

## 肺結核化学療法前後における結核菌耐性の推移

大久保 滉・藤本 安男・完岡 市光・楠野 弥与子・川原 福江  
 岡本 緩子・西川 浩・鉄谷多美子・大沢 清・氷室 一郎\*  
 橋本仙一郎・小林はる枝・向原 笑子・今林 誠一・黒川伝太郎  
 窪田 温子・高野 久子・中川 圭子\*\*

\* 関西医大第一内科

\*\* 関西医大附属牧野病院

受付 昭和 36 年 5 月 15 日

化学療法の導入以来結核死亡は激減したが、抗結核剤に対する結核菌の耐性獲得は近時重要な問題となつてきた。したがつてわれわれは入院患者を対象に耐性菌感染例、また化学療法 1 クール前後における菌耐性の推移、耐性菌と臨床効果等につき検討を加え、いささかの知見を得たのでここに報告する。

### 対象と観察方法

対象症例は当内科ならびに附属牧野病院に入院中の症例で、化学療法前後において喀痰中に結核菌が培養で陽性を示した 340 症例を選び、結核菌耐性判定は SM 1, 10, 100  $\gamma$ , PAS 1, 10, 100  $\gamma$ , INH 0.1, 1, 10  $\gamma$  の判定を行ない、かつ完全耐性を基準にした。なお観察方法は次のごとく行なつた。

1) 耐性菌感染例に関する検討：各種薬剤に対して未治療とみなされる患者で、喀痰中結核菌が培養で陽性を示した症例を対象とした。INH の場合についてはとくに注意し結核と診断され、本院に入院するまでに患者自身が少しでも服用したものあるいはその疑いあるものは除外した。さらにこの対象例はいずれも昭和 33 年より 35 年 9 月までのものである。

2) SM, PAS, INH それぞれに対する耐性獲得までの投与量：初回治療の症例を対象とし耐性菌感染例は除外した。すなわち初回治療前において喀痰中より結核菌を証明しかつ SM, PAS, INH のいずれの薬剤に対しても感受性のある症例である。なおこの場合薬剤組合せによる投与方法は考慮しなかつたが、いずれも 2 者もしくは 3 者併用療法で単独投与例は 1 例もなかつた。

3) 化学療法前後における菌耐性の消長ならびに臨床症状：この場合の対象は症例を対象とせず化学療法 1 クールを単位にした。臨床所見も同様、あくまで化学療法 1 クール開始前と終了時との比較である。なお臨床経過は学研の経過判定基準に従つた。

### 成 績

[I] 耐性菌感染例 (Fig. 1) :

46 症例中 SM に対する耐性菌感染例は 14 例 (30.4%) 認められた。この耐性菌感染例 14 例の内訳は 100  $\gamma$  耐性菌感染例 2 例, 10  $\gamma$  耐性菌感染例 1 例, 1  $\gamma$  耐性菌感染例 11 例である。PAS 耐性菌感染例は 45 症例中 3 例 (6.6%) 認められ、この 3 例はいずれも 1  $\gamma$  耐性菌で 10  $\gamma$  以上の耐性菌感染例はみられなかつた。INH 耐性菌感染例は 32 例中 3 例 (9.3%) にみられ、その内訳は 1  $\gamma$  耐性菌 1 例, 0.1  $\gamma$  耐性菌 2 例であつた。SM 10  $\gamma$  以上, PAS 1  $\gamma$  以上, INH 1  $\gamma$  以上の耐性菌感染率は下段に示すごとく SM 6.5%, PAS 6.6%, INH 3.1% となる。

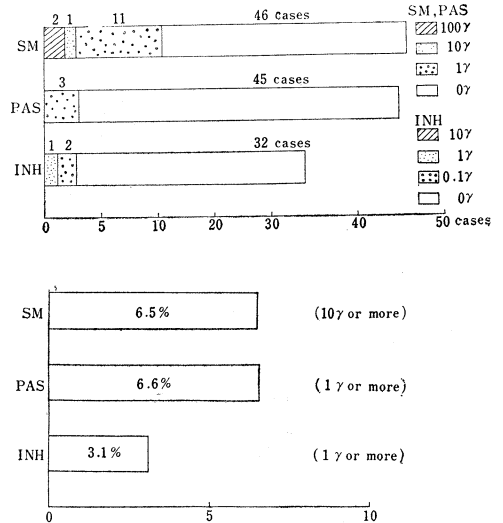


Fig. 1. Drug-sensitivity of tubercle bacilli discharged from patients with untreated pulmonary tuberculosis.

