

平成 12 年度療研研究報告書

I	結核治療管理・コホート分析	1
II	入院時薬剤耐性に関する研究	15
	(1997 年度の各施設と結研の成績の比較)	
III	肺および胸腔真菌症の手術例に関する研究	27

結核療法研究協議会

I. 結核治療管理・コホート分析

【目的】

結核療法研究協議会では傘下の病院に入院した結核患者から分離された結核菌の耐性菌サーベイランスを昭和35年から5年ごとに行ってきた。1997年に12回目の調査が行われ、その結果、前回の調査よりも耐性菌の頻度が高くなったことが指摘された。日本では1977年ころから結核罹患率の減少の鈍化傾向が見られ、改善されないまま1997年からは減少が止まってしまっている。このような現状で、全国的な化学療法の成績について、正確な薬剤感受性試験の結果がわかっている肺結核症を対象とし、治療成績を調査し、その問題点を検討することは結核対策の上で重要である。

【方法】

研究対象は1997年6月1日から11月30日までに療研傘下の病院に入院し、臨床検体から培養で結核菌が分離され、1997年の『入院時薬剤耐性に関する研究』で集められた症例について、調査表を各施設に送付し治療成績を分析した。

【結果】

1997年に入院時耐性菌に関する研究に供された結核症例は1,644例であった。そのうち1,225例（74.5%）の調査票が回収出来た。分析した症例の地域分布を表1に示した。

1.対象の性年齢（表2）

初回治療例1019例の男女比は2.5:1、平均年齢は男性57.1歳、女性56.3歳であった。これに対し再治療例の男女比は2.9:1、平均年齢は男性60.7歳、女性59.9歳であった。再治療例では、初回治療例と比較すると男性でやや多く、平均年齢は高齢であった。

2.対象例の背景（表2）

X線学会病型の分布をみると、初回治療および再治療例の病型Ⅰ3とⅡ3はそれぞれ13.4%、14.1%であった。その他の病型の分布は表に示すとおりであり、初回治療と再治療例には明らかな差はみられなかった。また初回治療の79.2%、再治療例の77.7%は塗抹陽性であった。薬剤感受性試験の結果では、初回治療例の10.7%は何れか1剤に耐性であったが、再治療例では45.6%が耐性結核であった。INH耐性・RFP感受性例は初回治療例、再治療例にそれぞれ3.5%、14.6%にみられ、多剤耐性例はそれぞれ1.0%、21.4%にみられた。これらの耐性菌の分布は入院時薬剤耐性に関する研究結果と同様であり、今回の調査で対象例の偏りはみられなかった。開始された治療法は初回治療について、PZAを含む治療は42.2%にしか採用されていなかった。PZAなしでINH・RFPを含む3剤以上の治療が52.3%に開始されていた。症例数は少ないが、INH・RFPの2剤で開始された症例も2.6%にみられた。再治療例で最も多く使われていたのはPZAなしでINH・RFPを含む3剤以上の治療方法で、39.3%に使われていた。

次にPZAを含む治療が29.1%、耐性結核を予想していたためかその他の治療が25.7%の症例に使われていた。

3. 治療成績

1) 治療成功率（表3）

初回治療全例の治療成功率は58.7%、再治療例は43.2%であった。しかし療研傘下の施設は紹介患者が多いためか転医例が多く、転医例を含めると治療成績は悪くなる。そこで、転医例をのぞき、治療成績をみると初回治療例の成功率は76.2%、再治療例は53.3%であった。薬剤感受性別に治療成績をみると、全剤感受性例では初回治療例で77.3%(548/709)、再治療例では64.0%(55/86)、INH・RFP両剤感受性例ではそれぞれ、77.0%(577/749)、66.0%(66/100)であり、INH耐性・RFP感受性例ではそれぞれ70.8%(17/24)、53.6%(15/28)であった。また少なくともINH・RFP両剤に耐性の多剤耐性例では、初回治療例の治療成功率は42.9%(3/7)、再治療例は24.3%(9/37)であった。次に治療薬剤別に治療成績をみた。全剤感受性例について、初回治療例でPZAを含む治療を開始し、治療変更がなかった337例の治療成功率は73.6%、転医例を除外すると89.9%、さらに非結核死を除外すると91.5%であった。これに対しPZAを含まないINH・RFPを加えた3剤以上併用例432例の治療成功率はそれぞれ、52.8%、73.5%、82.9%であった。薬剤感受性例で治療変更がなかった症例では、PZAを含む治療が開始された症例の方が治療成功率は高かった（ $P<0.01$ ）。

2) 菌陰性化率（表4）

治療開始から6ヶ月以上経過を観察できた例について菌陰性化率をみると、初回治療759例の2ヶ月目の菌陰性化率は81.4%、再治療例では64.7%であった。全剤感受性で治療変更がなく6ヶ月以上経過観察できた初回治療例について2ヶ月目の菌陰性化率をみると、PZAを含む治療を受けた症例ではPZAを含まない治療を受けた例よりも菌陰性化が有意に高かった（88.1%、259/294 vs 80.0%、256/320）。

3) 再発率（表5）

治療終了後の再排菌率をみると、初回治療例では2.0%(12/607)、再治療例では3.2%(3/94)が治療終了後に再排菌していた。INH・RFP感受性の初回治療例583例中11例（1.9%）が再排菌していたが、再治療例で再排菌例はみられなかった。INH耐性・RFP感受性例の初回治療例では18例中1例が、再治療18例中2例が再排菌していた。多剤耐性例の初回治療5例の再発はなく、再治療10例中1例が再排菌していた。

4) 治療中断例について（表6）

初回治療1019例中58例（5.7%）、再治療206例中19例(9.2%)が治療中断していた。全剤感受性例では、初回治療で5.7%(52/910)、再治療例で8.9%(10/112)、INH・RFP両剤感受性例で

