未治療肺結核患者の耐性

年次別推移と耐性頻度に影響する因子について

大里敏雄・草光宜平・木下次子・瀬倉　敬
山口智道・日置治男・橋本芳郎・木野智慧光

結核予防会研究委員会（委員長　岩崎竜郎）
同委員会内科的療法研究班（班　長　飯塚義彦）
同班耐性研究小委員会

受付　昭和 39 年 12 月 10 日

A STUDY ON THE PREVALENCE OF PRIMARY DRUG RESISTANCE AMONG PULMONARY TUBERCULOUS PATIENTS OBSERVED DURING THE PERIOD FROM 1955 TO 1963*

Analysis on the Factors Affecting the Prevalence Rate

Toshio OHSATO, Gihei KUSAMITSU, Tsugiko KINOSHITA,
Takashi SEKURA, Tomomichi YAMAGUCHI, Haruo HIOKI,
Yoshiro HASHIMOTO and Chiekoh KINO

(Raceived for publication December 10, 1964)

A study was made on the prevalence of primary drug resistance for major 3 anti-tuberculous drugs among 838 cases of pulmonary tuberculosis without any previous history of chemotherapy observed during the period from 1955 to 1963. Cases were collected from 2 sanatoria and 3 dispensaries belonging to the Japan Anti-tuberculosis Association in Tokyo.

Drug sensitivity was tested indirectly among 792 cases, and directly among 46 cases. The latter was used among smear positive cases. Most of the drug sensitivity test was performed indirectly by inoculating the suspension prepared from the isolation culture of sputum, laryngeal swab or gastric lavage. Amount of inoculated bacilli was 10^{-1} mg up to 1957, and 10^{-3} mg since 1958.

Concentration of drugs in media before coagulation was as follows : SM 20 and 200 mcg/m*l*, PAS 1 and 10 mcg/m*l*, and INH 0.1, 1 and 5 mcg/m*l*. In the case of SM, approximately half was absorbed by the medium, and the results of sensitivity test on SM was demonstrated finally as 10 and 100 mcg/m*l* respectively. 3% Ogawa's egg medium was used for direct method, and 1% Ogawa's egg medium was used for indirect method.

Criteria of resistance was shown in Table 1, and the results were summarized as follows :

1. The number of primary drug resistant cases was 109, and the rate to the total cases was 13.0%.

2. The rate during the period from 1955 to 1957 was 24.0%, and was significantly higher than the rate during the period from 1958 to 1963 (9.9%). Since 1958, no marked difference was observed among the rates in the recent 6 years.

3. The rate of resistance to each drug was shown in Table 2. The rates for SM and PAS was nearly the same, and the rate for INH was approximately one third of the rates for SM

* From Research Subcommittee on the Medical Treatment of Tuberculosis (Chairman : Yoshihiko IIZUKA), Research Committee of JATA (Chairman : Tatsuro IWASAKI), Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

and PAS. If the level of drug resistance for INH was lowered to include the cases completely resistant to 0.1 mcg/m*l* or incompletely resistant to 0.1 and 1 mcg/m*l*, the rates for INH during the period from to 1958 to 1963 increased to 9.1, 5.6, 4.1, 6.5, 4.5 and 4.3% respectively, which were nearly the same to the rates of resistance for SM and PAS.

4. Among many factors, sex, previous history of BCG vaccination, kinds of specimens tested, and the amount of bacilli growth on isolation culture gave no influence on the rate of primary drug resistance. The rate was slightly higher among younger cases, recently converted cases, avitary cases and more extensive cases than among older cases, previously converted cases, non-cavitary cases and slight ceses, raspectively.

5. The most marked difference in the rate of resistant cases was observed by the amount of bacilli growth on the control media. As shown in Table 3, the rate increased with the increase of bacilli growth on the control media, and the rate of ||| group was markedly higher than the other 3 groups. Comparing the rate of ||| group by the period, the rate during the period from 1955 to 1957 was significantly higher than that from 1958 to 1963. This difference was explained by the difference in the amount of inoculum, and 10^{-1} mg inoculation is considered to be inadequate to determine the primary drug resistance.

