

# 結核菌の2~3者ないし2~3重耐性に関する 臨床的ならびに実験的研究

(第 1 報)

知 久 祝 康

東京大学伝染病研究所臨床研究部 (部長 北本 治教授)

受 付 昭 和 33 年 11 月 22 日

## 緒 言

結核症に対する長期併用化学療法の普及に伴つて、2~3者耐性例ないし2~3重耐性例の出現が漸次増加の傾向にあるが、さらに新抗結核剤の臨床応用とともに、より高次の多者耐性および多重耐性菌の出現も考えられる。

今回私は2~3者耐性ないし2~3重耐性菌の臨床的意義を究明する目的で、1) 2~3者耐性ないし2~3重耐性の定義、2) 2~3者耐性ないし2~3重耐性、3) 2者耐性菌に対する併用効果 (in vitro)、4) 総合耐性検査法について検討した。もちろん SM, PAS, INH 以外にも Tibion, Viomycin, Cycloserine, Kanamycin 等に対する耐性も含めて多者耐性、多重耐性を論ずべきであるが、この種の耐性に関しての臨床の現状からみても、今回は SM, PAS, INH に限ることとした。

### I 2~3者耐性と2~3重耐性の定義

1) 1種の結核菌が2種あるいは3種の薬剤に耐性をもつた場合、この結核菌を2重耐性菌、3重耐性菌と定義する。他方従来の単独薬剤含有培地使用による耐性測定法で SM, PAS, INH の3者に耐性を示した場合、この患者の喀痰中には感受性菌、SM 単独耐性菌、PAS 単独耐性菌、INH 単独耐性菌および SM・PAS 2重耐性菌、SM・INH 2重耐性菌、PAS・INH 2重耐性菌、SM・PAS・INH 3重耐性菌が種々の割合に混在する可能性があるが、実際にも SM, PAS, INH の耐性菌の存在は証明されるほか、2重耐性菌、3重耐性菌に関してもそれらの存在が証明されるのである。

かかる意味において、従来の耐性検査で2種または3種の薬剤に耐性をもつがごとく現われているものを2~3者耐性として、2~3重耐性と区別して用いることとする。

後に述べるように、ポプュレーション中2~3重耐性菌が主体をなすと考えられるときは、2~3剤混合培地に

耐性を示すので、これを臨床上の2~3重耐性とみることが出来る。著者は単独薬剤含有ユーマンス培地による耐性検査に加えて、2剤・3剤混入3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地による耐性検査を並行的に行つた。

### II 2~3者ないし2~3重耐性菌の出現頻度

#### I) 2~3者耐性菌の出現頻度

##### (A) 方法

われわれの研究室において、SM, PAS, INH の3種の耐性をユーマンス培地を使用する間接法により、並行的にすべて測定したものの396例につき最近数年間の状況を調査した。このさい SM, PAS, INH の3種の耐性のうち、1種類でも測定していない例またはこれに近いものは除外した。また同一患者からの材料は1年以上の間隔のあるものは、別の菌株として本集計中に加えた。

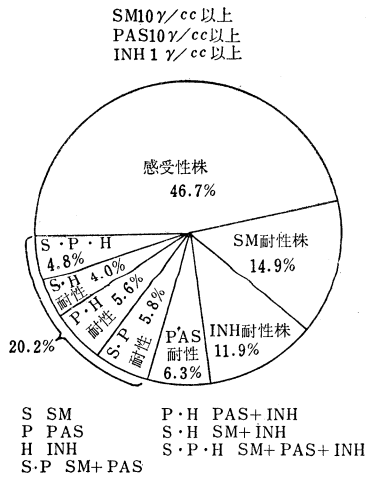
##### (B) 成績

SM 10  $\gamma$ /cc 以上、PAS 10  $\gamma$ /cc 以上、INH 1  $\gamma$ /cc 以上 (いずれも主動耐性) を臨床的耐性として取扱うと、図表1のごとく396株中感受性のもので46.7%、SM 耐性 14.9%、PAS 耐性 6.3%、INH 耐性 11.9%、SM・PAS 2者耐性 5.8%、PAS・INH 2者耐性 5.6%、SM・INH 2者耐性 4.0%、SM・PAS・INH 3者耐性 4.8% であり、2~3者耐性の合計は 20.2% となり、感受性株の約半数を占めている。