は、それぞれ5.9%、8.5%が中断していた。INH耐性・RFP感受性例では初回治療36例中、中断はみられなかったが、再治療例では30例中4例（13.3%）が中断、多剤耐性の初回治療10例中、中断例はなく、再治療44例中4例（9.1%）が中断していた。何れの群でも再治療例は初回治療例に比較すると中断の割合が多かった。中断までの期間をみると（表6-2）、初回治療58例中41例（70.7%）は6ヶ月以上たってから中断していたので、PZAを加えた治療を行えばこれら6ヶ月以降の中断は防ぐことができたと思われた。また初回治療でINH・RFP両剤感受性例では、治療変更のあった例では12.5%（14/112）であり、治療変更のなかった例の5.0%（43/853）より高かった（ $P<0.01$ ）。

5) 治療終了例の治療期間（表7）

治療期間の中央値は326日、平均値は375.9日、90%の症例が治療終了するまでに要した期間は642日であった。治療の初再別にみるとそれぞれ中央値は317日と386日、平均値は375.9日と476.1日、90%の症例が治療終了するまでの期間は360.4日と775日であった。再治療例は初回治療例に比較すると、中央値で約2ヶ月、平均値で3ヶ月、90%の症例が治療終了するまでの期間でみると13ヶ月長く治療されていた。感受性別に治療期間の中央値をみると、初回治療の全剤感受性例では308日、INH・RFP感受性例では312日、INH耐性・RFP感受性例では362日であった。治療法別の治療期間をみると、初回治療でPZAを加えた治療を開始した例では260日（8.7ヶ月）、PZAなしでINH・RFPを含む3剤以上の治療例では346日（11.5ヶ月）であった。

4. 副作用

発熱、発疹などのアレルギー症状は10.9%、肝機能異常は14.7%、第Ⅷ脳神経障害は10.0%、腎機能障害は1.0%、視力障害は1.1%、胃腸障害は3.2%、末梢神経障害は2.1%、その他の副作用は3.7%にみられた。PZAの有無別INH・RFPを含む3剤以上の治療法で、副作用の出現頻度をみると、アレルギー反応ではそれぞれ14.6%と9.0%、肝機能障害では16.0%と13.9%、胃腸障害は2.1%と3.0%でPZAの有無別で、有意の差は見られなかった。

5. 治療変更について（表8-1、8-2）

治療変更をINHまたはRFPの永続的中止とPZAが2ヶ月未満に中止されたり、またはPZAを含まない治療を開始されPZAが後から追加されたものと定義すると、治療開始されなかった初回治療3例を除外した1,016例中134例（13.2%）が、再治療例では治療されなかった1例を除いた205例中60例（29.3%）が治療変更されていた。全剤感受性例では治療変更されたのは初回治療、再治療でそれぞれ11.2%と16.1%であった。全剤感受性初回治療例についてで副作用のためにINHまたはRFPが中止された例は58例あった。副作用がなく薬剤の中止もなかった例と、治療中INHまたはRFPを中止された例の治療開始2ヶ月後の菌陰性化率をみるとそれぞれ、83.6%（402/481）、75.0%（33/44）であった。INHまたはRFPが中止された症例の

2ヶ月目の菌陰性化率は有意に低かった。治療成績は80.3%と69.4%であり、統計学的に有意の差ではなかったが、INHまたはRFPが中止された例の治療成功率は低い傾向にあった。

6. 糖尿病合併例の治療成績（表9）

糖尿病合併の有無が不明だった2例を除外すると、初回治療では16.0%（163/1017）が糖尿病を合併していた。男女比をみると、糖尿病合併例では4.6:1、非合併例で2.3:1であり、糖尿病は男性に多かった。X線学会病型のI型とII3は糖尿病合併例と非合併例ではそれぞれ17.2%、12.8%、空洞例の占める割合はそれぞれ73.6%、60.3%であり、糖尿病合併例ではX線学会病型分類の重症例が多かった。治療成績は表9に示した。転医例を除外した治療成功率はそれぞれ66.7%、77.9%であった。INH・RFP感受性例で治療変更がなく治療終了した例では治療期間の中央値は糖尿病合併（61例）で348日、非合併例で299日であった。糖尿病合併例では非合併例に比較すると中央値で49日長く治療されていた。

7. 死亡例の検討

1) 結核死（表10）

死因が結核であった例は、初回治療48例、再治療16例であった。男女比はそれぞれ2.7:1、7:1で再治療の死亡例は男性に多かった。男性の平均年齢は初回治療、再治療で、それぞれ71.8歳、65.1歳、女性では72.9歳、89.5歳であった。治療開始時のX線学会病型ではI型の占める割合が初回治療でも再治療でも多く、それぞれ33.3%、37.5%であった。またその他の空洞例も27.1%、50.0%であった。また死亡までの観察期間は表に示すようであった。初回治療で55.3%は2ヶ月未満に死亡していた。

再治療例では最終観察日が不明の1例を除くと、15例中9例は治療開始6ヶ月以上で死亡していた。初回治療では高齢で重症例が多く、また治療開始後早期に死亡していた。

2) 非結核死

非結核性疾患で死亡した症例は87例あり、初回治療68例、再治療19例であった。男女比はそれぞれ5.2:1、5.3:1で性別による差はみられなかった。平均年齢は男性ではそれぞれ74.3歳、62.9歳、女性では79.9歳、70.0歳であった。死亡までの期間をみると全期間に死亡が起こっており、特徴的なことはみられなかった。死因についてみると悪性腫瘍が最も多く26例、脳血管障害15例、高血圧症・血管障害5例、心疾患4例、肺炎・呼吸不全5例、慢性閉塞性呼吸器疾患3例、骨折3例、胃腸疾患2例、HIV感染症1例、アルコール中毒1例、肝硬変1例、腎不全1例、その他の疾患が5例であった。

