

文献・資料からみた近年の日本における多剤耐性結核

森 亨 御手洗 聡 吉山 崇

要旨：近年の日本における多剤耐性結核（MDR）の発生頻度、臨床的特性、治療成績について文献、資料の総括的な検討およびメタアナリシスを行った。最近では全国で年々 110～120 人前後の MDR 患者が発生しており、全患者の 0.7～0.8% に相当すると推定される。患者は初回治療よりも再治療に高頻度にみられ、年齢は一般患者よりも若年に偏る、治療成績は便宜的に定義された治癒率でみて 50～60% 程度と、世界的な傾向と類似していた。ただし、日本では超多剤耐性例、フルオロキノロン耐性頻度が高いなど、より対応困難例が多い傾向がある。ただし、これらの知見に関して報告施設間のばらつきや方法論のばらつきが大きく、これは今後治験や対策の推進に対する重要な課題と思われる。

キーワード：結核，化学療法，多剤耐性結核，薬剤耐性

緒 言

イソニアジド（INH）とリファンピシン（RFP）を主軸とする化学療法が確立されると、まもなくこれら両剤に耐性になった結核の治療の問題が浮上するが、これは 1990 年代に入って米国の結核逆転、ヒト免疫不全ウイルス感染症（HIV）結核流行のなかで、multidrug-resistant tuberculosis（以下 MDR）の名りのもとに従来にも増して注目を集めるようになった。その後、社会体制破綻以後の旧社会主義諸国での結核再興や発展途上国の結核高蔓延のなかで、この型の結核流行にいつそうの注目が集まり、HIV 合併結核、小児結核と並んで世界の結核対策における重点課題のひとつと位置づけられている²⁾。

日本においてもこの問題は既に 1991 年に日本結核病学会のシンポジウムで「両剤耐性」の名のもとに取り上げられ³⁾、以来、残された結核医療の重大な問題として熱心に取り組みされてきた。そのなかで、自然史とあまり変わらない厳しい治療予後⁴⁾、集団感染⁵⁾や院内感染⁶⁾の原因たりうることなどが明らかにされてきた。さらに最近わが国の多剤耐性結核菌株のなかに占める超多剤耐性（XDR）の割合がきわめて高いこと⁷⁾や、多剤耐性菌の地域内伝播が無視できない頻度で起こっている⁸⁾ことも示唆されている。加えて日本の多剤耐性結核患者のなかで

外国人の占める割合が結核全体に比して高いことは、この問題の対策のためには一般の結核対策以上に国際的な視点が欠かせないことを示している。

最近 WHO と Stop TB Partnership はこの問題への対応に関するツールキット⁹⁾を公表し、各国がこれに関わる自国の状況を把握し、適切な対策を立案実施することを勧奨している。このような状況の中で、本研究では、近年の日本における多剤耐性結核患者の特性や発生頻度について、とくに治癒の可能性の観点から、既存の文献や資料の再検討、メタアナリシスおよび諸外国の状況との比較を行って、日本におけるこの問題の対策の基礎を得ることをめざすものである。

資料と方法

（1）MDR 患者発生状況

以下の 2 種の資料を用いる。①結核療法研究協議会による 2007 年の薬剤耐性全国調査の成績¹⁰⁾。この組織に参加する全国の結核診療施設から、同年 8 月から翌 2008 年 7 月の間に入院し治療を開始した菌陽性結核患者の菌株を結核研究所に集め、同研究所で薬剤感受性検査を行ったものである。ここでは MDR を中心に、付加的に一次薬〔INH（療研調査では 0.2 mcg/mL、大半の臨床的観察では 0.1 mcg/mL を基準濃度とする）、RFP、ストレプ

トマイシン (SM) およびエタンブトール (EB) の少なくともいずれかに耐性 (ANYと略称) の2通りを扱う。②厚生労働省の結核登録者情報システムの年報¹¹⁾ (各年の新登録者の情報, 薬剤感受性検査成績を含む)。

上記資料①では, 全国各地の施設の任意抽出標本調査で, 地域や年齢階級による標本の抽出に不均等があるので, まずこれを検討し, 不均等を解消する処理 [資料② (2007年分) の患者分布による補正] を行う。資料②については, 新登録患者の一部について薬剤感受性検査成績が実施または報告・記録がなされておらず, その地域間の不均等があるのでこれを補正する。上のような2通りの方法で得られた薬剤耐性患者数の推定結果を比較し, さらに資料②に掲載されている「慢性排菌患者数」と比較し, 推定の妥当性を検討する。

なお, MDR等の頻度について, 多くは新発菌陽性結核患者 (初回治療, 再登録を含む) におけるMDRの相対頻度をみているが, 本論ではこれを便宜的に「MDR頻度」と称する。

(2) MDR結核患者の背景別の分析

上記発生状況の観察に用いた2種の資料を用いて背景要因別のMDR頻度を要約する。さらに1985年以降の日本における研究論文を収集して, 患者背景の分布および治療成績に関する統合分析を行う。論文の収集に当たっては医学文献データベース「医学中央雑誌」を用いて式“結核×薬剤耐性×(化学療法+治療)”によって原著論文の一次検索を行い, 得られた文献についてふり分けし, これによって得られた文献からの二次検索も行って, 日本で多剤耐性結核の治療成績の観察を行った原著論文 (シンポジウム, 学会一般演題を含む) を同定する。

上記(2)で同定された文献に報告されている治療成績から「治癒率」を求め, そのメタアナリシスを行う。

治癒率は必ずしも統一した基準が用いられているわけではないが, 著者の判定をひとまず受け入れて分析し, これに検討を加えて, 結論の妥当性を吟味した。メタアナリシスの計算にはMetaDiSc (ver 1.04)¹²⁾を用いる。さらにこれらの文献および上記①, ②の資料を用いてMDR患者の特性の分布に関するメタアナリシスを行う。

