

原 著

多 剤 耐 性 結 核 の 治 療 成 績
— 菌陰性化成功例と失敗例の比較から —

重藤えり子 村上 功 横崎 恭之 栗本 典昭

国立療養所広島病院呼吸器科

TREATMENT OUTCOMES OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS
— Comparison between Success and Failure Cases —

*Eriko SHIGETOH, Isao MURAKAMI,
Yasuyuki YOKOSAKI, and Noriaki KURIMOTO

*Department of Respiratory Diseases, National Hiroshima Hospital

The thirty-two times of treatment in 27 patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) were analyzed retrospectively. In twenty-eight times of treatments cases had previous histories of antituberculosis chemotherapy. Drug sensitivity tests were performed by Microtiter method for isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol, streptomycin, kanamycin, enviomycin, ethionamide, para-aminosalicylic acid and cycloserine. A drug is defined as 'active drug' when the drug was proved to be sensitive by the drug sensitivity tests or never used in the past or used for not more than 2 months in case of pyrazinamide (PZA) and less than one month for fluoroquinolones. Outcomes of treatments were grouped as follows; A: bacteriologically negative for more than 24 months, B: bacteriologically negative for more than 6 months but less than 24 months, C: bacteriologically relapsed after negative conversion, D: continuously bacilli positive for *M. tuberculosis*. Mean age of patients in each group were; 61.0 yrs for group A (n=10), 61.0 yrs for group B (n=7), 52.5 yrs for group C (n=4), 57.9 yrs for group D (n=11). All patients had cavitory disease and positive sputum smears for acid-fast bacilli. Mean numbers of 'active drugs' used per treatment in each group, were 3.6, 3.3, 2.5 and 1.8 respectively, while the mean number of resistant drug including INH and RFP were 2.8, 3.3, 2.5 and 3.7. The number of drugs, which was unable to use due to toxicity, were 0.20, 0.14, 0.50, and 0.73 per treatment respectively. All of 9 patients treated with four 'active drugs' were in group A or B and succeeded to achieve negative conversion. The duration of chemotherapy in group A was 13 to 44 months. Treatment had failed in 4 out of 11 patients treated with 3 'active drugs' and 11 out of 12 patients treated with less than 2 'active drugs' Fluoroquinolones (ofloxacin, levofloxacin or sparfloxacin) were

*〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513

* 513, Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima-shi, Hiroshima
739-0041 Japan.

(Received 13 Jul. 2001 / Accepted 7 Sep. 2001)

used in 7 out of 10 patients in group A and in 6 out of 9 patients treated with four-drug regimens while they were used only in 3 out of 11 patients in group D. Regimens with at least 4 sensitive drugs are mandatory for the successful treatment of MDR-TB and fluoroquinolones are needed in the majority of cases to ensure the four-drug regimen, because of frequent drug resistance or toxicity to other antituberculosis drugs.

Key words: Multidrug-resistant tuberculosis, Outcome of treatment, Guidelines for treatment, Fluoroquinolones, Drug sensitivity test

キーワード：多剤耐性結核，治療成績，治療指針，フルオロキノロン剤，薬剤感受性試験

はじめに

結核の治療指針は平成8年に改定され、イソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) を含む4剤，または3剤の処方標準治療とされた¹⁾。しかし，薬剤耐性，特にINHとRFP両者に耐性の多剤耐性結核に対しては明瞭な指針は提示されておらず，治療担当者により様々な処方がされてきた²⁾。WHOは1996年に薬剤耐性結核の治療ガイドライン³⁾を発表している。しかし，この中で治療に必須であるとされているフルオロキノロン剤 (以下FQ剤) が日本においては保険診療では使用できないこと，薬剤による副作用の出現状況にも差がある可能性など，そのまま導入することが困難な点がある。今回は，国立療養所広島病院における最近の多剤耐性結核治療における菌陰性化成功例と不成功例を比較することにより，FQ剤の必要性も含めた治療成功のための条件と日本における課題を検討した。

