

INH 耐性結核菌の人体に対する毒力 (第1編)

村 田 彰

国立療養所東京病院

受付 昭和 42 年 6 月 20 日

VIRULENCE OF INH RESISTANT TUBERCLE
BACILLI TO HUMAN BODY*

Report I. Infectiousness of INH Resistant Tubercle Bacilli

Akira MURATA

(Received for publication June 20, 1967)

This study was reported at the Symposium "Virulence of Tubercle Bacilli", which was held in the 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Tuberculosis. The study deals with the virulence of INH resistant tubercle bacilli mainly from clinical aspect, and it is divided into the following three parts.

Part I. Infectiousness of INH resistant tubercle bacilli.

Part II. Comparison of the incidence of "Schub" between INH resistant and sensitive cases.

Part III. The results of INH sensitivity test and of biological reactions (oxydase reaction, peroxydase reaction, oxydation-reduction dye test for virulence reaction) conducted on tubercle bacilli isolated at the time of "Schub" from tuberculous patients admitted in national sanatoria all over Japan.

In this report, Part I of the study is reported, and Parts II and III will appear later.

During the period from 1945 to September 1965, 158 new tuberculous cases were found among physicians, nurses, laboratory technicians and nurse aids working in 165 national sanatoria. (Table 1) Among them 52 cases were bacilli positive, and drug resistance test was conducted on 42 cases. As it was shown in Table 2, few showed highly resistance to INH. Analysis was made on the results of drug resistance test between the presumed source of infection and the newly detected cases among nurses. Tuberculous patients who were admitted in wards, in which the index nurse cases had been working during the period 3 to 15 months prior to the onset of disease, were considered as the presumed source of infection. The ratio of the index nurse cases to the number of presumed source of infection according to the results of drug resistance test was shown in Table 7. The ratio among cases showing resistance to INH 10 mcg/ml and over was lower than the other cases, and similar trend was found among cases showing resistance to PAS 100 mcg/ml and over. In the case of SM, no significant difference was found in the ratio among cases showing different grade of resistance.

From the above mentioned results, the following conclusions were obtained:

1. Infectiousness of INH highly resistant tubercle bacilli is presumed to be reduced, but further studies are required to confirm this assumption.
2. Infectiousness of SM highly resistant strains seems to be equal to the sensitive strains.
3. Infectiousness of PAS highly resistant strains seems to be similar to that of INH highly

* From Tokyo National Chest Hospital, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

resistant strains.

4. Among strains showing high resistance both to SM and INH, infectiousness seems to be governed by SM resistance.

緒言

化学療法の発達とともに、耐性菌の問題が重要課題の一つになつてきたが、中でも INH 耐性菌については、その毒力の強弱が問題となり、動物実験とくにモルモットに対する毒力が低下していることが一般に認められてきたようである^{1)~14)}。また近年 Mitchison¹⁵⁾, Dickenson¹⁶⁾, Bhatia¹⁷⁾ らの研究によれば、人型結核菌のモルモットに対する毒力は、英国株、タイ株、インド株と北から南に毒力が減弱している傾向があることを指摘している。わが国においては、岩崎らの詳細な研究があつて^{18)~21)}、結核の実態調査で得られた菌株について検討した結果、INH 耐性菌はマウスにもモルモットにも弱いと報告している。しかしながらわれわれが日常診療にさいしては、INH 獲得耐性菌を喀出している患者も、Schub をくり返して悪化していくことはそうまれではないように思う。このたび第 17 回日本医学会総会に引き続き行なわれた、第 42 回日本結核病学会総会において、「結核菌の毒力」なるシンポジウムが開催されるにあたり、とくに INH 耐性結核菌の人体に対する毒力のテーマが与えられた。しかしながらこれを解明するにあたり、ここにいう毒力なるものの意味するものがきわめて複雑で、一般に菌側からみれば、結核菌の生体内増殖能によると規定されているが²²⁾、また中山のように²³⁾ 毒力を構成するいま一つの因子と考えられる毒素産生性とも関連させるため、各菌株間の死菌の毒性についても検討した報告もある。私に与えられた人体に対する毒力の問題を検討するにあたってはさらに多くの問題を含んでいるが、主として臨床面からこの問題を眺めるために、結核症が発病し、悪化してゆく要因につながるものとして、次のような設問を試み、いささか検討したので順次報告し、諸賢のご批判を仰ぎたいと思う。

