

多剤耐性結核の耐性化過程の検討

*吉山 崇¹ 伊藤 邦彦¹ 尾形 英雄² 御手洗 聡¹
 星野 齊之¹ 奥村 昌夫² 阿萬久美子² 青野 昭男²
 和田 雅子¹

要旨：〔目的〕多剤耐性結核症例の耐性化の過程を検討する。〔方法と対象〕1990年1月から2003年8月までに結核予防会複十字病院で多剤耐性結核として診療を受けた159症例の耐性化の過程を、レトロスペクティブに診療録より検討した。〔結果〕耐性化の過程が判明した者は83例で、耐性菌感染例が48例、耐性獲得例が35例であった。耐性獲得例については、ヒドラジド(H) リファンピシン(R)感受性例からの多剤耐性化は12症例、H耐性R感受性例からの多剤耐性化例は18例、H感受性R耐性例からの多剤耐性化例は2例、H感受性不明R感受性と思われる例からの耐性化が3例であった。H耐性R感受性結核からの耐性化例では標準治療で開始している者が多かったが、H耐性であるとの感受性情報をもとにした治療開始後3カ月以内の治療変更は6例のみでそのうち標準治療症例での治療開始後2カ月以内の薬剤追加は1例のみであった。HまたはRの1剤耐性からの耐性獲得例20例中4例に不規則内服治療中断歴が見られた。耐性化の過程が判明しなかった76例中、1970年以前の治療歴がなくR使用歴がないと思われる者が7例、それ以外で耐性化の過程が判明しなかった者が69例であったが、69例のうち15例で多剤耐性と確認されるまでに不規則内服治療中断歴が見られた。多剤耐性化後の治療では、1剤追加が多数見られ、耐性薬剤数を増やしていた。〔考察〕耐性菌感染に対する対策が必要である。耐性獲得例の中ではH耐性R感受性からの多剤耐性化例が多く、治療開始時の薬剤感受性検査の把握、治療開始時のレジメンの考慮および薬剤感受性検査の速やかな実施と耐性とわかった時の速やかな対応が必要である。耐性化過程不明例では治療中断不規則内服が多く、薬剤感受性検査情報が不十分な症例が多い医療機関に対しては保健所からの介入強化が必要と思われた。

キーワード：多剤耐性結核、獲得耐性、予防可能

緒 言

多剤耐性結核症とはイソニアジド(H)とリファンピシン(R)に耐性の結核のことを示すが、1970年代の多剤耐性結核症は、それまでの慢性排菌例にRが使用されたため、獲得耐性が多数を占めた。しかしながら、1990年代以降に発病した多剤耐性結核症例がいかなる経過で多剤耐性化となったかについての最近の検討はない。これらの情報は、今後の多剤耐性結核対策、とくに慢性排菌化の予防のために必要である。

目 的

多剤耐性結核症例の多剤耐性化までの過程、および他薬剤への耐性獲得の過程を検討することにより、多剤耐性化および慢性排菌化予防のための教訓を得る。

対 象

対象は、1990年1月から2003年8月までに複十字病院における菌検査で多剤耐性結核菌が検出され、1990年1月以降に結核治療を開始した161症例中、外来受診

*前・¹結核予防会結核研究所、²結核予防会複十字病院

連絡先：吉山 崇、結核予防会複十字病院、〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)
 (Received 23 Apr. 2004 / Accepted 17 Nov. 2004)

1回のみで医療記録が残っていなかった2例を除く159例。1990年以前に多剤耐性菌が陽性であっても、その後治癒し1990年以降に再度菌陽性となった者は含むが、1990年以前より多剤耐性菌陽性で医療機関を受診し続けていた者は除外した。

方 法

診療記録をレトロスペクティブに検討した。前医の情報は、紹介状または保健所から病院へ提供された情報によった。

耐性の基準は、結核予防会複十字病院における検査では、2000年10月までは小川培地の絶対濃度法を用いH 0.1 μ g/ml耐性¹⁾、R 50 μ g/mlで完全または不完全耐性と判断したものを耐性とした。他の薬剤濃度の基準は、結核医療の基準(1986年3月7日告示、平成7年12月26日および平成11年11月15日改正)の別表²⁾によった。2000年10月以降は、比率法における薬剤耐性の基準³⁾を用いた。他院からの紹介については、紹介元の情報により感受性を判断したが、紹介元からの情報で詳細な検査結果が確認できた場合は、上記基準に従い感受性を判断した。有効な薬剤とは、フルオロキノロンとピラジナミド(Z)以外については感受性薬剤、フルオロキノロンとZについては結核治療としての使用歴のない場合を有効な薬剤とした。

