

肺結核初回治療例の菌陽転例における耐性ならびにその臨床的経過

亀 田 和 彦

結核予防会結核研究所 (所長 岩崎竜郎)

受付 昭和 37 年 8 月 25 日

ま え が き

結核菌の薬剤耐性は、治癒しがたい空洞の存在する場合、あるいは、排菌の持続する症例に出現しやすいことは周知の事実であるが、化療により容易に菌が陰性化し、空洞もない症例において出現するか否かは、臨床的にはもちろん、病巣それ自身についても、これら症例が外科的切除の対象になりがたいことから追及が困難である。しかし、これは臨床的な実質的な問題としても、化学療法を進め方ごとに薬剤の転換や、化学予防の問題と関連して明らかにすべき点である。この問題の解明は切除病巣について追求するのが直接的であると考えられるが、まず臨床的な検討から近寄ろうと試みた。すなわち初回の化療例において、治療開始前の薬剤耐性のない症例を主として、化療により容易に菌が陰性化し、一定期間陰性を持続したのち、再陽性化した症例を選び、この菌の耐性の状況を追求した。なおこのごとき症例の再陽性化後の治療についても検討し、その他 2~3 の問題をあわせて研究した。

研究対象と研究方法

1954~61年に、当所に入所した肺結核患者のうち、入

所前約 2 週以内のわずかな期間化療を行なったものも含めた初回治療例で、6 カ月以上経過観察できた 487 例を対象とし、入所時の排菌の有無別、耐性の有無別、X 線上空洞の有無別に、化療により比較的容易に陰転 (3 カ月以内に) し、少なくとも 4 カ月以上 (多くは 7 カ月以上) 陰性持続したのち、再び排菌のあつた場合、および、治療当初排菌なく、治療 4 カ月以上 (多くは 7 カ月以後) においてはじめて菌が証明された場合、そのときの耐性を菌量、空洞の有無と関連して検討し、それら陽転例の臨床的経過を追求した。対象例の治療当初の病型は、学研分類基本型 B 型が大部分で、空洞もほとんど非硬化壁空洞であつた。耐性は直接法では 6 週間、間接法では 4 週間判定、対照培地の 75% 以上生えた場合を完全耐性、25~75% を不完全耐性とし、耐性基準を SM 10γ, PAS 1γ, INH 1γ においた。

研究成績

研究対象 487 例で、空洞例 230 例、非空洞例 257 例である。排菌推移別に組分けし、耐性の有無を示したのが表 1 である。化療によるも陽性持続例 8 例 (2.8%), 一たん陰転した後の再陽転例 34 例 (12.1%), 化療により容易に陰転し、以後陰性持続例 23 例 (85.1%), 治療

Table 1. Number of cases Subjected to Study
a) Bacilli positive cases at the beginning of treatment

At the time of hosp.	Number of cases	S(+)		C(+)	C(-)			
		With cavity	Without cavity		Resistant		Susceptible	
					With cavity	Without cavity	With cavity	Without cavity
Group I	8 (2.8)	0	0	8	1	1	6	0
		0			2		6	
Group II	34 (12.1)	2	0	32	5	2	16	9
		2			7		25	
Group III	239 (85.1)	6	3	230	29	18	110	73
		9			47		183	
Total	281 (100)	11 (3.9)		(100) 270 (96.1)	56 (20.7)		214	

Kazuhiko KAMEDA (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatamagun, Tokyo, Japan) : A Study on the Drug Resistance among Pulmonary Tuberculous Patients Converted to Positive during the Course of Original Treatment with Special Reference to Its Clinical Course. —Kekkaku, 37 (12) : 664 ~ 671, 1962.

b) Bacilli negative cases at the Beginning of treatment

At the time of hosp.	Number of cases	With cavity	Without cavity
Group IV	18 (8.7)	8	10
Group V	188 (91.3)	47	141
Total	206 (100)	55	151

- Group I : Cases showed continuous bacilli discharge.
- Group II : Cases converted to negative and again showed bacilli discharge.
- Group III : Cases showed continuous negative conversion.
- Group IV : Cases converted to positive.
- Group V : Cases showed continuous negative.
- S : Smear
- C : Culture

