

結核菌の2~3重耐性について

第1報 重耐性出現率と重耐性出現に及ぼす薬剤の影響

黒 岩 研 三

国立療養所天龍荘 (荘長 中村健治博士)

受付 昭和35年2月18日

緒 言

現在用いている抗結核剤は結核症に対して顕著な効果を発揮しているが、反面耐性菌出現という隘路の存在することは周知の事実で、結核の治療に対して重大かつ難しい問題を投げかけている。

このため耐性菌の出現防止、また耐性菌の毒力等についての報告はきわめて多い。

現在の治療法は耐性発現遅延のため、主として2剤以上の併用療法が広く行なわれている。

このように2~3剤を用いるようになった結果、1本の菌が同時に2~3剤に耐性を獲得したいわゆる重耐性の問題が起こってくる。

2薬剤のおのおのに対して耐性を示す2者耐性と2重耐性、また3薬剤のおのおのに耐性がある3者耐性と3重耐性、この間にいかなる関係があるか、またそれらは臨床といかなる関連をもつか、われわれ臨床家にとつてきわめて興味ある問題である。

私は常用耐性検査とともに、SM, PAS, およびINHの種々の組合せにより作製した混合培地を併用して重耐性を測定してきたので、重耐性出現率とともに、薬剤個々の耐性と重耐性との関係、重耐性におけるおのおの薬剤の役割等について述べたいと思う。

実 験 方 法

昭和32年4月より2年間、当荘入荘患者515例について、小川培地の表1のごとき薬剤混入培地を用い、早朝喀出痰を被検材料として、4%苛性ソーダを加えて前処置し、直接法により培養、6週間観察を行なった。

判定はSM(以下S), PAS(以下P)は10 γ /cc以上、INH(以下I)は1 γ /cc以上の培地に対照と同程度の発育をみたものをもって耐性とした。

実 験 成 績

従来の耐性測定法により、単独培地で2剤に耐性を示したものを2者耐性、3剤に耐性を示した場合を3者耐性とした。

表1 培地の種類

	培地の種類	培地含有薬剤濃度(γ)		
		S	P	I
単 独 培 地	対照培地	0		
	S培地	10		
	P培地		10	
	I培地			10
混 合 培 地	S P培地	10	10	
	P I培地		10	10
	S I培地	10		10
	S P I培地	10	10	10

また、2~3剤混含有培地に増殖した菌は、培地含有薬剤のいずれにも耐性、すなわち2重、あるいは3重耐性菌とした。

したがってS, P混含有培地に増殖した菌はS, P 2重耐性菌(以下SP重耐性菌)とし、以下同様な記載方式を採つた。

I. 1~3者耐性について

1) 各薬剤別の耐性菌

515例中、S, P, Iに対して耐性を示したものは表2のごとくそれぞれ64.1%, 63.3%, 51.3%であった。

表2 薬剤別耐性出現頻度

S	P	I	総例数
330例	326例	264例	515例
64.1%	63.3%	51.3%	100%

2) 単独または2~3者耐性別の耐性菌

表3のごとく515例中、3者耐性143例27.8%, 2者耐性190例36.9%, 単独耐性111例21.6%, 感性71例13.7%であり、2者耐性中S, P 2者耐性(以下S·P 2者耐性)は18.3%で、P, I 2者耐性(以下P·I 2者耐性)9.7%, およびS, I 2者耐性(以下S·I 2者耐性)8.9%のほぼ2倍であった。

II. 2~3重耐性について

表3 単独および2~3者耐性別

耐 性	3者耐性 143 例 (27.8)	
	2者耐性 190 例 (36.9)	S·P 94 例 (18.3)
		P·I 50 例 (9.7)
		S·I 46 例 (8.9)
	単独耐性 111 例 (21.6)	S 47 例 (9.1)
		P 39 例 (7.6)
I 25 例 (4.9)		
感 性	71 例 (13.7)	
計	515 例 (100)	

表4のごとく太線より上の部分が2~3重耐性で、これらと2~3者耐性との関係を検討すると、

1) 3者耐性と3重耐性

S·P·I 3者耐性中 SPI 3重耐性を示したのは表4, 表5aのごとく20例14.0%であった。

20例を1剤のみに注目し耐性度の上昇と3重耐性菌の出現率をみると表5bのごとく S100 γ/cc (以下 S100) では17.1%, S10 10.4%, P100 では16.4%, P10 11.8%, そして I10 では17.1%, I1 11.0% でいずれも S, P, I の耐性度の上昇は3重耐性の出現を増大せしめた。