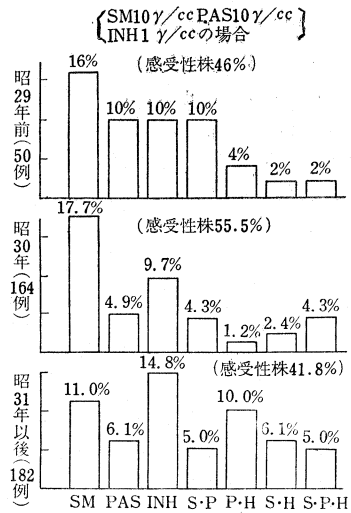
またこれを昭和29年、30年、31年以後と各年別に逐年傾向をみると、図表2のごとく、SM 単独耐性がむしろ減少し、INH 耐性あるいはINHを含む2~3者耐性の増加を示している。

この昭和31年以後の182例についてPAS耐性として1  $\gamma$ /c 以上をとるとき、すなわち SM 10  $\gamma$ /cc 以上、PAS 1  $\gamma$ /cc 以上、INH 1  $\gamma$ /cc 以上のものを調べると、図表3のごとく感受性菌の部類に入るのはさらに減少して41.7%から36%となり、単独耐性も32.3%から24.3%と減少するに反し、2~

図表 1 2~3 者耐性出現頻度



図表 2 2~3 者耐性の逐年傾向



3者耐性が 26% から 39.7% と著しく増加することを示している。

図表 3 昭和 31 年以降における 2~3 者耐性出現頻度 (耐性度別にみた場合)

耐性度	S M 10 γ/cc 以上 PAS 10 γ/cc 以上 INH 1 γ/cc 以上		S M 10 γ/cc 以上 PAS 1 γ/cc 以上 INH 1 γ/cc 以上		S M 1 γ/cc 以上 PAS 1 γ/cc 以上 INH 1 γ/cc 以上		
	例数	%	例数	%	例数	%	
耐性検査全例	182	100	182	100	182	100	
感受性	76	41.7		36.0		25.8	
単独耐性	S M	20	11.0	10	5.5	29	15.9
	P A S	12	6.5	18	10.0	7	3.9
	I N H	27	14.8	16	8.8	9	5.0
2~3者耐性	S M・P A S	9	4.95	16	8.8	30	16.4
	S M・I N H	11	6.05	7	3.9	11	6.1
	P A S・I N H	18	10.0	33	18.2	8	4.4
	S M・P A S・I N H	9	5.0	16	8.8	41	22.5

また SM, PAS, INH 耐性として、各 1 γ/cc 以上をとった場合にも、感受性株の減少に反し、2~3 者耐性株の著明な増加を示し、その合計は 49.4% となつて、全体の約半数を占めることとなり化学療法の長期化とともに 2~3 者耐性例が今後ますます増加する傾向が示された。

II) 2~3 重耐性菌の出現頻度

(A) 方法

2~3 重耐性菌の存在を確認するために 2 剤, 3 剤混入の総合耐性培地を用いた場合の最近 2 年間の本院入院患者および外来患者 97 名についての成績を述べる。耐性度は SM 10 γ/cc, PAS 10 γ/cc, INH 5γ/cc とした。

(B) 成績

図表 4 に示すごとくであり、単独耐性例 20.6%, 2~3 者耐性例 63.9%, 2~3 重耐性例は 41.3% を占めることとなる。

また各 2 者耐性例中の約 2/3 が 2 重耐性である。ただし 3 重耐性例は 3 者耐性の 1/2 を下回っている。SM 10 γ/cc, PAS 10 γ/cc, INH 1 γ/cc のレベルで集計した成績は図表 4 の右側のごとくである。すなわち SM・PAS が減少し、SM・INH, SM・PAS・INH が増加している。また 3 重耐性は 3 者耐性のおよそ 2/3 に達している。