〔II〕 SM, PAS, INH それぞれ耐性菌出現と薬剤投与量との関連 (Fig. 2) :

48 症例中 SM 1 クール (50 g) 終了時において, SM 耐性菌出現例は 20 例 (41.6 %) であつた。耐性菌出現例 20 症例の内訳をみると 100  $\gamma$  耐性菌出現例 1 例, 10  $\gamma$  12 例, 1  $\gamma$  7 例で 10  $\gamma$  以上の耐性菌出現率は全体の 27.1 % となる。初回治療後 SM に対して耐性を示さなかつたもの 18 例について再治療後の成績をみると 100  $\gamma$  耐性菌出現例 1 例, 10  $\gamma$  7 例, 1  $\gamma$  3 例で総計 11 例 (61.1 %) の耐性菌出現例を認めた。なお 10  $\gamma$  以上の耐性菌出現率では 44.1 % (8 例) であつた。

PAS 耐性菌出現例は 1 クール (1,800 g) 終了により 45 例中 14 例 (31.1 %) であつた。耐性菌出現例 14 例の内訳は, 10  $\gamma$  耐性菌 2 例, 1  $\gamma$  耐性菌 12 例で 10  $\gamma$  以上の耐性菌出現率は全体の 4.4 % (2 例) である。初回 1 クールで PAS に対して耐性を示さなかつた 26 症例では第 2 クール終了時において 17 症例 (65.3 %) に耐性菌出現を認めた。その内訳は 10  $\gamma$  4 例, 1  $\gamma$  13 例で 10  $\gamma$  以上の耐性菌出現率は 15.3 % であつた。

INH 耐性菌出現例は INH 1 クール (25 g) 終了により 20 症例 (48.7 %) にみられた。この 20 症例の耐性度による内訳は 1  $\gamma$  耐性菌 6 例, 0.1  $\gamma$  耐性菌 14 例で, 1  $\gamma$  以上の耐性菌出現率は全体の 14.6 % である。さらに初回 1 クールで INH に耐性を示さなかつた 24 症例では第 2 クール後 13 症例 (54.1 %) に耐性菌の出現がみられ, この内訳は 10  $\gamma$  2 例, 1  $\gamma$  2 例, 0.1  $\gamma$  9 例であつた。1  $\gamma$  以上の耐性出現率は 16.6 % (4 例) であつた。

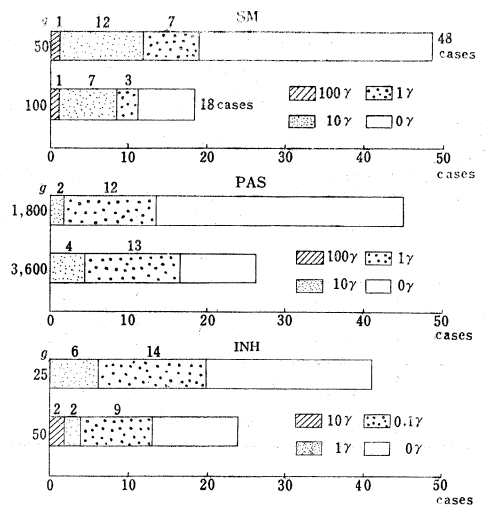


Fig. 2. Emergence of organisms resistant to SM, PAS and INH in sputa of patients after combined therapy with two (SM-PAS, SM-INH or PAS-INH) or three drugs (SM-PAS-INH).

〔III〕 化学療法 1 クール前後における菌耐性の消長: Table 1 は SM, PAS, INH 使用, 不使用時における菌耐性の変動について記した。SM 使用例では菌耐性の上昇 33 例, 不変 58 例, 下降 11 例であり, PAS 使用例では上昇 48 例, 不変 57 例, 下降 35 例, INH 使用例では上昇 48 例, 不変 77 例, 下降 50 例となつた。すなわち使用例では SM, PAS においては上昇例が下降例より多数であるが, INH においては使用することにより, 耐性下降が上昇例より大となると

Table 1  
Incidence of Patients Discharging Drug-resistant Tubercle Bacilli after Variously Combined Anti-tubercular Therapy for 180 Days

Drug resistance			Increased resistance						Unchanged				Decreased resistance							
			0		1		10	0	1	10	100	1	10		100					
Drug	Therapy		1	10	100	10	100	100	0	1	10	100	1	0	1	0	1	0	1	10
SM	With	SM	8	6	4	7	6	2	36	10	7	5	0	1	8	1	1			
	Without	SM	2	2	1	2	2	5	21	4	6	16	5	10	8	4	2	11		
PAS	With	PAS	24	9	3	8	4	0	42	13	2	0	25	3	4	3	0	0		
	Without	PAS	3	2	0	2	0	1	25	8	3	2	9	6	7	6	3	0		
INH	With	INH	24	8	2	10	3	1	36	25	14	2	27	5	12	1	1	4		
	Without	INH	3	1	0	1	0	0	4	2	2	1	1	3	1	2	1	4		

