

## INH または RFP 耐性結核の特徴および治療成績

斎藤 若奈 長山 直弘 宮本 牧 原 弘道  
 鈴木 純子 益田 公彦 馬場 基男 田村 厚久  
 永井 英明 赤川志のぶ 川辺 芳子 町田 和子  
 倉島 篤行 四元 秀毅

**要旨：**〔目的〕INH, RFPいずれかが耐性の結核症の治療成績について検討した。〔対象と方法〕1994年1月から1999年12月に当院に入院したINH耐性RFP感受性(INHr)結核患者111名(4.9%), RFP耐性INH感受性(RFPr)結核患者5名(0.2%)について後ろ向きに検討した。〔結果〕INHr結核111例の転帰は転院17例(15.3%), 死亡17例(15.3%), 自己中断9例(8.1%), 治療完了65例(58.6%)であった。治療完了群について検討すると, 感受性のある平均治療薬剤数は $3.1 \pm 0.5$ 剤で, RFPは全例に使用されていたが, PZAが治療初期2カ月使用されていた〈2PZA(+ )群〉のは16例であった。INHr結核の治療成功率は95.6%で, 治療失敗3例(2.7%)はいずれも治療初期にRFPを十分使用できていなかった。再発率は4/65(6.2%)で, 3例は有効治療薬剤数が2剤であった。有効治療薬剤3剤以上(45例)の再発率は2PZA(+ )群1/15, PZAが治療初期2カ月使用されていなかった〈2PZA(- )〉群0/30であった。RFPr結核では4/5例が治療完了しており, 有効治療薬剤数が $4.5 \pm 0.5$ 剤で排菌陰性化後少なくとも20カ月の治療を行っており, 再発はなかった。〔結論〕INHr結核では一般に2PZA(+ )群では2REZ/4REで十分と考えられているが, 2PZA(- )群では有効治療薬剤3~4剤で12カ月の治療期間が妥当と考えられた。RFPr結核については感性薬剤4剤以上を菌陰性化後20カ月以上使用するのがよいと考えられた。

**キーワード：**結核, INH耐性, RFP耐性, 化学療法

### はじめに

1944年にストレプトマイシン(SM), 1952年にイソニアジド(INH)の臨床応用によって始められた結核症の化学療法(以下, 化療)は現在に至るまで素晴らしい成果をあげてきたが, 同時にこの間に耐性菌の問題がクローズアップされてきた<sup>1)</sup>。日本においても初回治療における抗結核薬に対する耐性化率としてINH 4.4%, リファンピシン(RFP) 1.4%という数値が挙げられている<sup>2)</sup>。

耐性結核菌に対する化療は全感受性菌の化療に比べ, より慎重に行われることが要求される。この中でもINH耐性RFP感受性(以下INHr)菌は頻度が高く, 従ってよく研究されている<sup>3)~5)</sup>。化療初期にRFP, ピラジナミド

(PZA)を使用するのが基本で, 2REZ/7RE〔RFP9カ月, エタンブトール(EB)9カ月, PZA最初の2カ月〕<sup>6)</sup>, 2HREZ/4HRE<sup>7)</sup>, 2REZ/4RE<sup>8)</sup>などが推奨されている。PZAを含まない化療についての報告はごく少ない<sup>3)</sup>。日本ではこの方面の報告は少ないが, 症例数が少ないながらも2HREZS/7HRESで十分という報告がなされている<sup>9)</sup>。日本においてINHr結核に対する研究が遅れている理由の1つは化療初期のPZA使用が遅れたことである。従ってINHr結核の治療にPZAが使用されることも少なかった。

現在は世界中で結核症の治療にPZAが使用されているので, PZA耐性株も今後増えるかもしれない。INHとPZAには交差耐性の存する可能性もある<sup>10)</sup>し, また副作用によりPZAが使用できない場合もあるであろう。従っ

