

国立療養所東埼玉病院における入院時結核菌 薬剤感受性の検討

—1994年から2001年までの集計—

¹米丸 亮 ²豊田 丈夫 ¹白井 哲 ¹芳賀 孝之
¹塩見 哲也 ¹鈴木 恒雄 ¹川城 丈夫

要旨：長年減少してきた結核罹患率が近年増加し、結核菌薬剤耐性率は倍増したと報告された。しかし、耐性率の増加を報告した調査では、結核菌薬剤感受性検査には比率法の採用と耐性基準濃度の変更がなされていた。

本研究では1994年～2001年に国立療養所東埼玉病院に入院した患者から得られた結核菌の薬剤感受性結果を集計し、当院において薬剤耐性率が増加しているか否かを検討した。初回治療例における完全耐性率はINH 1.9%, RFP 0.81%, SM 5.1%, EB 0.81%, MDR 0.32%であり、再治療例での完全耐性率はINH 9.7%, RFP 11.5%, SM 7.3%, EB 2.4%, MDR 6.1%であった。これらの耐性率に経年的な増加を認めず、1994年～1997年と1998年～2001年での耐性率にも統計学的に有意な増加を認めなかった。

わが国における従来の報告との比較では、初回治療例で薬剤耐性率の増加を認めず、再治療例の割合およびその薬剤耐性率は低値であった。今日HRS(E)Zを主軸とした多剤併用療法が一般化しているが、今回の結果から多剤併用療法は結核菌の耐性獲得を誘導しにくいと考えられた。

キーワード：薬剤耐性結核、多剤耐性結核、耐性率、初回耐性、獲得耐性

はじめに

わが国において長らく減少してきた結核罹患率は近年明らかな増加傾向を認め、結核制圧への取り組みをさらに強化するために1999年7月結核緊急事態宣言が提起された。結核増加の要因には、人口構成の高年齢化と診断におけるpatient's delay, doctor's delayがあると想定される。また、結核療法研究協議会(療研)では長年にわたり結核菌の薬剤耐性率を追跡してきたが、その1997年調査では結核菌薬剤耐性率が倍増していた¹⁾。これを受けて緊急事態宣言にも多剤耐性(Multiple drug resistance: MDR)結核の増加に対する危惧が表明された。

しかし、1997年療研調査における結核菌薬剤感受性検査は測定法と耐性基準濃度の変更されており、これが薬剤耐性率に影響を与えた可能性がある。そこで、本研

究では国立療養所東埼玉病院における最近8年間の結核菌薬剤感受性結果を集計し、本院において薬剤耐性率が増加傾向にあるか否かを検討した。

方 法

1994年から2001年までの8年間の調査期間とした。各年の1月1日から12月31日の間に当院に新たに入院した結核患者における入院時結核菌薬剤感受性検査結果を集計した。

結核菌薬剤感受性検査は1994年1月1日より1998年3月31日までは抗結核剤含有小川試験管培地(日本ビーシー社)における固定濃度法による。1998年4月1日以後はウェルバックA, B(日本ビーシー社)による固定濃度法に変更した。変更時に検討した両検査法の結核菌薬剤感受性結果は、高い精度で一致していた²⁾。

¹国立療養所東埼玉病院内科, ²練馬総合病院内科

連絡先：米丸 亮, 国立療養所東埼玉病院内科, 〒349-0196 埼玉県蓮田市黒浜4147 (E-mail: yonemarm@nhs.hosp.go.jp)
(Received 5 Aug. 2002/Accepted 13 Nov. 2002)

調査した薬剤とその耐性基準濃度は、イソニアジド (INH) 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, リファンピシン (RFP) 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ストレプトマイシン (SM) 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, エタンブトール (EB) 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。多剤耐性 (MDR) 結核菌は INH 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と RFP 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に同時に耐性である菌と定義した。また、他調査との比較のため INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対する感受性結果も調査した。