当初菌陰性は206例で、うち治療中の陽転例18例(8.7%)であつた。治療当初菌陽性281例中培養陽性は270例(96.1%)で、そのうちいずれか1つ以上の薬剤の耐性例は56例(20.7%)であつた。

① 治療当初の耐性について

56例の治療当初の耐性は、表2のごとく、一剤耐性が44例(78.6%)で一番多く、SM, PASが、INHよりはるかに多かつた。

Table 2. Drug-Resistance among Bacilli Positive Cases at the Beginning of Treatment

	Number of cases
Resistant to one of SM, INH and PAS	44 (78.6%)
Resistant to two of SM, INH and PAS	11 (19.8%)
Resistant to all three of SM, INH and PAS	1 (1.7%)
Resistant to SM	25 (37%)
Resistant to PAS	36 (53%)
Resistant to INH	7 (10%)

② 化療により一たん陰転し、陰性持続したのち陽転した例の耐性について

表1aのグループIIの34例について治療当初と陽転時の耐性を比較すると、表3のごとく、治療当初耐性(+)7例中5例は、陽転時培養(-)で耐性検査不能で、残る2例は陽転時も耐性(+)で、一段階の差で1例は上昇、1例は低下していた。治療当初耐性(-)の25例中13例は、陽転時塗抹のみ(+)、残る12例中陽転時耐性(+)は8例(67%)、耐性(-)は4例(33%)でかなり高率に耐性が認められている。治療当初塗抹(+)培養(-)の2例は、陽転時も塗抹(+)培養(-)で耐性は不明であつた。耐性出現と、治療当初および陽転時の空洞の有無の間には一定の関係がなかつた。また両時点の菌量と耐性の関係をみたのが、表4で、陽転時は治療当初と比べ、微量排菌例の割合が多いが、培養(+)例に対する耐性例の頻度は陽転時71.4%で、治療当初の21.9%に比しはるかに高い。この群の耐性を、使用した化療の種類別、薬剤別にも検討したが、例数が少なく特記すべき知見は得られなかつた。

Table 3. Correlation between Drug Susceptibility at the Beginning and at the Time of Positive Conversion.

At the time of positive conversion			With cavity			Without cavity		
			C (+)		S (+)	C (+)		S (+)
			Resistant	Susceptible	C (-)	Resistant	Susceptible	C (-)
With cavity	C (+)	Resistant	1	0	1	1	0	2
		Susceptible	4	2	6	0	2	2
	S (-)	0	0	2	0	0	0	
Without cavity	C (+)	Resistant	0	0	0	0	0	2
		Susceptible	1	0	0	3	0	5
	S (-)	0	0	0	0	0	0	

Table 4. Correlation between Quantity of Bacilli and Drug Resistance in Group II

At the beginning		Quantity of bacilli	At the time of positive conversion	
Resistant	Susceptible		Resistant	Susceptible
2	3	+ ~20	6	1
1	8	+	1	1
0	6	++	1	1
4	8	+++	2	1
7 (22%)	25	Total	10 (71%)	4

③ 治療当初菌陰性で治菌中陽転した例の耐性について

グループ IV の 18 例について検討したのが表 5 である。18 例中 5 例は、塗抹 (+) 培養 (-) で耐性不明、

Table 5. Drug Susceptibility Observed by Quantity of Bacilli and Presence of Cavity in Group IV

At the beginning	At the time of positive conversion	With cavity				Without cavity								
		S (+)	C (+)			S (+)	C (+)							
			C (-)	+ ~20	+		++	+++	C (-)	+ ~20	+	++	+++	
With cavity			●	●	●		×							
Without cavity			●	●	●		×	●	●		○			

● : Resistant case ○ : Susceptible case × : Not tested

Table 6. Drug Susceptibility among Cases without Cavity throughout the Observation Period

At the beginning		During treatment	Bacilli positive			Bacilli negative	Total
			C (+)		S (+)		
			Resistant	Susceptible			
Bacilli positive	C (+)	Resistant	0	0	2	18	99
		Susceptible	3	0	5	68	
	S (+) C (-)		0	0	0	3	
Bacilli negative			3	1	3	137	144
Total			17			226	243