結 果

1. MDR患者発生件数の推定

1.1. 療研全国調査による推定

Table 1にみるように, 総数2,292人について薬剤感受性検査が実施された。これらの患者においてMDR頻度は0.74%であり, ANY (何らかの耐性) は9.55%にみられた。この割合をこの年の全国の新登録結核患者 (菌陽性) 者数16,170人に乗ざると推定患者数はそれぞれ120人, 1,545人と推定される。その代表性をみるために, 本調査の被検者が2007年の新登録患者全体の何パーセント抽出に当たるかを性別, 年齢階級別にみたところ, いずれの性, 年齢階級についてもほぼ均等に抽出されていた。しかし地域 (Table 1のように全国を6分) 別にみると, Table 1の欄 (A/B) にみるように, 本調査の患者数が8%を占める中部から23%に達する九州まで地域により抽出率が異なっていた。そこでこれについて調整をしたところ, 調整頻度はMDR, ANYでそれぞれ0.69%, 9.62%となった。これによる患者数およびその95%信頼区間はMDRでは111人 (95%信頼区間165~58人) となった。人口10万対で「罹患率」をみるとMDRは0.09, ANYは1.2となる。

1.2. 結核登録者情報システムによる推定

結核登録者情報システムでは2007年のシステム改定以来, 新登録患者について登録時の結核菌検査における

Table 1 Rate and number of new cases with MDR and any-drug resistance in Japan, observed in the Nationwide Survey and area-adjusted to the Registration Statistics, 2007.

Area	Surveyed (A)	Registered (B)	A/B	MDR	ANY	
Hokkaido/Tohoku	162	1,226	13%	0	13	
Kanto	833	5,510	15	7	86	
Chubu	198	2,465	8	0	14	
Kinki	506	3,946	13	5	62	
Chugoku/Shikoku	202	1,308	15	2	18	
Kyushu	391	1,715	23	3	26	
Total	2,292	16,170	14	17	219	
Observed	Rate			0.74%	9.55%	
	Number			120	1,545	
Area-adjusted	Rate			0.69%	9.62%	
	Number			111	1,556	
	95% confidence limit		Upper		165	1,768
			Lower		58	1,344

Abbreviations. MDR: Multi-drug resistance, ANY: Resistance to any first-line drug (INH, RFP, SM and EB)

薬剤感受性検査所見を入力している。ただしその入力状況は高くはなく、2007年は菌陽性患者のわずか26%について入力されているにすぎず、2008年も27%、2009年にやっと44%になっていた。入力の割合が低いならば、特定の患者について入力を選択的にされている可能性を否定できない。そこで以下の分析では入力率が最も高くなった2009年のデータを用いることとした。これによると2009年の新登録菌陽性患者におけるMDR, ANYの頻度はそれぞれ0.81%, 13.05%であり、これを菌陽性患者総数に乗じて得られる推定患者数は127人, 2,040人となる。

1.1と同様、すべての菌陽性結核患者のなかで薬剤感受性の結果が得られている患者の割合を性別、年齢階級別にみると大きな偏りはみられなかったが、地域別にみるとTable 2の欄(B/A)にみるように、27%の中四国から57%の近畿までかなりのばらつきがみられたので、やはりここでもこの地域別の抽出率にかかる調整を行うこととした(Table 2)。その結果、調整頻度はMDRで0.76%, ANYで12.71%となり、MDRの推定患者数、その95%信頼区間は119人(151~87人), 1,987人(2,120~1,854人)であった。人口10万あたりではそれぞれ0.09, 1.6となる。なお、都道府県別に薬剤感受性検査の実施率と耐性(ANY)の頻度の相関をみたところ、両者は無関連であった。もともと耐性の頻度が高い地域では菌検査を熱心に行う、といったバイアスは大きくないと考えられる。

1.3. 結核登録者情報システムによる慢性排菌患者数との関連

このシステムでは「慢性排菌患者」を「登録後2年以上経過し、(2009年末)現在なお治療中、かつ最近1年以内に排菌した者」と定義し、結核登録者情報システムではその数を毎年章表している。このような患者は事実

上「治療失敗例」ないし「脱落後治療再開」「治療終了後短期間での再発」などであり、その多くはMDRであることが2000年に行われた慢性排菌患者の菌株の検査によって示されている¹³⁾。その数の推移は1995年の3,000人台から年々急速に減少し、2007年末は188人、2009年末は109人であった。

2. 患者背景要因別にみた発生状況

2.1. 性

2007年療研全国調査によれば、結核患者中のMDR頻度は男1.0% (15/1574), 女0.3% (2/718)で、男で多くみられるが差は有意ではない($p=0.08$)。男女の分布をみると、MDR患者の88%までが男である。ちなみにANYでは男女の有病率の差は明らかでなく(男9.7%, 女9.2%), 男の割合は70%である。

2009年の新登録患者でみるとMDR頻度は男0.7% (31/4582), 女1.1% (25/2338)で有意差はなく($p=0.08$)、MDRの55%を男が占める。ANYでも男13.0% (594/4582), 女13.2% (309/2338)で差はない($p=0.09$)。

2.2. 年齢階級

Table 3にみるように、療研全国調査によればANYではその頻度が若年者ほど高くなる傾斜が有意に認められる(傾向の χ^2 の $p=0.000$)ものの、MDRについて年齢による有意の差はみられない。新登録患者においては、MDR, ANYとも若年者ほど有意に頻度が高くなる(傾向の χ^2 の p 値はそれぞれ0.0048, 0.000)。

2.3. 治療歴

療研全国調査では今回の治療に先立つ治療歴の有無によって患者を「初回治療」と「既治療」に分けているが、MDR頻度は初回治療患者で0.4% (9/2097), 既治療患者で4.1% (8/195)と、明らかに既治療で高い。既治療におけるMDR頻度の初回治療に対する相対危険度は9.6 (95

Table 2 Rate and number of new cases with MDR and any-drug resistance in Japan, observed in the Registration Statistics and area-adjusted by DST Coverage, 2007.

