

1953年~1965年(13年間)の抗結核剤耐性の推移  
(国立療養所大府荘の全排菌患者についての観察)

東 村 道 雄

国立療養所中部病院(院長 勝沼六郎)

伊 藤 清 隆・東 村 純 雄

名古屋大学医学部内科第一講座(教授 日比野 進)

受付 昭和41年12月24日

ANNUAL CHANGE IN DRUG RESISTANCE CASES IN 1953 TO 1965  
(13 YEARS' OBSERVATION ON THE PATIENTS HOSPITALIZED  
IN THE OBUSO NATIONAL SANATORIUM)\*

Michio TSUKAMURA, Kiyotaka ITO and Sumio TSUKAMURA

(Received for publication December 24, 1966)

Annual change in drug resistance cases in the Obuso National Sanatorium (present name : National Sanatorium, Chubu Chest Hospital) was observed for 13 years (from 1953 to 1965).

Drug resistance tests for streptomycin, isoniazid and p-aminosalicylate (PAS) were done in all hospitalized patients who excreted tubercle bacilli using Ogawa egg medium and the following critical concentrations : 20 mcg./ml. dihydrostreptomycin, 0.1 mcg./ml. isoniazid, and 1 mcg./ml. PAS. From 1963, Löwenstein-Jensen medium was used for drug resistance tests in an aid to compare with results in Europa, using the following critical concentrations : 5 mcg./ml. dihydrostreptomycin, 0.1 mcg./ml., isoniazid, 1 mcg./ml. PAS, 25 mcg./ml. kanamycin, 25 mcg./ml. ethionamide, and 25 mcg./ml. cycloserine. These critical concentrations corresponded to 20 mcg./ml. dihydrostreptomycin, 0.1 mcg./ml., isoniazid, 2 mcg./ml. PAS, 100 mcg./ml. kanamycin, 25 mcg./ml. ethionamide, and 40 mcg./ml. cycloserine in Ogawa egg medium. The drug resistance tests were conducted by a non-quantitative, direct method. However, if the direct method failed to obtain results, the resistance tests were done by an indirect method.

The results obtained are shown in Table 1 and Figure 1. Chemotherapeutic regimens adopted and rate of patients with positive bacilli also are shown in Tables 3 and 4.

Streptomycin resistance and PAS resistance increased rapidly in 1954 to 1956, and isoniazid resistance increased rapidly in 1956 to 1958. Triple drug resistance increased rapidly in 1956 to 1958 and then increased slowly until 1960. It was very remarkable that triple drug resistance did not increase after 1960. Several factors for the last phenomenon were discussed.

Drug resistance cases for secondary drugs, kanamycin, ethionamide and cycloserine, increased markedly in recent years. It was noticed that about two thirds of the patients hospitalized in this hospital showed drug resistance to any of the secondary drugs. It is supposed that similar phenomena are occurring in other hospitals.

\* From the National Sanatorium, Chubu Chest Hospital, Obu, Chita-gun, Aichi-ken, Japan.

緒 言

化学療法の進歩は結核治療に大きい成果をもたらしたが、同時に抗結核剤に対する耐性も増加しつつある。

肺結核患者の抗結核剤耐性に関する短期間の観察は数多いが、長期間にわたって耐性の推移をみた報告は数少ない。

安保、束村<sup>1)</sup>はさきに国立療養所大府荘(現、国立療養所中部病院)における1953年より1960年までの8年間の耐性の推移を報告したが、今回は1953年より1965年までの13年間に入院中の全排菌患者に耐性検査を行なった成績を総括して、過去13年間の耐性推移を観察した。この成績はわが国の一療養所の成績ではあるが、中部地方における代表的療養所の耐性の様相を示すものであり、これを通じてわが国の耐性推移の一端を推察する助けになると思われる。

研究 方 法

1953年以降、1965年までの入院患者の概年度における第1回の耐性検査成績を検査室の記録より抽出した。

対象は上記年度の全排菌患者である。

同一患者について年数回の耐性検査が行なわれているが、各年度における第1回の耐性検査の成績をとつた。

薬剤耐性の定義は1953年から1956年までは、3%小川培地にピベットによる0.1ml接種法で、SM 10 mcg/ml (添加濃度 DHSM 20 mcg/ml), INH 1 mcg/ml, PAS 1 mcg/ml 耐性をとり、1957年から1962年までは1%小川培地に渦巻白金耳 0.02 ml 接種法を用いて、SM 10 mcg/ml (添加濃度 DHSM 20 mcg/ml), INH 0.1 mcg/ml, PAS 1 mcg/ml 耐性をとり、1963年以降は Löwenstein-Jensen 培地を用い、SM 5 mcg/ml, PAS 1 mcg/ml, INH 0.1 mcg/ml, KM 25 mcg/ml, TH 25 mcg/ml, CS 25 mcg/ml, EB 2 mcg/ml (1%小川培地に換算するとおのおの SM 20 mcg/ml, PAS 2 mcg/

ml, INH 0.1 mcg/ml, KM 100 mcg/ml (添加濃度のまま), TH 25 mcg/ml, CS 40 mcg/ml に相当する<sup>2)</sup>)耐性をとつた。

