

# 薬剤耐性菌による結核の発病

## 第1報 結核発病者における耐性菌検出率の年次的推移

酒 井 栄 一

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導 戸塚忠政教授)

受付 昭和 35 年 12 月 1 日

### 緒 言

結核の化学療法に伴い、各種化学療法剤に対する感受性の減退した結核菌が出現し、今後かかる菌が結核感染源となる可能性があると思われる。三友<sup>1)</sup>によれば入院加療して職場復帰した肺結核患者 (化学療法施行中または施行後) のうち 30% に悪化がみられ、略治の状態で職場復帰したもので 20%、略治にいたらず職場復帰したもので 40% がなんらかの形で再発を招来したといひ、一方藤田<sup>2)</sup>によれば化学療法の進歩は外来治療の比重を増大し、これは長期にわたる重症居宅患者とともに、耐性菌の感染源としての意義を大ならしめているものであり、ことに木下<sup>3)</sup>らのいうごとく長期化学療法後の硬化性空洞型や肺癆型の患者はもつとも薬剤耐性菌ができやすく、かつもつとも菌陰性化率が低いという点で重大な意義をもつものである。

耐性菌感染についての報告は頻度についての報告を含め多数に上るが、その主なものには O. F. Thomas<sup>4)</sup>、内輪<sup>5)</sup>、A. D. Chaves<sup>6)</sup>、Frederick Beck<sup>7)</sup>、伊藤<sup>8)</sup>、千葉<sup>9)</sup>、Wallece Fox<sup>10)</sup>、G. Meissner<sup>11)</sup>、北本<sup>12)</sup>、堀越<sup>13)</sup>らの報告があり、耐性菌感染の増大を示唆するものもあるが、あるいはまたその出現率が予期したほど多いものではないとの報告もあり、なおその見解は必ずしも一致していない。これには他の要因も関与しているものと思われる。たとえば常安<sup>14)</sup>によれば近時結核の病型は、都市、工業地区、農村、孤島等によつて明らかに地域的な差異があるといわれ、このことは耐性菌感染の出現頻度を調査するについても当然考慮されねばならぬ問題であるのみならず、同時に耐性菌発病者がいかなる病型の者からもつともしばしば見出されるかという問題にも関連してくる。

さらに耐性菌の感染力についての問題がある。最近 SM や PAS の耐性菌と INH 耐性菌とでは、その病原性や毒力等に差があることが問題とされ、三輪<sup>15)</sup>は INH 10 $\gamma$  以上の耐性菌は感染力も少なく、またそれによる発病も少ないのではないかと述べている。しかし INH 低耐性菌の感染力については今後の問題に残されており、これは耐性菌発病者における耐性菌の分

布を精細に調査することによつて解明の一端が得られることと思われる。

私は、昭和 30 年 4 月より 3 カ年間、化学療法未施行の新規発病および再発の結核患者について、結核菌の SM, PAS, INH 3 薬剤おのおのに対する薬剤感受性試験を行い、耐性結核菌発病頻度の年次的推移、薬剤別・耐性菌別にみた耐性菌例分布、都市および農村における地域的分布の差異、耐性菌感染と病型との関連等について検索し、2, 3 の成績を得たので報告する。

### 研究方法および検査法

#### 1) 症例の選択

既往において SM, PAS, INH 等の化学療法を受けたことのない、新規結核発病および再発の結核患者で、信州大学医学部戸塚内科の外来および入院患者を対象とした。化学療法を受けた疑いのあるもの、なんらかの結核性疾患の外科手術を受けたもの、および当初検索の対象としたが、のちになつて気管支拡張症、非定型肺炎、一過性肺浸潤、肺膿瘍、肺癌、その他の非結核性疾患と確診されるにいたつたものは嚴重に症例より除外した。

#### 2) 調査事項

上記症例について次の調査分類を行つた。発病時の病型による岡氏の病型分類。住所により町村合併前の旧松本市内住民を都市住民、旧松本市周辺の農山村住民を農村住民とする症例の地域区分。さらに昭和 30 年 4 月 1 日より昭和 31 年 3 月 31 日までの症例を 30 年度症例、昭和 31 年 4 月 1 日より昭和 32 年 3 月 31 日までの症例を 31 年度症例、昭和 32 年 4 月 1 日より昭和 33 年 3 月 31 日までの症例を 32 年度症例とする年度区分。