5. 治療成功率に影響する因子

治療効果に影響を与える因子について分析した結果を表11に示した。治療成功率は女性、65歳未満、糖尿病非合併例、初回治療、全剤感受性例、MDRでない、INH感受性、RFP感受性、PZA使用例、治療変更なし、副作用のために中止された薬剤はない例の治療成績がそれ

以外の症例と比較して高かった。

6. 結論

PZAを加えた6ヶ月短期化学療法が1996年4月から標準化学療法に加えられた。今回はその1年後に治療開始された症例を対象として治療成績を検討した。PZAを含む処方42.2%にしか使用されていなかった。治療成功率は初回治療全例で、58.7%、転医例を除外しても76.2%であった。再治療例ではさらに治療成功率は低く、全例では43.2%、転医例を除外しても53.3%であった。感受性別にみると、INH・RFP両剤感受性例の初回治療の成功率は77.0%、再治療例では66%であった。INH耐性・RFP感受性例では初回治療、再治療それぞれ70.8%、53.6%と低く、多剤耐性例の成功率はそれぞれ42.9%、24.5%であった。初回治療、全剤感受性例で治療変更のない例で治療法別に成功率をみるとPZAを含む治療では89.9%、PZAを含まないINH・RFPを加えた3剤以上の治療では、73.5%とPZAを含む治療の方が治療成績は有意に高かった。またこれらの2ヶ月目の菌陰性化率を比較すると、同様にPZAを加えた治療例の方が菌陰性化率は高かった。治療終了後の再排菌率は初回治療全例で2.0%、再治療3例で3.2%であった。INH耐性・RFP感受性例では初回治療5.6%、再治療で11.1%が再発していた。初回治療で5.7%、再治療で9.2%が中断していた。また中断例の治療期間をみると6ヶ月後の中断が70.7%を占めていたので、PZAを加えた治療を行うとこれらの脱落は防ぐことが出来たと思われる。治療期間は長く、中央値でみると初回治療で317日、再治療で386日であった。初回治療で13.2%、再治療例で29.1%が治療変更されていた。全剤感受性例についても初回治療、再治療でそれぞれ11.2%、16.1%が治療変更されていた。これらの治療変更が不可避のものであったかどうか検討する必要があると思われる。結核による死亡は初回治療で4.7%、再治療で7.8%であった。結核死の多くは高齢者であり、重症例であったことから高齢者の結核の診断を早くすることが重要であると思われた。糖尿病病合併例の治療成功率は非合併例と比べ低い傾向にあった。初回治療糖尿病合併例ではPZAを加えた治療が開始されたのは41.7%であり非合併例の44.8%と差がなかった。糖尿病合併例はX線学会病型でも重症例が多いので、PZAを加えた治療で開始する必要があると思われた。

平成12年度研究参加者および施設 (59)

松本 博之・藤内 智(国立療養所道北病院)、渡辺 英明(市立函館病院)、荒谷 義和(国立函館病院)、桐澤 俊夫(国立療養所札幌南病院)、蝦名 昭男(青森県立中央病院)、武内 健一・平野 春人・守 義明(岩手県立中央病院)、佐藤 正男・見坊 隆(国立療養所盛岡病院)、石川 秀雄(国立療養所福島病院)、福田 潔(国立霞ヶ浦病院)、斎藤 武文(晴嵐荘病院)、盛本 正男(医療法人埼玉病院)、佐々木 結花(国立療養所千葉東病院)、盛本 正男(結核予防会新山手病院)、尾形 英雄(結核予防会複十字病院)、町田 和子(国立療養所東京病院)、鈴木 光・岡田 直美(都立府中病院)伊藤 通成(有隣病院)藤野 忠彦(国立療養所神奈川病院)、河田 兼光(国立療養所南横浜病院)、和田 光一・土屋 俊晶・藤島 直人(国立療養所西新潟病院)、安田 孝夫(国立療養所七尾病院)、大場 泰良(国立療養所富山病院)、中積 泰人(金沢市立病院)、大森 浩(健康保険岡谷塩嶺病院)、中村 美加栄(聖隷三方原病院)、山本 智子(国立療養所中部病院)、豊田 国彦(愛北病院)、田野 正夫・小川 賢二・山田 憲隆(国立療養所東名古屋病院)、駿田 直俊(国立療養所和歌山病院)、柏木 秀雄(済生会明和病院)、高嶋 哲也(大阪府立羽曳野病院)、螺良 英郎(結核予防会大阪府支部大阪病院)福中 道男(梨花会山梨病院)、坂谷 光則・井上 幸治・鈴木 克洋・安光 恵一・高藤 淳・吉田 亮・真木・岸・柏・新井・針生(国立療養所近畿中央病院)、李 永浩(同友会共和病院)、新実 彰男・松本 久子(京都大学付属病院呼吸器内科)岩崎 吉伸(京都府立医科大学第二内科)、谷 靖彦(喜望会谷向病院)、岩崎 博信(西神戸医療センター)、沖本 二郎(川崎医大川崎病院呼吸器内科)宮下・松島 敏春(川崎医科大学)重藤 えり子(国立療養所広島病院)、狩野 孝之(国立療養所西鳥取病院)、矢野 修一(国立療養所松江病院)、谷口 清英(国立療養所高松病院)、森 健一(国立療養所東徳島病院)、中山 正(高知市立市民病院)、池田 東吾・安田 広樹・野上 裕子・岩永 知秋・福留 克行(国立療養所南福岡病院)、原田 泰子(国立療養所大牟田病院)、石井 久雄(福岡県立遠賀病院)、須山 尚史(長崎市立成人病センター)、河野 茂・宮崎 義継(長崎大学医学部第二内科)、小江 俊行(国立療養所東佐賀病院)

