

isonicotinic acid hydrazide resistant tuberculosis as multiple drug resistance and its danger

*吉山 崇¹ 伊藤 邦彦¹ 尾形 英雄² 青野 昭男²
 和田 雅子¹

要旨：〔目的〕isonicotinic acid hydrazide (INH or H) 耐性 rifampicin (R) 感受性結核の予後を検討する。とくに多剤耐性化の危険を評価する。〔方法〕1990年1月より2000年12月に複十字病院で治療を開始した結核症を retrospective に検討した。〔結果〕163例の対象症例のうち、4例は治療中に多剤耐性となっていた。77例は菌陰性となり治療を完了しその後2年間再発なく治癒を確認できていた。ほかに38例で治療を完了していたがそのうち1例は再発し、37例は治療終了後の追跡が短く再発の有無については判断できなかった。死亡14例、治療中断13例、転院17例であった。多剤耐性化例と治癒例とを比較したところ、治療開始時薬剤数4剤以上は3剤以下に比して治癒例が多かった。そのほか、糖尿病では多剤耐性化例が多い傾向にあり、また標準治療を開始したものの中ではZを含む治療を行ったものは、Zを含まないものよりも治癒例が多い傾向にあったが有意差はなかった。〔結論〕Zを含む4剤以上を用いた治療開始、薬剤耐性を予測した治療と、治療開始後の速やかな薬剤感受性検査結果の把握と対応が多剤耐性化の予防に有効と思われた。

キーワード：多剤耐性結核、獲得耐性、isonicotinic acid hydrazide 単剤耐性

緒 言

筆者は、1990年代以降の多剤耐性結核の発生の原因としては、耐性菌感染が耐性獲得よりも頻度が多いことを報告した¹⁾。しかしながら、耐性獲得の頻度も小さなものではなく、かつ、予防可能性の観点から判断すると、耐性獲得の危険を知ることは、重要である。多剤耐性結核のなかでは、INH 耐性結核は多剤耐性化する危険が高く、治療中断不規則内服よりも、不適切な治療が多剤耐性化に及ぼす影響は大きい¹⁾。よって、INH 耐性結核の適切な治療は、多剤耐性結核の予防のために重要である。

目 的

isonicotinic acid hydrazide (H) 耐性 rifampicin (R) 感受性結核の予後を検討する。とくに多剤耐性化の危険を評価する。

対 象

1990年1月から2000年12月までに複十字病院における菌検査でH耐性R感受性の結核菌が検出され1990年1月以降に結核治療を開始した症例は182例であったが、そのうち163例を分析対象とした。除外した19例は、診察が外来のみで10年以上経っていたため診療録が残っていなかった5例、実質的には多剤耐性菌と思われた6例(H耐性R感受性と共にR耐性菌も前後に検出された例および、複十字病院受診が慢性排菌のためでありR感受性であっても臨床的に無効と複十字病院受診までに判断されている例)、実質的には感受性菌と思われた3例(H耐性R感受性と共にHR感受性菌も前後に複数回検出された例)、汚染菌または偶発排菌と思われ経過を観察した2例、1980年代からINH耐性結核を排菌していた3例である。2000年10月までは小川培地の絶対濃度法を用いH0.1 mcg/ml 耐性、R50 mcg/ml で完全また

*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 30 Jun. 2004 / Accepted 29 Nov. 2004)

は不完全耐性と判断したもの、2000年11～12月は小川培地の比率法を用い、H0.2 mcg/ml耐性、R40 mcg/mlで耐性であったものを耐性とした²⁾。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)の別表³⁾によった。

方 法

診療記録をレトロスペクティブに検討し、治療成績を検討した。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。

2群間の比較は χ^2 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差とした。

結 果

対象症例は、男性127例、女性36例であった。今回治療開始時の平均年齢は53歳で、20歳未満が1例、20歳代21例、30歳代17例、40歳代31例、50歳代31例、60歳代32例、70歳代19例、80歳代9例、90歳代2例であった。日本人は148例、外国生まれは15例でその内訳は、韓国生まれ4例、ミャンマー生まれ4例、中国生まれ4例、フィリピン生まれ2例、インドネシア生まれ1例であった。初回治療98例、再治療50例、他院で治療開始し継続15例であった。再発または治療継続例のうち5例は以前にはH感受性であり、H感受性結核に対して1例はHRZE/HREで治療、1例はHRS、1例はHRE、2例は高齢あるいは副作用によりHEの治療を行っていた。HIV陽性者はいなかった。他薬剤への耐性は、ストレプトマイシン(S)耐性36例、エタンブトール(E)耐性12例、カナマイシン(K)耐性12例、エチオナミド(T)耐性20例であった。

