

リファンピシン耐性イソニコチン酸ヒドラジド感受性結核症の治療成績

^{1,2}吉山 崇 ¹尾形 英雄 ²伊藤 邦彦 ¹青野 昭男
²和田 雅子

要旨：〔目的〕リファンピシン (R) 耐性イソニアジド (H) 感受性結核の治療成績を知る。〔方法〕複十字病院で1985～2004年に治療開始した23例の治療成績を事後的に検討した。〔結果〕多剤耐性化3例、治癒17例、死亡2例、転出1例であった。開始時治療がHRの1例は多剤耐性化、HR+エタンブトール (E) の2例中1例が多剤耐性化し1例治癒、HR+ピラジナミド (Z) +Eまたはストレプトマイシン (S) 4剤の10例中8例治癒し1例死亡し1例転出、RZEの1例治癒、Z含まぬ有効薬剤3剤治療の5例中3例治癒し1例死亡し1例多剤耐性化、有効薬剤4剤であった3例は全例治癒した。6カ月以上治療した19例中、治療開始後6カ月以内の間の有効薬剤が4剤以上の期間が2カ月以上であった10例全例治癒、4剤以上の期間がなかった9例中2例が多剤耐性化した。使用薬剤はH、S、E、Z、カナマイシン、エチオナミド、ニューキノロンであった。治癒例の治療期間は11～12カ月3例、12～18カ月3例、18～24カ月8例、2年以上3例であった。〔結論〕R単剤耐性結核の治療としては、HRZEで治療開始し、6カ月以内に2カ月以上有効薬剤4剤を用い、その後有効薬剤3剤使用し、12～24カ月治療を行えばよいと思われる。

キーワード：リファンピシン、薬剤耐性、結核

はじめに

イソニアジド (H) とリファンピシン (R) 両剤に耐性である多剤耐性結核およびH耐性R感受性結核の治療成績については報告がいくつかあるが、H感受性R耐性結核の治療成績については日本では斉藤¹⁾らによる4例報告のみと数が少ない。R単剤耐性結核が少ない²⁾ことがその背景にあると思われるが、同時に、1970年代にRが用いられるようになる以前におけるH感受性結核に対する標準的な治療で、それなりの治療成績が得られていたためもあり³⁾、R単剤耐性結核についての検討が少なかったと思われる。しかし、標準的な治療でRが効くと仮定して治療を始めたがRが効かなかった場合、Rが効かないとわかるまでの標準治療の間に他の薬剤を耐性化させてしまう危険がある⁴⁾。またRが使えない場合の結核病学会治療委員会の勧告⁵⁾では、1970年頃までの

標準治療よりはるかに多くの薬剤の使用が勧告されているがその根拠は明示されていない。よって、今日の治療によるH感受性R耐性結核の治療成績を報告することには意味がある。

目 的

目的はH感受性R耐性結核症例の治療成績を報告しレジメンについて示唆を与えること。

方 法

〔対象症例〕

1985年1月から2004年12月まで複十字病院検査室でH感受性R耐性結核と報告された33例中、他病院でR耐性とわかった後に慢性排菌のため治療目的で紹介された者を除く23例。2006年7月までの情報を収集した。

〔薬剤感受性検査〕

¹結核予防会複十字病院、²結核予防会結核研究所

連絡先：吉山 崇、結核予防会複十字病院、〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)
(Received 2 Aug. 2006 / Accepted 16 Oct. 2006)

複十字病院における薬剤感受性検査は、1999年までは1%小川培地を用いた絶対濃度法⁷⁾、2000年よりレボフロキサシン(L)を含めて比率法⁸⁾、ピラジナミド(Z)については2000年よりMGIT液体培地を用いて⁹⁾行った。絶対濃度法で行った場合複数濃度のうち次の濃度で完全耐性と判断したものを耐性とした：H 0.1mg/l, R 50 mg/l, ストレプトマイシン(S) 20 mg/l, エタンブトール(E) 2.5 mg/l, カナマイシン(K) 100 mg/l, エチオナミド(T) 25 mg/l, カブレオマイシン(Cpm) 100 mg/l, エインピオマイシン(Evm) 100 mg/l, サイクロセリン(Cs) 40 mg/l, パス(P) 1 mg/l。比率法で行った場合の耐性の判断の濃度は成書⁸⁾によるものとした。薬剤感受性検査を行った薬剤については感受性の場合、1999年までのフルオロキノロン(Q)とピラジナミドについては未使用の場合を有効薬剤と考えた。2000年以降はMGIT検査でも検査を行っているが、MGIT検査にてH(0.1)耐性、小川培地を用いた検査でH(0.2)感受性とされた例は今回の検討対象とした。また、複数回培養陽性のため繰り返して行った検査でHRの薬剤感受性パターンが変化した例3例も検討対象とした。うち2例は治療開始時を含め複数回H感受性株が陽性で治療中の1回耐性株が陽性であった例であり、1例はMGIT検査でR耐性と感受性の菌株があったが小川培地では常にR耐性であった例であった。

