

## 未治療肺結核患者の耐性検査成績

大 里 敏 雄

結核予防会渋谷診療所

受付 昭和 34 年 5 月 1 日

## 緒 言

化学療法の導入以来約 10 年を経過し、結核死亡は激減したが、これにともなつて耐性菌を喀出する患者が累積的に増加していることが想像される。したがつて、耐性菌による感染発病がどのくらいの頻度に起こっているのかということは大きな関心事である。とくに排菌患者の相当数が入院できない現状においては、かなりの率に達するであろうことも否定できない。

この問題に関して、著者はすでに数回にわたつて報告し<sup>1)~4)</sup>、その頻度が決して少なくないことを警告してきた。しかるに、従来の諸家の報告はその重要性に関して大体否定的なものが多かった。

そこで今回対象が 200 例に達したのを機会に、その耐性検査の成績とそれに関連する 2, 3 の問題について検討を加え、幾分なりともその実態を明らかにしたいと思う。

## 研 究 対 象

研究対象は昭和 30 年 10 月より 34 年 4 月までの間に、当所外来を受診あるいは集団検診によつて発見した新患、ないしは化学療法の既往なく観察中に再発を起した患者のうち、治療前に菌を検出した 200 例である。対象の年齢、性は表 1 に示した。

表 1 検査対象の年齢と性 (200 例)

性	年齢							計
	0~	10~	20~	30~	40~	50~	60~	
男		17	47	29	15	10	7	125
女	1	25	23	15	3	8		75
計	1	42	70	44	18	18	7	200

## 分離培養および耐性検査の方法

分離培養の検査材料は、喀痰あるいは喉頭粘液で、その内訳は喀痰 58 例、喉頭粘液 142 例である。

培地は 3% 小川培地を使用した<sup>2)</sup>が、培養の手技についてはすでに報告<sup>2)</sup>したので省略する。耐性検査は、分離培養より間接法によつて行ない、菌量の少ないものは 3% 小川培地に継代ののちに検査を行なつた。培地

は耐性検査用の 3% 小川培地を使用し、検査薬剤は SM, PAS, INH の 3 剤である。菌液調製、薬剤濃度は昭和 32 年 5 月以降の 155 例は新検査指針によつたが、それ以前の 45 例は旧指針に従つた。判定は 5~6 週に行なつた。

## 成 績

## 1) 第 1 回目の耐性検査成績

第 1 回目の検査において、SM, PAS では 10 $\gamma$  培地に、INH は 1 $\gamma$  培地に多少とも菌の発育を認められたものは表 2 のごとくである。すなわち SM 23%, PAS 4%, INH 5% である。

以上は薬剤別にみた耐性の状態であるが、症例としてみると 51 例、25.5% が耐性を示した。このうち SM のみのもの 39 例、SM と PAS の 2 剤耐性 4 例、SM と INH の 2 剤耐性は 6 例で、3 剤に耐性を示したものは 2 例である。

つぎに、各薬剤の前述の濃度に対照培地と同じ程度の菌発育を認めたいいわゆる完全耐性のみをみると、SM 13 例、INH 1 例で、これを症例としてみると 13 例 6.5% で、うち 1 例は SM と INH の 2 重耐性である。

表 2 第 1 回目の検査における耐性の頻度

耐性の状態	薬 剤		
	SM	PAS	INH
10 $\gamma$ 不完全耐性 (INH は 1 $\gamma$ 不完全)	28	6	6
10 $\gamma$ 不完全, 100 $\gamma$ 不完全 (INH は 1 $\gamma$ 不完全, 10 $\gamma$ 不完全)	5	2	3
10 $\gamma$ 完全耐性 (INH は 1 $\gamma$ 完全)	5		1
10 $\gamma$ 完全, 100 $\gamma$ 不完全 (INH は 1 $\gamma$ 完全, 10 $\gamma$ 不完全)	3		
100 $\gamma$ 完全耐性 (INH は 10 $\gamma$ 完全)	5		
計	46	8	10
耐 性 の 率	23%	4%	5%

## 2) 確実に耐性菌感染と考えられる例について

前述のようなスクリーニングによつて選びだした 51 例のうち、どれだけが真の耐性菌感染例であるかという

問題である。再検査の結果耐性が認められなかったものは、はじめの検査で約 10 コロニー以下の発育しか認めなかったもので、この程度の不完全耐性は技術的エラーが多分に考えられるので、これらの例は除外することが適当と考えられる。そこで不完全耐性例のうち多数の菌の発育を認めたもの、再検査成績の一致するもの、および完全耐性を耐性例としてとりあげることにした。このような基準でみると 20 例、10% がほぼ真の耐性菌感染と考えられる例であった。以下これら 20 例につき分析を加えるが、耐性薬剤別に分けると、SM 15 例、PAS 2 例、SM・PAS および SM・INH の 2 重耐性各 1 例、3 剤耐性 1 例である。