治療中に4例が多剤耐性化していた。治療終了後に再発し再発時に耐性化していた例はなかった。多剤耐性化していなかった症例のうち、治療完了し2年以上経過を追って再発のなかった治癒例77例、治療を完了したが追跡期間が1日から2年までで再発のなかった者31例、治療完了を確認したがその後追跡のなかった者6例、治療終了後2年以内にH耐性R感受性菌を再排菌した者1例、治療中の死亡14例(結核死亡6例、その他の死亡8例)、治療中断13例、治療中の転院17例であった。多剤耐性化せず治療を完了した115例の治療中の菌陽性期間は、1例のみ7カ月であったが、それ以外は5カ月未満であった。

多剤耐性化していた4例のうち、3例は、治療により菌陰性化し治療を終了したが、1例は菌陽性のまま治療中断していた。さらに、菌陰性化した3例のうち、1例

はその後再排菌が見られたが、治療により再々度排菌が停止しており、3例とも最終的な治療終了後5年以上菌陰性を確認できていたため、最終的には治癒したと考えられた。

治療を完了し終了後2年以上経過を追っている例を治癒群(77例)、多剤耐性化した症例(4例)を多剤耐性化群として、両者の背景因子を比較した(Table)。性、年齢、空洞の有無、塗抹の陽性対陰性では違いが見られなかった。初回治療(治癒39例、耐性化1例)、再治療(治癒31例、耐性化1例)に比して、他病院で治療を開始していた例(治癒7例、耐性化2例)では、耐性化の危険が高い傾向にあったが有意差はなかった。以前にH感受性であったことがあるものでは3例治癒、1例耐性化していた。S、K、E、Tへの耐性の有無では違いが見られなかった。糖尿病症例(治癒9例、耐性化2例)では、耐性化の危険が高い傾向にあったが有意差はなかった。臍胸、治療中の副作用の有無では、違いが見られなかった。治療方法については、治療開始時有効薬剤3剤以上の場合耐性化は見られておらず(治癒48例、耐性化0例)、治療開始時有効薬剤1剤(治癒5例、耐性化2例)に比して有意に耐性化の危険は少なかった。治療開始時有効薬剤2剤(治癒24例、耐性化2例)では1剤よりも耐性化の危険は低い、耐性化症例は見られていた。治療開始時に使用された薬剤数を検討したところ、3剤の場合(治癒21例、耐性化3例)は耐性化症例が見られており、4剤の場合(治癒47例、耐性化0例)は耐性化症例が見られていなかったが、耐性化の危険に有意差はなかった。また、治療内容については、標準治療を行った場合のうち、HRZを用いた標準治療で開始した場合(治癒28例、耐性化0例)は耐性化が見られておらず、HRを含みZを含まない3剤治療で開始した場合(治癒20例、耐性化3例)は耐性化が見られており、Zを含んだ治療は耐性化の危険が低い傾向にあったが有意差はなかった。

耐性が判明した後の薬剤の追加について検討した。治療開始時有効薬剤1剤であった者は13例であったが、そのうち1例はすぐに非結核死亡していた。のこる12例中11例で5カ月以内に薬剤の追加があり、追加しなかった1例および追加した11例中1カ月以内の早期に1剤を追加した1例の計2例が多剤耐性となっていた。同様に、有効薬剤2剤であった52例のうち死亡または転院となった3例を除く48例のうち、42例で薬剤の追加があり、そのうち30例が2カ月以内の薬剤の追加であったが、2カ月以内(1.4カ月後)に追加した1例とその後追加した1例が多剤耐性化していた。つまり、薬剤追加の時期が、治療開始後1カ月以内であった15例では耐性化はなかったが、1～2カ月の15例中1例、2