6. Cases completely resistant to 5 mcg/m*l* INH was observed in 2 cases.

緒　　言

未治療肺結核患者の耐性の頻度についてはすでに多くの報告があるが，その成績は報告者によつてかなりの差異があり，また近年の増加傾向の有無についても，増加しているとする報告[1)~3)]と増加していないとするもの[4)~8)]とがあり，見解が一致していない。この問題に関して，著者らの一人大里は昭和32年に未治療患者の耐性は10%以上にみられることを報告し[9)10)]，感染源対策の必要なことを強調した。当時は小森[11)]の10%という報告のほかはいずれも低率な成績であつたため，十分な関心が示されなかつたが，その後相当に高率な成績が報告[12)13)]されるようになり，とくに昭和35年に療研の成績[1)]が発表されるに及んで，日本における未治療耐性例の頻度はかなり高率であることが注目され，その結果治療開始前の耐性検査の必要性が認識されるようになつた。未治療耐性に関するその後の論点は，年次的に増加しているかどうか，あるいは未治療例であることの確実さ，耐性検査法などに移つてきている。

大里[14)~16)]は予防会渋谷診療所の成績について昭和32年以降も数回にわたり報告してきたが，今回は東京都内の予防会各施設より集めた38年末までの治療前の耐性検査例の成績について報告し，これに基づいて若干の考察を加えることにした。

研 究 対 象

昭和30年(1955年)以降38年までの9年間に都内の予防会施設で受診，あるいは施設に入院した例のうち化学療法の既往が全くなく治療前に結核菌を検出し，この菌についてSM, PAS, INH 3剤に対する耐性検査の施行された838例を対象とした。

研 究 方 法

耐性検査は原則として間接法によつて行なつたが，入院例で喀痰の塗抹陽性例では直接法によつて行なつたものもある。その内訳は間接法792例，直接法46例である。検査材料別にみると痰喀448例，喉頭粘液367例，胃液23例である。

検査に用いた薬剤含有培地は，昭和32年以前の例ではSM 1γ, 10γ, 100γ, PAS 1γ, 10γ, 100γ, INH 1γ, 5γであり，昭和33年以降はSM 10γ, 100γ, PAS 1γ, 10γ, INH 0.1γ, 1γ, 5γである。

直接耐性検査法は8%あるいは4% NaOHで前処理した喀痰をそのまま0.1 m*l*ずつ3%小川培地の一系列に接種し，間接法は手振法により調製したほぼ1 mg/m*l*の菌液を0.1 m*l* (10^{-1} mg接種—昭和32年以前)あるいはこれを100倍に稀釈してその0.1 m*l*を(10^{-3} mg接種—昭和33年以降)1%小川培地の一系列に接種した。

成績の判定は，直接法では原則として6週，間接法では4週に行なつた。

以上のように昭和33年以降は1958年改訂の検査指針に従つて施行した。

耐性の基準は昭和38年施行の医療基準に従つて，SM 10γ完全あるいは10γ, 100γ不完全耐性以上，PAS 1γ完全あるいは1γ, 10γ不完全耐性以上，INH

1γ 完全あるいは 1γ, 5γ 不完全耐性以上とした。したがつて昭和34年[15], 37年[16]の報告と異なつた基準を用いた。

成　　績

対象838例のうち耐性例は109例13.0%に認められたが，これの年次別の頻度，薬剤別頻度，耐性成績に及ぼす因子および INH 高度耐性例についての成績は次のごとくである。

1) 年次別の耐性頻度

未治療例の耐性の年次別頻度は表1に示したように年により多少の動揺を示すが，1958年以降の6年間とくに増加傾向はなく，6.8～12.4%を示している。また INH の耐性を 0.1γ 完全あるいは 0.1γ, 1γ 不完全耐性以上とした場合の耐性例の頻度は，昭和33年より38年までそれぞれ13.6%，15.0%，8.2%，10.9%，8.0%，13.8%を示し，近年増加しているとはいえない。また，2剤および3剤耐性例も表のように増加はみられなかつた。

