

多剤および超多剤耐性結核の全国調査（2006年）

¹豊田恵美子 ¹川辺 芳子 ¹四元 秀毅 ²坂谷 光則
²露口 一成 ³前倉 亮治 ³藤川 健弥 ⁴高嶋 哲也
⁵小川 賢二 ⁶吉山 崇 ⁷杉江 琢美

要旨：〔目的〕世界では多剤耐性結核に加えさらに広汎な薬剤に耐性を示す超多剤耐性結核が注目されるようになった。日本でも菌株検査で多剤耐性菌に占めるその割合が大きいことが報告された。その実態を確認するため全国調査を実施した。〔対象と方法〕2006年1月から12月に新規入院した多剤耐性結核症例および調査時点で持続的に排菌しているその他の症例について全国調査を行った。2006年に多剤耐性結核で新規に入院した症例および持続排菌が続いている症例、その背景、薬剤感受性検査結果、治療と予後に関する調査票を作成して、入院結核病床をもつ270施設にアンケートを依頼した。〔結果〕回答は81%の施設から得られ、1年間に新規入院した多剤耐性（MDR）結核は93例、うち超多剤耐性（XDR）結核は12例でMDRの13%を占めていたが、初回超多剤耐性例は1例のみであった。その他の持続排菌例は103例でこのうち44例（43%）がXDRであった。全体としてMDR 196例中56例（28.6%）がXDRで、近畿地方と関東地方に多かった。〔結論〕2006年に新規入院したMDR-TBは93例で、そのうちXDRは12例、13%であったが、持続排菌例を加えた196例中ではXDRが29%に及び、国内でもDOTSに加えて多剤耐性結核対策が必要と考える。

キーワード：多剤耐性結核，超多剤耐性結核，実態調査，初回治療，持続排菌，二次抗結核薬

はじめに

世界保健機関（WHO）は2000～2004年に世界25施設から収集した結核菌17,690株のうち、20%が多剤耐性（MDR）、2%が超多剤耐性（XDR）（当時の定義では二次薬うち3剤以上が耐性）であることを報告した¹⁾。日本では結核療法研究協議会が5年ごとに実施している結核菌薬剤感受性調査（2002年）で収集された3,122株のうち60株（1.9%）がMDRでうち17株（0.5%）がXDRであった²⁾。2007年10月XDRの定義はイソニアジド（INH）・リファンピシン（RFP）耐性に加えて、フルオロキノロンと注射薬の二次抗結核薬（アミカシン、カナマイシン、カプレオマイシン）の1つ以上に耐性があることと変更された³⁾が、日本のMDR中のXDR率が諸外国に比べて高いことが話題になった。本検討は全国調査に基づいて、日本で年間の多剤耐性結核発生数および持続排菌

している多剤耐性結核患者数の把握を目的として行ったものである。

対象と方法

2007年7月から12月に全国で結核病床を有する270施設にアンケート調査を実施した。主な調査内容は、①各施設の病床数、②2006年1月から12月に新規入院の多剤耐性結核症例の薬剤耐性検査結果、調査時点での排菌状況と治療内容、③調査時点で持続排菌（概ね3カ月に1回程度以上培養陽性が続いている）している多剤耐性結核症例の薬剤耐性検査結果、調査時点での排菌状況と治療内容、入院治療か外来治療か、である。薬剤感受性検査結果は各施設の報告に基づいて解析した。日本の薬剤耐性検査ではアミカシン、カプレオマイシンが含まれていないので、カナマイシンとエンビオマイシンで代用してXDRと判定した。

¹国立病院機構東京病院呼吸器科，²国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター，³国立病院機構刀根山病院内科，⁴大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター結核内科，⁵国立病院機構東名古屋病院呼吸器科，⁶結核予防会結核研究所第一診療部，⁷国立病院機構盛岡病院呼吸器科

連絡先：豊田恵美子，独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科，〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1
 (E-mail: etoyota-in@tokyo-hosp.jp)
 (Received 8 Aug. 2008 / Accepted 9 Sep. 2008)