Area	All bacillary (A)	DST known (B)	B/A	MDR	ANY	
Hokkaido/Tohoku	1,204	540	45%	6	70	
Kanto	5,300	2,248	42	12	300	
Chubu	2,370	1,143	48	6	111	
Kinki	3,745	2,123	57	27	334	
Chugoku/Shikoku	1,263	346	27	2	28	
Kyushu	1,753	520	30	3	60	
Total	15,635	6,920	44	56	903	
Observed	Rate			0.81%	13.05%	
	Number			127	2,040	
Area-adjusted	Rate			0.76%	12.71%	
	Number			119	1,987	
	95% confidence limit	Upper			151	2,120
		Lower			87	1,854

Abbreviations. DST: Drug sensitivity testing, MDR: Multi-drug resistance, ANY: Resistance to any first-line drug (INH, RFP, SM and EB)

%信頼区間3.7~24.5)となる。ANYについても同様に、頻度は初回治療8.5% (179/2097), 既治療20.5% (40/195)で、既治療で高い。

登録患者情報では、新登録患者を上記の2者に対応して「初回治療」と「再登録」とに分けているが、MDR頻度は初回治療0.54% (34/6276), 再登録3.58% (20/559)と後者が高度に有意に高い(頻度の再登録: 初回治療の比は6.6)。ANYについても同様に初回治療12.4% (780/6276), 再登録20.0% (112/559)と明らかに後者で高い。

2.4. 国籍

全国調査では、日本国籍患者におけるMDR頻度は0.7% (15/2239)であるのに対して、外国籍患者では3.8% (2/

53)と明らかにこれより高い($p=0.009$)。ANYでも9.4% (210/2239)対17.0% (9/53)と同様である($p=0.000$)。

新登録者ではMDRは日本国籍0.7% (44/6537), 外国籍6.4% (10/156), またANYでもそれぞれ12.8% (835/6537), 23.7% (37/156)と外国籍が高度の有意性をもって高い(いずれも $p=0.000$)。

3. メタアナリシス

3.1. 文献検索

MDR患者の治療成績が明確に報告されており、最終的に選定された文献は10点にとどまった(Table 4)。これらのすべてから何らかの形の「治癒率」は得られるが、背景要因については、記載されている要因が文献によっ

Table 3 Frequency of MDR and ANY according to age, Japan, by Nationwide Survey (2007) and the Registration Statistics (2009)

Age group (years)		-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80+	Total
Survey (2007)	Total	157	200	174	268	315	511	667	2,292
	MDR (%)	2 (1.3)	-	1 (0.6)	3 (1.1)	3 (1.0)	5 (1.0)	3 (0.4)	17 (0.7)
	ANY (%)	17 (10.8)	26 (13.0)	22 (12.6)	28 (10.4)	35 (11.1)	53 (10.4)	38 (5.7)	219 (9.6)
Registration (2009)	Total	528	608	567	765	1,088	1,422	1,942	6,920
	MDR (%)	8 (1.5)	10 (1.6)	5 (0.9)	5 (0.7)	8 (0.7)	8 (0.6)	12 (0.6)	56 (0.8)
	ANY (%)	104 (19.7)	106 (17.4)	84 (14.8)	113 (14.8)	159 (14.6)	176 (12.4)	161 (8.3)	903 (13.0)

Abbreviations. MDR: Multi-drug resistance, ANY: Resistance to any first-line drug (INH, RFP, SM and EB)

Table 4 Articles reviewed and analysed. Basic characteristics and "cure rate" of the studies.

Ref No.	Author, Publication year	Time of intake	No. of patients	Treatment history			Cure	
				Primary	Relapse	Continued	Definition	Rate
14)	Masuda et al. 1991	Before 1991	79	8	-	71	Negative conversion, time not specified	54% (43/79)
15)	Yoshiyama et al. 1998	1975-95	367	50	50	267	Negative bacteriology at 5 years of follow-up	57% (210/367)
16)	Sato et al. 1995	1989-91	266	-	-	-	Negative conversion, time not specified.	41% (110/266)
17)	Ogawara et al. 1998	1990-97	76	40	36	0	Negative conversion, time not specified.	55% (42/76)
18)	Tamura et al. 1999	1994	17	17	0	0	Negative conversion, time not specified.	65% (11/17)
19)	Yoshiyama et al. 2005	1990-99	100	21	28	51	Negative within 3 years, lasting >2 years after treatment completion; except the truncated	76% (62/82)
20)	Yagi et al. 2001	1993-97	43	6	37	0	Negative conversion, time not specified, relative to well followed up cases	43% (16/37)
21)	Tada et al. 2006	1989-99	46	6	20	20	Negative conversion, time not specified.	76% (34/45)
26)	Shigetoe et al. 2001	1991-2000	32	4	28	-	Negative conversion, followed by 2 years with negative bacteriology, relative to cases with enough follow-up.	40% (10/25)
23)	Yoshiyama et al. 2010	2000-05	102	15	13	74	Negative for 2 years or longer after completion, vs chronics, TB death, transfer with bact+, default with bact+.	70% (35/50)

Abbreviations. Ref No.: Reference number.

て不統一であった。

3.2. 治癒率

各報告において、治療の所期の目的が達成されたか否かを「治癒」「治療成功」「菌陰性化」等さまざまな表現によって報告しているが、Lasersonらによって示され、最近国際的に比較的用いられているような基準²⁴⁾によってこれを定義した論文はなかった。吉山ら¹⁹⁾²³⁾は「治療終了後菌陰性が2年以上つづくこと」を治癒のひとつの定義としている。重藤ら²²⁾は、「菌陰性が6カ月以上を菌陰性化とし、その後さらに2年陰性が持続」としている。その他は「菌陰性化」以上の具体的な記述はない。全体の観察期間等もさまざまである。

このような定義のあいまいさと、治癒率の報告間の異質性を保留して、これらの観察の統合を行ったのがFig.である。統合治癒率は55% (95%信頼区間52~58%, 異質