瀧川 修一(国立療養所西別府病院)、野中 由美(熊本南病院)伊井 敏彦、(国立療養所宮崎東病院)高岡 真(聖心会高岡病院)、久場 睦夫(国立療養所沖縄病院)

調査および結果の分析：和田雅子・佐藤奈津江・磯角和枝(結核予防会 結核研究所)

表1. 対象症例の地域別分布

北海道	66
東北	26
関東	349
信越	74
北陸	36
東海	155
近畿	184
中国	69
四国	38
九州・ 沖縄	228

表2. 対象症例の背景

	初回治療	再治療
症例数	1019	206
男女比	2.5: 1	2.9:1
平均年齢		
男	57.1	60.7
女	56.3	59.9
X線学会病型		
I or II 3	137 (13.4%)	29(14.1%)
II 2 or II 1	499(49.0%)	89(43.2%)
III 1 or III 2 or III 3	346(34.0%)	74(35.9%)
その他	26(2.6%)	7(3.4%)
不明	11(1.1%)	7(3.4%)
塗抹結果		
陽性	807(79.2%)	160(77.7%)
陰性	212(20.8%)	46(22.3%)
薬剤感受性試験結果		
全剤感受性	910(89.3%)	112(54.4%)
INH ^S ・RFP ^S	968(95.0%)	129(62.6%)
INH ^R ・RFP ^S	36(3.5%)	30(14.6%)
INH ^S ・RFP ^R	5(0.5%)	3(1.5%)
INH ^R ・RFP ^R	10(1.0%)	44(21.4%)
何れか1剤に耐性	109(10.7%)	94(45.6%)
当初治療薬剤		
INH・RFP・PZAを含む治療	430(42.2%)	60(29.1%)
INH・RFP・SMまたはINH・RFP・EB	497(48.8%)	66(32.0%)
INH・RFP	27(2.6%)	5(2.4%)
INH・RFP+他剤	9(0.9%)	13(6.3%)
INH・RFP・SM・EB	26(2.6%)	8(3.9%)
その他	27(2.6%)	53(25.7%)
治療せず	3(0.3%)	1(0.5%)

表3-1. 全症例の治療成績

治療状況	初回治療例	再治療例
症例数	1019	206
指示終了	598(58.7%)	89(43.2%)
転医	234(23.0%)	39(18.9%)
中断	58(5.7%)	19(9.2%)
結核死	48(4.7%)	16(7.8%)
非結核死	68(6.7%)	19(9.2%)
治療中	4(0.4%)	18(8.7%)
治療失敗	9(0.9%)	5(2.4%)
治療成功率（全例）	58.7%(598/1019)	43.2%(89/206)
治療成功率（転医例を除外）	76.2%(598/785)	53.3%(89/167)
治療成功率（転医と非結核死を除外）	83.4%(598/717)	60.1%(89/148)

表3-2. 薬剤感受性別治療成績

症例	初回治療	再治療
全剤感受性例	910	112
全例の治療成績	60.2% (548/910)	49.1%(55/112)
転医例を除外	77.3%(548/709)	64.0%(55/86)
転医例と非結核死を除外	83.9%(548/653)	75.3%(55/73)
INH ^S ・RFP ^S	968	129
全例の治療成績	59.6%(577/968)	51.2%(67/129)
転医例を除外	77.0%(577/749)	66.0%(66/100)
転医例と非結核死を除外	83.7%(577/689)	76.7%(66/86)
INH ^R RFP ^S	36	30
全例の治療成績	47.2%(17/36)	50.0%(15/30)
転医例を除外	70.8%(17/24)	53.6%(15/28)
転医例と非結核死を除外	81.0%(17/21)	57.7%(15/26)
INH ^R ・RFP ^R	10	44
全例の治療成績	30.0%(3/10)	20.5%(9/44)
転医例を除外	42.9%(3/7)	24.3%(9/37)
転医例と非結核死を除外	60.0%(3/5)	26.5%(9/34)

表3-3. 初回治療、全剤感受性例、治療変更ない症例の治療方法別治療成績

治療状況	INH・RFP・PZAを 含む治療例	PZAを含まずINH・RFP 3剤以上
症例数	337	432
指示終了	248	228
転医	61	122
中断	17	21
結核死	5	24
非結核死	5	35
治療中	0	1
治療失敗	1	1
治療成功率*(全例)	73.6%(248/337)	52.8%(228/432)
治療成功率*(転医 例を除外)	89.9%(248/276)	73.5%(228/310)
治療成功率* (転医と非結核死 を除外)	91.5%(248/271)	82.9%(228/275)

*: P<0.01

表4. 菌陰性化率（初回治療・全剤感受性・治療変更ない症例）

症例数	PZAを加えた治療			PZAをふくまないINH・RFP3剤以 上		
		累積	率		累積	率
1ヶ月未満	174	174	59.2	162	162	50.6
1-2	85	259	88.1*	94	256	80.0*
2-3	25	284	96.6	40	296	92.5
3-4	5	289	98.3	13	309	96.6
4-5	3	292	99.3	4	313	97.8
5-6	1	293	99.7	2	315	98.4
6+	1	294	100.0	5	320	100.0

*: P<0.1

表5. 再排菌率

症例	治療終了症例数	再排菌例数	再発率
全例			
初回治療	607	12	2.0%
再治療	94	3	3.2%
INH ^S ・RFP ^S			
初回治療	583	11	1.9%
再治療	67	0	0
INH ^R ・RFP ^S			
初回治療	18	1	5.6%
再治療	18	2	11.1%
INH ^R ・RFP ^R			
初回治療	5	0	0
再治療	10	1	10.0%