結 果

〔対象症例〕

男性120例、女性39例であった。今回治療開始時の平均年齢は46歳で、20歳未満が6例、20歳代36例、30歳代22例、40歳代29例、50歳代31例、60歳代21例、70歳代12例、80歳代2例であった。HIV陽性者はいなかった。日本人は133例、外国生まれは26例でその内訳は、中国生まれ9例、韓国生まれ6例、インド、インドネシア、ミャンマー、ネパール、ガーナ、セネガル、モンゴル、フィリピン、ナイジェリア、スリランカ、タイ生まれ、各1例であった。今回の治療開始が複十字病院であった例もしくは治療開始後2カ月以内に紹介された例が66例、他院で治療を2カ月以上行った後紹介された例が91例であった。初回治療77例、再治療80例、非結核性抗酸菌症治療後2例であった。

〔薬剤感受性検査の情報〕

159名のうち、今回の治療開始時の薬剤感受性検査結果が得られたのは126例、得られなかったのは培養陰性8例を含む33例であった。治療歴別に見ると、初回治療の77例中、58例では今回治療開始時の薬剤感受性検査結果が判明、19例では判明せず、再治療の80例中66例では判明、14例では判明しなかった。

再治療の80例中、19例では過去の治療中の薬剤感受性検査結果が判明したが、61例では判明しなかった。61例のうち、今回の治療開始時の薬剤感受性検査結果でHまたはR感受性であった6例は、再発後の治療中に耐性を獲得したと思われた。残る55例では薬剤感受性検査結果からは耐性化の過程は判断できなかった。

以上より、初回治療で結果が得られた58例、再治療で初回治療開始時の薬剤感受性検査結果がわかっていた19例、再治療で初回治療開始の薬剤感受性検査結果が不明であるが今回の治療開始以降耐性獲得が明らかになった6例の合計83例を耐性化の過程が判明した例とした。

〔耐性菌感染と耐性獲得〕

83例の耐性化過程判明例のうち、初回治療開始時HR感受性であったことがわかっておりその後HR耐性となった耐性獲得例が12例、HR耐性となる前にH耐性R感受性であった者は18例、HR耐性となる前にHは不明であるがRは感受性であった者は3例、HR耐性となる前にR耐性H感受性でありHR耐性となった者は2例であり、耐性獲得が初回治療以降どこかで起こっていた例は合計35例であった(耐性獲得例 acquired)。初回治療開始時から多剤耐性であった者は残る48例であった(耐性菌感染例 initial)。その他今回は再治療で、前回の治療が1970年以前、つまり1970年以降治療歴がないなどRの使用歴がないと思われる例の中で、今回の治療開始時から多剤耐性であったため、再感染の可能性が高い者が7例であった。今回は初回治療で治療開始時の薬剤感受性検査が不明であった例19例と、今回の薬剤感受性検査結果が多剤耐性または薬剤感受性不明でかつ初回治療時の薬剤感受性検査結果が不明であった55例中1970年以降の治療歴のある48例、結核の治療歴はないが非結核性抗酸菌症の治療歴があった2例、あわせて69例では耐性化の過程が判断できなかった(過程不明例 unknown)。この69例のうち10例は、初回治療開始時抗酸菌培養陰性が確認されていた。

〔HR感受性からの多剤耐性化12例〕

今回の治療開始時HR感受性結核でありその治療中に多剤耐性となった者は8例であるが、8例中糖尿病合併例はなく、気胸、胸水の後に膿胸化していた者は4例であった。8例の治療方法は、HRZエタンブトール(E)治療が1例、HRストレプトマイシン(S)またはHRE治療が5例(膿胸の3例を含む)、HRS治療1例(膿胸)、HR1カ月治療の後HRS治療が1例であった。

初回治療開始時にはHR感受性結核で治療を終了し治癒と判断されたが、再発時に多剤耐性となっていた者は4例で、その4例中糖尿病合併は2例で、膿胸合併はなかった。その4例の初回治療は、2HRZE/4HRが1例、3カ月以上のHRSまたはHREの後HRの治療であった