耐性検査に関しては発育の程度を次の4段階に分け、耐性培地に対照培地と同等または1段階少ない程度の発育を示す場合、該濃度の耐性と判定した。(i) 卍 全面融合発育; (ii) 卍 部分的融合; (iii) 卍 150以上の分離集落; (iv) 150以下の分離集落。

研 究 成 績

(1) SM, PAS, INH の耐性の年次推移

1953年から1965年までのSM, PAS, INH 3剤に対する各薬剤別の耐性例は表1のごとくである。

SM, PAS, INH 3剤耐性例(3者耐性例)は、1954年より漸増、1956年より1958年に急増し、1958年には全排菌患者の58%、1960年には70%に達し、その後は横ばい状態となつた。

SM・PAS 2剤耐性例(2者耐性例)は1953年より1957年まで漸増し、その後減少している。

SM・INH 2剤耐性例は1953年から1955年まで不変で、その後漸増している。

INH・PAS 2剤耐性例は1954年より漸増傾向を示し、1961年ころより横ばいとなつている。

SM 1剤耐性例(単独耐性例)は1953年より1955年まで多少増加しているが、1956年以降横ばい傾向を示している。INH 1剤単独耐性例は1953年より著変がない。PAS 1剤単独耐性例は1953年より1956年まで増加し、その後SMの場合と同様に横ばい傾向がみられる。

感性例(SM, PAS, INH 3剤ともに感性の患者)は、1953年64.1%(68/106)であるが、その後減少の一途をたどり、1958年には7.4%(17/229)となり、それ以降は7%から5%を示して横ばいである。

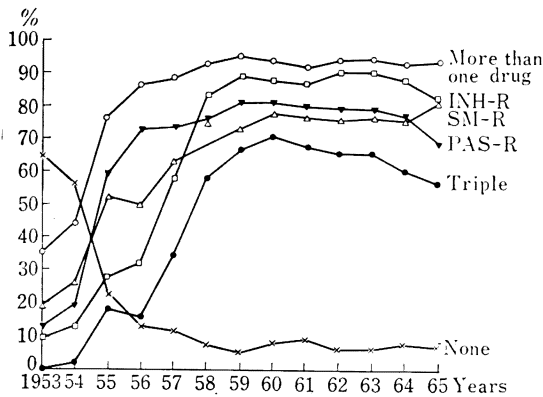
次に1953年から1965年までの耐性症例の頻度を薬

Table 1. Results of Drug Resistance Tests for Streptomycin, Isoniazid and p-Aminosalicylate in 1953 to 1965 (13 years' observation)

Resistance to	Number of cases												
	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
SM·INH·PAS	0	2	32	24	61	134	142	200	238	193	206	174	241
SM·PAS	3	14	38	37	38	9	7	4	5	3	5	9	23
SM·INH	2	2	2	5	9	18	12	14	23	23	24	30	67
INH·PAS	0	2	6	15	21	24	24	20	30	33	36	32	22
SM	15	20	18	10	5	9	4	4	5	3	5	2	17
PAS	10	9	26	36	11	3	1	8	7	4	1	4	7
INH	8	13	9	5	14	15	11	16	14	18	21	15	24
SS	68	79	41	21	21	17	12	20	32	19	19	20	28
Total number	106	141	172	153	180	229	213	286	354	296	317	286	429

SS=Sensitiveness

Fig. 1. Percentage of Resistance Cases in 1953 to 1965



The percentage shown in this figure is an accumulated frequency (%). For example, percentage of resistance cases to streptomycin is an accumulated value consisting of cases of the resistance to streptomycin alone, the resistance to streptomycin plus isoniazid, the resistance to streptomycin plus PAS, and the resistance to streptomycin plus isoniazid plus PAS. Others also are expressed similarly.

