

当院における多剤耐性結核症 (MDR-TB), 超多剤耐性結核症 (XDR-TB) の耐性化の過程についての検討

奥村 昌夫 吉山 崇 尾形 英雄 森本 耕三
 国東 博之 倉島 篤行 工藤 翔二

要旨:〔目的と方法〕2001年1月から2009年12月まで多剤耐性結核症 (MDR-TB) と診断された141例, 超多剤耐性結核症 (XDR-TB) と診断された13例の臨床経過について, 後ろ向きに臨床的検討を行った。〔結果〕MDR-TBは平均年齢が男性52.0歳, 女性が43.1歳, XDR-TBは男性49.1歳, 女性が42.0歳であった。初回耐性例は, MDR-TBが30例, XDR-TBが1例であった。MDR-TBは約90%が当院初診までに治療歴があり, XDR-TBは全員に治療歴があった。発症から当院に紹介となるまで, MDR-TBは41.5カ月, XDR-TBは79.6カ月, 結核診断から耐性結核と診断するまで, MDR-TBは30.9カ月, XDR-TBは56.8カ月と有意にXDR-TBに長期間を要した。菌の陰性化率, 陰性化までの期間もXDR-TBが有意に長期間を要した。〔考察〕耐性化の要因を解析したところ, 抗結核薬3剤, あるいは4剤による標準治療終了後にもかかわらず, 再発, 耐性化した症例が比較的多く存在したことから, XDR-TBは医療従事者による不適切な投薬, あるいは患者の不適切な服薬によって起こりうる Man-made disease であり, 診断された場合全力をあげて治癒に至らしめ, 他者への感染を防ぎ新たなMDR-TB, XDR-TBをつくらないことが重要である。

キーワード:多剤耐性結核症 (MDR-TB), 超多剤耐性結核症 (XDR-TB), 化学療法, 外科療法, 耐性化の要因

はじめに

抗結核薬の中でもイソニコチン酸ヒドラジド (INH), リファンピシン (RFP) の果たす役割は大きい。結核菌の薬剤耐性は遺伝子の突然変異により生じ, その頻度はINHで 10^6 個に1個, RFPで 10^8 個に1個程度とされている。この自然耐性菌が不適切な化学療法により選択増殖した場合に薬剤耐性結核が生じることになる。多剤耐性結核症 (MDR-TB: Multidrug-resistant tuberculosis) は, これらINH, RFPの2剤に耐性の結核と定義される。さらにその後, 世界保健機関 (WHO) が¹⁾, 第二次抗結核薬の注射薬 (カプレオマイシン: CPM, アミカシン: AMK, カナマイシン: KM) の1剤以上, かつ何らかのニューキノロン薬 (レボフロキサシン: LVFX など) 1剤以上にも耐性を示す耐性結核を超多剤耐性結核症 (XDR-TB:

Extensively-drug-resistant tuberculosis) と定義した。結核治療の原則は化学療法が中心であり, 大半の結核は化学療法で治癒させることができる。しかし実際には治療中断, 不規則な服薬, 薬剤の副作用, 等にて治療失敗例が後を絶たず, 薬剤耐性化の原因となる。MDR-TB, XDR-TBは, 患者側の不適切な服薬や, 医療従事者側の不適切な治療によってつくられる Man-made disease であり, 診断された場合全力をあげて治癒に至らしめ, 他者への感染を防ぎ新たなMDR-TB, XDR-TBをつくらないことが重要である。

対象と方法

当院で, 2001年1月から2009年12月までにMDR-TBと診断されたのは141例, XDR-TBと診断されたのは13例であった。なお, XDR-TBの定義として, わが国では

薬剤感受性試験でアミカシン、カプレオマイシンが含まれていないので、第二次抗結核薬の注射薬としてカナマイシンを、ニューキノロン薬としてレボフロキサシンの耐性を使用した。合計154例に対して、患者背景、臨床経過、治療成績について、後ろ向きに臨床的検討を行った。また、耐性化に至るまでの期間、要因について検討を行った。