性指標 $I^2=81.4%$)となる。これらの観察を、観察時期の中央時点が1995年より前か後かで2分して、それぞれ群の統合治癒率をみると、前期58% (同54~62%, $I^2=43.8%$)、後期52% (同47~57%, $I^2=89.2%$)となり、両者に有意差はない。治癒の定義が明確になされた論文4編をみると統合治癒率は61% (同56~65%, $I^2=81.5%$)、それ以外のものでは50% (同46~55%, $I^2=76.2%$)と前者が有意に高い。

3.3. 患者背景要因

少なくとも3個以上の報告から得られたMDR患者の属性の分布 (各属性に対してその一つの群に属する者の割合で示す。なお、2で記述したのは属性別のMDR発生率であってここで扱う分布ではない) はTable 5のとおりである。なお、この分析にはTable 4の文献のほか、1.1 (療研2007年全国調査¹⁰⁾、および2002年調査⁷⁾、

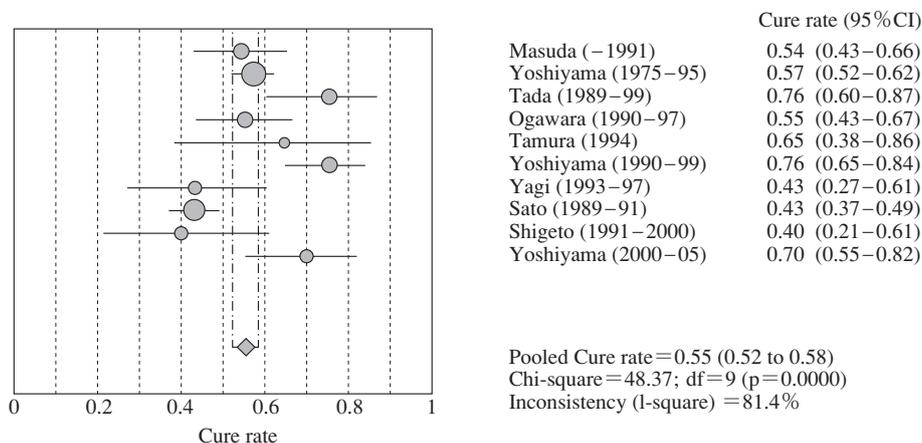


Fig. Forest plot of “cure rate” of multidrug-resistant tuberculosis in Japan. Individual study reports and pooled rate with 95% confidence interval. For references of authors see Table 4.

Table 5 Selected characteristics of the study populations of MDR patients. (“Earlier” indicates the studies of patients before 1994 on the average, and “later” thereafter.)

Attribute	Group	No. studies	Pooled rate	95% CI	
Sex	Male	Total	13	76%	74-79
		Earlier	5	76	72-79
		Later	8	77	73-80
Age	Those aged 60 years or older	7	26	22-29	
Nationality	Foreign	6	11	9-13	
Treatment History	Primary	Total	11	24	21-27
		Earlier	4	18	15-22
		Later	7	32	27-37
Extent of lesion	Beyond one lung field	3	32	26-39	
Cavity	Gigantic or bilateral	5	28	25-32	
Smear	Positive	4	78	72-83	
Diabetic	Yes	6	21	16-26	
No. drugs with resistance less than 4		4	72	66-77	
Use of quinolones		6	59	53-65	

Abbreviation. CI: Confidence interval.

“Earlier” includes studies with mid-point of study period being before 1995, and “Later” after 1995.

1.2 (結核登録者情報システム¹¹⁾) の資料, さらに池田²⁵⁾, 高嶋ら²⁶⁾, 永井ら²⁷⁾の報告が含まれる。

性: 患者の性は男が統合頻度で76%を占めており, これは時代によってほとんど変わらない (1994年以前76%, 以後77%)。

年齢: 60歳以上と未満に分けてみると前者が26% (95%信頼区間22~29%)であった。

国籍: 外国人患者の割合は11% (同9~13%)である。

治療歴: 初回治療が全体で24%を占め, これは相対的に古い時期よりも最近のほうに有意に多くなる (18%対32%)。なお「初回治療」以外の区分には, 「再発」すなわちいったん治癒した患者の再度の発病, および「継続治療」つまり治療経過中にMDR化した例が含まれるが, 後二者を区別していない論文も多かった。また療研全国調査や結核登録者情報システムには「継続治療」は含まれない。

病状: 病巣の拡がりは「一側肺を越える」が32% (95%信頼区間26~39%), 「広汎空洞」「病巣広汎・有空洞」ないし「両肺野空洞」が28% (同25~32%), また治療開始時排菌状況は「塗抹陽性」が78% (同72~83%)で, いずれからみても比較的重症例が多い。

糖尿病: 基礎疾患として糖尿病合併の割合は21% (同16~26%)であった。

菌の薬剤感受性: 菌株がINHおよびRFP以外の薬剤のいくつに対して耐性をもっているかをみると, 0~2個が72%を占めた。

ニューキノロン剤への感受性についてはこの薬剤による治療が行われた例の報告が4点あり, これをキノロン剤感受性と解釈し, これに療研の2報告を加えて分析をした。統合された頻度は59% (95%信頼区間53~65%)となった。

その他の要因: 同様の背景要因に関する内容でありながら報告の様式が違うために統合できない情報として散見される所見を以下に記述する。

療研2002年調査⁷⁾はMDR株のうち31%がextensively drug-resistant (XDR)²⁸⁾, つまりカナマイシンのような注射薬およびニューキノロン剤にも耐性という菌株であり, これは初回治療例, 既治療例でほぼ同率であった。療研2007年調査¹⁰⁾ではMDR中のXDRの頻度は15.4%と2002年調査よりも低かった。また2006年の全国主要施設の調査²⁹⁾でもMDR中のXDRは13%であった。吉山²³⁾では7.8%とさらに低かった。

