

# 多剤耐性結核の臨床的検討

—1998～2003年の九州地区における入院症例の検討—

<sup>1</sup>田尾 義昭    <sup>1</sup>二宮 清    <sup>1</sup>宮崎 正之    <sup>1</sup>岩永 知秋  
<sup>2</sup>伊井 敏彦    <sup>3</sup>大津 達也    <sup>3</sup>瀧川 修一    <sup>4</sup>川上 健司  
<sup>5</sup>川畑 政治    <sup>6</sup>東 賢次

**要旨：**〔目的〕九州地区における多剤耐性結核入院症例の臨床的検討。〔対象および方法〕九州地区の国立病院機構12病院において、1998～2003年に多剤耐性結核で入院となった56症例の検討。〔結果〕男性44例、女性12例、年齢は62.1±18.6歳であった。49歳以下で14例中7例が初回耐性であった。基礎疾患は29例(51.8%)にみられ、糖尿病10例(17.9%)、肝臓病5例(8.9%)、腎不全4例(7.1%)であった。臨床病型では肺結核が54例で、病変は両肺におよぶ症例が41例(75.9%)であった。薬剤感受性検査ではisoniazid (INH), rifampicin (RFP)の2剤耐性は8例で、5剤以上耐性は27例にみられた。予後は、耐性薬剤が5剤以上では、排菌停止は6/27(22.2%)で、死亡は10/27(37.0%)であった。一方、耐性薬剤が4剤以下では、排菌停止は17/29(58.6%)で、死亡は6/29(20.7%)であった。外科的切除は7例のみで、5例は排菌停止、2例は再排菌がみられた。〔考察〕49歳以下では半数が初回耐性であった。基礎疾患が半数にみられ、病巣が広範囲におよび外科的症例が少なかった。耐性薬剤が5剤以上の症例は約半数にみられ、4剤以下に比べて排菌停止率が低く、死亡率が高かった。  
**キーワード：**多剤耐性結核、薬剤耐性、治療結果

## はじめに

結核療法研究協議会による5年ごとの全国多施設結核菌臨床分離株の耐性菌調査における多剤耐性結核の頻度は、1992年では初回治療例0.14%、再治療例10.1%、1997年では初回治療例0.8%、再治療例19.7%、2002年では初回治療例0.7%、再治療例9.8%と増減がみられている。多剤耐性結核(MDR-TB)は感受性結核と同様に感染することが報告されている。また、感染性が長期間持続するために院内感染や集団感染を引き起こす事例が本邦においても散見されるようになった。結核対策の基本となる短期化学療法はMDR-TBには無効であり、その発生の防止と適切な治療は、結核撲滅には非常に重要である。そこで、最近の九州地区におけるMDR-TBで入院治療対象となった症例の臨床的な検討を行った。

## 対象と方法

アンケート用紙を、政策医療呼吸器ネットワークに所属する九州地区国立病院機構(旧国立療養所)12病院の結核診療施設に郵送し、すべての施設から回収を行った。そのデータをもとに、1998～2003年にMDR-TBで入院治療対象となった56症例を対象とした。年齢、性別、病型、排菌量、合併症、基礎疾患、結核の治療歴、耐性薬剤数、治療、予後等の臨床的検討を行った。観察期間は2004年12月までとした。

薬剤感受性試験は、「ニチビー・ウエルパック培地」ないし「ピットスペクトルSR」を使用していた。一部の症例ではBrothMIC MTB-Iを併用していた。

薬剤の感受性試験濃度はINH 0.2 µg/ml, RFP 40 µg/ml, ethambutol (EB) 2.5 µg/ml, streptomycin (SM) 10 µg/ml, kanamycin (KM) 20 µg/ml, enviomycin (EVM) 20 µg/ml,

<sup>1</sup>独立行政法人国立病院機構(NHO)福岡東医療センター呼吸器科, <sup>2</sup>NHO宮崎東病院, <sup>3</sup>NHO西別府病院, <sup>4</sup>NHO長崎神経医療センター, <sup>5</sup>NHO南九州病院, <sup>6</sup>NHO熊本南病院

連絡先: 田尾義昭, 独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター呼吸器科, 〒811-3115 福岡県古賀市千鳥1-1-1  
 (E-mail: taoy@fukuokae2.hosp.go.jp)