昭和32年以前の耐性例の頻度は33年以降に比べてかなり高率であるが，これについては後に分析する。

2) 薬剤別の耐性頻度

表2に示したように，SM と PAS の耐性はほぼ同率であるが，INH の耐性は SM, PAS 両剤のほぼ1/3程度である。しかし INH の耐性基準を先述のように 0.1γ 完全あるいは 0.1γ, 1γ 不完全耐性以上とした場合の INH 耐性例の頻度は，1958年以降それぞれ9.1%，5.6%，4.1%，6.5%，4.5%，4.3%を示し，SM, PAS 両剤の頻度とほとんど差がみられない。以上のように，薬剤別にみても年次的に増加はみられない。

3) 耐性頻度に影響を及ぼす因子について

性，BCG 歴の有無，菌分離材料（喀痰，喉頭粘液，胃液），分離培養（直接法では対照培地上）の菌量などと耐性頻度との関係を昭和33年以降の例について検討した結果，これらの Factor とはとくに関連は認められなかつたので詳細は略する。

多少とも頻度に差のみられたものは，年令，ツ反応歴，空洞の有無，病巣の拡りである。

年令は10才代(12.0%)，20才代(10.7%)にやや頻度が高く，ツ反応歴では，昭和24年以前のツ反応陽転例の5.4%に対し，28年以降の陽転例で10.7%を示し，後者が約2倍の頻度を示した。また空洞のない例の

Table 1. Prevalence of Primary Drug Resistance during the Period from 1955 to 1963

		Year									Subtotal		Total
		1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	Up to 1957	Since 1958	
Number examined		32	45	106	110	107	73	92	88	185	183	655	838
Resistant case	For 1 drug	5	8	23	6	7	3	7	6	17	36	46	82
	%	15.6	17.8	21.6	5.4	6.5	4.2	7.7	6.7	9.2	20.0	7.0	9.8
	For 2 drugs	—	3	4	3	4	2	1	1	4	7	15	22
	%		6.6	3.7	2.7	3.7	2.7	1.1	1.1	2.2	3.8	2.3	2.6
	For 3 drugs	—	—	1	—	1	—	1	—	2	1	4	5
	%			0.9		0.9		1.1		1.1	0.5	0.6	0.6
	Total	5	11	28	9	12	5	9	7	23	44	65	109
	%	15.6	24.4	26.4	8.2	11.2	6.8	9.8	8.0	12.4	24.0	9.9	13.0

Criteria of resistance are as follows;
SM: Complete resistance for 10 mcg/ml or incomplete resistance for 10 and 100 mcg/ml.
PAS: Complete resistance for 1 mcg/ml or incomplete resistance for 1 and 10 mcg/ml.
INH: Complete resistance for 1 mcg/ml or incomplete resistance for 1 and 5 mcg/ml.

Table 2. Prevalence of Primary Drug Resistance for SM, PAS and INH during the Period from 1955 to 1963

		Year									Subtotal		Total
		1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	Up to 1957	Since 1958	
Number examined		32	45	106	110	107	73	92	88	185	183	655	838
Resistance for each drug	For SM	1	7	16	5	7	3	4	5	14	24	38	62
	%	3.1	15.6	15.1	4.5	6.5	4.1	4.3	5.6	7.6	13.1	5.8	7.4
	For PAS	4	5	15	5	9	3	5	2	13	24	37	61
	%	12.5	11.1	14.2	4.5	8.4	4.1	5.4	2.3	7.0	13.1	5.6	7.3
	For INH	—	2	3	2	2	1	3	1	4	5	13	18
	%		4.4	2.8	1.8	1.9	1.4	3.3	1.1	2.2	2.7	2.0	2.1