治療に外科的治療が用いられた例は吉山ら¹⁹⁾では34% (34/100), また吉山²³⁾では46% (47/102)であった。

3.4. 治療成績に影響する要因

報告の件数が少ないことと, 報告間で比較可能な共通の要因の個数が少ないため, 報告ごとの治癒率を従属変

数とするような分析は不可能であった。代わりに個々の研究において記載された治療成績関連要因について要約する。

吉山ら¹⁹⁾によれば, 治療失敗に有意に作用した要因は, 年齢 (調整オッズ比1.7-各歳あたり), 空洞あり (同9.97), 糖尿病あり (同8.95), 副作用による治療中断あり (同18.0), 有効薬剤数 (同1.6)であった。さらに吉山は別の報告¹⁵⁾で, 治療開始後1年以内に菌陰性化に有意に寄与した要因として年齢が若いこと (調整オッズ比1.018-各歳ごと), 治療した年代が新しいこと (70年代/80年代/90年代) (同0.936), X線所見が軽いこと (I+II3/II1+II2/III) (同0.491), EB耐性なし (同1.699)を挙げている。多田ら²¹⁾は, 単変量解析ではオフロキサシン-レボフロキサシン (OFLX-LVFX) 耐性有無, 広範病変, 感受性薬剤数4剤以下の3要因が有意であったが, 多変量解析ではOFLX-LVFX耐性の有無が唯一の有意の予後規定要因であったとしている。

高嶋ら²⁶⁾は多剤耐性結核の治療成績は, 年齢, 排菌量, 耐性薬剤数, 使用感性薬剤数およびHCV抗体陽性と関連するとした。永井ら²⁷⁾は治療成功には耐性薬剤数が少ないこと, 有効使用薬剤数が多いことが有意に影響することを報告している。益田¹⁴⁾は, 肺結核症としての病期病相の重さ (例: 病型I, 拡がり3, かつ胸膜肥厚・気管偏位が強く, 硬化型空洞があるなど) が治療成績を左右する最も大きい因子であるといっている。さらに八木ら²⁰⁾は耐性の薬剤数が3個以下 (RFP, INHを含む) ならば治療成績が良好であるとした。

これらから, 年齢, 病巣の重症度, 耐性になった薬剤の個数 (言い換えれば感受性のある薬剤の個数) などが共通の重要な予後規定因子であるといえそうである。

考 察

(1) MDR結核の発生頻度について

わが国における薬剤耐性結核の状況は既に1950年代からほぼ2~5年おきに繰り返行われていた結核療法研究協議会の全国調査で詳しく継続観察が行われてきた。全国の結核入院施設の参加によって菌株を集め, 結核研究所で統一的行った薬剤感受性検査の成績に基づく精度の高い調査である。本研究で引用したのはその2007年の成績 (一部は2002年も) で, これによるMDR患者の発生も, 2009年の全国の登録者情報システムからの推定も, WHO³⁰⁾による2010年の世界の推定値44万人 (人口10万対6.5), 新発生結核患者中3.6%と比較すると明らかに低い。結核患者の治療歴別にみると, 初回治療患者の0.4% (全国調査2007年)~0.5% (登録者情報システム), 再登録 (既治療) 患者の4.1% (同)~3.6% (同)であり, これも2008年のWHO推計³¹⁾ (上記文献³⁰⁾では治

療歴の区分の定義が異なるので敢えて2004～2007年のやや古い推計を引用した)のそれぞれ3.1%, 19.3%に比して低い。さらに米国³²⁾(新登録患者の初回患者の1.1%, 再登録患者の5.7%)と比しても高くない。なお、登録者情報システムにおける薬剤感受性情報は報告医療施設の成績であり、現状ではその検査精度が保証されていないという問題もある。

MDR患者の発生率の年次変化については、今回は直接の検討対象としていない。療研の調査は1950年代以降の成績があるが、1997年より前の調査では薬剤感受性検査の方法が絶対濃度法で、耐性判定の基準濃度も微妙に違うことから正確な比較は困難である。1997年以後の傾向をみるとMDR頻度は1997年3.9%, 2002年1.9%, 2007年0.69%となっており、これに結核罹患率自体の減少傾向をあわせて考えれば、日本のMDR発生 の低下傾向は明らかである。治療歴別に比較すると、初回治療例ではMDR頻度は1997年0.9%, 2002年0.8%, 2007年0.4%であったのに対して、既治療例では19.7%, 9.8%, 4.1%と推移している。これから既治療例におけるMDR頻度の低下がMDR全体の低下の主要因と考えられる。

登録者情報による慢性排菌患者数の推移は、間接的ながらもMDR患者の有病率をみる唯一の情報であるが、この値は年々低下を続けている。この原因は上にみたようにまずMDR発生率の低下にあると思われる。さらに慢性排菌患者数を新発生MDR患者数(推定)で除してMDRの(仮想)平均有病期間を計算すると、1997年3.0年、2002年2.5年、そして2007年1.6年、とこれも年々短縮している。これから慢性排菌患者数の減少には同時に有病期間の短縮が寄与していることになる。ただし、吉山²³⁾がいうようにこの間のMDR患者の治癒率が向上していないこと、死亡の増加や長期生存患者の淘汰などの可能性もあることからみて、この「有病期間の短縮」をそのまま治療成績の向上によるものとすることはできない。

性別にみたMDR頻度については、男女間に一貫した有意の差はなかった。外国では東欧諸国のようにMDRが収監者やアルコール依存者などの問題になっているところでは男性で多くなるが、その他の諸国では結核そのものは男に多いもののMDRと性の間には一定の関連はみられない点(WHO³⁰⁾)は日本と共通である。

年齢別にMDR頻度をみると、観察数の多い登録者情報システムでは、ANY頻度と同様に年齢が低くなるとともに頻度は上昇する傾向が有意にみられた。ANYでは療研全国調査でも明確にこの傾向がみられる。これは世界でも同様であり、米国³³⁾などではすでにMDR問題以前からよく知られていた。高齢の患者ほど化学療法普及以前つまり薬剤耐性出現以前の菌の感染による内因性再燃発病が多いことによるものと理解できるが、一部に

は若年者に不規則治療が多く、耐性菌が発生しやすいこと、さらにこれが周囲の若者に伝播している⁸⁾ことによる可能性もある。いずれにせよ、ひとたび発生した薬剤耐性菌は若い世代に堆積していくことが示されており、対策上の課題の重さを示している。