検討対象と方法

対象患者と方法：国立療養所広島病院において1991年1月1日から2000年2月29日の間に治療を開始，または処方を変更した多剤耐性結核患者で，6カ月以上の経過が追跡できた者。調査は診療録の記録によった。なお，外科治療が行われた例は除外した。

薬剤感受性検査：ピラジナミド (PZA)，FQ剤以外の抗結核剤10剤についてマイクロタイター法を用いて行った。耐性基準濃度は日本結核病学会の1997年の提案⁴⁾に最も近い濃度を採用し，INHは0.1 γ ，RFP 50 γ ，ストレプトマイシン (SM) 20 γ ，エタンブール (EB) 2.5 γ ，エチオナミド (TH) 25 γ ，カナマイシン (KM) 20 γ ，エンピオマイシン (EVM) 25 γ ，サイクロセリン (CS) 20 γ ，パラアミノサリチル酸 (PAS) 1 γ とした。PZAとFQ剤については薬剤感受性検査を行っておらず，使用歴がない場合，またはPZAは前回

治療において標準的な使用の範囲 (2カ月) で菌陰性化した場合，FQ剤は1カ月以内の使用であれば感受性とみなして集計した。

治療薬剤と治療期間：1週間以内に使用開始し初期2カ月以上継続した薬剤数を使用薬剤数とした。治療期間は初期に開始した薬剤のうち，2剤以上を継続した期間を併せ月数で示した。

治療経過の分析：治療開始後5カ月以内に喀痰の抗酸菌培養検査で結核菌陰性となり，月1回以上の検査で6カ月以上菌陰性が持続したことが確認された場合を菌陰性化とした。また菌陰性化後24カ月以上菌陰性が持続したことが確認されているものをA群，6カ月以上菌陰性が持続したことが確認されているが転医などのため長期の経過は不明であるものをB群，6カ月以上菌陰性が持続したがその後再排菌が確認されたものをC群とした。5カ月以内に菌陰性化が得られなかったものはD群とした。なお，D群であったが治療変更後菌陰性化した場合には，それぞれの治療ごとに別に集計した。治療数は32回，調査対象患者実数は27名である。

結果

A群，B群，C群，D群の患者背景をTable 1に示す。32回の治療のうち初回治療は4回であり大多数が既治療であった。全例空洞病変をもち，喀痰の抗酸菌塗抹陽性であった。PZAとFQ剤を除いた，INHとRFPを含む耐性薬剤数は2～6剤であり，A群では10回中2回，D群では11回中6回の治療において4剤以上に耐性であった。各群における薬剤別の耐性の状況をTable 2に示す。EB耐性はA群，B群，C群あわせて21回中8回 (38%) であるのに対し，D群は11回中9回 (82%) と多かった ($p < 0.05$)。またKM耐性もD群で多い傾向にあった。

各治療において，使用した感受性薬剤および耐性であったが使用した薬剤数をTable 3に示す。使用薬剤数はA

Table 1 Background of patients

Clinical course	Group	Number of patients	Age (mean)	Sex		Drug resistance		Number of resistant drugs including INH and RFP (mean)
				Male	Female	Primary	Acquired	
Bacteriologically negative for more than 24 months	A	10	22~76 (61.0)	7	3	2	8	2~5 (2.8)
Bacteriologically negative for more than 6 months (further outcome is unknown)	B	7	43~75 (61.0)	6	1	0	7	2~5 (3.3)
Bacteriologically relapsed after more than 6 months' negativity	C	4	38~70 (52.5)	3	1	2	2	2~3 (2.5)
Continued to be bacteriologically positive	D	11	44~86 (57.9)	9	2	0	11	2~6 (3.7)

Table 2 Number of resistant drugs

Group	n	Number of cases resistant						
		SM	KM	EB	TH	CS	PAS	EVM
A	10	5	1	3	0	0	0	0
B	7	4	1	4	0	1	0	0
C	4	1	0	1	0	0	1	0
D	11	5	4	9	0	0	1	0