3) 耐性菌感染 20 例の年令と性

これら 20 例の年令は表 3 のごとくで、29 才以下が 15 例を占め、9 才までの 1 例を除くと 20 才台の 15.7% が最高の率を示している。性別は男 11 例、女 9 例で、男 8.9%、女 12% の頻度を示している。

表 3 耐性菌感染例の年令と性 (20 例)

性	年令							計	耐性の率
	0~10	10~20	20~30	30~40	40~50	50~60	60~		
男			7	1	2		1	11	8.9%
女	1	3	4	1				9	12%
計	1	3	11	2	2		1	20	10%

4) ツ反歴ないし病歴と耐性菌感染の関係

これら耐性例は、化学療法普及後に感染発病したものに多いか、あるいはそれ以前に感染していたいわゆるツ反既陽性群に多いかを分析するために、検査対象をそのツ反歴あるいは病歴によって(1)~(4)群とさらに不明群の 5 つに分類した。分類の基準は表 4 の欄外に示したが、(1)、(2)群は化学療法普及前にすでに感染していた可能性の推定されるもので、(3)、(4)群は、化学療法普及後に感染発病したと考えられる群である。その結果、化学療法普及後に感染発病したことが確実な(4)群では 19.5% に、それ以前にすでに感染していたことが確実な(1)群では 6.8% が耐性を示しており、かなりの差を認めた。

5) 年次別にみた耐性の頻度

昭和 30 年の検査例 1 例を除外した 199 例について各年次別に耐性例の頻度をみると、31 年 29 例中 4 例 (13.8%)、32 年 73 例中 10 例 (13.7%)、33 年 86 例中 5 例 (5.8%)、34 年 4 月まで 11 例中 1 例 (9.1%) で増加の傾向はみられない。ただし 3 重耐性の 1 例は 34 年にはじめて発見された。この傾向は、第 1 回検査で耐性を示した 51 例について分析した結果も同様で、31 年 13.8%、32 年 43.8%、33 年 12.8%、34 年 4 月まで 16.4% の成績であった。

6) 感染源について

表 4 ツ反歴~病歴と耐性菌感染の関係 (ツ反既陽性群と初感染発病群の耐性菌感染の頻度の比較)

ツ反歴病歴	検査例数	耐性例	耐性の率	
(1) 群	74	5	6.8%	} 5/85
(2) 群	11			
(3) 群	13			} 8/54
(4) 群	41	8	19.5%	
不明	61	7	11.5%	
計	200	20	10%	

注：(1)群：昭和24年以前にツ反既陽性、陽転の認められていたもの、または発病していたもの、治療所見を認めたもの  
 (2)群：昭和25~26年にツ反既陽性であったもの、または治療所見を認めたもの  
 (3)群：昭和22~24年にツ反陰性であったもの  
 (4)群：昭和25年以後にツ反陰性または陽転の確認されているもの

耐性例 20 例のうち、家族に結核患者の全くないもの 9 例、家族歴の認められるもの 11 例である。これら 11 例のうち、感染源の推定可能なものは 8 例で、患者との関係は父 3 例、母 2 例、妻 2 例、妹 1 例である。

7) 耐性菌感染例の経過

20 例のうち入院、転医などのために経過の不明なものは 11 例で、他の 1 例は最近の症例のため判定不能であり、残りの 8 例の経過を観察した。

これら 8 例のうち 3 例は治療中になんらかの形の悪化を示した。悪化例は 20 才 9 月、48 才 6 月、25 才 9 月の 3 例で、治療前の耐性は第 1 例は SM 100 γ 完全、INH 1 γ 不完全、第 2 例は SM 100 γ 完全、第 3 例は SM 10 γ、100 γ 不完全、PAS 10 γ、100 γ 不完全耐性である。学研病型は B 型、CKy 型、BKd 型である。悪化の状態は、1 例は病巣拡大して切除、1 例は菌陽性持続し空洞拡大して手術のため入院、1 例は菌が再陽性となり透亮拡大した。

他の 5 例のうち 1 例は PAS 10 γ 不完全耐性例であるが、6 ヶ月経過しても空洞残存するため入院した。残りの 4 例は経過良好で、浸潤は著明ないし中等度改善を示し、空洞も濃縮 a ないし癩痕化の状態となっており、治療終了して観察中のものが 2 例含まれている。