〔治療〕

薬剤感受性検査結果が出るまでの0.5~3カ月の間は、初回治療の場合、原則として耐性結核接触者では耐性結核を想定した治療、それ以外の場合はHRを含む3~4剤を用いた標準治療¹⁰⁾、治療歴のある場合は過去の治療歴、過去の薬剤感受性検査により薬剤を選択し治療を開始し、複十字病院における薬剤感受性検査が判明した後はその結果に基づき治療薬剤を変更した。R耐性とわかった結核症の治療は標準化されていなかったが、Hはか有効と思われる薬剤を、2004年改正以前の結核医療の基準の順番に従い(H-S-E-K-Cpm-T-Evm-Z-P-Cs)¹⁰⁾3種類以上使用する方針を基本とした。Q(具体的にはLまたはオフロキサシン)は、結核医療の基準による抗結核薬のリストには載っていないが、Tよりも優先する薬として使用した。23例中1例慢性膿胸例があり、胸膜肺全切除術が行われていた。治療期間については、結核病学会の勧告では菌陰性化後18カ月以上としているが、米国CDCのガイドライン¹¹⁾およびWHOのガイドライン¹²⁾では12~18カ月の治療をあげている。今回の対象症例では、医師が治療終了してよいと判断するまでの治療期間は11カ月以上であったので、医師の判断により治療終了となり菌陰性を6カ月以上確認している場合は、十分な治療期間とし治療結果を判断した。

〔治療成績の定義〕

治療成績の定義については、治療中に多剤耐性化した例については、多剤耐性化とした。多剤耐性化しなかった例は、5カ月以内に培養陰性化し6カ月以上培養陰性であり医師が治療終了を宣言したものを治癒、5カ月以降培養陽性であったものを治療失敗、治療中12カ月以内の死亡を死亡、治療中12カ月以内の転出を転出とした。

結 果

〔患者背景〕

患者一覧をTable 1に示す。23例のうち男性18例、女性5例、20歳未満1例、20~29歳4例、30~39歳3例、40~49歳3例、50~59歳5例、60~69歳5例、70歳以上2例と若年者が多かった。日本育ちは21例、外国育ちは2例(うち中国残留孤児1例)であった。HIV陽性は1例、糖尿病合併は3例、珪肺合併1例、ステロイド使用、移植、腎不全、膠原病、担がんその他の免疫不全を起こす合併症はなかった。12例が治療歴なし、7例が再治療、4例が治療中における他の病院からの転院であった。治療歴なしの者のうち、同居者が感染源でR耐性菌感染例と推定された者は1例であった(感染源も本研究対象症例となった)。治療歴のある者11例のうち、5例ではRの単剤治療歴があった(うち1例は結核以外の疾患治療目的でRを使用と紹介状にあった)。喀痰より菌陽性22例(うち1例は画像上は肺門リンパ節結核はあるが単純X線上肺病変なし)、肺外結核1例(結核性膿胸、胸膜肺全切除術が行われた)であった。喀痰塗抹陽性は14例で、そのうち3+が8例、2+が2例、±または1+が4例、陰性は8例、画像所見はI型が4例と多く、II型3例、II2型7例、II1型0例、III3型0例、III2型7例、III1型3例、HとPtのみがそれぞれ1例であった。診断年は、1985~1989年が3例、1990~1994年が4例、1995~1999年が6例、2000~2004年が10例と近年増加傾向であった。Rのみの耐性は19例、RE耐性は2例、RS耐性は1例、RT耐性が1例、その他の耐性は見られなかった。2例の小川培地(0.2 mg/l) H感受性、MGIT(0.1 mg/l) 培地 H耐性例がみられた。