結 果

回答は218施設より得られた（回答率80.7%）。うち15施設は病床数0（結核病床廃止または休棟）で、稼働している結核病床総数は6,022床であった。

2006年に新規入院となった多剤耐性結核症例は93例（男性71, 女性22）で、初回治療31例, 再治療45例, 継続中16例, 不明1例であった（Table 1）。このうち超多剤耐性結核は12例で、初回治療1, 再治療6, 継続4, 不明1例であった。新規入院例の年齢分布は、初回治療例は若年層に、再治療例は高齢層に多く、継続例は年齢差がない傾向であった（Fig. 1）。調査時点（概ね入院後約1年）における転帰は、菌陰性化54例, 菌陽性のまま26例, 不明13例, 死亡13例で、手術を実施したものは5例であった。

このうちで2006年に新規に診断されたMDR症例は初回治療の31例と再治療の45例の計76例である。年齢の

中央値は初回41歳, 再治療58歳で、耐性薬剤数の中央値は初回4剤, 再治療3剤であった。転帰は菌陰性化47例, 菌陽性のまま20例, 不明9例, 死亡8例で、手術を実施したものは4例であった（Table 2）。MDR群とXDR群に分けて比較すると菌陰性化率63.8% vs 42.9%, 死亡率7.2% vs 42.9%とXDRの治療はより困難であった。

2007年調査時点で、上記を除く持続排菌例（概ね3カ月1回以上の割合で培養陽性とした）は103例で、うちXDRは44例であった。50代～80代に多く、とくに60代では多剤耐性結核発症後10年以上の症例が多く、XDRはMDR発症後の年数に伴って増加している（Table 3）。ほとんどが入院治療中であるが、在宅治療中の症例が19例あり、うち8例はときに培養陽性のみの微量排菌であるが、11例は常に塗抹陽性でうち7例がXDRである。

新規入院例と持続排菌症例の地域分布は特に近畿地域と関東信越地域に多く（Fig. 2）、70%が国立病院機構の

Table 1 Newly admitted cases with MDR-TB in 2006

N=93	New case	Previously treated for TB	Previously treated for MDR-TB	Unknown
MDR-TB	31	45	16	1
(XDR-TB)	(1)	(6)	(4)	(1)
With operation	3	1	1	0
Outcome				
Conversion to negative	21	26	7	0
Still positive	7	13	6	0
Unknown	3	6	3	1
Died	2	6	4	1

In 2006, 93 patients with MDR newly admitted to the hospitals and 12 cases of them were XDR-TB. Outcome on filling out the questionnaire (almost 12 months after admission) were 58.1% with conversion to negative, 28.0% with still positive and 14.0% with died. Patients with XDR-TB was 12.9% of MDR-TB.

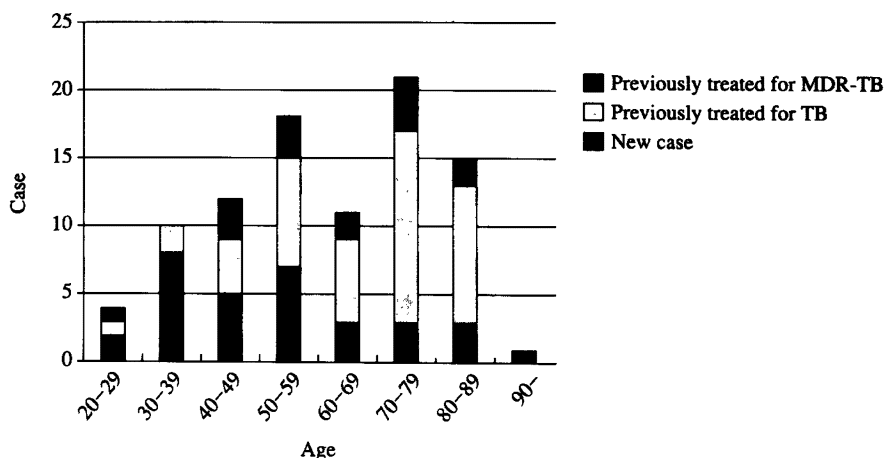


Fig. 1 Distribution of newly admitted patients with MDR-TB
New cases with MDR-TB were mainly found in younger population but previously treated cases in elder population.

Table 2 Outcome of 76 newly diagnosed MDR-TB cases

	New case N=31	Previously treated for TB N=45	XDR-TB N=7	Other MDR-TB N=69
Conversion to negative	21 (67.7%)	26 (57.8%)	3 (42.9%)	44 (63.8%)
Still positive	7	13	3	17
Unknown	3	6	1	8
With operation	3	1	1	3
Died*	2 (6.5%)	6 (13.3%)	3 (42.9%)	5 (7.2%)

*Cause of death were not only tuberculosis.