1. INH 耐性菌の感染力はどうか。
2. INH 耐性菌は感性菌に比し Schub を起こしにくいかどうか。
3. 現在における全国国立療養所の Schub 時の菌の INH 耐性と生物学的性状 (oxydase 反応, peroxydase 反応, 毒力反応としての色素還元反応) はどうなっているか。

実験方法ならびに成績

INH 耐性菌の感染力を検討するにあたり、医師、看

護婦、検査技師、看護助手の職場における新発病者の有無を調査するため、全国国立療養所 165 施設にアンケートを求め回答を得た施設が 100 カ所で、そのうち職場発病者 (入所時無所見者で発病したものだが、入所時ツ反応は不明のものが多い) なしと回答したもの 61 カ所、ありと回答したもの 39 カ所であつた。これらの発病者は表 1 のごとく総数 158 名で、うち排菌陽性者は 52 名、このうち発病時に耐性検査が実施してあつたものが 42 名であつた。この 42 名の耐性検査成績の内訳は表 2 のごとくで、INH 高度耐性者は少なく、看護婦についてみると、5 mcg 3 名、10 mcg 1 名のみであつた。なおこの 5 mcg、10 mcg のものについて、発病時の耐性検査を実施する前に少しでも薬剤の使用がなかつたことを再確認した。ただ 10 mcg のものについては回答が得られなかつたがそのまま掲載した。

これらの耐性状況を整理してみると表 3 のごとくで、感性 40.5%、0.1 mcg 以上 28.6%、1 mcg 以上 11.9%、5 mcg 以上 7.1%、10 mcg 以上 2.4%、不明 2.4% となり、高耐性になるほど発病者数は少なくなつていく。次に対照の意味も含めて、SM、PAS についてみると表 4、表 5 のごとくで、SM 感性菌を 10 mcg を境とすれば、感性菌は 23.8%、10 mcg ≤ では 31.0%、100 mcg ≤ は 33.3% となり SM 高耐性菌の感染は、しばしば起こるように思われる。PAS においては比較的 INH に似た傾向をとるようである。

上記 31 名の看護婦のうち、19 名のみが勤務状況の追跡可能者で、この 19 名について、発病の 3 カ月前まで 1 年間つとめた病棟の全患者について、この期間中に行なわれた全耐性検査を調査すると、1,715 例となり、この全例の耐性度別内訳をみると表 6 のごとくなる。すなわち INH では 1,715 例中感性菌排出者は 38.1%、0.1

Table 1. Number of New TB Cases among Personnels in All National Sanatoria in Japan during the Period from May 1946 to September 1965

Kind of personnels	No. of cases	Bacilli (-)	Bacilli (+)	Un-known	Initial drug resistance tested
Physician	18	10	7	1	5
Lab. technician	17	10	7	0	6
Nurse	116	76	37	3	31
Nurse aid	7	6	1	0	0
Total	158	102	52	4	42

No. of nurses followed up: 19 cases

mcg ≤ は 19.9%, 1mcg ≤ は 21.1%, 5mcg ≤ は 6.9%, 10mcg ≤ は 10.3%, 不明 3.6% で、これを母数として、看護婦発病者の耐性別頻度をみると表7のごとく(不完全耐性は1段階低い耐性度として計算)、発病