〔治療結果〕

治療成績としては多剤耐性化3例、治癒17例、死亡2例、転出1例であった。多剤耐性化例3例中1例は菌が止まることなく1カ月後多剤耐性化、1例は治療開始3カ月後培養陰性となったが11カ月後再度菌陽性となり多剤耐性、1例は治療中菌検査が行われておらず陰性化を確認していないが15カ月後に菌検査を行ったときには菌陽性であった。多剤耐性化3例のその後の経過は、治癒した者2例、排菌止まらず死亡した者1例で、治癒

Table 1 Cases

No.	Year	Sex	Age	Previous treatment (used drugs)	Resistant drug	Sputum AFB	X ray ¹⁾	Used regimen at Fukujuji Hospital	Treatment duration ²⁾	Follow-up duration ²⁾	Treatment result
1	1986	m	69	Relapse (HR/HRE/HRS)	R	3+	b II 2	1SHRO/0.5SR/0.8SE/4SEZ/0.3SEHZ/4HEZ	11		MDR (died)
2	1987	m	54	Relapse (HRE)	R	neg	l III 2P/	6HSE/12HE/4HSE	22	180	Cured
3	1989	f	19	New	R	neg	l III 1	3HR/12HRE	15		MDR (cured)
4	1994	f	25	Continue treatment from other hospital (HRE)	R	neg	b III 2	6HSE/6HEO/2HEOT/7HEO	23	74	Cured
5	1994	f	52	Relapse (R)	R	3+	b I 3	1HRSE/9HSEZ/19HEZ	29	118	Cured
6	1994	m	64	Continue treatment from other hospital (R)	R	3+	b III 2	8.5HSEZ/3.5HSE/6HE	18	0	Cured
7	1994	m	78	Continue treatment from other hospital (R/RE)	R	2+	r II 2	2HREZ/1HRE/0.5HRET/4.5HRE/3.5HREO	11.5	0	Cured
8	1995	m	40	Relapse (unknown)	R	neg	r II 2	1HRZS/6HSE/19HE	32	70	Cured
9	1995	m	56	New	R	3+	b I 3	1HRZS/0.1HSZE/0.3/0.4SE/1.1HSE/0.3/0.5E/ 0.8HE/0.4E/0.1HE/5.7HEO/10HO	20.1	18	Cured
10	1996	m	67	Relapse (R)	RS	neg	rP/	1REZ/10HKZ	11	84	Cured
11	1997	m	60	New	R	neg	r III 1	2HRZE/1HRE/9HET	12	72	Cured
12	1998	m	61	New	R	3+	r II 2	1.3HRE	19	68	MDR (cured)
13	1999	m	50	New	R	3+	b I 3	1HRZE/1.5HRZSEL/0.3	2.8		Died
14	2001	m	32	New	RE	1+	H	0.5HRZE/0.5HZSL	1		Transfer out
15	2001	m	51	New	R	3+	b II 2	0.5HRZE/1HRZE/1HSZE/1HZE/11.5HEZ	15	35	Cured
16	2001	m	49	Relapse (HRZE/HRE)	RT		l III 2	0.5HRZE/6KTLEZ/14TLEZ	21	8	Cured
17	2001	m	26	New	R	1+	r III 2	0.5HRZSEL/1.5SEZL/1EZL/2TEZL/14TEL	19	0	Cured
18	2001	f	29	New	R	1+	b II 2	0.5HRZE/2SZOT/2SELT/14ELT	20	0	Cured
19	2002	m	91	New	R	±	b III 2	4HREL	4		Died
20	2002	m	22	New	R	neg	r III 1	2HRE/2HEZ/18HEL	22	0	Cured
21	2003	m	35	Continue treatment from other hospital (RE, HRZSE/HRZEL)	RE	neg	l III 2P/	1HRZEL/6HKZGT/9HZG	17	18	Cured
22	2003	m	48	New	R	2+	b II 2P/	2HRZE/2HR/6HSEZL/3HZSL/9HZTL	22	10	Cured
23	2004	f	31	New as tuberculosis but treated with R before under the diagnosis of Legionella disease	R	3+	b I 3	2HEZSR/4HEZS/6HEZL/12HEZ	26	0	Cured

Abbreviation of drugs

R: Rifampicin, H: Isoniazid, Z: Pyrazinamide, S: Streptomycin, K: Kanamycin, E: Ethambutol, T: Ethionamide