耐性頻度は7.0%であるが，空洞のある例では12.3%に耐性例が認められた。学研分類による病巣の拡り別には，拡り1では8.8%，2では10.5%，3では15.7%に耐性例が認められた。

もつとも著明な差異のみられた因子は耐性検査における対照培地上の発育菌量である。すなわち対照培地上の発育菌量と耐性頻度の関係をみると次の表3のごとくである。発育菌量によつて＋，＋＋，＋＋＋，＋＋＋＋に分けると，表のように＋～＋＋＋は1957年（昭和32年）以前と1958年（昭和33年）以降の間に差はないが，＋＋＋＋群では前者は32%の高率を示している。（後者では14.3%）

Table 3. Comparison of Prevalence of Resistance According to the Growth on Control Media

Amount of growth	Up to 1957			Since 1958			Total		
	No. examined	Resistant cases	%	No. examined	Resistant cases	%	No. examined	Resistant cases	%
＋	17	1	5.9	22	1	4.8	39	2	5.8
＋＋	19	—		176	17	9.7	195	17	8.7
＋＋＋	22	3	13.0	359	33	9.2	381	36	9.4
＋＋＋＋	125	40	32.0	98	14	14.3	223	54	24.2

＋：Growth less than 200 colonies.
＋＋：Growth abouth one-half of surface of media.
＋＋＋：Growth about two-third of surface of media.
＋＋＋＋：Growth over surface of media.

この32%という成績は異常に高率であり，このために1957年以前の例で全体の頻度も高くなつたものと考えられる。1958年以降でも＋＋＋＋群では＋～＋＋＋の例に比し高率を示すが，それにしても同じ＋＋＋＋で1957年以前と1958年以降の間に著明な差のみられる原因は何であろうか。＋＋＋＋は培地全面に融合発育のみられる場合で，コロニーの概数は2,000～10,000といわれているが，実際は接種菌量によつて差が生ずる。方法の項で述べたように，1957年以前では普通10^{-1} mg程度が接種されていたが，1958年以降は10^{-3} mg程度の接種が行なわれている。すなわちこの両群の接種菌量には100倍の開きがある。接種菌量の多いほど耐性として表現される例が多くなることは当然であるから，未治療耐性の頻度に大きな影響を及ぼす原因の一つは接種菌量であると考えることができる。

4) INH高度耐性例について

INH耐性菌とくに高度耐性菌感染の可能性について検討するため，INH 5γ含有培地に菌の発育を認めたものをとりあげてみた。5γに多少とも菌の発育を認めたものは13例1.6%であつたが，このうちSM, PASには感性であつて一応unclassified Mycobacteriumを除外できるものは5例0.6%であつた。一方5γ完全耐性を示したものは13例のうちの3例0.4%で，他剤に対する感受性の状態からunclassified Mycobacteriumを除外できるのは2例0.2%であつた。この2例の菌検出時期は33年1，38年1で，年令はいずれも38才の男子である。

考　　案

未治療患者の耐性について著者らの一人大里[9)10)14)~16)]はすでに数回にわたり報告したが，今回は予防会の東京都内施設の成績を加え，さらに37年，38年の例を追加して検討した。その結果も先の報告と同様に年次的に耐性頻度は上昇の傾向はなく，昭和38年の185例の成績は約13%を示した。この成績は東京の主として山の手の患者が対象であり，スラム街ではより高く，よく管理された集団では杢野[5)]の報告のごとくより低率であろうと考えられる。したがつて対象，検査方法，耐性基準などの相違する成績を比較することはあまり意味がない。日本における岡ら[6)]の3%から内藤の50%[4)]の開き，アメリカにおける共同研究[17)]の5.8%からChavesらの13.8%の成績の差は著しく，比較検討するのに困難を感じる。

日本における未治療耐性の調査としてもつとも例数の多いものは療研の報告[1~3)]であろう。この成績に対して，河盛ら[7)]はいくつかの疑問を提起しているが，未治療であることの確かさは多くの報告の場合に問題がありそうに思われる。著者らの成績も未治療であることが必ずしも確実であるとはいえないが，耐性を示した例についてはできるだけ再調査を行ない，SM 1gでも投与されたものは除外した。