なおこれら症例の経過の詳細については次の機会に報告する予定である。

考 按

耐性菌感染の報告はかなり多くみられるが、その多くは症例報告であつて、3 剤の耐性検査を同時に行なつて未治療患者の耐性の成績を報告したものはそれほど多くはない。またその成績は諸家によつてかなりの差を示

し、諸外国の成績ももつとも少ない Kertay<sup>5)</sup> の 2% から Chaves<sup>6)</sup> の 12% までの開きがある。わが国では千葉<sup>7)</sup> の 2.7%, 中泉<sup>8)</sup> の SM 3.5%, PAS 1.1%, INH 2% などの報告によつて、耐性菌感染はそれほど重要視されない傾向がみられた。しかるに谷脇<sup>9)</sup> の昭和 31 年の報告に続いて佐藤ら<sup>10)</sup> の 10.5%, 小森<sup>11)</sup> の 10%, 酒井<sup>12)</sup> の 61 例中 7 例などの高い頻度の報告がみられるようになった。

このような差異が生ずる原因は何であろうか。まず第 1 に耐性の線をどこに引くかということであろう。著者の成績でも不完全耐性を含めると 25.1% にも達する。また薬剤によつて耐性の限界をどのようにかえるかという点も報告によつて相違がある。第 2 に検査方法の違いである。接種菌量の多いほど耐性値が高くすることは細菌学的に明らかであり、旧指針の 0.1 mg 接種はあまりに多量であると思われる。また検査を直接法によつて行なつたか、間接法によつたかの問題もある。そのほか使用培地の違いによつても耐性の出方が異なってくる。第 3 に対象母集団の構成因子である。年齢構成が大きな関係を有することは著者の成績からも明らかである。年齢構成の高い特定集団の健康管理によつて発見された患者を対象とする場合には、その年齢、ツ反既陽性例の多いことからみて、耐性菌感染の頻度は低くなる傾向があるであろう。千葉<sup>7)</sup>、中泉<sup>8)</sup> の成績は、このような特定集団であることも大きな関係を有するのではないかと考えられる。性については、Fox ら<sup>13)</sup> のごとく男 3%, 女 9.5% で有意差を認める報告もあるので、一応考慮にいれる必要がある。

第 4 に、薬剤使用の状況、患者の実態が各国によつて異なるということである。したがつて諸外国の成績からわが国の耐性菌感染の頻度を推測することは妥当ではない。このことは薬剤別の耐性頻度をみても明らかところで、諸外国<sup>6)</sup> 13)~15) では PAS および INH の耐性頻度は SM のそれとほぼ同じか、それ以上の頻度を示すものが多いのに比して、わが国の報告の多くは<sup>7)</sup> 8) 12) SM 耐性の頻度が非常に高い。著者の耐性例 20 例の内訳も SM 18, PAS 4, INH 2 となつている。わが国の耐性菌感染の頻度が諸外国に比して高いとすれば、これは SM 耐性例の多いことによるものと考えられる。このことは三枝<sup>16)</sup> が道路上の咯痰より分離した 10 株の結核菌のうち、5 株に SM 10 $\gamma$  以上の耐性を認めたという成績に裏付けされている。この場合 1 つの反論は、他の疾患に使用された SM によつて、患者の自覚していない結核病巣内の菌が耐性を獲得したものであるのではないかという問題である。その可能性は否定はできないが証明が困難である。しかし病歴の調査にあつては十分に注意をはらう必要がある。

また耐性頻度に関係する因子として、対象の年次分布

がある。化学療法が普及するほど耐性菌感染の頻度は上昇するものと考えられるが、一方では有効な化学療法によつて排菌患者が減少して感染の機会が少なくなるという逆の関係もあり、この問題の決定は非常に困難である。年次的に増加していないとする Bogen<sup>17)</sup>、小森<sup>11)</sup> と、増加しているという谷脇<sup>9)</sup> の相反する成績が報告されている。著者の成績は 32 年を最高にその後の増加傾向はみられなかつた。