Table Number of cure cases/cases that became MDR

| | No. | Cure No. (complete treatment and no re-currence during 2 year follow up) | Become MDR No. | Odds ratio (cure/become MDR) | (95% C.I.) | p value (χ^2) |
|---|-----|--|----------------|------------------------------|---------------|----------------------|
| Total | 163 | 77 | 4 | | | |
| Male | 127 | 60 | 4 | 1 | | |
| Female | 36 | 17 | 0 | 0 | | 0.669 |
| Japanese | 148 | 70 | 4 | 1 | | |
| Foreigner | 15 | 7 | 0 | 0 | | 0.778 |
| First treatment | 98 | 39 | 1 | 1 | | |
| Re-treatment | 50 | 31 | 1 | 1.26 | (0.08–20.93) | 0.575 |
| Continued from other hospital | 15 | 7 | 2 | 11.14 | (0.89–140.12) | 0.144 |
| < 39 years | 39 | 18 | 0 | 0 | | 0.640 |
| 40–59 years | 62 | 35 | 2 | 0.69 | (0.09–5.21) | 0.874 |
| > 60 years | 62 | 24 | 2 | 1 | | |
| Extensive cavitory | 6 | 1 | 0 | 0 | | — |
| Other cavitory | 83 | 44 | 2 | 0.66 | (0.09–4.94) | 0.908 |
| Non cavitory | 67 | 29 | 2 | 1 | | |
| Pleural effusion, extrapulmonary | 7 | 3 | 0 | 0 | | — |
| Smear negative or \pm | 63 | 34 | 0 | 1 | | |
| Smear positive | 100 | 43 | 4 | — | | 0.221 |
| Cases in 1990–93 | 56 | 32 | 3 | 1 | | |
| Cases in 1994–97 | 80 | 33 | 1 | 0.32 | (0.03–3.27) | 0.627 |
| Cases in 1998–2000 | 27 | 12 | 0 | 0 | | 0.716 |
| Resistance to SM | 36 | 15 | 0 | 0 | | 0.751 |
| Susceptible to SM | 127 | 62 | 4 | 1 | | |
| Resistance to EB | 12 | 3 | 1 | 8.22 | (0.65–104.31) | 0.474 |
| Susceptible to EB | 151 | 74 | 3 | 1 | | |
| Resistance to KM | 12 | 6 | 0 | 0 | | 0.690 |
| Susceptible to KM | 151 | 71 | 4 | 1 | | |
| Resistance to TH | 20 | 5 | 0 | 0 | | 0.590 |
| Susceptible to TH | 143 | 72 | 4 | 1 | | |
| DM | 22 | 9 | 2 | 7.56 | (0.94–60.45) | 0.152 |
| Non DM | 141 | 68 | 2 | 1 | | |
| With side effects | 30 | 10 | 1 | 2.23 | (0.21–23.62) | 0.948 |
| Without side effects | 133 | 67 | 3 | 1 | | |
| With empyema | 17 | 7 | 1 | 3.33 | (0.30–36.48) | 0.857 |
| Without empyema | 146 | 70 | 3 | 1 | | |
| Number of drugs at start of treatment | | | | | | |
| 0 | 9 | 0 | 0 | | | — |
| 1 | 2 | 0 | 1 | ∞ | | 0.344 |
| 2 | 8 | 5 | 0 | 0 | | 0.978 |
| 3 | 54 | 21 | 3 | 1 | | |
| 4 | 83 | 47 | 0 | 0 | | 0.064 |
| 5 | 7 | 4 | 0 | 0 | | 0.901 |
| Starting treatment regimen | | | | | | |
| HRS/HRE/HRO | 48 | 20 | 3 | 1 | | |
| HRZE/HRZS | 58 | 28 | 0 | 0 | | 0.170 |
| HRZ + (4 drugs) | 3 | 3 | 0 | 0 | | 0.768 |
| 5 drugs with HR/HREK/HREL | 5 | 3 | 0 | 0 | | 0.768 |
| HRSE | 2 | 2 | 0 | 0 | | 0.555 |
| HR | 7 | 4 | 0 | 0 | | 0.924 |
| Without H, 3 or more drugs | 17 | 9 | 0 | 0 | | 0.643 |
| Other treatment | 13 | 8 | 1 | 0.833 | (0.08–9.25) | 0.656 |
| Without treatment | 10 | 0 | 0 | | | — |
| Number of effective drugs after getting information of DST (excluding 10 cases without treatment) | | | | | | |
| < 1 | 10 | 0 | 1 | ∞ | | 0.382 |
| 2 | 29 | 14 | 2 | 1 | | |
| 3 | 86 | 47 | 1 | 0.15 | (0.01–1.77) | 0.306 |
| 4 | 26 | 14 | 0 | 0 | | 0.525 |
| 5 | 2 | 2 | 0 | 0 | | 0.507 |
| Effective drugs at the beginning of treatment (excluding 10 cases without treatment) | | | | | | |
| 0 | 1 | 0 | 0 | | | — |
| 1 | 13 | 5 | 2 | 1 | | |
| 2 | 52 | 24 | 2 | 0.21 | (0.02–1.85) | 0.395 |
| 3 | 63 | 32 | 0 | 0 | | 0.031 |
| 4 | 22 | 15 | 0 | 0 | | 0.169 |
| 5 | 2 | 1 | 0 | 0 | | 0.537 |

