

超高度耐性結核菌に関する研究

市岡正弘*・大川日出夫**

* 東京医科歯科大学医学部衛生学教室
(指導 北博正教授)

** 国立神奈川療養所

受付 昭和 37 年 6 月 5 日

緒 言

結核症に対する化学療法長期化に伴い耐性菌排出患者の増加がみられ¹⁾、これが治療上、疫学上現在肺結核に関して残された重要な問題の一つとなっている。とくにストレプトマイシン(以下 SM)、イソニコチン酸ヒドラジド(以下 INH)は短期間でかつ高度の耐性を獲得することが知られている。SM 1,000 γ 以上の超高度耐性菌の存在とその意義については昭和 31 年に既報したが²⁾³⁾、その後の化学療法剤使用方法の進歩によりいかなる様相の変化がみられるか、パラアミノサリチル酸(以下 PAS)および INH の超高度耐性菌ともあわせ検討を行なった。

検査方法ならびに成績

1. SM

a. 方法

国立神奈川療養所において昭和 34 年 1 月より昭和 35 年 6 月までの間に耐性検査を施行した 423 例中、SM 100 γ 耐性の 98 例について検査した。

SM を 1,000 γ/ml 添加した 3% 小川培地で 98 例の耐性検査を routine の方法により行ない、これに集落を認めた 43 例につき Dubos 培地(Without Tween 80)を用い 1,000, 5,000, 10,000, 50,000 γ/ml の 4 段階で直接または間接法で検査した。

さらに SM に超高度耐性を認めた症例の病型(学研肺結核病型分類基本型)、SM 既使用量、経過、併用剤との関係などを調査し、また薬剤併用培地¹⁾により重耐性の検討を試みた。併用培地は 3% 小川培地にそれぞれ SM 10 γ/ml 、PAS 10 γ 、INH

1 γ 、SM 10 γ + PAS 10 γ 、SM 10 γ + INH 1 γ 、PAS 10 γ + INH 1 γ 、SM 10 γ + PAS 10 γ + INH 1 γ を加えたものを用いた。

b. 成績

1) 超高度耐性出現頻度

成績は表 1 に示すごとく、SM 1,000 γ 耐性 43 例のうち、集落数少なく検査不能であつた 1 例を除いた 42 例中、5,000 γ 4 例、10,000 γ 3 例、50,000 γ 13 例、計 20 例の SM 超高度耐性例を認めた。

2) 病型

超高度耐性を示した 20 例の病型をみると、表 2 のごとくで、C 型(線維乾酪型) 3 例、F 型(重症混合型) 14 例、気管支瘻 2 例、胸廓成形術失敗 1 例で、大部分が重症混合型であつた。

3) SM 既使用量

これら症例の SM 使用量をみると表 3 に示すように 50 g 以下 1 例、51~100 g 1 例、101~200 g 12 例、201 g 以上 6 例で、多量使用者に多い。

4) 経過

耐性検査を施行したときより現在まで約 1 年 6 カ月

Table 1. Results of Sensitivity Tests

1. Resistance to SM	Jan. 1959~Jun. 1960	
	No. tested for SM	423 cases
	Resistant to 100 γ/ml SM	98 cases
	Resistant to 1,000 γ/ml SM	43 cases
	Extremely high resistance to SM	20 cases
2. Resistance to PAS	Jul. 1959~Dec. 1960	
	No. tested for PAS	377 cases
	Resistant to 10 γ/ml PAS	69 cases
	Incompletely resistant to 1,000 γ/ml PAS	8 cases
3. Resistance to INH	Jul. 1959~Dec. 1960	
	No. tested for INH	377 cases
	Resistant to 1 γ/ml or 5 γ/ml INH	64 cases
	Resistant to 50 γ/ml INH	21 cases
	Extremely high resistance to INH	6 cases

Table 2. Type of Pulmonary Lesions among Cases Showing Extremely High Resistance to SM

SM (γ/ml)	No. of cases	C	F	Bronchial fistula	Failure of thoracoplasty
50,000	13	3	7	2	1
10,000	3		3		
5,000	4		4		
Total	20	3	14	2	1

Notes. C: Fibrocaceous type.
F: Far advanced cavitary type.

