

抗結核剤治療における耐性の臨床的研究

第1編 耐性の推移について

名古屋大学医学部第1講座 (主任 日比野 進)

国立愛知療養所 (所長 久野 馨)

小 倉 貞 雄

(受付 昭和 30 年 3 月 14 日)

第1章 緒 言

1942 年ストレプトマイシン (以下 SM) 発見以来、パラミノサルチル酸 (PAS), チオアセタゾン (TB₁), イソニコチン酸ヒドラチッド (INH) 等の結核化学療法剤が相次いで登場し結核治療に革新をもたらした。しかしその反面抗結核剤治療による結核菌の耐性獲得は臨床効果に重大な障害を生じその結果薬剤耐性の防止方法が種々試みられている。すなわち適応の撰択、投与方法および量の変更、他剤との併用等についてすでに多くの研究がなされている。さらに一度出現した耐性が各薬剤の投与終了後の経過により減弱あるいは感性に復帰する可否かを生体において知る必要を認め国立愛知療養所入所患者について治療終了後 1 ないし 2 カ年におよび同一症例の耐性検査を行い、併せて過去投与患者について使用量と投与後経過期間と耐性の出現率および同一剤再使用あるいは他剤使用による耐性の変化について観察したので報告する。

第2章 検査方法および判定法

耐性検査は 3% 第1磷酸カリ培地を用い患者喀痰より直接法によつて接種した、処理方法は喀痰と等量の 8% 苛性曹達水で攪拌均等化しその 0.1 ml を各濃度の薬剤加培地に注入し 37°C の孵卵器に入れ 4 週間判定とした。判定基準は各薬剤とも 10⁷/cc (卅) 以上をその薬剤の臨床的耐性出現とし、100^r および 1000^r にて (+)

第1表 判定基準

○……	対照および薬剤加培地ともすべて菌集落を認めぬもの
—……	対照のみ菌陽性で薬剤加培地には菌陰性のもの
+	薬剤加培地の集落数が対照の集落数の 2.5% 以下
++……	同 上 26~50%
+++……	51~75%
++++……	76~100%

注: 対照の集落数は 10 個以上。

と (++) はおのおの 10^r 耐性および 100^r 耐性として取扱ひ (卅)(++) (+) の判定基準は第1表に示した。検査症例は経過をおつて観察せる群では第2表の如く総数 95 例で病型はほとんどが空洞を有する重症ないし中等症であり排菌状態も塗抹陽性者が大部分で集菌および培養で陽性者は一部に過ぎない。過去に抗結核剤を使用せる群は SM 88 例, PAS 95 例, TB₁ 81 例, INH 83 例の菌陽性者について検査した。

第2表 検査症例

		ガフキー号数(塗抹)								病型 集菌 重中等 症症	空洞 有疑	計
		Ⅶ	Ⅵ	Ⅴ	Ⅳ	Ⅲ	Ⅱ	Ⅰ	0			
SM-PAS	併用群	2	4	5	5	7	8	0	20	6	26	026
SM	連用群	1	1	2	1	1	1	0	7	0	7	07
SM	間歇群	0	1	0	1	2	1	0	5	0	5	05
PAS	連用群	1	2	1	0	4	1	0	7	2	9	09
TB ₁	連用群	0	4	2	0	0	0	0	6	0	6	06
INH	連用群	0	0	6	9	5	5	1	11	9	16	420
INH	間歇群	0	0	0	9	6	3	3	8	7	10	515
INH-SM-PAS	併用群	0	0	0	0	4	2	1	4	3	5	27
計		4	12	16	19	29	16	5	68	27	84	1195

第3章 検査成績

第1節 経過をおつて観察せる群

第1項 SM-PAS 併用群 (SM 週 2 回間歇総量 40g, PAS 1 日 10g 連用総量 1200g (第3表))

SM-PAS 併用 26 例中終了時 SM 耐性を認めたものは排菌者 12 例中 10 例 (No. 1: 1000^r ++, No. 2: 1000^r 卅, No. 4: 10^r 卅, No. 8: 10^r 卅, No. 11: 100^r ++, No. 13: 10^r 卅, No. 16: 100^r ++, No. 22: 100^r ++, No. 23: 10^r ++, No. 18: 1000^r +) であり終了後 2 カ月で耐性の減弱を示すもの 2 例 (No. 2: 1000^r 卅→++, No. 13: 10^r 卅→+), 逆に上昇を示すもの 2 例 (No. 4: 10^r 卅→100^r 卅, No. 18: 1000^r +→卅) 不変 6 例を認める。終了後 8 カ月で排菌者 8 例中 1 例は最初より耐性

第3表 SM-PAS 併用群

症例	SM-PAS 併用	投 与 前			終 了 時				終了後2ヵ月				" 8ヵ月				" 18ヵ月			
		1 ^r	10 ^r	100 ^r	1	10	100	1000	1	10	100	1000	1	10	100	1000	1	10	100	1000
No. 1	SM PAS	-	-	-	+++	+++	++	++	+++	+++	++	++	胸	成	術	-	-	-	-	
No. 2	SM PAS	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	死		亡					
No. 3	SM PAS	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	死		亡	
No. 4	SM PAS	-	-	-	+++	++	-	-	+++	+++	+++	-	+++	+++	-	-	+++	+++	-	
No. 5	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	退		所	
No. 6	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 7	SM PAS	++	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 8	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	退		所	
No. 9	SM PAS	-	-	-	+++	+++	-	-	+++	+++	-	-	胸	成	術					
No. 10	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 11	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 12	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 13	SM PAS	-	-	-	+++	+++	++	-	+++	+++	++	-	死		亡					
No. 14	SM PAS	-	-	-	+++	+++	-	-	+++	+++	-	-	死		亡					
No. 15	SM PAS	+++	-	-	+++	+++	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	
No. 16	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 17	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 18	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 19	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 20	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 21	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 22	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 23	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 24	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 25	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. 26	SM PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