結核治療の既往の有無別にMDR頻度をみると、既治療ないし再登録の患者において、MDRにせよANYにせよ、薬剤耐性の問題が大きいことは上にみたとおりであり、これも洋の東西を問わない。WHOの推計³⁰⁾によると、再発患者におけるMDR有病率の初回治療患者に対する統合オッズ比は5.5(95%信頼区間4.4～6.8)であり、療研調査の既治療：初回治療における頻度比(9.6)、登録者情報の再登録：初回治療の頻度比(6.6)はこれよりも大きい。この彼我の差の原因としてはまず日本の「既治療・再登録」とWHOの「再発」の内容の違いが問題になる。前者には再発(前回の病気が治癒したあとに再度発病)のほか、脱落後再度治療をやり直す患者が含まれる。場合によっては治療失敗のあとのやり直しが含まれる可能性もある。WHOはバングラデシュでの成績を引用して、MDR頻度は、再登録失敗例で91%、初回治療の失敗例58%、再発例10%、脱落後の再登録例3%と、同じ「既治療例」と分類される患者の背景によってMDR頻度は大きく違うことを指摘している。日本でも、例えば初回治療でINHに耐性の患者にINH+RFPなどで治療をしているうちにMDRになってしまう例は少なくない。

日本で発生する結核患者に占める外国人の割合は2009年で4.0%と欧米に比してごく小さいが、MDR頻度は日本人の5.6倍(2007年療研)、9.5倍(2009年登録者情報)と日本人よりも明らかに高い。これは欧米と同じで、例えば米国³²⁾では外国生まれの患者のMDR頻度は米国生まれのその5.6倍である(2009年)。

(2) MDR結核の治療成績について

日本におけるMDRの治療成績を統合分析したが、最大の問題は報告によって治療成績の判定が不統一ないし不明確なことであった。OrensteinらのMDRの治療成績に関するメタアナリシス³⁴⁾では34個の報告が取り上げられているが、そのうち14個までがLaserson基準²⁴⁾を用いており、とくに2000年以後の報告では大半がこれを用いている。これは治療終了時期の12カ月以内に5回連続して菌が培養陰性であることとしている。日本の報告で明確に治癒を定義しているのは、吉山ら²³⁾(治療終了後2年以上菌陰性が持続)、吉山ら¹⁹⁾(治療終了後2年を含め菌陰性が3年以上持続)、重藤²²⁾(菌陰性が2年半以上持続)、吉山¹⁵⁾(治療開始5年後に菌陰性)、などであり、他は時期を規定せずに「菌陰性化」程度の記述にとどまっている。上記の吉山ら¹⁹⁾²³⁾の基準は、治療終了後一定期間の菌陰性持続を条件としている点で

Lasersonら²⁴⁾やWHO³⁵⁾, CDC³⁶⁾のように治療期間の達成をもって治癒・治療成功とする行き方よりも厳しい面もあるが、治療期間の決定の点でより甘くなることもありうる。最近日本結核学会治療委員会³⁷⁾が薬剤耐性結核の治療期間に関する声明を出したので、このような基準が用いられるようになれば欧米式の判定も受け入れられるようになるかもしれない。

基準のあいまいさと報告間のばらつきの大きさゆえに留保つきの「統合治癒率」であるが、報告をその観察時期の中間点によって1995年前後の2群に分けても治療成績に差はみられない。これについては、患者背景の違いも否定できないものの、吉山²³⁾のいうように「新しい薬剤の出現がなかったため」ということは基本的な原因であり、INH, RFPに続く新薬の開発・導入が切に望まれるところである。

一方、明確な治癒の定義をした報告で治療成績が良好という結果になった。これはたまたまそのような報告が吉山ら¹⁹⁾²³⁾のものに偏っており、施設（結核予防会複十字病院）の偏りによるものかもしれないが、任意の効果判定が悲観的な方向に傾くという面もあるかもしれない。

しかし、この日本の成績はOrensteinら³⁴⁾による成績（日本の治療方式とおなじ個別の治療の報告を統合した治療成功率64%, 95%信頼区間59~68%）とあまり違わない。とくに治癒の定義が特定された日本の報告の統合治癒率がこれに近い。

Orensteinら³⁴⁾はさらに個々の報告に含まれる患者の特性によって報告を2群に分割し、それぞれの統合成功率を比較している。その結果、治療期間（18カ月以上・未満）、DOTの程度、治療方式（個別・集団）、使用薬剤数（5剤以上・未満）、キノロン薬使用患者の割合（50%以上・未満）、治癒の定義（菌陰性持続12カ月以上・未満）、既治療例の割合（75%以上・未満）などはいずれも統合治療成功率に有意の差をもたらさない。ただし、治療期間が18カ月以上で同時に全期間にDOTを行った報告の統合治療成功率はそれ以外のものよりも有意に高かったという。われわれはこのような分析を行うことはできなかったが、個別の研究のなかで唱えられているように、年齢、病巣、耐性薬剤の個数多くの研究に共通の予後規定要因であることがうかがわれた。耐性薬剤の個数に関しては、Leimaneら³⁸⁾はラトビアのMDR治療成績の分析から、3カ月以上にわたり使用した薬剤数が3~5個と少ないことが治療失敗の有意の関連要因としている（7~8個に比して失敗のオッズ比3.2）。他に有意の要因として、多田ら²¹⁾と同様「OFLX耐性あり」（治療失敗のオッズ比2.6）、さらに「MDR治療の既往あり」（初回治療に比してオッズ比5.7）、Body Mass Index低下（同2.3）を挙げている。ここでは性、年齢は非有意であった。

（3）MDR結核患者の属性の分布について

日本のMDR患者の特性を、属性の統合分布としてみた。性比は男性が4分の3を占めていたが、これは一般の結核新登録患者（2009年）における男の割合（62%）よりもさらに男優位であった。結核患者全体における男偏在の傾向の強い50~60歳代の患者でMDR頻度がそれ以上の年齢より高くなることが影響しているもので、先にみたMDR頻度の性差によるものではないと考えられる。

