

に対する代替薬としての使用が14例, ②すべての薬剤を中止した後に複数の未使用薬とともに開始が12例, ③薬剤耐性による変更使用は5例であった。耐性とされた5例のうち最終的にINHを含む薬剤耐性は3例で, そのうちINHとRFPの両剤耐性は再治療例の1例であった。他の2例は前医よりINHやEBの薬剤耐性があると報告されたが, 当院での精査で薬剤耐性なしと判明した。

上記の31例でLVFXの開始時期に特徴は見られなかった。LVFXの開始時期は, 初回治療27例では治療開始後2週未満が3例, 2~4週未満が9例, 4~8週未満が7例, 8週以上が8例であった。再治療4例では治療開始後2週未満が1例, 4~8週未満が1例, 8週以上が2例でLVFXが開始されていた (Table 4)。

処方変更後LVFXの副作用のために投与中止になった例はなかった。

(3) 菌培養陰性化率 (菌陰性化率) の比較

標準治療で開始した初回治療269例のうち, 治療開始後5カ月間経過観察できた入院時喀痰培養陽性例228例でMGITによる培養陰性化率を比較検討した (Fig. 2)。除外例は菌培養陰性例16例, 菌培養陽性のまま死亡した14例, 転院後の詳細不明11例である。標準治療群の菌陰性化率は, HRZE(S) 4剤使用群 (PZA+) では3カ

月目92.4%, 4カ月目98.1%, 5カ月目100%であった。HRE(S) 3剤使用群 (PZA-) では3カ月目92.9%, 4カ月目98.2%, 5カ月目100%であった。処方変更でLVFXを使用し菌の経過が追えたのは22例 (HRZE(S) で開始11例, HRE(S) で開始11例) で, 菌陰性化率は3カ月目68.2%, 4カ月目95.5%, 5カ月目100%であった。標準治療例の陰性化時期と比較して約1カ月遅れたが4カ月目には95%以上が陰性化し, 5カ月目には100%陰性化した。処方変更でLVFXを使用しなかった群45例 (減感作療法を行った39例, その他6例) での菌陰性化率は3カ月目80.0%, 4カ月目97.8%, 5カ月目100%であった。この群では二次薬の使用はなかった。また, 処方変更でLVFXを使用した群22例と処方変更でLVFXを使用しなかった群45例とで1カ月目から5カ月目までそれぞれで陰性化率に有意差は認めなかった (Fisher's test)。さらに, この評価対象の228例において2010年9月現在, 再発症例は認めていない。

Fig. 2における処方変更後LVFXを使用した群22例とLVFXを使用しなかった群45例の背景についてTable 5に示す。平均年齢 (平均±標準偏差) は前者22例で56.0±20.5歳, 後者45例で58.5±21.1歳であった。空洞形成は前者で14例 (63.6%), 後者で26例 (57.8%)であった。

Table 4 The interval between the time the patients with tuberculosis started the treatment without LVFX and the time they started to have treatment with LVFX

Interval (weeks)	Initial treatment n=27	Retreatment n=4
~2W	3 (11.1%)	1 (25.0%)
2~4W	9 (33.3)	0 (0)
4~8W	7 (25.9)	1 (25.0)
8W~	8 (29.6)	2 (50.0)

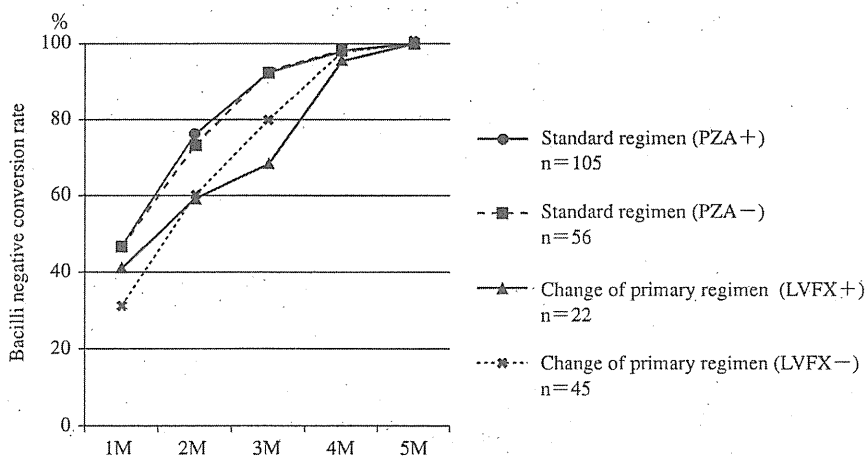


Fig. 2 Negative conversion rates in sputum culture positive tuberculosis patient (n=228) with (n=67) and without (n=161) alteration of standard regimen. PZA: pyrazinamide