上述の成績に関しては、対象が比較的重症で長期化学療法施行中のものであつたことも考慮を要することであ

と思われるが、年々 2~3 者耐性株の頻度が増し、また 2~3 重耐性株が 41.3% (SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 10  $\gamma$ /cc, INH 5  $\gamma$ /cc) ないし 46% (SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 10  $\gamma$ /cc, INH 1  $\gamma$ /cc) を占めることは注目に値することと思われる。

III 2者耐性の菌に対する併用効果 (in vitro)

2種の薬剤の両者に対して耐性を生じた場合に、さらにその併用を続行して有意義であるかどうかは、臨床上市しばしば遭遇する問題である。もちろん体内の種々なる因子も関係することであるので以下の in vitro の成績はあくまで 1 つの指針を示すものと考えられる。

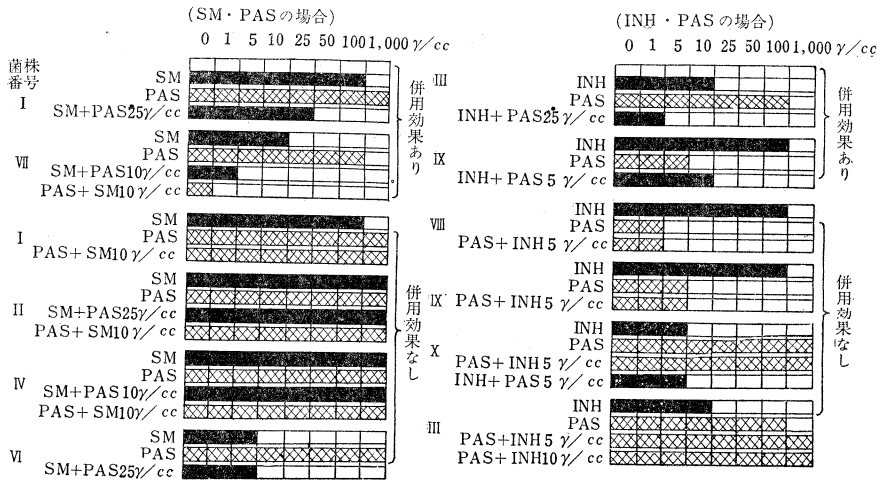
〔実験方法〕

たとえば SM, PAS 両者に耐性の株の場合は SM, PAS おのこの単独の系列と、SM の系列に PAS の血中濃度に近い濃度 (たとえば 25  $\gamma$ /cc) を併用した場合と、PAS の系列に SM の血中濃度に近い濃度 (たとえば 10  $\gamma$ /cc) を併用した場合の 4 種の系列のユーマンス培地をつくり、これにデュボス培地に均等増殖せしめた耐性菌の 0.01 mg を接種し、それぞれ

図表 4 総合耐性培地による検査成績 (対照培地と同程度の発育を示したものをとった場合)

		1956~1958年		1957~1958年	
耐性度		SM10 $\gamma$ /cc・PAS10 $\gamma$ /cc・INH5 $\gamma$ /cc		SM10 $\gamma$ /cc・PAS10 $\gamma$ /cc・INH1 $\gamma$ /cc	
		例数	%	例数	%
耐性検査全例		97	100	50	100
感受性		15	15.5%	8	16
単独耐性	S M	13	13.4%	5	10%
	P A S	6	6.2	3	6
	I N H	1	1.0	1	2
		} 20.6%		} 18%	
2~3者耐性	S・P	33	34.0%	12	24%
	S・H	12	12.4	9	18
	P・H	3	3.1	1	2
	S・P・H	14	14.4	11	22
		} 65.9%		} 66%	
2~3重耐性	S P	25	25.7%	7	14%
	S H	9	9.3	8	16
	P H	2	2.1	1	2
	S P H	6	6.2	7	14
		} 41.3%		} 46%	

