

## 多剤耐性結核の治療成績

<sup>1</sup>吉山 崇 <sup>1</sup>尾形 英雄 <sup>2</sup>和田 雅子

**要旨：**〔目的〕多剤耐性結核の予後を知る。〔方法〕複十字病院で1990年1月から1999年12月までに治療した100例の治療成績をレトロスペクティブに検討した。〔結果〕治療終了しその後2年以上の菌陰性を確認できている治癒例は62例，治療失敗12例（慢性排菌2例，結核死10例）であった。ほか，8例が治療を完了していたが治療終了後の2年間の追跡が行われておらず，残る18例は治療終了前転出，治療中断，または他因死亡であった。治癒と治療失敗とを比較したところ，高年齢者，空洞がある者（両側>片側>なし），耐性薬剤数が多い，副作用による薬剤の中止，および糖尿病の者で，治療失敗が有意に多かった。5カ月以上培養陽性であった者の中では手術できた例で治療成績がよかった。内科的治療のみで5カ月で培養陰性化していた者66例のうち再排菌が7例ありそのうち3例では治療失敗であった。〔考察〕糖尿病症例では治療成績が悪かった。治療開始後5カ月で培養陽性の場合，可能ならば手術治療が必要と思われたが，5カ月で陰性の場合再排菌予防のための手術の必要性について更に検討が必要である。

**キーワード：**多剤耐性，結核，再発

### はじめに

少なくともイソニコチン酸ヒドラジド (H) とリファンピシン (R) 両剤に耐性である多剤耐性結核の日本における頻度は，1997年の結核療法研究協議会の報告では未治療結核患者のうち0.8%<sup>1)</sup>を占める。日本における年間結核患者発見数は3.3万人で，うち未治療喀痰塗抹陽性結核発見数は1.2万程度であるので<sup>2)</sup>，年間約100人の未治療喀痰塗抹陽性多剤耐性結核が発生している。さらに，再治療結核からの多剤耐性や治療中の耐性獲得症例が存在しており，多剤耐性結核はまだ重大な問題である。多剤耐性結核の治療成績，および，その評価の方法もさまざまである<sup>3)~19)</sup>。

### 目 的

本論文の目的は，多剤耐性結核症例の治療成績を報告し，慢性排菌となる危険因子を検討することである。

### 方 法

#### 〔対象症例〕

1990年1月から1999年12月まで複十字病院検査室で多剤耐性結核と報告された104例中，2例の外来での検査症例で治療をせずに転院となった例と2例の外来症例のカルテが保管されていなかった例を除く100例が対象症例である。2003年8月までの情報を収集した。

#### 〔薬剤感受性検査〕

複十字病院における薬剤感受性検査は，1%小川培地を用いた絶対濃度法にて行った<sup>20)</sup>。複数濃度のうち次の濃度で完全耐性判断したものを耐性とした：H 0.1  $\mu\text{g/ml}$ ，R 50  $\mu\text{g/ml}$ ，ストレプトマイシン (S) 20  $\mu\text{g/ml}$ ，エタンブトール (E) 2.5  $\mu\text{g/ml}$ ，カナマイシン (K) 100  $\mu\text{g/ml}$ ，エチオナミド (T) 25  $\mu\text{g/ml}$ ，カプレオマイシン (Cpm) 100  $\mu\text{g/ml}$ ，エンビオマイシン (Evm) 100  $\mu\text{g/ml}$ ，サイクロセリン (Cs) 40  $\mu\text{g/ml}$ ，パラアミノサリチル酸 (P) 1  $\mu\text{g/ml}$ 。薬剤感受性検査を行った薬剤については感受性の場合，フルオロキノロン (Q) とピラジナミド (Z) に

<sup>1</sup>結核予防会複十字病院，<sup>2</sup>結核予防会結核研究所

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 24 Jun. 2005/Accepted 26 Aug. 2005)

については未使用の場合を有効薬剤と考えた。なお、当院で治療を開始した初回治療、再治療症例で、薬剤感受性検査結果が判明するまでの期間使用された有効薬剤が1～2剤であった場合、その期間にその有効薬剤が耐性化する危険がある。初回治療、再治療49例のうち、HRZEの標準治療が行われていた者は8例であり、薬剤感受性検査結果が出るまでの期間にZが耐性化している危険はあるが、その期間は2例が30日未満、6例が30～60日と短いため、今回の検討ではこれらもZ有効薬剤として計算した。