(Received 28 Jul. 2005 / Accepted 15 Oct. 2005)

pyrazinamide (PZA) 1000  $\mu\text{g/ml}$ , ethionamide (TH) 20  $\mu\text{g/ml}$ , para-aminosalicylic acid (PAS) 0.5  $\mu\text{g/ml}$ , cycloserine (CS) 30  $\mu\text{g/ml}$ , levofloxacin (LVFX) 1  $\mu\text{g/ml}$ とした。

## 結 果

性別は男性44例，女性12例であった。年齢は21歳から95歳にわたり，80歳以上が14例，79～40歳が37例，39歳以下の若年者が5例であり，平均62.1±18.6歳であった。初回治療時からのMDR-TBは14例(25%)，再治療時のMDR-TBは42例(75%)であった。再治療時のMDR-TBの要因としては，前回の治療時の検出菌が感受性であった症例で，副作用や自己中断などで十分な治療ができていない症例が少なくとも19例と多くみられた。10歳きざみの年齢分布で初回治療か再治療かをみると(Table 1)，39歳以下の若年者は5例中2例(40%)が，49歳以下では14例中7例(50%)が初回治療例であることが判明した。39歳以下の再治療例3例の耐性化要因として，以下のごとく過去の不完全な治療によることが原因と考えられた。21歳の症例は，4歳時に中国で治療され，平成5年の日本で再治療時にはすでにINH，RFP，EBに耐性を示していた。次に，32歳の症例は，23歳発症時にINH，RFPの2剤治療しかうけていなかった。最後に，38歳の症例は，26歳発症時に抗結核薬の

自己中断を繰り返していた。

基礎疾患をもつ例(Table 2)は29例(51.8%)で，内訳は糖尿病が最も多く10例(17.9%)，肝臓病5例(8.9%)，腎不全4例(7.1%)，甲状腺機能低下3例(5.4%)，アルコール依存2例(3.6%)，脳血管疾患2例(3.6%)であった。

臨床病型では肺結核54例，粟粒結核1例，胸壁結核1例であった。肺結核の学会分類(Table 3)ではI型(広汎空洞)6例(11.1%)，II型(非広汎空洞)35例(64.8%)，III型(非安定非空洞)13例(24.1%)であり75.9%に空洞がみられた。病変占拠部位では，両肺におよぶ症例が41例(75.9%)，右肺11例(20.4%)，左肺2例(3.7%)，病巣の拡がりの範囲は，拡がり1が5例(9.3%)，拡がり2が38例(70.4%)，拡がり3が11例(20.4%)であった。拡がり1や病巣限局例が少ないことが外科的手術の適応外となることが予測されるが，実際に外科的手術は7例(13%)にしか行われていなかった。

排菌量(Table 4)では，大量排菌例(3+；Gaffky 7号以上)が10例(18.5%)，中等量排菌例(2+；Gaffky 3～6号)が21例(38.9%)，少量排菌例(±～1+；Gaffky 1～2号)が18例(33.3%)，塗抹陰性，培養陽性例が5例(9.3%)と半数以上が中等量排菌以上であった。

薬剤感受性検査(Table 5)では，10種類の抗結核薬

**Table 1** Age and primary or acquired MDR-TB

Age	Primary	Acquired
20-29	0	1
30-39	2	2
40-49	5	4
50-59	2	8
60-69	1	6
70-79	0	11
80-89	3	9
90≤	1	1

**Table 2** Underlying disease

	Number (%)
Diabetes mellitus	10 (17.9)
Hepatic disease	5 ( 8.9)
Renal insufficiency	4 ( 7.1)
Hypothyroidism	3 ( 5.4)
Alcoholism	2 ( 3.6)
Cerebrovascular disease	2 ( 3.6)

**Table 3** Radiological findings of 54 patients with MDR tuberculosis

Involvement location	Characteristic	Extension
Bilateral: 41	Large cavity: 6	Minimal: 5
Left: 2	Small cavity: 35	Moderate: 38
Right: 11	Cavity absent: 13	Far advanced: 11

Classification of The Japanese Society for Tuberculosis

**Table 4** Sputum smear and culture

	Number (%)
Extreme (3+)	10 (18.5)
Moderate (1+)	21 (38.9)
Mild (± to 1+)	18 (33.3)
Smear negative, culture positive	5 ( 9.3)