図表 5 2者に耐性の菌株に対する併用効果



単独の系列と、併用の系列の増殖程度を比較した。

〔実験成績〕

数種の 2 者耐性株に対する併用実験成績を SM・PAS の場合と、PAS・INH の場合に分けて示したものが図表 5 である。すなわち 2 者耐性の場合、少なくとも in vitro では単独で無効な濃度であつても両者を組合わせて作用させるとその阻止限界が下降する場合が認められた。たとえば図表中 VIIのごとく SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 100  $\gamma$ /cc の耐性であつても、PAS 10  $\gamma$ /cc を加えて、SM を作用させると SM 5  $\gamma$ /cc で阻止され、SM 10  $\gamma$ /cc を加えて、PAS を作用させる

と PAS 1  $\gamma$ /cc で阻止されている。図の上段は阻止限界の下降した例、下段は下降しなかつた例である。INH・PAS の 2 者耐性の場合にも同様なことがみとめられた。

IV 総合耐性検査法

2~3 者耐性の場合、各薬剤に対する個別の測定値をだす以外に、2 剤および 3 剤の組合せに対する耐性、いわゆる総合耐性を測定することが考えられる。

前述したごとく 2~3 者耐性例の増加、併用療法の普及とともに、病巣に到達する 2 種、3 種の薬剤の共同

の影響が菌にいかように現われるかが類推できることは臨床的にかなりに必要な問題であること、さらには前記の実験成績から見掛け上2〜3者耐性であつても、*in vitro* の併用実験で耐性値の下降を示す場合がある程度みられることから、私は以下のごとき組合せ培地による耐性検査法を行つてきた。

〔実験方法〕

培地：各薬剤を所定の濃度に含有せる3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地  
 薬剤：DHSM（以下すべてSMと略）、PAS、INH

SM, PAS, INH のおのおのについて終末濃度の50倍の濃度をもつ薬液をあらかじめ作製し、これより型のごとくして図表6のごとき薬剤組合せ耐性培地を作製した。ただしSM (DHSM) の濃度については、凝固滅菌による力価の低下を考へ2倍量を混入している。また1957〜1958年にかけては、INHの濃度1  $\gamma/\text{cc}$  のレベルを加えて図表の右側に示すごとき組合せを1セットとしている。かくして1)〜4) および 1')〜5') で各薬剤の個別の耐性を5)〜8) および 6')〜12') で2〜3重耐性すなわち、総合耐性を察知するのである。

図表6 使用した総合耐性培地(3%小川培地)

	1956 ~ 1957年	1957 ~ 1958年	
1	対 照	対 照	1'
2	SM 10 $\gamma/\text{cc}$	SM 10 $\gamma/\text{cc}$	2'
3	PAS 10 $\gamma/\text{cc}$	PAS 10 $\gamma/\text{cc}$	3'
4	INH 5 $\gamma/\text{cc}$	INH 1 $\gamma/\text{cc}$	4'
5	SM 10 $\gamma/\text{cc}$ + PAS 10 $\gamma/\text{cc}$	INH 5 $\gamma/\text{cc}$	5'
6	SM 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 5 $\gamma/\text{cc}$	SM 10 $\gamma/\text{cc}$ + PAS 10 $\gamma/\text{cc}$	6'
7	PAS 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 5 $\gamma/\text{cc}$	SM 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 1 $\gamma/\text{cc}$	7'
8	SM 10 $\gamma/\text{cc}$ + PAS 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 5 $\gamma/\text{cc}$	SM 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 5 $\gamma/\text{cc}$	8'
		PAS 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 1 $\gamma/\text{cc}$	9'
		PAS 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 5 $\gamma/\text{cc}$	10'
		SM 10 $\gamma/\text{cc}$ + PAS 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 1 $\gamma/\text{cc}$	11'
		SM 10 $\gamma/\text{cc}$ + PAS 10 $\gamma/\text{cc}$ + INH 5 $\gamma/\text{cc}$	12'