SM or S: streptomycin, EB or E: ethambutol, KM or K: kanamycin, TH: ethionamide, H: isoniazid, R: rifampicin, O: ofloxacin, Z: pyrazinamide, L: levofloxacin, MDR: multidrug resistant TB, DM: diabetes mellitus, DST: drug susceptibility test, C.I: confidence interval

カ月を超える12例中1例で多剤耐性化していた。有効薬剤3剤であった63例でも死亡転院7例を除く56例のうち39例で薬剤の追加があり、そのうち34例が2カ月以内の薬剤の追加であったが多剤耐性化した例はなかった。有効薬剤4剤であった22例中死亡転院2例を除く20例のうち5例で5カ月以内に薬剤の追加があり、多剤耐性化した例はなかった。薬剤の追加までの期間は、追加された97例中76例(78%)で2カ月以内に追加がなされていた。治癒症例では82%が2カ月以内に追加されていた。多剤耐性となった例では薬剤の追加が遅いという傾向にはなかった。

治療を完了した後、再発症例の背景因子を検討した。再発が確認されている症例は1例のみで、50歳代の男性で治療開始時ガフキー4号、bI3、初回治療開始時H単剤耐性で、2HRZS/4HRSの治療を行い、治療終了後4カ月後にガフキー5号で再排菌した。糖尿病、膿胸の合併はなかった。再発の要因としては、治療期間が短かったことが考えられた。再排菌時はHRZEの治療で2カ月後に培養は陰性化した。治療開始2.5カ月後に呼吸不全で死亡した。HRZを含む薬剤で治療を開始し治癒した症例の治療期間は、6カ月が4例、7～9カ月が12例、10～12カ月が12例、13カ月以上が6例であった。

〔耐性化症例〕

多剤耐性化した症例の経過を下記に示す。いずれも、使用した薬剤のみが新たに耐性化していた。いずれも、Rは1日1回で内服していた。

(1) 男性、41歳、継続治療。糖尿病：有、膿胸：無。H耐性RKE感受性時画像所見、Ⅲ2。91年9月培養陽性結核であったため他院でHRE治療開始するも皮診著しく中止後、91年12月複十字病院を受診。この時点でHのみ耐性と判明していた。92年1月と92年3月Eで発熱。92年3月よりK、92年4月よりRとオフロキサシン(O)を相次いで追加し、3剤で治療し、92年5月まではH耐性R感受性の菌陽性であった。6月以降陰性化するも、KRO治療中であった92年9月培養陽性となりHRK耐性となっていた。

(2) 男性、44歳、初回治療。糖尿病：有、膿胸：無。H耐性R感受性時画像所見：rⅡ2。96年2月ガフキー7号。H耐性RET感受性の結核であったが、HREで治療開始した。5月培養陽性。96年2月の痰がH耐性とわかった治療開始後5カ月目の96年6月よりRETに変更。7月培養陽性HとR10 μg/ml耐性。96年9月培養陽性でH、R50 mcg/ml耐性であった。E、Tは耐性化していなかった。

(3) 男性、68歳、再治療。糖尿病：無、膿胸：無。1954～57年、S、H、Pで治療。1974年再発、SHP耐性。S、H、Eで治療を開始し2カ月後H、S耐性とわかり、K、