Table 5 The background of the tuberculosis patients with alteration of standard regimen in Fig. 2

	LVFX+	LVFX-	P value*
Number	22	45	
Mean age±SD	56.0±20.5	58.5±21.1	n.s.
Sex (male/female)	16/6	33/12	n.s.
Cavity formation (+/-)	14/8	26/19	n.s.
Smear			
-	1 (4.5%)	5 (11.1%)	n.s.
1+	5 (22.7%)	17 (37.8%)	n.s.
2+	5 (22.7%)	7 (15.6%)	n.s.
3+	11 (50.0%)	16 (35.6%)	n.s.
Key drugs used after changing primary regimen			
H+R	11 (50.0%)	39 (86.7%)	p<0.001
R only	5 (22.7%)	0 (0%)	n.s.
H only	6 (27.3%)	4 (8.9%)	n.s.
Death without using any key drugs		2 (4.4%)	n.s.

*For comparison of the LVFX- group: χ^2 test

入院時の喀痰塗抹検査ではLVFXを使用した群では多量排菌者(2+, 3+)は16例(72.7%), LVFXを使用しなかった群では23例(51.1%)であった。処方変更後LVFXを使用した22例では処方変更後最終的には全例でINHもしくはRFPのkey drugが使用されていた。処方変更後LVFXを使用しなかった群でも薬剤中止のまま死亡した2例を除いた43例は最終的にはINHもしくはRFPが使用されていた。RFP使用はLVFX使用群で16例(72.7%), LVFXを使用していない群では39例(86.7%)であった。処方変更後最終的にINH, RFPの両薬剤が使用できたのはLVFX使用群では11例(50.0%)に対し, LVFXを使用しなかった群のうち39例(86.7%)であった(p<0.001)。

考 察

Fluoroquinolone系薬剤は薬剤耐性結核, とくに多剤耐性結核菌(MDR-TB)の治療において国際的に必須の薬剤となっている⁷⁾。ATSは, 結核治療に関してfirst-line drugsとしてINH, RFP, PZA, EB, SMを用い, second-line drugsまたはfluoroquinoloneの使用はMDR-TBあるいはfirst-line drugsが使用できない際のみ使用するよう提案している⁷⁾。わが国でも「結核医療の基準」の見直し—2008年の中で, 標準治療が行えない場合には他の抗結核薬と併用してfluoroquinoloneの使用を推奨している⁹⁾。実際に臨床の現場でも, MDR-TBの治療の際のみならずfirst-line drugsで結核治療中に副作用が出現した場合の代替薬として使用されている。

Fluoroquinoloneはfirst-line drugであるEBと同等の効果があること³⁾, さらにその安全性について長期投与をしても副作用が少ないという報告がある⁴⁾。これらの報告はfluoroquinoloneを抗結核薬として使用する利点として考えられる。

LVFXの副作用として関節痛が時にあるが, 今回対象の48例では副作用のためにLVFXを中止した例はなかった。また感受性に関しては, 当院での薬剤感受性検査は治療開始時にINH, RFP, SM, EB, PZAの5剤のみを液体培地MGITシステムで行っており, いずれかに耐性が認められた場合のみ, 他の薬剤の感受性検査を施行している。そのため, LVFXへの耐性が当初あったのかどうかは調べていなかった。抗結核薬で1剤以上の耐性が判明もしくは疑われ, 結核治療薬としてLVFXを使用した5例ではLVFX耐性のものは認めなかった。

Fluoroquinoloneにおける結核治療での使用効果の検討も諸施設で行われており, LVFXとオフロキサシン(OFLX)がMDR-TBに対して中心的な役割を果たすというエビデンス^{9), 10)}が示された。多田らは, 多剤耐性肺結核の治療におけるOFLXとLVFXの有用性を証明している¹¹⁾。Chanらは, MDR-TBの治療においてfluoroquinoloneの使用は予後に関与する独立因子であると報告している¹²⁾。しかしながら, 抗結核薬としてのfluoroquinoloneの追加効果がないという報告¹³⁾もある。