〔検査成績〕

以上による検査成績の一部を表示すると図表7a, 7bのごとくである。7aは2者耐性を示したものの総合耐性を示すものでNo.1〜No.5は併用効果が認められ、No.6〜No.10は認められない。7bは3者耐性を示したものの総合耐性を示すものである。

すなわち図表7bにおいて2重耐性菌の集落数から眺めて併用効果の全く認められないもの(たとえば、No.1のS+P, No.4のS+P), 軽度に併用効果の認められるもの(No.6のS+H), 明瞭に併用効果の認められるもの(No.1〜No.3のS+H)があるが、3重耐性菌の集落数の面からみると、No.8〜No.10に軽微な集落発生を認めるにすぎず、ほとんどの症例に著明な3者併用の効果が認められた。

また対照培地の集落数が算定できる程度に喀痰を適宜

稀釈して培地に接種した場合もほとんど同様な成績を示した(図表8)。

すなわち2〜3者耐性のもも総合耐性培地における2〜3重耐性菌の発生状況から、2者併用ことに3者併用の効果が期待できるものがあることがわかる。

もちろん試験管内の成績がそのまま生体内に適用できるものではないが、総合耐性培地の使用により、患者喀痰中の2〜3重耐性菌の発生状況、さらには2〜3者併用の効果の有無を観察することができ、以後の化学療法に対する指針を得る意味で役立つのではないかと思われる。

総括および考案

2〜3者耐性および2〜3重耐性に関して、その定義、頻度、さらに2者耐性の菌に対する試験管内の併用効

図表 7a 総合耐性検査成績 (2者耐性の場合)

No.	患者名	対 照	S <sub>10</sub>	P <sub>10</sub>	H <sub>5</sub>	S <sub>10</sub> +P <sub>10</sub>	S <sub>10</sub> +H <sub>5</sub>	P <sub>10</sub> +H <sub>5</sub>	S <sub>10</sub> +P <sub>10</sub> +H <sub>5</sub>
1	■	≡	≡	≡	-	-	-	-	-
2	■	≡	≡	+	-	-	-	-	-
3	■	≡	≡	≡	-	-	-	-	-
4	■	≡	≡	≡	-	+ (5)	-	-	-
5	■	≡	≡	≡	-	-	-	-	-
6	■	≡	≡	≡	-	≡	-	-	-
7	■	≡	≡	≡	-	≡	-	-	-
8	■	≡	≡	+ (2)	≡	+ (2)	≡	-	-
9	■	≡	≡	≡	+ (1)	≡	-	-	-
10	■	≡	≡	≡	+ (3)	≡	+ (10)	+ (6)	+ (4)

≡ 培地全面集落融合 ≡ 培地 2/3 集落融合 ≡ 培地の 1/2 集落融合または200≡以上 ≡ 集落100~200≡  
+ 集落100≡以下 算定可能のとき右( )内

図表 7b 総合耐性検査成績 (3者耐性の場合)

No.	患者名	対 照	S <sub>10</sub>	P <sub>10</sub>	H <sub>5</sub>	S <sub>10</sub> +P <sub>10</sub>	S <sub>10</sub> +H <sub>5</sub>	P <sub>10</sub> +H <sub>5</sub>	S <sub>10</sub> +P <sub>10</sub> +H <sub>5</sub>
1	■	≡	≡	≡	≡	≡	-	-	-
2	■	≡	≡	≡	+	+	-	+ (6)	-
3	■	≡	+	≡	+	≡	-	+	-
4	■	≡	≡	≡	≡	≡	≡	+ (5)	-
5	■	≡	≡	+	≡	+	≡	+ (15)	-
6	■	≡	≡	+	≡	+	+	-	-
7	■	≡	≡	≡	≡	+ (20)	≡	≡	+
8	■	≡	≡	≡	≡	≡	+	+	+
9	■	≡	≡	≡	+	≡	+	+	+
10	■	≡	≡	≡	+ (27)	≡	+ (27)	+ (25)	+ (19)