Cases with XDR were difficult to have conversion to negative and in higher rate to die.

Table 3 Intervals after diagnosis of MDR-TB

Age	~ 2 ys	~ 5 ys	~10 ys	Over 10 ys	Unkown	XDR-TB
20s	0	0	0	0	0	0
30s	1	0	0	0	0	0
40s	5	0	1 (1)	0	0	1
50s	5 (1)	1	8 (3)	6 (3)	2 (1)	8
60s	4 (2)	3 (1)	5 (3)	16 (10)	3 (1)	17
70s	4 (1)	4 (3)	3 (1)	8 (6)	3 (2)	13
80s	5 (1)	4 (1)	6 (2)	5 (1)	0	5
90s	0	0	0	1	0	0
	24 (5)	12 (5)	23 (10)	36 (20)	8 (4)	44

*() indicates the number of XDR-TB case.

The number of XDR-TB cases were increased as periods after diagnosis of MDR.

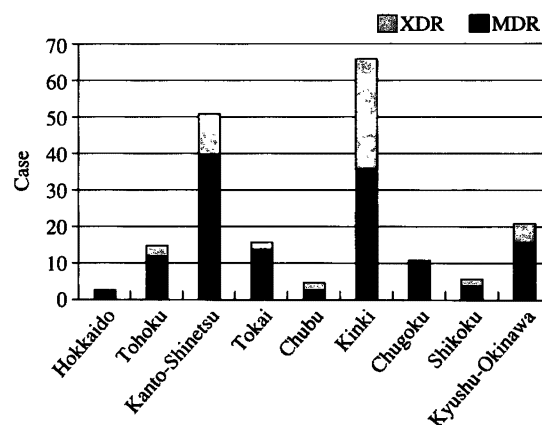
44 cases, 42.7% of MDR, were XDR-tuberculosis.

医療機関で治療されていた。XDR-TBについては、初回治療 1 例、新規入院 12 例、持続排菌 44 例であった。

考 察

多剤耐性結核は結核対策の重要な課題である。世界結核薬剤サーベランスのネットワークが整備されて地域別に MDR 患者数と割合が推定され⁴⁾、その治療成績は低く死亡が多いことが示された⁵⁾。さらに 2000~2004 年に CDC と WHO が実施した 49 カ国の 17,690 株の解析では、二次薬にも広範囲に耐性を示す XDR-TB が拡がっていることが報告された。全検体の 20% が MDR で、MDR 中の XDR の割合は 10% で、国別では米国 4%、ラトビア 19%、韓国 15% となっており、先進諸国でも XDR 検体率が年次上昇している¹⁾。日本では 2002 年療研（結核療法研究会）が行った 3,122 株の調査で 60 例（1.9%）が MDR で低いが、うち XDR 17 例の割合は 28.3% と諸外国に比べると著しく高く²⁾、しかも半数が初回治療であったことが注目された⁶⁾⁷⁾。鹿住らは 1999 年に慢性排菌結核であった 1,234 例から得られた 434 株の薬剤感受性検査を行い、321 株が MDR、うち 180 株が XDR でさらに XDR の半数が初回登録患者であったと報告している⁸⁾。今回のわれわれの調査では、持続排菌症例が初回耐性か否かの区別はできなかった。

2007 年 10 月に WHO は薬剤感受性検査の再現性と安

**Fig. 2** Geographic distribution of patients with MDR-TB in Japan

Cases with MDR and XDR-TB distributed in the districts of Kinki and Kanto-Shinetsu, especially urban areas.

定性に基づいて、INH、RFPに加え二次抗結核薬のうちフルオロキノロン耐性および注射薬であるアミカシン、カナマイシン、カプレオマイシンのうちの 1 剤に耐性をもつ結核菌を超多剤耐性結核菌（Extensively drug-resistant tuberculosis: XDR-TB）と定義を変更した³⁾。日本ではアミカシンは未承認、カプレオマイシンはすでに販売中止で一般に薬剤感受性検査には含まれず、臨床的検討といえども国際的定義への正確性を欠くが、今回の検討では

フルオロキノロンはレボフロキサシン (LVFX) として、アミカシンはカナマイシンに、カプレオマイシンをエンビオマイシンに置き換えて判定した (結果的には XDR と判定された症例はエンビオマイシン耐性のものはカナマイシンにも耐性であった)。