以上のように, 多剤耐性結核においては様々なfluoroquinoloneの使用の検討がされているが, 初回標準治療開始後の処方変更でfluoroquinoloneを使用した例の検証は, われわれが調べるかぎり存しない。

今回われわれは, 5カ月以上経過を追えた初回標準治療228例で菌陰性化率を検討した。途中で処方変更してLVFXを使用した例の副作用出現時期, 投薬中止期間, LVFX開始時期など患者の背景は様々であった。LVFXを使用するか, 減感作を行うか, 他の抗結核薬を使用するかは副作用の内容, 原因推定薬剤, 症状により判断するが, 今回LVFXへの変更群では減感作を行いやすい発熱は1例のみであった。PZAによる肝機能障害と判断した場合では減感作は行っていない。処方変更してLVFX

を使用した群, LVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群での5カ月の治療期間において菌陰性化率に差は認められなかった。両群の処方変更後の治療薬の内訳としてLVFXを使用した群では22例全例, LVFXを使用せず既存の抗結核薬を使用した群では43例(薬剤中止のまま死亡した2例を除く)とほぼ全例で, 最終的にはINHもしくはRFPのkey drugは使用されていた。LVFXの使用に関しては, 結核患者の年齢分布や空洞形成の有無よりも入院時喀痰塗抹検査の結果が影響していた。処方変更でLVFXを使用した群には多量排菌者(2+, 3+)が多い傾向にあった。排菌量の多い患者で副作用が認められた場合, 早期に喀痰塗抹陰性化させるために主治医が既存の抗結核薬の代替薬や未使用薬としてLVFXを使用していたと考える。以上より, 処方変更後にLVFXを使用した群では, 排菌量が多く重症度が高い傾向にあること, さらに処方変更でLVFXを使用していない群と比較してkey drugであるINHとRFPの両者を使用できた症例が有意に少ないにもかかわらず, 菌陰性化率に差がないことから, 処方変更でのLVFXの使用は有用であることが示唆されたと考えられる。

結核治療での再発率について, PZAを加えた4剤6カ月治療とPZAを加えない9カ月治療終了後の再発率は3年追跡でそれぞれ1.6%と2.0%であったと英国胸部疾患学会(BTS)は報告し¹⁴⁾, 本邦でも和田らがPZAを加えた6カ月治療での再発率は3.2%であった¹⁵⁾と報告している。われわれは, 5カ月以上菌陰性の経過を追えた標準治療で開始した初回治療228例において2010年9月現在まで追跡したが, 途中から治療変更でLVFXを使用した22例も含め再発例は1例も認めなかった。

標準治療で開始した初回治療例では, 処方変更例でも4カ月目には標準治療を継続できた例の1カ月遅れで同じ菌陰性化が得られること, また, 処方変更でLVFXを使用した群は処方変更でLVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群と同等に効果があると思われる。さらに治療開始後5年を経過した現在, 再発例も認めていない。現在LVFXは保険適応として承認されていないが, 結核治療でMDR-TBもしくは使用可能な薬剤が限られてしまう際には必須な薬剤である。今後, 日本でも結核治療においてLVFXが必要に応じ適切に使用できるようになることが望まれる。

結 論

結核治療におけるLVFXの使用は初回治療例では302例中41例(13.6%), 再治療例では29例中7例(24.1%)であり, 全体では331例中48例(14.5%)であった。標準治療で開始した初回治療269例中処方変更でLVFXを使用した26例の使用の理由は, 抗結核薬の副作用によ

るものが23例(88.5%), 薬剤耐性によるものが3例(11.5%)であった。そのうち5カ月以上菌陰性の経過を追えた228例の菌陰性化率の検討で, 標準治療の継続ができず, 処方変更でLVFXを使用せず減感作療法や他の抗結核薬を使用した群と, 代替および未使用薬としてLVFXを使用した群の菌陰性化率に差は認めなかった。