Table 2

Number (and %) of Patients Discharging drug resistant tubercle Bacilli after 180 Days Drug Therapy ( $1\gamma$ -resistance to SM or PAS and  $0.1\gamma$ -resistance to INH are equalized with  $0\gamma$ )

Drug	Therapy	Drug resistance		Increased resistance		Unchanged resistance		Decreased resistance	
SM	Therapy in progress			25/102	(24.5)	66/102	(64.3)	11/102	(11.2)
	Therapy discontinued			12/101	(11.9)	54/101	(53.5)	35/101	(54.6)
PAS	Therapy in progress			24/140	(17.2)	106/140	(75.7)	10/140	(7.1)
	Therapy discontinued			5/77	(6.5)	50/77	(64.9)	22/77	(28.6)
INH	Therapy in progress			24/175	(13.7)	128/178	(73.2)	23/175	(13.1)
	Therapy discontinued			2/26	(7.7)	13/26	(50.0)	11/26	(42.3)

Table 3

Relation between Drug-resistance of Bacilli and Chest Roentgenogram after Anti-tubercular Drug Therapy for 180 Days

Drug	Roentgenogram Drug resistance	Roentgenogram				Cavity			
		Impaired	Unchanged	Improved	Total	Impaired	Unchanged	Improved	Total
SM	Increased	1	14	3	18	2	18	2	22
	Unchanged	3	39	12	54	1	49	6	56
	Decreased	0	13	3	16	0	18	3	21
PAS	Increased	0	15	2	17	1	20	3	24
	Unchanged	5	67	17	89	2	92	6	100
	Decreased	0	5	2	7	0	9	0	9
INH	Increased	6	7	7	20	4	20	4	28
	Unchanged	27	76	21	124	4	110	6	120
	Decreased	6	12	4	22	1	19	1	21

いう珍現象を生ずる。しかしこれをくわしく検討すると INH 使用例で  $0.1\gamma$  より  $0\gamma$  に下降する例が多いことによる。また PAS においても使用例で  $1\gamma$  から  $0\gamma$  に下降する例が多い。したがってわれわれは SM, PAS の場合  $1\gamma$  と  $0\gamma$  の間の変動を、また INH では  $0.1\gamma$  と  $0\gamma$  との間の変動をむしろ無視することが妥当ではないかと考え、この間の変動を不変の中に入れて Table 1 の成績をまとめ直してみたのが Table 2 である。すなわち薬剤使用例のほうに菌耐性の上昇率が高く下降率は不使用例に高いことがみられる。さらに SM, PAS, INH のそれぞれの薬剤使用でも耐性の下降がかなりみられ、また薬剤不使用時といえども、菌耐性の上昇をきたすことは興味がある。また SM 不使用例中の SM に対する耐性下降率は 34.6%, PAS では 28.6%, INH に対する例数は他の 2 薬剤より少ないのでやや比較困難であるが 42.3% であり耐性

が他の 2 薬剤より感性化しやすいことを思わせる。

〔IV〕化学療法 1 クール前後における菌耐性と臨床効果

臨床効果は学研の経過判定基準をもとにして増悪、不変、好転に分類した。

a) 胸部 X 線像 (Table 3) : 材料とした症例は主として、基本病変が C 型、F 型で空洞像は X, Y, Z 型であった。このようなバックグラウンドであるためか、空洞像の増悪例で耐性下降が少ないようにみられることを除き、基本病変あるいは空洞の不変例が多く、変動した例が少ないのでレントゲン像と耐性変動とに関しては一定の結論は得られなかった。

b) 菌耐性と排菌状態 (Table 4) : 培養増悪例では菌耐性上昇が SM で 4 例、PAS で 6 例、INH で 7 例みられ、菌耐性下降は SM, PAS では 1 例もみられず、INH でわずかに 1 例みられたのみであ

Table 4  
Relation between Drug-resistance and Discharge of Tubercle Bacilli before and after Antitubercular Therapy

Drug	Discharged tub. bac. / Drug resistance	By direct smear				By culture			
		Increased	Unchanged	Decreased	Total	Increased	Unchanged	Decreased	Total
SM	Increased	6	9	5	20	4	13	1	18
	Unchanged	7	21	25	53	11	31	8	50
	Decreased	2	8	8	18	0	10	5	15
PAS	Increased	3	13	5	21	6	9	3	18
	Unchanged	17	39	37	93	10	56	15	81
	Decreased	2	3	3	8	0	6	4	10
INH	Increased	8	13	6	27	7	15	2	24
	Unchanged	15	55	53	123	17	64	29	110
	Decreased	7	9	6	22	1	18	3	22