Table 2. Patterns of Drug Resistance

	INH	SM	PAS
Nurse	0.5	10	2 (10)
	0.5	10 (20)	3 (5)
	0.1	100	1 (10)
	(-)	(100)	(-)
	10	1000	(10)
	0.1 (5)	1000	1
	5	1000	(-)
	0.1 (5)	10	10 (100)
	0.1 (5)	1	(1)
	0.1	10	1
	5	100	10
	(0.1)	(100)	(1)
	5 (10)	10 (1000)	10 (100)
	1	1 (10)	1
	1 (5)	100	100
	(-)	100	(-)
	1	10	10
	(-)	10 (100)	(-)
	(-)	(100)	(-)
	(1)	(1)	(1)
(-)	1000	10 (100)	
(-)	(-)	(-)	
(-)	(-)	(-)	
(0.1)	100	(-)	
(-)	(-)	(-)	
1	1000	10	
(-)	100	(-)	
1	10	10	
(-)	(1)	(-)	
0.1	5	10	
0.1	10	10	
Lab. technician	<0.1	<10	<1
	0.1 (2)	50	(5)
	(-)	10 (100)	0.1 (10)
	(-)	(-)	(-)
	5	10	10
0.1 (0.5)	100	1 (100)	
Physician	0.5	1 (2.5)	0.5 (1)
	(-)	10	(-)
	(-)	(-)	(-)
	(-)	10	(-)
	(-)	100	(-)

() Incomplete resistance
(-) Sensitive

時の耐性度別頻度は、INH では感性のもの 1.8%, 0.1 mcg ≤ は 19.1%, 1mcg ≤ は 21.1%, 5mcg ≤ は 6.9%, 10mcg ≤ は 10.3%, 不明 3.6% で、これを母数として看護婦発病者の耐性度別頻度をみると表7のごとく(不完全耐性は1段階低い耐性度として計算)、発病時の耐性度別頻度は、INH では感性のもの 1.8%, 0.1 mcg ≤ は 2.9%, 1mcg ≤ は 2.5%, 5mcg ≤ は 3.4%, 10mcg ≤ は 0.6% となり、10mcg ≤ は他に比し著明に低くなっている。

Table 3. Drug Resistance of New TB Cases among Personnels in All National Sanatoria

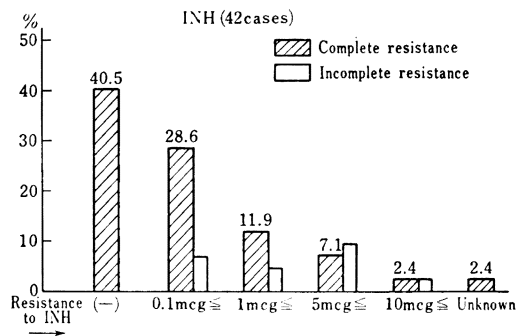


Table 4. Drug Resistance of New TB Cases among Personnels in All National Sanatoria

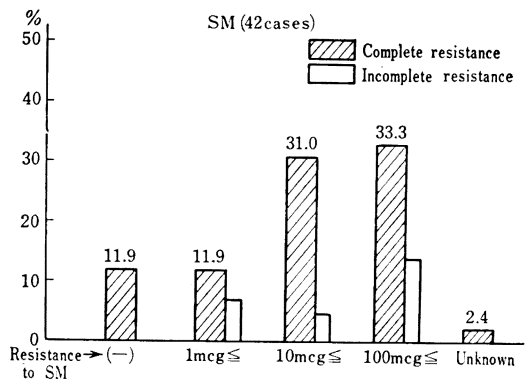


Table 5. Drug Resistance of New TB Cases among Personnels in All National Sanatoria

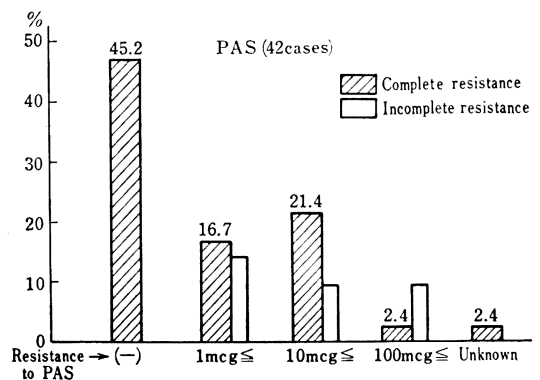


Table 6. Drug Resistance among 1715 Presumed Source of Infection Who Had Contact with New TB Cases among Personnels