Table 3. Total Amount of SM among Cases Showing Extremely High Resistance to SM

SM (γ/ml)	No. of cases	1~50g	51~100g	101~200g	201g~
50,000	13		1	8	4
10,000	3			3	
5,000	4	1		1	2
Total	20	1	1	12	6

間の経過は表4のごとく不変15例、死亡を含む悪化2例で、軽快例は3例あつたが、いずれもパイオマイシン(以下 VM)またはカナマイシン(以下 KM)を使用し、肺切除術に成功したものである。

5) 併用剤との関係

併用剤との関係を表5, 6に示す。SM耐性獲得前に SM を単独で使用したものは5例、他剤と併用したも

Table 4. Course of Disease among Cases Showing Extremely High Resistance to SM

SM (γ/ml)	No. of cases	Unchanged	Deteriorated (died)	Improved
50,000	13	11	2 (1)	
10,000	3	1		2
5,000	4	3		1
Total	20	15	2 (1)	3

Table 5. Method of SM Administration among Cases Showing Extremely High Resistance to SM

SM (γ/ml)	No. of cases	SM alone	Together with other drugs
50,000	13	2	11
10,000	3	1	2
5,000	4	2	2
Total	20	5	15

Table 6. Course of Disease in Relation to Regimen of Chemotherapy among Cases Showing Extremely High Resistance to SM

	No. of cases	Unchanged	Deteriorated (died)	Improved
Chemotherapy including SM	7	5	1	1
Chemotherapy without SM	13	10	1 (1)	2
Total	20	15	2 (1)	3 (all by lobectomy)

Table 7. Multiple Drug-Resistance among Cases Showing Extremely High Resistance to SM

SM (γ/ml)	No. of cases	Population %	Resistant to			Multiple drug resistance		
			PAS 10 γ/ml	INN 1 γ/ml	PAS 10 γ/ml and INH 1 γ/ml	SM 10 γ/ml and PAS 10 γ/ml	SM 10 γ/ml and INH 1 γ/ml	
50,000	11	> 75	5	1	2	1	4	1
10,000	3	> 75	1				1	

のは15例であつた。耐性獲得後は SM を含む化学療法、含まぬ化学療法にかかわらず、大部分が不変または悪化で、軽快例は前述の VM, KM を使用し肺切除術を行なつた3例である。

6) 重耐性出現頻度

成績は表7に示す。重耐性を検査しえたのは50,000 γ 耐性11例、10,000 γ 耐性3例であつた。対照培地上の集落数の75%以上を認めたものを耐性とすれば、50,000 γ 耐性11例のうち、 $S_{10} \cdot P_{10} \cdot I_1$ 3重耐性が1

例、 $S_{10} \cdot P_{10}$ 重耐性が4例、 $S_{10} \cdot I_1$ 重耐性が1例で、計6例が2あるいは3重耐性を示した。10,000 γ 耐性例では3例中1例が $S_{10} \cdot P_{10}$ 重耐性例であつた。

2. PAS

a. 方法

国立神奈川療養所において昭和34年7月より昭和35年12月までに耐性検査を施行した377例中PAS 10 γ 耐性の69例について検査を行なつた。PASを1,000 γ/ml 添加した3%小川培地で69例の耐性検

査を行なった。直接法は Gaffky 号数に従い集落計数可能となるように希釈してのち接種し¹⁾、間接法は 10^{-4} mg, 10^{-5} mg を接種した。

b. 成績

表 1 のごとく 69 例中 8 例が PAS 1,000 γ に不完全耐性を示したのみで、それ以上の PAS 超高度耐性例は認めえなかつた。

3. INH

a. 方法

国立神奈川療養所において昭和 34 年 7 月より昭和 35 年 12 月までの間に耐性検査を施行した 377 例中、INH 1 γ あるいは 5 γ 耐性の 64 例について検査した。

INH を 50 γ/ml 添加した 3% 小川培地で 64 例の耐性検査を routine の方法により行なった。

さらに 50 γ に耐性を認めた例につき、200, 100 γ/ml の 2 段階で直接または間接法で検査した。PAS の場合と同様に直接法は Gaffky 号数に従い集落が計数可能となるように希釈してのち接種し、間接法は 10^{-4} mg, 10^{-5} mg を接種した。また INH 超高度耐性例について、その病型、INH 既用量、経過などを調査した。超高度耐性菌についてはカタラーゼおよびペルオキシダーゼ反応を施行した。

b. 成績

1) 超高度耐性出現頻度

INH 50 γ 耐性例は表 1 のごとく 21 例で、うち 100 γ 4 例、200 γ 2 例、計 6 例の超高度耐性例を認めた。

2) 病型

この 6 例の病型は表 8 のごとくで、F 型 4 例、

Table 8. Type of Pulmonary Lesions among Cases Showing Extremely High Resistance to INH

INH (γ/ml)	No. of cases	F	Failure of thoracoplasty	Relapse after lobectomy
200	2	1		1
100	4	3	1	
Total	6	4	1	1

Notes. F: Far advanced cavity type.