抗結核化学療法における初回治療, 再治療は問診および病歴記録より弁別した。過去の結核治療に化学療法が含まれていない場合は, 初回治療に分類した。

本研究では結核検査室における耐性判定結果報告から, 完全耐性, 不完全耐性, およびその合計の耐性を集計した。すなわち, 抗結核薬含有培地において, 対照培地の結核菌増殖の3/4を超える発育を認めた結核菌を完全耐性菌, それ以下の発育を認めた菌を不完全耐性菌, 発育を認めなかった菌を感受性菌とした。

なお, 統計学的検討にはカイ2乗検定を用いた。

結 果

対象となった結核菌薬剤感受性検査を実施した入院数の合計は1396症例であった。Table 1は1994年～2001年の8年間の各薬剤に対する耐性結果である。初回治療1231例 (88.2%), 再治療165例 (11.8%) と, 再治療例の比率は低かった。初回治療例における完全耐性率は INH 1.9%, RFP 0.81%, SM 5.1%, EB 0.81%, MDR 0.32% であった。再治療例では, すべての薬剤において完全耐性, 不完全耐性ともに耐性率が, 初回治療例よりも高値であった。

1994年～2001年の初回治療例の完全耐性率を折れ線グラフにて示した (Fig.)。INH 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では各年ごとの変動が大きかったが, INH 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, RFP 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, EB 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ における完全耐性率と同様に経年的な増加傾向は認められなかった。SM 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では2001年で耐性率が高値となったが, 8年間を通じると耐性率はほぼ不変であった。不完全耐性率および合計の耐性率もいずれの薬剤においても増加傾向を認めなかった。

各年ごとの症例数は少なかったため, 1994年～1997年の前半4年間の成績, 1998年～2001年の後半4年間の成績をまとめ, 統計学的有意差を検定した (Table 2)。前半期間と後半期間の間で, 初回治療例と再治療例の比率に有意差はなかった。初回治療例においては, SMを除いて, 完全耐性, 不完全耐性およびその合計の耐性率に有意差を認めなかった。SMでは, 初回治療例の不完全耐性率と, 完全耐性・不完全耐性の合計の耐性率が後半期間で有意に低下していた。再治療例では, すべての薬剤で耐性率に有意差を認めなかった。

考 察

[初回治療例の耐性率]

(1) 結核療法研究協議会 (療研) の耐性率調査との比較
結核療法研究協議会 (療研) では1957年から1997年まで2年あるいは5年ごとに結核菌薬剤感受性を調査してきた。調査年によっては, 菌を提供した医療機関での薬剤感受性結果 (現地判定) と, 提供された菌を結核研究所に集約し薬剤感受性を再検査する中央判定に分けて報告されている。

①療研現地判定との比較

本研究の成績は療研調査の現地判定に対応するので, 現地判定成績の詳細が報告されている1982年療研成績と今回の集計を比較する³⁾。1982年療研の現地判定には, INHでは1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全耐性もしくは1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 不完全かつ5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 不完全耐性, SMでは20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全耐性もしくは20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 不完全かつ200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 不完全耐性という耐性基準 (旧基準), RFPは50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 完全耐性, EBは5 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Table 1 Drug-resistant tuberculosis during 1994.1.1–2001.12.31