者が3例であった。

上記8例と4例を合計すると、HR感受性が確認されている者から治療中に耐性化した者は合計12例であるが、すべてHRを含んだ治療を行っており、11例ではHRを含む3剤以上で治療を開始していた。

12例のうち、複十字病院で治療中に耐性化した例で、HR感受性時とHR耐性時の、制限酵素断片多型性(RFLP)パターンが判明している1例では、感受性時と耐性時のパターンが異なっており、重感染が疑われた⁴⁾。

〔H耐性 R感受性からの多剤耐性化18例〕

治療開始時H耐性R感受性であった結核症の治療中に多剤耐性となった者は12例、以前の治療開始時H耐性R感受性でありその治療終了後に再排菌した時に多剤耐性であった者が3例、以前の治療中H耐性R感受性でありその治療中断後に再排菌した時に多剤耐性であった者が1例、以前の治療開始時H耐性R感受性でありその治療終了後に再排菌した時の耐性は不明であったがその後の治療中の菌が多剤耐性とわかった者は2例であった。18例中糖尿病合併7例、膿胸合併が2例であった。

治療開始時H耐性R感受性であった結核症の治療中に多剤耐性となった12例の治療開始時の有効薬剤数は1剤が2名、2剤が5名、3剤が5名であった。有効薬剤1剤で治療を開始した2名はいずれも薬の副作用で適切な治療ができなかった例であった。有効薬剤2剤で治療を開始した5名のうち2名はHRE、2名はSE耐性合併しHRZE、1名はS耐性合併しHRZSで治療を行っていたが、5例中3カ月以内に耐性であるがゆえに薬剤を追加したのは1例のみで、その例で追加した有効な薬剤数は1剤であった。有効薬剤3剤治療を行った5名のうち、4名はHRZE、1名はHREレボフロキサシン(L)であったが、5名中H耐性と判明した後の薬剤の追加は1名のみ(2HRZEの後RSEに変更)で、その他の3例では、Zは2～3カ月後に終了し追加した薬剤はなかった。有効薬剤3剤で治療し薬剤を追加したが耐性化した1例は、再治療例で、薬剤感受性検査が行われていなかった前回の治療時には2カ月のHRZEの後HRで治療が行われていた。

初回治療開始時にH耐性R感受性結核で治療を行い完了し、再発時多剤耐性化していた3例はいずれも、初回治療開始時に有効薬剤数2剤で治療を開始していた。つまり、2例はRE感受性結核でHREを用いて治療を開始しており、1例はHS耐性でHRZSで治療を開始していた。HREで治療を開始した症例のうち1例は1カ月後Sを追加し、1例は1カ月後中断の後3カ月後にZを追加して治療を再開していた。治療期間はいずれも7～

12カ月であった。HRZSで治療を開始した症例は2カ月後にZを終了し、薬を追加することなく治療期間は14カ月であった。3例とも治療終了の後2～9カ月後に再排菌していた。以前の治療中にはH耐性R感受性で治療を中断し再排菌時多剤耐性化していた1例の、H耐性R感受性であったときの治療は、2カ月間のHRZEで不規則な内服であった。その後治療を中断し、中断後5カ月して再排菌した時点ではHRE耐性であった。

初回治療開始時にH耐性R感受性結核で治療を行い治療完了し再発時は耐性不明なるもその後にHR耐性とわかった2例の経過は次のとおりである。1例は初回治療開始時H耐性R感受性であったがおそらく薬剤感受性検査結果を無視して6HREの治療を行い治療を完了とされ、治療完了1年後に再排菌し塗抹陽性となったが再排菌の時点では薬剤感受性検査が行われずにHREの治療を開始し、再治療開始1年後にHR耐性と判明した例である。残る1例は、初回治療開始時HSE耐性の結核であったがHREの治療を1年2カ月行い、結核菌陰性化して治療終了となるも、治療終了5カ月後に画像の悪化があったためHREで再治療を開始した。この時点では、菌検査で培養陽性を確認されていない。その4カ月後に治療中断し、中断の5カ月後再受診した時の培養薬剤感受性検査でR耐性が判明した。