#### 3) 結核菌の検索および菌の耐性検査

対象患者の喀痰、胃液、肋膜穿刺液、脳脊髄液等を 1~10 数回にわたり採取し、小川培地による結核菌培養検査を行つた。6 週間培養後、結核菌陽性のものについて、その結核菌の 1 mg/cc の滅菌蒸溜水浮遊液を作り、その 0.1 cc を SM, PAS, INH おのおの 0, 1, 10, 100  $\gamma$ /cc を含む変法占部・山田培地<sup>16)</sup>に分

注し、密栓ののち、37°C 孵卵器内に収容した。4 週間培養ののち、対照の 0 γ/cc 培地に発育したものと同程度のコロニー数の結核菌の発育をみたものをもって完全耐性とし、対照より少ないものをもって部分耐性と判定した。

上記調査および検査の結果に基づき、上記症例の各年度別耐性菌出現頻度、2~3 者薬剤耐性菌の出現頻度、各病型症例の年次の推移およびその病型のおおのについて耐性菌出現頻度等について比較検討した。また、都市および農村地域別の病型の年次の推移、および耐性菌出現頻度等を比較検討した。

成 績

1) 化学療法未施行患者の耐性菌例年度別出現頻度

表 1 化学療法未施行患者の耐性菌例年度別出現頻度 (1 γ 以上)

	30年度	31年度	32年度	計
症 例	96	44	23	163
結核菌培養陽性例	28	21	12	61
結核菌培養陽性率	29.2%	47.7%	52.2%	37.5%
耐性菌例	6	10	7	23
培養陽性例に対する耐性菌例率	21.5%	47.6%	58.3%	37.7%
全症例に対する耐性菌例率	6.2%	22.7%	30.4%	14.1%

化学療法未施行の新規発病および再発結核患者 163 例について、耐性菌検出例の年度別出現頻度を表 1 に示した。以下単に耐性ないし感受性低下というときは 1 γ 以上の耐性をいう。

昭和 30 年度症例 163 例中結核菌培養陽性 28 例 (29.2%) で、そのうち SM, PAS, INH 3 薬剤のいずれかまたは 2~3 者に対し感受性低下を示す菌の検出例は 6 例 (菌陽性例に対し 21.5%, 全症例に対し 6.2%) であった。昭和 31 年度症例 44 例中菌陽性 21 例 (47.7%), そのうち感受性低下菌例は 10 例 (菌陽性例に対し 47.6%, 全症例に対し 22.7%) であった。昭和 32 年度症例 23 例中菌陽性 12 例 (52.2%), そのうち感受性低下菌例は 7 例 (菌陽性例に対し 58.3%, 全症例に対し 30.4%) であった。以上 SM, PAS, INH のいずれかまたは 2~3 者に対する耐性菌例はその頻度に逐年増加がみられた。

次に各薬剤別感受性試験の結果を完全および部分耐性菌の合計例数 (多少にかかわらず菌の発育をみたもの) と完全耐性菌のみの例数とに分けてそれぞれの最高発育濃度をもって示した例数をそれぞれ各年度別に表 2, 3 に示した。

部分耐性をも加えた症例数においては (表 2), 1 γ/cc を最高発育濃度とする菌の症例数は SM については年次的に増加し, PAS についても増加しているとみられる。10 γ 以上の耐性菌例は逐年的增加があるとはいえない。また INH 耐性菌例は 30, 31 年度には全くみ

表 2 薬剤感受性試験 (完全耐性+部分耐性)

	薬剤の種類 最高発育濃度 培養陽性例	S M			P A S			I N H		
		1 γ/cc	10 γ/cc	100γ/cc	1 γ/cc	10 γ/cc	100γ/cc	1 γ/cc	10 γ/cc	100γ/cc
30 年度	28	1	3	1	3	1				
31 年度	21	4	4		7					
32 年度	12	6	1		3		1	1		
計	61	11	8	1	13	1	1	1		

表 3 薬剤感受性試験 (完全耐性)

