

# 排菌の推移と耐性度との関係

微量排菌例における耐性検査の意義についての一検討

萩原忠文・岡安大仁・川村章夫\*  
小川政敏\*\*

\*日大医学部萩原内科（主任 萩原忠文教授）

\*\*国立療養所東京病院（所長 砂原茂一博士）

受付 昭和 39 年 7 月 13 日

## THE RELATIONSHIP OF CHANGES IN THE AMOUNT OF DISCHARGED TUBERCLE BACILLI TO ITS DRUG RESISTANCE

A Study of Significance of the Resistance Test in  
Cases which Discharge Tubercle Bacilli Slightly

Tadafumi HAGIHARA, Masahito OKAYASU and Akio KAWAMURA\*  
Masatoshi OGAWA

(Received for publication July 13, 1964)

In an attempt to reevaluate the significance of resistance testing in cases which discharged tubercle bacilli slightly, the relationship of quantitative changes in the discharged tubercle bacilli to its resistance was explored by repeatedly testing the same cases. In 138 patients with pulmonary tuberculosis in the Tokyo National Hospital who were positive, the detection of more than 200 (廿~卅) of colonies of isolated sputum cultures, was assessed as a large amount of the discharged tubercle bacilli; and the detection of  $+_1 \sim +_5$  as small amount of the tubercle bacilli. According to time-to-time changes in colonies of isolated culture materials from the same cases, the subjects were divided into 3 groups; the large-small, small-large, and small-small groups. One hundred of cases where the large-large groups of tubercle bacilli was discharged served as controls. After the tubercle bacilli was cultured for 4 weeks, their resistance was determined by Ogawa's Vertical Diffusion method. The degree of resistance were conceived to be significantly different when changes of not less than one-third of the degree of resistance took place. Changes with time in resistance degree in the same cases were classified into the following three modes to serve as criteria for assessment; (1) ordinary changes in resistance where the resistance degree is increased or remains unchanged by the use of drugs; (2) extraordinary changes in resistance where the resistance degree is decreased during the use of drugs or increased by the nonuse of drugs; (3) there are changes without significant differences irrespective of use or nonuse of drugs. On the basis of roentgenological findings in the chest, the subjects were further grouped into two groups; one group where the tubercle bacilli was considered to be discharged from only one source and the other group with more than two sources of discharge of the tubercle bacilli. Thus differences in resistance changes were also studied between both groups. The above observation led to the following results and conclusions:

1) As compared with the control group, the appearance of resistance was low in those cases where isolated culture colonies underwent extreme changes and those cases which discharged tubercle bacilli slightly at all times.

\* From Hagihara Clinic, Internal Medicine, Nihon University School of Medicine.

2) As to the cases of extraordinary resistance, the control group showed rates of 4% for SM, 2% for PAS and 5% for INH, whereas the experimental group exhibited higher rates of 17.1% for SM, 22% for PAS and 10% for INH.

3) In spite of the use of drugs, a few cases changed from resistance to sensitivity.

4) Cases where roentgenological examination revealed more than two sources of discharge of the tubercle bacilli showed extraordinary resistance changes frequently as compared to the one-source group.

5) In spite of the nonuse of a drug, one case showed an increase in resistance against SM. This case belonged to the group with more than two sources of discharge and its reaction was +<sub>1</sub>~+<sub>4</sub>.

Although much criticism has been offered on resistance testing in the cases of slight discharge of tubercle bacilli. Our observation disclosed ordinary resistance changes in over 70% of the subjects and extraordinary changes in 16.4%. These seemingly conflicting resistance changes may be related to the fact that the character of sources of discharge and the resistance of isolated culture colonies do not imply the resistance of the population. In our opinion, caution should be taken in evaluating the significance of resistance testing.

I 緒 言

微量排菌例の耐性出現度およびその臨床上の意義については、測定手技、使用薬剤の種類あるいは投与期間および病巣との関係などについてすでにいくつかの報告がある。すなわち、耐性測定法について American Trudeau Society<sup>1)</sup>は対照の集落数が10コ以上なければその耐性値を測定すべきでないとしており、また芳賀<sup>2)</sup>は集落数10コでは測定上耐性のない場合でも、その信頼限界は76%にすぎないと述べている。さらに長沢<sup>3)</sup>はこのような誤差を考慮しても、微量排菌例の耐性出現度は諸家の報告のように低率であるとしている。

われわれは微量排菌例の耐性検査の意義を再検討すべく同一症例における排菌の推移、すなわち、排菌の多寡とその耐性度との関連性を検索し、2, 3の知見を得たので報告する。