(INH, RFP, EB, SM, KM, EVM, PZA, TH, PAS, CS)のうち, INH, RFPの2剤耐性を示したのは8例で, 3~4剤耐性21例, 5~6剤耐性13例, 7剤以上耐性14例であった。耐性薬剤はEB 43例, SM 30例, KM 26例, EVM 9例, PZA 9例, TH 20例, CS 8例, PAS 17例であった。液体培地による複数のニューキノロン剤に対する薬剤感受性試験は3施設, 13症例にのみ施行されていた。13例中7例はキノロン耐性であった。耐性薬剤数が多いために抗結核薬以外の薬剤にも頼らざるを得ないのが現状である。使用された薬剤はニューキノロン, クラリスロマイシン, マモキシシリン/クラブラン酸の中から症例により組み合わせられて使用されていた。結核治療の投与薬剤数は6剤投与1例, 5剤投与10例, 4剤投与26例, 3剤投与7例, 2剤投与5例, 1剤投与2例であった。

予後 (Table 6) では, 排菌停止は23例 (41.1%), 不変・悪化は17例 (30.4%), 死亡は16例 (28.6%) であった。結核薬耐性数別の予後を検討した (Table 7)。INH, RFPの2剤耐性を示した8例では, 4例が排菌停止を継続しており, 2例が糖尿病のコントロール不良で再排菌をきたし, 2例が心不全および腎不全で死亡した。3~4剤耐性を示した21例では, 13例は排菌停止を継続しており, 4例は不変ないし増悪をきたし, 他4例は肺炎, 心不全, および結核による死亡がそれぞれ2例, 1例, 1例であった。5~6剤耐性を示した13例では, 手術を併用した2例を含む4例は排菌停止が継続しており, 5例

は不変ないし増悪をきたし, 他4例は肺炎, 多臓器不全, 結核による死亡がそれぞれ2例, 1例, 1例であった。内科的な治療で排菌停止が得られている2例は, EVM, PZA, LVFX, TH, PASおよびSM, PZA, LVFX, TH, PASの5剤投与がなされていた。7剤以上耐性を示した14例では, 手術を併用した1例を含む2例は排菌停止が得られ, 6例は不変ないし増悪をきたし, 他6例は肺炎, 肺癌, 心不全および結核による死亡がそれぞれ1例, 1例, 1例, 3例であった。

## 考 察

MDR-TBの発生の防止と適切な治療は, 結核撲滅には非常に重要である。感受性結核に暴露した群と耐性結核に暴露した群の感染率を比較した疫学研究でも両群間に差はみられず, 耐性結核は感受性結核と同様に感染することが報告されている<sup>1)</sup>。また, 感染性が長期間持続するために院内感染や集団感染を引き起こす事例が本邦においても散見されるようになった<sup>2)~4)</sup>。今回の九州地区の検討では, 49歳以下の14例中7例が初回治療例であり, 初回耐性菌発病が他の中・高齢者と比べて高くなっていた。これは, 2002年結核療法研究協議会報告書<sup>5)</sup>にもあるように, 20~40歳代に耐性率が高く, 年齢が高くなるにしたがって耐性率は低下する結果に一致するものであった。比較的若い年代の結核は最近の感染からの発病が多く, 既治療者さらに耐性菌排菌者からの感染の可能性があるので初回耐性率が高く, 高齢者は抗結核薬開発以前の時代の感染を受けて現代になって発病した例が少なからずあるために初回耐性率が低くなったと思われる。このように新たな感染拡大を防ぐためにも分子疫学的な解析を用いて感染経路を明確にしていく必要があると思われる。

基礎疾患は, 全症例の約52%にみられており, 感受性肺結核と同様に高齢者に多いこと<sup>6)7)</sup>を反映していた。また特に糖尿病は従来どおり最も多く, 発症や再発のコントロールには重要な問題と思われた。

学会分類ではI型, II型合わせて41例 (75.9%) に空洞がみられた。病変占拠部位では両肺におよぶ症例が41例 (75.9%), 病巣の拡がり, 拡がり2, 3合わせて49例 (90.7%) にみられた。病巣が広範囲に分布しているために, より積極的な外科的治療の適応となる症例が少数であったと思われた。

治療を成功させるためには, できるだけ早期に有効な薬剤を投与することが重要である。そのためには, 液体培地感受性試験法 (MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube法など) で迅速にINH, RFP, SM, EB主要4剤の感受性結果を判明させ, 耐性がある場合には過去の治療歴などを参考にして化学療法の変更を行い, 小川法の結

**Table 5** Number of drug resistance

	Number (%)
≤2	8* (14.3)
3-4	21 (37.5)
5-6	13 (23.2)
7≤	14 (25)

\*Miliary tuberculosis, chest wall tuberculosis are included.