てINHr結核に対する私たちの経験を報告することは意味あることと思われる。

RFP耐性INH感受性(以下RFP<sub>r</sub>)菌の割合はごく少ないので、世界的にもこの場合の化療をどのようにすべきか論じた論文はない。RFP登場以前の化療に準じて行うのが妥当であろうが、RFP以外の薬剤に対しても耐性獲得している場合があるであろうから、RFP登場以前の化療〔例えばHPS;INH・PAS(パラアミノサリチル酸カルシウム)・SM〕とまったく同じというわけにはいかない。従ってこのような場合の症例を蓄積する必要があると思われるので、RFP<sub>r</sub>結核についても私たちの経験を報告する。

### 対象と方法

1994年1月から1999年12月に当院に入院した菌陽性新規結核患者は2252名であった。そのうちINHr患者は111名(4.9%)、RFP<sub>r</sub>患者は5名(0.2%)であった。ここで、INHは絶対濃度法で0.1 µg/ml完全耐性もしくは1 µg/ml不完全または完全耐性、RFPは50 µg/ml不完全または完全耐性のものとし、INH、RFP両剤に耐性のものは除外した。またSM、EB、カナマイシン(KM)、エチオナミド(TH)の耐性はそれぞれ20、2.5、25、25 µg/mlで判定した。

治療失敗の定義は7カ月以上治療をしても培養が陰性化しなかったものとした。再発は治療後いったん陰性化

した排菌が再度陽性となり、かつ画像上悪化を認めたものとした。

INHr結核患者については、INHとINH以外の耐性薬剤間の関係、治療既往の有無、治療既往のある者については前回発症時から今回発症までの期間、治療内容、排菌陰性化曲線、治療期間、治療成功率および治療失敗の要因、再発率および再発の要因などについて検討した。RFP耐性患者は少なかったため、上記の事柄について簡潔にまとめた。

〔統計〕平均値の差の検定にはt検定を、比率の差の検定には $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

### 結 果

#### (1) INHr結核

INHr結核患者111名の男女比、平均年齢、結核治療既往の有無、レントゲン学会分類、INH以外の抗結核薬の耐性頻度はTable 1に示した。結核既往(治療の有無は問わない)のある例は35例であった。耐性のパターンはINH単独耐性が40例、INHとSMを含む耐性が47例と多かった。またINHとTHの両剤耐性が19例に認められた。TH耐性株ではTH感受性株に比べてINHに弱い耐性を示す頻度が多かった(Table 2)。

前回結核既往から再発までの期間は3年以内が13例と多かった(Fig. 1)。そのうち7例が治療中断例であった。

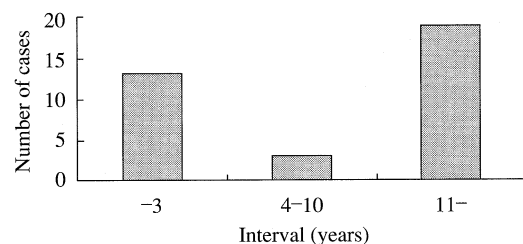
111例の転帰は転院17例(15.3%)、死亡17例(15.3%)、自己中断9例(8.1%)、治療完了が65例(58.6%)、治療失敗3例(2.7%)であった。

死亡17例は平均年齢(平均±標準偏差)が66.4±14.0歳と高く(生存94例の平均年齢48.7±17.8歳、 $p <$

**Table 1** INH-resistant tuberculosis patients characteristics (N=111)

Male/Female	87/24 (78.3/21.6)
Age (M±SD)	51.8±18.4
Previous TB history	35 (31.5)
XP classification	
Far advanced	32 (28.8)
Moderate	59 (53.2)
Minimal	17 (15.3)
Others	3 (OP 2, P/I)
Pattern of resistance	
INH alone	40 (36.0)
INH+SM (+ others)	47 (42.3)
INH+TH (+ others)	19 (17.1)
INH+EB (+ others)	18 (16.2)
INH+KM (+ others)	6 (5.4)

Numbers in the parentheses are the percentages.