を示さず耐性を示すもの7例にしてその中減弱を認めるもの4例 (No. 4: 100^r +++→10^r ++, No. 18: 1000^r +++→100^r ++, No. 22: 100^r ++→10^r ++, No. 23: 10^r ++→1^r ++), 不変3例 (No. 13, No. 16, No. 19) を, 終了後18ヵ月では排菌者7例中減弱4例 (No. 13: 10^r ++→1^r ++, No. 16: 100^r ++→1^r ++, No. 19: 1^r ++→-, No. 23: 1^r ++→++) と終了後8ヵ月と同程度の耐性を示すもの2例 (No. 4, No. 18) を認め No. 1 の如く胸成術により菌陰性化せるも再排菌時に感化を示す症例を見る。以上終了時, 終了後2ヵ月, 8ヵ月, 18ヵ月の経過に従つて SM 耐性の推移を見ると減弱を示すもの7例

(No. 2: 1000^r +++→++, No. 13: 10^r ++→++→++→1^r ++, No. 16: 100^r ++→++→++→1^r ++, No. 18: 1000^r ++→+++→100^r +++→+++), No. 19: 0→1^r ++→++→-, No. 22: 100^r ++→++→10^r ++, No. 23: 10^r ++→++→1^r ++→++), 上昇を示すもの1例 (No. 4: 10^r ++→100^r +++→10^r +++→+++), 不変3例 (No. 1, No. 8, No. 11) を認める。PAS 耐性は終了時4例 (No. 1: 10^r ++, No. 2: 1^r ++, No. 11: 10^r ++, No. 18: 10^r ++), 耐性を認め終了後2ヵ月で減弱1例 (No. 18: 10^r ++→1^r ++), 上昇1例 (No. 23: 1^r ++→1^r ++), 不変3例 (No. 1, No. 2, No. 11) を見る。終了後8ヵ月で耐性を示すもの2例中不変1例 (No. 18),

減弱 1 例 (No. 23: $1^r \rightarrow -$) を 18 カ月では減弱 1 例 (No. 18: $1^r \rightarrow \text{+++}$) を認め、経過による PAS 耐性の推移は減弱 2 例 (No. 18: $10^r \rightarrow 1^r \text{+++}$, No. 23: $1^r \rightarrow + \rightarrow \text{+++} \rightarrow -$) と不変 3 例 (No. 1, No. 2, No. 11) を認める。

第 2 項 SM 連用群 (SM 1 日 1 g 連用総量 40 g)

(第 4 表)

6 例中終了時 SM 耐性 5 例 (No. 27: 1000^r+++ , No. 28: 1000^r+++ , No. 29: 100^r+++ , No. 31: 100^r++ , No. 32: 10^r+++) を認め終了後 4 カ月で排菌者 5 例中減弱 4 例 (No. 27: $1000^r \text{+++} \rightarrow 100^r \text{+++}$, No. 29: $100^r \text{+++} \rightarrow +$, No. 31: $100^r \text{++} \rightarrow 10^r \text{+++}$, No. 32: $10^r \text{+++} \rightarrow 1^r \text{++}$) を示し終了後 10 カ月では排菌者 5 例中減弱 3 例 (No. 27: $100^r \text{+++} \rightarrow 10^r \text{+++}$, No. 28: $1000^r \text{+++} \rightarrow 100^r \text{+}$, No. 29: $100^r \text{+} \rightarrow 10^r \text{+++}$), 不変 2 例 (No. 31, No. 32) を終了後 22 カ月を 10 カ月に比較すると減弱 1 例 (No. 27: $10^r \text{+++} \rightarrow 1^r \text{+++}$), 不変 2 例 (No. 29, No. 32), その他に SM 35 g 再投与により耐性の上昇を認めたもの 1 例 (No. 31: $10^r \text{+++} \rightarrow 1000^r \text{+}$) を見る。すなわち終了時、終了後 4 カ月、10 カ月、22 カ月の経過にしたがって耐性の推移を見ると No. 27: $1000^r \text{+++} \rightarrow 100^r \text{+++} \rightarrow 10^r \text{+++} \rightarrow 1^r \text{+++}$, No. 28: $1000^r \text{+++} \rightarrow \text{+++} \rightarrow 100^r \text{+}$, No. 29: $100^r \text{+++} \rightarrow + \rightarrow 10^r \text{+++}$, No. 31: $100^r \text{++} \rightarrow 10^r \text{+++} \rightarrow \text{+++} \rightarrow \text{SM 再投与} \rightarrow 1000^r \text{+}$, No. 32: $10^r \text{+++} \rightarrow 1^r \text{++} \rightarrow \text{++} \rightarrow \text{+}$ の如く全例に耐性の減弱を認める。

第 3 項 SM 間歇群 (1 週 2 回間歇総量 40 g)

(第 5 表)

5 例中終了時 SM 耐性 3 例 (No. 34: 1000^r+++ , No.