II 観察方法

被検対象：国療東京病院入院中の排菌陽性肺結核症138例について、喀痰の分離培養集落(小川培地)が十

~卅を「多数」排菌、+<sub>1</sub>~+<sub>5</sub>を「微量」排菌と定め、まず同一症例における分離培養集落の経時的推移を様式別に3群に大別した。すなわち、表1のように、「多数」→「微量」の推移を示した16例をI群、「微量」→「多数」8例をII群、「微量」→「微量」19例をIII群とし、終始微量排菌を認めなかつた「多数」→「多数」100例を対照群として以下の観察を行なつた。

なおI, IIおよびIII群の抗結核剤使用状況は表2のごとくである。

Table 2. Combination of Drugs and the Number of Subjects

Combination of drugs	I	II	III
	group	group	group
SM+PAS+INH	6	5	13
SM+PAS+Secondary drugs	3	0	2
PAS+INH+Secondary drugs	4	3	3
INH+Secondary drugs	2	0	0
Secondary drugs alone	1	0	1
Total	16	8	19

耐性検査：SM, PAS および INH の耐性値を小川の直立拡散法(間接法)<sup>4)5)</sup>を用い、4週培養後に、小川の阻止帯一耐性度の相関に準じて測定した。耐性測定の信頼度には種々異論があるが、われわれは阻止帯の1/3、または3倍以上の推移がある場合を有意差と考え、同一症例で、その経過による耐性度の推移を薬剤使用によつて上昇するかまたは不変である場合〔普通

Table 1. Isolated Culture Colony and the Number of Subject

Grouping		Amount of isolated colony and its changes	The number of subjects cases
Group of discharged tubercle bacilli slightly	I group	Large amounts→Small amounts	16 cases
	II group	Small amounts→Large amounts	8
	III group	Small amounts→Small amounts	19
Control group		Large amounts→Large amounts	100 cases

Note: Large amounts: More than 200 colonies (卅~卅)  
Small amounts: Less than 5 colonies (+<sub>1</sub>~+<sub>5</sub>)

Table 3. Relationship of the Amount of Isolated Culture Colonies to its Changes in Drug Resistance ( I )

Isolated culture colonies	The number of subjects	Ordinary resistance		Extraordinary resistance		Undetermined resistance	
		Count	Percentage	Count	Percentage	Count	Percentage
I group	44	35	79.5%	7	15.9%	2	4.5%
II group	23	16	69.5	3	13.0	4	17.3
III group	55	39	70.9	10	18.2	6	10.9
Total	122	90		20		12	
Control	300	289	96.3%	11	3.7%	0	0%

Note : 1) Ordinary changes in the degree of resistance (「O」)

- Cases of increased or unchanged resistance due to a drug
- Cases of resistance decrease within 1/3, during use of a drug
- Cases of resistance changes within 1/3, during nonuse of a drug

2) Extraordinary changes in the degree of resistance (「E」)

- Cases of resistance decrease less than 1/3, during use of a drug
- Cases of resistance increase of over-thrice, during nonuse of a drug

3) Undetermined changes in the degree of resistance (「U」)

- Other resistance changes than 1) and 2)

の耐性推移 (「普」と略す), ときに薬剤使用中にかえつて耐性の低下を来たすもの, または非使用ながら耐性度の上昇をみる場合 [特殊な耐性推移 (「特」と略す)] およびこれら両者に属せず, 耐性の推移の認めがたい推移 (「難」と略す) の 3 様式に区別して判定基準とした。(表 3・注)

またさらに胸部 X 線像から排菌源が 1 コのみと考えら

れる症例と明らかに 2 コ以上の症例とに大別して耐性の推移の差異をも検索した。

III 成 績

分離培養集落の多寡と耐性度推移との関係を示すと, 表 3 のごとくで, 「普」を示すものは対照群では 96.3% であるが, I ~ III 群では 70% 前後に低率化している。

また「特」は対照群では 3.7% であるが, I ~ III 群では 15.9%, 13.0%, 18.2% と高率である。しかし I ~ III 群の間には有意差はない。

さらに対照群では SM, PAS, INH とともに「普」が大部分であり, 「特」は 100 例中それぞれ 4 例, 2 例, 5 例にすぎなかつたが, I 群では SM が 16 例中 2 例 (12.5%), PAS 14 例中 3 例 (14.3%), INH 14 例中 3 例 (21.4%) であり, II 群では「特」は SM 7 例中 1 例も該当せず, PAS 8 例中 2 例 (25%), INH 8 例中 1 例 (12.5%) であつた。また III 群では SM 18 例中 5 例 (27.7%), PAS 19 例中 5 例 (26.3%), INH では 1 例もなかつた。(図 1)