Table 3 Drugs used at least for initial 2 months

Group	n	SM or KM	EB	TH	PZA	EVM	CS	PAS	SPFX or LVFX	Drug used despite resistance	Number of drugs used total (sensitive drug)
A	10	6	7	5	7	1	2	1	7	1	3.7 (3.6)
B	7	5	3	4	5	1	0	0	5	4	3.9 (3.3)
C	4	2	2	2	1	0	1	0	2	2	3.0 (2.5)
D	11	2	1	2	2	6	2	1	4	11	2.8 (1.8)

群≒B群>C群>D群であるが、うち耐性であっても使用されていた薬剤数はA群<B群≒C群<D群であった。使用感受性薬剤数はA群>B群>C群>D群であり、A群で平均3.6剤に対しD群では平均1.8剤であった。FQ剤はスバルフロキサシン (SPFX) またはレボフロキサシン (LVFX) が使用され、A群とB群あわせて17回中12回 (71%) に対しD群では11回中4回 (36%) の使用であった。

使用感受性薬剤数から治療経過をみると (Table 4), 4剤処方9回ではすべて6カ月以上の菌陰性化が得られている。3剤処方11回中では9回は菌陰性化したのうち2回は再排菌が確認された。2剤以下の処方では12回中3回の菌陰性化であり、うち2回は再排菌がみられた。

感受性であっても副作用のため使用しなかった、またはできなかった薬剤を Table 5 に示す。THが4患者 (C群1, D群4, 重複あり), CSが4患者 (A群1, B

群1, C群1, D群2, 重複あり), PZAが2患者(D群2), アミノグリコシド系薬剤が1患者(A群1)であった。THとPZAは肝障害, CSは精神変調または痙攣のため中止, アミノグリコシド系薬剤は腎障害のため使用しなかったものである。なお, FQ剤のうちSPFX使用による光線過敏症は使用した3例すべてでみられたが, そのまま継続またはLVFXに変更して継続可能であった。副作用のため使用できなかった薬剤数は, 1治療あたりA群0.20, B群0.14, C群0.50, D群0.73とD群に多い傾向を認めた。

菌陰性化が得られなかったD群を除く, 21回の治療月数と観察期間, 転帰をTable 6に示す。A群の治療期間は, 中断の1例を除き22カ月以上, さらに8カ月以上の観察期間があった。32回の治療中4回, 4名は治

療中断しており, そのうち2名は再排菌のため再入院, 再治療となった。1名は13カ月治療後中断したがそのまま経過を観察中, 1名は消息不明である。

考 察

(1) 治療薬剤の選択と併用薬剤数

多剤耐性結核治療の基準としてWHOは, 治療開始当初の3カ月間5剤を併用(TH, OFLX, EB, PZAとアミノグリコシド剤を1つ, EB耐性の場合にはCSまたはPASを使用)することを勧めている³⁾。今回検討した例では感受性とみなされる4剤の処方では治療された全例が菌陰性化し, 再排菌が確認された例はなかった。WHOのガイドラインは薬剤感受性検査結果が一部判明していない状況も想定していることも考慮すれば, 確実に感受性と確認されていれば4剤併用で十分と考えてもよい。しかし, 今回は少数例の検討であり, さらに長期の予後を考えれば5剤併用も検討すべきであろう。

感受性薬剤を3剤以下しか含まない処方では当面の菌陰性化も確実には得られず, 菌陰性化後の再燃, 再発の可能性は非常に高いと考えなければならない。さらに, 菌陰性化に失敗した場合には新たな耐性の獲得にもつながる可能性が高い。従って, INHとRFPを含まない3剤以下の治療は, 外科治療を併用する場合などを除き行うべきではないと考える。なお本集計から除外したが,