O: Ofloxacin, L: Levofloxacin

Other abbreviations: MDR: Multi-drug resistant tuberculosis

1) X ray findings due to Gakkai classification

b: bilateral disease, r: right side only, l: left side only, I: extensive cavity, II: non extensive cavity, III: non cavity

1: minimal disease, 2: intermediate extensiveness, 3: extensive disease, P/: with pleural effusion or empyema

2) duration: by months

した2例も菌陰性化後4年以上追跡されているがいずれも再発は見られていなかった。治療例17例の菌陰性化までの期間は、10例が1カ月以内、1例が1~2カ月、2例が2~3カ月、3例が3~4カ月、1例の膿胸例では手術時膿胸より培養陽性であった。治療例のうち9例で治療終了後1年以上、2例で半年ないし1年追跡されているがいずれも再発は見られていなかった。死亡例2例は90歳の症例と、無断外泊し肝不全となって戻ってきた症例で死亡例は2~4カ月で死亡していたがいずれも死亡1カ月以内に培養陽性であった。転出例は治療開始1カ月後の転出であり評価できなかった。菌検査を行っていなかった者を母数から除くと、治療開始2カ月での菌陰性化割合は11/21で52%、3カ月は14/20で70%、4カ月は17/19で89%となった。

〔治療と多剤耐性化に影響を及ぼす因子〕

治療成績に係わる因子はTable 2のとおりである。多剤耐性化のリスクについては、性、年齢、国籍、耐性パターン、過去の治療歴、合併症の有無、喀痰塗抹検査結果、画像所見の重症度はいずれも関係がなかった。多剤耐性化例は1985~1989年の症例が2例、1995~1999年の症例が1例と初期の症例が多かった。

〔治療内容と治療成績の関係〕

治療開始時レジメンは、HRで治療を開始した1例は多剤耐性化、HREで治療を開始した2例中1例が多剤耐性化、1例治療、HRZEまたはHRZSで治療を開始した10例中8例治療、1例死亡、1例転出、RZEで治療を開始した1例治療、2を含まないが有効薬剤3剤の治療で開始した5例中3例治療、1例死亡、1例多剤耐性化、有効薬剤4剤の治療を開始した4例は全例治療であった。

治療開始後R耐性を意識した治療に変更するまで5カ月以上かかった1例は多剤耐性化、2~4カ月かかった4例はすべて治療、1~1.9カ月かかった9例中5例治療、2例多剤耐性化、2例死亡、0~0.9カ月の間に治療を変更した9例中8例治療、1例転出であった。

6カ月以内に死亡した2例、転出した1例、多剤耐性化した1例の合計4例を除く19例のうち、治療開始後6カ月以内に有効な薬剤を4剤以上使用した期間が2カ月以上であった10例は治療していたが4剤以上使用期間は2カ月2例、3カ月0例、4カ月3例、5カ月3例、6カ月2例であった。一方4剤以上使用した期間がなかった9例中2例が多剤耐性化、7例が治療していた。また、同じ6カ月以内の死亡、転出、多剤耐性化を除く19例において、治療開始後6カ月以内に使用した有効な薬剤が2剤以下であった期間について検討したところ、0カ月であった11例は治療しており、6カ月であった1例は多剤耐性化していたが、その他の例について

は、多剤耐性化例では1例1.3カ月、治療例では3例が1カ月、2例が2カ月、1例が2.8カ月であり、1~3カ月の場合多剤耐性化と治療例いずれも見られた。同じく、6カ月以内に死亡、耐性化、転出しなかった19例中、治療開始後12カ月間での使用薬剤が2剤以下であった期間は、治療例17例すべて6カ月以下(6カ月1例、5カ月2例、3カ月1例、2カ月2例、1カ月以下が11例)であったが、多剤耐性化例2例では1例は12カ月と長く、1例は1.3カ月で治療開始後11カ月で多剤耐性となっていた。

治療レジメン自体は、23例すべて異なっていた。使用された薬剤は、H、S、K、E、Z、T、Qであり、Cs、P、Evmは使用されていなかった。

〔治療期間〕

治療例の治療期間は、11ないし12カ月が3例、12カ月を超えて18カ月までが3例、18を超えて24カ月までが8例、2年以上が3例であった。

考 察

本検討では、H感受性R耐性であった株のうち、二次薬を含む治療を受けたが改善しなかったために紹介となった10症例は除外した。今回対象とした例は治療開始時の薬剤感受性検査でR耐性であった例であり、改善しなかった症例の薬剤感受性検査は、治療継続中の検査であるため区別した。改善しなかった例は、H感受性のまま慢性排菌が続いており、Hが臨床的に有効ではないものと思われ、多剤耐性結核としての治療が必要と考えた。当院で治療を開始した例では、H感受性R耐性の慢性排菌例はなかった。