R、Eで11カ月治療し治癒。今回は、1991年10月、rⅡ2、塗抹陽性。H、R、Sで治療開始。1.4カ月後H耐性(R感受性)とわかり、R、S、Eに治療変更。しかし1991年12月培養陽性でR10 μg/ml耐性。1992年3月よりRE治療。しかし、4月培養陽性でR耐性。その後治療中断。

(4) 男性66歳、継続治療。糖尿病：無、膿胸：有。H耐性R感受性時画像所見：bⅢ2rPl。1991年12月、全剤感受性の結核でHRSで他院において治療開始。この時点では、穿孔していなかった。1992年1月菌陰性化。1992年4月穿孔性膿胸となり、6月培養陽性、この時点でH耐性RS感受性。しかし、HRSの治療を継続し、1993年3月複十字病院へ。1993年4月膿胸腔開放。4月までH耐性RS感受性。5月よりRも耐性。7月右胸膜肺全切除術を行うまでR耐性菌陽性。その後断端婁となるも8月断端婁閉鎖術を行う。その後菌陰性化し治癒した。

考 察

H耐性結核がR耐性を獲得する危険については、薬剤感受性パターンから得た後に薬を変更している日本においては、2⁴⁾～5³⁾%との報告がある。今回のわれわれの例でも同様の結果が得られた。

多剤耐性化する原因としては、併用薬剤が少ないため耐性獲得があげられる。今回の検討でもH耐性とわかっていながらH、R、Sの治療を継続し多剤耐性化した1991年の2例、薬剤感受性検査結果の入手が4カ月と遅れた96年の1例など、有効薬剤数が少ない期間が長かった例では、多剤耐性化を予防できた可能性が高いと思われる。H耐性であっても有効な薬剤が少なくならないようにするためには、治療開始時の薬剤数を少なくしないことと、耐性とわかった時点での速やかな対応が重要である。治療開始時に4剤治療であった例での多剤耐性化は見られなかったが、4剤といってもZ以外の薬剤を使ったHRSEなどの4剤治療の有効性については、数が少ないため判断は困難であった。早期の薬剤追加の意義については、治療開始時有効薬剤数2剤であった場合の2カ月以内の薬剤追加は、多剤耐性となった例の事後的に行った検討では9例中3例と少なかった¹⁾のに対し、今回の検討症例では48例中42例で追加が見られており、うち30例で2カ月以内と早期に薬剤を追加していた。治療開始時有効薬剤数3剤であった場合の2カ月以内の薬剤追加は、多剤耐性となった例の事後的に行った検討では6例中1例であった¹⁾のに対し、今回の検討症例では56例中39例で追加が見られ、34例が2カ月以内と早期に薬剤を追加していた。以上より、早期に追加しても多剤耐性化している例も見られてはいるが、多剤耐性化した例と比較したところ、今回の検討症例では早

期に薬を追加しているものの割合が高く、薬剤感受性検査結果の早期の把握と薬剤の追加は多剤耐性化の防止に有効であったと推定される。よって、通常結核治療開始時には、薬剤感受性検査結果がわからないので、4剤で治療を開始し、薬剤感受性検査に応じて速やかに薬剤の追加変更を行うことにより多剤耐性化を防ぐことが、多剤耐性結核の予防のために必要と思われた。H耐性とわかった後の治療としては、標準化されたH耐性結核治療方式で治療を行った場合の多剤耐性化の危険については、6HRZEで0% (0/44)⁶⁾、あるいは、2RZSE7REまたは2RZSE4REで0.4% (1/226)⁷⁾と報告されておりその頻度は低い。「結核医療の基準」の見直し第2報⁸⁾のように標準化された耐性結核治療方式を今後用いることが、多剤耐性を予防するうえで有効であろうと思われる。また、治療開始時からH耐性が疑われる場合、つまり、以前H耐性であった結核の再発などでは、治療開始時より、H耐性でも失敗しない治療となる、H以外の3~4剤を含む治療で、治療を開始することが、必須である。そのほか多剤耐性化する要因として、副作用による治療の難渋⁹⁾も指摘されている。当院でも予防できたと推測される3例以外の1例は副作用で難渋した例であったが、その場合も、1剤ずつ併用薬剤を追加したことでR使用中の併用薬剤が足りなかったことが、多剤耐性化につながった要因と考えられる。よって、使用できるほかの薬剤を併用しつつ副作用へ対応することが必要であると思われる。