36: 100^r++ , No. 38: 10^r++) で終了後 2 カ月で全例共減弱 (No. 34: $1000^r \text{+++} \rightarrow 100^r \text{+++}$, No. 36: $100^r \text{++} \rightarrow +$, No. 38: $10^r \text{++} \rightarrow 1^r \text{+}$) を認め 8 カ月では減弱 2 例 (No. 34: $100^r \text{+++} \rightarrow 10^r \text{+}$, No. 36: $100^r \text{+} \rightarrow 10^r \text{+++}$), No. 35 の如く再排菌して SM 再投与により 1^r+++ となつたもの 1 例を見る。終了後 18 カ月で減弱 1 例 (No. 35: $1^r \text{+++} \rightarrow -$), SM 35 g 再投与により耐性上昇を示すもの 1 例 (No. 34: $10^r \text{+} \rightarrow 1000^r \text{++}$), 不変 1 例 (No. 36) を認める。以上経過にしたがい耐性の推移を見ると No. 34: $1000^r \text{+++} \rightarrow 100^r \text{+++} \rightarrow 10^r \text{+} \rightarrow \text{SM 再投与} \rightarrow 1000^r \text{++}$, No. 35: $0 \rightarrow 1^r \text{+++} \rightarrow -$, No. 36: $100^r \text{++} \rightarrow + \rightarrow 10^r \text{+++} \rightarrow \text{+++}$, No. 38: $10^r \text{++} \rightarrow 1^r \text{+}$ の如く全例に減弱を認める。

第 4 項 PAS 連用群 (1 日 10 g 連用総量 1200 g)

(第 6 表)

9 例中 PAS 耐性 5 例 (No. 40: 1^r+++ , No. 41: 10^r+ , No. 43: 10^r+ , No. 46: 10^r+++ , No. 47: 10^r+++) を認め終了後 2 カ月で排菌者 6 例中耐性 5 例にしてその中減弱 3 例 (No. 41: $10^r \text{+} \rightarrow 1^r \text{+++}$, No. 43: $10^r \text{+} \rightarrow 1^r \text{++}$, No. 46: $10^r \text{+++} \rightarrow 1^r \text{+++}$), 上昇 2 例 (No. 40: $1^r \text{+++} \rightarrow 10^r \text{++}$, No. 47: $10^r \text{+++} \rightarrow \text{+++}$) を示し 8 カ月後では排菌者 (全例耐性) 4 例中減弱 1 例 (No. 40: $10^r \text{++} \rightarrow 1^r \text{++}$), 不変 3 例 (No. 41, No. 46, No. 47) を 20 カ月で減弱 2 例 (No. 46: $1^r \text{++} \rightarrow +$, No. 47: $10^r \text{+++} \rightarrow 1^r \text{+++}$) を認める。以上経過を追って耐性の推移を見ると No. 40: $1^r \text{+++} \rightarrow 10^r \text{++} \rightarrow 1^r \text{++}$, No. 41: $10^r \text{+} \rightarrow 1^r \text{+++} \rightarrow \text{+++}$, No. 43: $10^r \text{+} \rightarrow 1^r \text{++}$, No. 46: $10^r \text{+++} \rightarrow 1^r \text{++} \rightarrow \text{++} \rightarrow +$, No. 47: $10^r \text{+++} \rightarrow \text{+++} \rightarrow \text{+++} \rightarrow 1^r \text{+++}$ の如く耐性を示すもの全例に減弱を認める。

第 4 表 SM 連用群

症例	SM 連用	投 与 前			終 了 時				後 4 カ 月				" 10 カ 月				" 22 カ 月			
		1^r	10^r	100^r	1	10	100	1000	1	10	100	1000	1	10	100	1000	1	10	100	1000
No. 27	SM	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	-	-	+++	-	-	-
No. 28	SM	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	-	退			所
No. 29	SM	-	-	-	+++	+++	+++	-	+++	++	+	-	+++	+++	-	-	+++	+++	-	-
No. 30	SM	+	-	-	+++	+++	+	-	退			所								
No. 31	SM	-	-	-	+++	+++	++	-	+++	+++	-	-	+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+
No. 32	SM	+	-	-	+++	+++	-	-	++	-	-	-	++	-	-	-	++	-	-	-
No. 33	SM	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	退			所

第 5 表 SM 間歇群

症例	S M間歇	投 与 前			終 了 時				後 2 カ 月				" 8 カ 月				" 18 カ 月			
		1 ^r	10 ^r	100 ^r	1	10	100	1000	1	10	100	1000	1	10	100	1000	1	10	100	1000
No. 34	S M	-	-	-	+++	+++	+++	++	+++	++	++	-	+++ + - - S M再使用				+++ +++ +++ ++			
No. 35	S M	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	+++ - - -				- - - -			
No. 36	S M	-	-	-	+++	++	++	-	+++	+++	+	-	+++ +++ - -				+++ +++ - -			
No. 37	S M	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0 0 0 0				- - - -			
No. 38	S M	+	-	-	+++	++	-	-	+	-	-	-	退 所							

第6表 PAS 連用群

症例	PAS 連用	投与前			終了時			後2ヵ月			〃 8ヵ月			〃 20ヵ月		
		1	10	100	1	10	100	1	10	100	1	10	100	1	10	100
No. 39	PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. 40	PAS	-	-	-	+++	-	-	+++	++	-	++	-	-	0	0	0
No. 41	PAS	-	-	-	+++	+	-	+++	-	-	+++	-	-	0	0	0
No. 42	PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
No. 43	PAS	-	-	-	++	+	-	++	-	-	0	0	0	0	0	0
No. 44	PAS	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
No. 45	PAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	-	-
No. 46	PAS	-	-	-	+++	++	-	++	-	-	++	-	-	+	-	-
No. 47	PAS	+	-	-	+++	++	-	+++	+++	-	+++	+++	-	+++	-	-

第5項 TB₁ 連用群 (1日 0.1g 連用総量 20g)

(第7表)

6例中終了時排菌者は4例でその中 TB₁ 耐性を示すもの2例 (No. 48: 10^r++, No. 51: 100^r++) を認め終了後2ヵ月で減弱1例 (No. 48: 10^r++→++) と不変1例 (No. 51) を8ヵ月では2例共減弱 (No. 48: 10^r++→1^r+, No. 51: 100^r++→10^r++) を示し20ヵ月後では No. 48 は死亡, No. 51 は菌陰性化のため耐性不明であり経過による推移は No. 48: 10^r++→++→1^r++, No. 51: 100^r++→++→10^r+++ で2例共減弱を認める。