	No. of Patients		
No prior treatment	1231 (88.2)		
Prior treatment	165 (11.8)		
Total	1396 (100)		
	Complete resistance	Incomplete resistance	Total
INH (0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)			
Primary resistance	74 (6.0)	138 (11.2)	212 (17.2)
Acquired resistance	28 (17.0)	27 (16.4)	55 (33.3)
Total	102 (7.3)	165 (11.8)	267 (19.1)
INH (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)			
Primary resistance	23 (1.9)	62 (5.0)	85 (6.9)
Acquired resistance	16 (9.7)	20 (12.1)	36 (21.8)
Total	39 (2.8)	82 (5.9)	121 (8.7)
RFP (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)			
Primary resistance	10 (0.81)	14 (1.1)	24 (1.9)
Acquired resistance	19 (11.5)	10 (6.1)	29 (17.6)
Total	29 (2.1)	24 (1.7)	53 (3.8)
SM (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)			
Primary resistance	63 (5.1)	48 (3.9)	111 (9.0)
Acquired resistance	12 (7.3)	15 (9.1)	27 (16.4)
Total	75 (5.4)	63 (4.5)	138 (9.9)
EB (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)			
Primary resistance	10 (0.81)	17 (1.4)	27 (2.2)
Acquired resistance	4 (2.4)	14 (8.5)	18 (10.9)
Total	14 (1.0)	31 (2.2)	45 (3.2)
MDR (INH 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and RFP 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)			
Primary resistance	4 (0.32)	8 (0.65)	12 (0.97)
Acquired resistance	10 (6.1)	11 (6.7)	21 (12.7)
Total	14 (1.0)	19 (1.4)	33 (2.4)

Percentage is described in the parenthesis.

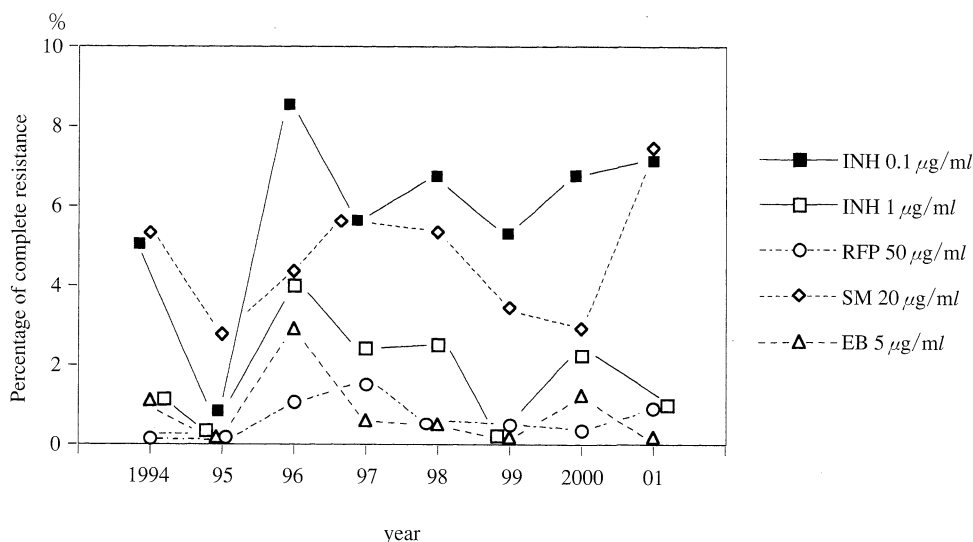


Fig. Trends in primary drug-resistant tuberculosis

Table 2 Comparison of drug-resistant tuberculosis between 1994–1997 and 1998–2001