〔治療〕

100症例のうち、他院で治療を開始され複十字病院で治療を継続した者が51例あったが、今回の検討では複十字病院における治療成績について検討した。

治療方法は、複十字病院における薬剤感受性検査結果が出るまでの1～3カ月の間は、過去の治療歴、過去の薬剤感受性検査により治療を開始した。初回治療では、標準治療を開始した。複十字病院における薬剤感受性検査結果が判明した後はその結果に基づき治療薬剤を変更した。有効と思われる薬剤を、結核医療の基準の順番(S-E-K-T-Cpm-Z-Evm-Cs-P)<sup>21)</sup>に従いできるだけ多く使用する方針で行った。Qは、結核医療の基準による抗結核薬のリストには載っていないが、1991年以降、Tよりも優先する薬として使用した。感受性検査結果が判明した後に実際に使用した100症例の治療薬の組み合わせは72通りあり、平均使用薬剤数は3.9であった。最もよく用いられていた薬はT(65例)で、ついでZ(58例)、E(43例)であった。Qは78例(レボフロキサシン39例、オフロキサシン36例、スパロフロキサシン3例)、注射薬は75例(S 22例、K 33例、Cpm 18例、Evm 2例)に用いられていた。最も頻度の高かった組み合わせは、Cpm、レボフロキサシン、T、Zの4剤で5例、次いで、K、オフロキサシン、T、Zの4剤で4例であり、その他の組み合わせは、いずれも3例以下であった。治療期間は死亡例と中断例を除き12カ月以上で、治癒例では

平均24カ月、治療失敗例では44カ月であった。複十字病院および前医での治療を5カ月以上行っても培養陽性の場合、内科的治療では治癒しない可能性が高いと判断し手術を行うことを検討した。また陰性化しても壁の厚い空洞などでは再び排菌陽性となる危険が高いと判断し、手術を勧めた。

〔治療成績の定義〕

複十字病院で治療開始後の生命表分析を行った。治療開始後各月数での培養陽性、培養陰性、死亡で分類した。

また、最終的な治療成績は、次の分類を行った(Table 1)。治癒(cure)：追跡期間3年以上、治療終了時培養陰性を確認し、その後2年以上再発なしを確認している者。慢性排菌(chronic excretors)：追跡期間3年以上で、追跡終了まで培養陽性が続いている者。結核死(TB death)：培養陽性のまま結核症が原因で死亡した者。その他の死亡(other death)：培養陰性化した後の死亡。その他の死亡で結核陽性(other death with positive culture)：培養陽性で死亡したが死亡原因が結核でなかった者。治療完了(complete)：治療を完了したがその後2年以上の菌陰性を確認していない者。菌陽性転出(transfer out positive)：治療中転出した者のうち転出時培養陽性。菌陰性転出(transfer out negative)：治療中に転出した者のうち転出時培養陰性。菌陽性中断(default positive)：治療中に中断した者のうち中断時培養陽性。菌陰性中断(default negative)：治療中に中断した者のうち中断時培養陰性。上記のうち、慢性排菌および結核死を治療失敗(failure)とした。また、治療完了した者のうち治療終了後2年以内に再度培養陽性となった者を再発とした。

〔最終的な治療成績に影響を及ぼしている因子〕

最終的な治療成績に影響を及ぼしているか否かの因子として、年齢、性、国籍、治療歴、糖尿病の有無、膿胸の有無、複十字病院受診時塗抹検査結果、複十字病院受診時X線所見(拡がり、空洞)、副作用による薬剤中止の有無、S、E、Cpm、Evm、Z、Qのうち6カ月以上使用できた有効薬剤数を検討した。

Table 1 Definition of treatment results

|                                  | Follow up > 3 years and if completed treatment, the follow up after completion of treatment > 2 years | Completed treatment and follow up period is shorter | Died during treatment (< 3 years) |                                   | Transfer out during treatment | Defaulted during treatment |
|----------------------------------|---|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
|                                  |   |   | Died due to TB                    | Died with other reasons           |                               |                            |
| Negative at the end of follow up | Cure  | Complete  | —————                             | Other death                       | Transfer out negative         | Default negative           |
| Positive at the end of follow up | Chronic excreter  | —————   | TB death                          | Other death with positive culture | Transfer out positive         | Default positive           |