第7表 TB₁ 連用群

症例	TB ₁ 連用	投与前			終了時			後2ヵ月			〃 3ヵ月			〃 20ヵ月		
		1	10	100	1	10	100	1	10	100	1	10	100	1	10	100
No. 48	TB ₁	-	-	-	++	++	-	+++	++	-	++	-	-	死亡		
No. 49	TB ₁	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	死亡		
No. 50	TB ₁	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	退所		
No. 51	TB ₁	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	0	0	0
No. 52	TB ₁	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0
No. 53	TB ₁	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

第6項 INH 連用群 (1日 0.2g 連用総量 25g)

(第8表)

投与者 20 例中終了時排菌者は 15 例でその中 INH 耐性を認めるもの 14 例 (No. 54: 1^r+, No. 56: 10^r+, No. 57: 100^r+, No. 58: 1^r+, No. 60: 1^r+, No. 62: 100^r++, No. 64: 1^r++, No. 66: 1^r++, No. 67: 100^r+,

No. 69: 1^r++, No. 70: 100^r+, No. 71: 1^r+, No. 72: 1^r+, No. 73: 100^r+) で終了後2ヵ月では排菌者 14 例中耐性減弱 3 例 (No. 57: 100^r++→10^r++, No. 66: 1^r++→+, No. 67: 100^r++→10^r++), 感性に帰つたもの 2 例 (No. 60, No. 64), 耐性上昇 1 例 (No. 62: 100^r++→+++), 不変 8 例を見る。6ヵ月後で排菌者 13 例中感性化 2 例

第8表 INH 連用群

症例	INH 連用	投与前			終了時			後2ヵ月			〃 6ヵ月			〃 18ヵ月		
		1	10	100	1	10	100	1	10	100	1	10	100	1	10	100
No. 54	INH	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	0	0	0
No. 55	"	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. 56	"	-	-	-	+	+	-	退所								
No. 57	"	-	-	-	+++	+++	+	+++	++	-	+++	+	-	退所		
No. 58	"	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
No. 59	"	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	退所		
No. 60	"	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
No. 61	"	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. 62	"	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	-
No. 63	"	-	-	-	0	0	0	0	0	0	+++	+++	-	0	0	0
No. 64	"	-	-	-	++	-	-	-	-	-	退所					
No. 65	"	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. 66	"	-	-	-	++	-	-	+	-	-	0	0	0	0	0	0
No. 67	"	-	-	-	+++	+	+	+++	+	-	+++	-	-	死亡		
No. 68	"	-	-	-	0	0	0	退所								
No. 69	"	-	-	-	++	-	-	++	-	-	++	-	-	死亡		
No. 70	"	-	-	-	+++	+++	+	+++	+++	+	+++	++	-	+++	+	-
No. 71	"	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	死亡		
No. 72	"	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	退所		
No. 73	"	-	-	-	+++	+++	+	+++	+++	+	+++	+	-	-	-	-

(No. 54, No. 58) 耐性減弱 5 例 (No. 57: 10^r++→+, No. 62: 100^r+++→10^r++, No. 67: 10^r++→1^r++, No. 70: 100^r++→10^r++, No. 73: 100^r++→10^r++), 不変 3 例 (No. 69, No. 71, No. 72) 他の 2 例は感性をつづけ終了後 18ヵ月では耐性減弱 2 例 (No. 70: 10^r++→+, No. 73: 10^r++→1^r-) を認める。以上総括して耐性の推移を見ると減弱 10 例 (No. 54: 1^r++→++→-, No. 57: 100^r++→10^r++→+, No. 58: 1^r++→++→++→-, No. 60: 1^r++→-, No. 62: 100^r+++→+++→10^r+++→+++), No. 64: 1^r++→-, No. 66: 1^r++→+, No. 67: 100^r++→++→10^r++→1^r-, No. 70: 100^r++→++→10^r++→+, No. 73: 100^r++→++→

$10^7 \rightarrow 1^7 -$)と不変3例(No.69, No.71, No.72)を示す。

第7項 INH 間歇群(週2回間歇1日 0.2g 総量 15g) (第9表)

15 例中 INH 耐性出現6例(No.78: $10^7 \rightarrow$, No.79: $100^7 \rightarrow$, No.82: $100^7 \rightarrow$, No.85: $1^7 \rightarrow$, No.87: $1^7 \rightarrow$, No.88: $1^7 \rightarrow$)を認め終了後2カ月で排菌者12例中耐性を示すもの6例でその中減弱3例(No.78: $10^7 \rightarrow \rightarrow$, No.79: $100^7 \rightarrow \rightarrow 1^7 \rightarrow$, No.82: $100^7 \rightarrow \rightarrow 1^7 \rightarrow$)と不変3例(No.85, No.87, No.88)を12カ月後では感性感化2例(No.82, No.88)と耐性減弱1例(No.78, $10^7 \rightarrow \rightarrow 1^7 \rightarrow$)を認め終了時, 終了後2カ月, 12カ月の経過による耐性の推移は No.85 と No.87 の不変例(ただし12カ月後には排菌を見ない)を除き No.78: $10^7 \rightarrow \rightarrow \rightarrow 1^7 \rightarrow$, No.79: $100^7 \rightarrow \rightarrow 1^7 \rightarrow$, No.82: $100^7 \rightarrow \rightarrow 1^7 \rightarrow$ $\rightarrow \rightarrow$, No.88: $1^7 \rightarrow \rightarrow \rightarrow 1^7 -$ の4例に耐性減弱ないし感性感化を認める。