**Fig 1** Frequency distribution of interval between previous TB history and recurrence

**Table 2** Correlation between INH resistance and TH resistance

INH resistance	TH resistant	TH susceptible	Ratio of TH resistance
Low degrees (0.1 µg/ml)	18	53	25.4%
High degrees (1 µg/ml)	1	39	2.5%

$p < 0.001$

0.001), 合併症で死亡したものが10例(肝不全2例, イレウス2例, 肺癌1例, 間質性肺炎1例, 心筋症1例, 腎不全1例, 肺アスペルギルス症1例, パーキンソン病1例), 老衰などで内服ができなかった例が5例, 結核による死亡が2例(重症結核1例, 粟粒結核1例)で, いずれもINH耐性の有無とは関係なかった。

治療完了群65例には全例RFPが使用されていた。INH耐性判明後に治療変更したものが41例(63.0%), 治療変更しなかったものが24例(36.9%)であった。変更しなかった24例は全例INH低濃度耐性・高濃度感受性であった。どのような薬剤が使用されたかはTable 3に示した。平均有効治療薬剤数は $3.1 \pm 0.5$ 剤であった。治療変更群(N=41)において加えられた薬剤は, ニューキノロンが最も多く20例, アミノグリコシドが8例, アミノグリコシドとニューキノロンが6例で, PZAは3例と少なかった。

治療完了群の排菌陰性化は2カ月後64.7%と低値であった。治療変更群と非変更群で排菌陰性化率を比較すると, 2カ月後の排菌陰性化率はそれぞれ25/44

(56.8%), 19/24 (79.2%)と非変更群が良好であった。また, PZAの有無別に排菌陰性化をみると, 2カ月後の排菌陰性化率はPZAを初期から少なくとも2カ月使用した群<2PZA(+)>群で13/16 (81.3%), PZAを初期から2カ月使用しなかった群<2PZA(-)>群で31/52 (59.6%)とPZAを使用した群で良好であった(Fig. 2)が, 症例数が少ないため有意差はなかった。治療完了群65例の治療成功率は65/68 (95.6%)であった。

治療失敗3例の, 失敗理由を検討してみるといずれも治療初期にRFPを十分使用できていなかった。1例は肝障害のためRFPなどの減感作療法に7カ月間かかっており, 1例は特発性血小板減少症(ITP)の合併のため, RFPを治療導入から5カ月間使用していなかった。3例中1例は治療中に多剤耐性結核となり, 1例は手術後再発し多剤耐性結核となっていた。

治療成功65例のうち再発は4例(6.2%)に認めた。感受性のある治療薬剤数および治療期間と再発の関係を検討する(Table 4)と, 有効治療薬剤数が2剤+INHでは3/20例に再発が認められ, 3剤(再発0/13)に比べ劣っていた。INHを使用していた20例のうち17例がINH低濃度耐性( $0.1 \mu\text{g/ml}$ ), 高濃度感受性( $1 \mu\text{g/ml}$ )であったが, 効果はないと思われた。有効治療薬剤数3剤+INH群のうち1例において12カ月以上の治療後に再発がみられたが, 排菌は1度のみで培養のみの陽性であり, 画像的にも悪化が認められたが, アスペルギルス症を合併しており結核による陰影悪化かどうかは判断が困難であった。

有効治療薬剤数が3剤以上であれば, 治療期間は9~12カ月でも, 12カ月以上でも差がなかった(0/12 vs 1/33)。2PZA(-)群に限っても差がなかった(0/8 vs 0/22)。有効治療薬剤数別に再発率を検討すると, 治療

Table 3 Used drugs

RFP	65 (100%)
EB	62 (95.4)
NQ	32 (49.2) <sup>a</sup>
SM	26 (40.0) <sup>b</sup>
PZA	23 (35.4) <sup>c</sup>
KM	11 (16.9) <sup>d</sup>
INH	42 (64.6)
CS	1 (1.5) <sup>e</sup>