**Table 6** Outcome of anti-tuberculosis chemotherapy

	Number (%)
Negative conversion	23** (41.1)
No change or progression	17 (30.4)
Death	16 (28.6)

\*\*Miliary tuberculosis, chest wall tuberculosis are included.

**Table 7** Outcome and number of resistant drugs

Number of resistant drugs	Negative conversion	No change of progression	Death
≤2	4	2	2
3-4	13	4	4
5-6	4	5	4
7≤	2	6	6

果を待つことが実際的にすすめられている<sup>8)</sup>。今回の検討症例の感受性検査では、一部の症例にのみ MGIT など液体培地を用いた感受性検査を併用しており、初回耐性例等の薬剤治療選択において適切な初期治療が遅れる可能性が考えられた。2002年の結核療法研究協議会調査<sup>5)</sup>でも MGIT など液体培地での感受性試験を使用している症例はわずか11.7%であった。

MDR-TBの内科的な化学療法は、ニューキノロン剤の使用を含めて抗結核薬の中から有効薬を序列の高い順に通常4～5剤を投与すべきである<sup>8)9)</sup>。今回の検討ではINH, RFPの2剤耐性は8例(14.3%)で、5剤以上耐性は27例(48.2%)にみられるように、有効な薬剤の数が少なく、副作用や合併症で投与できないことも多く、治療の困難さを実感させられる結果となった。

今回の症例の予後調査では、耐性薬剤が5剤以上では、排菌停止は6/27(22.2%)で、死亡は10/27(37.0%)であった。一方、耐性薬剤が4剤以下では、排菌停止は17/29(58.6%)で、死亡は6/29(20.7%)であった。また、初回耐性治療例は14例あったが、6例において排菌停止が得られた。初回治療例においても5剤以上耐性や薬剤アレルギーなどで十分に抗結核薬を使用できない例や手術ができない例は排菌停止が得られないものが大部分であった。一方、再発例でも、耐性薬が少なく、特にアミノグリコシド系やPZAやニューキノロン系などで治療された例や手術ができた例では排菌停止が得られていた。

外科的治療に関しては、拡がり1や限局例が少ないことが外科的適応外となることが予測された。実際に外科的治療は7例(13.0%)にしか行われていなかった。一般に、多剤耐性肺結核に対する肺切除術の治療成功率は、80～95%<sup>10)11)</sup>と報告されている。手術の不成功例は感受性薬剤の数が少なく、両側に病巣があり非空洞性の病巣を残さざるを得ない症例で、術後の再排菌が多くみられると報告されている<sup>12)</sup>。今回の検討においても7例中2例に再排菌がみられた。外科症例が少なく単純な比較はできないが、再排菌がみられた2例は、病巣の取り残しがあり、感受性薬剤数が少なく、糖尿病のコントロールが不良の例であることが主な原因であると思われた。

多剤耐性の発症予防のためには、耐性化の原因を少しでも少なくする努力が必要となる。すなわち、感受性試験の早期結果による治療変更、有効薬剤の複数の変更追加、不規則な服用や自己服薬の中断の防止、副作用による治療中断時の代替療法などが必要である。さらに、多

剤耐性の感染拡大を防ぐためにも、過去の感染事例の検討を行うとともに、分子疫学的な解析を行い感染経路を明確にし、行政や保健所と連携して接触者検診等の対策をさらに充実していくことが必要と思われる。

