

イソニアジド単独耐性肺結核症の臨床的特徴と培養陰性化日数の検討

^{1,2}山中友美絵 ¹萩原 恵里 ^{1,2}山川 英晃 ¹関根 朗雅
¹馬場 智尚 ¹小松 茂 ¹小倉 高志

要旨：〔目的〕イソニアジド（INH）耐性結核の治療成績の報告は海外では散見されるが、日本におけるINH耐性結核と薬剤感性結核の治療成績を比較検討した報告はない。われわれはINH耐性結核の臨床的特徴および培養陰性化までの日数を後方視的に検討した。〔対象〕2010年4月から2015年3月までの5年間に当院結核病棟に新規入院した喀痰塗抹陽性患者のうち、喀痰培養陰性化を確認できた604例を対象とした。〔方法〕治療に使用した薬剤の中でINHのみに耐性を有するINH単独耐性群20例と、治療に使用した薬剤に耐性をもたない感性群523例の、患者背景、画像所見、検査所見および喀痰培養、塗抹陰性化までの日数を比較検討した。〔結果〕INH単独耐性群は既治療例が有意に多く、病変が広範囲の傾向があった。一方で、INH単独耐性群の喀痰培養陰性化日数は感性群と比較して有意差を認めなかった。さらに喀痰塗抹陰性化日数はむしろINH単独耐性群で有意に短かった。また、低濃度INH耐性と高濃度INH耐性の間でも喀痰培養、塗抹陰性化日数に有意差を認めなかった。〔考察〕本研究においてはINH単独耐性が初期治療成績に影響を与えない結果であった。INH耐性結核においても標準治療による初期治療の妥当性が示唆された。

キーワード：肺結核、薬剤耐性、初期治療、イソニアジド、菌陰性化

緒 言

現在わが国においても結核の薬剤耐性は深刻な問題である。薬剤耐性結核は治療反応性が悪く、特に多剤耐性結核（MDR-TB）の治療率は40～70%と低く、再発率、死亡率も高い^{1)~4)}。一方でMDR-TB以外の薬剤耐性が治療反応性に及ぼす影響については十分に検討されていない。イソニアジド（INH）は盛んに分裂、増殖する菌に対して強い殺菌作用を発揮する重要な初期治療薬であるが⁵⁾⁶⁾、標準治療の初期治療に用いられる4剤の中で耐性率が最も高く、世界的にはINH耐性は13%（初回耐性10%、既治療耐性28%）と推測されている⁷⁾。海外ではINH耐性結核の治療成績に関しての報告は散見されるが、現在の標準治療が確立されて以降のわが国でのINH耐性結核と全薬剤感性結核の治療成績を比較検討した報告はない。今回われわれはINH耐性結核の臨床的特徴お

および培養陰性化までの期間を後方視的に全薬剤感性結核と比較し検討した。

対象と方法

（1）対象

2010年4月1日より2015年3月31日までの5年間に神奈川県立循環器呼吸器病センター結核病棟に新規入院した喀痰塗抹陽性の患者1033例のうち、観察期間中に死亡もしくは転院により培養陰性化の確認ができていない患者を除外した604例を対象とした。さらに治療に使用した薬剤の中でINH以外に耐性を有する患者（55例）と、プロスミックMTB-1法で耐性であったもののウェルパック培地法による薬剤感受性結果が得られていない患者（6例）を除外し、治療に使用した薬剤に耐性をもたない523例を感性群、INHのみに耐性を有する20例をINH単独耐性群と定義した（Fig. 1）。薬剤感受性試験は

¹神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科、²東京慈恵会医科大学呼吸器内科

連絡先：山中友美絵，神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科，〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東6-16-1
 (E-mail: y-miyakawa@jikei.ac.jp)

(Received 1 Apr. 2017/ Accepted 9 Jun. 2017)

ブロスミック MTB-1 (極東製薬株式会社, 東京) を用いてスクリーニングを施行し, 何らかの耐性が認められた場合はウェルパック培地 (日本ビーシー製造株式会社, 東京) によるマイクロタイター法で判定を行った。

(2) 患者背景

入院時の年齢, 性別, 国籍, BMI, 糖尿病の有無, 結核治療歴の有無, 血液検査所見 [入院時アルブミン, C反応性蛋白 (CRP), 赤沈], 画像所見 [片側性/両側性, 空洞の有無, 病変の拡がり], 入院時喀痰塗抹排菌量および薬剤感受性に関して診療記録より調査した。抗酸菌染色は集菌塗抹の蛍光染色法を用いて評価した。