これを薬剤使用例の薬種別にみると, 「特」を示したものは SM では 27 例中 6 例 (22.2%), PAS では 39 例中 9 例 (23.0%), INH では 34 例中 4 例 (11.8%) であり, INH では比較的少なかつたが, 「難」は SM 2 例 (7.4%), PAS 2 例 (5.2%), INH 6 例 (17.6%) で INH がもつとも多い (図 2)。また耐性の限界を直立拡散法で SM 5~10 r, PAS 0.5~1 r, INH 0.25~0.75 r とすると, 薬剤使用中明らかに「特殊な耐性推移」を示したもののうち,

Fig. 1. Relationship of the Amount of Isolated Culture Colonies to Changes in Resistance ( II )

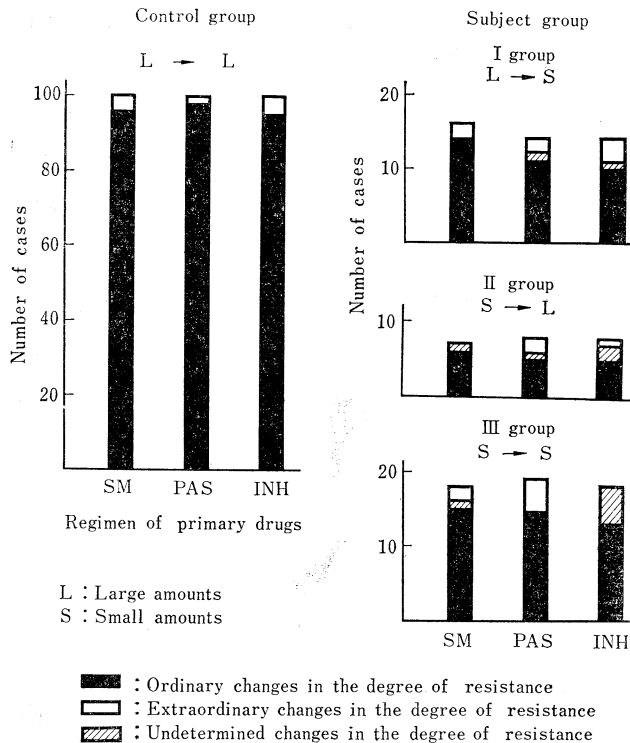


Fig. 2. Classification of Mode of Changes by Drug Resistance (I)

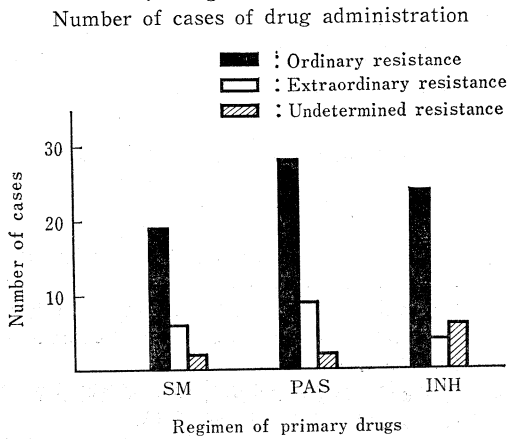
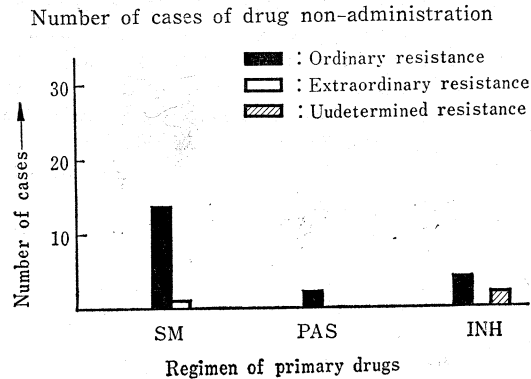


Fig. 3. Classification of Mode of Changes by Drug Resistance (II)



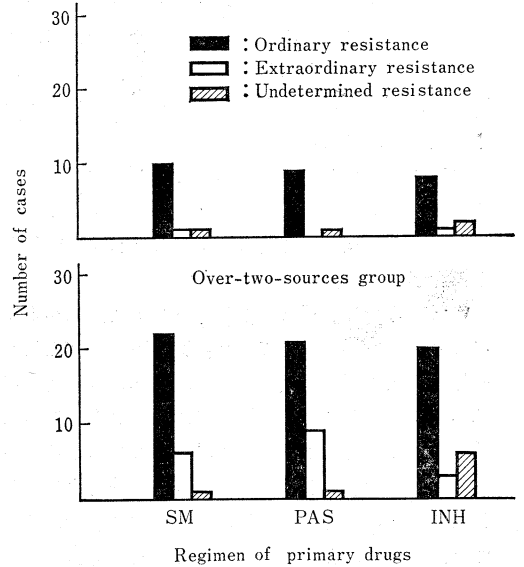
Resistance→Sensitivityに移行したものは、SMでは2例中2例、PASは5例中5例、INH2例中1例もみられなかった。