果、総合耐性検査法について私の実験成績を述べ検討を加えたが、以下これについて総括して考案を追加することとする。

1) 2~3者耐性と2~3重耐性なる語に関しては、その意味がまちまちに使用されていて統一性がないようである。外国文献中の polyresistance なる語も意味は必ずしも明確でない。

私は1≡の結核菌が2種~3種の薬剤に耐性をもつた場合、これを2~3重耐性菌とし、臨床上当常の喀痰検査により、2種もしくは3種の薬剤に耐性のごとく現われている場合には、これを2~3者耐性として区別した。もちろん2~3者耐性を示す株の中にも2~3

重耐性のみよりなると考えられる株も存在しうるわけである。

さて、1≡の細菌細胞が2種もしくは3種の薬剤に耐性を担いようかどうかの点については、当教室の柴田<sup>1)2)</sup>が単個菌分離培養法を利用し SM, PAS, INH の3重耐性菌を分離している。これを継代した場合の集団構成はほとんど3重耐性よりなっているごとくであるが、この継代を重ねてゆけば、感受性菌が増殖してくるかどうかは将来の問題である。

2) 小川(政)<sup>3)</sup>は昭和31年のある時期6ヵ月間に国立東京療養所に入所した患者の菌陽性者95例の耐性測定結果として、SM 10γ/cc, PAS 1γ/cc, IN

図表8 喀痰稀釈液使用による成績

	G-8			G-2~3			G-3			G-5			G-4			
	原液	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	原液	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	原液	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	原液	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	原液	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-3</sup>	
C	卅	卅	H145 H109	卅	卅	H102 H106	卅	卅	+ 63 + 56	卅	卅	卅 200 + 62	卅	卅	+ 94 H130	C
SM <sub>10</sub>	卅	卅	H135 + 85	卅	卅	H104 H115	卅	卅	+ 56 + 45	卅	卅	H 151 + 90	卅	卅	H167 H170	SM <sub>10</sub>
PAS <sub>10</sub>	卅	卅	H100 H115	卅	卅	H111 H146	卅	卅	+ 53 + 48	卅	卅	H 166 + 80	卅	卅	H H	PAS <sub>10</sub>
INH <sub>5</sub>	-	+22	+ 10	+2	-	-	-	-	-	卅	卅	+ 37	+34	+5	+1	INH <sub>1</sub>
	-	-	-	+1	-	-	-	-	-	卅	卅	+ 46	+35	+4	-	
S <sub>10</sub> P <sub>10</sub>	卅	卅	+ 46 +104	卅	卅	H101 H124	+	+	+5	-	-	-	+10	+3	-	INH <sub>5</sub>
	-	卅	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	?	+3	-	
S <sub>10</sub> H <sub>5</sub>	-	-	-	+1	-	-	-	-	-	卅	卅	+ 96	卅	卅	H108	S <sub>10</sub> P <sub>10</sub>
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	+ 86	卅	卅	+ 88	
P <sub>10</sub> H <sub>5</sub>	-	-	-	+2	-	-	-	-	-	卅	卅	+ 28	+9	+3	-	S <sub>10</sub> H <sub>1</sub>
	-	-	-	+1	-	-	-	-	-	卅	卅	+ 17	+?	+1	-	
S <sub>10</sub> P <sub>10</sub> H <sub>5</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+13	+1	-	S <sub>10</sub> H <sub>5</sub>
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+21	+3	-	
										卅	+11	+ 16	+3	-	+1	P <sub>10</sub> H <sub>1</sub>
										卅	+78	+ 10	-	-	-	
										-	-	-	-	-	-	P <sub>10</sub> H <sub>5</sub>
										-	-	-	-	-	-	
										卅	+1	-	-	-	-	S <sub>10</sub> P <sub>10</sub> H <sub>1</sub>
										卅	-	-	-	-	-	
										-	-	+1	-	-	-	S <sub>10</sub> P <sub>10</sub> H <sub>5</sub>
										-	-	-	-	-	-	