以上、H耐性R感受性であった者でR耐性化した例は18例(12+3+1+2)であるが、HRSで治療を開始された者1例、HREで治療を開始された者5例、HRZSで治療を開始された者3例、HRZEで治療を開始された者7例、副作用により上記以外の治療を開始された者2例であった。治療開始時の有効薬剤数は1剤3例、2剤9例、3剤6例であったが、耐性対策として3カ月以内に薬剤を追加した例は、有効薬剤1剤で治療を開始した2例、有効薬剤2剤で治療を開始した者のうち3例、有効薬剤3剤で治療を開始した者のうち1例のみであった。さらに、薬剤追加の時期は、標準治療4例中1例(有効薬剤2剤症例)で治療開始後1カ月後、3例は治療開始後2カ月後であった。また、いずれも、有効な薬剤の追加は1剤ずつであった。

〔初回の薬剤感受性不明であったがR耐性をどこかで獲得したと推定される3例〕

3例とも1950年代の結核治療歴があり、1986年、1990年、1996年の再発例である。再発時の薬剤感受性は不明であるが、Zを含まない標準治療治療中にR耐性を獲得していた。糖尿病、膿胸の合併はなく塵肺合併が1例であった。

〔H感受性 R耐性からの多剤耐性化2例〕

治療開始時H感受性R耐性結核から多剤耐性となった者は2例であった。いずれも治療中の耐性獲得であつ

た。1例はHREで治療を開始し、3カ月後R耐性とわかったため、HEおよびシプロフロキサシン (Cpfx) の治療を行い、H、Eも耐性化した例であり、1例はHRSEで治療を開始し6カ月後R耐性とわかったためHEにシクロセリン (Cs) を加えた治療に変更したが、H、Eとも耐性化していた例であった。糖尿病、膿胸の合併はなかった。

〔1970年以前の治療しか行われておらず、再感染発病の可能性のある7例〕

再治療時多剤耐性で、前回治療が1970年以前であった者は7例いたが、そのうち糖尿病合併は1例、膿胸合併は1例であった。7例中1例は再治療時HRのみ耐性、2例はHREのみ耐性、4例はHREを含みその他にも耐性薬剤を持つ多剤耐性であった。ただし、いずれの例も、1970年以前の治療は複十字病院外で行われており、菌の情報は確認されていないため、真に再感染かどうかの判断は困難である。

〔非結核性抗酸菌治療後の多剤耐性結核症2例〕

非結核性抗酸菌症で治療歴のあるものは2例であった。1例は結核の治療のための人工気胸歴があるが化学療法歴はない例で当時の菌検査結果は不明である。その後1978年に *Mycobacterium avium* complex (MAC) 陽性に対して他院で治療を受けているが治療内容は不明である。1993年に結核菌が培養陽性となり多剤耐性であった。もう1例は1989年からMAC陽性でH、R、E、カナマイシン (K)、フルオロキノロンの治療を行い1991年にMACは陰性化し治療を終了したが、1993年に多剤耐性結核を発症し、H、R、E、パス耐性であった。いずれも、結核菌の耐性化と治療の関係は不明であった。

〔耐性菌感染例、耐性獲得例と過程不明例の背景因子 (Table 1)〕

背景因子について、耐性菌感染例、耐性獲得例、1970年以前の治療歴しかない例と過程不明例ごとに検討した。性別については、女性の割合は耐性獲得例では9% (3/35) でありその他の場合の29% (36/124) より少なかった。糖尿病の割合は25% (39/159) で耐性獲得例、耐性菌感染例、過程不明例、で違いはなかった。膿胸例は耐性獲得例で17% (6/35) 見られたが、その他の場合は5% (6/124) であった。外国での治療歴は過程不明例で17% (12/69) と高く、その他の場合は4% (4/90) であった。

不規則内服治療中断は、過程不明例に多かった (15/69 = 22%)。耐性獲得例 (4/35 = 11%) の中では、H耐性R感受性 (3/18 = 17%) またはH感受性R耐性 (1/2 = 50%) からの耐性化例で不規則内服治療中断が見られており、HR感受性からの耐性獲得例では見られなかった (0/12)。菌陽性時の適切な時期の薬剤感受性検査未実施は、過程不明例に多かった (16/69 = 23%) が、経過中菌陽性とわかっていながら適切な時期に薬剤感受性検査を行ってなかった例は耐性獲得例にも見られた (5/35 = 14%)。1剤追加は少なかったが、2剤追加のうち耐性の可能性の高い1剤を含む2剤追加のため実質的には1剤追加となっている例が耐性獲得例の3例と過程不明例の1例に見られた。