次に3者耐性中3重耐性出現率に及ぼす各薬剤別の影響力をみると表5a, 表5cのごとく、最低の S10 P10 I1 では20例中0%であったが、S100 P10 I1 では6.3%, S10 P100 I1 では13.3%, S10 P10 I10 では10.5%であった。すなわち個々の薬剤の耐性の上昇と3重耐性出現率の関係は、Pの耐性上昇の場合がもつとも高率で、ついでI, Sの順であった。

次に表5dのごとく2剤の耐性度が同時に上昇したときの3重耐性出現率に及ぼす影響力をみると、最低の S10 P10 I1 では0%であったが S100 P100 I1 では22.7%, S10 P100 I10 では23.1%, S100 P10 I10 では28.6%と増加し、重耐性出現率は

表4 2~3重耐性の出現率

1~3者耐性	重耐性	SPI	SP	PI	SI
		20(14.0)	64(44.8)	39(27.3)	69(48.3)
S·P·I 143	143	2(2.1)	35(37.2)	8(8.5)	10(10.6)
S·P 94	94	1(0.2)	2(4.0)	13(26.0)	6(12.0)
P·I 50	50	4(8.7)	8(17.4)	4(8.7)	18(39.1)
S·I 46	46	1(2.1)	1(2.1)	0(0)	1(2.1)
S 47	47	0(0)	4(10.3)	0(0)	0(0)
P 39	39	0(0)	0(0)	0(0)	1(4.0)
I 25	25	0(0)	0(0)	1(4.0)	0(0)
0 71	71	28(5.4)	114(22.1)	65(12.4)	105(20.4)
計 515	515				

表5a 3者耐性と3重耐性の関係

S	P	I	3者耐性	3重耐性
100	100	10	17	1(5.9)
100	100	1	22	5(22.7)
100	10	10	21	6(28.6)
100	10	1	16	1(6.3)
10	100	10	13	3(23.1)
10	100	1	15	2(13.3)
10	10	10	19	2(10.5)
10	10	1	20	0(0)
計			143	20(14.0)

左欄の数字は γ/cc

表5b 薬剤の耐性度別にみた3重耐性の割合

S			P			I		
γ/cc	3者耐性	3重耐性	γ/cc	3者耐性	3重耐性	γ/cc	3者耐性	3重耐性
100	76	13(17.1)	100	67	11(16.4)	10	70	12(17.1)
10	67	7(10.4)	10	76	9(11.8)	1	73	8(11.0)

表5c 薬剤別の3重耐性菌出現率 (1者のみ耐性が上昇した場合)

S	P	I	3者耐性	3重耐性
10	10	1	20	0(0)
100	10	1	16	1(6.3)
10	100	1	15	2(13.3)
10	10	10	19	2(10.5)

表5d 薬剤別の3重耐性菌出現率 (2者の耐性が上昇した場合)

S	P	I	3者耐性	3重耐性
10	10	1	20	0(0)
100	100	1	22	5(22.7)
10	100	10	13	3(23.1)
100	10	10	21	6(28.6)

25.6±29.5 % となり、先の 1 剤の上昇の場合と比較してほぼ 2.5 倍となっている。

2) 3 者耐性と 2 重耐性

(a) SP2 重耐性について

3 者耐性 143 例中 SP2 重耐性出現率は表 6a のごとく 64 例 44.8 % であり、無関係薬剤たる I による影響の有無をみると I₁ より I₁₀ に濃度が上昇しても SP2 重耐性の出現に著明な変化は認められない。

次に表 6b のごとく 64 例を 1 剤のみに注目して耐性度の上昇による SP2 重耐性菌の出現率をみると S₁₀ から S₁₀₀ では 31.3 % から 56.6 % に、また P₁₀ から P₁₀₀ では 28.9 % から 62.7 % と両剤の耐性の上昇はいずれも 2 重耐性菌の出現を増大せしめた。