第9表 INH 間歇群

症 例	I N H 間 歇	投与前	終了時	後2カ月	12カ月
		1 10 100	1 10 100	1 10 100	1 10 100
No.74	INH	- - -	0 0 0	- - -	- - -
No.75	"	- - -	0 0 0	- - -	- - -
No.76	"	- - -	- - -	0 0 0	- - -
No.77	"	- - -	0 0 0	- - -	- - -
No.78	"	+ - -	+++	++ -	++ -
No.79	"	- - -	+++	+++	-
No.80	"	- - -	0 0 0	- - -	- - -
No.81	"	- - -	0 0 0	0 0 0	0 0 0
No.82	"	- - -	+ + +	++ -	- - -
No.83	"	- - -	- - -	- - -	死亡
No.84	"	- - -	0 0 0	0 0 0	- - -
No.85	"	- - -	+ - -	+ - -	0 0 0
No.86	"	- - -	- - -	- - -	0 0 0
No.87	"	- - -	+ - -	+ - -	0 0 0
No.88	"	- - -	+++	- - -	- - -

第8項 INH-SM および PAS 併用群

(SM 週2回間歇総量30g, INH 週2回間歇, 総量6g, PAS 1日10g 運用総量1000g 2者併用) (第10表)

終了時 INH-SM 併用群では INH 耐性は認めず SM 耐性2例(No.89 $1^7 \rightarrow$, No.90 $10^7 \rightarrow$)を見る終了後2カ月で No.89 は感性感化を示し, No.90 は不変で12カ月では退所の為め不検となり INH-PAS 併用群3例は投与前 INH 耐性 $1^7 \rightarrow$ 2例を見るも終了後はともに感性感化となるが両併用群とも INH の総使用量は6gでしたがが INH 耐性出現もすくないものと思われる。

第2節 過去に抗結核剤を使用せる群

第1項 SM 過去総使用量および投与後経過期間と耐性出現 (第11表)

第10表 INH-SM および PAS 併用群

症 例	INH-SM 併 用	投与前	終了時	後2カ月	12カ月
		1 10 100	1 10 100	1 10 100	1 10 100
No.89	INH SM	- - -	- - -	- - -	- - -
No.90	INH SM	- - -	- - -	- - -	退所
No.91	INH SM	- - -	0 0 0	0 0 0	退所
No.92	INH SM	- - -	0 0 0	0 0 0	0 0 0
No.93	INH PAS	- - -	0 0 0	- - -	死亡
No.94	INH PAS	+++	- - -	- - -	退所
No.95	INH PAS	+++	- - -	0 0 0	0 0 0

SM を過去に使用せる 88 例の排菌者について耐性検査を行い臨床上耐性を $10^7 51\%$ ($\rightarrow$)以上として取扱つた成績で SM 過去総使用量と耐性出現の関係は 30g 以下症例12例中耐性1例, 31~40g 症例55例中耐性17例(38%), 41~60g 7例中耐性1例, 61g 以上の症例24例中耐性13例(58%)を認め投与量の多くなるにしたがい耐性出現率は高くなる。投与後経過期間と耐性出現率では投与後経過24カ月以内では症例の32~65%に耐性を認め25カ月以上で5%と急激に減少を示し, 24カ月以内症例67例中耐性31例と25カ月以上症例21例中耐性1例の間に5%以下の危険率において統計学的有意の差を認める。

第2項 PAS 過去総使用量および投与後経過期間と耐性出現 (第12表)

PAS を過去に使用せる 95 例の排菌者について過去総使用量と耐性出現($10^7 \rightarrow$ 以上を臨床的耐性出現とする)の関係をみると1000g以下症例46例中耐性(4%), 1001~1500g 25例中耐性6例(24%), 1501~2000g, 13例中耐性4例(31%), 2001g 以上11例中耐性3例(27%)で1001g 以上で大体同程度の耐性出現率を示し, 投与後経過期間と耐性の関係では6カ月以内45例中耐性9例(20%), 7~12カ月21例中耐性3例(14%), 13~18カ月13例中耐性2例(15%), 19カ月以上16例中耐性1例(6.3%)で18カ月以内症例79例中耐性14例と19カ月以上症例16例中耐性1例との間に統計学的有意の差を認めない。

第3項 TB₁ 過去総使用量および投与後経過期間と耐性出現 (第13表)

TB₁ 過去使用者81例の排菌者について過去総使用量と耐性出現($10^7 \rightarrow$ 以上を耐性とする)の関係は10g以下21例中耐性2例(9.5%), 11~15g 17例中耐性4例(23.5%), 16~20g 15例中耐性5例(33%), 21g 以上28例中耐性17例(61%)で使用量の多くなるに

第 11 表 SM 過去使用量および経過期間と耐性

経過期間 感 耐 性 SM 使用量	6 カ月以内		7~12		13~18		19~24		25 カ月以上		計 (88 例)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
30 g 以下	2	0	4	1	3	0	1	0	1	0	11 92%	1 8%
31~40	5	7	4	5	8	2	1	3	10	0	28 62%	17 38%
41~60			2	0	2	0	0	1	2	0	6 86%	1 14%
60 g 以上	0	6			2	5	2	1	7	1	11 42%	13 58%
計	7 35%	13 65%	10 62.5%	6 37.5%	15 68%	7 32%	4 44%	5 56%	20 95%	1 5%	56 64%	32 36%

第 12 表 PAS 過去使用量および経過期間と耐性

経過期間 感 耐 性 PAS 使用量	6 カ月以内		7~12		13~18		19 カ月以上		計 (95 例)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
1000 g 以下	20	2	13	0	4	0	7	0	44 96%	2 4%
1000~1500	5	2	3	2	5	1	6	1	19 76%	6 24%
1501~2000	6	3	1	0	0	1	2	0	9 69%	4 31%
2000 g 以上	5	2	1	1	2	0			8 73%	3 27%
計	36 80%	9 20%	18 86%	3 14%	11 85%	2 15%	15 93.7%	1 6.3%	80 84%	15 16%