Failure: chronic excreter and TB death

治癒と治療失敗に影響を及ぼす因子について、単変量解析は5%を有意水準として $\chi^2$ 検定を行い、オッズ比とその95%の信頼区間を計算した。多変量解析は、SPSSでロジスティック回帰分析を行い補正オッズ比とその95%の信頼区間を計算した。

## 結 果

〔患者背景 (Table 2)〕

100名のうち男性75名、女性25名、40歳未満38名、

40～59歳41名と中年若年者が多かった。21名が治療歴なし、28名が再発、51名が多剤耐性と判明後の他病院からの紹介であった。複十字病院での平均観察期間（治療期間と治療後観察期間の計）は4年であった。

〔治療結果〕

生命表分析では、3年生存は82%、5年生存は75%であった (Fig. 1)。最終治療成績は Fig. 2のとおりで、治癒62例、慢性排菌2例、結核死10例（うち1例咯血死で結核によるかアスペルギルスによるか不明の者を含

**Table 2** Factors which are related to long-term result [failure (chronic or died because of culture positive TB) in comparison to cure]

|   | Number<br>(n=100) | Cure<br>cases<br>(n=62) | Failure<br>cases<br>(n=12) | O.R.<br>(failure in<br>comparison<br>to cure) | C.I. (95%)<br>of O.R. | Significance<br>(p) |
|---|-------------------|-------------------------|----------------------------|---|-----------------------|---------------------|
| Male  | 75                | 45                      | 10                         | 1   |                       |                     |
| Female  | 25                | 17                      | 2                          | 0.53  | (0.11-2.67)           | 0.675               |
| Age < 40 years                                  | 38                | 24                      | 2                          | 1   |                       |                     |
| Age 40-59 years                                 | 41                | 26                      | 8                          | 3.69  | (0.71-19.2)           | 0.200               |
| Age 60 years or more                            | 21                | 12                      | 2                          | 2.00  | (0.25-10.9)           | 0.912               |
| Japanese  | 81                | 53                      | 11                         | 1   |                       |                     |
| Foreigner                                       | 19                | 9                       | 1                          | 0.54  | (0.06-4.67)           | 0.911               |
| Without previous treatment                      | 21                | 13                      | 4                          | 1   |                       |                     |
| Relapse   | 28                | 15                      | 2                          | 0.43  | (0.07-2.76)           | 0.653               |
| Continue (start treatment at other hospital)    | 51                | 34                      | 6                          | 0.57  | (0.14-3.18)           | 0.694               |
| Extensiveness is < 1/3 of one lung              | 23                | 20                      | 0                          | 1   |                       |                     |
| Extensiveness is between 1/3 to one lung        | 55                | 31                      | 8                          | -   | (-)                   | 0.076               |
| Extensiveness is > one lung                     | 22                | 11                      | 4                          | -   | (-)                   | 0.055               |
| Non cavity                                      | 23                | 20                      | 1                          | 1   |                       |                     |
| Cavity at one lung                              | 55                | 32                      | 5                          | 3.13  | (0.34-28.7)           | 0.546               |
| Cavity at both lung                             | 22                | 10                      | 6                          | 12.00   | (1.27-47.8)           | 0.036               |
| Smear negative                                  | 23                | 18                      | 0                          | 1   |                       |                     |
| Smear positive                                  | 77                | 44                      | 12                         | -   | (-)                   | 0.075               |
| With diabetes mellitus                          | 26                | 14                      | 7                          | 4.80  | (1.34-17.5)           | 0.030               |
| Without diabetes mellitus                       | 74                | 48                      | 5                          | 1   |                       |                     |
| No. of resistant drug is 5 or less              | 82                | 54                      | 7                          | 1   |                       |                     |
| No. of resistant drug is 6 or more              | 18                | 8                       | 5                          | 4.82  | (1.23-18.9)           | 0.047               |
| E. resistant                                    | 56                | 29                      | 10                         | 5.69  | (1.15-28.1)           | 0.045               |
| E. susceptible                                  | 44                | 33                      | 2                          | 1   |                       |                     |
| S resistant                                     | 26                | 15                      | 5                          | 2.24  | (0.62-8.10)           | 0.372               |
| S susceptible                                   | 74                | 47                      | 7                          | 1   |                       |                     |
| K. resistant                                    | 26                | 15                      | 5                          | 2.24  | (0.62-8.10)           | 0.372               |
| K. susceptible                                  | 74                | 47                      | 7                          | 1   |                       |                     |
| T. resistant                                    | 8                 | 5                       | 3                          | 3.80  | (0.77-18.7)           | 0.222               |
| T. susceptible                                  | 92                | 57                      | 9                          | 1   |                       |                     |
| Interruption of some drug(s) due to side effect | 13                | 7                       | 5                          | 5.61  | (1.40-22.6)           | 0.029               |
| No interruption due to side effect              | 87                | 55                      | 7                          | 1   |                       |                     |
| No. effective drug = 0-2                        | 36                | 15                      | 9                          | 1   |                       |                     |
| No. effective drug = 3-5                        | 64                | 47                      | 3                          | 0.11  | (0.02-0.45)           | 0.001               |