	薬剤の種類 最高発育濃度 培養陽性例	S M			P A S			I N H		
		1 γ/cc	10 γ/cc	100γ/cc	1 γ/cc	10 γ/cc	100γ/cc	1 γ/cc	10 γ/cc	100γ/cc
30 年度	28		4		1					
31 年度	21	4	3		3					
32 年度	12	4			2		1			
計	61	8	7		6		1			

られなかつたが、32年度になつて1γおよび10γに各1例ずつみられた。完全耐性のみ症例については(表3)、10γ以上の完全耐性菌例はSMにのみ認められ、30、31年度にはそれぞれ4および3例がみられたが、32年度には1例もなかつた。これに対して1γ完全耐性菌例はSMにつき逐年的にやや増加する傾向がみとめられる。PAS、INHも同傾向を示すようである。

部分耐性をも含めた薬剤感受性試験の結果すなわち表2をさらに精しく検討すると、年度別に比較して、SM 10γ/cc培地に発育する菌株は30年度は100γ部分耐性菌1例を加えて菌培養陽性28例中4例(14.4%)、31年度21例中4例(19.0%)、32年度12例中1例とほぼ同比率で推移するのに対し、SM 1γ/cc培地に発育するものの総数は30年度28例中5例(17.9%)、31年度21例中8例(38.1%)、32年度12例中7例と年々増加し、PAS 1γ/cc培地に発育するものの総数も30年度28例中4例(14.4%)、31年度21例中7例(33.3%)、32年度12例中3例とやや増加の傾向がみとめられ、INHにおいては30年度および31年度には全く認められなかつたのに10γ/ccに1例、1γ/cc培地には計2例の発育がみられた。これを総括するに、SMについては低耐性菌の増加をみるが、10γ以上の高度耐性菌の増加は認められず、完全耐性菌だけを問題にすれば、表3によると、30年度4例(14.4%)、31年度3例(14.3%)、32年度零となり、むしろ減少の傾向にあるといえよう。PASも低耐性菌はやや増加の傾向にあり、INHについては32年度にいたり1γおよび10γ耐性菌が出現し、今後増加の可能性を示唆するものである。

2) 2者または3者耐性菌の出現頻度

前項において述べた耐性結核菌例のうち2~3者の薬剤に耐性を示す菌株の年度別出現頻度を表4に示した。これによると30年度は単独耐性菌3例に対し、SM-

表4 2~3者耐性菌の年度別出現頻度

		30年度	31年度	32年度	計
2耐性菌 3者菌	S-P耐性菌	3	5	1	9
	S-P-I耐性菌	0	0	2	2
	小計	3(10.7%)	5(23.8%)	3	11(18.1%)
単独耐性菌	SM単独耐性菌	2	3	4	9
	PAS単独耐性菌	1	2	0	3
	小計	3(10.7%)	5(23.8%)	4	12(19.7%)
感受性菌		22(78.6%)	11(52.4%)	5	38(62.2%)
計		28	21	12	61

PAS耐性菌3例、31年度は単独耐性菌5例に対し、SM-PAS耐性菌5例、32年度は単独耐性菌4例に対しSM-PAS耐性菌1例、SM-PAS-INH耐性菌2例計3例と、各年度とも耐性菌の約半数は2~3者耐性菌であることが認められた。そのうち30、31年度はSM-PAS耐性菌のみであつたが32年度にはSM-PAS-INH耐性菌が登場している。SM-INH、PAS-INH耐性菌はみられなかつた。

3) 発病時病型と耐性結核菌出現頻度

対象症例の発病時病型の年次の推移は表5に示した。ただしこの病型は発見の遅速とも関係がある。病型分類

表5 発病時病型の年次の推移

病型	30年度	31年度	32年度	計
I	10(10.4%)	0	0	10(6.1%)
II	2(2.1%)	1(2.3%)	0	3(1.8%)
III	0	1(2.3%)	0	1(0.6%)
IVe	33(39.6%)	26(59.0%)	11(47.8%)	75(46.0%)
IVp	15(15.6%)	7(15.9%)	4(17.4%)	26(16.0%)
V	2(2.1%)	1(2.3%)	0	3(1.8%)
VI	2(2.1%)	0	0	2(1.2%)
VII	18(18.7%)	7(15.9%)	4(17.4%)	29(17.9%)
VIII	9(9.4%)	1(2.3%)	4(17.4%)	14(8.6%)
計	96	44	23	163