表6-1. 中断例の割合

症例	症例数		中断例数		中断の割合(%)	
	初回	再治	初回	再治	初回	再治
全例	1019	206	58	19	5.7	9.2
全剤感受性	910	112	52	10	5.7	8.9
INH ^S ・RFP ^S	968	129	57	11	5.9	8.5
INH ^R ・RFP ^S	36	30	0	4	0	13.3
INH ^R ・RFP ^R	10	44	0	4	0	9.1

表6-2. 中断例の中断までの治療期間の分布

期間	初回治療	再治療
1ヶ月未満	1	0
1ヶ月以上2ヶ月未満	0	0
2ヶ月以上3ヶ月未満	0	2
3ヶ月以上4ヶ月未満	6	1
4ヶ月以上5ヶ月未満	6	2
5ヶ月以上6ヶ月未満	5	1
6ヶ月以上7ヶ月未満	5	0
7ヶ月以上8ヶ月未満	3	2
8ヶ月以上9ヶ月未満	7	0
9ヶ月以上	26	11

表7. 治療終了例の治療期間（感受性別、初再別）

症例	症例数	中央値 (日)	中央値(範囲) (日)	症例の90%が終了する までの期間 (日)
全例	701	326	375.9(97-1389)	642
初回治療例	607	317	375.9(97-1389)	360.4
再治療例	94	386	476.1(181-1389)	775
初回全剤感受性	554	308	355.8(97-1147)	593
初回INH ^S ・RFP ^S	583	312	357.6(97-1181)	583
初回INH ^R ・RFP ^S	18	362	389.5(173-691)	557
初回INH・RFP・ PZAの治療	304	260	334.5(113-1147)	557
初回PZAなし	281	346	382.4(97-1181)	629
INH・RFP3剤				
初回治療変更なし PZAあり	249	272	316.4(113-1147)	513
初回治療変更なし PZAなしINH・ RFP3剤以上	229	344	368.0(97-1032)	553

表8-1. 治療変更例

症例	症例数	治療変更した例数	頻度
全例	1,222	194	15.9%
初回治療例	1,016	134	13.2%
再治療例	146	60	29.1%
全剤感受性例			
初回治療例	910	102	11.2%
再治療例	112	18	16.1%
INH ^S ・RFP ^S			
初回治療例	968	112	11.6%
再治療例	129	24	18.6%

表8-2. INHまたはRFP中止の治療成績に及ぼす影響（初回全剤感受性例）

	INH・RFP中止なし例	INHまたはRFPを中止した例
全症例数	641	58
2ヶ月目の菌陰性化率* (6ヶ月以上経過観察例)	83.6%	75.0%
治療状況		
指示終了	395	34
転医	149	9
治療中断	27	6
結核死	27	4
非結核死	40	4
治療中	1	0
治療失敗	2	1
治療成功率		
全例	61.6%(395/641)	58.6%(34/58)
転医例を除外	80.3%(395/492)	69.4%(34/44)
転医例と非結核死を除外	87.4%(395/452)	75.5%(34/45)
治療終了後の再排菌	4(0.6%)	1(1.7%)

*:P<0.001

表9. 初回治療糖尿病合併例の治療成績

	糖尿病合併例	糖尿病非合併例
症例数	163	854
治療状況		
治療指示終了	80(49.1%)	518(60.7%)
転医	43(26.4%)	189(22.1%)
中断	11(6.7%)	47(5.5%)
結核死	11(6.7%)	37(4.3%)
非結核死	14(8.6%)	54(6.3%)
治療中	1(0.6%)	3(0.4%)
治療失敗	3(1.8%)	6(0.7%)
治療成功率		
全例	49.1%(80/163)	60.7%(518/854)
転医例を除外	66.7%(80/120)	77.9%(518/665)
転医例と非結核死を除外	75.5%(80/106)	84.8%(518/611)
治療終了後の再排菌	1(1.2%)	6(1.1%)
治療期間の中央値 (INH ^S ・RFP ^S で治療変更なく 治療終了した例)	348日	299日

表10. 結核による死亡例

	初回治療			再治療		
症例数	48			16		
男女比	2.7:1			7:1		
平均年齢						
男性	71.8(43-93)			65.1(44-87)		
女性	72.9(27-92)			89.5(88, 91)		
X線学会病型						
I+I3	16(33.3%)			6(37.5%)		
II2+II1	13(27.1%)			8(50.0%)		
III	16(33.3%)			1(6.3%)		
その他	2(4.2%)			0		
不明	1(2.1%)			1(6.3%)		
薬剤感受性結果						
多剤耐性	0			10		
何れか一剤に耐性	2			11		
死亡までの観察期間	症例数	累積	累積%	症例数	累積	累積%
1ヶ月未満	17	17	36.2	1	1	6.7
1ヶ月以上2ヶ月未満	9	26	55.3	3	4	26.7
2ヶ月以上3ヶ月未満	7	33	70.2	0	4	26.7
3ヶ月以上4ヶ月未満	3	36	76.6	0	4	26.7
4ヶ月以上5ヶ月未満	1	37	77.1	1	5	31.3
5ヶ月以上6ヶ月未満	2	39	83.0	1	6	40.0
6ヶ月以上	8	47	100	9	15	100.0