残る 13 例中 10 例 (77%) に耐性が認められた。耐性の頻度を排菌量、空洞の有無と関連して検討したがいずれも、グループ II の場合と類似しているといえる。

④ 空洞の認められない症例における排菌と耐性について

全対象 487 例のうち、全経過 X 線上、一度も空洞を認めなかつた 243 例について、耐性菌を喀出する頻度を調べたのが、表 6 である。243 例中、治療当初菌 (+) 99 例、うち塗抹 (+) 培養 (-) の 3 例を除いた 96 例中、耐性 (+) は 20 例 (20.8%) である。99 例中 89 例 (90%) は治療により陰性持続し、陰転後再陽転したものは 10 例 (10%) で、このうち塗抹 (+) 培養 (-) の 7 例を除いた 3 例は耐性 (+) であつた。当初耐性 (-) であつた 76 例に対しては 4% に当たる。一方、治療当初菌 (-) 144 例中 7 例 (5%) は治療中陽転、そのうち塗抹 (+) 培養 (-) の 3 例を除いた 4 例中 3 例は耐性 (+) であつた。したがつて、この両者あわせて 17 例 (7%) が治療中陰性持続後陽転したわけで、そのうち塗抹 (+) 培養 (-) は 10 例で、残る 7 例中 6 例は耐性 (+) であつた。全 243 例に対して陽転時耐性 (+) 例は 2.5% に当たる。

⑤ 化療による菌陽性持続した例の耐性について

グループ I の 8 例は表 7 に示すとおり、治療当初耐性 (+) は 2 例であつたが、4 カ月目より感性剤を投与しては 12 カ月目に陰転した 1 例を除き全例が有耐性例となつた。この 1 例と 8~12 カ月に肺切除を行なつて陰転した 2 例を除き、他 5 例は排菌が止まらず 20 カ月をこした経過不良例であつた。なおこの群は、治療 3 カ月で全例空洞例となつた。

⑥ 治療中陽転した例の耐性について
グループ II と IV、計 52 例 (全体の 10.7%) を総括したのが表 8 である。52 例中培養 (+) の 27 例中 20 例 (74.1%) に耐性があり、そのうち 12 例は、SM 10γ, PAS 10γ, INH 5γ いずれかに完全耐性以上のものであつた。さらに表 9 に示すように、治療当初の耐性と異なり、2~3 剤耐性が多く、薬剤別でも INH 耐性が著しく多くなつている。20 例の耐性例の耐性の種類を、使用した化療の種類と期間をみたのが表 10 で、耐性出現までの平均月数は、3 者併用 7.3 カ月、INH・PAS 9.6 カ月、SM・PAS 7.5 カ月で、治療法別に著差はみられなかつた。

Table 7. Drug Susceptibility among Cases in Group I

	At the beginning	At 4 months	At 7 months	At 1 year	Over 20 months
Resistant	2	6	7	5	5
Susceptible	6	2	1	3*	0

* Two of them converted to negative after surgical operation.

Table 8. Drug Susceptibility among Cases Converted to Positive during the Course of Treatment

At the beginning	Number of cases	Converted to positive during the course of treatment								
		Number of cases	S (+) C (-)	C (+)						Completely resistant case *
				Number of cases	Resistant cases	Resistant to				
						One of SM, PAS, INH	Two of SM, PAS, INH	All three of SM, PAS, INH		
With cavity	230	31	15	16	10	5	4	1	4	
Without cavity	257	21	10	11	10	4	4	2	8	
Total	(100) 487	(10.7) 52 (100)	25 (48.1)	(100) 27 (51.9)	(74.1) 20	9	8	3	12	

* Cases completely resistant to at least one of SM, INH and PAS at the following level
SM 10γ, INH 5γ, PAS 10γ.