は主として岡氏分類によつたが、IV型の亜型についてはIVe型は主滲出性のもの、IVp型は主増殖性のものと定義を一部変更して分類した。I型については30年度に10例がみられ、以降の年度は零となつているが、これは当教室にてツ反応陽転者に対し発病防止の意味で化学療法剤が投与され本研究の症例より除外されるものが多かつたためである。他の病型についてはその年次の推移にあまり著しい変動はみられない。

そこで各病型について耐性菌例の出現頻度を表6についてみると、I型、III型、VI型には菌陽性例がなく、またV型、VIII型の菌陽性例には耐性菌例は1例もなかつた。次に耐性菌の検出された病型としてはとくにIVe型およびVII型があげられるが、IVe型すなわち主滲出性浸潤型結核においては症例75例中菌陽性35例、そのうち15例(42.9%)に耐性菌例がみられ、またそのうち5例(14.3%)はSM 10γ完全耐性であつた。VII型すなわち混合型結核では29例中菌陽性17例、そのうち6例(35.3%)に耐性菌例がみられ、またそのうち2例(11.7%)はSM 10γ完全耐性であつた。その他II

表 6 各病型の耐性菌出現頻度

病型	症 例	菌陽性例	耐性菌例	10γ 以上 完全耐性 菌例
I	10	0	0	
II	3	2	1	
III	1	0	0	
IVE	75	35	15(42.9%)	5(14.3%)
IVP	26	3	1	
V	3	1	0	
VI	2	0	0	
VII	29	17	6(35.3%)	2(11.7%)
VIII	14	3	0	
計	163	61	23(37.7%)	7(11.4%)

型に 1 例, IVP 型に 1 例の耐性菌例がみられた。

以上により主滲出性浸潤型結核の約半数 (42.9%), 混合型結核の約半 (35.3%) は耐性菌による感染であることを示し, 症例数は少ないがその他の型でも菌陽性例に耐性菌の証明せられるものがあり, 耐性菌分布が今ですでにかなり浸透していることを示唆している。

#### 4) 都市と農村における耐性菌出現頻度およびその年

#### 次的推移との関係

対象症例の都市・農村別の耐性菌出現頻度の年次的推移は表 7 に示した。これによると, 都市における耐性菌出現は 30 年度菌陽性例 11 例中 2 例, 31 年度 9 例

表 7 都市・農村別耐性菌出現率の年次的推移

年度	都 市		農 村			
	症例	菌陽性例	耐性菌例	症例	菌陽性例	耐性菌例
30	40	11	2 (18.2%)	53	17	4 (23.5%)
31	20	9	4 (44.5%)	24	12	6 (50.0%)
32	10	6	3 (50.0%)	13	6	4 (66.6%)
計	70	26	9 (34.1%)	93	35	14 (40.0%)

中 4 例, 32 年度 6 例中 3 例, 平均 34.6% にみられ, 農村では 30 年度 17 例中 4 例 (23.5%), 31 年度 12 例中 6 例, 32 年度 6 例中 4 例, 平均 40.0% で, 都市および農村とも耐性菌例は増加しており, 各年度とも農村地区が上まわっているが両者間に著明な差はみられなかった。

次に都市および農村別に病型と耐性菌出現頻度との関係を検討するために, まず病型の年次的推移を地区別に表 8 に示した。都市の症例の病型別年次推移は IV 型の主滲出型では 30 年度全症例 40 例中 16 例(40.0%),

表 8 都市および農村症例の病型別年次的推移

病型	都 市			農 村		
	30 年度	31 年度	32 年度	30 年度	31 年度	32 年度
I	3 (7.5%)			7 (12.5%)		
II	2 (5.0%)				1 (4.2%)	
III		1 (5.0%)				
IVE	16 (40.0%)	12 (60.0%)	3	22 (39.2%)	14 (58.3%)	8
IVP	5 (12.5%)	4 (20.0%)	3	10 (17.9%)	3 (12.5%)	1
V	1 (2.5%)			1 (1.8%)	1 (4.2%)	
VI				2 (3.6%)		
VII	10 (25.0%)	2 (10.0%)	2	8 (14.3%)	5 (20.8%)	2
VIII	3 (7.5%)	1 (5.0%)	2	6 (10.7%)		2
計	40	20	10	56	24	13