文 献

- 1) Gillespie SH, Kennedy N: Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 265-271.
- 2) Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR: Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 432-442.
- 3) Kohno S, Koga H, Kaku M, et al.: Prospective comparative study of ofloxacin or ethambutol for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1992; 102: 1815-1818.
- 4) 河原 伸, 多田敦彦, 永礼 旬, 他: 抗結核薬としてのニューキノロン薬の臨床的評価. *結核.* 1999; 74: 71-75.
- 5) 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.
- 6) 日本結核病学会治療委員会: 結核治療におけるレボフロキサシンの使用方法について—「結核医療の基準」の見直し—2008年への追補(2). *結核.* 2010; 85: 7.
- 7) ATS/CDC/IDSA: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 603-662.
- 8) WHO Global Tuberculosis Programme Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. World Health Organization, Geneva, 2003, 27-38.
- 9) Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al.: Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest.* 2000; 117: 744-751.
- 10) Yew WW, Chan CK, Leung CC, et al.: Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest.* 2003; 124: 1476-1481.
- 11) 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.
- 12) Chan ED, Laurel V, Strand MJ, et al.: Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1103-1109.
- 13) El-Sadr WM, Perlman DC, Matts JP, et al.: Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1148-1158.
- 14) BTS: A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest.* 1984; 78: 330-336.

15) 和田雅子, 青柳昭雄: PZAを加えた6カ月短期化学療法

の評価. 結核. 2001; 76: 221.

Original Article

EVALUATION OF TUBERCULOSIS TREATMENT INCLUDING LEVOFLOXACIN (LVFX) IN CASES WHO COULD NOT CONTINUE STANDARD REGIMEN

^{1,2}Makiko KUNOGI, ^{1,3}Yoshiko KAWABE, ¹Junko SUZUKI, ¹Masahiro SHIMADA, ^{1,4}Yugo KANEKO, ¹Yoshinori MATSUI, ¹Masahiro KAWASHIMA, ¹Nobuharu OHSHIMA, ¹Haruyuki ARIGA, ¹Kimihiko MASUDA, ¹Hironori MATSUI, ¹Atsuhisa TAMURA, ¹Hideaki NAGAI, ¹Shinobu AKAGAWA, ¹Naohiro NAGAYAMA, ¹Emiko TOYOTA, ^{1,4}Kazuko MACHIDA, and ¹Yutsuki NAKAJIMA

Abstract [Objective] The purpose of this study was to evaluate tuberculosis treatment including levofloxacin (LVFX) and to investigate the effectiveness of changing drug regimens at our hospital.

[Subjects and Methods] A retrospective study was conducted on 331 patients with tuberculosis admitted to Tokyo National Hospital in 2005. Out of these 331 patients, LVFX was used in 48 (14.5%), 41 of which were initial-treatment cases. We studied why and how LVFX was used and compared bacteriological negative conversion rates between the initial-treatment cases in which the initial standard regimen was changed to regimens including LVFX, and those in which the initial standard regimen was either maintained throughout or modified with drugs other than LVFX. Sputum cultures were examined with Mycobacteria Growth Indicator Tube System (BACTEC MGIT 960).

[Results] LVFX was used in 41 (13.6%) of 302 initial-treatment cases and in 7 (24.1%) of 29 retreatment cases. Out of the 269 initial-treatment cases starting with the standard regimen, LVFX was later used in 26 cases (9.7%). The reasons for using LVFX were adverse reaction to antituberculosis drugs in 23 cases (88.5%) and resistance to antituberculosis drugs in 3 cases (11.5%).

We investigated the bacteriological conversion rate in 228 patients who could be followed up for more than five months. The conversion rates in 105 cases under the standard regimen including PZA (PZA+) were 92.4% in three months, 98.1% in four months, and 100% in five months. The rates in 56 cases

under the standard regimen without PZA (PZA-) were 92.9%, 98.2% and 100%, respectively. The rates of 22 cases under the initial regimen modified with LVFX (LVFX+) were 68.2%, 95.5% and 100%, respectively. In 45 cases under the initial regimen modified with drugs other than LVFX (LVFX-), the rates were 80.0%, 97.8% and 100%, respectively.

[Conclusion] This study showed that LVFX was an effective drug in terms of the bacteriological conversion rate, without adverse reaction. LVFX is not approved as an antituberculosis drug in Japan, but it is often used in cases of MDR-TB or in situations in which the patients cannot continue treatment with the standard regimen. We hope that LVFX will be approved as an antituberculosis drug as soon as possible in Japan.