Abbreviations TB: tuberculosis, O.R.: odds ratio, C.I.: confidence interval, No.: number, E.: Ethambutol, S.: Streptomycin, K.: Kanamycin, T.: Ethionamide



**Table 3** Multivariate analysis of the factors which influence to the long-term result (logistic regression) [failure (= chronic excreters/tuberculosis death) in comparison to cure]

| Factors   | Adjusted Odds Ratio | (C.I. 95%)  | Significance (p) |
|---|---------------------|-------------|------------------|
| Age (continuous variable)                             | 1.10                | (1.02-1.19) | 0.016            |
| Cavitary (both/one side/no)                           | 9.97                | (1.80-55.1) | 0.008            |
| Diabetes mellitus (yes/no)                            | 8.95                | (1.12-71.7) | 0.039            |
| Interruption of treatment due to side effect (yes/no) | 18.0                | (1.94-166)  | 0.011            |
| No. of resistant drugs                                | 1.61                | (1.02-2.54) | 0.041            |

Abbreviations C.I.: confidence interval, No.: number

**Table 4** Treatment result of surgical cases

|  | Number | Cure | TB death | Chronic excreter | T/o negative | Complete | Non TB death |
|--|--------|------|----------|------------------|--------------|----------|--------------|
| Pneumectomy                                      | 7      | 6    |          |                  | 1            |          |              |
| Lobectomy then pneumectomy                       | 1      | 1    |          |                  |              |          |              |
| Lobectomy + other lung operation within 6 months | 3      | 2    | 1        |                  |              |          |              |
| Lobectomy + other lung operation after 6 months  | 1      |      | 1        |                  |              |          |              |
| Lobectomy + other operation (same side)          | 4      | 3    |          | 1                |              |          |              |
| Lobectomy  | 16     | 13   |          | 1                |              | 2        |              |
| Fenestration                                     | 1      |      |          |                  |              |          | 1            |
| Fenestration, then thoracoplasty                 | 1      | 1    |          |                  |              |          |              |
| Total  | 34     | 26   | 2        | 2                | 1            | 2        | 1            |

が2カ月後喀血死), 1例は慢性排菌, 2例治癒, 2例治療完了であった。

治療開始後5カ月に培養陽性であった18例のうち, 11例で手術を行い, 9例治癒, 1例死亡であり, 7例では手術を行わずそのうち治癒は1例で死亡は5例であった。手術を行わなかった7例はいずれも両側に病変があり, そのうち, 1例は76歳で非空洞例, 残りは, 有空洞例でいずれも手術による空洞を含む肺切除が困難と判断した例であった。

治療開始後5カ月に培養陽性であった11例, 再排菌5例, の合計16例の, 非手術治療では菌をコントロールできず手術が行われていた症例の治療結果は, 最終的に治癒11例, 治療完了1例, 治療失敗4例であった。治療開始後5カ月に菌陽性7例と再排菌2例の合計9例の, 非手術治療では菌をコントロールできず手術が行われなかった症例の治療結果は, 治癒1例, 治療完了1例, 治療失敗6例で, 手術例で治療成績が良かった。

〔手術症例の術式〕

手術例の術式を Table 4 に示す。一側肺切除8例, 両側手術で一側の葉切除を含む治療4例, 一側手術で葉切除を含む治療20例, その他の手術2例であった。

〔治療期間〕

治療完了後の再排菌は1例であったが, その者の治療期間は14カ月, 菌陰性化後13カ月治療で, 治療終了後

3カ月で再排菌していた。治癒例での治療期間の平均値と中央値は24カ月, 19カ月で, 培養陰性化後の平均値, 中央値はいずれも18カ月であった。

## 考 察

多剤耐性結核の治療はさまざまである。最近では, DOTS plus で標準化治療が進められているが, 外科手術例も含めて, 治療成績の標準化評価はまだ行われていない<sup>22)</sup>。今回, 治療終了後1.5年以上たってからの再発が見られなかったことから, 治療終了後2年間排菌陰性をもって治癒とすることとした。