(3) 治療

初期治療は日本結核病学会の結核診療ガイドライン, 結核病学会治療委員会勧告で示されている標準治療 [(A)法: リファンピシン (RFP) + INH + ピラジナミド (PZA) にエタンプトール (EB) (またはストレプトマイシン (SM)) の4剤併用で2カ月間治療後, RFP+INHで4カ月間治療する。(B)法: RFP+INHにEB (またはSM) の3剤併用で2カ月間治療後, RFP+INHで7カ月間治療する], 標準用量 [INH 5 mg/kg (最大300 mg), RFP 10 mg/kg (最大600 mg), PZA 25 mg/kg (最大1.5 g), EB 15 mg/kg (最大1 g)] を用いた⁸⁾。感性群では(A)法383人, (B)法140人であり, INH単独耐性群では(A)法13人, (B)法7人であった。薬剤耐性判明後はその結果に基づき, 有効と思われる薬剤を最低でも3剤, 可能であれば4~5剤を使用した。

(4) 培養陰性化日数へのINH耐性の関連の検討

感性群とINH単独耐性群の入院日から喀痰培養陰性までの日数 (培養陰性化日数) および入院日から喀痰塗抹

陰性までの日数 (喀痰塗抹陰性化日数) を比較した。また, INH単独耐性を低濃度耐性群 (0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性, 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 感受性) と高濃度耐性群 (1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 耐性) に分けて喀痰培養陰性化日数および喀痰塗抹陰性化日数を比較した。

(5) 統計学的解析

統計学的解析はSPSS version 24 for Windows (日本IBM, 東京) を用いて χ^2 検定もしくはMann-Whitney検定を行い, $p < 0.05$ を有意と判断した。本研究は神奈川県立循環器呼吸器病センター臨床研究倫理審査委員会により承認された。

結 果

(1) 患者背景 (Table)

INH単独耐性群は感性群と比較し, 有意に既治療例が多く (30.0% vs. 12.0%, $p=0.018$), 血清アルブミン値が高かった (3.66 mg/dl vs. 3.22 mg/dl, $p=0.022$)。さらにINH単独耐性群は病変が広範囲の傾向であった ($p=0.169$)。一方, 薬剤感性群はCRP高値 ($p=0.101$) で, 両側性 ($p=0.066$) かつ空洞性病変 ($p=0.182$) を有する患者が多い傾向であった。

(2) 標準治療遵守率

薬剤耐性以外の理由で治療中に休薬や薬剤変更が必要になった症例は感性群, INH単独耐性群でそれぞれ113例 (21.6%), 4例 (20.0%) であった。休薬を要した副作用の内訳 (両群合わせて集計, 重複あり) は肝機能障害54例, 皮疹32例, 血球減少11例, 発熱11例, 腎機能障害10例, 食欲低下9例, 視神経異常7例, 痛風3例, 嘔吐1例であった。治療中断につながった合併症は消化管出血1例, イレウス1例であった。

(3) 治療成績の比較

感性群とINH単独耐性群の喀痰培養陰性化日数および喀痰塗抹陰性化日数を比較した (Fig. 2)。喀痰培養陰性化日数に有意差を認めなかった [39日 vs. 37.5日 (中央値), $p=0.160$]。喀痰塗抹陰性化日数はINH単独耐性群で有意に短かった [40日 vs. 45日 (中央値), $p=0.011$]。また, INH単独耐性を低濃度INH耐性9例と高濃度INH耐性11例に分けて同様に治療成績を比較した (Fig. 3)。喀痰培養陰性化日数 ($p=0.909$) と喀痰塗抹陰性化日数 ($p=0.621$) は共に有意差を認めなかった。

考 察

本研究においてINH単独耐性群は既治療例が有意に多く, 病変が広範囲の傾向があった。一方でINH単独耐性群の喀痰培養陰性化日数は感性群と比較して有意差を認めなかった。さらに, 喀痰塗抹陰性化日数はむしろINH単独耐性結核群で有意に短かった。また, 低濃度INH耐