また、表 6c のごとく S、P の耐性度のみについて検討すると、S₁₀P₁₀ のときは 17.9 % であつたが、S₁₀P₁₀₀ では 50.0 %、S₁₀₀P₁₀ では 40.5 %

となり S よりも P の耐性度の上昇が、SP2 重耐性出現をやや増大せしめるように思われたが著差はない。

さらに 2 薬剤の耐性度が高くなると 2 重耐性菌は 71.8 % ときわめて高率に現われた。

表 6a 3 者耐性例中の SP2 重耐性

S · P · I			3 者耐性	SP2 重耐性
100	100	10	17	9 (52.9)
100	100	1	22	19 (86.4)
100	10	10	21	7 (33.3)
100	10	1	16	8 (50.0)
10	100	10	13	6 (46.2)
10	100	1	15	8 (53.3)
10	10	10	19	2 (10.5)
10	10	1	20	5 (25.0)
計			143	64 (44.8)

表 6b 3 者耐性中の S · P 各薬剤の耐性度別にみた 2 重耐性菌の割合

S			P		
γ/cc	3 者耐性	SP2 重耐性	γ/cc	3 者耐性	SP2 重耐性
100	76	43 (56.6)	100	67	42 (62.7)
10	67	21 (31.3)	10	76	22 (28.9)

表 6c 3 者耐性中の S · P 耐性度別にみた 2 重耐性菌の割合

S · P	3 者耐性	SP2 重耐性
10 10	39	7 (17.9)
10 100	28	14 (50.0)
100 10	37	15 (40.5)
100 100	39	28 (71.8)

(b) PI2 重耐性について

3 者耐性 143 例中 PI2 重耐性出現率は表 7a のごとく 39 例 27.3 % であり、無関係薬剤の S による影響の有無をみると、S の耐性度の上昇は、PI2 重耐性を増加せしめない。

次に表 7b のごとく 39 例を 1 剤のみに注目して耐性度の上昇による PI2 重耐性菌の出現率をみると P₁₀ から P₁₀₀ では 22.4 % から 32.8 % に、また I₁ から I₁₀ では 24.6 % から 30.0 % と両剤の耐性の上

昇はいずれも 2 重耐性菌の出現を増大せしめている。

また、表 7c のごとく P、I 耐性度のみについて検討すると、P₁₀I₁ では 16.7 % であつたが、P₁₀I₁₀ では 27.5 %、P₁₀₀I₁ では 32.4 % となり、P の耐性の上昇のほうが I の耐性の上昇よりも PI2 重耐性出現率をやや増加せしめるように思われた。

表 7a 3 者耐性例中の PI2 重耐性

S · P · I			3 者耐性	PI2 重耐性
100	100	10	17	4 (23.5)
100	100	1	22	6 (28.3)
100	10	10	21	6 (28.6)
100	10	1	16	1 (6.3)
10	100	10	13	6 (46.2)
10	100	1	15	6 (40.0)
10	10	10	19	5 (26.3)
10	10	1	20	5 (25.0)
計			143	39 (27.3)

表 7b 3 者耐性中 P · I 各薬剤の耐性度別にみた 2 重耐性菌の割合

P			I		
γ/cc	3 者耐性	PI2 重耐性	γ/cc	3 者耐性	PI2 重耐性
100	67	22 (32.8)	10	70	21 (30.0)
10	76	17 (22.4)	1	73	18 (24.6)

表 7c 3者耐性中の P・I 耐性度別にみた 2重耐性菌の割合

P	I	3者耐性	P I 2重耐性
10	1	36	6 (16.7)
10	10	40	11 (27.5)
100	1	37	12 (32.4)
100	10	30	10 (33.3)

(c) S I 2重耐性について

3者耐性 143 例中 S I 2重耐性は表 8a のごとく 69 例 48.3% であり、P 耐性度の上昇は S I 2重耐性を増加せしめない。

次に表 8b のごとく 69 例を 1 剤のみに注目して耐性度の上昇による S I 2重耐性菌の出現率をみると S₁₀ から S₁₀₀ では 44.8% から 51.3% に、また I₁ から I₁₀ では 46.6% から 50.0% と両剤の耐性の上昇はいずれも 2 重耐性菌の出現を増大せしめて