つた。一方培養好転例では、菌耐性上昇が SM で 1 例、PAS で 3 例、INH で 2 例みられ、菌耐性下降は SM で 5 例、PAS で 4 例、INH で 3 例であつた。すなわち培養増悪例に菌耐性上昇が多くみられ、培養好転例では少なくみられとくに SM の場合にその傾向がよくみられた。

c) 総合判定による増悪例と菌耐性 (Fig. 3) : SM 使用例 23 例中、耐性下降にもかかわらず増悪した例は 8.7%、耐性不変で増悪した例は 52%、耐性上昇しかつ増悪した例は 23% となる。PAS でも同様増悪例 35 例中、17.0% に耐性上昇、8.6% に下降、不変 74%、INH でも同じく 49 例中 28.6% に耐性上昇が、不変 57.1%、下降 14.3% みられた。この成績を Table 2 にみられた全使用例における耐性上昇率と比べてみると、増悪例においては耐性上昇をきたすものが多い。ただし PAS に関しては増悪例と、全使用例との間に耐性変動の差はみられない。

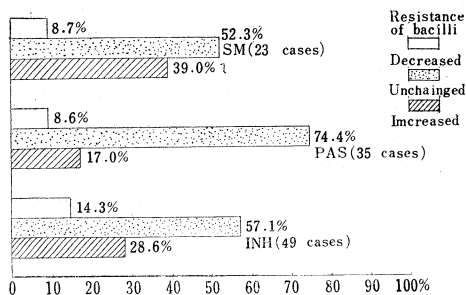


Fig. 3. Changes of drug-resistance of bacilli in patients with impaired clinical status after chemotherapy.

総括ならびに考案

結核に対する耐性菌感染については最近とくに注目されているが、その成績は諸家によりかなりの差がある。Chaves<sup>2)</sup>らは 631 例中 76 例 (12%) に認め、そのうち 3 例は SM に対して、5 例は INH に対して高度な耐性を示したといい、また Cummings<sup>4)</sup>は 10 $\gamma$  以上耐性菌について 1,166 例中 30 例 (2.6%)、Beck<sup>1)</sup>は 500 例中 10 例 (2%) と報告しており、わが国では千葉<sup>3)</sup>らの SM 10 $\gamma$  以上の耐性を認めたもの 2.7%、中泉<sup>9)</sup>の SM 10 $\gamma$  以上の耐性 3.5%、PAS 10 $\gamma$  以上の耐性 1.1%、INH 0.1 $\gamma$  以上の耐性 2.0% の報告等があるが、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>23)</sup>の昭和 28 年より 31 年 11 月までの入院患者で抗結核剤未使用例 127 例中 SM 10 $\gamma$  以上耐性 15 例、INH 1 $\gamma$  耐性患者 1 例の報告に続いて佐藤ら<sup>15)</sup>の 104 例中 SM 10 $\gamma$ 、PAS 1 $\gamma$ 、INH 1 $\gamma$  のいずれか完全耐性を有するもの 11 例 (10.5%)、小森<sup>7)</sup>の 10%、酒井<sup>16)</sup>の 61 例中 7 例 (11.4%)、さらに斎藤<sup>17)</sup>らによれば未治療肺結核患者の耐性菌頻度は年次的に増加し、昭和 34 年度では SM 10 $\gamma$ 、PAS 10 $\gamma$ 、INH 1 $\gamma$  それぞれに完全耐性菌感染者は 27.2% と驚異的な数字を示している。鏡山<sup>8)</sup>によれば昭和 31 年から 34 年までに入院した化学療法未施行 507 名中培養陽性症例 155 例の耐性検査では SM、PAS、INH のいずれかに 10 $\gamma$  以上の耐性を有するもの 26 例であつたという。大里<sup>10)</sup>は昭和 30 年より 34 年 4 月までの未治療肺結核患者で治療前菌を検出した 200 症例につき検討し、SM 10 $\gamma$  完全耐性 6.5%、PAS で

は 10  $\gamma$  完全耐性例認められず、不完全耐性をとると 4 %、INH 1  $\gamma$  完全耐性は 0.5 % であつたという。この大里の報告はわれわれの報告とはほぼ耐性菌感染率は同一であり、ただわれわれの場合 INH の耐性菌感染率が大里のそれより高い。このように著者によりかなりの開きがみられる。