Table 9. Drug Resistance among Bacilli Positive Cases at the Beginning of Treatment and at the Time of Positive Conversion

	At the beginning (56 cases)	At the time of positive conversion (20 cases)
Resistant to one of SM, INH and PAS	44 (78.6%)	9 (45%)
Resistant to two of SM, INH and PAS	11 (19.8%)	8 (40%)
Resistant to all three of SM, INH and PAS	1 (1.7%)	3 (15%)
Resistant to SM	25	8
Resistant to PAS	36	12
Resistant to INH	7	14

塗抹 (+) 培養 (-) 例, ○印は培養 (+) 耐性 (-) 例, ●印は耐性例で, それぞれ菌量の多いほど大きな点で表わし, 耐性の種類と程度を付記した。1~2の例外はあるが, 同じ耐性例でも菌量の少ないものは, 陽転時までの治療を変更することなく, 再び陰転し経過良好であるが, 菌量の多いものは手術を行なつてはじめて陰性化した経過不良のものが多いことを示している。

⑦ 治療中陽転した例の経過

治療中陽転した 52 例の, 治療当初から陽転するまでの経過と, その後の経過を臨床的に観察したのが表 11 である。陽転までの経過良好とは, 乾酪巣群が次第に改善を示すもの, 空洞が濃縮, 消失し陽転時空洞を認めないもの, および空洞があつても治療当初より明らかに縮小しているものである。不変とは硬化壁空洞がほとんど大きさを変えなかつたもの, 悪化とは臨床明らかなシェーブ, 空洞の拡大, 新生をみたものである。×印は

考 案

昭和 29~36 年の間に当所に入院治療した初回治療例 487 例を空洞あり, なし, 治療開始時排菌のあり, なし別に分かち, また治療開始後の菌所見の経過によつて群別し, いわゆる closed lesion から耐性菌が生ずるか否か, 生じた場合の治療に関連した問題を主として検討を加えた。

初回治療例の治療前の菌が SM, PAS, INH いずれかに耐性を有していた症例は, 培養 (+) 例に対して 20.7% であつた。外国の諸報告^{11)~13)} および本邦における諸報告^{6)~14)} に比較するとやや高率のほうであるが, 各報告者の耐性基準がかなり異なつていたので正確な比較をとることができないが, 療研¹⁴⁾ の成績と同一基準にすると 9.6% となり, 患者の発見年代を考慮に入れると, ほぼ一致した成績といえよう。

これら Primary drug resistant 症例の治療による菌陰性化率は 96% で, 感性例の 97% との間に差をみながつた。鏡山¹³⁾, 長岡¹⁶⁾ らの成績と一致する事実である。治療当初菌陽性 281 例中 8 例 2.8% は, 治療中陽性を持続し, 239 例 85.1% は, 早く陰性化したままとつた。34 例 12.1% は同様に早く陰性化した, 4 カ月以上, 大部分は 7 カ月以上陰性を持続した後, 再び菌陽性となつた。早く陰性になつた症例中 12.4% が再陽転

Table 10. Duration of Chemotherapy until Tubercle Bacilli Became Resistant to SM and/or PAS and/or INH

Resistant Regimen	SM		PAS		INH	SM·PAS·INH
	PAS	INH	INH	INH		
SM·PAS	● 10			● 5		
INH·PAS				● 9	● 7	● 17
				● 9	● 8	
				● 7	● 10	
SM·INH·PAS	● 9	● 7	● 12	● 4	● 7	● 8
	● 5			● 8		● 6
						● 4
						● 10

● Represents one case. Figures show the duration of chemotherapy until bacilli became resistant.

Table 11. Clinical Course of 52 Cases Converted to Positive during the Course of Treatment

X-ray findings at the time of positive conversion Treatment and bacteriological findings after bacteriological relapse	Improved				Unchanged	Deteriorated	
	Without cavity (Caseous foci, cavity closure)	Reduction of cavity size		Kxy		Appearance of new foci and/or cavity and enlargement of cavity	
		Ka	Kx, y			Without cavity	With cavity
Converted to negative	Under same treatment	×××× ○ ● P. 1γ	× ○ ● S. 10γ	× ○ ● I. 10γ	● P. 10γ I. 10γ		
		××× ○ ● P. 1γ I. 10γ	× ● I. 10γ P. 10γ	× ○ ● P. 1γ I. 10γ			
		××× ○ ● S. 100γ P. 100γ	× ● I. 10γ				
		××× I. 10γ	× ● S. 10γ				
		××× ● P. 1γ	× P. 10γ				
Converted to negative	By adding susceptible drugs						● I. 1γ P. 10γ
		By surgical treatment	× ● S. 100γ P. 10γ	● S. 100γ P. 10γ I. 5γ		○	● I. 5γ
Showing continuous bacilli discharge							● S. 10γ I. 10γ