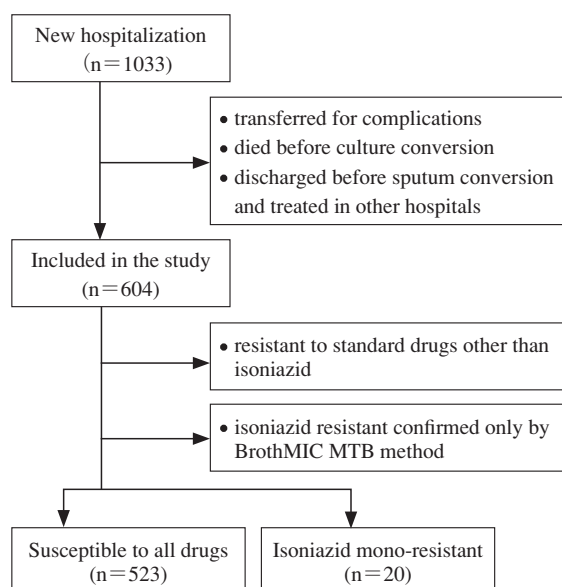


Fig. 1 Flow diagram of study selection

Table Characteristics of patients with pulmonary tuberculosis

Characteristics	Drug susceptible (n=523)	Isoniazid mono-resistant (n=20)	p-value
Age, years \pm SD	63.1 \pm 19.6	58.8 \pm 26.3	0.665
Male : Female	354 : 169 (67.7% : 32.3%)	11 : 9 (55.0% : 45.0%)	0.236
BMI (kg/m ²) \pm SD	20.1 \pm 3.1	20.5 \pm 2.7	0.832
Foreign born	28 (5.4%)	2 (10.0%)	0.372
Comorbidities			
Diabetes mellitus	149 (28.5%)	5 (25.0%)	0.825
Tuberculosis treatment history	63 (12.0%)	6 (30.0%)	<u>0.018</u>
Laboratory findings			
Alb (g/dl) \pm SD	3.22 \pm 0.79	3.66 \pm 0.62	<u>0.022</u>
CRP (mg/dl) \pm SD	4.48 \pm 4.62	2.65 \pm 2.37	0.101
Radiological findings			
Bilateral lesion	341 (65.2%)	8 (40.0%)	0.066
Cavity	441 (84.3%)	14 (70.0%)	0.182
Extensive disease*	54 (10.3%)	4 (20.0%)	0.169
Acid-fast bacilli smear positive			0.747
Gaffky 1–2	103 (19.7%)	3 (15.0%)	
Gaffky 3–6	145 (27.7%)	8 (40.0%)	
Gaffky 7–10	275 (52.6%)	9 (45.0%)	
Treatment			0.416
With PZA (method A)	383 (73.2%)	13 (65.0%)	
Without PZA (method B)	140 (26.8%)	7 (35.0%)	
Discontinuation rate	113 (21.6%)	4 (20.0%)	0.864

BMI: body weight index, Alb: albumin, CRP: C-reactive protein, PZA: pyrazinamide.

*Extensive disease: exceeding one side lung field area (Range 3 in Gakkai classification by the Japanese Society for Tuberculosis)

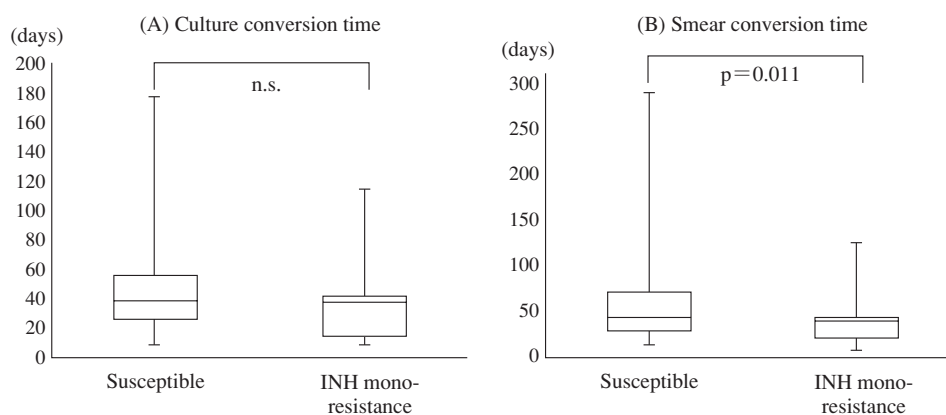


Fig. 2 Comparison between patients with all-drug susceptibility and with isoniazid mono-resistance. Box and whisker plots show the date for (A) culture conversion time, and (B) smear conversion time. The middle line within the box represents the median, the top line represents the 75th percentile, the bottom line represents the 25th percentile, and the whiskers indicate the minimum and maximum.