Table 9. Total Amount of INH among Cases Showing Extremely High Resistance to INH

INH (γ/ml)	No. of cases	1~200g	201~300g	301~400g	401~500g	501~600g	601g~
200	2				1	1	
100	4	1	1			1	1
Total	6	1	1		1	2	1

Table 10. Course of Disease among Cases Showing Extremely High Resistance to INH

INH (γ/ml)	No. of cases	Unchanged	Deteriorated
200	2	1	1
100	4	3	1
Total	6	4	2

胸廓成形術失敗 1 例、肺切除後再悪化 1 例であつた。

3) INH 既用量

INH 使用量は表 9 に示す。200 g 以下 1 例、201~300 g 1 例、401~500 g 1 例、501~600 g 2 例、601 g 以上 1 例でいずれも多量使用者であつた。

4) 経過

経過は表 10 に示すように不変 4 例、悪化 2 例で、軽快例はない。

5) カタラーゼおよびペルオキシダーゼ反応

6 例の超高度耐性菌のカタラーゼおよびペルオキシダーゼ反応はすべて陰性であつた。

SM 超高度耐性を示した 20 例のうち、INH 超高度耐性を認めたものは 1 例で、他はいずれも SM あるいは INH の単独超高度耐性例であつた。

考 察

SM 超高度耐性を示したものは 5,000 γ 4 例、10,000 γ 3 例、50,000 γ 13 例で、計 20 例をかぞえ、大部分は学研肺結核病型分類 F 型に属していた。SM 既用量との関係を見ると、50 g 以下の 1 例を除いては 100 g 以上使用したものに多かつた。経過は不変が 20 例中 15 例を占め、悪化は 2 例、うち死亡 1 例であつた。また併用剤との関係は SM 単独使用のもの (5 例) のみならず、他剤と併用したもの (15 例) にも超高度耐性例を認めている。薬剤併用培地による重耐性検査では、対照培地上の集落の 75% 以上を認めたものをとると、検査を施行しえた 10,000 γ 耐性以上の 14 例中 7 例が PAS, INH または PAS+INH との 2~3 重耐性を持ち、25% 以上とすると 11 例が 2~3 重耐性例であつた。

前回の調査では昭和 31 年 1 月より昭和 32 年 6 月までの間に耐性検査を行なったもののうち SM 5,000 γ 以上の超高度耐性例は 22 例で、5,000 γ 7 例、10,000 γ 13 例、50,000 γ 2 例であつた。この 22 例の 5 年間の経過をみると死亡 9 例、現在治療中 2 例、肺切除術施行 4 例うち 1 例が気管支瘻で現在なお治療中、胸廓成形術施行 3 例、転院し経過不明のもの 4 例で、高い死亡率を示し、化学療法のみによる軽快例は皆無である。

昭和30年と今回の成績とを通覧すると、数において増加はみられないが、経過は悲観的なものが多かった。

SM超高度耐性菌については Saenz⁴⁾, Weicksel⁵⁾, 石井⁶⁾, 徳久⁷⁾の論文があり、50,000 γ ないし10,000 γ の耐性例を報じており、これはわれわれの成績と一致し、SM耐性の上限は「無限大」という東村⁸⁾の実験成績とも類似している。また治療面での困難性を指摘するもの多く²⁾³⁾⁶⁾、いかなる薬剤に対しても耐性が出現することは好ましくないが、治療にさいし極力SM耐性、とくにSM超高度耐性の出現をさけるよう努めることは治療にたずさわるものの義務ともいえよう。

PASは1,000 γ 耐性例を認めず、実験成績⁸⁾および諸家の報告⁷⁾と一致している。

INHについては100 γ 耐性例が4例、200 γ 耐性が2例あつたが、ほとんど学研肺結核病型分類F型で、既使用量は300g以下が2例、400g以上が4例で、多量使用者に多い。このうちINHを単独で長期使用したものは1例で、他はすべて併用療法を行なつていた。経過は不変4例、悪化2例で、軽快は1例も認めない。これら6例の集落はカタラーゼおよびペルオキシダーゼ反応陰性で、ペルオキシダーゼ反応陰性例は治癒しにくいと報ずる漆崎⁹⁾、従来の治療法では治癒しにくいと報告する亀崎¹⁰⁾の成績と傾向を一にしていた。