統計解析は、「独立多群間の検定一元配置分散分析法・多重比較法」を用いた。母分散が等しい場合には、 $p < 0.05$ をもって有意差とし、母分散が等しくない場合は、「独立二群間の差の検定、正規分布性とt検定」により、 $p < 0.05$ をもって有意差とした。

結 果

今回対象となった症例をTable 1に示す。症例は154例で、男性108例で平均年齢は51.7歳、女性46例で43.0歳であった。そのなかで、MDR-TBは男性99例で52.0歳、女性42例で43.1歳であった。一方、XDR-TBは、男性9例で49.1歳、女性は4例で42.0歳であった。外国籍は26例で、中国籍がMDR-TB 8例、XDR-TB 3例、韓国籍がMDR-TB 6例、XDR-TB 1例、その他の外国籍がMDR-TB 7例、XDR-TB 1例であった。喫煙歴は、MDR-TBが84例(59.6%)に、XDR-TBが9例(69.2%)にみられた。既往歴として糖尿病は、MDR-TBが30例(21.3%)に、

XDR-TBが3例(23.1%)にみられた。

次に、当院初診時の血液検査所見をTable 2に示す。白血球数、リンパ球比率はMDR-TB、XDR-TBともに正常範囲で、炎症所見であるc-reactive protein (CRP)は軽度上昇にとどまった。また、栄養状態の指標であるtotal protein (TP)、albumin (ALB)も正常範囲であった。

次に、画像所見をTable 3に示す。MDR-TBは99例(70.2%)に空洞所見がみられた。また小結節を主体とした非空洞所見は37例(26.2%)にみられ、右胸膜炎、左胸膜炎所見のみがそれぞれ2例、1例ずつ、頸部リンパ節結核が2例であった。一方、XDR-TBは、空洞例が10例、非空洞例が3例であった。患者背景については、過去に結核の既往のない患者、すなわち今回の経過で初めて結核を指摘された患者がMDR-TBで47例(33.3%)に、XDR-TBで1例にみられた。またMDR-TBでは125例(88.7%)が、XDR-TBでは全員が、当院に紹介になるまでに前医で結核の治療を受けていた。今回、当院ではじめて耐性結核と診断されたのは、MDR-TBで30例(21.3%)に、XDR-TBでは1例みられた。

次に、治療経過についての検討をTable 4に示す。今回、発症してから他院を経由して、あるいは直接当院に来院するまでの期間は、MDR-TBで41.5カ月、XDR-TBで79.6カ月、XDR-TBでより有意に長期間を要した。また結核と診断されてから耐性結核と診断されるまで、MDR-TBが30.9カ月、XDR-TBが56.8カ月とXDR-TBで有意に長期間を要した。

次に、今回治療期間内の結果をTable 5に示す。今回、治療期間内に菌の陰性が得られたのは、MDR-TBでは115

Table 1 Demographic data of XDR-TB cases

	All	MDR-TB	XDR-TB
Gender			
Male	108 cases	99	9
Female	46 cases	42	4
Age			
Male	51.7 (y/o)	52.0	49.1
Female	43.0 (y/o)	43.1	42.0

Table 2 Clinical data

	MDR-TB	XDR-TB	p value
WBC ($\times 10^2 \mu l$)	6620 \pm 2618	6980 \pm 1832	N.S
Ly (%)	23.2 \pm 11.2	23.2 \pm 9.4	N.S
CRP (mg/dl)	2.07 \pm 3.19	1.82 \pm 2.64	N.S
LDH (IU/L)	183 \pm 111	185 \pm 48	N.S
TP (g/dl)	6.99 \pm 0.73	7.04 \pm 0.75	N.S
ALB (g/dl)	4.15 \pm 0.64	4.13 \pm 0.47	N.S

Table 3 Radiological findings

	MDR-TB	XDR-TB
I + II (Cavity)		
<i>r</i>	17	1
<i>l</i>	16	3
<i>b</i>	66	6
III (Non-cavity)		
<i>r</i>	16	1
<i>l</i>	10	0
<i>b</i>	11	2
<i>rPl</i>	2	0
<i>lPl</i>	1	0
None	2	0
All	141	13