多剤耐性結核を定義する際の薬剤感受性検査については議論があり, 今回の症例は1990年代の症例であったため, 1979年の結核菌検査指針<sup>20)</sup>を基本として用いた。ただし, Hについては, 1 µg/ml 感受性では臨床的にHが明らかに無効である症例が多く見られたため, 2000年の結核菌検査指針<sup>21)</sup>に近い, 0.1 µg/ml を用いた。1979年の結核菌検査指針で用いられている濃度は, 2000年の結核菌検査指針よりも低く, これ以上の濃度で耐性の場合は効かないので用いるべきではない濃度である。よって, Hを除いて, 今回の検討では現在の結核菌検査指針の基準に比べ薬剤耐性は過小評価されているといえる。そのため, 有効薬剤が多いようにみえても実際には効いていない例がみられ, 感受性薬剤が多いわりに治療

成績が悪い,と思われる原因の1つであろうと思われる。

治癒率は報告によってさまざまであるが<sup>3)~12)</sup>, おおよそ70%程度の報告が多い。われわれの例では,経過を終えた症例のみに限ると84%が治癒しているが,通常のコホート分析のとおり全例を母数とすると62%しか治癒していない。治療中断,転出例の多さがその原因である。

治療失敗に関係する因子としては,有効薬剤数<sup>3)7)13)14)</sup>, X線所見<sup>7)</sup>, 耐性薬剤数<sup>7)14)</sup>などがあげられている。今回の検討では,そのほかに,副作用による薬剤の中止の有無と,糖尿病があげられた。糖尿病は,民族によって違いがあるにしても結核発病の危険因子であり<sup>23)24)</sup>, 日本では,感受性結核の6カ月治療の治療成績で,糖尿病症例での再発率の高さが報告されている(糖尿病で7.9/100人年,非糖尿病で0.8/100人年)<sup>25)</sup>が,多剤耐性結核の治療成績との関係についての報告としては本報告がはじめてである。

WHOのガイドライン<sup>26)</sup>および結核病学会勧告<sup>27)</sup>では3剤以上の治療の治療レジメンを具体的に勧告しているが,今回の検討でも,有効薬剤数が多ければ治癒例が増えている。しかし,4~5剤有効薬剤があっても,内科的治療では80%しか治癒していない。一方,手術できる例では,手術の有効性は証明されている<sup>16)~19)</sup>。今回の検討でも,治療開始後5カ月たっても培養陽性の例では,手術が有用であった。さらに,5カ月の時点で培養陰性であっても,その後の治療中再排菌する例があるが,それらの例でも治療成績は必ずしも良くなかった。再排菌しやすい例としては,空洞例があげられるが,空洞例でも再排菌しない例も多く,真に手術が必要な例を予測することが必要であり,今後検討する予定である。

## 結 論

生命表分析では,3年生存は82%,5年生存は75%であった。

最終治療成績は治癒62例,慢性排菌2例,結核死10例,治療完了8例,菌陽性転出4例,菌陰性転出4例,菌陽性中断4例,菌陰性中断3例,その他の死亡2例,その他の死亡で菌陽性1例であった。

多変量解析にて,高年齢,空洞あり,耐性薬剤が多い,副作用による薬剤の中止,糖尿病,が治療失敗と関係する因子としてあげられた。

治療開始後5カ月たっても培養陽性の例では,手術が有用であり,陰性化したものでも再排菌が見られその予後は必ずしもよくなかったため,予防的な手術が必要な場合があると思われる。