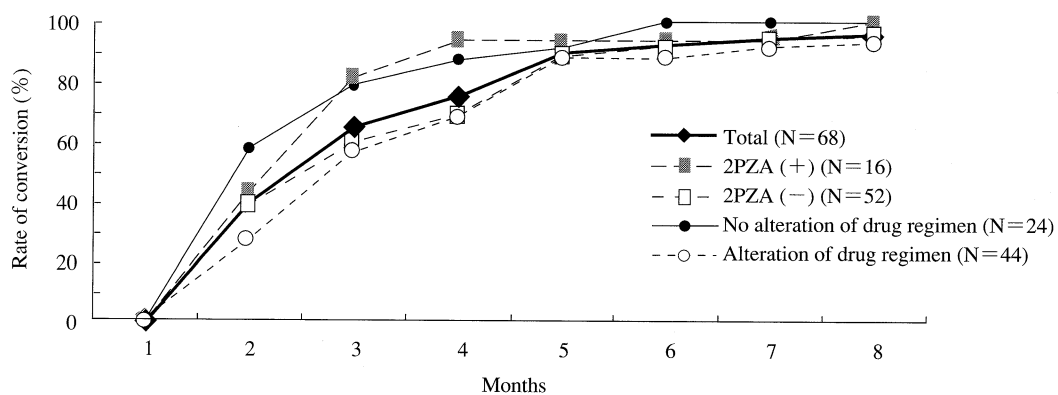
<sup>a</sup>20/32 were added after turning out the susceptibility.

<sup>b</sup>11/26 were added after turning out the susceptibility.

<sup>c</sup>11/23 were added after turning out the susceptibility.

<sup>d</sup>9/11 were added after turning out the susceptibility.

<sup>e</sup>1/1 were added after turning out the susceptibility.



2PZA (+): PZA was used for the first 2 months.

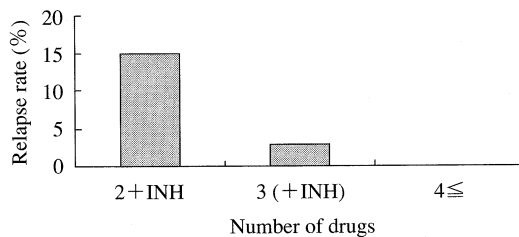
2PZA (-): PZA was not used for the first 2 months.

Fig 2 Sputum conversion curve

**Table 4** Relapse rate according to number of used effective drugs and duration of treatment

Number of used effective drugs	Duration of treatment (months)			n
	< 9	9 ≤ ≤ 12	12 <	
2+INH	1/1	2/13	0/6 (0/1)	20 (1)
3		0/5 (0/2)	0/8 (0/5)	13 (7)
3+INH		0/5 (0/2)	1/15 (1/3)	20 (5)
4		0/2 (0/0)	0/9 (0/3)	11 (3)
4+INH			0/1	1

Numbers in the parentheses are the numbers in whom pyrazinamide was used for the first 2 months.

**Fig 3** Relapse rate according to number of used effective drugs**Table 5** RFP-resistant tuberculosis patients characteristics (N=5)

Male/Female	4/1
Age (M±SD)	36±13
Previous TB history	4
XP classification	
Far advanced	1
Moderate	3
Minimal	1
Pattern of resistance	
RFP alone	1
+SM	1
+EB	2
+PAS	1
Number of used effective drugs	4.5±0.5
Duration of therapy after sputum conversion (months)	21.7±2.8 (20-26)
Follow up period (months)	3-60

薬剤数が増えるほど、再発率は低くなった (Fig. 3)。しかし、症例数が少なく、有意差はなかった。

## (2) RFP<sub>r</sub>結核

RFP<sub>r</sub>-TB患者は5例 (0.2%) のみであった (Table 5)。4例が治療完了、1例が自己中断していた。治療完了した4例の有効治療薬剤数は4.5±0.5剤であり、排菌陰性化後少なくとも20カ月治療を行っており、再発はなかった。

## 考 察

### (1) INH<sub>r</sub>結核

INH<sub>r</sub>結核患者においては結核既往のある者が多いことはよく知られている<sup>6)7)11)</sup>。今回の検討でもINH<sub>r</sub>結核患者の結核既往率は35/111 (31.5%)と高かった。特に前回結核発症から3年以内の再発は15/111 (13.5%)であった。