Rが登場するまでの治療成績はR以外に3剤使用した治療成績であり、R耐性とあらかじめわかっている例では同様の対応が可能であるが、R耐性と治療開始時にわかっていない場合、初回治療の薬剤の選択が重要である。今回の検討では、標準治療HR、HREで治療を開始した例で治療成績が悪く、HRZS、HRZEで治療を開始した例では多剤耐性化は見られなかった。HR、HREまたはHRSで治療を開始した例は1980年代から1990年代にかけて見られるため、1980~1990年代に治療を開始した例で治療成績がよくなかったとも言える。治療開始後の薬剤については、治療開始後6カ月以内に有効な薬剤が4剤以上使用されている期間が2カ月以上であれば治療成績がよく、また治療開始後1カ月未満で耐性を意識した治療に変更したほうが治療成績がよかった。R耐性結核の多剤耐性化の予防のためには、2を含んだ標準治療で開始し、MGITなど薬剤感受性結果が早く得られる検査を行い、結果に従って速やかにR耐性を考慮した治療に変更することが重要と思われた。

Table 2 Treatment result summary

Category	N	Cured	MDR	Died	Transfer out
Age					
<20	1	0	1	0	0
20-29	4	4	0	0	0
30-39	3	2	0	0	1
40-49	3	3	0	0	0
50-59	5	4	0	1	0
60-69	5	3	2	0	0
70-	2	1	0	1	0
Sex					
Male	18	13	2	2	1
Female	5	4	1	0	0
Nationality					
Japanese	21	15	3	2	1
Others	2	2	0	0	0
History					
No treatment	12	7	2	2	1
With previous treatment	7	6	1	0	0
On treatment	4	4	0	0	0
Year					
1985-1989	3	1	2	0	0
1990-1994	4	4	0	0	0
1995-1999	6	4	1	1	0
2000-2004	10	8	0	1	1
Sputum AFB					
-	8	7	1	0	0
±/+	4	2	0	1	1
2+	2	2	0	0	0
3+	8	5	2	1	0
Xp					
Extensive cavitory	4	3	0	1	0
Other cavitory	7	5	2	0	0
Non cavitory, extensive or usual	7	6	0	1	0
Non cavitory minimal	3	2	1	0	0
Other X ray findings	2	1	0	0	1
Resistant to					
R only	19	14	3	2	0
RE	2	1	0	0	1
RS	1	1	0	0	0
RT	1	1	0	0	0
Start regimen					
HR	1	0	1	0	0
HRE	2	1	1	0	0
HRZE/HRZS	10	8	0	1	1
REZ	1	1	0	0	0
3 effective drugs without Z	5	3	1	1	0
Other starting regimen including 4 effective drugs	4	4	0	0	0
Duration of until changing regimen					
Less than 1 month	9	8	0	0	1
1-1.9 months	9	5	2	2	0
2-4 months	4	4	0	0	0
More than 5 months	1	0	1	0	0

CDC¹⁰⁾およびWHO¹¹⁾のガイドラインでは、2カ月のHEZQ(病変が広汎ならアミノグリコシドも併用)のうち10~16カ月のHEQを勧めている。結核病学会の治療委員会⁶⁾では、HZSE(+Lまたは感受性のあるsecond-line drugの1剤)の4~5剤で治療を開始し、菌陰性6カ月確認まで治療の後、HE(+Lまたは感受性のあるsecond-lineの1剤)の2~3剤の治療で総治療期間は菌陰性化後18カ月とする治療、あるいは、Zが入らない治療なら菌陰性化後18~24カ月間の治療を勧めている。今回の検討結果から判断すると、R単剤耐性結核の治療としては、HRZEで治療を開始し、薬剤感受性検査結果に従い治療初期の6カ月の間のいずれかで早期に2カ月以上有効薬剤4剤を使用し、その後有効薬剤3剤を使用して、総治療期間12カ月ないし24カ月でよいと思われる。

結 論

R耐性H感受性結核症の治療をレトロスペクティブに検討した。

治療開始時のレジメンとしては、R耐性を考慮したレジメンおよびZを含んだ標準治療で治療成績がよかったが、HREの3剤治療で治療を開始した例では多剤耐性化が見られた。

R単剤耐性結核の治療としては、HRZE(ないしS)で治療を開始し、薬剤感受性検査結果に従い治療初期の6カ月の間のいずれかで2カ月以上有効薬剤4剤を使用し、その後有効薬剤3剤を使用して、総治療期間12カ月ないし24カ月行えばよいと思われた。

文 献

1) 斎藤若菜, 長山直弘, 宮本 牧, 他: INHまたはRFP

耐性結核の特徴および治療成績. 結核. 2003; 78: 611-617.