	1994. 1. 1–1997. 12. 31			1998. 1. 1–2001. 12. 31		
		No. of Patients			No. of Patients	
	No prior treatment	448	(87.7)	No prior treatment	783	(88.5)
	Prior treatment	63	(12.3)	Prior treatment	102	(11.5)
	Total	511	(100)	Total	885	(100)
	Complete resistance	Incomplete resistance	Total	Complete resistance	Incomplete resistance	Total
INH (0.1 µg/ml)						
Primary resistance	23 (5.1)	54 (12.1)	77 (17.2)	51 (6.5)	84 (10.7)	135 (17.2)
Acquired resistance	12 (19.0)	10 (15.9)	22 (34.9)	16 (15.7)	17 (16.7)	33 (32.4)
Total	35 (6.8)	64 (12.5)	99 (19.4)	67 (7.6)	101 (11.4)	168 (19.0)
INH (1 µg/ml)						
Primary resistance	9 (2.0)	22 (4.9)	31 (6.9)	14 (1.8)	40 (5.1)	54 (6.9)
Acquired resistance	7 (11.1)	8 (12.7)	15 (23.8)	9 (8.8)	12 (11.8)	21 (20.6)
Total	16 (3.1)	30 (5.9)	46 (9.0)	23 (2.6)	52 (5.9)	75 (8.5)
RFP (50 µg/ml)						
Primary resistance	4 (0.89)	7 (1.6)	11 (2.5)	6 (0.77)	7 (0.89)	13 (1.7)
Acquired resistance	5 (7.9)	5 (7.9)	10 (15.9)	14 (13.7)	5 (4.9)	19 (18.6)
Total	9 (1.8)	12 (2.3)	21 (4.1)	20 (2.3)	12 (1.4)	32 (3.6)
SM (20 µg/ml)						
Primary resistance	23 (5.1)	27 (6.0)	50 (11.2)	40 (5.1)	21 (2.7)**	61 (7.8)*
Acquired resistance	6 (9.5)	8 (12.7)	14 (22.2)	6 (5.9)	7 (6.9)	13 (12.7)
Total	29 (5.7)	35 (6.8)	64 (12.5)	46 (5.2)	28 (3.2)	74 (8.4)
EB (5 µg/ml)						
Primary resistance	5 (1.1)	6 (1.3)	11 (2.5)	5 (0.64)	11 (1.4)	16 (2.0)
Acquired resistance	2 (3.2)	7 (11.1)	9 (14.3)	2 (2.0)	7 (6.9)	9 (8.8)
Total	7 (1.4)	13 (2.5)	20 (3.9)	7 (0.79)	18 (2.0)	25 (2.8)
MDR (INH 1 µg/ml and RFP 50 µg/ml)						
Primary resistance	2 (0.45)	4 (0.89)	6 (1.3)	2 (0.26)	4 (0.51)	6 (0.77)
Acquired resistance	3 (4.8)	3 (4.8)	6 (9.5)	7 (6.9)	8 (7.8)	15 (14.7)
Total	5 (0.98)	7 (1.4)	12 (2.3)	9 (1.0)	12 (1.4)	21 (2.4)

Percentage is described in the parenthesis.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ Chi square test

完全耐性と耐性基準が用いられている。この基準を用いると本調査の耐性率はINH 4.2%, RFP 0.81%, SM 5.5%, EB 0.81%となり、1982年療研の耐性率のINH 4.2%, RFP 1.3%, SM 8.8%, EB 1.1%と比較して不変もしくはやや低値であった。

今回の集計は当院のみの結核患者を対象にしており、他地域における耐性率の変動は反映されていない。しかしながら、少なくとも今回の調査と1982年療研成績の比較からは、結核菌耐性率に有意な増加を検出できなかった。また、療研成績でも1982年の時点においてはINH, SM, PASの耐性率は経年的増加傾向を認めないと報告していた³⁾。

②療研中央判定結果との比較

療研により1982年～1992年に実施された薬剤耐性中央判定は、標準的な小川培地を用いた固定濃度法にて実施されている⁴⁾⁵⁾。この間の中央判定の成績はINH 1.4%～2.6%, RFP 0.4%～0.8%, SM 3.8%～4.7%, EB 0%～0.3%であった。これらの中央判定結果と比較すると、今回の成績はINH, RFPでほぼ同等、SM, EBでやや高値であった。しかし、療研調査における中央判定の耐性率は現地判定の半分以下の低率であること³⁾⁴⁾を考慮すると、今回の調査結果が結核菌耐性率の増加を示唆するとは言い難い。

1997年療研調査では、1987年、1992年に比較してすべての薬剤で耐性率が増加した¹⁾。1997年調査では、中央判定法に新結核検査指針にある比率法が採用され、さらに耐性基準濃度も変更されていた。われわれの調査と比較しても、この1997年成績はすべての薬剤で耐性率が高かった。しかしながら、本調査のような「現地判定」では、療研の「中央判定」より耐性率は高くなるのが一般的である³⁾⁵⁾。したがって、1997年療研中央判定の耐性率が高くなった要因として、比率法の導入と耐性基準濃度の変更は無視できないであろう。