Table 4 Clinical course

months	MDR-TB	XDR-TB	p value
From manifestation to first visit	41.5 \pm 58.6	79.6 \pm 58.9	$p < 0.05$
From TB diagnosis to M (X) DR-TB diagnosis	30.9 \pm 52.4	56.8 \pm 48.5	$p < 0.05$

例 (81.6%) に、また菌が陰性化するまでに2.74カ月を要した。この115症例のなかで外科的切除術を施行したのは56例 (48.7%) であった。一方XDR-TBでは菌の陰性化を得られた症例は6例 (46.1%) であったが、菌の陰性化までに5.4カ月と有意に期間を要したが、これら6例は全症例外外科的切除術を施行した。また、治療期間内に死亡したのが、MDR-TBで16例 (11.3%) に、XDR-TBで3例 (23.1%) にみられた。MDR-TBでは外科的切除術を施行したにもかかわらず死亡したのが1例存在し、XDR-TBでは3例全例に外科的切除術が行われた。また、排菌を継続している者がMDR-TBで6例、XDR-TBで1例みられた。なお、今回の検討では、MDR-TBに対して治療を行ったにもかかわらず、XDR-TB化した症例はなかった。

次に、耐性化の要因を検討した (Table 6)。今回、初回耐性はMDR-TBで30例 (21.3%) に、XDR-TBで1例にみられた。RFPが普及する以前、すなわち1970年以前の若年時におもにINH、ストレプトマイシン (SM)、パラアミノサリチル酸の3剤で結核の治療を受けたことがある患者がMDR-TBで22例 (15.6%) にみられた。また以前非結核性抗酸菌症 (NTM) として治療を受けたことがある者が、MDR-TBで4例みられた。また、INH、RFP、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB) あるいはSMの4剤治療による標準治療終了後再発、耐性化した症例がMDR-TBで12例 (8.5%) に、XDR-TBで5例 (38.5%)

%) にみられた。またINH、RFP、EBあるいはSMの3剤による標準治療後再発した症例は、MDR-TBで25例 (17.7%) に、XDR-TBで5例 (38.5%) にみられた。耐性結核の接触者で発病したのがMDR-TBで4例みられた。また予防内服後発病し、耐性結核であったのが、MDR-TBで1例みられた。当院に紹介となる以前、RFP感受性でINH耐性であったのが、治療期間中多剤耐性となったのがMDR-TBで11例、XDR-TBで2例、INH感受性でRFP耐性であったのが治療期間内に多剤耐性化したのがMDR-TBで3例存在した。

考 察

中島²⁾は、耐性化の要因として、薬剤感受性試験の未実施や、結果の未把握のままの薬剤投与、不適切な処方内容、耐性化判明後の有効薬1剤ずつの追加などにみられる不適切な処方変更、不規則服用や自己服薬中断、副作用による服薬中断、などを挙げている。すなわち、一般的に耐性結核の感染経路としては、以下が主に考えられる。まず、①初回耐性 (未治療耐性) と呼ばれるもので、抗結核薬の治療歴がない宿主へ耐性菌排菌者を介して感染する型、もうひとつは前述のように、②獲得耐性で、不完全な治療歴のある患者に耐性菌が選択されて増殖したものである³⁾。その他にも、患者の薬剤吸収力の低下、糖尿病等の合併症、なども原因となりうる。今回のわれわれの検討では、上記①にあたる初回耐性例は、

Table 5 Results of M(X)DR-TB cases

	MDR-TB	XDR-TB	
Outcome			
Conversion to negative (months)	115 (81.6) 2.74	6 (46.1) 5.4	p<0.05
(operation)	56/115 (48.7)	6/6 (100)	
Still positive	6	1	
Unknown	4	3	
Died (operation)	16 (11.3) 1	3 (23.1) 3	p<0.05

(): %

Table 6 Factors of M(X)DR-TB

	MDR-TB (141)	XDR-TB (13)
1) First resistance	30 (21.3%)	1 (7.7%)
2) Treatment of NTM	4	0
3) Treatment of HRE (S)	25 (17.7%)	5 (38.5%)
4) Treatment of HRZE (S)	12 (8.5%)	5 (38.5%)
5) Contacts of MDR-TB Pt	4	0
6) After prophylactic TB treatment	1	0
7) TB treatment in younger days	22 (15.6%)	0
8) INH resistance → M (X) DR	11 (7.8%)	2
9) RFP resistance → M (X) DR	3	0