- 2) Abe C, Hirano K, Wada M, et al.: Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5: 46-52.
- 3) 北本 治: 「内科シリーズ7 肺結核症のすべて」. 南江堂, 東京, 1972, 153-162.
- 4) Yoshiyama T, Yanai H, Rhiengtong D, et al.: Development of acquired drug resistance in recurrent tuberculosis patients with various previous treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 31-38.
- 5) 吉山 崇, 伊藤邦彦, 尾形英雄, 他: 多剤耐性結核の耐性化過程の検討. 結核. 2004; 79: 717-724.
- 6) 結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—第2報. 結核. 2003; 78: 497-499.
- 7) 厚生労働省監修: 「結核検査指針」. 日本公衆衛生協会, 東京, 1979, 49-55.
- 8) 日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会: 新結核菌検査指針. 2000, 96.
- 9) Aono A, Hirano K, Hamasaki S, et al.: Evaluation of BACTEC MGIT 960 PZA medium for susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to Pyrazinamide (PZA): compared with the results of pyrazinamidase assay and Kyokuto PZA test. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2002; 44: 347-352.
- 10) 厚生省保健医療局エイズ結核感染症課: 「結核医療の基準とその解説. 資料2 結核医療の基準」: 結核予防会, 東京, 1996, 145-152.
- 11) American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America; Treatment of Tuberculosis (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm>)
- 12) WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006. 36 | WHO. Geneva, 2006, 55.

Original Article

TREATMENT RESULTS OF RIFAMPICIN (RFP) RESISTANT ISONIAZID (INH) SUSCEPTIBLE TUBERCULOSIS, A HOSPITAL BASED STUDY

^{1,2}Takashi YOSHIYAMA, ¹Hideo OGATA, ²Kunihiko ITO, ¹Akio AONO, and ²Masako WADA

Abstract [Settings] Fukuji Hospital, Japan.

[Purpose] To evaluate treatment results of Rifampicin (R) resistant Isoniazid (H) susceptible tuberculosis cases.

[Method] Cohort analysis of twenty-three H susceptible R resistant tuberculosis cases started treatment in 1985-2004 at Fukuji Hospital, by the retrospective review.

[Results] Three cases became Multi-drug resistant tuberculosis (MDR TB), seventeen cases were cured, two cases died, and one case transferred out. One started treatment with HR became MDR, one of the two started treatment with HR + Ethambutol (E) became MDR and one of them was cured, eight among ten cases started treatment with HR + Pyrazinamide + (E or Streptomycin (S)) were cured, one among the ten died and one among the ten transferred out, one started treatment with RZE was cured, three among the five cases started treatment with three effective drugs without Z were cured, one among the five died, one among the five became MDR. Three cases started treatment with four effective drugs were cured. Among the nineteen cases continued treatment for more than six months, ten cases treated with four or five effective drugs for at least two months were cured, two cases of nine cases treated with three drugs or less became MDR, seven of the nine cases were cured. Among the same nineteen cases, eleven cases not treated with two or less effective drugs

were cured, one case treated with two or less effective drugs for six months became MDR and one of them treated with one or two effective drug for one to three months became MDR and some were cured. The used drugs were H, E, Pyrazinamide, Streptomycin, Kanamycin, Ethionamide and New Quinolones. The duration of treatment of cured cases were eleven to twelve months in 3 cases, twelve to eighteen months in 3 cases, eighteen to twenty-four months in 8 cases and more than two years in 3 cases.

[Conclusion] If the starting regimen is HRZE, we can cure R resistant H susceptible tuberculosis by the use of four effective drugs for more than two months and at least three effective drugs with the total duration of treatment for twelve to twenty-four months.

Key words: Rifampicin, Drug resistance, Tuberculosis

¹Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Research Institute of Tuberculosis, JATA

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Fukuji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)