1997～1999年当院に入院した培養陽性結核患者690例のうち146例 (21.2%)に結核既往があったが、これらのうち前回結核発症から10年以内の再発者は20例 (2.9%)<sup>12)</sup>、3年以内の再発者はわずか8例 (1.2%)であった。INH<sub>r</sub>結核患者の3年以内の再発は一般の結核患者のそれに比べて有意に ( $p < 0.0001$ ) 多かったことが分かる。治療中断や不十分な治療は全感受性菌による結核症でも一樣に起こっていることであるから、INH耐性結核患者において3年以内の再発者が多かったということは、INH耐性結核患者は不十分な治療により全感受性菌による結核症よりも再発しやすいことを示している。前回発症から10年以上経ってからの再発はいったん完全に治癒した状態からの再燃ないし再感染と見なせる。1997～1999年当院培養陽性結核患者におけるこの率は123/690 (17.8%)<sup>12)</sup>であり、1995～99年INH耐性結核患者における19/111 (17.1%)と差がなかった。従って、過去において治療を受け、いったん治癒したがINH耐性株となり、体内に冬眠し、10年以上経て再燃してくる場合、全感受性菌に比べてINH耐性株が再発しやすいということはないであろう。

INH<sub>r</sub>結核111例のうち19例にTH耐性が認められた。これらTH耐性患者には1人もTH使用歴がなかった。INHとTHの交差耐性については既に知られていて<sup>10)</sup>、低濃度INHに耐性を示す菌株はTHにも耐性を示すことが多い<sup>10)</sup>といわれている。私たちの結果もTH耐性株においては弱いINH耐性株の頻度は18/19 (94.7%)であったのに対し、TH感受性株においてはこの頻度は53/92 (57.6%)であり前者が有意に高く、従来の報告に合致していた。INH耐性の機序は様々であり、実際INH耐性結核菌の遺伝子には *inhA*, *mabA*, *katG*, *ahpC* や *kasA* 遺伝子などに変異が認められることが知られている<sup>13)</sup>

が、INHかつTH耐性結核菌において、*inhA* 遺伝子近くにあつてこの遺伝子を調節していると推定されている遺伝子領域に共通して変異が認められている<sup>14)</sup>。このようにINH耐性を獲得する突然変異の中に同時にTH耐性機構にも関係する変異があるためにTH耐性を示すようになったのであろう。従つて、INHr結核においては、TH耐性にも注意する必要がある。

私たちの症例において化療2カ月後の菌陰性化率は44/68 (64.7%)と低かつた。PZAが使用されることが少かつた(16/65例)ことが関係していると思われる。治療初期にPZAを使用するとINH耐性であっても2カ月後の菌陰性化率は164/170 (96%)<sup>4)</sup>, 37/39 (95%)<sup>7)</sup>, 85~89%<sup>3)</sup>と良好であると報告されている。私たちの症例でもPZAを使用していた群では使用していなかつた群に比べ菌陰性化率は11.6%優れていた(Fig. 2)。一方RFPまたはPZAしか含まない化療では64~75%<sup>3)</sup>であると報告されている。私たちの成績は後者の成績と合致する。治療初期にPZAを使用することの重要性が再認識されたとと言える。

治療成功率についてはRFPとPZAを含む化療のSwaiら215/226 (95.1%)<sup>4)</sup>, Baiら102/108 (94.4%)<sup>6)</sup>, Escalanteら52/53 (98.1%)<sup>11)</sup>, Nolanら44/44 (100%)<sup>7)</sup>に比べて私たちの成績も62/65 (95.4%)と変わりなかつた。

再発率に関しては感性3剤以上1/45 (2.2%)に比べて感性2剤+INHでは3/20 (15.0%)ときわめて高かつた(Fig. 3)。INH 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  完全耐性はおそらく国際基準である0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ で耐性を示すと考えられ、臨床上也効果がなかつたであろうと考えられる。感性3剤以上を使用した場合の再発率1/45 (2.2%)は、Swaiら8/178 (4.5%)<sup>4)</sup>, Baiら0/97 (0%)<sup>6)</sup>, Ormerodら0/37 (0%)<sup>5)</sup>, Escalanteら3/53 (5.7%)<sup>11)</sup>, Nolanら2/44 (4.5%)<sup>7)</sup>, Mitchison and Nunn (7%)<sup>3)</sup>と変わりなかつた。Mitchison and NunnはPZAを含まない化療(HRまたはSHR)で14%であつたと述べているが、それに比べて良好であつた。私たちの症例では治療期間が9カ月以上と長かつたことが影響しているであろう。