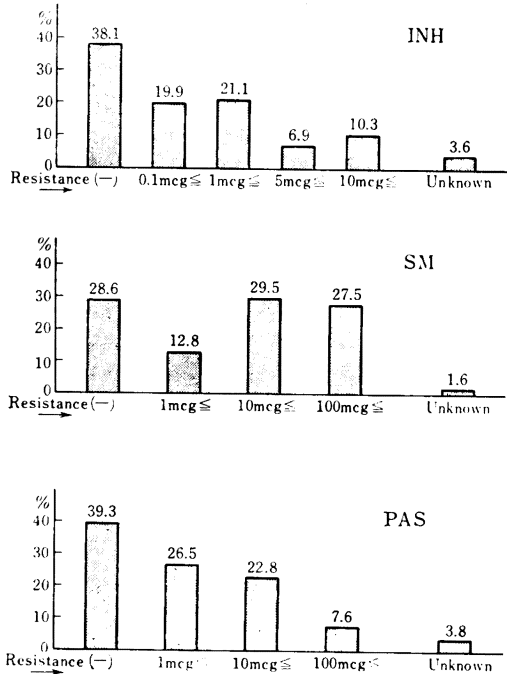


Table 7. The Ratio of Index Nurse Cases to the Number of Presumed Source of Infection According to the Results of Drug Resistance Test

INH					
Resistance to INH	Sensitive	0.1mcg ≤	1mcg ≤	5mcg ≤	10mcg ≤
No. of affected nurses / No. of presumed source of infection	12/654	10/341	9/362	4/119	1/177
Ratio (×100)	1.8	2.9	2.5	3.4	0.6
SM					
Resistance to SM	Sensitive	1 mcg ≤	10 mcg ≤	100 mcg ≤	
No. of affected nurses / No. of presumed source of infection	5/490	5/219	14/506	11/472	
Ratio (×100)	1.0	2.3	2.8	2.3	
PAS					
Resistance to PAS	Sensitive	1 mcg ≤	10 mcg ≤	100 mcg ≤	
No. of affected nurses / No. of presumed source of infection	15/674	9/454	12/391	1/131	
Ratio (×100)	2.2	2.0	3.1	0.8	

一方 SM では感性 1.0%, 1 mcg ≤ 2.3%, 10 mcg ≤ 2.8%, 100mcg ≤ 2.3% となり, 高耐性となるも発病頻度は変わらない結果となつた。PAS ではおおむね INH に似ていて, 100mcg ≤ はかなり発病頻度が低くなつている。このように INH 高耐性は頻度が少なく, SM 耐性は頻度が多くなつたが, 2重耐性の場合には表2でも分かるように, INH 高耐性発病者はすべて SM の高度耐性者であること, および SM 低耐性発病者には INH 高度耐性がないことから, INH 高耐性菌は感染にさいしては SM 耐性に支配されるような感があつた。

考案

本調査で求められたアンケートは昭和 21 年から現在 (同 40 年 9 月) までのもので, その間耐性検査の方法なども変化があつたこと, またできるだけ正確を期したとはいへ, 職員の就職時ほとんどツ反応が実施されていないので, 初感染発病と外来性再感染などの区別も正確とはいへないので, 感染性の難易を論ずるには学問的にいくつかの問題はあるが, 調査対象である看護婦の勤務病棟における耐性検査は比較的良く行なわれていたので, ある程度耐性度と感染性の関連はみることができると思われる。ひるがえつて Primary Resistance (耐性菌感染) に関する過去の文献のうち, 岩崎の研究²⁴⁾によれば, SM 耐性を有するものが最も多く, しかも高耐性を示すものが少なくないが, INH 耐性は 3 剤耐性の 2 例にみられるのみで, しかも耐性度は 1 mcg に限られたという。しかし同じような療養所を含む私の調査では, INH 10 mcg 1 名と 5 mcg 4 名 (うち 3 名は看護婦, 1 名は検査技師) があり, 高度耐性のもので出ているが, これは岩崎博士の研究は昭和 30 年から 35 年 6 月までのものであり, 私の研究における 5 mcg 以上の感染例は, 1 例を除き 35 年 7 月以降のものに出ていることは, やはり INH が多量に使用され高度耐性患者が増加した結果とも思われる。検査技師の 1 例は, 発病が 30 年 9 月であつたが, これは検査室における実験の高耐性菌に感染したのかもしれないし, また SM, PAS にも高耐性であるところから, 現在いわれている非定型菌であつたかもしれないという疑問もある。