n.s.: not significant, INH: isoniazid

性と高濃度INH耐性の間でも喀痰培養陰性化日数および喀痰塗抹陰性化日数に有意差を認めなかった。以上のことより、本研究においてはINH単独耐性が初期治療成績に影響を与えない結果であった。

INH耐性に関しては結核治療の既往が最もよく知られたリスク因子であり、その他に年齢、喫煙歴、移民などがリスク因子として報告されている^{9)~14)}。本研究でも既治療例がINH単独耐性群に有意に多い結果であった。今

までの報告と異なり、年齢や喫煙歴に有意差がなかったことに関しては、他国との結核蔓延率や喫煙率の違いが影響している可能性がある。また、副作用による治療中断率は両群合わせて21.5%であり、過去の報告と同等の結果であった^{15) 16)}。

治療成績に関しては海外での検討でも本研究結果と同様にINH耐性と全剤感性を比較し、2カ月後培養陰性率、治療失敗率に差を認めないと報告されている^{10) 17)}。また、

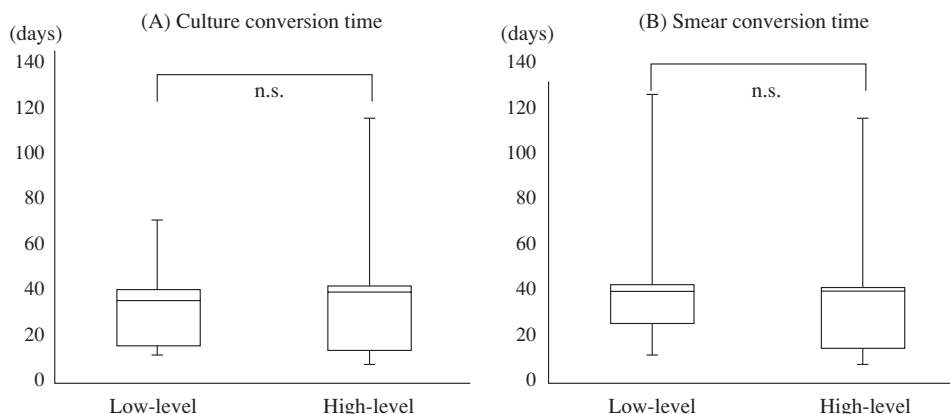


Fig. 3 Comparison between patients with low- and high-level isoniazid resistance. Box and whisker plots show the date for (A) culture conversion time, (B) smear conversion time. n.s.: not significant

低濃度INH耐性と高濃度INH耐性の間で治療成績に差を認めなかった報告もある¹⁸⁾。本検討の観察期間は短期的であるが、これらの報告でINH耐性結核において治療結果が同等であるのはRFPおよびPZAの強い殺菌力により治療効果が得られるためと推定されており¹⁹⁾、治療成績の因子としてRFPを中断なく長期に使うことが挙げられている²⁰⁾²¹⁾。本検討でも、INH単独耐性群においてPZA併用は65%と高率であった。一方で、INH単剤耐性において治療失敗率、再発率、死亡率が高い報告も散見される^{22)~25)}。INH耐性結核の治療失敗のリスク因子としては、高齢、男性、喫煙歴、糖尿病、空洞性病変が挙げられる¹⁹⁾。近年報告されたメタ解析では、治療失敗、再発率が感性群では4%に対し、INH耐性群では15%と高い²⁶⁾。INH耐性の治療結果にばらつきを認めるが、治療が国や医師によって違っていることがその要因と考えられる。本検討で両群の初期治療結果に差が出ず、喀痰塗抹陰性化日数に関してはむしろINH単独耐性群で短かった理由として、INH単剤耐性群は薬剤感性群に比較し栄養状態の指標とされる血清アルブミン値は高値で維持されており、CRP値は低い傾向であり、INH単独耐性群が結核の既往があることで迅速に診断されていることを反映している可能性は否定できない。しかし広範囲病変はINH単独耐性群のほうが多い傾向にあったことやINH単独耐性群は20例と少数であることを考慮すると統計的過誤と考えるべきであろう。