INHr結核の治療中ないし再発時にRFPも耐性化する例があることが知られている。Swaiら<sup>4)</sup>はHS耐性46例中1例に、Baiら<sup>6)</sup>は108例中2例に、Escalanteら<sup>11)</sup>は53例中2例(うち1例はtwice weekly, 他の1例は投与方法不明)にRFP耐性化を認めた。Mitchison and Nunn<sup>3)</sup>はINHr結核の治療失敗者57例中19例にRFP耐性化を認め、特にHS耐性者に多く出現したと報告している。私たちの症例では治療失敗者3例中2例にRFP耐性化を認めたが、ともに治療初期にRFPが十分使えなかつた症例であつた。

Swaiら, Baiら, Ormerodら, Escalanteら, Nolanらお

よび私たちの症例から、治療を受けたINH耐性患者からのRFP耐性化率を計算すると $2+0+2+0+2/108+37+53+44+65=2.0\%$ である。全感受性菌の場合より高頻度と思われ、注意を要する。

INHr結核に対するATSの推奨化療は2REZ/4RE(+フルオロキノロン)である<sup>8)</sup>。これは上記に引用した諸家の報告などに基づいた根拠のある勧告である。しかし全感受性菌に対してさえ2HREZ/4HREで再発をみることは日常臨床上時々経験することであり、症例によっては排菌陰性化が遅れたり、浸潤影の改善が十分でない場合など6カ月以上化療することも必要であろう。この化療内容は当然RFP, EB, PZAに感受性のある菌に対してのものである。PZAに対する耐性株はまだ少ないが、今後は増えてくることも予想される。あるいは肝障害などによってPZAが使用困難な場合もあり、そのような場合にはRFPを含む感性3~4剤で12カ月の化療が安全と思われる。この化療はRFPとPZAを含む化療に比べて治療初期の菌陰性化率こそ劣るが、治療成功率、再発率、RFPに対する耐性株出現率においては遜色がないと思われる。

対象症例111例のうち治療中断が9例(8.1%)、転院が17例(15.3%)であつた。INHr結核の治療に関して、日本においては化療内容もさることながら、日々の服薬をいかに確実にを行うかが大きな問題であると思われる。これは全感受性菌の場合も同様であるが、INH耐性結核の場合にはRFPも耐性化しやすいので、多剤耐性結核を作らないために特に大切なことである。

## (2) RFP<sub>r</sub>結核

RFP<sub>r</sub>結核患者の経験は世界においても少ない。Mitchison and Nunnは12のcontrolled trialの中からそのような例を11例見出し、その経過を述べている<sup>3)</sup>。11例中治療成功6例、そのうち3例が再発をした。このようにRFP<sub>r</sub>患者の治療は難渋するが、私たちの症例では治療成功率4/4 (100%)で再発はなかつた。化療期間が20カ月以上と長かつたのがよかつたのであろう。最近のATSの結核治療指針においても<sup>8)</sup>, RFP<sub>r</sub>結核患者は多剤耐性結核よりもよい予後を示すと述べるのみで、その根拠も治療指針も示していない。多剤耐性結核に対する治療指針としてはニューキノロン, PZA, EB, SMまたはKM±その他の薬剤を18~24カ月使用と述べている。私たちの結果はRFP<sub>r</sub>結核患者においても多剤耐性結核に対してATSが勧告している程度の治療は必要であろうことを示唆している。RFP導入以前には空洞の有無によって治療期間が異なり、例えば非空洞例や空洞閉鎖例の初回治療でも約2年、菌陽性空洞初回治療例で菌陰性化後最短3年<sup>15)</sup>などといわれてきた。RFP耐性結核においては菌陰性化のスピードや空洞の有無、使用薬剤数な

どによって治療期間は柔軟に変える必要もあろうし、有空洞例では手術を考慮したほうがよい場合もあるであろう。

### 結 論

INH, RFPいずれかが耐性の結核症の治療について検討した。INHr結核では感受性のある治療薬3～4剤が必要と考えられた。INH低濃度耐性菌に対してもINHを加えることは効果がないと思われた。初期にPZAを使用しない場合治療期間は12カ月必要と考えられた。RFP<sub>r</sub>結核については感性薬剤4剤以上を菌陰性化後20カ月以上使用するのがよいと考えられた。