結 論

1. 耐性検査施行者423例中、20例にSM超高度耐性を認めた。大部分は学研肺結核病型分類F型で、SM多量使用者であり、経過は不良のものが多い。耐性獲得前SMを単独使用したものは5例で、他剤と併用したものは15例であつた。超高度耐性例の半数が重

耐性を有していた。

2. PAS超高度耐性例は認められなかつた。

3. 耐性検査施行者377例中、6例がINH超高度耐性例であつた。学研肺結核病型分類F型が多く、既使用量はほとんどが200g以上で、経過はいずれも不良である。INH超高度耐性例の集落はすべてカタラーゼ反応、ペルオキシダーゼ反応陰性であつた。

稿を終るに当り、東京医歯大北博正教授、慶大牛場大蔵教授の御指導御校閲に深甚の謝意を表し、終始御指導、御鞭撻をいただいた伊藤忠雄博士に深謝します。

本論文の要旨は昭和36年8月、第16回国立病院療養所総合医学会で発表した。

文 献

- 1) 伊藤忠雄・亀崎華家・大川日出夫・市岡正弘・杉山育男・綾部和郎：呼吸器診療，16：463～468，昭36。
- 2) 伊藤忠雄：臨床病理，4：319～325，昭31。
- 3) 伊藤忠雄・亀崎華家・朝倉宏・杉山育男：診断と治療，45：1089～1096，昭32。
- 4) A. Saenz et G. Canetti : Ann. Inst. Pasteur, 80 : 319～320, 1951.
- 5) P. Weicksel u. T. Dimmling : Ztsch. Tbk., 98 : 126～134, 1951.
- 6) 石井省悟：結核，30：58～63，昭30。
- 7) 徳久梯次郎：医療，14：243～245，昭35。
- 8) 東村道雄：結核，35：704～708，昭35。
- 9) 漆崎一朗：最新医学，15：439～449，昭35。
- 10) 亀崎華家・伊藤忠雄・大川日出夫・市岡正弘・杉山育男：結核，36：567～568，昭36。

Studies on Mycobacterium Tuberculosis Showing Extremely High Resistance to SM, PAS and INH.

Resistance to SM was measured on Mycobacterium tuberculosis isolated from 423 cases of pulmonary tuberculosis admitted to the National Kanagawa Sanatorium during the period from January 1959 to June 1960, and resistance to PAS and INH was measured on Mycobacterium tuberculosis isolated from 377 cases admitted to the same sanatorium during the period from July 1959 to December 1960. Ogawa's egg media was used for drug susceptibility test

either by direct or indirect method, and moreover, Ogawa's egg media containing several combination of SM, PAS and INH with various concentration was used to determine the double and triple resistance to SM, PAS and INH.

The results were the following:

1. Among 423 strains tested for SM, 20 showed extremely high resistance to SM; 4 were resistant to 5,000 γ/ml , 3 were resistant to 10,000 γ/ml and 13 were resistant to 50,000 γ/ml . Most of these 20 cases were far advanced cavitory tuberculosis, and total amount of SM used in the previous treatment exceeded 100,

gr. in the majority of the cases. In the previous treatment, SM was used singly in 5 cases, and combined with other drugs in 15 cases. During the course of treatment, 15 showed no changes, 2 deteriorated and 3 improved. Double and triple resistance was measured on 14 strains showing resistance to SM at 10,000 γ/ml and over, and 7 strains showed double or triple resistance to SM, PAS and INH. In this case, strains were considered to be resistant, if growth of tubercle bacilli on drug containing media amounted to 75% of the control media.

2. No strains showed extremely high resistance to PAS.

3. Among 377 strains tested for INH, 6

showed extremely high resistance to INH; 4 were resistant to 100 γ/ml and 2 were resistant to 200 γ/ml . Most of these 6 cases were far advanced cavitory tuberculosis, and received INH more than 200 *gr.* In the previous treatment, INH was used singly in 1 case, and combined with other drugs in 5 cases. During the course of treatment, 4 showed no changes, and 2 deteriorated. All strains showing extremely high resistance to INH were negative in catalase and peroxydase reactions.

4. Only 1 strain showed extremely high resistance to both SM and INH, and all other strains showed extremely high resistance singly either to SM or INH.