Key words: Tuberculosis, Levofloxacin, Antituberculosis drugs, Bacilli negative conversion rate, Change of regimen

¹National Hospital Organization Tokyo National Hospital, ²Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, ³KAWABE Clinic, ⁴Department of Pulmonary Medicine, Jikei University School of Medicine, ⁵Pollution-related Health Damage Compensation Grievance Board

Correspondence to: Makiko Kunogi, Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421 Japan. (E-mail: komanogi@juntendo.ac.jp)

多剤耐性結核の現況

永井英明

国立病院機構 東京病院 呼吸器疾患センター 外来診療部長

Summary

我が国は先進国の中では結核の中蔓延国である。依然として耐性結核は一定の頻度で認められる。不適切な治療や患者管理が耐性菌を増加させる可能性がある。近年、世界的に多剤耐性結核、超多剤耐性結核の出現が大きな問題となっている。世界的に多剤耐性結核の頻度の高い地域には偏りがあるが、初回治療例の1/4を占める地域もある。多剤耐性結核の出現を防ぐためには初回治療を適切に行い、確実に治療を終了することが必要である。そのためには、患者教育と服薬指導、薬剤感受性検査に基づく治療、DOTが有用である。

Key words

多剤耐性結核, 超多剤耐性結核, MDR-TB, XDR-TB, DOT

はじめに

WHO (世界保健機関) によると、2009年には世界で940万人(人口10万対137)の結核患者が新しく発生し、170万人が死亡したと推定されている¹⁾。結核はいまだに途上国を中心に増加傾向にある。我が国では、1997年に38年ぶりに結核患者数の増加を認め、その後、結核患者は減少に転じたが、結核罹患率は人口10万対19(2009年)と依然として中蔓延国である。このような状況下で、現在世界的に耐性結核が問題になって

いる。

不適切な治療や患者管理は耐性菌の排出を増加させる可能性がある。耐性結核菌は10種類ある抗結核薬のいずれかに耐性の結核菌を指すが、最も強力な治療薬であるイソニアジド(INH; イスコチン[®])とリファンピシン(RFP; リファジン[®])の両剤が耐性である耐性菌による結核を多剤耐性結核(Multidrug-resistant tuberculosis; MDR-TB)という。この両薬剤のいずれかが欠けても十分な結核治療ができないが、さらに多剤耐性結核菌の中で、少なくとも一つの注射剤[カナマイシン

表1 我が国の結核菌薬剤耐性率(%)：未治療初回耐性率(既治療耐性率)

抗結核薬	1977	1982	1987	1992	1997	2002
INH	2.2 (22.3)	1.6 (20.1)	1.4 (17.6)	1.5 (17.9)	4.4 (33.0)	2.8 (18.9)
RFP	0.4 (17.7)	0.4 (21.2)	0.8 (16.7)	0.7 (15.1)	1.4 (21.6)	1.0 (11.0)
EB	0.3 (5.4)	0 (4.2)	0.3 (2.0)	0.1 (1.9)	0.4 (15.2)	1.2 (10.1)
SM	3.1 (8.6)	3.9 (13.6)	4.7 (13.2)	3.8 (10.4)	7.5 (24.2)	7.0 (14.4)
MDR				0.14 (10.1)	0.9 (19.7)	0.7 (9.8)

MDR ; multidrug-resistant

(結核療法研究協議会より)

(KM；カナマイシン[®]), カプレオマイシン(CPM), アミカシン(AMK；硫酸アミカシン[®])と1種類のフルオロキノロン剤に耐性を獲得した耐性菌による超多剤耐性結核(Extensively drug-resistant tuberculosis；XDR-TB)が世界的にも増加傾向にある。

耐性菌を作らない医療が必要である。

1 結核菌の耐性遺伝子

結核菌の薬剤耐性は突然変異により起こるものと考えられており、この突然変異は一定の確率で生じる。その確率はRFPに対しては $1/10^8$ 、INH、エタンブトール(EB；エサンブトール[®]), ストレプトマイシン(SM；硫酸ストレプトマイシン[®])に対しては $1/10^6$ と推定されている。したがって、INH・RFP両剤耐性菌の出現する確率は $1/10^{14}$ 程度となる。多剤を併用することにより、ある薬剤に対する耐性菌を他の薬剤が抑え、耐性菌の出現を防止することができる。それゆえ、多剤併用療法は必須であり、逆に抗結核薬の単剤投与はきわめて危険ということになる。

最近、耐性遺伝子が明らかになってきた。耐性遺伝子により耐性のすべてが説明されるわけではなく、多数の例外がある。しかし、RFP耐性菌の97%以上に*rpoB*(DNA dependent RNA polymerase beta-subunit)遺伝子