H: isoniazid R: rifampicin E: ethambutol S: streptomycin Z: pyrazinamide

MDR-TBでは141例中30例で21.3%, XDR-TBで13例中1例の7.7%にみられた。2006年の豊田ら⁴⁾による全国調査では, MDR-TBで93例中30例, XDR-TBで12例中1例でありほぼ同様の成績であったと思われる。従来, 多剤耐性結核菌は感受性結核菌の変異によって生じた菌であるために病原性は弱いと考えられていたが, 1992年にニューヨークでMDR-TBの集団発生が問題となった⁵⁾。また, Narvskayaら⁶⁾は, MDR-TBの院内感染集団事例を報告した。一方, Edlinら⁷⁾, 露口⁸⁾は, 病院内でXDR-TBのoutbreakを報告した。また尾形ら⁹⁾は, 家内工場で発生したMDR-TBの集団感染を報告した。過去のわれわれの検討でも¹⁰⁾, 1人のXDR-TB患者が当院に入院歴のある別のMDR-TB患者と同一のRestriction fragment length polymorphism (RFLP) パターンを示した。これらは, 多剤耐性結核菌は決して薬剤感受性菌に比較して病原性の弱い菌ではないことを物語っている。Sniderら¹¹⁾も, INH, SM耐性菌と感受性菌との間で, 接触者に対する感染率には差がみられなかったことを報告している。

結核の治療は化学療法が中心であり, 大半の結核は化学療法で治癒させることができ, 標準治療を行うことができれば再発率は1~2%である³⁾。しかし, 今回, INH, RFP, PZA, EB (SM) の4剤使用による標準治療を行ったにもかかわらず, 再発, 耐性化した症例がMDR-TBでも8.5%, XDR-TBでも38.5%にみられた。これらは感染様式として前述の上記②にあたり, 医療従事者側のDOTの不徹底, 薬剤感受性結果を確認しないなどの問題が, また患者側の不規則な服薬があった可能性があると思われる。一方, INH, RFP, EB (SM) による3剤治療も, 結核診療ガイドラインでは, 治療開始時に肝障害がある場合や, 80歳以上の高齢者で薬剤性肝障害が出現して重篤化の恐れがある場合や, 安全性が確認されていない妊婦などPZAが使用できない場合には, 例外的に施行することができる³⁾, としている。しかし, 今回の検討では, 3剤治療後の再発, 耐性化がMDR-TBにおいて17.7%に, XDR-TBでは38.5%にみられた。これらは, もちろん医療従事者側の治療の不徹底, 患者側の不規則服薬の可能性もあったと思われるが, その他には具体的にはINH, SM両方に耐性の比較的多く存在する結核患者に対して, INH, RFP, EB (SM) という1980年代に頻繁に行われていた当時の標準治療を行うことによって, 耐性検査結果が判明するまでに有効な薬剤がRFPのみとなってしまい, 結果としてINH, RFP耐性のMDR-TBを引き起こすことになった可能性もあったと思われる。また, 治療開始時にINHのみ耐性で, RFPは感受性であった症例が7.8%存在したが, これらも同様の耐性化の過程であったと思われる。1990年代より主要な抗結核薬の耐性遺伝子が発見され, 結核菌の薬剤耐性がゲノムDNAの突然変

異により生じることが明らかとなった。その後, 結核菌の薬剤感受性を耐性遺伝子の変異の有無により判定する方法が開発され, 一部は臨床応用されている。特に, RFPの薬剤耐性遺伝子である*rpoB*の変異の有無をラインプローブ法で判定するキットが保険適応となっている。また現在普及していないが, DNAマイクロアレー法を用いて主要5剤の耐性遺伝子の変異を調べることにより, 早期のMDR-TBの発見につながる事が予想される。今後, 特に結核既治療例においては, より早期に耐性結核を診断するために耐性遺伝子を積極的に調べていく必要があると思われる。今回, NTM治療後の耐性結核発症例は, MDR-TBのみ4例にみられた。NTMの治療にはRFP, EBを使用することがあることから, たまたまNTMとTBの混合感染がみられ, TBの合併に気づかずにNTMの治療を継続していくと, TBが耐性化する可能性がある。今後NTMは増加傾向となることが予想されることから, 注意して経過をみていく必要がある。