表 8b 3者耐性中 S・I 各薬剤の耐性度別にみた 2重耐性菌の割合

S			I		
γ/cc	3者耐性	S I 2重耐性	γ/cc	3者耐性	S I 2重耐性
100	76	39 (51.3)	10	70	35 (50.0)
10	67	30 (44.8)	1	73	34 (46.6)

表 8c 3者耐性中の S・I 耐性度別にみた 2重耐性菌の割合

S	I	3者耐性	S I 2重耐性
10	1	35	15 (42.9)
10	10	32	15 (46.9)
100	1	38	19 (50.0)
100	10	38	20 (53.6)

3) 2者耐性と 2重耐性

(a) S・P 2者耐性と SP 2重耐性

S・P 2者耐性 94 例中 SP 2重耐性は表 9a のごとく 35 例 37.2% であつた。

それらを S, P の耐性度による組合せからみると S₁₀P₁₀ では 15.0% であるが、S₁₀P₁₀₀ では 40.9%、S₁₀₀P₁₀ では 29.2% となり、すなわち 2 重耐性出現率は P の耐性上昇の場合のほうが高率であつ

表 9b SおよびP耐性度と SP 2重耐性との関係

S			P		
γ/cc	S・P 2者耐性	SP 2重耐性	γ/cc	S・P 2者耐性	SP 2重耐性
100	52	23 (44.2)	100	50	25 (50.0)
10	42	12 (28.6)	10	44	10 (22.7)

いる。

また、表 8c のごとく S, I の耐性度のみについてみると、S₁₀I₁ では 42.9% であつたが、S₁₀I₁₀ では 46.9%、S₁₀₀I₁ では 50.0% となり両者間にほとんど差はみられなかつた。

表 8a 3者耐性例中の S I 2重耐性

S	P	I	3者耐性	S I 2重耐性
100	100	10	17	12 (70.6)
100	100	1	22	8 (36.4)
100	10	10	21	12 (57.1)
100	10	1	16	7 (43.8)
10	100	10	13	9 (69.2)
10	100	1	15	6 (40.0)
10	10	10	19	8 (42.1)
10	10	1	20	7 (35.0)
計			143	69 (48.3)

た。

また、表 9b のごとく S₁₀ から S₁₀₀ では 28.6% から 44.2% に、また P₁₀ から P₁₀₀ では 22.7% から 50.0% と両剤の耐性の上昇が 2 重耐性菌出現に強く影響するものと考えられる。

(b) P・I 2者耐性と P I 2重耐性

P・I 2者耐性 50 例中 P I 2重耐性は表 10a のごとく 13 例 26.0% であつた。

表 9a S・P 2者耐性と SP 2重耐性

S	P	S・P 2者耐性	SP 2重耐性
100	100	28	16 (57.1)
100	10	24	7 (29.2)
10	100	22	9 (40.9)
10	10	20	3 (15.0)
計		94	35 (37.2)

それらを P, I の耐性度による組合せからみると P₁₀I₁ では 14.3% であつたが, P₁₀I₁₀ では 31.3%, P₁₀₀I₁ では 25.0% となり, P I 2 重耐性に及ぼす影響は I の耐性度の上昇のほうが大きいと思われる。

また, 表 10b のごとく, P₁₀ から P₁₀₀ では 23.3% から 30.0% に, また I₁ から I₁₀ では 19.2% から 33.3% と, 両薬剤の耐性度の上昇は 2 重耐性菌

表 10a P・I 2 者耐性と P I 2 重耐性

P	I	P・I 2 者耐性	P I 2 重耐性
100	10	8	3 (37.5)
100	1	12	3 (25.0)
10	10	16	5 (31.3)
10	1	14	2 (14.3)
計		50	13 (26.0)

表 10b P および I 耐性度と P I 2 重耐性との関係

P			I		
γ/cc	P・I 2 者耐性	P I 2 重耐性	γ/cc	P・I 2 者耐性	P I 2 重耐性
100	20	6 (30.0)	10	24	8 (33.3)
10	30	7 (23.3)	1	26	5 (19.2)