注 { S: 10^7 50% 以下を感性
R: 10^7 51% 以上を耐性

第 13 表 TB₁ 過去使用量および経過期間と耐性

経過期間 感 耐 性 TB ₁ 使用量	6 カ月以内		7~12		13~18		19 カ月以上		計 (81 例)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
10 g 以下	12	0	4	1	2	0	1	1	19 90.5%	2 9.5%
11~15	7	2	2	0	3	0	1	2	13 76.5%	4 23.5%
16~20	6	3	4	1			0	1	10 67%	5 33%
21 g 以上	5	3	1	6	1	4	4	4	11 39%	17 61%
計	30 78%	8 22%	11 58%	8 42%	6 60%	4 40%	6 43%	8 57%	53 65%	28 35%

第 14 表 INH 過去使用量および経過期間と耐性

経過期間 感 耐 性 INH 使用量	6 カ月以内		7~12		13~18		19 カ月以上		計 (83 例)	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
10 g 以下	3	0	1	0	2	0			6 100%	0
11~15	5	3	5	3	3	0			13 68.5%	6 31.5%
16~20	4	7	3	0	1	0			8 53%	7 47%
20 g 以上	14	6	13	1	7	1	1	0	34 79%	9 21%
計	26 62%	16 38%	22 85%	4 15%	13 93%	1 7%	1 100%	0 0%	61 73%	22 27%

注 { S: 10^7 50% 以下を感性
R: 10^7 51% 以上を耐性

したがって特に 21 g 以上で高率となる。投与後経過期間と耐性の関係は 6 カ月以内耐性 22%, 7~12 カ月 42%, 13~18 カ月 40%, 19 カ月以上 57% の出現率を認め経過による耐性出現率の減少は認められない。

第 4 項 INH 過去総使用量および投与後経過期間と耐性出現 (第 14 表)

INH 過去総使用量と耐性出現 (10^7 以上を耐性とする) は 10 g 以下 6 例共全部感性, 11~15 g 19 例中耐性 6 例 (31.5%), 16~20 g 15 例中耐性 7 例 (47%), 21 g 以上 43 例中耐性 9 例 (21%) で 11 g 以上で 20% 以上の耐性出現率を認め, 経過期間と耐性の出現は 6 カ月以内 38%, 7~12 カ月 15%, 13~18 カ月 7%, 19 カ月以上 0% で 6 カ月以内症例 42 例中耐性 16 例と 7 カ月以上症例 41 例中耐性 5 例の間に 5% 以下の危険率において統計学的に有為の差を認める。

第 3 節 投与終了後に同一剤再使用, 不使用, 他剤使用による耐性および感性の変化について (第 15 表)

投与終了後に症例を感性、 10^T 耐性、 100^T 耐性の三群に分けさらに次の耐性検査との間に使用せる抗結核剤の有無により、不使用、同一剤再使用、他剤使用の場合に分けて耐性感性の変化を観察せる結果について述べると不使用の場合は感性群では全例共感性で、 10^T 耐性群では SM の感性化 (10^T 以下) が 6 例中 5 例に認められ、 TB_1 および INH では各々 2 例中 1 例に感性化を認め、 100^T 耐性群では SM 1 例のみ感性化で他はすべて同程度の耐性を保持している。

第 15 表

第 1 回成績 耐性	第 1 回治療 以後	SM					PAS					TB_1					INH				
		第 2 回の成績					第 2 回の成績					第 2 回の成績					第 2 回の成績				
		例数	感性	耐性	10^T	100^T	例数	感性	耐性	10^T	100^T	例数	感性	耐性	10^T	100^T	例数	感性	耐性	10^T	100^T
感性群	未再他	15 11 18	15 6 18	3	2		11 10 14	11 5 14	4	1		4 7 3	4 2 3	4 5			22 6 1	22 2 1	3	1	
10^T 耐性群	未再他	6 3 1	5 1 1	1	2		0 1 3		1			2 1 2	1 1	1 1		1	2 3 0	1 1	1	2	
100^T 耐性群	未再他	5 1 3	1 1 2		4 1 1		0 1 0				1	2 0 0				2	0 0 0				

注 第 1 回と第 2 回耐性検査の間に

未: 何れの抗結核剤も使用しなかった場合—未使用
再: 該当抗結核剤を再使用せる場合—再使用
他: 他の抗結核剤を使用せる場合—他剤使用

第 1 項 同一剤再使用の場合

第 1 回の耐性検査施行後に約 4~12 カ月の間に SM 35 g, PAS 1200 g, TB_1 17 g, INH 15 g を各々再使用し第 2 回の検査を行つた結果は感性群は各薬剤共耐性の著明な上昇を認め 10^T および 100^T 耐性群では同程度ないし耐性の上昇を認める。

第 2 項 他剤使用の場合

他種抗結核剤使用により感性群はすべて感性を示し耐性の出現は見られない、 10^T 耐性群では SM 1 例、PAS 3 例中 2 例、 TB_1 2 例中 1 例に感性化を認め、 100^T 耐性群では SM 3 例中 2 例が 10^T 耐性へ低下を来し、他は同程度耐性を示している。

第 4 章 総括および考察

薬剤投与中止後に耐性菌が如何に変化するか現在種々論ぜられているが、それに関して秋葉¹⁾は in vitro で大腸菌、赤痢菌等の各種薬剤の耐性獲得および復帰の機作について実験し復帰の機作として次の如き要素すなわち (1) 感性菌と耐性菌の増殖速度の相違、(2) 遺伝子の逆自然突然変異、(3) 接合による遺伝子の組換えによる変異、(4) いわゆる感作物質による逆誘導変異を挙げており、柳沢等²⁾は依存株より感性菌への復帰の存在を証明している。結核菌についての報告では Canada 等³⁾は