その他の要因として, 喫煙率がMDR-TBでは約6割, XDR-TBでは約7割とともに高い傾向にあった。Batesら¹²⁾は, 喫煙者では感染の危険度が1.7倍, 感染した場合の発症のリスクが1.5倍程度としている。松井は¹³⁾原因として, 煙草による気道クリアランスの低下のために結核菌が肺胞に到達する確率が上昇する, 喫煙により肺胞マクロファージの機能が低下する, 喫煙者の肺胞マクロファージの貪食能が低下して抗炎症性サイトカインの分泌が低下する, 煙草のニコチンが肺胞マクロファージのニコチンレセプターに結合してTNF- α の産生を低下させる, などと述べている。今回の結果から, 喫煙は結核発病だけでなく耐性結核の発病因子の一つであった可能性があり, 今後感受性結核と比較検討していくことが必要と思われる。

また, 今回初回の入院期間内での菌陰性化率はMDR-TBで81.6%, XDR-TBで46.1%とMDR-TBにおいて有意に高い成績が得られた。吉山¹⁴⁾が2002年以降諸外国の治療成績をまとめたものによると, 治癒率はMDR-TBでは39%から97%と大きな開きがあり, XDR-TBでは18~48%であった。われわれの結果はほぼ諸外国に一致したものである。また菌陰性化の得られた症例のなかで, 外科的切除術を施行したのは, MDR-TBでは56例の48.7%に, XDR-TBでは全症例で外科的切除術が行われた。M(X)DR-TBに対する治療の考え方として, 中島²⁾は, ①M(X)DR-TBに対する外科治療はあくまでも難治性結核に対する集学的治療の手段として位置づけられる, ②主たる排菌源である空洞性病巣を手術で除去し, 残存小病巣は弱いいくつかの有効薬で抑え込む, という考え方で, 内科専門医と治療計画をたてる, ③外科治療の最終目標を設定し, それへ向けて段階的な治療手段

(術式の選択)を採用する,④おもな術式は肺切除術である。その他に補助的な術式として,胸郭成形術,空洞切開術なども検討する,としている。以上よりM(X)DR-TB治療の最後の砦として外科的治療を考慮する必要があると考えられる。

今回の検討では,治療期間後の再排菌の検討は行えなかった。過去の報告においても,長期的な再発についての報告は少ないが,2005年に検討した吉山ら¹⁵⁾の報告によると,MDR-TB 100例中66例は内科的治療のみで5カ月で培養陰性が得られたが,7例に再排菌がみられた。再排菌の要因として,治療開始時に使用できた強力な薬剤(注射薬,ニューキノロン,PZA,EB,エチオナミド)数が少ない,空洞の残存を挙げている。

今回,発症から当院受診となるまで,また結核診断から耐性結核と診断されるまで,長期間を要し,また有意にXDR-TBで長期間を要した。また,菌陰性化までの期間,菌陰性化率もXDR-TBよりもMDR-TBにおいて良い成績が得られた。このことは,第二次抗結核薬であるアミノグリコシド薬,ニューキノロン薬は特に耐性結核の治療においてより重要な地位を占めているものと思われる。多田ら¹⁶⁾もMDR-TB 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。

MDR-TBは,患者側の不適切な服薬や,医療従事者側の不適切な治療によってつくられるMan-made diseaseである。MDR-TBを減らすためには,まずMDR-TBをつくらないことが重要で,結核治療を開始する際には,すべての結核患者から適切な検体を採取し,薬剤感受性試験を行い,有効な薬剤が1~2剤となってしまう治療期間をできるかぎり短くすることが必要である。また,MDR-TBと判明した場合,有効な感受性薬剤を3剤以上使用することが必要となる。また外科治療の適応の検討も必要となる。