### 文 献

- 1) Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report 2. Prevalence and trends. WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, Geneva, 2000.
- 2) 入院時薬剤耐性に関する研究：平成11年度結核療法研究協議会報告書, 2000.
- 3) Mitchison DA, Nunn AJ: Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 423-430.
- 4) Swai OB, Aluoch JA, Githui WA, et al.: Controlled clinical trial of a regimen of two durations for the treatment of isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Tubercle.* 1988; 69: 5-14.
- 5) Ormerod LP, Horsfield N, Green RM: Can a nine-month regimen be used to treat isoniazid resistant tuberculosis diagnosed after standard treatment is started? *Journal of Infection.* 2001; 42: 1-3.
- 6) Bai KJ, Yu MC, Suo J, et al.: Short-course chemotherapy for isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97: 278-282.
- 7) Nolan CM, Goldberg SV: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6: 952-958.
- 8) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 603-662.
- 9) 和田雅子, 吉山 崇, 伊藤邦彦, 他: 初回INH耐性結核の治療成績. *結核.* 1999; 74: 273.
- 10) Moulding TS: Should isoniazid be used in retreatment of tuberculosis despite acquired isoniazid resistance? *Am Rev Respir Dis.* 1981; 123: 262-264.
- 11) Escalante P, Graviss EA, Griffith DE, et al.: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis in southeastern Texas. *Chest.* 2001; 119: 1730-1736.
- 12) 長山直弘, 馬場基男, 堀 彰宏, 他: 1980～83年と1997～99年における結核患者および非結核患者の結核既往率. *結核.* 2002; 77: 503-512.
- 13) Iseman MD: A clinician's guide to tuberculosis, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000, 325.
- 14) Lee H, Cho SN, Bang HE, et al.: Exclusive mutations related to isoniazid and ethionamide resistance among mycobacterium tuberculosis isolates from Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 5: 441-447.
- 15) 木野智慧光: 肺結核の化学療法. 「結核病学」I基礎臨床編, 岩井和郎編, 結核予防会, 東京, 1989, 255.

### Original Article

## CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES OF INH-RESISTANT OR RFP-RESISTANT TUBERCULOSIS

Wakana SAITO, Naohiro NAGAYAMA, Maki MIYAMOTO, Hiromichi HARA,  
Junko SUZUKI, Kimihiko MASUDA, Motoo BABA, Atsuhisa TAMURA,  
Hideaki NAGAI, Shinobu AKAGAWA, Yoshiko KAWABE, Kazuko MACHIDA,  
Atsuyuki KURASHIMA, and Hideki YOTSUMOTO

**Abstract** [Background] As an effective regimen for isoniazid-resistant but rifampicin-susceptible tuberculosis (INHr-TB), the use of a 6-month three or four-drug treatment regimen including rifampicin (or rifampin) and pyrazinamide has been recommended by many experts of the world. On the other hand, treatment regimen for rifampicin-resistant but isoniazide-susceptible tuberculosis (RFP<sub>r</sub>-TB) has not been well established because of the small number of such patients. In Japan the standard regimen has not been established even for INHr-TB, and the treatment has been done by each physician on the empirical bases.

[Objectives] To determine the adequate therapy of INH-resistant TB or RFP-resistant TB.

[Design] Retrospective cohort study.

[Subjectives] Hundred and eleven INHr-TB patients (4.9%) and 5 RFP<sub>r</sub>-TB patients (0.2%) out of 2252 new smear-positive tuberculosis patients who were admitted to our hospital from 1994 to 1998.

[Results] Patients with previous tuberculosis history was found in 35 of 111 INHr-TB (31.5%) patients, of which 13 (37.1%) were re-treated within 3 years. On the other hand 146 patients (21.1%) of all new culture-positive tuberculosis

patients (N=690) treated in our hospital from 1997 to 1999 had the previous tuberculosis history of which only 8 patients (5.5%) were retreated within 3 years while 115 patients relapsed more than 10 years after the onset of previous tuberculosis history. The frequency of recurrence within 3 years after the onset of previous tuberculosis history was, significantly higher ( $p < 0.0001$ ) in cases of INHr-TB (13/111 [11.7%]) than in cases of newly registered ones (8/690 [1.2%]), and the fact indicates that the incidence of tuberculosis recurrence was higher in INHr-TB patients than in pan-sensitive TB patients when the previous treatment was discontinued or insufficiently implemented.