〔再治療時に多剤耐性例であった例は獲得耐性か〕

薬剤耐性結核の頻度を調べるとき、通例、未治療例と既治療例とを分けて集計する。未治療例での耐性例は耐性菌感染であるが、既治療例での耐性例は、耐性菌感染の再発と初回治療中の耐性獲得例との両方による。今

Table 1 Comparison of factors among those that were infected with MDR strain (initial), those that acquired drug resistance (acquired), those without information (unknown) and those that were treated before 1970s only

	Initial (n=48)	Acquired (n=35)	Unknown (n=69)	Treated before 1970s only (n=7)
Males	34	32	48	6
Females	14	3	21	1
Age, mean (range)	40 (18-76)	50 (26-83)	43 (18-84)	67 (53-75)
Concomitant disease				
Diabetes	12	9	17	1
No. empyema	1	6	4	1
Previous treatment abroad	2	2	12	0
Number of cases with problematic treatment				
Irregular treat before MDR*	—	4	15	0
Treatment without DST [#]	—	5	16	0
Addition of one drug to current treatment	—	0	1	0
Addition of two drugs to current treatment with high probability of one drug resistance	—	3	1	0

MDR*: multidrug resistant

DST[#]: drug susceptibility test

回、再治療例のうち、耐性菌感染例の割合を計算した。そのため、再治療例80例のうち、66例で再治療開始時の薬剤感受性検査結果が判明していたが、そのうち、再治療開始時に多剤耐性であった59例の初回治療開始時の薬剤感受性検査結果を検討した。初回治療時の薬剤感受性検査結果が判明していた14例では、初回治療開始時HR感受性4例、H耐性R感受性3例、多剤耐性5例、初回治療開始時以降にH耐性R感受性であったことが判明しているが初回治療開始時の耐性は不明な者2例であった。この45例の初回治療時の薬剤感受性検査結果は不明であった。よって、検査結果が判明しているうちでは、何らかの薬剤への耐性獲得例は64% (9/14)、耐性菌感染例が36% (5/14)であった。

〔多剤耐性とわかった結核患者がさらにHR以外の他剤への耐性を獲得する過程〕

多剤耐性が確認された後の、HR以外の他剤への耐性の獲得の有無については、薬剤感受性検査結果上、多剤耐性化を確認後さらにHR以外の他剤への耐性の獲得が確認されていた者は32例、疑われた者は44例であった。HR以外の多剤への耐性のさらなる獲得に関する因子としては、Table 2のごとく、1剤追加が37例と多く見られた。多剤耐性化後の不規則内服治療中断は6例であった。

〔多剤耐性症例の紹介における過程〕

多剤耐性化後紹介となった者91例の多剤耐性化してから紹介までの期間は、平均16.7カ月(0カ月～129カ月)であった。紹介の主導者について、カルテの記載によると、保健所が主導したところが15例、本人家族が探した例が16例(以前の入院歴、主治医の移動、インターネット、友人や家族の情報など)、病院からの紹介が59例(うち9例は予防会)、刑務所からの紹介が1カ所であった。

考 察

本検討の対象症例の多く(121/159)の例において、複十字病院以外で治療を開始されていたため、情報が不十分である例が多かった。69例の過程不明例は、情報が完全であれば耐性獲得または耐性菌感染のいずれかに属すると推定されるが、治療中断不規則内服が多いなど、“過程不明”に付随する特徴も見られ、“過程不明例”の背景因子を検討することには意味があると思われた。

これまで耐性結核対策としては、コンプライアンスの確保による耐性獲得対策が重視されてきた。しかし、今回の検討では初回治療時の感受性検査結果がわかっている例では、耐性菌感染例のほうが耐性獲得例より多かった。よって、今後は耐性菌の感染に対する対策を強化する必要があると思われた。このためには、信頼できる薬剤感受性検査を行うことによる耐性結核であることの早期の認識、耐性菌結核患者の接触者に対する接触者検診の強化による早期の患者発見、適切な治療による早期の菌陰性化と、慢性排菌となった患者からの感染防止が必要であると考えられる。また、今回の多剤耐性例では、RFLP検査により再感染と推定されている例が1例見られるほか、RFPの使用歴がない既治療患者での多剤耐性が7例見られ、既に報告されている感染例⁴⁾⁵⁾以外にも多剤耐性結核の再感染がまれではないことを示唆している。よって、多剤耐性患者がいる場所においては、初感染および再感染を防止する手段を考えなければならない。