31 年度 20 例中 12 例 (60.0%), 32 年度 10 例中 3 例と変動し, 32 年度には幾分減少の傾向があるようにみられ, 主増殖型は 30 年度 5 例 (12.5%), 31 年度 4 例 (20.0%), 32 年度 3 例と年を逐つて増加の傾向があるようにみられる。その他の型は例数少なく, 増減

いずれかに判定しえない。農村の症例においては, IVE 型は 30 年度 56 例中 22 例 (39.2%), 31 年度 24 例中 14 例 (58.3%), 32 年度 13 例中 8 例と年を逐つて増加の傾向がみえるが, IVP 型では 30 年度 10 例 (17.9%), 31 年度 3 例 (12.5%), 32 年度 1 例

1959年5月

と漸次減少の傾向を示している。その他の型は例数少なく変動の傾向は不明。

結局IV型のうち主滲出型のもの主増殖型のものどと比較すると、都市と農村とではちょうど逆の変動の傾向がみられた。

そこで都市および農村の病型別耐性菌出現頻度を表9について検討すると、IVE型の症例からは、都市では12例中3例に耐性菌が検出されたのに対し、農村においては23例中12例(52.2%)に耐性菌がみられた。VII型の症例では都市の耐性菌例が多く9例中5例に対

表9 都市および農村症例の病型別耐性菌出現頻度

病型	都市			農村		
	症例	菌陽性例	耐性菌例	症例	菌陽性例	耐性菌例
I	3	0		7	0	
II	2	1		1	1	1
III	1	0		0	0	
IVE	31	12	3	44	23	12 (52.2%)
IVP	12	2	1	14	1	
V	1	0		2	1	
VI	0	0		2	0	
VII	14	9	5	15	8	1
VIII	6	2		8	1	
計	70	26	9 (34.6%)	95	35	14 (40.0%)

し、農村では8例中1例と少なかった。すなわち都市の混合型結核および農村の主滲出性浸潤型結核からの耐性菌検出頻度が高い結果がえられた。その他の病型では症例数少なく、その傾向は知るをえない。

### 考 案

本研究の成績によると、化学療法未施行の新規発病および再発の結核患者における薬剤感受性低下菌の検出頻度は年々やや増加する傾向がみられたが、これは1%以上の耐性菌を入れてのことで、10%以上の耐性菌の増加はなく、むしろ減少するのではないかと思われる結果を得た。これはSM単独療法の時代をすぎ、PAS、INH等の薬剤を併用あるいは交替して用い、極力高度耐性菌の出現を予防しながら化学療法を行うようになり、また手術療法の進歩も手伝って、SM高度耐性菌による感染は今後もあまり増加しないものと思われる。

1) 化学療法未施行者の耐性菌検出頻度については千葉<sup>17)</sup>らは新規病巣発見者の2.7%にSM 10%耐性菌を証明し、A.D. Chaves<sup>18)</sup>は未治療の新規あるいは再発活動性結核患者の12%がSMあるいはINH

に対する耐性菌を有していたといい、Wallece Fox<sup>19)</sup>らは同様症例の菌培養陽性例中5.1%が1~3剤に耐性を示したと報告している。

これら耐性を論ずる場合、今日ではpercentageのみならず耐性度の問題があり、それらの点がまだ明らかでない憾みがある。

低耐性菌、とくにINH低耐性菌の問題について、三輪<sup>20)</sup>らはINH耐性菌による感染発病を論ずる場合、むしろ問題になるのは高耐性菌感染でなく、0.1%程度の低濃度耐性菌による感染であるとし、長期のINH療法中にもつとも多くみられるのは0.1%あるいは1%耐性であり、これ以上耐性が上らないでいるか、あるいは一たん高い耐性を示したのち、再び耐性が減退して0.1%あるいは1%耐性となるものが多く、このような例がもつともあらゆる化学療法に抵抗して病巣の改善を示さないとして、INH低耐性菌問題にふれている。本研究の成績からもINH低耐性菌感染の可能性を否定することはできない。