その他耐性菌感染に関する論文は数多いが, 上記岩崎の研究によると, 耐性菌を SM 10 mcg 不完全, PAS 1 mcg 不完全, INH 1 mcg 不完全とすれば, 平均 33.3% の感染率があつた。また SM 10 mcg 完全, PAS 1 mcg 完全, INH 1 mcg 完全としても 27.8% にのぼる, また療研²⁴⁾の成績でも上記基準でそれぞれ平均 17.4%, 11.9% となり, 昭和 33 年, 38 年の結核実態調査では²⁵⁾²⁶⁾それぞれ 9.5%, 15.8% の感染率で, 大里²⁷⁾, 佐藤²⁸⁾, 谷²⁹⁾, 中泉³⁰⁾, 工藤³¹⁾らの報告ではだいたい 10% 前後であり, 酒井³²⁾や杉山³³⁾ではさらに多くなつて

いるが、英国³⁴⁾、アメリカ³⁵⁾、アフリカ³⁶⁾の同時代の報告でははるかに低く、その調査にも多少の問題があるようで、河盛ら³⁷⁾はこれは問診の不徹底と検査法の不適当なためであるとし、昭和32年より38年の間の耐性菌感染は3.4%と著明に低いことを報告している。

しかしながら INH が結核治療の主役を演ずるようになって以来はどうであろうか。最近の文献 2~3 をあげると、U. S. Public Health Service³⁸⁾ の 1961 年 9 月より 1962 年 7 月の間の 22 の協同病院入院未治療菌陽性者 2,400 例の分析では、INH 0.2 mcg をとれば 1.6% となり、1952~60 年に Trudeau 研究所で調査した率と変わりなく、耐性菌感染は自然耐性菌によることを示していると結論している。

一方 Gupta³⁹⁾ は INH 0.08 mcg 以上をとると 82% と報告し、米国防員軍人病院の検討では⁴⁰⁾ 1960 年 12 月~62 年 12 月に INH 0.5 mcg 以上のもの 3.9%、Cheng Tze-ying ら⁴¹⁾ は 1955~58 年の 194 例中 INH 0.2 mcg, 1 mcg, 5 mcg を調査し 4.8~12.5% (平均 9.3%) の INH 耐性菌を報告している。また Shenna⁴²⁾ も 8% としているが、一方 Hobby ら⁴³⁾ は Torudeau 研究所と同じく、15 年間の化学療法にもかかわらず、Primary Drug Resistance の増加なく、河盛と同様後進国の高率な理由は、化学療法の前歴を正確に掴めないのではないかと論じている。また Chaves⁴⁴⁾ は 1952~62 年の大人の新発症患者は、INH 発見の 1952 年以前に感染したものの内因的变化によるものと思われるゆえに 1952 年以後に感染したものの発病は、ずつとあとになるだろうし、それが掴めるには多くの年月を要するであろうと述べている。

これらの差異ははたして何に起因するであろうか。最近豊原、下出^{45)~47)}の吸入感染による動物実験においても、免疫アレルギーの形成は耐性菌感染に大きな影響を及ぼすことを報告しているが、さきに述べた岩崎らの臨床疫学的研究とよく一致するところであつて、感染の問題は Allergie を除いて論ずることは当を得ていないことは明らかである。しかし島尾も第 40 回日本結核病学会総会⁴⁸⁾でこの問題にふれ、結核発病に及ぼす諸因子の検討の中で、毒力、菌量、感染の反復について論じているが、そのうち毒力が決定的な要因の一つとなりうることかつ菌量については、人体に入りうる菌の量はたとえ大量菌を吸入したとしても、その解剖学的、生理学的制約から数匹以内の侵入によつて発病すると推定できることからなおさら菌の毒力と免疫の問題を重視している。また 5 mcg 完全耐性菌は化療あり群の率に比し化療なし群の率が異常に低いことから、INH 5 mcg 完全耐性菌では感染しても発病しない症例の割合が他に比し多いものと推定している。もちろん、島尾が指摘しているように、個体の特異的および非特異的抵抗力など幾多の因

子が含まれているが、私の研究でも、10 mcg 耐性発病者の割合は、その Background に比し著明に低かつたため、やはり INH 高度耐性菌は感染力が落ちているのではないかと推定している。