MDR-TBの治療に関しては世界的なレベルで指針が出ているが、INHを含めその他の耐性結核治療に関しては確立されておらず、主にエキスパートオピニオンに基づいて行われている²⁶⁾²⁷⁾。日本ではINH耐性結核にはRFP、PZA、SM、EBにレボフロキサシン (LVFX) またはエチオナミド (TH) を加えた4~5剤を6カ月間投与し、その後RFP、EBの2剤をさらに3カ月または排菌陰

性化後6カ月のいずれか長いほうまで継続することが推奨されている⁸⁾。LVFXは2015年の保険適応追加前から多くの施設で使用されており、すでにINH耐性結核での有用性も報告されている²⁸⁾²⁹⁾。

本検討の問題点として単施設での後方視的研究であり、治療経過中に死亡した症例、培養陰性化が確認されていない症例に関しては除外しており、重症患者が除外されている可能性がある。また、培養陰性化後や治療後の経過を追えておらず、再発率等の長期治療効果に関しては検討できていない。ただし、薬剤感受性の結果が判明するまでに2カ月前後を要することも多く、それまでの初期治療の妥当性を検討することは重要であり、本邦での報告はないことから本研究の臨床的意義は十分あると考えた。

結 論

当センターにおけるINH単独耐性結核の臨床的特徴の検討および薬剤感性結核との初期治療成績の比較検討を行った。INH単独耐性群では既治療例が多かった。標準治療が行われている肺結核症において、INH単独耐性結核は、喀痰培養および塗抹陰性化日数に影響を及ぼさず、INH単独耐性例においても標準治療による初期治療の妥当性が示唆された。再発率や長期予後に関してはさらなる検証が必要であると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 吉山 崇：多剤耐性結核の治療成績. 第84回総会ミニシンポジウム「日本における多剤耐性結核」. 結核. 2010; 85: 128-131.