このような差異の生ずるのは何であろうか。まず第一に耐性の線をどこに引くかということであろう。すなわち不完全耐性をとるか、完全耐性をとるか、また薬剤により感性、耐性の境界をどこに決めるか等によつて変わるの当然である。われわれの場合 SM 1  $\gamma$  完全耐性とすれば 28 % の耐性菌感染率を示す。菌量によつても変わるであろう。さらに被検対象の年齢、男女別等の構成、患者の環境等によつても左右されるであろう。さらに SM 耐性に対しては細心の注意をばらう必要がある。なぜなら、他疾患により SM を使用した症例で、そのときには結核を気付かずに他日結核の増悪をきたしたような場合である。このような場合はたして耐性菌感染か、耐性獲得菌かの問題が起こるだろう。Cummings<sup>4)</sup>らは耐性菌に対する知識が一般に普及するに伴つて、また Beck<sup>1)</sup>は種々の薬剤の併用と外科療法の発達によつて耐性菌による感染は減少するであろうという。また大里<sup>10)</sup>も昭和 32 年をピークに減少傾向を示すという。これに対して齋藤<sup>15)</sup>らは年とともに耐性菌感染例が増加していることを述べている。このような結果の起るのも上に述べたような各種要因の相違によるのかもしれない。いずれにせよ耐性菌感染例がわれわれならびに諸家の報告よりしてかなりの高率にみられ、一方耐性獲得とその毒力減弱が必ずしも平行しないといわれていることならびに薬剤耐性菌を有する患者にはその薬剤の臨床効果はほとんど期待できないこと等より、初回治療といえども菌感受性を十分考慮して治療の対策をたてるべきである。

Tempel<sup>24)</sup>らによれば SM 1 g、PAS 12 g のそれぞれに単独毎日投与では 120 日後に前者では SM 10  $\gamma$  に 76 %、後者では PAS 10  $\gamma$  に 33 % に耐性菌の出現を、さらにまた SM 3 日間隔で 1 g の投与では 33 %、SM 3 日に 2 g、PAS 毎日 12 g の併用投与では耐性菌の出現は認めなかつたという。英国の Medical Research Council<sup>14)</sup>の報告では INH 単独投与では 3 カ月後に 64 %、6 カ月後に 73 % の INH 耐性菌の出現があるが、SM と併用すると INH 耐性菌の出現は 3 カ月後に 11 %、6 カ月後に 50 % に減少する。また SM に対する耐性菌出現も 6 カ月後には 0 であつたという。現在はこのような単独治療を行なうことはほとんどなくすべて 2 者～3 者併用療法である。このような併用療法ではたして 1 クール終了後耐性菌の排出はどの程度あるだろうか。岡<sup>11)</sup>らに

よれば重症肺結核患者の 1 クール終了時には 2～4 割は SM 10  $\gamma$ 、PAS 10  $\gamma$ 、INH 1  $\gamma$  以上の耐性菌を排出してくるという。広瀬<sup>5)</sup>らも同様重症肺結核患者で大空洞を有するものでは治療 6 カ月後で SM 10  $\gamma$ 、PAS 10  $\gamma$ 、INH 1  $\gamma$  以上それぞれ完全耐性を有するものは 62 % の高率に昇り、小空洞を有する場合には 19 % となり、空洞が耐性獲得に重要な因子を与えることをほのめかしている。木村<sup>6)</sup>らは初回 1 クールで耐性を示さなかつた症例で第 2 クール終了時にはその薬剤に対する耐性出現は SM 62.5 %、PAS 61.8 %、INH 48.6 % であるという。われわれの場合胸部 X 線像は主として C 型、F 型であつたが、今これら X 線像による分類を行わず、かつ 2 者、または 3 者併用療法 1 クール後においてなお培養陽性例での耐性獲得率を検討した場合 SM 10  $\gamma$  以上、PAS 10  $\gamma$  以上、INH 1  $\gamma$  以上はそれぞれ 27.1 %、4.4 %、14.6 % で、初回 1 クールで耐性を示さなかつた症例が第 2 クール終了時には薬剤に対する耐性出現は SM 10  $\gamma$  以上では 44.1 %、PAS 10  $\gamma$  以上は 15.3 %、INH 1  $\gamma$  以上は 16.6 % であつた。われわれのこの成績は木村<sup>6)</sup>、岡<sup>11)</sup>、広瀬<sup>5)</sup>等の成績より耐性獲得率は低いが、この差異はわれわれは 1 クール終了後なお菌排出を行なつた症例を対象にし、空洞についての検討を行なわなかつたことによるのかもしれない。しかしながらいずれにせよ Tempel<sup>24)</sup>らのいうような 2 者併用による耐性獲得防止効果は不十分であり、かなりの耐性菌出現がみられ、また耐性獲得率は SM に一番高く、SM 2 クール連続併用後には半数以上が 10  $\gamma$  以上の耐性を示したことは今後十分注意すべきであろう。