分服による血中濃度の上がり方の問題が多剤耐性化と関係しているとする説もあるが今回の耐性化例ではいずれも1日1回の内服であり、分服が多剤耐性化と関係しているとの情報は得られなかった。

H耐性R感受性結核の治療期間については、HRZEの6カ月治療⁶⁾、あるいは、2RZSE/7RE治療⁷⁾で3~5%の再発率を報告している。2RZSE/4REではSM耐性であった場合21%という高い再発率の報告もある⁷⁾。今回の検討では、ZRを最初の2カ月含みRを含むがZを含まない治療を4カ月間行った5例での再発割合は1例(20%)と高く、Zを2カ月間しか含まない治療では6カ月では短いと思われる。われわれはかつて主要5薬剤を使用すれば9カ月で十分と報告したが⁹⁾、Zを2カ月使用した場合は、今回の検討からも9カ月が妥当と思われる。

ま と め

1990年1月より2000年12月に複十字病院で治療を開

始したisonicotin酸ヒドラジド(H)耐性リファンピシン(R)感受性結核症の予後を検討した。163例の対象症例のうち、4例は治療中に多剤耐性となっていた。77例は菌陰性となり治療を完了しその後2年間再発なく治癒を確認できていた。ほかに38例で治療を完了していたがそのうち1例は再発し、37例は治療終了後の追跡が短く再発の有無については判断できなかった。死亡14例、治療中断13例、転院17例であった。

多剤耐性化例と治癒例とを比較したところ、治療開始時薬剤数4剤以上は3剤以下に比して有意に、治癒例が多く、有効な治療薬剤3剤以上でも有意に、治癒例が多かった。

Zを含む4剤以上を用いて治療開始すること、耐性結核が疑われる場合はそれを考慮し3剤以上の有効な薬剤があるように検討すること、および治療開始後の速やかな薬剤感受性検査結果の把握と対応が多剤耐性化の予防に有効と思われた。治療期間は、9カ月以上が必要と思われた。

文 献

- 1) 吉山 崇, 伊藤邦彦, 尾形英雄, 他: 多剤耐性結核の耐性化過程の検討. 結核. 2004; 79: 717-724.
- 2) 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. 2000. 96.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 野村悦子, 森山和郎, 永井崇之, 他: INH耐性・RFP感受性例のMDR化した要因の検討. 結核. 2001; 76: 235.
- 6) Nolan CM, Goldberg SV: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with isoniazid, rifampin, ethambutol and pyrazinamide. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6: 952-958.
- 7) 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.
- 8) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—第2報—. 結核. 2003; 78: 497-499.
- 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.

Original Article

RISK OF ACQUISITION OF RFP RESISTANCE OUT OF
INH RESISTANT RFP SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS

¹Takashi YOSHIYAMA, ¹Kunihiko ITO, ²Hideo OGATA, ²Akio AONO,
and ¹Masako WADA

Abstract [Objective] To investigate the prognosis of isoniazid (H) resistant rifampicin (R) susceptible tuberculosis cases with emphasis on the risk factors of developing MDR.

[Method] Retrospective review of H resistant R susceptible tuberculosis cases that were treated at Fukujuji Hospital in Japan between 1990 and 2000.

[Results] Four cases developed drug resistance and became MDR. Seventy seven cases completed treatment with bacteriological confirmation of negativity during treatment and 2 years after treatment (cure). Other 38 cases completed treatment with confirmation of culture negativity at the end of treatment but one of them relapsed within 2 years and the remaining 37 cases were not followed up for 2 years. Fourteen cases died, 13 cases defaulted and 17 cases were transferred out.

The comparison of the regimen of chemotherapy between cured cases and cases who became MDR showed that more cured cases were found among those who started treatment with 4 drugs or more than cases who started treatment with 3

drugs or less. Other factors that were related (but not significant) to cure rate were non-diabetics in comparison with diabetics and 4 drug standard regimen (HRZS, HRZE) in comparison with 3 drug standard regimen (HRS, HRE).

[Discussion] Prevention of MDR could be achieved by wider use of 4-drug standard regimen and changes of chemotherapy regimen promptly responding to the results of drug susceptibility tests.

Key words: Multidrug-resistant tuberculosis, Acquired drug resistance, Isoniazid mono resistance

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

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