表11. 治療成績に影響を与える因子

	治療成功	治療失敗	Odds ratio(95%CI)	P値
女性	216	45	2.24(1.54<OR<3.26)	P<0.01
男性	471	220		
65歳未満	463	118	2.57(1.97<OR<3.48)	P<0.01
65歳以上	224	147		
糖尿病非合併	594	205	1.87(1.28<OR<2.72)	P<0.01
糖尿病合併	93	60		
初回治療	607	178	2.58(1.80<OR<3.72)	P<0.01
再治療	95	72		
全剤感受性	603	192	2.73(1.89<OR<3.94)	P<0.01
何れかに耐性	84	73		
MDRでない	675	233	7.73(3.75<OR<16.15)	P<0.01
MDRである	12	32		
INH感受性	643	213	3.57(2.27<OR<5.61)	P<0.01
INH耐性	44	52		
RFP感受性	674	227	8.68(4.38<OR<17.48)	P<0.01
RFP耐性	13	38		
PZAの使用	336	70	2.11(1.50<OR<2.97)	P<0.01
PZA不使用	309	136		
治療変更なし	600	185	2.87(2.00<OR<4.13)	P<0.01
治療変更あり	87	77		
中止薬剤なし	511	177	1.38(1.00<OR<1.92)	P<0.05
中止薬剤あり	167	80		

II. 入院時薬剤耐性に関する研究：1997年度の各施設と結研の成績の比較

はじめに

世界保健機関(WHO)は国際結核肺疾患予防連合(IUATLD)と協力し、薬剤耐性結核の広がりを調べることを目的としたプロジェクトを1994年に開始した。これまでに、調査に参加した国のすべてに薬剤耐性菌が出現していること、少なくともイソニアジド(INH)とリファンピシン(RFP)の両者に耐性を示す多剤耐性結核(MDR-TB)の頻度が高い地域があり結核対策を困難にしていることが明らかになった。

結核療法研究協議会は1957年以来過去12回にわたり2～5年毎に入院時に患者から分離された結核菌の薬剤に対する耐性状況を調べてきた。前回の調査から5年が経過し、その間に高齢化社会の結核、在日外国人の結核など新たに種々の要因が増え結核も様変わりしてきた。当然薬剤耐性頻度にも変化が起きていることが予想されることから最近の動向を明らかにする目的で共同研究を計画した。

結核菌の細菌学的検査の中で最も精度管理の難しい検査は薬剤感受性試験である。わが国では複数の方法が取りいれられており、施設によりその方法が異なる。今回の共同研究では、各施設で従来からの絶対濃度法で試験した菌を結核予防会結核研究所(以下結研と記載する)に集め、日本結核病学会から提案された比率法で再検査した。ここでは各施設で得られた成績と結研の成績の比較について述べる。結核患者から分離された菌の薬剤耐性頻度については別紙に報告した。

材料と方法

1. 調査対象

結核病床を持つ病院の中で78施設がこの共同研究に参加した。1997年6月1日から同年11月30日までの間に入院した結核患者および非結核性抗酸菌症患者で菌が分離された例を対象にした。各施設において、感受性試験が終了した時点で調査個人票を作成した。分離培養または感受性試験の対照培地のいずれかの菌株を郵便法に定められたように缶またはプラスチックの容器に入れ、調査個人票と一緒に結研に送付した。結研では汚染のチェックと増菌培養の目的で到着後直ちにミドルブルック7H9液体培地で培養した。その全培養を凍結用チューブに移し、使用時まで-30℃に保存した。

2. 分離菌の同定

分離菌の同定は施設により異なる方法で行われていた。結研では、アキュプロープ法(極東製薬)および抗MPB64モノクローナル抗体を用いる免疫クロマトグラフィー(MPB64-ICA)で送付された菌を鑑別した。結核菌以外の非結核性抗酸菌の鑑別・同定にはDDHマイコバクテリア(極東製薬)および培養・生化学的試験を用いた。

3. 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験の方法も施設により異なっていた。結研では、日本結核病学会から新しく提案された小川培地を用いる比率法を試験に用いた。試験は主要 4 薬剤, INH, RFP, ストレプトマイシン(SM), エタンブトール(EMB)について行った。薬剤含有培地は結研で作り, 作製後 2 週以内に試験に供した。接種菌はミドルブルック 7H9 液体培地で培養した。McFarland No.0.5 に調製し, その 100 倍希釈液の 0.1ml を薬剤含有培地に接種した。対照培地は 2 本用意し, 100 倍希釈液と 10,000 倍希釈液を接種し, 37℃で培養した。10,000 倍希釈液を接種した対照培地のコロニー数と比較して, 薬剤含有培地のコロニー数が多ければ耐性菌の割合が 1%以上と判定し, 耐性と記録した。

4.集計および解析

成績の一致率, 過大評価率, 過小評価率は検査評価例数に対する一致例数, 過大評価例数(各施設では耐性と判定していたが結研では感受性と判定した例数), 過小評価例数(各施設では感受性と判定していたが結研では耐性と判定した例数)の割合として表した。統計学的有意差の検定は χ^2 試験により行った。

結果

結核病床を持つ病院のなかで 78 施設が今回の共同研究に参加した。1997 年 6 月 1 日から同年 11 月 30 日までの間にそれぞれの病院で入院患者から分離された抗酸菌 2,167 例の個人票と抗酸菌が結研に送られた。

表 1 に示したように参加 78 施設の中で 49 施設(62.8%)は鑑別・同定検査にナイアシン試験を用いていた。次いで DDH マイコバクテリアが 44 施設(56.4%), アクユプローブ法が 27 施設(34.6%), 核酸増幅法が 25 施設(32.1%)で用いられていた。これらの試験法を単独で用いている施設は少なく, 多くの施設は 2 つ以上の方法を組み合わせて鑑別・同定していた。