#### 2) 2~3者耐性菌の感染頻度について

本研究の耐性菌例の約半数は2者または3者の薬剤に対し耐性を示し、その年次の推移をみると、2者または3者耐性菌例は年々増加しているとみられる。このような菌による感染は併用療法の一般化につれて、今後増加する可能性がある。

#### 3) 発病時病型と耐性菌出現頻度との関係

耐性菌の毒力如何の問題に関連して耐性菌によると思われる発病者がいかなる病型を示すかは興味ある問題である。この解明に資するため、各病型の耐性菌検出頻度を検討した結果、主滲出性浸潤型結核および混合型結核で、それぞれその約半数ないし3/4が耐性菌を有することが認められた。

#### 4) 都市と農村における耐性菌出現頻度

都市と農村では耐性菌検出率に著差はないが、各病型についてその頻度を検討するに、都市の混合型、および農村の主滲出性浸潤型結核の耐性菌検出頻度が高く、とくに農村における発病時病型が同じ主滲出性浸潤型結核に増加の傾向がみられることは注意を要する問題と思われる。

### 結 語

昭和30年4月1日より昭和33年3月31日までの3カ年間に於ける、化学療法未施行の新規発病および再発の結核患者163例のうち、結核菌培養陽性例61例につき、SM、PAS、INHに対する薬剤感受性試験を行い次の結果をえた。

1) 菌陽性61例中23例(37.7%)に1%以上の感受性低下菌が認められた。そのうち10%以上の完全耐性菌は7例でいずれもSM 10%耐性菌であった。

2) SM, PAS, INH とも 1 $\gamma$  の低耐性菌は逐年増加の傾向を示している。SM 10 $\gamma$  耐性菌はやや減少の傾向にあり, PAS 10 $\gamma$  耐性菌は増減の傾向は不明, INH 10 $\gamma$  耐性菌は 32 年度に出現している。

3) 2~3 者耐性菌は全耐性菌例の約半数を占め, 32 年度には SM-PAS-INH 耐性菌が出現した。

4) 結核菌陽性症例のうち, 主滲出性浸潤型結核の $\frac{1}{2}$  および混合型結核の $\frac{1}{2}$  に耐性菌が認められ, 他の病型においても耐性菌を認めたものがあつた。

5) 都市と農村の耐性菌検出頻度には著差はないが, 農村がやや上まわつていた。

本研究に当り終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師戸塚教授ならびに細菌学的検索に多大の御教示を戴いた鳥羽講師に深甚なる感謝の誠を捧げる。

#### 文 献

- 1) 三友義雄 他：日本臨牀結核, 16 : 55, 昭32.
- 2) 藤田真之助 他：日本臨牀結核, 15 : 11, 昭31.
- 3) 木下次子 他：日本臨牀結核, 15 : 430, 昭31.
- 4) Thomas, O.F., et al. : Lancet, 266 : 1308, 6826, 1954.
- 5) 内輪進一：衛生検査, 5 : 133, 昭31.
- 6) 18) Chaves, A.D., et al. : Am. Rev. Tub., 74 : 293, 1957.
- 7) Beck, F. : Am. Rev. Tub., 72 : 151, 1955.
- 8) 伊藤忠雄 他：診断と治療, 45 : 1089, 昭32.
- 9) 17) 千葉保之 他：日本臨牀結核, 16 : 666, 昭32.
- 10) 19) Fox, W., et al. : Tubercle, 38 : 71, 1957.
- 11) Meissner, G. : Beitr. Klin. Tbk., 116 : 125, 1956.
- 12) 北本治：結核, 32 (増刊号) : 51, 昭32.
- 13) 堀越孝 他：日本臨牀結核, 16 : 592, 昭32.
- 14) 常安孝 他：結核, 31 (増刊号) : 96, 昭31.
- 15) 20) 三輪清三 他：日本臨牀結核, 16 : 592, 昭32.
- 16) 小酒井望：結核, 25 : 317, 昭25.