次に耐性検査の方法の違いである。今回の成績からも明らかなように，大量の菌が接種された場合には誤つて耐性と判定される例が多くなる。検査指針どおりに10^{-3}～10^{-4} mg程度の菌量が接種されている場合には，たとえ対照培地上の菌が＋＋＋＋の発育を示しても，耐性と誤り判定される可能性はさほど多くはないであろう。今回のわれわれの成績で，昭和32年以前と33年以降の未治療例の耐性頻度の差の著明なことは，接種菌量の違いによる差として説明することができる。1年間に1/4にも耐性が減少することは人為的因子の影響以外に説明できない。

耐性検査が普及し各地で手軽に行なわれるようになつたことは喜ばしいが，反面不正確な成績が増加していることが考えられる。どのような検査でも普及の過程においては多くの混乱のみられることは周知の事実であり，耐性検査も例外ではない。検査指針にそつて行なわれている場合でも，正しく指針どおりに実施されているとは限らないようである。多くの施設の共同研究の場合には，第1にこの点に注意することが必要であろう。療研

の成績[1)~3)]も，検査法にかなり違いのある施設の成績を集計したものと考えられ，たとえ32年，34年，36年と耐性例が増加しているからといつて，これをただちに未治療耐性の増加とするまえに，まず検査法の問題を考慮しなければならないであろう。未治療であることの確実さとともに，同程度のレベルの施設において統一された方法で実施された成績のみを集計することが必要ではないかと考えられる。耐性検査の問題点として菌量の面を強調したが，その他にも吉原[19)~21)]の成績のように，誤差を生ずる多くの問題点がある。

次に，耐性頻度に差を生ずる大きな原因の一つに耐性の基準があることは当然であり，耐性の基準をどう決めるかについては多くの議論がある。未治療耐性を獲得耐性と同基準で考えるかどうかも，未治療耐性例の治療効果と関連して議論の余地があるであろう。日本においては，現行の医療基準に示された基準が用いられることが多いが，これもとくに不完全耐性の場合には問題がないとはいえない。たとえばSM 10γにも100γにも数コロニーの発育がみられた場合，この基準では耐性となるが，この場合には耐性あるいは感性の低下した菌株のこともあろうし，全く感性の株でこのような成績を示すこともありうる。したがつて耐性と報告された例の中に，治療歴調査の不確実による既往治療例と，感性例であるにかかわらず耐性と判定されたものが混入していることになり，本当の未治療耐性例は少なくとも各報告の頻度より低くなるものと考えられる。しかし薬剤の最低発育阻止濃度をこえて感性の低下している菌を排出しているものはすべて正常例でなく，耐性例であると考えた場合には，たとえSM 10γ，PAS 1γ，INH 0.1γに不完全耐性を示すにすぎない例の中にも，ある程度の耐性例が含まれていると考えることができる。以上のような耐性例に混入したものと，耐性に入るべきもので脱落したものと差引き勘定がどうなるかは全く不明というほかはないが，この意味からすれば治療歴の確実さ，検査法の正確さのほかにSM 10γ，PAS 1γ，INH 0.1γに菌の発育した株については再検査を行なうことが必要であろう。その結果感性低下が明らかであれば，耐性と考えたほうがよいのかも知れない。(昭和34年の大里の報告[15)]はこのような観点から集計したもので，耐性成績に疑問があるものは除外し，INH 0.1γに不完全耐性でも再検査で感性低下の明瞭な例は耐性例として集計したが，34年4月までの耐性頻度は10%であつた。)

