

原 著

当院における多剤耐性結核症例の臨床的検討

八木 毅典 山岸 文雄 佐々木結花 濱岡 朋子
 黒田 文伸 日暮 浩実

国立療養所千葉東病院呼吸器科

CLINICAL ANALYSIS OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

*Takenori YAGI, Fumio YAMAGISHI, Yuka SASAKI, Tomoko HAMAOKA,
 Fuminobu KURODA, and Hiromi HIGURASHI

**Division of Thoracic Disease, National Chiba-Higashi Hospital*

Forty-three patients with multidrug-resistant tuberculosis at National Chiba-Higashi Hospital were studied retrospectively. TB cases excreting tubercle bacilli which are resistant to both 0.1 $\mu\text{g/ml}$ of isoniazid and 50 $\mu\text{g/ml}$ of rifampicin were defined as multidrug-resistant cases. From 1993 to 1997, we experienced 1627 patients with pulmonary tuberculosis, and among them 43 patients (23-79 years old, 35 males and 8 females) were proved to be multidrug-resistant. Six cases were initially treated cases and other 37 cases had been treated previously. On admission, 40 out of 43 cases (93.0%) were smear positive by sputum examination of mycobacteria and 38 out of 43 cases (88.4%) had cavitory lesions on chest X-ray. Six patients were complicated with diabetes mellitus, two with cancer, one with alcohol dependence, one with chronic hepatitis, and others did not have prominent complications. Three operated patients were cured, the fact shows that the surgical treatment is still a useful measure for cases with the indication. Sixteen patients were cured, eight were still under treatment, and thirteen were died of tuberculosis. One of reasons of poor prognosis of multidrug-resistant tuberculosis is that multidrug-resistant tubercle bacilli are usually resistant to other drugs, too. In case of multidrug-resistant tuberculosis, patients were obliged to be treated in a hospital long-term to prevent the spread of tubercle bacilli. Therefore, it is very important to find out new tuberculosis cases as an early as possible, treat them with proper regimen and prevent dropout by directly observed therapy, thus preventing the emergence of multidrug-resistant tuberculosis. Development of new antituberculous agents is strongly expected.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Drug resistance, Multidrug-resistant tuberculosis, Incompliance

キーワード: 肺結核, 薬剤耐性, 多剤耐性結核, 不規則治療

*〒260-8712 千葉県千葉市中央区仁戸名町 673

* 673, Nitona-cho, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8712 Japan.
 (Received 20 Jun. 2001/ Accepted 29 Aug. 2001)

はじめに

結核に対する化学療法は、イソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) を軸とした多剤併用療法が基本である。そのため、INH と RFP の両剤に耐性である多剤耐性結核は一般に難治性で、長年にわたる入院が必要なことも多く、医学的のみならず社会的にも問題である。

今回われわれは、当院における多剤耐性結核症例について臨床的に検討したので若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

1993年から1997年までに当院で入院加療した活動性肺結核症例 (外国人を除く) 1627名中、少なくともINH 0.1 μg/ml, RFP 50 μg/mlに同時に耐性を示した症例を多剤耐性結核と定義し、性別・年齢・排菌状況 胸部 X線所見・合併症・耐性薬剤 治療 転帰などについて臨床的に検討した。

INH RFP 以外の薬剤の感受性試験濃度は硫酸ストレプトマイシン (SM) 20 μg/ml, エタンブトール (EB) 5 μg/ml, カナマイシン (KM) 100 μg/ml, カブレオマイシン (CPM) 100 μg/ml, エチオナミド (TH) 25 μg/ml, エンビオマイシン (EVM) 100 μg/ml, パラアミノサリチル酸塩 (PAS) 1 μg/ml, サイクロセリン (CS) 40 μg/mlとした。

薬剤感受性試験の培地は「ニチビー ウエルバック培地」を使用した。それぞれの薬剤に対する耐性の判定は、対照培地で3+以上の菌の発育があったとき、薬剤を含む培地での発育が3+以上を示す場合を完全耐性、2+あるいは+の発育を示す場合を不完全耐性、発育がない場合を感受性とした。

結 果

対象とした活動性肺結核症例1627例中、多剤耐性結核症例は男性35例、女性8例の計43例で活動性肺結核症例全体の2.6%を占めた。またこれは、排菌陽性例1193例の3.6%にあたる。