結研では送付された菌株の鑑別・同定をアクユプローブ法, MPB64-ICA, DDH マイコバクテリアおよび従来からの培養・生化学的方法で行った。送付された 2,167 例のうち 523 例は, 非結核性抗酸菌(453 例), 結核菌と非結核性抗酸菌の混合(16 例), 培地の汚染と発育不能(54 例)のため除外し, 残る 1,644 例を分析した。在日外国人の結核患者の増加が指摘されているが, 今回調査した 1,644 例の中で外国人は 47 例(2.9%)であった。1,374 例は初回治療例であり, 264 例は 2 週間以上の治療歴を持つ既治療例であった。初回治療例であっても, 外来で 2 週間以上治療後に入院治療に切り替えた例は既治療例に含めた。

各施設から報告された成績と結研の鑑別・同定試験の間に不一致例がいくつかみられた(表 2)。各施設から結核菌群として報告された菌株のうち 32 株は結研での試験で非結核性抗酸菌と同定された。また結核菌群と報告された 16 培養は結核菌群と非結核性抗酸菌の混合培養であった。

用いた薬剤感受性試験の方法は施設により異なっていた(表 3)。26 施設は小川斜面培地を用いる普通法, 29 施設はマイクロタイター法, 7 施設はウエルパック法を用いて試験した。

また 13 施設は上記 3 種の組み合わせ、3 施設は MIC 測定などを薬剤感受性試験に用いた。

今回の研究では、各施設は絶対濃度法、結研は比率法で試験したことから厳密に比較することはできない。しかし試験法は異なるが、各施設で普通法で試験した施設の 83%は結研の成績と 95%以上の高い一致率を示したことから比較することは意味があると考えた。

ここでは INH については各施設の $0.1 \mu\text{g/ml}$ と結研の $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、RFP は各施設の $50 \mu\text{g/ml}$ と結研の $40 \mu\text{g/ml}$ 、SM は各施設の $20 \mu\text{g/ml}$ と結研の $10 \mu\text{g/ml}$ 、EMB は各施設の $2.5 \mu\text{g/ml}$ と結研の $2.5 \mu\text{g/ml}$ の成績を比較した。各施設の成績と結研の成績の試験薬剤別一致率、過大評価率、過小評価率を表 4-1 (各施設の普通法)、表 4-2 (各施設のマイクロタイター法)および表 4-3(各施設のウエルパック法)に示した。INH の試験濃度 $1 \mu\text{g/ml}$ 、RFP および SM についてはいずれの試験法でも 90%以上の高い一致率であったが、INH の試験濃度 $0.1 \mu\text{g/ml}$ (結研の $0.2 \mu\text{g/ml}$ との比較)と EMB について結研の成績との一致率は 90%以下であった。後者の低い一致率は過大評価率の高さと関連していた。即ち結研の成績では感受性と判定されていた例が各施設では耐性と判定されていた。

今回 10 株以上試験した施設について、施設別一致率、過大評価率、過小評価率を表 5-1 (普通法)、表 5-2 (マイクロタイター法)、表 5-3 (ウエルパック法)に示した。各施設の普通法と結研の一致率は 75.0%から 100%の間であり、その中央値は 95.9%であった。普通法で試験した 18 施設のうち 15 施設 (83.3%) は 95%以上の高い一致率であった。各施設のマイクロタイター法と結研の一致率は 37.5%から 99.4%の範囲であり、その中央値は 93.2%であった。22 施設のうち 7 施設 (31.8%) は 90%未満の低い一致率であった。これは高い過大評価率と関連しており、5 施設は 10%以上の過大評価率であった。ウエルパック法で 10 株以上を試験した施設数は 5 施設であり、一致率は 75%から 97.8%の範囲であった。一致率別に比較した成績を表 6 に示した。90%以上の一致率を示した施設は、普通法で 83.3%、マイクロタイター法で 68.2%、ウエルパック法で 80%であり、用いた方法により一致率に差がみられた。しかしいずれの方法でも一致率 80%以下の施設がみられた。成績は示さなかったが試験株数が 10 以下の施設の一致率がより低い傾向にあった。

各施設で耐性と判定した分離株で結研でも耐性と判定した株の割合は 50%以下であったが、結研で耐性と判定した株のほぼ 80%は各施設でも耐性と判定していた (表 7)。これに対し、各施設で感受性と判定していた株の 99%は結研でも感受性と判定していた。

考察

結核菌群に属する菌種と *Mycobacterium kansasii* を除く他の抗酸菌は抗結核薬に感受性が低く、結核菌の感受性試験に用いている濃度では多くの非結核性抗酸菌は耐性と判定される。今回の調査で初回治療例の耐性の頻度は 10.3%であり、非結核性抗酸菌の混入は薬剤耐性結核の頻度を大きく変えるに違いない。それゆえ薬剤耐性結核の調査において、分離された菌の鑑別は非常に重要である。

わが国では分離結核菌の鑑別にナイアシン試験、PNB 培地上の発育試験、アキュプロー

ブ結核菌群鑑別試験，DDH マイコバクテリア，培養・生化学的試験が用いられている。新結核菌検査指針では，核酸の相同性を利用したキットの使用を勧めている。即ちアキュプロブキットの感度と特異性は100%であることから，先ずこのキットで鑑別し陰性例についてはDDH マイコバクテリアと培養・生化学的試験により同定する。この場合も発育日数やコロニーの形態および着色などを参考にするのはもちろんである。今回の共同研究参加78施設の中で13施設(16.7%)は単独の試験で結核菌群を鑑別していた。2施設はナイアシン試験のみ，11施設は核酸を用いた試験を用いていた。*M. africanum*，BCGのある株(BCG日本株)，*M. ulcerans*や*M. simiae*はナイアシン試験陽性であり，*M. chelonae*，*M. avium*，*M. kansasii*などでナイアシン試験陽性の菌株も1~2%存在する。それゆえ，結核菌の鑑別をナイアシン試験単独で行った場合に誤って鑑別されることがある。参加施設の中にPNB培地上の発育試験を単独で用いていた施設はなかった。大部分の施設(65/78, 83.3%)は上記試験を2種以上組み合わせで結核菌の鑑別を行っていた。