次に化学療法 1 クール後における菌耐性の消長について検討したい。木村<sup>6)</sup>らは再治療において SM では 11.1～22.0 %、PAS では 22.4～42.9 %、INH では 33.3～62.5 % に薬剤耐性の感性復帰がみられたという。大藤<sup>12)</sup>らも耐性獲得後の耐性推移として耐性上昇 63 %、耐性不変 13 %、耐性降下 24 % と報告している。榊原<sup>22)</sup>も INH 耐性患者にそのまま INH 治療を続けていくと多くの場合著明な感性復帰がみられるという。またわれわれの成績は彼らより耐性下降率は低いが、薬剤使用中といえどもその使用薬剤に対する耐性が下降することは注目すべきことであろう。またこれと反対に不使用例でもこれら薬剤に対する耐性上昇のあることも注目すべきであろう。塩田<sup>18)</sup>らは結核菌の SM 耐性度の浮動に関する一つの考え方として次のごとき実験を行なつている。すなわち同一人の同一日の時期を異にして採取した喀痰につき検討し、その耐性の程度および強さにかなりの変動を示すものがあり、かつこれはそのさいの喀痰中の生菌総数と関係することを認めた。

そして逆に同一人について各喀痰中生菌総数があまり変動がないような場合には、その喀痰の示す SM 耐性度にもあまり差がないことを認めた。以上のことより、喀痰中結核菌の耐性検査が現在のように一般に直接法で、その中の生菌総数の多少を問わず行なわれているかぎり、その示す結果は必ずしも常に真の姿を現わすものとはいいがたいという。しかし間接法で行なえば津村<sup>25)</sup>の実験にもあるとおり、培地に孤立して生えた個々の菌集落の SM 耐性度は必ずしも同一ではないので、釣菌する集落を異にするに従って成績が変動する可能性もある。また病巣内結核菌は一樣に同一耐性を獲得していることもあれば、いないこともあるということは津村の成績より十分に推察できる。しかしながら薬剤使用例においてその薬剤に対する耐性下降、不使用例の薬剤耐性上昇等の結果がいずれも上記に述べたような考えで解釈できるかどうか。一部にはこのような場合も含まれるかもしれないが、一般的にはある程度一定した傾向を示し、また症例ごと経過をおつて観察しても同様にかなり一定した成績が得られる。ただここで注目すべきことは、PAS 使用中における PAS 耐性下降例では PAS 1 $\gamma$  より 0 $\gamma$  に下降する例が 71.4% を占め、INH でも同様 0.1 $\gamma$  より 0 $\gamma$  に下降する例が 54% を占めることであろう。新検査指針により INH 感受性は 1 $\gamma$  より検査することになっているから問題ないとして、PAS の場合は 1 $\gamma$  より耐性を検査することになっている。これについていささか考えを述べてみたい。PAS 耐性培地における PAS 分解は 37°C に保つと 6 週間までに 1/4~1/8 量に減少することは周知の事実である。さらに東村<sup>19)</sup>らによれば PAS 耐性菌には大別して 0.8~2 $\gamma$  の低耐性菌と、5~100 $\gamma$  の高耐性菌とがみられ、一方これら PAS 耐性菌は PAS によつて影響を受け、その発育速度は PAS によつて遅延し、遅延の度は PAS 濃度に比例するという。これらの点ならびにわれわれの成績より PAS 1 $\gamma$  耐性の判定は臨床は無意味ではないかと考える。

最後に化学療法 1 クール後における耐性菌の変動と臨床所見につき検討してみたい。大藤<sup>12)</sup>らは耐性上昇例中の臨床症状増悪例が耐性下降例のそれより比率が大なることを述べている。われわれも臨床的効果を胸部 X 線像と排菌状態ならびに学研の経過判定基準に従つた総合判定で検討してみた。これら対象例の X 線像は主として C 型、F 型でかつ、空洞像も X、Y、Z 型に属するものが大半を占めていたためか、基本病変では耐性菌の変動との間に一定の傾向を認めず、空洞像で耐性上昇例において空洞の増悪する例が下降例のそれより多いように思われたが、一般に不変例が多く、また耐性上昇例の中にも空洞像の好転が認められることより著明な相関を認めることはできなかった。ただ排菌状態では

培養増悪例に菌耐性の上昇が多く好転例には菌耐性の低下が多い。また学研分類総合判定 V (増悪) に属するものの中で、SM, PAS, INH いずれの例においても耐性菌の上昇例が下降例より大なる比率を占めている。すなわち治療中の菌耐性の上昇は臨床効果に悪影響を及ぼす。一方 PZA-INH 療法が SM, PAS, INH 耐性の低下にある程度効果があるという成績<sup>13)</sup>、添崎<sup>21)</sup>らの結核菌における Peroxidase 陽性、陰性菌の mixed population に対しては SM, PAS, Thiazin, PZA, その他 INH に併用する薬剤によつて人為的に INH 耐性の復帰を惹起し、続いて強力 SM-PAS-INH の投与によつて菌陰性化率を向上せしめるという成績等より考慮するとき、少なくとも 2 カ月に 1 回の割合に結核菌の耐性変動を調べることが必要ではないかと思う。