年齢分布は23~79歳、中央値57歳で、初回治療時に多剤耐性結核である初回耐性例は43例中6例 (14.0%)であった。男女別年齢構成では、20歳代男性1例 女性2例 (うち初回耐性例1例)、30歳代男性3例 (同1例)、40歳代男性9例 (同2例)・女性1例、50歳代男性8例・女性1例、60歳代男性7例 (同1例) 女性3例 (同1例)、70歳代男性7例・女性1例であった (Fig. 1)。男性では40歳代から70歳代に多い傾向を認めた。

入院時の喀痰検査成績では、塗抹陽性が初回治療5例・再治療35例の計40例 (93.0%)、塗抹陰性・培養陽性が

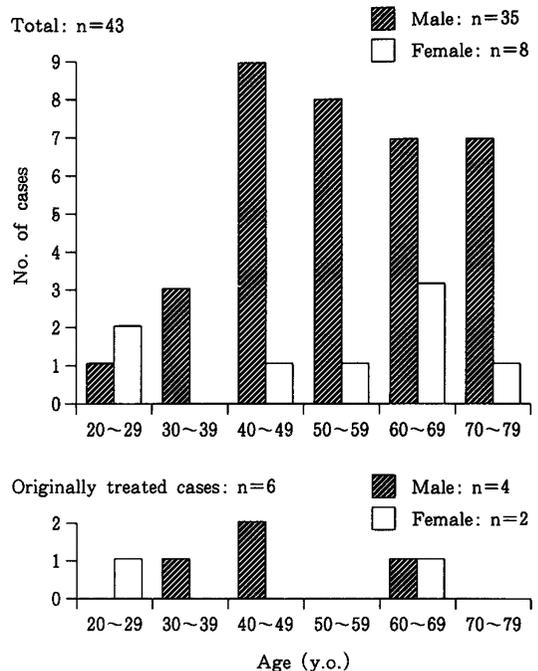


Fig. 1 Frequency distribution of age and sex

Table 1 Chest X-ray findings

	Type			Total
	I	II	III	
Extension	1	2	2	4
	2	22	3	25
	3	9	5	14
Total	9	29	5	43

(Gakkai's classification)

初回治療1例・再治療2例の計3例 (7.0%)であった。塗抹陽性40例のうち36例がGaffky 3号以上であり、比較的排菌量が多い傾向にあった。

入院時の胸部エックス線写真病型分類は、I 3が9例 (20.9%)、II 3が5例 (11.6%)、II 2が22例 (51.1%)、II 1が2例 (4.7%)、III 2が3例 (7.0%)、III 1が2例 (4.7%)であり、38例 (88.4%)は空洞を有していた。病巣の拡がりは、拡がり3が14例 (32.6%)、拡がり2が25例 (58.1%)で、両者を合わせると39例 (90.7%)であった (Table 1)。

基礎疾患は、糖尿病6例、悪性腫瘍2例、アルコール依存症1例、慢性C型肝炎1例で、特に基礎疾患を認

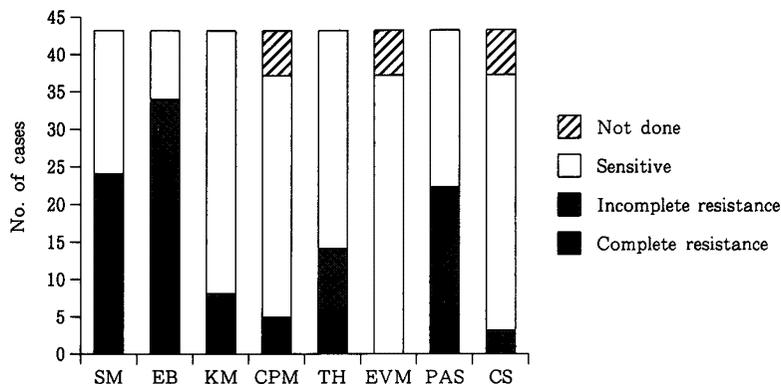


Fig. 2 Susceptibility for antituberculosis drugs

Table 2 Treatment

	Oral drugs only	Oral drugs and injection	Chemotherapy and operation	Total
No. of cases	10	30	3	43
%	23.3	69.7	7.0	100.0

Table 3 Prognosis

	Cure	Under treatment	Death	Total
No. of cases	16	8	13	37
%	43.3	21.6	35.1	100.0

めない症例が33例と76.7%を占めた。

耐性薬剤数(不完全耐性も含む)は、INHとRFPのみに耐性を示した症例が5例、INHとRFPを含む3剤に耐性を示した症例が4例、4剤に耐性を示した症例が16例、5剤に耐性を示した症例が9例、6剤に耐性を示した症例が3例、7剤に耐性を示した症例が3例、8剤に耐性を示した症例が2例、9剤に耐性を示した症例が1例であった。一方、初回治療例6例では、INHとRFPのみに耐性を示した症例が1例、INHとRFPとEBの3剤に耐性を示した症例が2例、4剤に耐性を示した症例が3例で、比較的耐性薬剤数は少なかった。