SM 投与 202 例中耐性出現の 80 例は 3 年後の検査で全く減弱しなかつたといひ Howlett⁴⁾も SM 1 日 1 g 42 日の患者で耐性低下を 1 例も認めず Partearry⁵⁾も 10 例の SM 耐性患者は 11~24 カ月にわたり大部分が持続すると云っているが Tempel 等⁶⁾は SM 1 日 1~2 g 120 日使用後耐性が 6 カ月後に 1 例も減弱を認めぬが SM 3 日毎 1 g 120 日の症例では 18% に減弱を認め Gruzdeva⁷⁾は患者より分離した耐性菌は獲得せる耐性を保持するも患者によつてはしばしば SM に対する感受

性と抵抗性に変化が認められるといひ、前者は耐性の遺伝的継承を後者は生体の種々の因子の影響により菌が変化することの可能性を予想している。更に Daddi および Lucches 等⁸⁾も種濃度の SM 加 Herrold 培地に 2 カ月間培養せる結果 SM 耐性は容易に帰らないがしかし全く消失することも減少することも増加することもあると報告しその複雑性を示している。他方君野⁹⁾は耐性度の低いもの程 SM 耐性、INH 耐性の

感性復帰の可能性を鳥型菌で認め、平野等¹⁰⁾は強毒人型菌の SM 耐性菌は 6 代目に耐性を失つたと報告し杉山¹¹⁾は SM 耐性は 1 年以上の後に低下を認め、Benard 等¹²⁾は SM, PAS 耐性とも 3 カ月目にはかなりの変化を認めるも耐性の増減は相半すると報告し、英国の Medical Research Council の報告¹³⁾では SMPAS 併用により SM 耐性になつたが再び感性に復帰したものは中等度耐性に多くかつ PAS の 1 日量の多い程多く認められると述べている。INH 耐性の感性復帰については Pansy¹⁴⁾は INH 耐性は急速に獲得されかつ急速に失われると云い、Meissner¹⁵⁾は感性への復帰は耐性菌の発育が悪く感性菌の発育が良いことに起因すると述べ、Zebrowski¹⁶⁾は INH を含まぬ培地に 70~260 日以上培養した 11 株中 9 株は 3~5 カ月で復帰を、Margarett Bernett¹⁷⁾は 16 例中 1~3 代で感性化 6 例を報告し、Johnstone および Riddel¹⁸⁾は 1^T 耐性株は良く感性復帰するが 5^T 以上耐性株は耐性を繰返して示し易いといひ、Petit¹⁹⁾は INH 治療 3~4 週で 70% の者が 5^T 耐性を示し終了後耐性例の 1/3 が漸次減弱低下を示すも耐性は消失しないと云う。我が国では熊谷²⁰⁾は 26 例中耐性減弱 19 例 (73%) の高率に、中谷²¹⁾杉山²²⁾等も INH 耐性は比較的早期に減弱および感性復帰が起ると報告しているが他方芳賀²³⁾は 1 年後でも低下は著明に認

められないと述べている。PAS および TB₁ 耐性について Tempel 等⁵⁾ は SM-PAS 併用中 PAS 耐性の大部分は数カ月で消失したと云い Sumner C. Cohen 等²³⁾ は TB₁ 耐性は投与終了後 2~6 カ月で若干の例に感性化を認めるが他方杉山¹¹⁾ は PAS, TB₁ 耐性の復帰の可能性は不明であると述べている。さらに他種抗結核剤使用による耐性の復帰については Schettler 等²⁴⁾ は SM, PAS, TB₁ 耐性は INH 使用により感性に近づき, Dufourt²⁵⁾ は SM 耐性 11 例中 5 例に, 篠塚²⁶⁾ は 14 例中 11 例に, 芳賀²²⁾ は 32 例中 6 例にその他瀬分²⁷⁾ 小川²⁸⁾ 等も SM 耐性が INH 使用で耐性低下を来したことを報告している。以上の文献の如く抗結核剤の耐性の感性復帰については INH 耐性を除き, SM, PAS, TB₁ ではその可能性の有無両論が存在し, 特に SM 耐性が INH 使用により低下するとの報告が多数見られる。私の成績では SM 耐性は投与法の如何にかかわらず高度耐性を認めるも一般に経過と共にその程度は減弱の傾向を示し軽度耐性は感性へ帰ることもあるが中等度ないし高度耐性は同一濃度の集落数の減少および程度の低下を認めるが, 18~22 カ月に至るもなおある程度の耐性を持続し投与前の感受性に帰ることは稀でかつ長期間を要するように思われる。さらに一度減弱低下せるものでも SM 再投与により急激に耐性の上昇を示す。PAS 耐性は SM-PAS 併用, PAS 連用群共高度な耐性を認めず経過とともに減弱の傾向を認めるも SM 耐性と同様 20 カ月後に至るも投与前感受性に復帰する例はほとんど見られない。TB₁ 耐性は投与後 8 カ月で耐性の減弱を認めるも症例がすくないので検討を要する。INH 耐性も 2 カ月後ですでに減弱を認め 1^r 耐性の如き低度耐性例では投与前感受性に帰るものもあるが耐性の高度かつ完全になるにしたがつて耐性減弱低下は遅延する。さらに 10^r 51% (卅) 以上を臨床的耐性とする私の判定法により耐性の復帰を論ずると各薬剤共 2~4 カ月で耐性の減弱および感性化 (10^r 50% (卅) 以下を感性とする) を認め SM 耐性を除き 18~24 カ月でほとんど感性化を示しており特に INH 耐性は 6 カ月で大多数が感性化を示している。過去総使用量および経過期間と耐性出現の関係については SM の 25 カ月以上, INH の 7 カ月以上で耐性例は著明に減少しているが PAS および TB₁ では経過による耐性例の減少は認められない。第 1 回と第 2 回の耐性検査の間約 4~12 カ月において同一剤再使用, 不使用, 他剤使用による耐性および感性の変化について各薬剤共 10^r 51% 以上を耐性と判定せる成績では一般に不使用と他剤使用の場合は耐性の減弱および感性化が見られ他剤使用による耐性の推移は特に影響を受けないように思われる同一剤再使用 (SM 35, PAS 1200, TB₁ 17, INH