以上の諸成績より結核菌耐性についての判定には十分な考慮を払ふ必要があり、とくに PAS 1 $\gamma$  の耐性判定基準は再検討する必要があるのではなからうか。さらにもし耐性獲得を認めたならば、各種薬剤の併用投与を行なつて人為的にこれの耐性低下に努めながら、臨床効果の好転を試みるべきであろう。

## 結 論

1) SM 10 $\gamma$  以上、PAS 1 $\gamma$  以上、INH 1 $\gamma$  以上の完全耐性菌感染率はそれぞれ 6.5%, 6.6%, 3.1% であつた。

2) 2 者、または 3 者併用初回治療終了時における結核菌の薬剤耐性獲得率は SM 10 $\gamma$  以上、PAS 10 $\gamma$  以上、INH 1 $\gamma$  以上に対してそれぞれ 27.1%, 4.4%, 14.6% であり初回 1 クールで耐性を示さなかつた症例が第 2 クール終了時における耐性菌出現は 44.1%, 15.3%, 16.6% であつた。

3) 化学療法 1 クール前後における菌耐性の変動を詳細に検討すると INH 使用例で耐性下降するものがかなりあり、それは 0.1 $\gamma$  より 0 $\gamma$  に下降するものが多く、PAS 使用例でも耐性下降するものでは 1 $\gamma$  耐性菌より 0 $\gamma$  に下降する例が多い。

したがつて PAS, SM の場合 1 $\gamma$  と 0 $\gamma$  の間の変動を、また INH の場合 0.1 $\gamma$  と 0 $\gamma$  の間の変動を不変の中に入れて成績をまとめ直してみると、薬剤使用例に菌耐性の上昇率が高く、不使用例に下降率が高い。また薬剤使用中といえどもその使用薬剤に対する菌耐性がしばしば下降することならびに不使用中といえども薬剤の耐性上昇が往々みられることは注目すべきであろう。

4) 化学療法 1 クール前後における耐性菌の変動と臨床効果とを比較検討したところ、胸部 X 線像では一定の傾向が得られなかつたが、結核菌の培養で増悪例に

において耐性菌の上昇が多くみられた。なお臨床効果の総合判定で増悪とみられたものの中に耐性上昇例が、下降例より多くみられた。

本論文の要旨は第43回日本内科学会近畿地方会(昭和35年11月19日於大阪医大)において発表した。

### 文 献

- 1) Beck, F. : Am. Rev. Tbc., 72 : 151, 1955.
- 2) Chaves, A. D., Robins, A. B., Abeles, H., Peiger, L. R., Dangler, G. & Widelock, D. : Am. Rev. Tbc., 74 : 293, 1956.
- 3) 千葉保之・有賀光 : 日本臨牀結核, 16 : 666, 昭31.
- 4) Cummings, M. M. & Livings, D. G. : Am. Rev. Tbc., 70 : 637, 1954.
- 5) 広瀬久雄・川瀬好生・西脇圭之助・杉山正雄・古沢久喜 : 結核, 33 (増刊号) : 159, 昭33.
- 6) 木村武・小野寺稔・対島光雄・鈴木茂・古館伝二郎・柴田伝三郎・是川隆一・佐藤一俊・田代忠・若籠良一・太田稔・岡捨己・金谷皓 : 結核, 33 (増刊号) : 158, 昭33.
- 7) 小森原次郎 : 長崎医学会雑誌, 33 : 1345, 昭31.
- 8) 鏡山松樹・渡辺武夫・間嶋正男・橋本正澄・亀田和彦・宮下四良・白井潤・嶋村允子 : 結核, 35 (増刊号) : 74, 昭35.
- 9) 中泉直正 : 結核研究の進歩, 22 : 94, 昭33.
- 10) 大里敏雄 : 結核, 34 : 724, 昭34.
- 11) 岡捨己・金谷皓 : 結核研究の進歩, 16 : 63, 昭31.
- 12) 大藤真・原正夫・山下三代吉・岡本玉樹・相谷勝一・中谷照・小林照雄 : 綜合臨牀, 8 : 2369, 昭34.
- 13) 岡田泰三 : 新薬と臨牀, 6 : 349, 昭32.
- 14) Report by the Laboratory subcommittee of the tuberculosis chemotherapy trials committee medical research council Lancet, 2 : 217, 1953.
- 15) 佐藤彦次郎・遠山和明・斎藤直蔵・島田英彦・沢井武 : 結核, 33 (増刊号) : 396, 昭33.
- 16) 酒井栄一 : 結核, 34 : 287, 昭34.
- 17) 斎藤正敏・畔柳久男・永田彰・加賀薫夫・山本正彦・仁井谷久暢 : 結核, 35 (増刊号) : 74, 昭35.
- 18) 塩田憲三・津村拓 : 日本臨牀結核, 18 : 166, 昭34.
- 19) 束村道雄・野田用・山本昌邦・林光男 : 結核, 33 : 347, 昭33.
- 20) 束村道雄 : 医学と生物学, 38 : 11, 昭31.
- 21) 添崎一郎・横田英夫・向山弘茂・小川政敏 : 結核, 35 (増刊号) : 349, 昭35.
- 22) 榊原英樹 : 新薬と臨牀, 6 : 163, 昭32.
- 23) 谷脇舜 : 結核の研究, 6 : 36, 昭31.
- 24) Tempel, C. W., Hughes, F. J., Mardis, R. E., Towbin, M. N. & Dye, W. E. : Am. Rev. Tbc., 63 : 295, 1951.
- 25) 津村拓 : 大阪市大医誌, 6 : 578, 昭32.