Table 4 Clinical course and number of sensitive drugs in each regimen initially

Group	4 drugs	3 drugs	2 drugs or less
A	6	4	0
B	3	3	1
C	0	2	2
D	0	2	9

Table 5 Drugs unable to use due to drug toxicity

	Total number of cases	Number of cases with drug toxicity	Responsible drug(s)
A	10	2	CS, SM+KM+EVM
B	7	1	CS
C	4	2	TH, CS
D	11	5	TH+PZA+CS, TH+PZA, TH, TH, CS

Table 6 Duration of chemotherapy and outcome

	n	Duration of chemotherapy (median)	Observation period (median)	Treatment course or outcome	
A	10	13~44 months (24 months)	8~84 months (22 months)	Completed treatment	9
				Interrupted by noncompliance	1
B	7	7~20 months and over	-	Dead by preexisted respiratory failure	1
				Interrupted by noncompliance	1
				Transferred out	5
C	4	9~31 months	-	Interrupted by noncompliance	2
				Recurred after completion of treatment	2

調査対象期間中の多剤耐性結核4例に外科治療を行っている。

今回は治療に用いる薬剤ごとの効果を比較検討することはできなかった。なお、B、C、D群では感受性でない薬剤の併用がかなり行われていたが、菌陰性化のための意義は認められないと考えられた。

(2) 治療期間

WHOのガイドラインでは菌陰性化後はPZA、アミノグリコシド剤を除く3剤を18カ月間使用することを勧めている。今回調査では3剤を長期に使用した例が少なく、2剤以上使用した期間を治療期間とした。日本では従来長期治療が行われる傾向が強く、今回調査のA群10例中2例でも3年を超えて治療が続けられていた。多剤耐性結核の治療においても、治療期間の短縮は課題である。一方、中断例は4例中2例が再排菌をみており、今回調査からも、WHOのガイドラインに示されたと同様に、適切な全治療期間は20カ月から24カ月程度であると推定される。

(3) 薬剤の選択と副作用への対応

使用薬剤はまず薬剤感受性によって決定されるが、感受性であっても副作用により使用できない薬剤がある場合も多い。今回、感受性であったが使用していなかった薬剤としてはPAS、CS、TH、PZAが多くみられた。理由は、副作用の出現や既往が多いが、CS、PASについては初めから使用していなかった例も多い。次いでPZA不利用例も多く、D群では10例中4例で使用可能であるにもかかわらず使用されていなかった。合併症のため全身状態不良で主治医が抗結核剤の使用をためらったと考えられる例も少なくなかったが、多剤耐性結核治療のためには4剤以上が必要であることを前提に処方すべきである。

(4) 多剤耐性結核治療におけるフルオロキノロン剤

FQ剤については、1980年代からTsukamuraが結核菌に対する有効性を検討し⁵⁾、その後も多くの臨床的検討が報告されている^{6)~8)}。WHOのガイドラインにおいても、薬剤の序列でアミノグリコシド、チオアミド、PZAに次いで4番目の薬剤としてOFLXが挙げられており、耐性結核の治療には必須とされている。また、本調査においても菌陰性化群での使用率が高かったこと、また副作用による中断例はLVFXに関してはなかったことより、薬剤単独の有効性の判断はできないものの有用性は高いと考えられた。日本においては保険診療上の適応が承認されていないが、結核治療の専門家は積極的にFQ剤を使用しているのが現状である。4~5剤の併用が必須である耐性結核の治療において、FQ剤が使用できないことは致命的とさえある。日本における耐性結核の現状⁹⁾を考えれば、少なくとも多剤耐性結核治療

の拠点病院においては、早急に正規に使用できるようにすべきであろう。

FQ剤のうちSPFXは光線過敏症が高率に発生するためWHOのガイドラインでも勧められないと記載されている。結核菌に対するMIC、体内動態、副作用の面から、OFLX、LVFX、またはciprofloxacin(CPFX)が使用されてきたが、今後のより新しいFQ剤の適用も検討すべきであろう⁷⁾⁸⁾。

