が小さいので菌量を適正に調整しても発育の判定が困難なことが多い。鹿住らによる<sup>7)</sup>「1992年度の各施設の成績と結研判定の比較(結核療法研究協議会共同研究)」によれば、マイクロタイター法の各施設の平均一致率は84.0%で、普通法の94.3%に比べると約10%低いことが報告されている。このようにマイクロタイター法には、「生物学的測定」であるが故に避けられない誤差がある。したがって、薬剤感受性検査の判定にあたっては可能な限り検査を繰り返し行い、その上、誤差も考慮に入れた総合的な判定が必要となる。

マイクロタイター法に伴う誤差を考慮した上で、次に多剤耐性結核菌発現について考察してみる。結核療法研究協議会の報告によれば<sup>8)</sup>、わが国における未治療例での耐性状況はSM耐性の頻度が最も高い(3.8%)。既治療例ではINHが最も高く(17.9%)、次RFP(15.1%)、そしてSM(10.4%)となっている。和田らの報告によると<sup>9)</sup>治療回数と耐性との関係は治療回数が増すごとにINH・RFP感受性例が減少する、すなわち耐性例が増加している。その理由は過去に薬剤に暴露する機会があれば薬剤感受性菌と耐性菌の選択が行われると考えられている。その要因となるのは患者側の「不規則治療」であることが従来より指摘されてきた<sup>10)</sup>。

一方、「不規則治療」でも医療側の要因について考えざるを得ない症例もある。症例1

治療開始時はすべての薬剤に感性であった。治療開始3カ月後に肝機能障害が疑われたためにRFPを中断している。その後SM、INHおよびEBを投与していたにも関わらず、RFPのみならずINHの耐性が発現し最終的には多剤耐性肺結核で持続排菌例となった。従来から不必要な化学療法剤の変更が耐性菌発現の原因となることが報告されているが、本症例の場合はRFPの休薬がRFP耐性株の発現のみならずINHの耐性も促した可能性がある。RFPは肝機能異常の頻度の高い薬剤ではあるが、本症例では臨床経過から判断して肝機能障害の原因とは必ずしも言えない。このような症例では、すべての薬剤を中止して肝機能検査結果を観察しながら1剤ずつ投薬を再開し、可能な限りRFPの温存に努めることが賢明と言える<sup>11)</sup>。

病巣部の菌量が多ければ自然耐性菌も相対的に多いことは、容易に予想される。多剤耐性肺結核は、治療開始時に排菌量が多いことが危険因子となることが示された。病巣の広がりや少なく、排菌量も少ない症例では「標準的的化学療法指針」<sup>12)</sup>に従うことで十分である。しかし病巣が広範囲にわたり、排菌量が多く排菌停止に時間を要している症例は、排菌量の少ない症例と同様に扱うことはできない。例えば症例2: [redacted]では第1回目入院時より排菌量が多く、病巣は両側肺に及び空洞を伴ったものであり、排菌までに2年余を要している。入院治療期間の短縮化が強調されるあまり、症例それぞれの特異性に関する配慮が欠けてはならない。

多剤耐性肺結核は胸部X線像の上では空洞病変を示

すものが多いが、線維、器質化を示唆する所見のみの症例がある。渡辺らは<sup>13)</sup>昭和40年当時行われたカゼクトミーの経験から病理解剖学的背景因子が胸部 X 線所見の推移に関与することを指摘している。化学療法が行き詰まった症例は、すでに高度に進展し肺機能も低下しているために外科切除療法の適応とはならないものが多い。しかし遺残空洞は後に結核菌をはじめ細菌の格好の培地としての役割を果たすことが多いので、早い段階から外科療法も取り入れた集学的治療法を検討する必要がある。

多剤耐性肺結核症例は最早有効な化学療法がないために、治療は困難を極め持続排菌例となる症例が多い。最近オフロキサシンにより排菌停止に導けた症例が報告されている<sup>14)</sup>。しかし、これは極く一部の幸運な症例で多剤耐性肺結核は治療不可能な状況にある。多剤耐性肺結核で持続排菌例は新たな感染源となり未感染健康人に感染した時にはさらに危険な事態となる。一日も早く新しい強力な抗結核剤の開発が望まれるが、今のところその兆しはない。したがって多剤耐性肺結核症例を作らないよう結核の治療を専門的に扱っていく必要がある。

#### 謝 辞

統計学的処理についてご指導いただいた聖マリアンナ医科大学予防医学教室 吉田勝美教授に深謝します。国立療養所南横浜病院臨床検査室一同ならびに同僚医局員に深謝します。

#### 文 献

- 1) Varelzdis BP, Grosset J, de Kantor I, et al. : Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. Tubercle Lung Dis. 1994; 75: 1-7.
- 2) Yew WW, Chau CH. : Drug-resistant tuberculosis in the 1990s. Eur Respir J. 1995; 8: 1184-1192.
- 3) 厚生省監修:「結核菌検査指針」, 日本公衆衛生協会, 1979.
- 4) 河村 達:「結核菌耐性スペクトル検査法」, 近代医学社, 1971.
- 5) 青柳昭雄: 抗結核剤の使い方. 「昭和61年度改正結核医療の基準とその解説」, 厚生省保健医療局結核難病感染症課編, 財団法人結核予防会, 1986, p52.
- 6) 古川俊之, 丹後俊郎:「医学への統計学」, 朝倉書店, 1996, 133-142.
- 7) 鹿住祐子, 平野和重, 阿部千代治, 他: 入院時薬剤耐性に関する研究: 1992年度の各施設の成績と結核判定の比較. 結核. 1996; 71: 267-276.
- 8) 青柳昭雄, 工藤祐是, 栗原忠男, 他: 入院時薬剤耐性に関する研究. 結核. 1984; 59: 246.
- 9) 和田雅子, 清田明宏, 森 亨, 他. 再治療肺結核症の治療成績—治療期間をめぐって—. 結核. 1993; 68: 469-478.
- 10) 亀田和彦: 患者管理, 「肺結核の治療—最近の考え方」, 財団法人結核予防会, 1996年, 72-84.
- 11) 藤野忠彦: 抗結核薬の副作用とその対策. 今月の治療. 1997; 5: 97-103.
- 12) 日本結核病学会治療委員会: 肺結核初回標準治療法に関する見解. 結核. 1995; 70: 705-707.
- 13) 渡辺定友, 加納保之, 菊池敬一: 未治療耐性菌肺結核に対する化学療法の効果について. 日本胸部臨床. 1965; 24: 659-662.
- 14) 池田宣昭: INH・RFP 両剤耐性例の臨床的観察. 結核. 1991; 66: 690-694.