H 1 γ/cc をとつた場合の 2~3 者耐性の合計は 59 例 (62.3%) で 2~3 者耐性例が増加の傾向にあることを指摘している。

われわれが昭和31年以降の 182 例について検索した成績では、同じ耐性度をとつてみると、2~3 者耐性の合計は、39.7% で感受性例 36% とほとんど同率を示していた (間接法ユーマンス培地使用)。

ついで私が総合耐性培地 (3% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地) を用いて 1956~1958 年にかけて、耐性検査を施行した 97 例の結果では、SM 10 γ/cc, PAS 10 γ/cc, INH 5 γ/cc の耐性度をとつた場合は感受性例 15.5%, 単独耐性例 20.6%, 2~3 者耐性例 63.9%, 2~3 重耐性例は 41.3% となり、2~3 者耐性例中約 6% が 2~3 重耐性を示している。

また 1957~1958 年にわたつて耐性度を SM 10 γ/cc, PAS 10 γ/cc, INH 1 γ/cc としてみると、感受性例 16%, 単独耐性例 18%, 2~3 者耐性例 66%, 2~3 重耐性例 46% を示し、2~3 者耐性、2~3 重耐性の増加を示すが、その内容においては 3 者耐性例中の 3 重耐性の比率が増加している。

この検査の対象は比較的重症な長期化学療法を施行している入院および外来患者が主であつたが、いずれにせよ、2~3 者耐性例が増加し、しかも 2~3 者耐性例中 2~3 重耐性が増加またはそれ以上であるということは結核化学療法上重要な問題と思われる。

3) 2 者に耐性を有する菌に対する併用効果をユーマンス培地で検した。すなわち両剤を血中濃度に近い濃度で併用した場合、併用効果の認められる例と、併用効果

のない例、また逆に拮抗的に作用する場合の3様式が認められた。

またこの傾向は当教室の小林が Slide Cell Culture 法により行つた実験においても認められた。

2 者耐性の菌に対する併用効果が *in vitro* で認められた場合、この細菌集団は感受性菌、単独耐性菌、2 重耐性菌の種々なる耐性度の菌から構成されていて、とくに 2 重耐性菌が薬剤の両者にもしくはいずれか一方に耐性度が低い場合に、併用効果が顕著に現われてくる。したがつてもしも 2 重耐性菌の耐性度が上昇し、かつその数を増してくれば、併用効果は期待できないと考えられる。しかし 2 剤が拮抗すること（これに関しては砂原<sup>4)</sup>も述べている）などから集団構成のみからする説明以外に他の因子の考慮も必要と考えられる。