年齢分布は結核全体では「60歳以上」が63%を占めるのに対して、MDRでは統合割合で26%にすぎず、圧倒的に若年（「60歳未満」）に偏倚している。これはMDR頻度が若年ほど高いことを反映する。世界各国の結核患者の年齢分布は、その人口における結核蔓延の歴史と人口の年齢構成によってちがうが、ちなみに先のラトビア³⁸⁾ではMDR患者の年齢中央値は43歳で、日本の新登録MDR患者の平均年齢57歳（患者全体では64.9歳）より若い。

日本で発生するMDR患者の中で外国人の占める割合は統合すると11%であり、新登録結核患者全体における4%より明らかに大きな率である。これについては先に発生率に関して検討したとおりである。

治療歴についても先に発生に関して議論したとおりであるが、初回治療対再登録ないし既治療の分布をみると、初回治療の統合割合は24%で、近年に向けて増加の傾向がうかがわれている。WHO³⁰⁾に報告されたいくつかの国について初回治療例の割合をみると、ラトビア（2008年）64%、英国（2007年）61%、米国（2007年）83%等となっている。わが国でも、療研、登録患者情報だけを見れば初回治療の割合は60~70%であり、欧米の状況に近いことから、その他の報告において、治療中にMDRになった例が多く含まれていることによると考えられる。

患者の基礎疾患としては糖尿病について観察された。その頻度の統合率（21%）は、日本の一般結核患者における糖尿病の頻度（2009年の新登録患者で14.8%）をわずかに上まわるだけであるが、MDR患者は一般患者よりも年齢が低いことを考えると、糖尿病とMDRの関連をより慎重に考える必要もあるかもしれない。

MDR患者のINH, RFP以外の抗結核薬への耐性については、耐性になっている薬剤数が0~3個という者が72%を占めた。ラトビアのLeimaneら³⁸⁾の例では、INH, RFPを除く合計10剤のなかから治療に7剤を用いた（少なくとも7剤に感受性であった、つまり耐性があったのは3剤以下だった）患者が22%、6剤以上を用いた（耐性は4剤以下）のが58%、5剤以上（同5剤以下）が91%であった。感受性の薬剤を常に全部動員するとは限らないことを考えれば、耐性のある薬剤が3剤以下の頻度

は50～60%程度と推量される。XDRはWHO調査によると、MDRにおけるXDRの割合は報告のある国々の中ではタジキスタン21%などが特に高く、米国は3%、中国でも7%にすぎないのに比して、日本の31%は例外的に高い。2000年の慢性排菌患者の菌株の調査ではMDR患者の39%がXDRであった¹³⁾。これは文字どおり、「慢性」患者—長期生存患者を多く含むためでもあるが、日本のMDRのなかにXDRが多いことを支持する。ただし、2002年療研調査の成績は日本の小川培地を用いたKM耐性の基準濃度が国際的なものよりも低く設定され、そのために耐性が過剰に判定されている可能性がある。WHO基準に合わせた2007年調査などではこの頻度は半減していた。

ニューキノロン剤は治療予後にも影響すると唱えられる注目すべき薬剤であるが、WHOへの報告³⁰⁾でみると、MDRの多いエストニア31%、アゼルバイジャン29%などで高く、中国27%、インド(グジャラート)24%などがこれに続き、韓国12%、南アフリカ14%が中位、米国は8%であった。日本の頻度41%は世界的にはかなり高く、これは上記のXDRの割合が高いことと軌を一にする。日本の慢性排菌患者においては64%がLVFX耐性であった¹³⁾。

最後に外科的治療の援用については報告が少ないが、ある施設から30～40%の数字が報告された。この施設は日本で数少なくなった結核の外科的治療の可能な施設として、適応のある患者が集中した可能性がある。ラトビアの例では9%にすぎなかった。MDR治療における外科の役割について中島³⁹⁾は、正しい適応のもとに行うことで大きな利益が得られると述べているが、今後その効果に関するより精密な研究が行われる必要がある。

(4) 問題点と今後の課題

本研究にはいくつかの弱点がある。まず、メタアナリシスのもとになった報告の質—例えば、施設の特性、対象患者選択基準や治癒の定義などの方法論など—においてばらつきが大きいことで、それらを見捨てて指標値を統合することの妥当性については問題が残る。同時にこのことは日本の非系統的なMDR医療体制の問題を反映するものであるともいえる。別の問題は、そのような面における日本国内でのばらつきとは別に、国際的標準との乖離もいくつかみられ、日本の状況の国際比較を困難にしている。この問題の研究資源(症例や施設)は今後ますます希少で貴重なものになると思われるが、その効果的な利用によって、とくに新薬や新治療方式の治験の成績を世界に還元するために、MDRの臨床研究においてはこれまで以上に国際的な視野に立った計画立案が必要である。これは治療効果判定のための新しいバイオマーカーの開発のような分野⁴⁰⁾についても同様である。

さらにこれと並行して、問題の実態把握(サーベイランス)の上では、患者菌株を中央に集めて検査をする療研調査に代わって、米国で行われているように⁴¹⁾、日常診療における薬剤感受性検査所見にもとづいた調査方式を導入することが望まれる。そのためには、日本結核病学会⁴²⁾がその可能性を示したように、病院、検査センターの薬剤感受性検査に外部精度管理を導入し、信頼性の高い検査成績が診療と同時にサーベイランスにも生かされるようにすべきである。