の変異が認められており、RFP耐性はこの変異により説明できると言われている。*rpoB*遺伝子変異によりRFPのRNAポリメラーゼ活性中心への親和性は減弱し、耐性が誘導される。*rpoB*遺伝子の突然変異を検出する方法が確立されており、RFP耐性菌の早期診断に役立っている。INHについては*katG*あるいは*inhA*の遺伝子変異が耐性に参与していると言われている。

2 我が国における多剤耐性結核の頻度

結核療法研究協議会(療研)は5年ごとに我が国の結核菌の感受性を全国集計データとして発表している(表1)。2002年の調査²⁾には全国から3,122株の結核菌が集められ分析された。これは菌陽性例の32.9%に相当する。2,705株(86.6%)は初回治療例であり、417株(13.4%)は既治療例からの菌株である。これまでの調査によれば、我が国の未治療初回耐性結核菌の頻度および既治療耐性結核菌の頻度は、1992年までは増加傾向はみられていなかったが、1997年にはいずれの薬剤でも増加した。しかし、2002年にはEBを除いて減少に転じている。これは直接服薬確認療法(DOT；Directly Observed Treatment 短期化学療法の期間中、医療関係者が服薬の確認を毎回行う投薬法)の普及に

表2 世界の結核菌薬剤耐性率(%):未治療初回耐性率(既治療耐性率)

抗結核薬	1994~1996	1996~1999	1999~2002	2002~2006
INH	7.3 (29.7)	6.2 (19.6)	5.9 (14.4)	8.3 (20.0)
RFP	1.8 (17.4)	1.2 (12.0)	1.4 (8.7)	2.1 (12.8)
EB	1.0 (6.1)	0.6 (5.9)	0.8 (3.5)	1.4 (7.7)
SM	6.5 (15.0)	5.2 (12.4)	6.3 (11.4)	7.5 (16.6)
MDR	1.4 (13.0)	1.0 (9.3)	1.1 (7.0)	1.6 (11.8)

MDR ; multidrug-resistant

より、獲得耐性が減少したことによるものとも言われている。

2002年度の全国調査では、MDR-TBは55人(全体の1.8%、未治療初回治療例の0.7%)であり、XDR-TBは17人(全体の0.5%、MDR-TBに占める割合は30.9%)であった。XDR-TBの半数は薬の服用歴がなかったことから、治療の失敗による耐性化ではなく、他の患者から多剤耐性菌が感染した可能性が高いと考えられる。この調査の結果から国内におけるXDR-TB患者は年間60~70人と推定されている。

「結核の統計 2010」によれば³⁾、2009年に感受性検査が実施された患者数は、結核菌培養陽性患者9,758人中、6,920人(70.9%)であり、2008年の51.1%(4,332/8,473)より感受性検査把握率が向上した。初回治療と再治療患者を合わせたデータでは、MDR-TBの率は0.8%(56/6,920)であり、2002年の療研が実施した感受性検査の結果、すなわち、1.8%(55/3,122)に比べて、多剤耐性率は減少した。これらのデータは担当医からの報告によるもので、中央に結核菌を集めて感受性検査が行われる療研のデータに比べ、感受性検査の精度管理上の問題はあがるが、参考になるであろう。

ピラジナミド(PZA; ピラマイド[®])を含む短期化学療法で治療された患者の割合と

MDR-TBの頻度との間には逆相関があると言われており、PZAの使用が浸透してきた現状では今後のMDR-TBの減少が期待される。

3 諸外国における多剤耐性結核の頻度

WHOと国際結核肺疾患予防連合(IUATLD)は、1994年に薬剤耐性結核の世界的規模のサーベイランスを開始した。現在まで、4回報告されており⁴⁻⁷⁾、1994~1996年、35カ国、1996~1999年、53カ国、1999~2002年、62カ国、2002~2006年、83カ国とサーベイランス参加国は増加している。表2にデータを示すが、未治療初回治療例および既治療症例いずれにおいても、各薬剤の耐性率は上昇している。

WHOの2010年の報告⁸⁾によれば、MDR-TBの頻度が高い地域(表3)は、ロシアの北西部であり、初回治療では1/4以上がMDR-TBである。東ヨーロッパにもMDR-TBの頻度が高い国が多い。MDR-TBの総数が多い国は中国とインドであり、世界の50%を占める。WHOの推計では、2008年のMDR-TB数は440,000人であり、死亡者数は15,000人と言われている。MDR-TBの地域別傾向を見ると、よい兆しとしては、ロシアの一部の州は減少に転じ、エストニアとラトビアは減少傾向にあり、香港と米国は順調に減少し、