**Observations on the Drug-resistance of Tubercle Bacilli before and after Anti-tuberculous Chemotherapy.** Hiroshi ÔKUBO, Yasuo FUJIMOTO, Ichiteru SHISHIOKA, Yayoko KUSUNO, Tomie KAWAHARA, Yuruko OKAMOTO, Hiroshi NISHIKAWA, Tamiko TETUTANI and Kiyoshi ÔZAWA (1st Department of Internal Medicine Kansai Medical School, Ôsaka) Senichiro HASHIMOTO, Harue KOBAYASHI, Emiko MUKÔHARA, Seiichi IMABAYASHI, Dentaro KUROKAWA, Haruko KUBOTA, Hisako TAKANO and Keiko NAKAGAWA (Makino Hospital of the Kansai Medical School, Ôsaka)

The authors studied on the drug-resistance of tubercle bacilli in sputa of 340 patients admitted to this hospital from January, 1958 to September, 1960. "Complete resistance" was adopted,

e.g. 1  $\gamma$  streptomycin resistance indicates that there was as much growth of tubercle bacilli on medium with 1  $\gamma$  streptomycin per ml as in the control medium. Results obtained were as follow :

1) Streptomycin (S. M)-, para-aminosalicylic acid (P. A. S)- or isoniazid (I. N. H)- resistant strains of tubercle bacilli were found in sputa of 46 patients with untreated pulmonary tuberculosis in the following percentages : 6.5 % to 10  $\gamma$  or more of S. M, 6.6 % to 1  $\gamma$  or more of P. A. S and 3.1 % to 1  $\gamma$  or more of I. N. H.

2) Incidence of drug-resistant bacilli was examined in 48 patients with moderately or far advanced pulmonary tuberculosis who had received no prior anti-tuberculous drug therapy. The strains of tubercle bacilli cultured from the

sputa of patients were uniformly sensitive to SM, PAS and INH at the time of initiation of treatment. After 180 days therapy with two (SM-PAS, SM-INH, PAS-INH) or three drugs (SM-PAS-INH), combined the incidence bacilli resistant to 10  $\gamma$  or more of SM was 27.1 %; 4.4 % became resistant to 10  $\gamma$  or more of PAS and 14.6 % resistant to 1  $\gamma$  or more of INH. Those cases without drug-resistance at the end of the first course of therapy were treated with the second 180 day course, by the end of which 44.1 % became resistant to 10  $\gamma$  or more of SM, 15.3 % to 10  $\gamma$  or more of PAS and 16.6 % to 1  $\gamma$  or more of INH.

3) Changes of drug-resistance of tubercle bacilli in the sputa of patients before and after anti-tuberculous drug therapy for 180 days were divided into three groups; i. e. increased, decreased and unchanged. In the authors' opinion, it might be meaningless to examine the resistance to 1  $\gamma$  PAS or 0.1  $\gamma$  INH and that ba-

cilli with these low resistance should be included in the unchanged group, because many bacilli resistant to 1  $\gamma$  PAS or 0.1  $\gamma$  INH lost their resistance after further administration of each drug. As for SM., too, 1  $\gamma$  -resistance was equalized with 0  $\gamma$ . Still it was to be noted that drug resistant bacilli often showed a decrease in their resistance in spite of continued administration of the same drug, and an increase of drug resistance regardless of discontinuance of the therapy.

4) Concerning the relation between the changes of drug resistance of bacilli and those of the clinical status after 180 days anti-tuberculous drug therapy, more cases with increasing than with decreasing drug resistance were found in the cases with increased number of discharged bacilli or those impaired in summarized judgement; but no remarkable correlation was found between changes of drug resistance of bacilli and those of roentgenographic findings.