- Resistance to any drug (resistance to more than one drug)
- Resistance to isoniazid
- △—△ Resistance to streptomycin
- ▼—▼ Resistance to PAS
- Triple resistance (resistance to three drugs, streptomycin, isoniazid and PAS)
- ×—× Sensitiveness

剤別に示すと図1のごとくである。

SM 耐性 (この SM 耐性は SM 1 剤単独耐性のみならず SM・INH, SM・PAS 2 剤耐性および SM・INH・PAS 3 剤耐性の全部を含む。以下 PAS, INH についても同じ) は 1953 年に 18.9% であつたものが急上昇し, 1958 年に 74% になり, その後は 70% を前後しあまり増減していない (図 1)。

PAS 耐性は 1953 年に 12.3% みられ, 2 年後に 59.2% と急激に増加し, 3 年後には 73.2% と約 6 倍に達する著名な増加がみられる。しかしその後あまり増減はみられない (図 1)。

INH 耐性は 1953 年には 9.5% にすぎないが, その 5 年後の 1958 年には 83.2% と約 8.8 倍の増加を示している (図 1)。

以上のごとく 1953 年から 1958 年の 5 年間に SM, PAS, INH 3 剤ともに耐性の著名な増加が認められるが, その後はあまり増加せず横ばいの状態となつている。

また INH 耐性は SM, PAS の各耐性と比べて約 2 年おくれで耐性頻度の上昇がみられる。SM, PAS, INH 3 剤耐性例の頻度の推移は, INH 耐性の推移曲線と類似し, 1956 年より 1958 年に急上昇がみられる。すなわち SM, PAS の各耐性と比べ, 約 2 年のおくれで上昇している。

3 剤耐性例は 1953 年に 64.1% であつたものが急激

Table 2. Resistance to Three Secondary Drugs, Kanamycin, Ethionamide and Cycloserine

Resistance to	Number of cases	
	1964	1965
Sensitiveness*	114 (35.9%)	148 (34.4%)
Kanamycin (KM)	62	61
Ethionamide (TH)	75	45
Cycloserine (CS)	×	40
KM·TH	35	29
KM·CS	×	24
TH·CS	×	30
KM·TH·CS	×	52
Total number	286	429

\* Sensitive to all secondary drugs. × Not tested.

‡ Accumulated frequency (%) for each drug is as follows:

Kanamycin resistance: 166/429=38.6%

Ethionamide resistance: 156/429=36.3%

Cycloserine resistance: 146/429=34.0%

に減少し, 3 年後の 1956 年には 13.8% となり, さらにその 3 年後の 1959 年には 5% と減少し, その後は横ばいの状態となつている (図 1)。

(2) KM, TH, CS 耐性

1964 年および 1965 年に全排菌患者に実施した, KM, TH, CS に対する耐性の頻度は表 2のごとくである。

KM の耐性検査は 1958 年より施行したが, これは全排菌患者でなく KM 使用患者のみに施行したためこの統計には加えていない。また CS の耐性検査は 1965 年から全患者に routine 検査として実施した。

KM 耐性 (KM 1 剤耐性例およびその他の薬剤および KM に対する耐性例) は 1964 年に 33.9%, 1965 年に 38.6% にみられ, KM·TH 2 剤耐性も 1964 年の 12.2% から 1965 年の 18.8% と増加の傾向を示している。

これに反し TH 耐性は 1964 年 38.4% で, 1965 年に 36.3% とほぼ同じである。

KM, TH, CS 3 剤ともに耐性のあるものは 1965 年に 52 例 12.1% 存在している。

KM, TH, CS の二次抗結核剤全部に感受性のあるものは, 1964 年に 39.5%, 1965 年に 34.4% となつており, 二次抗結核剤に感性的患者は約 1/3 にすぎないことは, 療養所における化学療法の困難さを示している。

(3) 化学療法の推移

上述の耐性の推移と対比するために, 化学療法の推移を示すと表 3のごとくである。

表 3 は各年度の 4 月において入院患者に使用された化学療法で, おおよそ各年度の化学療法の傾向を示すものといえよう。

SM・PAS・INH 3 剤併用は 1957 年 42 例 8.3% より年々増加し, 1963 年に 222 例 36% となつているが, その後はやや減少の傾向にある。

Table 3. Annual Change in Chemotherapy

Chemotherapy	Number of cases*								
	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
SM·INH·PAS	42	110	182	186	175	193	222	135	107
INH·PAS	252	238	272	226	167	165	115	77	42
SM·PAS	153	87	46	23	16	19	0	0	2
SM·INH	1	2	7	11	9	13	22	3	7
INH·SF	0	0	0	121	175	131	151	97	88
SM·INH·SF	0	0	0	0	0	0	0	36	36
INH·PZA	0	6	8	17	12	37	13	16	3
Others	59	45	8	11	15	20	26	13	38
Comb. prim. & second.	0	0	12	20	21	28	64	136	135
Comb. secondary drugs	0	0	0	0	0	0	5	72	49
Total number of cases	507	488	534	615	590	606	618	585	507

\* The number in this table shows the number of patients who received the chemotherapy shown in the left column in April of every year. The tendency of chemotherapy is represented by the chemotherapy done in April.