治療期間としては,菌陰性化後18カ月治療できた例では再発が見られていなかった。

## 文 献

- 1) 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: 46-52.
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課監修:「結核の統計2003」. 結核予防会, 東京, 2003, 42-107.
- 3) Geerlings WA, Altena RV, de Lange WCM, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis: long term treatment outcome in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4: 758-764.
- 4) Park MM, Davis AL, Schluger NW, et al.: Outcome of MDR-TB patients, 1983-1993. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 317-324.
- 5) 重藤えり子, 村上 功, 横崎恭之, 他: 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—。結核. 2001; 76: 723-728.
- 6) Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, et al.: Multidrug resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Eng J Med.* 1995; 333: 907-911.
- 7) Park SK, Kim CT, Song SD: Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 877-884.
- 8) Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al.: Outcome of Patients with Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Treated with Ofloxacin/Levofloxacin-Containing Regimens, *Chest.* 2000; 117: 744-751.
- 9) Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al.: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Eng J Med.* 1993; 328: 527-532.
- 10) Mitnick C, Bayona J, Palacios E, et al.: Community-Based Therapy for Multidrug-Resistant Tuberculosis in Lima, Peru. *N England J Med.* 2003; 348: 119-128.
- 11) International Organization for Migration Tuberculosis Working Group: Outcome of second-line tuberculosis treatment in migrants from Vietnam *Tropical Medicine and International Health.* 1998; 3: 975-980.
- 12) Narita M, Alonso P, Lauzardo M, et al.: Treatment Experience of Multidrug-resistant Tuberculosis in Florida. *Chest.* 2001; 120: 343-348.
- 13) Flament-Saillour M, Robert J, Jarlier V, et al.: Outcome of Multi-drug-resistant Tuberculosis in France. *Am J Crit Care Med.* 1999; 160: 587-593.
- 14) Kim HJ, Hong YP, Kim SJ, et al.: Ambulatory treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis patients at a chest clinic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5: 1129-1136.
- 15) 中島由槻: 多剤耐性結核の治療. 結核. 2002; 77: 805-813.
- 16) Park SK, Lee CM, Heu JP, et al.: A retrospective study for the outcome of pulmonary resection in 49 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6: 143-149.
- 17) Chiang C-Y, Yu M-C, Bai K-J, et al.: Pulmonary resection in the treatment of patients with pulmonary multidrug-

- resistant tuberculosis in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 ; 5 : 272-277.
- 18) Tahaoglu K, Torun T, Sevim T, et al.: The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *NEJM.* 2001 ; 345 : 170-174.
- 19) Iseman MD, Madsen L, Goble M, et al.: Surgical Intervention in the Treatment of Pulmonary Disease Caused by Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis.* 1990 ; 141 : 623-635.
- 20) 厚生労働省監修:「結核菌検査指針」, 日本公衆衛生協会, 東京, 1979, 49-55.
- 21) 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.
- 22) Laserson KF, Thorpe LE, Leimane K, et al.: Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 ; 9 : 640-645.
- 23) Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA.: The role of Diabetes Mellitus in the Higher Prevalence of Tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health.* 1997 ; 87 : 574-579.
- 24) Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, et al.: Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle and Lung Disease.* 1995 ; 76 : 529-533.
- 25) 和田雅子, 吉山 崇, 尾形英雄, 他: 初回治療肺結核症に対する6カ月短期化学療法の結果—その効果, 副作用と受容性について6年間の経験から— 結核. 1999 ; 74 : 353-360.
- 26) WHO: Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. WHO/TB/96. 210.
- 27) 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.

————— Original Article —————

TREATMENT RESULTS OF MULTI DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS,  
A HOSPITAL BASED STUDY

<sup>1</sup>Takashi YOSHIYAMA, <sup>1</sup>Hideo OGATA, and <sup>2</sup>Masako WADA

**Abstract** [Settings] Fukujuji Hospital, Japan.

[Purpose] To evaluate treatment results of multi drug resistant tuberculosis cases.

[Method] Retrospective review of 100 multi drug resistant tuberculosis cases who started treatment in 1990-1999 at Fukujuji Hospital. Life table analysis and analysis of long-term treatment results were done.

[Result] Observation for more than 3 years after starting treatment revealed cure in 62, chronic excretors in 2, and died cases with positive culture in 10, and treatment completed with shorter observation period in 8. The remaining 18 cases were either transfer-out, defaulted or died with other causes. The older age, cavitory lesions (bilateral>unilateral>no), resistance to more drugs, interruption of treatment due to side effects to second line drugs and the complication of diabetes mellitus were independent risk factors for unfavorable results. The treatment results improved with the increase of the number of effective drugs used for 6 months or more. The

surgical intervention improved the proportion of favorable treatment results for those that were culture positive after 5 months of treatment.

[Discussion] Treatment results of MDR TB was not satisfactory. Diabetics was the risk factor of unfavorable results. The conditions for the indication of surgical intervention among culture negative cases after 5 months of medical treatment needs to be further investigated.

**Key words:** Multi drug resistant, Tuberculosis, Relapse

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

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