文 献

- 1) Bulletin of the World Health Organization. December 2006; 84: 924-925.
- 2) 中島由槻:多剤耐性結核の治療. 結核. 2002; 77: 805-813.
- 3) 日本結核病学会編:「結核診療ガイドライン」,南江堂,東京,2009,71-88.
- 4) 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.
- 5) Moss AR, Alland D, Telzak E, et al.: A city-wide outbreak of a multiple-drug-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in New York. Int J Tuberc Lung Dis. 1997; 1: 115-121.
- 6) Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, et al.: Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis caused by a strain of *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family in St. Petersburg, Russia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21: 596-602.
- 7) Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al.: An outbreak of Multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome. New Eng J Med. 1992; 326: 1514-1521.
- 8) 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について. 複十字. 2003; 8-11: 293.
- 9) 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: 329.
- 10) 奥村昌夫,吉山 崇,前田伸司,他:当院における超多剤耐性結核症(XDR-TB)の臨床的検討. 結核. 2010; 85: 737-742.
- 11) Snider DE Jr, Tokars JI, Grieco MH, et al.: Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. Am Rev Respir Dis. 1985; 132: 125-132.
- 12) Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al.: Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systemic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2007; 167: 335-342.
- 13) 松井弘稔. 喫煙と結核. 「結核Up to Date」改訂第3版,南江堂,東京,2010,21.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.

Original Article

FACTORS RELATED TO THE OCCURRENCE OF
MULTI- (EXTENSIVELY-) DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS (M/XDR-TB)
IN OUR HOSPITALMasao OKUMURA, Takashi YOSHIYAMA, Hideo OGATA, Kozo MORIMOTO,
Hiroyuki KOKUTO, Atsuyuki KURASHIMA, and Shoji KUDOH

Abstract [Objective] To analyze the clinical characteristics of multi- (extensively-) drug-resistant tuberculosis (M/XDR-TB) in our hospital.

[Materials and Methods] One-hundred and forty-one cases diagnosed with MDR-TB and thirteen cases with XDR-TB admitted to our hospital over the last nine years were enrolled in this study.

[Results] The gender distribution was: ninety-nine males and forty-two females in MDR-TB and nine males and four females in XDR-TB. The mean age was 52.0 years in males and 43.1 years in females in the MDR-TB patients, and 49.1 years in males and 42.0 years in females in the XDR-TB patients. There were 11 Chinese patients and 7 Koreans, as well as 8 patients from other countries abroad. Eighty-four (59.6%) MDR-TB patients and 9 (69.2%) XDR-TB patients had a smoking history. Diabetes mellitus was seen in 30 MDR-TB and 3 XDR-TB patients. The period from manifestation to the first visit to our hospital was 41.5 months on average in the MDR-TB patients, and 79.6 months in the XDR-TB patients. The average period from first diagnosis of TB to that of M/XDR-TB was 30.9 months in the MDR and 56.8 months in the XDR. Thirty (21.3%) MDR-TB patients and one (7.7%) XDR-TB patient were first diagnosed in our hospital.

One-hundred and fifteen patients (81.6%) with MDR-TB and 6 (46.1%) with XDR-TB achieved negative sputum bacteriological conversion. Fifty-six cases (48.7%) of 115 MDR-TB and all (100%) of the XDR-TB patients underwent

surgical treatment. Sixteen (11.3%) MDR-TB and 3 (23.1%) XDR-TB patients died.

Thirty of the MDR-TB and 1 of the XDR-TB patients had never been previously treated for tuberculosis. Twelve (8.5%) MDR-TB and 5 (38.5%) XDR-TB patients had been treated with four drugs including isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), and either ethambutol (EB) or streptomycin (SM) in previous hospitals. Twenty-five (17.7%) MDR-TB and 5 (38.5%) XDR-TB patients had been treated with three drug regimens not including PZA in previous hospitals.

[Conclusion] M/XDR-TB is a man-made disease and can be infectious. Even the current standard regimens can produce M/XDR-TB, if they are used improperly and carelessly. Great care should be taken to prevent XDR and MDR-TB.

Key words: MDR-TB, XDR-TB, Chemotherapy, Surgical treatment, Factors of resistance

Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Masao Okumura, Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: okumuram@fukujuji.org)