× : Smear (+) Culture (-)
 ○ : Susceptible case
 ● : Drugresistant case. Figures represent the degree of drug resistance, and the quantity of bacilli was presented in the following way.
 ● +~20 ● + ● #~#

したわけである。当初菌陰性で化療開始後も陰性を続けた 206 例中、その後菌排出のあつたものは 18 例 8.7% である。両者をあわせとにかく菌陰性を持続した後排菌をみた例は 52 例で 10.9% となる。国療化研¹⁵⁾ の成績によれば、初回治療中 3 カ月陰性持続後、菌の陽転のあ

つたものが 5.9% であり、今回の研究対象のほうはやや高率であるが、菌検査の回数や採取方法が同一ではないので正確な比較にはならない。

化療にもかかわらず、排菌の持続した 8 例は 6 カ月目に全例耐性を示し、手術を実施した 2 例以外は経過不良

であつた。

化療中菌陰性を数カ月間持続し、その後陽転した例(グループII)中、治療前塗抹(+)培養(-)は3.9%にすぎなかつたが、再陽転時はそのときの陽性例の59%で治療当初より著しく高率となつた。また培養(+)例中の耐性例の頻度も治療前は21%、陽転時には71%で明らかに高い。治療開始の耐性は、1剤耐78%、2剤耐性20%、3剤耐性2%、SM耐性37%、PAS耐性53%、INH耐性10%であつたが、陽転時には、1剤耐性50%、2剤耐性50%、3剤耐性0%でSM耐性13%、PAS40%、INH耐性47%と耐性内容が変化し、ことにINH耐性の上昇が著しい。

グループIVでは陽転時陽性者の77%が耐性を示し、1剤耐性40%、2剤耐性30%、3剤耐性30%、SM耐性32%、PAS耐性32%、INH耐性36%であつた。

治療開始時菌陽性で耐性のなかつた症例において、再陽転時の耐性をみると、陽転例の67%が耐性を有していた。

以上のごとき諸事実から、はじめ菌陰性の症例を含め、化療によつて少なくとも一たんは容易に菌が陰性化する症例においても、治療により耐性が獲得されうことは確実である。

陰性持続例あるいは微量排菌例の耐性に関する研究で、それらの耐性について皆無であるとするもの¹⁷⁾や、きわめて少ないが皆無ではないとするもの^{18)~21)}があり、葛谷²²⁾は1年以上陰性持続すれば少なく、菌量+~10までの場合は少ないが、陰性化するまでの菌量が多かつたものは、微量排菌化しても治療効果を期待しがたいと述べている。また栗村²³⁾は、化療前の耐性と化療後の耐性とは無関係であり、⊕→⊖→⊕例94例中2例に耐性があつたのみであるが、排菌量の多いものは耐性を重視せねばならぬとしている。一方、馬場²⁴⁾は⊕→⊖→⊕例37例中10例に、⊖→⊕例21例中6例に耐性を認め、治療前の菌の陽性陰性には関係なく、受けた化療の量と排菌量に関係があるという。昭和32年の療研の報告²⁵⁾でも再陽転群の40%に耐性があると報じている。

しかしこれら諸報告は年代、例数、化療の種類、使用方法、耐性基準も異なり、また化療終了後ある期間をおいてからの微量排菌での耐性を述べたものもあることから、著者の今回の成績とただちに比較することはできないが、著者の成績では陽転した場合にはきわめて微量なものでも、培養で生えうる菌は耐性菌である危険性はかなり多いものであることを示している。耐性の内容も変化し、とくに治療中の耐性が治療前に比しINH耐性が増加しているが、治療前すなわち発病時にはINH耐性が少なく、SM、PASが多いことは、INH耐性菌の毒力、耐性の復帰などINH耐性特有の性格と関連があ