出現に対し影響あるものと考えられる。

表 11a S・I 2 者耐性と S I 2 重耐性

(c) S・I 2 者耐性と S I 2 重耐性

S・I 2 者耐性 46 例中 S I 2 重耐性は表 11a のごとく 18 例 39.1% であつた。

S₁₀I₁ では 12.5% であつたが S₁₀₀I₁ では 41.7%, S₁₀I₁₀ では 40.0% と S 耐性度の上昇による影響は I との間にはほとんど差が認められない。

また表 11b のごとく, S₁₀ から S₁₀₀ では 27.8

S	I	S・I 2 者耐性	S I 2 重耐性
100	10	16	8 (50.0)
100	1	12	5 (41.7)
10	10	10	4 (40.0)
10	1	8	1 (12.5)
計		46	18 (39.1)

表 11b S および I 耐性度と S I 2 重耐性との関係

S			I		
γ/cc	S・I 2 者耐性	S I 2 重耐性	γ/cc	S・I 2 者耐性	S I 2 重耐性
100	28	13 (46.4)	10	26	12 (46.2)
10	18	5 (27.8)	1	20	6 (30.0)

表 12 重耐性出現に及ぼす各薬剤の影響力

総括ならびに考察

	薬剤の組合せ	3 者耐性例中の順位	2 者耐性例中の順位
3 重耐性	S・P・I	P > I > S	
2 重耐性	S・P	P > S	P > S
	P・I	P > I	I > P
	S・I	S ≒ I	S ≒ I

最近抗結核剤の種類は増加してきたが, 依然としてその主力をなすものは, S, P, I の種々の組合せによる併用療法で, 広くこれら薬剤の投与が行なわれている。

そのため, 2~3 薬剤に対して耐性を獲得した症例が多くみられるようになった。

たとえば北本¹⁾は 396 例中 2~3 者耐性が 20.0%, 小川²⁾は 95 例中 62.1%, 福原³⁾は 239 例中 16.9% と報じ, 知久⁴⁾は昭和 29 年より 31 年までに逐年的に多者耐性が増加していることを指摘するとともに, 31 年以後の 182 例では 49.4% を示すと報告した。

これらの報告と比較すると, 私の昭和 32 年 4 月よりの 2 年間, 当荘における 515 例についての成績では, 感性 13.7%, 単独耐性 21.6%, 2~3 者耐性 64.7% で, 多者耐性例はこれらの報告のいずれよりも高率であつた。

% から 46.4% に, また I₁ から I₁₀ では 30.0% から 46.2% と両薬剤の耐性度の上昇の関係は 2 重耐性菌出現に対し強く影響しているものと考えられた。

また, 今まで述べた重耐性に及ぼす各薬剤の影響力を総括すると表 12 のごとくで, P を含む培地では常に P の影響が強く, I は 3 者耐性では S よりやや強く, S I 2 重耐性では両者ほぼ等しい成績が認められた。

検査の対象は長期化学療法を施行している比較的重症な患者が主なるものであったが、その成績よりみれば、化学療法にさいして、耐性出現に重大な関心を払う必要を痛感させられる。

また、重耐性については、伊藤⁵⁾⁶⁾は、重耐性を測定することが耐性検査法をより複雑にする点、たとえば含有薬剤濃度、および薬剤の組合せ方等を指摘しているが、いかにしてこれを簡略にするかを検討したのち、将来常用耐性検査法の1つとしてとり入れたいと述べ、福原³⁾、知久⁴⁾も同様な意見を述べている。

また、重耐性と臨床との関係は知久⁷⁾が追求し、病型との間に関連を求めている。

これらは、臨床上重耐性測定の必要性を述べた報告であるが、東村⁸⁾は重耐性の出現方式は単独培地の積で解決できる問題であるとし、重耐性の成因に対して1つの考え方を述べている。

私はこれらの報告を参照し、直接法によつて検した515例の成績に基づき、多者耐性例のおおのの組合せ別による重耐性出現率、薬剤個々の耐性と重耐性との関係、および重耐性におけるおおのの薬剤の役割等につき検討を行なった。

まず、重耐性の出現率をみると、3重耐性が最小の出現率で143例中20例14.0%であった。

2重耐性の出現率をみると、3者耐性中、S I 2重耐性は48.3%、S P 2重耐性は44.8%、P I 2重耐性は27.3%であり、出現の順位は、S I > S P > P I > S P I であつた。