4) 総合耐性を考慮した耐性測定については、われわれのほか小川<sup>5)</sup>、伊藤ら<sup>6)</sup>によつても検討が加えられている。すなわち小川は結核化学療法は併用療法が常道であり、このさいの併用効果をはかることが当然必要であるとして、平底特殊形状の中試験管を用いて、薬剤の拡散を利用して併用効果をみる方法を検討している。伊藤も併用薬剤加培地の必要を強調している。しかしながら実際上の問題点は従来の耐性検査法にさらに複雑さの加わる点をいかに簡略化するかであり、私もこの点から薬剤の濃度と組合せをいかにすれば臨床と密接な相関が得られるかを検討した。すなわち初期には SM 10  $\gamma$ /cc, PAS 10  $\gamma$ /cc, INH 5  $\gamma$ /cc の濃度段階で総合耐性培地を作製し、ついで INH 1  $\gamma$ /cc の濃度を加え、さらに SM 10  $\gamma$ /cc, SM 1  $\gamma$ /cc, PAS 10  $\gamma$ /cc, PAS 1  $\gamma$ /cc, INH 5  $\gamma$ /cc, 1  $\gamma$ /cc, 0.5  $\gamma$ /cc による組合せをつくつて検討してきたが、第 2 報で述べる臨床経過との関係から、ことに 2 重耐性、3 重耐性の観点からは耐性の限界を下げて SM 1  $\gamma$ /cc, PAS 1  $\gamma$ /cc, INH 1  $\gamma$ /cc もしくは 0.5  $\gamma$ /cc のレベルでの併用効果の有無、すなわち 2~3 重耐性菌の存否を問題にするのが妥当であるように思われる。このさい接種菌量による耐性度の変動を考慮することは必要なことと思われるが、喀痰原液を稀釈して各耐性菌の集落数算定の結果と、喀痰原液接種による培地上の読みに平行関係の認められる例の多かつたことから、繁雑さをさける意味からは、ルーチンには喀痰原液による総合耐性検査で十分と思われるし、もしくは接種菌量を算定するために、対照培地にのみ稀釈喀痰液を使用することもよいと考える。

## 結 語

結核症に対する長期併用化学療法の普及に伴い、2~

3 者耐性例ないし 2~3 重耐性例が漸次増加の傾向にある現在、これらについての臨床的意義の究明を試みた。

1) 1  $\gamma$  の結核菌が 2 種もしくは 3 種の薬剤に耐性となつた場合、これを 2 重ないし 3 重耐性と定義し、従来の単独薬剤含有培地使用による耐性検査で、2 種もしくは 3 種の薬剤に耐性をもつがごとく現われているものを 2~3 者耐性として区別した。

2) (A) 2~3 者耐性菌の出現率を昭和 29 年、30 年、31 年以後と逐年的に眺めると INH を含む 2~3 者耐性の増加を示していた。この昭和 31 年以後の 182 例について、SM, PAS, INH 耐性として各 1  $\gamma$ /cc 以上をとつた場合は、感受性株の減少に反し、2~3 者耐性菌は増加し、その合計は 49.4% となり全体の約半数を占めていた。

(B) 昭和 31 年より昭和 33 年にかけて、SM, PAS, INH の 2~3 剤含有の総合耐性培地を含む検索では SM 10  $\gamma$ /cc 以上, PAS 10  $\gamma$ /cc 以上, INH 5  $\gamma$ /cc 以上を耐性とするとき感受性株 15.5%, 単独耐性 20.6%, 2~3 者耐性 63.9%, 2~3 重耐性 41.3% であつた。

すなわち 2~3 者耐性例中約 2/3 が 2~3 重耐性例であつた。

3) 2 者耐性を示す株に対する併用効果が *in vitro* で認められる場合があり、これはその菌株中に占める種々の耐性度の単独耐性、多者耐性、多重耐性各菌の population の側からある程度の説明が可能である。

4) 総合耐性を測定することは併用効果の有無ないし 2~3 重耐性菌の出現を予知する点で、繁雑にはなるが臨床上有意義ではないかと考える。

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導を戴き、また今回御校閲を賜つた恩師北本治教授に衷心より感謝致します。

## 文 献

- 1) 北本治他：結核研究の進歩、-22, 59, 昭33.
- 2) 柴田一郎：結核、32:17, 昭32.
- 3) 小川政敏：臨床病理、4:331, 昭31.
- 4) 砂原茂一：治療、38:1, 昭31.
- 5) 小川政敏：結核、32(増刊号):180, 昭32.
- 6) 伊藤忠雄他：呼吸器診療、13:64, 昭33.
- 7) 北本治：結核、32(増刊号):51, 昭32.
- 8) 福原徳光：臨床病理、4:17, 昭31.
- 9) 北本治：結核長期化学療法、医学書院、昭30.
- 10) 小酒井望：細菌の薬剤耐性、医学書院、昭30.