また、おのおの薬剤に対する耐性では、SMに耐性のある症例は24例(55.8%)、同じくEB34例(79.1%)、KM8例(18.6%)、CPM5例(11.6%)、TH14例(32.6%)、EVMなし、PAS22例(51.2%)、CS3例(7.0%)であった(Fig. 2)。

治療は、経口薬のみ10例(23.3%)、経口薬と注射薬の併用30例(69.7%)、化学療法に加え手術を行った症

例3例(7.0%)であった(Table 2)。治療中に薬剤の副作用を認めたため、いずれかの薬剤の中止を余儀なくされた症例が12例(27.9%)あり、その内訳は、肝機能障害6例、第八脳神経障害3例、皮疹2例、胃腸障害1例であった。また、ニューキノロン薬が使われた症例が28例(65.1%)あった。

転院6例を除いた37例の観察終了時の転帰は、治癒16例(43.3%)、治療中8例(21.6%)、結核死13例(35.1%)であった(Table 3)。自己退院後に咯血死した1例を除いた初回治療例5例は、すべて治癒した。治癒した16例の治療期間は540~1949日、中央値820.5日であった。耐性薬剤数と予後の関係をTable 4に示す。INHとRFPのみに耐性を示した症例では治癒4例(死亡治療中なし)、3剤に耐性を示した症例では治癒4例(死亡・治療中なし)、4剤に耐性を示した症例では治癒4例・死亡5例(治療中3例)、5剤に耐性を示した症例では治癒4例・死亡3例(治療中2例)、6剤以上に耐性を示した症例では治癒はなく死亡5例(治療中3例)

Table 4 Number of resistant drugs and prognosis

	Number of resistant drugs					Total
	2	3	4	5	6 or more	
Cure	4	4	4	4	0	16
Under treatment	0	0	3	2	3	8
Death	0	0	5	3	5	13

であった。

考 察

INHとRFPを含む少なくとも2剤以上に耐性を示す結核菌を多剤耐性結核菌、それによる感染症を多剤耐性結核と呼ぶ。この両剤に耐性を示す菌は、多くは他の主要薬剤にも耐性化しており、治療に難渋することが多い。これまでは、モルモットを用いた動物実験¹⁾から、INH高度耐性結核菌の毒力は弱くその感染性は低いと漠然と信じられていたが、最近が多剤耐性結核菌による集団感染の報告もみられ²⁾³⁾、感染のリスクは耐性菌と感受性菌との間に有意差はないとされている⁴⁾。

多剤耐性結核は、多剤耐性結核の患者から感染を受けて発病し、初回治療時に多剤耐性である「未治療耐性または初回耐性」(primary drug resistance)と、不完全な初回治療後に多剤耐性結核となる「二次性耐性」(acquired drug resistance)に分けられる⁵⁾。二次性耐性の原因として、①治療薬の不規則な服用 中断など患者自身の病識の欠如、②医師側の不適切な治療(man-made)、③抗結核薬の副作用などにより十分な治療が行えなかったことなどがあげられる。また、多剤耐性結核菌発現に及ぼす因子として、不規則治療、既往治療歴、入院時多量排菌、アルコール依存症などがあげられている⁶⁾。

日本の多剤耐性結核の頻度は1992年の結核療法研究協議会の全国調査成績⁷⁾によると、初回治療では0.1%、再治療では10.1%であり、従来の調査成績に比べて耐性頻度の増加は認められていなかった。なお、1997年の結核療法研究協議会の全国調査成績⁸⁾では、初回治療では0.8%、再治療では19.7%、全体では3.0%であったが、今回の調査から薬剤感受性試験の方法が比率法に変更されているため、一概に比較はできないと思われる。

今回のわれわれの検討では、男女別年齢構成は、国療化研第33次A調査報告⁹⁾と同じく、40歳代から70歳代の男性に多い傾向を認めた。入院時の喀痰検査では排菌量が多く、胸部エックス線写真では空洞を有する比較的重症の結核が多い傾向にあった。また、合併症を認めない症例が33例(76.7%)と4分の3以上を占めた。薬