協力病院, 医師

国立病院機構東佐賀病院: 小江俊行先生

国立病院機構大牟田病院: 加治木章先生, 北原義也先生

国立病院機構沖縄病院: 宮城 茂先生

国立病院機構宮崎病院: 森 孝志先生

国立病院機構熊本再春荘病院: 本田 泉先生

国立病院機構福岡病院: 犬塚 悟先生

## 文 献

- 1) Snider DK, Kelly GD, Cauthen GM, et al.: Infection and diseases among contacts to tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132: 125-132.
- 2) 尾形英雄, 杉田博宣, 小林典子, 他: 家内工場で発生した多剤耐性結核の集団感染. *結核.* 1997; 72: 729.
- 3) 佐々木結花, 山岸文雄, 水谷文雄, 他: 中高年者を中心に生じた多剤耐性結核菌による集団感染事例. *結核.* 1999; 74: 549-553.
- 4) 露口一成: 多剤耐性結核の再感染. 第80回総会ミニシンポジウム. *結核.* 2005; 80: 232.
- 5) 川城丈夫: 平成16年度療研研究報告書. 2002-2004年度療研研究課題報告書, 結核療法研究協議会. 2005.
- 6) 佐々木結花, 山岸文雄, 鈴木公典, 他: 超高齢者肺結核の臨床的検討. *結核.* 1992; 67: 545-548.
- 7) 山口泰弘, 川辺芳子, 長山直弘, 他: 高齢者肺結核の臨床所見の特徴についての検討. *結核.* 2001; 76: 447-454.
- 8) 中島由槻: 多剤耐性結核の治療, 第77回総会教育講演. *結核.* 2002; 77: 805-813.
- 9) Park SK, Kim CT, Song SD: Outcome of chemotherapy in 107 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *Intern J Tubercul Lung Dis.* 1998; 2: 877-884.
- 10) 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.
- 11) Goble M, Isean MD, Madsen L, et al.: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *N Engl J Med.* 1993; 328: 527-532.
- 12) 矢野 真, 荒井嘉司, 稲垣敬三, 他: 第71回総会シンポジウム, III 肺抗酸菌症の外科療法, 肺結核外科療法不成功例の検討. *結核.* 1997; 72: 35-38.

## Original Article

CLINICAL ANALYSIS OF CASES WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS  
— Inpatients at National Hospitals in Kyushu between 1998 and 2003 —

<sup>1</sup>Yoshiaki TAO, <sup>1</sup>Kiyoshi NINOMIYA, <sup>1</sup>Masayuki MIYAZAKI, <sup>1</sup>Tomoaki IWANAGA,  
<sup>2</sup>Toshihiko II, <sup>3</sup>Tatsuya OOTSU, <sup>4</sup>Shuichi TAKIGAWA, <sup>4</sup>Kenji KAWAKAMI,  
<sup>5</sup>Masaji KAWABATA, and <sup>6</sup>Kenji HIGASHI

**Abstract** [Purpose] Clinical analysis of inpatients with multidrug-resistant tuberculosis in Kyushu.

[Object and Method] Clinical analysis of fifty-six patients with multidrug-resistant tuberculosis, who were admitted between 1998 and 2003, at 12 national hospitals in Kyushu was performed retrospectively.

[Results] The average age was  $62.1 \pm 18.6$  years, with an age range of 21 to 95 years. There were 44 males and 12 females. Seven of the 14 patients, who were under 49 years old, had not received treatment previously. Twenty nine patients had underlying diseases, which included 10 (17.9%) diabetes mellitus, 5 (8.9%) hepatic disease, and 4 (7.1%) renal insufficiency. Clinical classification of the cases were 54 pulmonary and 2 extrapulmonary tuberculosis. There were 41 (75.9%) bilateral lesions of the lung. In 8 cases, strains were resistant to only 2 drugs (isoniazid, rifampicin). In 27 cases, strains were resistant to at least 5 drugs. The prognosis was as follows: In 27 patients who were resistant to at least 5 drugs, six patients (22.2%) converted to negative on culture and 10 patients (37.0%) died. In 29 patients who were resistant to less than 5 drugs, seventeen patients (58.6%) converted to negative on culture and 6 patients (20.7%) died. Surgical operation was performed in only 7 cases. The sputum smear and culture of 2 surgical patients, who had poor control of

diabetes mellitus, became positive thereafter. The other 5 surgical patients were in remission with negative cultures.

[Consideration] Half of the patients who were under 49 years old had not received treatment previously. More than half of the patients had underlying diseases. Patients, who were resistant to at least 5 drugs showed a lower bacteriological negative conversion-rate and higher death rate than patients who were resistant to less than 5 drugs.

**Key words:** Multidrug-resistant tuberculosis, Drug resistance, Outcome of treatment

<sup>1</sup>Department of Respiratory Disease, National Hospital Organization (NHO) Fukuoka-Higashi Medical Center, <sup>2</sup>NHO Miyazakihigashi National Hospital, <sup>3</sup>NHO Nishibeppu National Hospital, <sup>4</sup>NHO Nagasaki Medical Center of Neurology, <sup>5</sup>NHO Minamikyushu National Hospital, <sup>6</sup>NHO Kumamotominami National Hospital

Correspondence to: Yoshiaki Tao, Department of Respiratory Disease, National Hospital Organization Fukuoka-Higashi Medical Center, 1-1-1, Chidori, Koga-shi, Fukuoka 811-3115 Japan. (E-mail: taoy@fukuokae2.hosp.go.jp)