薬剤非使用例では図3のごとく、「特」はSMの1例のみで、この例は分離培養集落は「微量」→「微量」であり、SM非使用であつたにもかかわらず、5ヵ月後に完全耐性が6倍に、不完全耐性が10倍に上昇した例である。

また胸部レ線から予想しうる排菌源の単一例および複数例と耐性の推移との関係は表4および図4のごとく、「特」は「2コ以上の群」に圧倒的に多い。

なおSM非使用で「特殊の耐性推移」を示した1例の分離培養集落の推移は「微量」→「微量」で排菌源は2コ

Fig. 4. Relation of Resistance Changes to the Number of Sources of Discharge by Roentgenological Findings



以上の群に属していた。

IV 総括および考案

耐性測定には菌集落数が当然問題となり、とくに微量排菌例で重視され、前述のごとく American Trudeau Society<sup>1)</sup>では対照の菌集落数10コ以下では耐性値の価値ないとしており、また芳賀<sup>2)</sup>もほぼ同様の見解をとっている。すなわち、少数集落例の耐性値決定には慎重を要し、また定量的測定の場合にも同様で、対照の集落が少ないほど、危険性が多いことが予想される。

また微量排菌時の耐性出現が低度であることが諸家<sup>3)6)~12)</sup>によつて報告されている。とくに栗村<sup>8)</sup>はSM, PAS, INHで10<sup>7</sup>以上の耐性例はわずかに94例中2例にすぎないと述べ、永井<sup>9)</sup>は最微量排菌11例、微量排菌30例のうち2例のみにINH耐性を認めたとしている。権藤<sup>10)11)</sup>は抗結核剤少量使用者6例が全菌株とも、いずれにも全く耐性を認めず、さらに1年後にも31例中SMおよびINHに各1例ずつ耐性を示したにすぎないとし、またFlorey<sup>13)</sup>はminimal caseにSMを反復使用し微量排菌者の耐性菌出現の低いことを報告しているが、一方小野田<sup>12)</sup>は有空洞例では微量排菌者でも高率の耐性発現を認めたとしている。われわれは菌集落の多寡がその耐性値に及ぼす影響ならびにこれらと排菌源との関係を再検討すべく本実験を行なつたが、まず同一症例における分離培養集落の推移とその検索時ごとの耐性値の推移との関連性を、従来の日常法の10倍稀釈に

Table 4. Relation of Resistance Changes to the Number of Sources of Discharge by Roentgenological Findings

Estimation of sources of discharge	SM			PAS			INH		
	O	E	U	O	E	U	O	E	U
One-Source group	10	1	1	9	0	1	8	1	2
Over-two-Sources group	22	6	1	21	9	1	20	3	6

比較し、精確とされている直立拡散法(間接法)<sup>4)5)</sup>を用いて検索し、分離培養集落が極端に変動する場合およびたえず微量排菌で推移する被検群では対照群に比較すると、耐性発現は低度である。また一見納得しえないように思われる「特殊な耐性推移」を示す例は、対照群ではSM 4%、PAS 2%、INH 5%であり、I~III群ではSM 17.1%、PAS 22%、INH 10%で明らかに対照群より高率であった。

さらに排菌源が1コ以下の例に比較して、2コ以上あると思われる例に「特殊な耐性推移」が多いことを知りえた。さらに薬剤非使用13例中1例のみはSM耐性上昇を示した。

本例は「微量」→「微量」(+<sub>1</sub>~+<sub>4</sub>)で、しかも排菌源は2コ以上の群に属していた。槌賀<sup>14)</sup>および石川<sup>15)</sup>は同一症例の病巣別の耐性を検討し、病巣の性状で出現耐性に差異が生ずることを指摘しており、楠<sup>16)</sup>は空洞に耐性菌が多いことを、また Sukhodol'skaja<sup>17)</sup>は感性菌と種々な程度の耐性菌を切除肺から同時に分離することを報告している。さらに薬剤使用中に耐性減弱する例については、中泉<sup>18)</sup>、和田<sup>19)</sup>らがすでに報告しており、その機序について、和田<sup>19)</sup>は移殖菌量の多寡、病巣の種類および耐性菌の増殖力の低下等が考えられるとしている。