るかと思われる興味深い知見である。

さて、終始空洞は証明されず、治療当初に耐性はなく、化療によつて菌が容易に消失するとき症例においては、耐性の発現はあまり問題にならないというのはむしろ常識とされていた。このごとき症例76例中、数カ月の陰性期間後空洞は相変らず証明されぬままに菌の再陽転をみたもの8例中培養(+)例は3例であつたが、これはすべて耐性を示していた。耐性出現の証明された率は3.9%であり、また当初菌陰性の非空洞例144例中には2.1%であつた。いわゆるclosed lesionの中においても低率であるとはいえ、耐性が獲得される事実を示すものといえよう。切除されたclosed lesionについて、培養成績耐性出現頻度に関するこれまでの研究^{25)~27)}においては、いずれも低率ながら耐性の出現を報じている。しかしそれら病巣の過去の様相および臨床的な菌の推移との関連のもとに十分な整理がなされていないので、この点について目下検査中である。

近年安定化した病巣を対象として、あるいはまた、初感染時の無所見者に化学予防が行なわれているが、上記のような事実は、このごとき場合にも耐性出現を否定しざるわけにいかないことを示すものと思われる。もつとも、病巣の活動性の点において、この研究の対象となつたものは、化学予防の対象とやや異なることは考慮すべきであろう。

次に、治療中菌の陽転した例の経過についてみると、塗抹(+)培養(-)例、培養陽性でも耐性なし例はそれまでに良好な経過を示したものが大部分で、菌も間もなく同一治療で陰転した。陽転時耐性を示した例の中でも排菌量が培養20コロニー以下の微量の場合は治療を変更することなしに陰転し良好な経過を辿っている。しかし陽転時大量の耐性菌排出例は、いずれもそれまでの経過はよくなく、またその後も経過不良であり、陽性持続例と同様に考えるべきである。

陽転時空洞のある例では、硬化壁空洞例は排菌量多く、空洞化結核腫は微量排菌例で経過良好であつた。

一般に菌陽転時までの化療効果が著明で病変の治療方向への改善が進行している中途にわずかの排菌があつても、そしてその菌に対する薬剤感受性がたとえ多少低下していても自然治癒過程によつて改善がもたらされると考えることができよう。

以上のごとき研究結果から、化学療法によつて治療目的を達したと考えられる症例の中には、病巣中に耐性菌を内包したままで、その状態に達したものと見てよい。したがつて著者は、さらにこれらの症例のfollow-upによつて、この重要な問題の研究を意図している。

結 語

昭和 29~36 年の間の肺結核の初回治療例で、容易に菌陰性化し、陰性持続後陽転した例の耐性を検討し、その臨床経過を観察した。また closed lesion からの耐性菌出現頻度を推定した。

① SM 10 γ , PAS 1 γ , INH 1 γ 不完全耐性以上を耐性とする、487 例中 56 例 (20.7%) に耐性があった。

② 菌陰性持続後 52 例 (10.7%) に陽転をみた。そのうち 25 例 (48.1%) は塗抹 (+) 培養 (-), 27 例 (51.9%) は培養 (+), うち 20 例 (74.1%) に耐性があった。

③ 陽転時の耐性は、菌量、空洞の有無と関係なく、そのほとんどは治療当初耐性なし例から出現したものであった。

④ 治療前の耐性は、1 剤耐性が多く、SMか、PAS 耐性が多いが、陽転時耐性は 2~3 剤耐性の割が多く、INH 耐性が非常に高率である。

⑤ 陽転例の経過は耐性の程度、種類よりも排菌量に関係があり、菌量の多いものが経過不良である。このことから、治療中の耐性を論ずる場合は菌量を十分考慮せねばならない。

⑥ 終始空洞を認めない例からも、全体としては低率であるが、菌陽転時に耐性菌を喀出する例が認められた。

⑦ 以上の成績から、菌陰性持続したのち陽転した場合は、かなり高率に耐性菌が認められるが、陽性持続例の耐性とはかなり異なつた様相を示すものが多いと考えられ、今後さらに検討を加える必要がある。

稿を終えるにあたり、本研究について直接御指導いただき、御校閲を賜つた岩崎竜郎研究所長、島尾忠男疫学科長ならびに御教示いただいた高井録二集検科長、工藤祐是臨床検査科長に厚く感謝します。