(2) 米国サーベイランス成績との比較

Mooreらは、米国結核サーベイランスに1993年～1996年に登録された結核菌の薬剤感受性を集計した⁶⁾。その結果は、初回治療の耐性率でINH 7.9%, RFP 2.7%, SM 6.1%, EB 2.0%, MDR 1.9%であった。彼らは少しでも耐性があれば耐性と定義しており、これは本調査の完全・不完全耐性の合計に相当する。初回治療例における合計の耐性率はINH 6.9%, RFP 1.9%, SM 9.0%, EB 2.2%, MDR 0.97%であった。本調査結果はMooreらの成績とほぼ同等の耐性率であると考えられた。

(3) MDR率に関する比較

MDR結核の治療成功率はきわめて低く、MDR率は結核治療における重要な指標である。今回調査では初回治療例における完全耐性のMDR率は0.32%であり、1992

年療研の中央判定0.14%⁵⁾と比較すると高率であった。前述したが、現地判定は中央判定の耐性率より約2倍ほど高率なので³⁾⁵⁾、今回のMDR率は1992年療研の成績と有意差がない可能性がある。一方、1997年療研のMDR率は0.8%であり本調査より高値であった。1997年療研では比率法が採用され基準濃度はINH 0.2 μg/mlとRFP 40 μg/mlに変更されていた。本調査でもINH 0.1 μg/mlで集計するとMDR率は0.57%となり1997年療研成績と同等であった。また、本調査の後半期間MDR率は前半期間と比較して増加を認めなかった(Table 2)。これらより、近年のMDR率は変化していない可能性があると考えられる。さらに、Mooreらは91年、92年に比べ1993年～1996年ではMDR率は有意に減少したと報告した⁶⁾。

〔再治療例の耐性率〕

1982年～1997年の5年ごとの療研調査では、再治療例の比率はそれぞれ34.6%, 24%, 22.4%, 16.1%であり¹⁾⁵⁾、経年的に低下してきた。本集計における再治療例の比率は11.7%であり、これらの成績よりさらに低値であった。この傾向は、強力な多剤併用療法により結核治療失敗例が減少してきたためと解釈できる。

1982年療研の現地判定では、再治療例の耐性率はINH 30.0% (旧基準)、RFP 19.1%, SM 20.8% (旧基準)、EB 6.6%であった。本調査ではINH 9.7% (旧基準: 14.5%), RFP 11.5%, SM 7.3% (旧基準: 9.7%), EB 2.4%であり、4薬剤ともに耐性率は大幅に低下していた。この成績は1982年～1992年療研の中央判定と比較しても、EBを除き耐性率が低下している。再治療例の比率が少ないほど、再治療例の薬剤耐性率が低いと推論される。

INH, RFP, SM, EBは現在多用されている抗結核薬であり、使用法が不適切であれば薬剤耐性が増加する可能性がある。しかし、1982年療研の現地判定と比較して初回治療例も含めて本調査での耐性率が低いことよりこれら薬剤を用いた多剤併用療法が結核菌の耐性獲得を促進する危険性は少ないといえる。ただし、統計学的有意差はないものの、本調査においてRFPおよびMDRの耐性率は前半期間よりも後半期間で高値になっていた。最も新しい抗結核薬であるRFPの耐性率の変化には今後も注意を払う必要がある。

米国Mooreらの成績では、再治療例の耐性率はINH 17.0%, RFP 8.6%, SM 8.7%, EB 4.5%, MDR 6.9%であった⁶⁾。これに対し、本調査の再治療例における完全耐性・不完全耐性の合計の耐性率(Mooreらは少しでも耐性があれば耐性とした)は、INH 21.8%, RFP 17.6%, SM 16.4%, EB 10.9%, MDR 12.7%と高率であった。再治療