すなわち、上述の「特殊な耐性推移」例の存在は、分離培養菌集落数の少ないものの耐性値を一概に無価値としたり、あるいはその信頼度だけで評価するにとどめるべきではなく、その評価にはさらに慎重を期すべきと考える。

## V 結 論

微量排菌例の耐性検査の意義を再検討すべく、同一症例における排菌の推移および排菌源の単一例と複数例の耐性度との関連性を追求して以下の結論を得た。

1. 分離培養集落が極端に変動する例、および微量排菌に終始する例では、対照群に比較して耐性発現は低度であった。

2. 納得しえない特殊な耐性を示す例では、対照群ではSM 4%、PAS 2%、INH 5%であるが、被検群ではSM 17.1%、PAS 22%、INH 10%で明らかに高率である。

3. 少数例ながら薬剤使用中 Resistance から Sensitivity に移行した例があった。

4. 胸部レ線に、排菌源が2コ以上存する症例は、1コ例に比べ、特殊な耐性推移を示す場合が多い。

5. 薬剤非使用例中、1例はSMに対して耐性上昇を示したが、本例は「微量」→「微量」(+<sub>1</sub>~+<sub>4</sub>)でしかも排菌源2コ以上群に属していた。

6. 微量排菌例の耐性検査については、種々の批判があるが、われわれの観察では70%以上に普通の耐性推

移がみられ、また特殊な耐性推移を16.4%に認めた。この一見矛盾するような耐性推移は、排菌源の性状および分離培養集落の耐性がただちに母集団の耐性を意味していないことにも関連しており、その意義評価には慎重を要するものとする。

本論文の要旨は第3回胸部疾患学会で発表した。

## 文 献

- 1) American Trudeau Society: Methods for determination of sensitivity of Tubercle Bacilli to Streptomycin, Dihydrostreptomycin and Para-aminosalicylic acid. Amer. Rev. Tuberc., 65: 105, 1952.
- 2) 芳賀敏彦: 定量的耐性測定(特に微量排菌時よりの問題), 臨床病理, 1: 37, 1953.
- 3) 長沢誠司: 微量排菌者に対する化学療法, 結核診察室, 8: 13, 1953.
- 4) 川村章夫他: 直立拡散法による耐性検査法の検討, 第38回日本結核病学会総会発表, 1963.
- 5) Ogawa, M.: A new Sensitivity Test of Tubercle Bacilli to Isoniazid, Streptomycin and PAS by vertical diffusion method. Ann. Rep. Japan. Ass. Tuberc., 3: 117, 1958.
- 6) 葛谷一嘉他: 微量排菌時の耐性, 医療, 12: 947, 1958.
- 7) 竹下博: 微量排菌に関する研究(其の2)化学療法について, 日結, 16: 611, 1957.
- 8) 栗村武敏: 結核化学療法後の微量排菌者における耐性出現頻度, 日結, 14: 980, 1955.
- 9) 永井喬: 微量排菌者の耐性に関する研究, 日結, 16: 928, 1957.
- 10) 榎藤祐一他: 微量排菌について, 臨床と研究, 31: 1047, 1954.
- 11) 榎藤祐一他: 微量排菌者の化学療法について, 臨床と研究, 32: 1213, 1955.
- 12) 小野田雲他: 微量排菌時の耐性について, 慈医大誌, 72: 846, 1957.
- 13) Florey, E.: Streptomycin minimal tuberculosis, Amer. Rev. Tuberc., 65: 547, 1952.
- 14) 槌賀良太郎: 切除肺内結核菌の抗結核剤耐性に関する研究, 大阪市医大雑誌, 6: 38, 1957.
- 15) 石川哲也: 切除臓器内結核菌とその耐性, 医療, 11: 881, 1957.
- 16) 楠正久: 切除肺病巣中の結核菌の研究(第5報)(同一人の病巣間の耐性), 日結, 17: 807, 1958.
- 17) Sukhodol'skaya, A.: Svojstrd tuberkuleznych mikobakterij, vydelennykh iz rezetsirovannykh legkikh bol'nykh tuberkulezom, Probl. Tuberk., 38: 76, 1960.
- 18) 中泉直正他: 結核菌薬剤耐性値の低下を来した症例における病理細菌学的検討, 胸部疾患, 3: 53, 1959.
- 19) 和田鶴明: ストレプトマイシン, パラアミノサリチル酸及びイソニコチン酸ヒドラジッドに対する耐性の臨床的動揺について, 福岡医誌, 50: 4386, 1959.