今回の検討では、耐性獲得例の中では、H耐性菌からの多剤耐性化がHR感受性菌からの耐性化より多く見られた。これまでもH耐性R感受性結核の2%⁶⁾、5%⁷⁾が多剤耐性化すると報告もあり、治療開始時の耐性の把握を行うことが、さらなる耐性獲得に対する対策の第一歩といえる。しかしながら、今回の検討症例において

Table 2 Risk factors of acquisition of resistance of MDR tuberculosis to other drugs than HR

Risk factors	Frequency
Treatment without referring to drug susceptibility test (smear or culture positive without DST)	0
Addition of one drug to current treatment	37
Addition of two drugs to current treatment	24
Addition of two drugs to current treatment with high probability of one drug resistance among these	1
Treatment with 3 drugs	24
Treatment with 4 drugs	10
Occurrence of side effect that is related to acquisition of drug resistance	7
Irregular treatment, related to acquisition of drug resistance	0
Irregular treatment, maybe related to acquisition of drug resistance	5
Irregular treatment, not related to acquisition of drug resistance	1
Improper treatment because of poor information from previous doctors	3
Treatment with only 1 susceptible drug	1

は、治療開始時に159例中33例(培養陰性を除けば25例)で、薬剤感受性検査が行われていなかった。また、H耐性R感受性菌から多剤耐性となる過程が判明している例では、治療中断不規則内服も見られてはいるが、適切でない治療による耐性化のほうがより重要であると思われる。1986年および1996年の結核医療の基準における治療²⁾では、H耐性結核の治療法については、「結核の化学療法は、抗結核薬のうち患者の結核菌が感受性を有するものを2剤又は3剤併用して投与することを原則とする」としている。それに従うと、H耐性結核における標準治療(HREあるいはHRZEにより治療を開始し薬剤を追加しない)などは十分な治療と判断されるが、今回の検討では、標準治療からの多剤耐性化が多数見られている。最近の知見である、結核病学会治療委員会の2003年の「結核医療の基準」の見直し第2報⁸⁾では、R, S, E, Zまたはその他の感受性のある二次薬4~5剤を用いた治療を勧めている。また、RZEによる6~9カ月の治療を勧める報告もある⁹⁾¹⁰⁾など、H耐性結核の治療は、標準治療より多くの薬を含んだ治療が必要であることはあきらかである。H耐性結核の治療の難しさは、治療開始時には耐性とわかっていないことと、耐性とわかった時点ではすでに何カ月か治療されているため他の感受性薬剤も耐性化している可能性があることである。よって、治療開始時の薬剤の選択と、耐性とわかった時点での適切な治療への変更が治療成功のかぎとなる。治療開始時の薬剤の選択については、H耐性結核でも3剤以上の有効薬剤を確保するためには、耐性頻度が3%以上であるS¹¹⁾を除く[R, Z, E, K, エチオナミド(T), Lのうち]3~4剤とHとの合計4~5剤の治療で治療を開始することが望ましいと考える。標準化学療法のなかでは、HRZEによる治療開始がそれに該当する。しかしHRZEで治療を開始しても適切な時期に治療の変更を行っていない例では耐性化した例も見られていることから、H耐性の危険が高いと思われる再発例でかつ検査室の体制などの理由により薬剤感受性検査結果による治療の変更が速やかに行われなれないと思われる場合は、「結核医療の基準」の見直し第2報のHが投与できない場合の治療法に準じ、(R, Z, E, K, T, Lのうち)4~5剤にHを加えた5~6剤の薬剤を用いて治療を開始することが必要であるかもしれない。一方、耐性とわかった時点での適切な治療への変更ができる場合は、治療開始時には6剤の治療は必要ないであろう。最近では、液体培地の培養検査と薬剤感受性検査への導入によって薬剤感受性検査結果が迅速に、つまり多くの場合には1カ月¹²⁾以内に、判明するようになったため、薬剤感受性検査結果に注意を払った治療が行われるならば、薬剤感受性検査結果がでるまでの期間の治療の不適切による耐性獲得

の危険は以前に比して減少しているといえる。今後、H耐性R感受性結核が疑われる場合に、開始治療レジメンとして何が適切であるかを決定するためには、開始治療レジメンごとのR耐性化の比率と、耐性と判明した後の変更レジメンごとの、再発率、R耐性化率の検討を行う必要があるが、実際に行われた治療ごとの耐性化の比率については、耐性と判明するまでの期間と治療方法が多様であることにより、比較は容易ではないと思われる。