表3 初回治療例における MDR-TB の頻度 (2001~2009 年)

国別	地域別
1. Moldova (19.4%)	1. Murmansk Oblast, Russia (28.3%)
2. Estonia (15.4%)	2. Pskov Oblast, Russia (27.3%)
3. Kazakhstan (14.2%)	3. Arkhangelsk Oblast, Russia (23.8%)
4. Latvia (12.1%)	4. Baku City, Azerbaijan (22.3%)
5. Armenia (9.4%)	5. Ivanovo Oblast, Russia (20.0%)
6. Lithuania (9.0%)	6. Kaliningrad Oblast, Russia (19.3%)
7. Georgia (6.8%)	7. Belgorod Oblast, Russia (19.2%)
8. China (5.7%)	8. Dushanbe City & Rudaki District, Tajikistan (16.5%)
9. Jordan (5.4%)	9. Mari El Republic, Russia (16.1%)
10. Peru (5.3%)	10. Donetsk Oblast, Ukraine (16.0%)

西ヨーロッパは安定して少ない。MDR-TB 症例全体では 60%が治療に成功している。

XDR-TB は 2010 年 3 月までに 58 カ国から 1 例以上が報告されており, MDR-TB の 5.4%が XDR-TB と言われている。毎年, 25,000 例の XDR-TB が発生している。

多変量解析では, いずれかの薬剤に対する耐性の頻度は, 既治療例の割合と正の相関, 短期化学療法で治療された患者の割合, DOT が行われた患者の割合および一人当たりの国民総生産 (GNP) と負の相関を示している。

薬剤耐性を防止するために, それぞれの国の実情に即した, 適切に組み立てられたプログラムの下に結核対策を実施あるいは拡大することが求められている。

4 耐性結核発現の予防

現在は, 新しい抗結核薬の出現をただちに

期待できる状況ではない。したがって, 耐性結核の発現を予防することが重要である。未治療初回耐性は, 地域の耐性患者が減少すれば当然減少するはずであり, 既治療症例からの薬剤耐性の発現予防が最も重要である。そのためには初回治療を適切に行い, 確実に治療終了することが必要である。患者教育と服薬指導, 薬剤感受性検査に基づく治療を行うべきである。最も耐性を作りやすいと言われている不規則な服薬を防ぐためには, DOT が有用である。ニューヨークでは DOT により多剤耐性結核患者の減少をみた⁹⁾。我が国でも DOT が試みられているが, 十分であるとは言えない。今後の政策的な DOT の徹底がさらなる耐性結核患者の減少および結核患者そのものの減少をもたらすものと考えられる。

文献

- 1) WHO: Global tuberculosis control WHO report 2010. WHO/HTM/TB/2010. 7. WHO, Geneva, Switzerland, 2010
- 2) Tuberculosis Research Committee (Ryoken): Drug-

resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. Int J Tuberc Lung Dis 11: 1129-1135, 2007

- 3) 下内 昭: 「結核の統計 2010」をどう読むか—サーベイランス情報を地域の結核対策に生かすために。複十字

-
- No 335 : 4-5, 2010
- 4) WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance : Anti-tuberculosis drug resistance in the world. WHO/TB/97. 229. WHO, Geneva, Switzerland, 1997
 - 5) WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance : Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No.2. Prevalence and trend. WHO/CDS/TB 2000. 278. WHO, Geneva, Switzerland, 2000
 - 6) WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance : Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No.3. WHO/HTM/TB/2004. 343. WHO, Geneva, Switzerland, 2004
 - 7) WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance : Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No.4. WHO/HTM/TB/2008. 394. WHO, Geneva, Switzerland, 2008
 - 8) WHO : Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB) : 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010. 3. WHO, Geneva, Switzerland, 2010
 - 9) Fujiwara PI, Cook SV, Rutherford CM et al : A continuing survey of drug-resistant tuberculosis, New York City, April 1994. Arch Intern Med 157 : 531-536, 1997

厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

「日和見感染症の診断/治療およびそれを端緒とする
HIV感染者の早期発見に関する研究」班
平成23年度 総括・分担研究報告書

発行日 2012年3月31日

発行者 研究代表者 安岡 彰
長崎大学病院 感染制御教育センター
〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1