MDR-TB とりわけ XDR-TB の治療成績は不良で⁹⁾, HIV と結核の重感染では死亡率が高く¹⁰⁾, ラトビアでの 178 例の多変量解析では MDR 既治療, 3 か月以上の 5 剤以上の投与がされていないこと, オフロキサシン (OFLX) 耐性, 開始時 Body-Mass Index が 18.5 以下であることの 4 要因が多剤耐性結核治療の予後不良因子であった¹¹⁾。多田らも多剤耐性結核 46 例の多変量解析で, OFLX・LVFX 耐性が治療失敗と再発に関わる危険因子であることを報告している¹²⁾。

かつて薬剤耐性株は感染性や毒性が弱いと信じられていたが, 近年 INH 耐性株や多剤耐性株の集団感染や外来性再感染, 若い世代での新発生の報告が相次ぎ, 分子疫学解析法が重要な情報をもたらした^{13) 14)}, そうでないことがわかってきた。今や多剤耐性結核の感染性も考慮した院内感染対策や保健所活動が要求されることとなった。

今回のアンケートによる全国調査で, 2006 年 1 月から 12 月に新規入院した MDR および XDR-TB は 93 例, 12 例, その他の持続排菌患者 103 例, 44 例と合わせて 196 例, 56 例の多剤耐性および超多剤耐性結核患者を認めた。2006 年の新規登録菌陽性肺結核患者数 15,315 人¹⁵⁾と比較すると, おおよそ 1.3%, 0.4% 程度となる。

現在地球レベルでの多剤耐性結核への取り組みが拡がりつつある¹⁶⁾。DOTS, DOTS-Plus (Stop TB Partnership の多剤耐性結核対策活動) の展開と Global Alliance on New TB Drug Development (新薬開発への資金提供) の成果として, 新たな検査技術や有効な新薬が開発され強力な標準レジメンの確立も手の届くところに来ている^{17) 18)}。日本国内でも多剤耐性結核についての正確な情報の登録¹⁹⁾と菌株保存が必要であり, DOTS 普及以降の結核患者要因や環境の変貌に伴い, 新たな治療方式, 難治例治療, 薬剤感受性検査の精度管理など介入研究が展開されるべきと思われる。

結 論

多剤耐性結核症例について全国調査を行った。2006 年に新規入院した MDR-TB は 93 例で, そのうち XDR は 13% であった。持続排菌例を加えた 196 例中では XDR が 29% に及んでおり, 日本でも DOTS に加えて多剤耐性結核対策が必要と考える。

謝 辞

本研究は厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染

症研究事業)「結核菌に関する研究」(主任研究者: 加藤誠也) および政策医療ネットワーク研究結核分科会の補助と 218 施設の調査協力を得て行った。ここに深謝いたします。

文 献

- 1) CDC: Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs—worldwide, 2000–2004. MMWR. 2006; 55: 301–305.
- 2) Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11: 1129–1135.
- 3) CDC: Notice to readers: Revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. MMWR. 2006; 55: 1176.
- 4) Dye C, Espinal M, Watt CJ, et al.: Worldwide incidence of multidrug-resistance tuberculosis. J Inf Dis. 2002; 185: 1197–1202.
- 5) Espinal M, Kim SJ, Suarez PG, et al.: Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis. treatment outcomes in 6 countries. JAMA. 2000; 283: 2537–2545.
- 6) 日本経済新聞: 「『超耐性』結核菌, 国内で確認」。2006. 12. 5.
- 7) 読売新聞: 「薬効かない結核, 年間 70 人感染・国内推計」。2006. 12. 26.
- 8) 鹿住祐子, 板垣信則, 大森正子, 他: 日本の慢性排菌結核患者における MDR-TB・XDR-TB の薬剤感受性試験結果。結核. 2007; 82: 891–896.
- 9) 松本智成: わが国における多剤耐性結核の現状と今後の予測—高度多剤耐性結核菌 (XDR-TB) の出現と対策—。化学療法の領域. 2006; 22: 1673–1679.
- 10) Gandhi NR, Moll A, Strum AW, et al.: Extensively drug-resistant tuberculosis as cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet 2006; 368: 1575–1580.
- 11) Leimane V, Riekstina V, Holtz T, et al.: Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. Lancet. 2005; 365: 318–326.
- 12) 多田敦彦, 河田典子, 柴山卓夫, 他: 多剤耐性結核に対する ofloxacin, levofloxacin の *in vitro* 抗菌活性と臨床効果。結核. 2006; 81: 337–344.
- 13) 露口一成, 鈴木克洋, 坂谷光則, 他: 多剤耐性結核の再感染。第 80 回総会ミニシンポジウム「結核の外来性再感染」。結核. 2006; 81: 80–81.
- 14) 松本智成: 結核菌分子疫学解析法を用いた大阪における外来再感染の考察。第 80 回総会ミニシンポジウム「結核の外来性再感染」。結核. 2006; 81: 87–90.
- 15) 厚生労働省健康局結核感染症課: 「結核の統計 2007」。結核予防会, 東京, 2007.
- 16) Raviglione MC, Smith IM.: XDR tuberculosis-implications for global public health. N Engl J Med. 2007; 356: 656–659.
- 17) Mori T: MDR-TB—its characteristics and control in Asia-