感染源の追求は重要ではあるが困難ことが多い。感染源の確定のためには、その耐性の状態を調べる必要があるが、わが国の現状では不可能な例が大多数であると思われる。

最後に、耐性菌感染に関連して外来性再感染の問題にふれなければならない。Thomas<sup>18)</sup> は耐性 9 例中 4 例は外来性再感染であつたといひ、Finkler<sup>19)</sup> は耐性菌感染 16 例はすべて外来性再感染と推定されると報告している。わが国でも、中泉<sup>8)</sup> は 3 例を報告し、佐藤ら<sup>10)</sup> は 11 例中 8 例は外来性再感染と推定されるとのべている。しかし、これらの報告は外来性再感染の頻度についてはふれておらず、また初感染発病例のうちに占める耐性菌感染の頻度に比して多いか少ないかも分析されていない。著者はこの問題の手掛りをつかむために、前述のように 5 群に分けてそのうちに占める耐性例の頻度を調べたのであるが、その結果化学療法普及前に感染していたことが明らかな例のうち約 7% (5 例) が耐性例であつた。この 5 例がすべて耐性菌による外来性再感染であるかどうかは、3 つの薬剤に対する自然耐性菌の正確な頻度が不明である点からみて、ただちに結論をだすことはできない。しかし、柳沢<sup>20)</sup> の自然耐性菌の頻度の報告のうち——この成績は昭和 27 年末までの症例であつて、正確な自然耐性菌の頻度といえない点に問題はあるが——とくに SM 10 $\gamma$  に発育したものは 0.8% という成績に比して、著者の成績ははるかに高率である点と、同じく柳沢<sup>21)</sup> のカナマイシン自然耐性菌は 10 $\gamma$  不完全耐性 1 例にすぎないという報告からの類推がゆゑされるならば、この 5 例は耐性菌による外来性再感染と考えるのが適当であろう。したがつて、著者の以前の報告<sup>2)</sup> は訂正する必要があると思われる。しかしながら、いわゆる初感染発病群においては、約 20% が耐性菌感染例であつたことはさらに重要な問題であると考えられる。

以上のほかに、検討すべき多くの問題が残されているが、次の機会にさらに分析を加えたいと思う。

## 結 語

昭和 30 年 10 月以降の未治療肺結核患者 200 例について耐性検査を行ない、次の成績をえた。

1) 第 1 回検査によつて、SM 10 $\gamma$  に菌の発育を

認めたものは23%、PAS 10γには4%、INH 1γには5%であり、対照培地と同じ程度の発育を認めたものはSM 13例(6.5%)、INH 1例(0.5%)であった。

2) 確実に耐性菌感染と考えられる例は20例であったが、このうち15例はSM耐性例で、PAS耐性は2例、2重耐性2例、3重耐性1例であった。

3) これら20例のうち、15例は年齢29才以下で女の頻度がやや高かった。

4) 化学療法普及前にツ反既陽性であった群では6.8%に、普及後に感染発病した例では19.5%に耐性菌感染を認めた。

5) 年次別には昭和32年が最高で、増加の傾向はみられなかった。

6) 感染源は20例中8例に推定可能であった。

7) 臨床経過の明らかな8例の耐性例のうち3例が悪化した。

稿を終わるにあたり、御校閲戴いた結核研究所長隈部英雄、渋谷診療所長飯塚義彦の両先生に深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 大里敏雄：公衆衛生学会雑誌，12（増刊号）：279，昭32.
- 2) 大里敏雄 他：呼吸器診療，12：968，昭32.
- 3) 大里敏雄：結核，33（増刊号）：396，昭33.
- 4) 大里敏雄：結核，34（増刊号）に掲載予定.
- 5) Kertay, N. et al. : Beit. K. Tbk., 119 : 67, 1958.
- 6) Chaves A.D. et al. : Am. Rev. Tbc., 74 : 293, 1956.
- 7) 千葉保之 他：日本臨牀結核，16 : 666, 昭32.
- 8) 中泉直正：結核研究の進歩，22 : 94, 昭33.
- 9) 谷脇舜：結核の研究，6 : 36, 昭31.
- 10) 佐藤彦次郎 他：結核，33（増刊号）：396, 昭33.
- 11) 小森宗次郎：長崎医学会雑誌，33 : 1345, 昭31.
- 12) 酒井栄一：結核，34 : 287, 昭34.
- 13) Fox, W. et al. : Tubercle, 38 : 71, 1957.
- 14) Storey, P.B. et al. : Transactions of the 16th Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis : 218, 1957.
- 15) Cummings, M.M. : Trans. 17th Conf. Chemo. Tbc. : 252, 1958.
- 16) 三枝慶一郎：金沢大学結核研究所年報，14（下）：321，昭31.
- 17) Bogen, E. : Trans. 17th Conf. Chemo. Tbc. : 244, 1958.
- 18) Thomas, O.F. et al. : Lancet, 266 : 1308, 1954.
- 19) Finkler, E. : Schweiz. Zeit. Tbk., 14 : 372, 1957.
- 20) 柳沢謙：厚生省結核療法研究協議会，結核治療の評価：21, 261, 昭31, 医学書院.
- 21) 柳沢謙：第34回結核病学会シンポジウム，カナマイシンについて：13, 昭34.