- 2) Orenstein EW, Basu S, Shah NS, et al.: Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 ; 9 : 153–161.
- 3) Sun Y, Harley D, Vally H, et al.: Comparison of characteristics and mortality in multidrug resistant (MDR) and non-MDR tuberculosis patients in China. *BMC Public Health.* 2015 ; 15 : 1027.
- 4) Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al.: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. *N Engl J Med.* 1993 ; 328 : 527–532.
- 5) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 : 603–662.
- 6) Jindani A, Aber VR, Edwards EA, et al.: The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1980 ; 121 : 939–949.
- 7) Wright A, Zignol M. WHO/IUATLD: Anti-tuberculosis Drug Resistance in the world: fourth global report. 2002–2007. Geneva, World Health Organization, 2008.
- 8) 日本結核病学会編:「結核診療ガイドライン」第3版. 南江堂, 東京, 2015.
- 9) Bojorquez-Chapela I, Backer CE, Orejel I, et al.: Drug resistance in Mexico: results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease.* 2013 ; 17 : 514–519.
- 10) Cattamanchi A, Dantes RB, Metcalfe JZ, et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with isoniazid-monoresistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2009 ; 48 : 179–185.
- 11) Garcia-Garcia ML, Ponce de Leon A, Jimenez-Corona ME, et al.: Clinical consequences and transmissibility of drug-resistant tuberculosis in southern Mexico. *Archives of internal medicine.* 2000 ; 160 : 630–636.
- 12) Varahram M, Nasiri MJ, Farnia P, et al.: A retrospective analysis of isoniazid-monoresistant tuberculosis: among Iranian pulmonary tuberculosis patients. *The open microbiology journal.* 2013 ; 8 : 1–5.
- 13) Maguire H, Brailsford S, Carless J, et al.: Large outbreak of isoniazid-monoresistant tuberculosis in London, 1995 to 2006 : case-control study and recommendations. *Euro Surveill.* 2011 ; 16 : pii : 19830.
- 14) Fox L, Kramer MR, Haim I, et al.: Comparison of isoniazid monoresistant tuberculosis with drug-susceptible tuberculosis and multidrug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 ; 30 : 863–867.
- 15) 千野 遥, 萩原恵里, 関根朗雅, 他: 後期高齢者肺結核症における標準治療遵守率と抗結核薬最適用量の後方視的検討. *結核.* 2016 ; 91 : 495–502.
- 16) 山本吉章, 長谷川洋一, 小川賢二: 抗結核薬の副作用発生と危険因子に関する後ろ向きコホート研究. *結核.* 2011 ; 86 : 499–507.
- 17) Singla R, Singla N, Sarin R, et al.: Influence of pre-treatment bacillary load on treatment outcome of pulmonary tuberculosis patients receiving DOTS under revised national tuberculosis control programme. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2005 ; 47 : 19–23.
- 18) Bang D, Andersen PH, Andersen AB, et al.: Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission and treatment outcome. *J Infect.* 2010 ; 60 : 452–457.
- 19) Chien JY, Chen YT, Wu SG, et al.: Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015 ; 21 : 59–68.
- 20) Mitchison DA, Nunn AJ: Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1986 ; 133 : 423–430.
- 21) Wang TY, Lin SM, Shie SS, et al.: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with low- and high-concentration isoniazid-monoresistant tuberculosis. *PLoS One.* 2014 ; 9 : e86316
- 22) Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, et al.: Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007–2009. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 ; 16 : 812–816.
- 23) Báez-Saldaña R, Delgado-Sánchez G, García-García L, et al.: Isoniazid Mono-Resistant Tuberculosis: Impact on Treatment Outcome and Survival of Pulmonary Tuberculosis Patients in Southern Mexico 1995–2010. *PLoS One.* 2016 ; 11 : e0168955.
- 24) Jacobson KR, Theron D, Victor TC, et al.: Treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis patients, Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis.* 2011 ; 53 : 369–372.
- 25) Villegas L, Otero L, Sterling TR, et al.: Prevalence, Risk Factors, and Treatment Outcomes of Isoniazid- and Rifampicin-Mono-Resistant Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One.* 2016 ; 11 : e0152933.
- 26) Gegia M, Winters N, Benedetti A, et al.: Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 ; 17 : 223–234.
- 27) World Health Organization: 2010. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs. Fourth edition. World Health Organization Document. WHO/HTM/TB/2009 ; 420 : 1–147.
- 28) Lee H, Jeong BH, Park HY, et al.: Treatment Outcomes with Fluoroquinolone-Containing Regimens for isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 ; 60 : 471–477.
- 29) 渡辺 彰, 二木芳人: 第78回総会イブニングシンポジウム「抗酸菌症治療におけるニューキノロン薬の役割」. *結核.* 2003 ; 78 : 601–604.

Original Article

CLINICAL CHARACTERISTICS AND TIME TO SPUTUM CONVERSION OF
ISONIAZID MONO-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

^{1,2}Yumie YAMANAKA, ¹Eri HAGIWARA, ^{1,2}Hideaki YAMAKAWA, ¹Akimasa SEKINE,
¹Tomohisa BABA, ¹Shigeru KOMATSU, and ¹Takashi OGURA

Abstract [Purpose] There are no comparative studies of treatment outcome of drug susceptible and isoniazid (INH) mono-resistant tuberculosis in Japan. We retrospectively investigated the clinical characteristics and time to sputum conversion of INH mono-resistant tuberculosis.

[Methods] We reviewed the medical records of all patients with smear-positive tuberculosis admitted and treated in Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center between April 2010 and March 2015. Patients in whom negative culture conversion were confirmed were included. The study compared patient characteristics, imaging findings, laboratory results, and time to sputum culture conversion between 20 patients with INH mono-resistance and 523 patients susceptible for all drugs used.

[Results] INH mono-resistant patients were more likely to have a history of tuberculosis treatment, and tended to have more extended lesion. On the other hand, the sputum culture conversion time was not significantly different between two groups. Similarly, there was no significant difference between

low- and high-level of INH resistance in time to sputum culture and smear conversion.

[Conclusion] INH mono-resistance did not affect early treatment outcomes, and initial treatment of standard regimen had validity even in INH mono-resistant tuberculosis.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Drug resistance, Initial treatment, Isoniazid, Negative conversion

¹Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, ²Department of Respiratory Medicine, Tokyo Jikei University Hospital

Correspondence to: Yumie Yamanaka, Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, 6-16-1, Tomioka-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0051 Japan.
(E-mail: y-miyakawa@jikei.ac.jp)