これまで、治療中断は耐性獲得の危険因子といわれてきた¹³⁾¹⁴⁾。今回、多剤耐性化の過程がわかった35例中4例では、多剤耐性化の過程で不規則治療治療中断が見られていた。HR感受性からの耐性化例12例では不規則治療治療中断は見られておらず、1剤耐性からの多剤耐性化例で4例の不規則内服治療中断が見られていた。1剤耐性例は全剤感受性例よりも耐性化しやすいが、不規則内服治療中断などの因子は1剤耐性例での耐性化により大きく関係していると思われる。一方、不規則治療治療中断は過程不明の者に多く見られたが、これらには初回耐性の可能性もあるため、不規則治療治療中断が、耐性化に関係しているかどうか判断が困難ではある。ただ、菌検査結果を重視していない医療機関では、結核に関する関心の薄い医療機関と思われ、不規則治療に対してもあまり警戒がなく不規則治療治療中断が多い可能性が高い。そのような医療機関の患者に対しては保健所からの重点的な対応が必要であろう。

全国の結核患者数の男女比はほぼ2:1である¹⁵⁾。耐性菌感染例の男女比(34:14)、過程不明例の男女比(48:21)はそれとほぼ同じであったが、耐性獲得例の比(男:女=32:3)および1970年以前の治療歴のある者の比(男:女=6:1)では男性の割合が高かった。八木による報告¹⁶⁾では、治療歴のある者での男女比は31:6、緊急実態調査¹⁷⁾による慢性排菌症例については男女比は4:1程度であり男性が多いが、今回の耐性獲得例ではさらに大きな差が見られている。耐性獲得例における男女差が、生物学的な差であるのか、受療行動の違いによるものであるのか、検討が必要であるが、いずれにしても、男性では女性よりも、治療による耐性化を念頭におく必要があると思われた。その他、すべての獲得パターンでの糖尿病患者の割合と、全薬剤感受性結核から耐性獲得した例における膿胸患者の割合は高いと思われたが、糖尿病、膿胸により耐性化しやすいかどうかを知るためには、耐性例以外との比較検討が必要である。よって、耐性菌感染例と初回治療で多剤耐性でない結核患者との比較、HR感受性結核からの耐性獲得例とHR感受性で治癒した症例との比較、H耐性R感受性結核からの耐性獲得例とH耐性R感受性で治癒した症例との比較、が今後の課題である。

多剤耐性となった後にさらに耐性を獲得した例が、多く見られた。多剤耐性結核の治療方針については、これまでの結核治療指針²⁾ではそれほど明瞭ではなかった。1剤追加への警告も強調されていない。そのため、1剤追加、2剤追加の危険についての知識が十分でない場合、不適切な治療を行う危険は現在より高かったといえる。2003年の結核病学会による勧告⁸⁾などの記載はより明瞭となったため、今後不適切な治療は減少すると期待されるが、多剤耐性結核と判明した後は、外科手術を含めた多剤耐性結核の診療経験の豊富な医療機関への速やかな紹介が望ましいと思われる。

結 論

①複十字病院で多剤耐性結核として治療した159例の1990年以降多剤耐性化した結核症例の耐性化の要因をレトロスペクティブに検討した。

②耐性化の過程が判明している例では、耐性菌感染例が48例、耐性獲得が35例であり、その他1970年以前の治療歴がなく再感染の可能性がある例が7例、情報が不十分なための過程不明例が69例であった。耐性菌感染への対策の強化が必要と思われた。

③耐性獲得例では、H耐性R感受性菌からの多剤耐性化が多く見られ、その耐性化の要因としては、治療開始時のレジメンの選択と耐性判明後に治療レジメンの変更が適切になされなかったことによるものが多いと思われた。

④不規則内服や治療中断は、過程不明例に多く、適切な薬剤感受性検査を行っていない医療機関では不規則内服治療中断を起こしやすいと思われた。よって、これらの医療機関への保健所の重点的な介入が必要と思われた。

⑤多剤耐性結核に対する治療においては、1剤追加が多数見られ、耐性薬剤を増やしている例が多かった。多剤耐性とわかった時点で、結核医療の基準の見直し案などの指針に則った治療、経験の多い医療機関への紹介が必要と考えた。