Comb. prim. & second.=Combination of primary and secondary drugs.

Comb. secondary drugs=Combination of secondary drugs.

Primary drugs are streptomycin (SM), isoniazid (INH), p-aminosalicylate (PAS), pyrazinamide (PZA) and sulfa drugs (SF).

Secondary drugs are kanamycin, ethionamide and cycloserine.

INH·PAS 2 剤併用は 1957 年に 252 例と約 50% を占めていたが、その後減少を続けている。また SM·PAS 2 剤併用は 1957 年には 153 例 30% であるが、その後減少の一途をたどっている。SM·INH 2 剤併用はその症例が少ない。

一方 INH·SF 2 剤併用は 1960 年から使用され始め、1961 年には 175 例約 30% となっているが、その後減少している。

二次抗結核剤の使用は 1959 年からで (KM は 1958 年夏から使用したので 1958 年の統計には入っていない)、一次抗結核剤と二次抗結核剤の組合せの治療が 1959 年より施行され、年々増加しているのがみられる。

二次抗結核剤のみの組合せの治療は 1963 年から施行され、その後増加している。

#### (4) 排菌患者の年度別推移

上述の耐性推移および化学療法の推移とあわせて、入院患者の重症度を示す指数として、1953 年より 1965 年までの各年度の在院患者数と排菌患者総数を示すと表 4 のごとくである。

入院患者数は 1953 年 834 例でその後年々増加し、1956 年ないし 1959 年に最高となっているが、その後は減少の一途をたどり、1965 年には 690 例となっている。

一方排菌患者数は 1953 年 106 例 (12.7%) であつたのが漸増の一途をたどり、1965 年には急に増加して、429 例 (62.1%) となっている。すなわち入院患者数に対する排菌患者の比率の増加傾向が著しい。

## 考 察

SM·PAS·INH 3 剤耐性は 1953 年以降 1960 年まで増

Table 4. Annual Change of Positive Sputum Cases

	Number of total patients*	Number of patients with positive bacilli (percentage)
1953	834	106(12.7%)
1954	882	141(16.0%)
1955	951	172(18.1%)
1956	991	153(15.4%)
1957	966	180(18.6%)
1958	970	229(23.6%)
1959	988	213(21.6%)
1960	888	286(32.0%)
1961	890	354(39.3%)
1962	862	296(34.3%)
1963	834	317(37.9%)
1964	768	286(37.2%)
1965	690	429(62.1%)

\* (Number of patients at the end of the year) + (Number of patients newly hospitalized)

加しているが、とくに 1956 年から 1958 年の 2 年間に急激な増加がみられ、1958 年から 1960 年の 2 年間は漸増に止まる。そして 1960 年以降は横ばいか、あるいは微減の傾向を示す (図 1)。

SM, PAS, INH の各薬剤別耐性も 1953 年以降、1958 年にかけて増加がみられ、SM 耐性および PAS 耐性は 1954 年後約 2 年間に急激な増加を示し、INH 耐性は 1956 年以降約 2 年間に急激な増加を示しており、SM 耐性および PAS 耐性の増加と INH 耐性の増加との間には約 2 年間のずれがみられる (図 1)。

これに伴って SM·PAS·INH 3 剤耐性の増加は、SM

耐性および PAS 耐性の増加とは一致せず、INH 耐性の増加と一致しているのがみられる (図1)。

感性例 (SM, PAS, INH 3 剤ともに感性例) は 1953 年以降 1956 年までに急激に減少し、その後は横ばいの状態であり変化はみられない (図1)。

以上を通覧して最も注目される現象は、SM・PAS・INH 3 剤耐性の 1960 年以降の横ばい (頭うち) 現象である。この原因については次の可能性が考えられる。

1953 年より 1960 年にかけて SM, PAS, INH の使用による各薬剤耐性がつみ重なり、さらに 1956 年、1957 年以降、3 剤併用が一般化されるとともに、SM・PAS・INH 3 剤耐性例も増加していったと思われる。