なお本研究の要旨は第 37 回日本結核病学会総会にお

いて発表した。

参 考 文 献

- 1) Public Health Laboratory Service : Tubercle, 42 : 308, 1961.
- 2) Beck F. : Am. Rev. Tub., 72 : 151, 1955.
- 3) Fox W. et al. : Tubercle, 38 : 71, 1957.
- 4) Meissner G. : Beit. Klin. Tbk., 116 : 125, 1956.
- 5) Chaves A. D. et al. : Am. Rev. Tbc., 72 : 143, 1955.
- 6) 北本治 : 結核, 32 (増刊号) 51, 昭32.
- 7) 佐藤彦次郎 : 結核, 33 (増刊号) 396, 昭33.
- 8) 酒井栄一 : 結核, 34 : 287, 昭34.
- 9) 大里敏雄 : 結核, 34 : 720, 昭34.
- 10) 須藤健治 : 結進, 30 : 225, 昭36.
- 11) 中川保男 : 結進, 30 : 120, 昭36.
- 12) 牛尾耕一 : 呼吸器診療, 13 : 104, 昭33.
- 13) 鏡山松樹 他 : 結核, 35 (増刊号) 74, 昭35.
- 14) 厚生省結核療法研究協議会 : 日本医事新報, 1979 : 3, 昭37.
- 15) 国療化療研究班 : 結進, 28 : 1, 昭35.
- 16) 長岡研二 他 : 結進, 30 : 135, 昭36.
- 17) Tempel C. W. et al. : Am Rev. Tub., 63 : 295, 1952.
- 18) 長沢誠司 : 結進, 29 : 347, 昭29.
- 19) 出口国夫 : 金沢大学結研年報, 14 : 219, 昭31.
- 20) 竹下博 : 日結, 16 : 611, 昭32.
- 21) 永井喬 : 日結, 16 : 928, 昭32.
- 22) 葛谷一嘉 : 医療, 12 : 974, 昭33.
- 23) 栗村武敏 : 日結, 14 : 980, 昭30.
- 24) 馬場賢 : 日結, 16 : 278, 昭32.
- 25) 加納保之 : 結進, 30 : 112, 昭36.
- 26) Hurford J. V. et al. : Tubercle, 38 : 194, 1957.
- 27) 古久保文造 : 結進, 18 : 190, 昭32.

A Study on the Drug Resistance among Pulmonary Tuberculous Patients Converted to Positive during the Course of Original Treatment with Special Reference to Its Clinical Course

A total of 487 cases with pulmonary tuberculosis who were admitted to the Attached Sanatorium of Research Institute during the period from 1954 to 1961 undergone original treatment by chemotherapy and observed for longer than

6 months, were subjected to the study. Strains were defined as resistant, if there is any growth of tubercle bacilli on culture media containing 10 γ SM, 1 γ INH or 1 γ PAS. The results obtained were the following:

1. At the beginning of treatment, 281 cases (57.7%) were bacilli positive, and among them, 270 were positive by culture. Primary drug resistance was found in 56 cases (20.7%).
2. Positive conversion of tubercle bacilli was

found in 52 cases (10.7%) after continuing negative finding for longer than 4 months. Among them, 25 (48%) were smear positive and culture negative, and remaining 27 (52%) were culture positive. Among the latter, 20 cases (74%) were resistant to at least one of SM, INH and PAS.

3. Comparing the drug resistance at the beginning of treatment and at the time of positive conversion, multiple drug resistance and INH resistance were found more frequently among the latter. (cf. Table 9).

4. The rate of drug resistant cases among positive converted cases showed no correlation with the quantity of bacilli discharge and the presence of cavity.

5. The clinical course of positive converted cases was different by the drug susceptibility

and the quantity of bacilli discharge. Nearly all of the drug susceptible cases and most of the drug resistant cases with a small quantity of bacilli discharge converted to negative again under the same regimen of chemotherapy, while most of the drug resistant cases with a large quantity of bacilli discharge converted to negative by the surgical treatment.

6. Among 243 cases without cavity throughout the whole observation period, 6 (2.5%) were resistant at the time of positive conversion.

7. The above mentioned results showed that most of the cases converted to positive after continuing negative finding for certain period were drug resistant, but their clinical course, especially that of the cases with a small quantity of bacilli discharge, was different with that of the cases showing continuous bacilli discharge.