文 献

1) 尾形英雄：持続排菌患者の集学的研究 細菌学的立場

- から一薬剤感受性検査成績を中心に. 結核. 1995 ; 70 : 212.
- 2) 結核予防法令研究会編集：結核医療の基準. 「結核予防法関係法令集」平成13年版, ぎょうせい, 東京, 2001, 158-163.
 - 3) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会：新結核菌検査指針. 結核予防会, 東京, 2000, 96.
 - 4) 伊藤邦彦, 高橋光良, 吉山 崇, 他：重感染による多剤耐性肺結核. 結核. 2004 ; 79 : 387-390.
 - 5) 露口一成：外来再感染も含む多剤耐性結核菌による院内集団感染事例について. 複十字. 2003 ; 293 : 8-11.
 - 6) 斎藤若菜, 長山直弘, 宮本 牧, 他：INHまたはRFP耐性結核の特徴および治療成績. 結核. 2003 ; 78 : 611-617.
 - 7) 野村悦子, 森山和郎, 永井崇之, 他：INH耐性RFP感性例のMDR化した要因の検討. 結核. 2001 ; 76 : 235.
 - 8) 結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し. 結核. 2003 ; 78 : 497-499.
 - 9) Escalante P, Graviss EA, Griffith DE: Treatment of Isoniazid-Resistant Tuberculosis in Southeastern Texas. Chest. 2001 ; 119 : 1730-1736.
 - 10) 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.
 - 11) Abe C, Hirano K, Wada M, et al.: Resistance to *Mycobacterium tuberculosis* to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. Int J Tuberc Lung Dis. 2001 ; 5 : 833-837.
 - 12) 青野昭男：MGIT. 臨床と微生物. 2001 ; 28 : 253-261.
 - 13) Grangadharam PRJ: Drug resistance in tuberculosis. In: Tuberculosis. Reichman LB, Hershfield S ed., Marcel Dekker Inc., New York, 1993, 300.
 - 14) 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.
 - 15) 厚生労働省結核感染症課監修：「結核の統計 2003」, 結核予防会, 東京, 2003, 42.
 - 16) 八木毅典, 山岸文雄, 佐々木結花, 他：当院における多剤耐性結核症例の臨床的検討. 結核. 2001 ; 76 : 717-721.
 - 17) 厚生労働省：平成12年度結核緊急実態調査報告書, 平成13年3月, 2001, 26.

Original Article

PROCESS OF ACQUIRING DRUG RESISTANCE,
RETROSPECTIVE REVIEW OF RECORDS OF MDR TB

¹Takashi YOSHIYAMA, ¹Kunihiko ITO, ²Hideo OGATA, ¹Satoshi MITARAI,
¹Hitoshi HOSHINO, ²Masao OKUMURA, ²Kumiko AMAN,
²Akio AONO, and ¹Masako WADA

Abstract [Purpose] To investigate the reasons of acquiring drug resistance among MDR TB cases and to learn lessons for the prevention of acquiring of drug resistance.

[Method] Retrospective review of 159 MDR TB cases who were treated at Fukuji Hospital from 1990 January to 2003 August.

[Result] We found that among 159 cases, 48 cases were infected with multidrug resistant *M. tuberculosis* bacilli, 35 cases acquired drug resistance, 7 cases were with the history of tuberculosis treatment before 1970 only, and that remaining 69 cases were difficult to evaluate because of the lack of informations on previous drug susceptibility tests. Among 35 cases that acquired drug resistance, the drug susceptibility test patterns before becoming MDR TB were categorized as follows: 12 HR susceptible, 18 H resistant R susceptible, 3 R susceptible (H unknown), and 2 H susceptible R resistant. The factors that may have influenced to acquire MDR were lack of modification of the regimen after knowing drug resistance among H resistant R susceptible cases, and defaulting among cases that were not evaluated (15/69) and H resistant R

susceptible cases (3/18).

[Discussion] Control of MDR TB needs to be strengthened. Proper drug susceptibility test, proper choice of drugs at the beginning of treatment and modification of treatment after knowing drug susceptibility test results are important for the prevention of MDR TB. Ensuring patient adherence to treatment is important in the medical institutions where drug susceptibility test is not properly done, in particular, for H resistant R susceptible cases, and guidance to these institutions by the public health centers should be intensified.

Key words: Multidrug-resistant tuberculosis, Acquired drug resistance, Preventable

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Fukuji Hospital, JATA

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Fukuji Hospital, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.
(E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)