文 献

- Centers for Disease Control (CDC): Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis—Texas, California, and Pennsylvania. *MMWR*. 1990; 39 (22): 369–372.
- The Global Plan to Stop TB, 2011–2015. World Health Organization, Geneva, 2010 (WHO/HTM/STB/2010.2).
- 亀田和彦: INH・RFP両剤耐性への対策. *結核*. 1991; 66: 687–706.
- 加藤万之輔, 柿原秀敏: 愛知県における慢性排菌例の検討. *結核*. 1992; 67: 331–346.
- 尾形英雄: 家内工場で発生した多剤耐性結核の集団感染. *結核*. 1997; 72: 329.
- 露口一成: 外来性再感染も含む多剤耐性結核菌による院内集団感染事例. 第29回結核・非定型抗酸菌症研究会. 2003
- Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007; 11: 1129–1135.
- Murase Y, Maeda S, Yamada H, et al.: Clonal Expansion of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16: 948–954.
- WHO: MDR-TB Planning Toolkit, version 1. September 2011.
- 結核療法研究協議会細菌科会: 結核菌の薬剤感受性状況に関する調査(第14回調査). 平成22年療研研究報告書. 2011, 11–26.
- 厚生労働省健康局結核感染症課監修: 「結核の統計」1995～2009. 結核予防会. 1996～2010.
- Zamora J, Abaira V, Muriel A, et al.: Meta-Disc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Medical Research Methodology*. 2006; 6: 31.
- 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.
- 益田典幸: INH・RFP両剤耐性例の臨床的検討. *結核*. 1991; 66: 694–696.
- 吉山 崇: 多剤耐性結核の疫学. *結核*. 1998; 73: 665–672.
- 佐藤紘二, 永井英明, 倉島篤行, 他: 肺結核耐性菌患者の現状分析および治療と予後. *結核*. 1995; 70: 585–589.
- 小河原光正, 坂谷光則: 多剤耐性結核の治療と予後.

- 結核. 1998 ; 73 : 673-677.
- 18) 田村義孝, 中曾根智恵, 高嶋哲也, 他: 当院における未治療多剤耐性結核の臨床的検討. 結核. 1999 ; 74 : 273.
 - 19) 吉山 崇, 尾形英雄, 和田雅子: 多剤耐性結核の治療成績. 結核. 2005 ; 80 : 687-693.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) 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.
 - 23) 吉山 崇: 多剤耐性結核の治療成績. 第84回総会シンポジウム「日本における多剤耐性結核」. 結核. 2010 ; 85 : 128-131.
 - 24) Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, et al.: Speaking the same language: treatment outcome definitions for multi-drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 ; 9 : 640-645.
 - 25) 池田宣昭: INH・RFP両剤耐性例の臨床的観察. 結核. 1991 ; 66 : 690-694.
 - 26) 高嶋哲也, 永井宗之, 森山和郎, 他: 多剤耐性肺結核の治療成績を左右する因子についての検討. 結核. 2001 ; 76 : 237.
 - 27) 永井崇之, 高嶋哲也, 露口泉夫: 多剤耐性肺結核の治療成績. 第79回総会シンポジウム「多剤耐性結核の治療」. 結核. 2004 ; 79 : 676-678.
 - 28) CDC: Revised Definition of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *MMWR.* 2006 ; 55 : 1176.
 - 29) 豊田恵美子, 川辺芳子, 四元秀毅, 他: 多剤および超多剤耐性結核の全国調査 (2006年). 結核. 2008 ; 83 : 773-777.
 - 30) WHO: Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3.
 - 31) The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2002-2007. *Anti-Tuberculosis Drug Resistance in the World. Report 4.* WHO/HTM/TB/2008. 394.
 - 32) CDC: Reported Tuberculosis in the United States, 2010. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, October 2011.
 - 33) Kopanoff R, Kilburn JO, Glassroth JL, et al.: A Continuing Survey of Tuberculosis Primary Drug Resistance in the United States: March 1975 to November 1977. A United States Public Health Service Cooperative Study I. 3. *Am Rev Respir Dis.* 1978 ; 118 : 835-842.
 - 34) Orenstein EW, Basu S, Shar NS, et al.: Treatment of outcomes among patients with multi-drug resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 ; 9 : 153-161.
 - 35) Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency update 2008. World Health Organization, Geneva, 2008 (WHO/HTM/TB/2011.6).
 - 36) American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *MMWR.* 2003 ; 52 (R-11) : 1-77.
 - 37) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核. 2008 ; 83 : 529-535.
 - 38) Leimane V, Riekstina V, Holtz TH, et al.: Clinical outcome of individualized treatment of multidrug resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2005 ; 365 : 318-326.
 - 39) 中島由槻: 第77回総会教育講演「多剤耐性結核の治療」. 結核. 2002 ; 77 : 805-813.
 - 40) Wallis RS, Doherty TM, Onyebujoh P, et al.: Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. *Lancet Infect Dis.* 2009 ; 9 : 162-172.
 - 41) Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA): Available from: URL: <http://www.cms.hhs.gov/clia/> (2011年12月26日アクセス)
 - 42) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会: 抗酸菌検査の精度保証 (6)—抗酸菌検査施設を対象とした結核菌薬剤感受性検査の外部精度評価. 結核. 2008 ; 83 : 799-801.

Original Article

**CURRENT STATUS OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN JAPAN:
A LITERATURE REVIEW AND META-ANALYSIS**

Toru MORI, Satoshi MITARAI, and Takashi YOSHIYAMA

Abstract A literature review and meta-analysis of the incidence, clinical characteristics, and treatment outcomes associated with multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB) in Japan was performed. An estimated 110–120 new cases of MDR-TB occur every year, constituting 0.7–0.8% of all cases starting TB chemotherapy in Japan. The frequency of MDR is higher in previously treated TB patients than in primary treatment patients; it is also higher among younger patients. Treatment outcomes are poor; the cure rate as conventionally defined is 50–60%. These primary characteristics of MDR-TB in Japan are similar to those reported abroad, although it appears that the Japanese MDR strains are more resistant, such as having a high frequency of extremely drug-resistant (XDR) strains, and a higher frequency of resistance to fluoroquinolones. However, we should remember that variations among

institutions and the different methodologies used in reported studies are too numerous to allow any rigorous conclusions to be drawn. This will be a major challenge to the promotion of clinical studies and the control of MDR-TB in Japan.

Key words: Tuberculosis, Chemotherapy, Multi-drug resistance, Drug resistance

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Toru Mori, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: tmori-rit@jata.or.jp)