各施設の鑑別の結果と結研の成績の間に不一致例が48例みられた(表2)。それぞれの施設で結核菌群と同定された32株(32/1,644, 1.9%)は結研で行った試験で非結核性抗酸菌と鑑別された。また各施設で結核菌群と鑑別された培養の16(16/1,644, 1%)は結研の試験で結核菌群と非結核性抗酸菌の混合培養であった。ここ1~2年の間に初回分離に液体培地が用いられるようになった。しかし液体培地のみでの培養では，結核菌の培養に約1%存在する非結核性抗酸菌の混入を見落すことがあり，結核菌の薬剤感受性を誤って判定することがある。初回の分離培養に液体培地と卵培地を1本ずつ用いることが重要であり，新検査指針でも勧めている。

結核菌の細菌学的検査の中で精度管理の最も難しい検査は薬剤感受性試験である。国により感受性試験の方法や用いる培地の種類が異なり，そこで得られた成績は異なることが予想される。わが国では，大部分の検査室は1%小川培地を用いる絶対濃度法を使用しており，実際には斜面培地を用いる普通法，簡便法であるマイクロタイター法とウエルパック法で試験している。今回，共同研究参加78施設の中で26施設は普通法(33.3%)，29施設(37.2%)はマイクロタイター法，7施設(9%)はウエルパック法，13施設(16.7%)は2種または3種の組み合わせで試験した。結研では日本結核病学会から提案された1%小川斜面培地を用いる比率法で試験した。各施設と結研では用いた試験法と試験濃度が異なることから厳密に比較することはできない。しかし表6に示したように普通法で試験した18施設のうち15施設(83.3%)は結研の成績と95%以上の一致率であった。この結果は，各施設の成績を薬剤別，試験法別に結研の成績と比較することは薬剤感受性試験の精度管理の上で意味があることを示している。

INHの低濃度とEMBの一致率が90%以下であり，いずれの試験法でも同じ傾向であった。治療前の患者から分離された結核菌のINHに対するMICは広く分布していることが知られている。この研究では，各施設の0.1 μ g/mlと結研の0.2 μ g/mlの成績が比較されたことから，0.1 μ g/ml耐性/0.2 μ g/ml感受性の菌株が含まれていることが考えられる。し

かし EMB の試験は同じ試験濃度が用いられており、低い一致率の理由は不明である。前回の調査(1992年)でもマイクロタイター法を用いた施設と結研の成績の間で同様の傾向を認めた。今後新しい検査法に変わることから早急に検討する必要がある。

試験菌株数が 10 以上の施設の一致率を表 5-1, 5-2, 5-3 に示した。マイクロタイター法で試験した施設の結研の成績との一致率は 37.5%から 99.4%の範囲であり、7 施設(31.8%)は 90%未満の低い一致率であった。これは過大評価率の高さと関連していた。マイクロタイター法では普通法と比べ培地量が少ないにもかかわらず接種菌量が多いため、判定最適日を越えてから成績の判定をした場合に薬剤の種類により感受性菌を耐性と読む傾向がある。一方普通法およびウエルパック法で試験した施設の一致率の中央値は 96%であり、過大評価率の中央値も低いレベルであった。しかしいずれの方法を用いた場合も 90%以下の低い一致率を示した施設が見られた。

試験菌株数が 10 以下の施設の成績は示さなかったが 10 以上の施設より一致率が低い傾向にあった。培地製造後使用までの保存期間の長さも結果に大きく影響することが知られており、薬剤含有培地は製造後 1 ヶ月以内に使用することが勧められている。ここでみられた試験菌株数が少なかった施設の一致率がより低かった理由については分からない。しかし一部は製造後の保存期間の長さに関係していることが考えられる。

各施設で行なわれた普通法、マイクロタイター法、ウエルパック法で耐性と判定した菌株の中で 51.4%, 61.6%, 69.4%は結研での試験で感受性と判定された(表 7)。これに対し感受性と判定した菌株は結研の試験でもほぼ 100%感受性であった。これらのことは感受性試験の結果を治療に応用する上で十分注意する必要があることを示唆している。特に INH と EMB の低濃度については考慮する必要がある。いずれにしても使用する培地および操作法の精度管理のために、検査室で標準菌株を用い定期的にチェックすることが大事である。

現在液体培地を用いる薬剤感受性試験法が評価されている。米国の NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standards)も液体培地または寒天培地での感受性試験を勧めている。保険点数との関連で今後クリアーしなければならない問題も残っているが、検査の精度と迅速性を考慮し液体培地の導入を検討する必要があるだろう。

共同研究者と参加施設名

岸不盡彌, 品川雅明(国療札幌南病院), 中林武仁, 荒谷義和(国立函館病院), 渡辺英明, 川島則子(市立函館病院), 草島勝之, 永田 学(国療帯広病院), 佐々木伸博, 小笠寿之(国療道北病院), 蝦名昭男(青森県立中央病院), 奥寺光一, 福七一彦(秀芳園弘前中央病院), 武内健一(岩手県立中央病院), 佐藤正男(国療盛岡病院), 木村啓二, 我妻勝彦(平鹿総合病院), 座安 清(国療宮城病院), 石川秀雄, 小松幸夫(国療福島病院), 斎藤武文(国療晴嵐荘病院), 福田 潔, 青木邦之(国立霞ヶ浦病院), 盛本正男(医療法人埼玉病院), 青柳昭雄, 川城丈夫, 豊田丈夫(国療東埼玉病院), 山岸文雄, 佐々木結花(国療千葉東病院), 近藤信哉(東京都立清瀬小児病院), 毛利昌史, 町田和子(国療東京病院),