Pacific rim symposium in USJCWSP 10th international conference on emerging infectious diseases in the Pacific rim. *Tuberculosis*. 2007 ; 87 : 55–59.

- 18) 森 亨：地球レベルでの多剤耐性結核の現状と背景. 化学療法の領域. 2006 ; 22 : 1665–1670.

- 19) Aziz MA, Wright A, Laszlo A, et al.: Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet*. 2006 ; 268 : 2142–2154.

Original Article

CLINICAL RESEARCH ON MULTI-DRUG RESISTANT AND EXTENSIVE DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN JAPAN

¹Emiko TOYOTA, ¹Yoshiko KAWABE, ¹Hideki YOTSUMOTO, ²Mitsunori SAKATANI,
²Kazunari TSUYUGUCHI, ³Ryouji MAEKURA, ³Kenya FUJIKAWA, ⁴Tetsuya TAKASHIMA,
⁵Kenji OGAWA, ⁶Takashi YOSHIYAMA, and ⁷Takumi SUGIE

Abstract [Purpose] To know the number of patients with MDR-TB and XDR-TB newly diagnosed annually and the number of those with continuously culture-positive in spite of continued treatment.

[Methods] To fill the questionnaire sent to all the TB hospitals in Japan and to investigate the number of beds for TB, MDR-TB cases newly admitted to each hospital in 2006 and chronic bacillary cases in spite of continued treatment.

[Result] We sent the questionnaires to all the TB hospitals in Japan and 81% of 270 hospitals replied. As the result, 93 MDR-TB were newly hospitalized (12 cases were with XDR-TB). 76 cases of them were newly diagnosed MDR-TB. Almost after 1 year treatment, patients with XDR-TB showed lower negative conversion rate than other MDR-TB (42.9% vs 63.8%) and higher fatality rate (42.9% vs 7.2%). Excluding above 93 new MDR-TB cases, 103 cases with chronic MDR-TB including 44 cases with XDR-TB had been treated during the observation period, 84 case had been hospitalized and other 19 cases at OPD.

[Discussion] Since 2000, extensive multi-resistant (XDR) TB has been a global topic. In Japan, nation-wide survey on 2002 showed the ratio of MDR and XDR were 1.9% and 0.6% respectively out of 3122 TB stains investigated. XDR/MDR rate was higher than those in other countries. Our clinical based investigation showed total XDR/MDR rate was 28.6% (56/196) and it was similar to that of previous bacteriological

survey in 2002.

[Conclusion] We investigated the number of patients with MDR-TB and XDR-TB newly diagnosed in 2006 and the number of those who were continuously culture-positive. The survey showed that there were 196 patients with MDR-TB, and 56 patients of them (28.6%) were with XDR-TB. Many of them were in the districts of Kinki area and Kanto-Shinetsu area and 70% of them had been treated in the hospitals belonging to the National Hospital Organization.

Key words: MDR-TB, XDR-TB, National wide clinical survey, New case with tuberculosis, Continuously culture-positive, Second line anti-tuberculosis drugs

¹National Hospital Organization (NHO) Tokyo National Hospital, ²NHO Kinki-Chuo Chest Medical Center, ³NHO Toneyama National Hospital, ⁴Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases, ⁵NHO Higashi Nagoya National Hospital, ⁶Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ⁷NHO Morioka National Hospital

Correspondence to: Emiko Toyota, NHO Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: etoyota-in@tokyo-hosp.jp)