例の比率は Mooreらでは5.6%, 本調査では11.8%であった。これも再治療例の比率が少ないほど, 再治療例の薬剤耐性率が低いことを裏付けていよう。加えて, 米国では DOTにて多剤併用療法を実施することにより, 再発率および薬剤耐性率が低下したことが報告された⁷⁾。

ま と め

近年, 結核菌の薬剤耐性率の増加が危惧されている。しかし, 当院における最近8年間の調査では, 耐性率の増加を認めなかった。従来との報告と比較しても, 初回治療例で耐性率増加を認めず, 再治療例の比率および薬剤耐性は低下していた。現在では多剤併用療法が標準化されているが, 今回の調査結果から多剤併用療法は結核菌の耐性獲得を誘導しにくいと考えられる。

文 献

1) Abe C, Hirano K, Wada M, et al.: Resistance of *Mycobacteri-*

um tuberculosis to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 ; 5 : 46-52.

- 2) 加藤康子, 武田政雄, 紺野新吉: 抗酸菌薬剤感受性における試験管培地とウェルパック培地の比較検討. 第34回関東甲信地区医学検査学会抄録集. 1997 ; 107.
- 3) 結核療法研究協議会; 肺結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究. *結核.* 1991 ; 66 : 367-373.
- 4) 青柳昭雄, 青木正和, 工藤祐是, 他: 入院時薬剤耐性に関する研究—中央判定による10年の推移. *結核.* 1991 ; 66 : 263.
- 5) Hirano K, Kazumi Y, Abe C, et al.: Resistance to anti-tuberculosis drugs in Japan. *Tubercle Lung Dis.* 1996 ; 77 : 130-135.
- 6) Moore M, Onorato I, McCray E, et al.: Trends in drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-1996. *JAMA.* 1997 ; 278 : 833-837.
- 7) Weis S, Slocum P, Blais F, et al.: The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med.* 1994 ; 330 : 1179-1184.

Original Article

TRENDS IN DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN NATIONAL HIGASHISAITAMA HOSPITAL, 1994-2001

¹Makoto YONEMARU, ²Takeo TOYODA, ¹Tetsu SHIRAI, ¹Takayuki HAGA,
¹Tetsuya SHIOMI, ¹Tsuneo SUZUKI, and ¹Takeo KAWASHIRO

Abstract To know the prevalence of resistance to four first-line anti-tuberculosis drugs, we reviewed the results of drug-susceptibility tests of patients with tuberculosis who were admitted to our hospital from 1994 to 2001. Among patients with no prior chemotherapy against tuberculosis, the complete resistance rate was 1.9% for INH, 0.81% for RFP, 5.1% for SM, 0.81% for EB, and 0.32% for multiple drug-resistance (MDR). The acquired resistance rate was 9.7% for INH, 11.5% for RFP, 7.3% for SM, 2.4% for EB, and 6.1% for MDR. There was no significant increase in the prevalence of drug resistance between the first half (1994-1997) and the latter half (1998-2001) of the investigation periods. Compared with the previous reports, our results indicated no increase in the prevalence of drug resistance in tuberculosis patients with no prior treatment and the decrease of prevalence in patients with prior treatment of tuberculosis. A multi-drug regimen consisted of INH, RFP, PZA and EB or SM, which is currently

considered as a standard regimen of tuberculosis chemotherapy and used quite widely, does not seem to induce the increase of drug-resistant tuberculosis.

Key words: Drug-resistant tuberculosis, Multiple drug-resistant tuberculosis, Resistance ratio, Primary resistance, Acquired resistance

¹Department of Internal Medicine, National Higashisaitama Hospital, ²Department of Internal Medicine, Nerima General Hospital

Correspondence to: Makoto Yonemaru, Department of Internal Medicine, National Higashisaitama Hospital, 4147 Kurohama, Hasuda-shi, Saitama 349-0196 Japan. (E-mail: yonemarm@nhs.hosp.go.jp)