2者耐性の2重耐性出現率は、S・I 2者耐性中のS I 2重耐性は39.1%、S・P 2者耐性中のS P 2重耐性は37.2%、P・I 2者耐性中のP I 2重耐性は26.0%であり、その順位は3者耐性の2重耐性出現順と全く同様で、S I > S P > P I であり、常にP I 2重耐性が最低であつた。

これは薬剤使用の年代的な差、授与方式、また、重耐性出現に対する生体内（または試験管内）のなんらかの因子等の関与が考えられるが、この点についてはなお詳細な検討が必要と思われる。

次に、薬剤個々の耐性と重耐性との関係を検討すると、単独培地で測定した場合のおおのの薬剤の耐性度が上昇すると、重耐性の出現率は必ず増加している。この点はSもPもIも同様な傾向を示していた。

単独培地で測定した場合の個々の耐性度が上昇すれば、臨床的耐性（本編ではS₁₀、P₁₀、I₁）の耐性菌含有率も多くなるものと考えられるから、S₁₀、P₁₀、I₁の濃度を混含有せしめた培地で測定した重耐性の出現率は高くなるのは当然かもしれない。

次に、重耐性出現に及ぼすS、P、Iの影響力の有無を検討すると、3者耐性中3重耐性を出現させる薬

剤の影響力はP > I > Sであり、3者耐性中S P 2重耐性への影響力はP > S、P I 2重耐性への影響力はP > Iであり、2者耐性中の2重耐性出現に関しても同様な傾向がみられている。また、S I 2重耐性では両者ほぼ等しい成績が認められた。

すなわち、Pを含む培地では常にPの影響力が強く、S Iを含む培地では両者の力はほぼ等しいと考えられる。

これは直接法で2~3者が同様に耐性と判定されても、各薬剤別に耐性菌の詳細な分析を行ないその含有率を調べると、おのおの異なっているのではないかが想像される。

すなわち、直接法で2~3者に耐性を有しながら、重耐性を認めない場合は、単独培地の耐性菌含有率が、両者または一方がかなり低い場合が考えられるから、PはS、Iよりも含有率が低いのではないかと推測される。

換言すればP耐性は不完全耐性が多く、また耐性度の上昇が他の薬剤に比べて困難であることを意味すると思われる。S耐性上昇が多重耐性化の促進においてもつとも影響の少なかつたことは、S耐性に完全耐性が多く、また上昇が容易である従来の知見と一致する。

また、第二に重耐性出現に対する先に述べたごときなんらかの不明の因子の関与が考えられる。

結 論

1) 当荘入荘中の515例の、早朝喀痰を用いての直接法による耐性検査成績では、3者耐性27.8%、2者耐性36.9%、単独耐性21.6%であり、感性は13.7%であつた。

2) 3者耐性で3重耐性を示したものはわずか14.0%、S I 2重耐性48.3%、S P 2重耐性44.8%、P I 2重耐性は27.3%であつた。

3) 2者耐性中2重耐性は、S I 2重耐性39.1%、S P 2重耐性37.2%、P I 2重耐性は26.0%であつた。

4) 重耐性の出現率は、当該薬剤の耐性度の上昇するにつれて高率となる傾向を示した。

5) 重耐性菌出現に及ぼす各薬剤耐性上昇の影響は、P耐性の上昇が他薬剤耐性上昇に比して常に強い傾向がみられた。

稿を終るにのぞみ終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました慶応義塾大学牛場大蔵教授、北里研究所水之江公英博士に深甚なる謝意を捧げますとともに、研究の機会を与えられた天龍荘長中村健治博士、御協力を頂いた伊藤善朗博士および清水馨博士に感謝いたします。

- 1) 北本治 他：結核研究の進歩, 22 : 59, 昭33.
- 2) 小川政敏：臨床病理, 4 : 341, 昭31.
- 3) 福原徳光：臨床病理, 4 : 326, 昭31.
- 4) 知久祝康：結核, 34 : 172, 昭34.
- 5) 伊藤忠雄：結核, 32 (増刊号) : 179, 昭32.
- 6) 伊藤忠雄：臨床病理, 4 : 319, 昭31.
- 7) 知久祝康：結核, 34 : 213, 昭34.
- 8) 東村道雄：日本臨牀結核, 18 : 170, 昭34.