日本における未治療耐性例の現況は，アメリカの共同研究の成績[17)]のように自然耐性菌と結論できるような低い頻度ではないが，未治療耐性がその地区における結核治療の状況を示す一つの指標であるとすれば，東京における十～十数%という成績は今後急に変化することはないと考えられる。著者らの成績にほぼ一致するのは長崎の小森らの成績[8)]であるが，小森らも年次的に増加していないと報告している。岡ら[6)]の成績で未治療耐性例の低率なことは，症例数の少ないこともさることながら，東北地方における患者と医療の状況を示しているようにも考えられる。内藤ら[4)]の成績では京都地方は著しく高率であるが，この報告はSMの耐性を10γ不完全耐性以上としていることのほかに，昭和34年に26%の耐性例が翌年には50%と約2倍になつていることに問題がありそうである。1年の間に耐性例が2倍になるというようなことは疫学的に考えられないので，人為的な作用が働いたものと考えざるをえない。

治療開始前に耐性検査を行なうことの必要性が認識されるようになつたが，これに対して従来の諸研究が果たした役割は大きい。しかし前述の多くの問題を解決するためには，今後より正確な掘り下げた研究が行なわれることが必要であろう。

INH高度耐性菌の感染の可能性については，今回の成績がナイアシンテスト等による鑑別を行なつていないので決定的なことはいえないが，SM，PASに対して全く耐性を示さず，INH 5γに完全耐性を示した2株0.2%は，INH高度耐性人型菌による感染例と考えることができるであろう。

結　　論

都内予防会施設における昭和30年以降38年までの未治療患者の耐性について検討した。その結果，現行医療基準による耐性は，838例中109例13.0%に認められた。検討した項目別にみると，

1) 年次的に耐性頻度は多少の動揺を示したが，増加傾向はなく昭和33年以降6.8～12.4%を示した。INHの耐性を0.1γ完全耐性以上とした場合の耐性例は8.2～15.0%を示すが，年次的に増加はみられない。

2) 2～3剤耐性例の頻度も増加していない。

3) 薬剤別にみても，SM，PAS，INHの耐性頻度は増加していない。

4) 耐性頻度と多少とも関連のみられた因子は，年令，空洞の有無，病巣の拡り，ツ反応歴であつた。

5) 耐性頻度にもつとも関連のみられた因子は，耐性検査における接種菌量であつた。

6) INH 5γ完全耐性菌による感染例と考えられるものは838例中2例0.2%に認められた。

稿を終わるに当たり，ご校閲いただいた岩崎竜郎先生，本研究に便宜を与えられ，ご校閲いただいた飯塚義彦先生に厚く御礼申しあげます。またご協力いただいた各施設に深く感謝いたします。

本研究の一部は第4回胸部疾患学会において大里が報告した。

文　　献

1) 熊谷岱蔵他：日本医事新報，1900：3，1960.
2) 熊谷岱蔵他：日本医事新報，1979：3，1962.
3) 岡治道他：日本医事新報，2064：9，1963.
4) 内藤益一：日本胸部臨床，20：874，1961.
5) 杢保文彦：東京保健管理所報，9：73，1963.
6) 岡捨己他：日本胸部臨床，21：8，1962.
7) 河盛勇造他：診療，17：192，1964.
8) 小森宗次郎他：第4回胸部疾患学会報告：1964.
9) 大里敏雄：公衆衛生学会雑誌，12（増刊号）：279，1957.
10) 大里敏雄他：呼吸器診療，12：968，1957.
11) 小森宗次郎：長崎医学会雑誌，33：1345，1956.
12) 佐藤彦次郎他：結核，33(増刊号)：396，1958.
13) 酒井栄一：結核，34：287，1959.
14) 大里敏雄：結核，33(増刊号)：396，1958.
15) 大里敏雄：結核，34：720，1959.
16) 大里敏雄：結核，37(増刊号)：413，1962.
17) U. S. Pub. Health Service Coop. invest.: Amer. Rev. Resp. Dis., 89：327，1964.
18) Chaves A. D.: Amer. Rev. Tbc., 84：647，1961.
19) 吉原宜方：京大結研紀要，11：44，1962.
20) 吉原宜方：京大結研紀要，12：52，1963.
21) 吉原宜方：京大結研紀要，12：129，1964.