その後、二次抗結核剤の出現によつて、一次抗結核剤の使用は減少を来たしている。しかしここに注目されることは一次抗結核剤の使用が減少し、二次抗結核剤の使用が一般化したのは 1964 年以降であるのに、SM・PAS・INH 3 剤耐性例の横ばい現象はすでに 1960 年から起こっていることである。すなわち 3 剤耐性例の「横ばい現象」の原因は、二次抗結核剤使用増加 (一次抗結核剤使用の減少) のみに帰することはできず、他の原因をも考える必要があると思われる。

すなわち「横ばい現象」の要因として考えられるのは、INH 耐性菌ないし多剤耐性菌の毒力減弱である。

INH 耐性菌の毒力減弱は Steenken & Wolinsky<sup>3)</sup>, Middlebrook & Cohn<sup>4)</sup>, Barnett et al.<sup>5)</sup>, その他<sup>9)~15)</sup>によりこれが知られていたが、Oestreicher et al.<sup>14)</sup>および東村<sup>15)</sup>は人体内でもこの可能性があることを示した。また PAS 耐性菌の毒力減弱も報告されている<sup>16)~20)</sup>。

これらの報告を考慮すれば多剤耐性菌は毒力が減弱しているために、新たな感染を起こしにくいことが考えられる。いわゆる Primary-drug-Resistance 例に 3 剤耐性がぎわめてまれなことは、この想像を裏書きしているともいえる。

一次抗結核剤の使用により 3 剤耐性患者は年々増加しているに違いないが、一方では二次抗結核剤の使用、または外科療法による菌陰転および 3 剤耐性患者の死亡などにより、3 剤耐性患者が減少している。この増加と減少の Pressure が平衡状態に入つて「横ばい現象」ができたものであらうと解釈される。多剤耐性菌の毒力減弱も新規感染により多剤耐性患者を増加させないという消極的な面で、この現象に関与していることが考えられる。

## 結 論

国立療養所大府荘 (現在国立療養所中部病院) に入院中の全排菌患者における SM, PAS, INH 耐性の推移を 1953 年から 1965 年にいたる 13 年間にわたつて調査した。

SM 耐性および PAS 耐性は 1954 年から 1956 年にかけて急増し、INH 耐性は 1956 年から 1958 年の間に急増している。注目されたのは、SM・PAS・INH 3 剤耐性 (3 者耐性) 患者数の推移で、1956 年から 1958 年の間に急増し、1959 年ないし 1960 年の間は微増にとどまり、1960 年以降はほぼ横ばいないし微減の傾向を示していることである。

KM, TH, CS 耐性についても検査したが、1965 年度には KM, TH, CS のいずれかに耐性を示すものは全排菌患者の 2/3 に達している。

## 文 献

- 1) 安保孝・東村道雄：医療，15：849，1961。
- 2) Tsukamura, M. & Tsukamura, S.: Jap. J. Tuberc., 11: 44, 1963.
- 3) Steenken, W., Jr. & Wolinsky, E.: Amer. Rev. Tuberc., 68: 548, 1953.
- 4) Middlebrook, G. & Cohn, M. L.: Science, 118: 297, 1953.
- 5) Barnett, M. et al.: Lancet, 6755: 314, 1953.
- 6) Bary, V. C. et al.: Lancet, 6768: 978, 1953.
- 7) Mitchison, D. A.: Brit. Med. J., 4854: 128, 1954.
- 8) Morse, W. C. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 69: 464, 1954.
- 9) Meissner, G.: Beitr. Klin. Tuberk., 110: 538, 1954.
- 10) Meissner, G.: Dis. Chest, 26: 15, 1954.
- 11) Incze, T. S.: Dis. Chest, 26: 133, 1954.
- 12) Cohn, M. L. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 70: 641, 1954.
- 13) Peizer, L. R. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 70: 728, 1954.
- 14) Oestreicher, R. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 71: 390, 1955.
- 15) 東村道雄：結研進歩，27: 185, 1959.
- 16) Nitti, V. & Taliercio, E.: Arch. Tisiol., 7: 974, 1952.
- 17) Czanik, P. et al.: Beitr. Klin. Tuberk., 114: 304, 1955.
- 18) Krebs, A.: Beitr. Klin. Tuberk., 115: 460, 1956.
- 19) 中山秀三：熊本医誌，31: 400, 1957.
- 20) 東村道雄・三浦幸二・林光男：Chemotherapy, 7: 336, 1959.