(5) 薬剤感受性検査

薬剤耐性結核、特に多剤耐性結核の治療薬剤選択に際して、前提となるのは精度が高い薬剤感受性検査である。マイクロタイター法は検査室の業務上簡便であるので多くの施設で使用されているが、精度が低くなりがちであることが指摘されている¹⁰⁾。コスト面の問題はありますが、少なくとも耐性結核が疑われる場合には従来法で確認することが望まれる。

PZA、LVFXについては、国立療養所広島病院においてはこれまで日常業務としての感受性検査は行っておらず、経験的に耐性の有無を推定して使用してきたのが現状である。PZAの使用頻度は平成8年の結核医療基準の改定以後増加しており、耐性例が増加することが予想される。また、FQ剤は結核以外の疾患に対して使用される機会が極めて多く、また現在使用されているFQ剤間には交差耐性が認められるので、結核治療に際しても耐性に注意が必要である。PZA、FQ剤を含めた多数の薬剤の感受性試験の実施に関しては検査の手間、経済性が大きな問題であるが、今後は結核治療の拠点病院においては必須の検査であると考えられる。

(6) 患者管理など

長期治療においては、治療の中断もおこりやすい。今回も27名中4名において治療脱落を経験している。これらの患者は当然再発率が高いことが予想され、さらに新たな薬剤耐性が出現する可能性が高い。患者への説明に際しては今回治療が結核治療のために「最後のチャンスであろう」ことを説明し、その後も治療中断がおこらないよう十分な患者管理を行うことが必要である。

一方、多剤耐性結核となるのは治療中断の結果であることが多い。多剤耐性結核患者を含む慢性排菌者には薬剤耐性に加え、過去に治療中断や薬剤の副作用など治療困難要因を持つ割合が高く¹¹⁾、適切な処方だけでなく合併症など全身管理、治療中断させない患者管理なども含めた集学的な対応が必要である。

おわりに

耐性菌は不十分、不適切な治療を行うことによってつくられると言われる。今回の調査においても、集計・検討対象以外の症例の多くで、1剤ずつの薬剤変更、耐性

薬剤の長期使用など不適切な治療と考えざるを得ない例を多数認めた。その中で、感受性である4剤による化学療法を行い得た場合には確実な菌陰性化が期待できることが示唆できたと考える。

多剤耐性結核対策の最優先事項は初回治療の徹底による耐性菌の発現防止であることはもちろんであるが、多剤耐性結核治療のためにはFQ剤の使用も含め、現在の保険医療の枠を超えた十分な対応が必要である。既に指定されている多剤耐性結核治療のための拠点病院を中心とした専門的治療態勢の充実が望まれる。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症課監修：「結核医療の基準とその解説」。結核予防会，東京，1996。
- 2) 小河原光正，坂谷光則：多剤耐性結核の治療と予後。結核，1998；73：673-677。
- 3) Crofton J, Chaulet P, Maher D: Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96. 210, 1997.
- 4) 日本結核病学会薬剤耐性検査検討委員会：結核菌の薬剤感受性試験，特に試験濃度改変と比率法導入への提案。結核，1997；72：597-598。
- 5) Tsukamura M: *In vitro* antituberculosis activity of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280). Am Rev Respir Dis. 1985；131：348-351。
- 6) Tsukamura M, Nakamura E, Yoshii S, et al.: Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL 8280) on pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1985；131：352-356。
- 7) 河原 伸，多田敦彦，永礼 旬：抗結核薬としてのニューキノロン薬の臨床的評価。結核，1999；74：71-75。
- 8) Kennedy N, Breger L, Curram J, et al.: Randomized controlled trial of a drug regimen that includes ciprofloxacin for the treatment of pulmonary tuberculosis. Clin Infect Dis. 1996；22：827-833。
- 9) Abe C, Hirano K, Wada M, et al.: Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. Int J Tuberc Lung Dis. 2001；5(1)：46-52。
- 10) 平野和重，和田雅子，阿部千代治，他：入院時薬剤耐性に関する研究：1997年度の各施設と結研の成績の比較。結核，2001；76：461-471。
- 11) 厚生労働省：平成12年度結核緊急実態調査報告書，2001；25-28。