The resistance pattern of the INHr-strains were as follows. INH alone 40 (36.0%), SM-resistant 47 (42.3%), TH resistant 19 (17.1%), EB-resistant 18 (16.2%), KM-resistant 6 (5.4%), and others 3 (2.7%). Therefore the mean number ( $\pm$ SD) of resistant drugs excluding INH was  $1.4 \pm 0.7$ .

Eighteen out of 71 (25.4%) strains with low grade INH-resistance ( $0.1 \mu\text{g/ml}$  complete resistance) had also TH-resistance, while only one out of 40 (2.5%) strains with high grade INH-resistance ( $1 \mu\text{g/ml}$  resistance) was resistant to TH ( $p = 0.005$ ).

Of 111 INHr-TB patients, 9 patients (8.1%) discontinued treatment by themselves, 17 patients (15.3%) admitted to another hospital, and 17 patients (15.3%) died. The patients who died (age [ $M \pm SD$ ]  $66.4 \pm 14.0$  yrs) were older than those who were alive ( $48.7 \pm 17.8$ ,  $p < 0.001$ ), and were too seriously ill to accept sufficient chemotherapy, and therefore their deaths were not considered to be related to INH resistance.

The treatment outcomes of the remaining 68 patients who were followed in our hospital were summarized as follows.

1) Treatment failure occurred in 3 patients, of whom 2 patients could not be treated with full dose rifampicin in the initial phase of treatment because of side effects to liver or accompanying idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Two out of these 3 patients developed multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Success rate of treatment was 65/68 (95.6%).

2) Alterations of regimens after knowing INHr-TB were done in 41 of 65 patients (63.0%) with treatment success in all cases. The susceptible drugs used were 65 (100%) for RFP, 62 (95.4%) for EB, 23 (35.4%) for PZA, 26 (40.0%) for SM, 32 (49.2%) for new quinolone (NQ).

3) The sputum culture conversion rates two months after starting chemotherapy with (N=16) and without (N=52) PZA were 13/16 (81.3%) and 31/52 (59.6%), respectively.

4) After the completion of treatment, relapse occurred in 4 patients during follow-up period (1–39 months). The recurrence occurred in 3 out of 20 patients (15%) treated with INH and two susceptible drugs, none out of 13 with three susceptible drugs (0%), 1 out of 20 with INH and three susceptible drugs (5%), and none out of 11 with more than 4 susceptible drugs (0%), and the fact indicates that there was no significant advantage to add INH of usual dose to the regimens.

5) The durations of treatment were not less than 9 months except one case. When 3 or more susceptible drugs were used, the recurrence rate in the group of treatment duration 9–12 months was 0/12 and that in the group of treatment duration more than 12 months was 1/33. Even in the groups without PZA in the initial 2 months of treatment, the recurrence rate in the group of treatment duration 9–12 month was 0/8, and that in the group of treatment duration more than 12 months was 0/22. The fact indicates that 12 months therapy was sufficient irrespective of the use of PZA.

6) One of 5 RFPr-TB patients discontinued treatment by himself. Remaining 4 patients were treated by  $4.5 \pm 0.5$  susceptible drugs including INH for more than 20 months ( $21.7 \pm 2.8$  months) after sputum culture conversion with the successful result of treatment and no relapses during the followup period for 3–60 months.

[Conclusion] For INHr-TB, even when PZA can't be used because of adverse effects or resistance, 3 or 4 susceptible drugs regimens including RFP for 12 months were effective. For RFPr-TB, the treatment with 4 or more susceptible drugs for 20 months after sputum culture conversion might be adequate.

**Key words :** Tuberculosis, INH-resistance, RFP-resistance, Chemotherapy

Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Hospital

Correspondence to: Wakana Saito, Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.

(E-mail: wakana-s@tokyo.hosp.go.jp)