15 g) の場合では耐性の上昇および感性より耐性化が見られるしたがつて以上の成績よりすべての抗結核剤に耐性の減弱ないし低下は起り得るも高度かつ完全な耐性となるにしたがい長期間を要しさらに投与前の感受性に復帰するということは余り期待出来ず, 減弱せるものでも同一剤再投与により比較的急速に耐性の上昇を認めるのでわれわれは耐性検査に際して臨床上耐性の感性化ということ以外に常に投与前の薬剤感受性との比較および不完全耐性の存在に対して十分なる注意を払うと同時に, 耐性の変動は種々の因子より惹起され得るので耐性検査を繰返して行い判定をしなければならない。

第 5 章 結 論

(1) 投与法別に経過を追つて観察した 95 例について各種抗結核剤投与終了後の耐性の変化を検査した結果は各薬剤 (SM, PAS, TB₁, INH) 共投与終了後 2~4 カ月で耐性の減弱を認め 18~22 カ月で臨床的耐性の感性化 (10^r 50% 以下) を特に INH 耐性は 6 カ月で大多数にこれを認めるが SM 耐性は感性化の傾向がすくなくかつ再投与により耐性の上昇を見る。なお低度耐性を除き投与前の感受性に復帰するものは極めてすくなく且つ長期間を要する。

(2) 抗結核剤の過去総使用量および投与後経過期間と耐性出現を検査した 337 例について SM 耐性は 24 カ月以内症例 67 例中耐性 31 例 (46.3%), 25 カ月以上症例 21 例中耐性 1 例 (5%) で INH 耐性は 6 カ月以内症例 42 例中耐性 16 例 (38.1%), 7 カ月以上症例 41 例中耐性 5 例 (12.1%) でともに統計学的有意の差を認め SM は 25 カ月以上, INH は 7 カ月以上で耐性出現率の減少を示し PAS 耐性は 18 カ月以内 79 例中耐性 14 例と 19 カ月以上 16 例中耐性 1 例の間には統計学的に有意の差を認めず TB₁ 耐性においても同様に減弱を認められなかつた。過去総使用量と耐性出現は各薬剤共使用量の多くなるにしたがい耐性出現は高率となる。

(3) 抗結核剤投与終了後に症例を感性, 10^r 耐性, 100^r 耐性の 3 群にわけさらに次回の耐性検査との間に使用せる薬剤の有無により不使用, 同一剤再使用, 他剤使用の別に耐性感性の推移を観察した結果, 不使用の場合は感性群はすべて感性, 10^r 耐性群は各薬剤共感性化例が多く認められ, 100^r 耐性群では SM 感性化 1 例を除き同程度耐性を維持する, 同一剤再使用 (SM: 35, PAS: 1200, TB₁: 17, INH: 15 g) の場合は感性群では著明な耐性出現を耐性群では同程度ないし高度耐性の上昇を示し, 他剤使用の場合は感性群はすべて感性, 耐性群では耐性の減弱および感性化が見られるも他剤使用により耐性の推移は特に影響を受けないように思われる。

文 献

- 1) 秋葉: 医学の歩み., 13: 250, 昭 27.
- 2) 柳沢: 日本医事新報, 1487, 昭 27.
- 3) Canada et al: Am. Rev. Tbc., 52: 563, 1950.
- 4) Howlett: Am. Rev. Tbc., 59: 402, 1949.
- 5) Tempel et al: Am. Rev. Tbc., 63: 295, 1951.
- 6) Partearry: Acta. Phtisiologica., 1: 26, 1952.
- 7) Gruzdeva: Problemy Tuber., 6: 39, 1953.
- 8) Daddi e Lucches: Ann. 1st. C. Forlanini., 13: 155, 1952.
- 9) 君野: The Journal of Antibiotics., 7: 58, 昭 29.
- 10) 平野他: 医学と生物学., 20: 174, 昭 26.
- 11) 杉山: 臨床と研究., 31: 328, 昭 29.
- 12) Bernard et al: Rev. de la Tuberc., 17: 237, 1953.
- 13) Medical Res. Council: Brit. Med. J., 4769: 1152, 1952.
- 14) Pansy et al: Am. Rev. Tbc., 65, 765, 1952.
- 15) Meissner et al: Brit. Klin. Tub., 110: 503, 1954.
- 16) Zebrowski et al: Beitr. Klin. Tub., 110: 227, 1953.
- 17) M. Barnett et al: Lancet., 1: 314, 1952.
- 18) Johnstone & Riddel: Am. Rev. Tbc., 70: 442, 1954.
- 19) Petit: Acta Tuberc. Belg., 44: 337, 1953.
- 20) 熊谷: 日本臨床結核., 12: 609, 昭 28.
- 21) 中谷: 医療., 7: 19, 昭 28.
- 22) 芳賀: 結核研究の進歩., 8: 187, 昭 29.
- 23) Sumner S. Cohen et al: Dis of Chest., 23: 507, 1952.
- 24) Schettler et al: Beitr. Klin. Tub., 109: 274, 1953.
- 25) Dufourt et al: Poumon., 9: 219, 1953.
- 26) 篠塚: 化学療法研究彙報, 7: 65, 昭 28.
- 27) 瀬分: 広島医学., 7: 145, 昭 29.
- 28) 小川他: 厚生省結核療法研究協議会., 昭27.