剤感受性検査からは、SMやEBに耐性を示す症例が多く、KM、CPM、TH、EVM、CSには感受性を有する症例が多かった。

観察終了時の転帰は、治癒16例に対し結核死13例と予後不良であったが、自己退院後に咯血死した1例を除き、初回治療例5例はすべて治癒した。初回治療例はこれまで治療を受けていないために感受性のある薬剤が多く残されており、また年齢が比較的若かったためと思われた。耐性薬剤数と予後の関係は、耐性薬剤数4以上群で1対1の関係はないものの、予後は不良であった。すなわち、耐性薬剤数が3以下群で治癒症例が多く、耐性薬剤数4以上群で死亡症例が多かった。治療開始時の耐性薬剤数により予後がある程度予測できると思われた。

多剤耐性結核の化学療法については、定型的な治療薬剤・期間は確立されていないが、感受性を示す薬剤の3剤あるいはそれ以上の併用が原則である。一般的には、感受性注射薬を1剤、感受性経口薬を2ないし3剤(PZAも考慮する)、ニューキノロン薬を1剤併用し、菌陰性化後18~24カ月を継続する必要がある。当院でもその原則にのっとり治療を行っているが、最初から合併症のために使えない薬剤があったり、あるいは治療中に副作用が出現して薬剤の中止を余儀なくされたりして、さらに治療薬剤の選択の範囲が狭まっているのが実状である。また、多剤耐性結核の治療における最も重要な原則であるが、治療薬を変更する場合には、失敗した治療法に新たな薬剤を1剤ずつ追加していくと順に耐性化してしまうので、追加すべき薬剤を一度に変更する(失敗したレジメに単剤を加えない)ことが大切である¹⁰⁾。

さらに、以上のような化学療法を継続しても効果がなく、手術可能な症例には、外科療法を考慮すべきであると思われる¹¹⁾。われわれの検討では、化学療法に加えて手術を行った症例は3例のみであったが、その理由として、①経口薬や注射薬だけで治癒する症例がかなりあった、②全身状態や肺機能からみて手術が困難な症例が多かった、③病変が両側性、あるいは広範囲に広がっていた、などがあげられる。

多剤耐性結核への対策は、まず治療薬の不規則な服用

や中断などを防止するため、患者の服薬コンプライアンスに注意し、服薬指導やDOT¹²⁾を行い確実に内服させるなど、日常生活における患者指導が大切である。また、医師は適切な治療を行う義務がある。耐性判明時や、抗結核薬の副作用が出現したときなどには適切な薬剤の変更を行い、初回治療をきめ細かく実施して再発を防ぐことが重要であると思われた。排菌持続例には適切な時期に外科治療を考慮するなど、集学的治療が必要である。しかし一方で、現在の治療法では限界もあり、新たな抗結核薬の開発が待たれる。

本論文の要旨は第75回日本結核病学会総会（2000年4月、大阪）において発表した。なお本研究は「結核予防千葉基金医学研究助成」の援助を受けた。

文 献

- 1) Middlebrook G: Diagnosis and biological problems of isoniazid-resistant tubercle bacilli. *Bull IULT*. 1956; 26: 179-205.
- 2) 尾形英雄, 杉田博宣, 小林典子, 他: 家内工場で発生した多剤耐性結核の集団感染. *結核*. 1997; 72: 329.
- 3) 佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 他: 中高年者を中心に生じた多剤耐性結核菌による集団感染事例. *結核*. 1999; 74: 549-553.
- 4) Snider DE, Kelly GD, Cauthen GM, et al.: Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 125-132.
- 5) 尾形英雄: 多剤耐性肺結核の動向と対策 治療. *Medical Practice*. 1997; 14: 1692-1634.
- 6) 藤野忠彦, 長谷川直樹, 佐藤麗子, 他: 臨床経過から見た多剤耐性結核菌発現に関する一考察. *結核*. 1998; 73: 471-476.
- 7) Hirano K, Kazumi Y, Abe C, et al.: Resistance to antituberculosis drugs in Japan. *Tubercle Lung Dis*. 1996; 77: 130-135.
- 8) 入院時薬剤耐性に関する研究. 結核療法研究協議会平成11年度療研研究報告書. 1999; 1-7.
- 9) 佐藤紘二, 永井英明, 倉島篤行, 他: 肺結核耐性菌患者の現状報告および治療と予後. 一國療化研第33次A調査報告一. *結核*. 1995; 70: 585-589.
- 10) Iseman MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 1993; 329: 784-791.
- 11) 中島由槻: 耐性肺結核の外科治療. *結核*. 1997; 72: 25-34.
- 12) Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, et al.: Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA*. 1994; 271: 665-671.