しかし本調査が主としてアンケートによるものであり、Background などの調査に、全面的な信をおいて良いか否か問題のあるところで、今後前向にこれらの問題を詳細に再検討して結論を下すべきものと考える。

結 語

1. INH の高度耐性菌は感染力が低下していると思われるが、さらに詳細な検討を要する。
2. SM の高度耐性菌は容易に感染を起こすと思われる。
3. PAS の耐性菌は INH 耐性菌に似た感染性を有すると思われる。
4. INH・SM 2 重耐性の場合、SM 耐性に支配されるように思われる。

[本論文要旨は第 42 回日本結核病学会総会 (昭和 42 年 4 月 5 日) のシンポジウムにおいて報告した一部である。]

終りに砂原院長のご指導ご校閲を深謝し、ご協力をいただいた下記施設に深甚な謝意を表します。

函館療養所、内野療養所、神奈川療養所、千葉東病院、湯田療養所、北海道第二療養所、大湊病院、福岡東病院、栃木療養所、左沢光風園、他全国国立療養所。

主 要 文 献

- 1) Middlebrook, G. & Cohn, M. L. : Science, 118, 297, 1953.
- 2) Barry, V. C., Conalty, M. L. & Gattney, E. E. : Lancet, 264 : 978, 1953.
- 3) Middlebrook, G. : Am. Rev. Tuberc., 69 : 471, 1954.
- 4) Cohn, M. L., Kovitz, C., Oda, V. & Middlebrook, G. : Am. Rev. Tuberc., 70 : 641, 1954.
- 5) Karlson, A. G. : Am. Rev. Tuberc., 70 : 531, 1954.
- 6) Peizer, L. R., Minkin, A. & Widelock, D. : Am. Rev. Tuberc., 70 : 728, 1954.
- 7) Conalty, M. L. & Gattney, E. E. : Am. Rev. Tuberc., 71 : 799, 1955.
- 8) 金井興美 : 医学と生物学, 34 : 154, 昭 30.
- 9) 金井興美 : 医学と生物学, 34 : 248, 昭 30.
- 10) 金井興美 : 医学と生物学, 35 : 105, 昭 30.
- 11) 佐藤直行 : 結核, 30 : 247, 昭 30.
- 12) 高橋正雄 : 日本細菌学雑誌 12 : 315, 昭 32.
- 13) 沼田尹典 : 結核, 36 : 389, 昭 36.
- 14) 福永慶子 : 結核 29 卷 (29 回総会演説プログラム)
- 15) Mitchison, D. A., Wallace, J. G., Bhatia, A. L. et al. : Tubercle, 41 : 1, 1960.

- 16) Jean M. Dickinson, M. J. Lefford, Janet Lloyd and D. A. Mitchison : *Tubercle*, 44 : 446, 1963.
- 17) Bhatia, A. L., Jacob, C. V., Hitze, K. L. et al. : *Ind. J. Tub.*, 11(1) : 3, 1963.
- 18) 岩崎竜郎・統木正夫・青木正和 : 結核, 40 : 359, 昭 40.
- 19) 岩崎竜郎・統木正夫・青木正和 他 4 : 結核, 40 : 427, 昭 40.
- 20) 岩崎竜郎・統木正夫・青木正和・工藤賢治・室橋豊穂・佐藤直行・染谷四郎 : 結核, 41 : 1, 昭 41.
- 21) 岩崎竜郎・統木正夫・青木正和・工藤賢治・室橋豊穂・佐藤直行・染谷四郎 : 結核, 41 : 47, 昭 41.
- 22) Rich, A.R. : *The Pathogenesis of Tuberculosis (II Edit.)*, Charles Thomas Publisher, 1951.
- 23) 中山昇二 : 結核, 36 : 366, 昭 36.
- 24) 岩崎竜郎 : 日胸, 19 : 832, 昭 35.
- 25) 厚生省 : 結核実態調査Ⅲ, 結核予防会, 昭 35.
- 26) 島尾忠男 : 第 40 回日本結核病学会総会特別発表, 結核予防会 ; 23, 昭 40.
- 27) 大里敏雄 : 結核, 34 : 720, 昭 34.
- 28) 佐藤彦次郎 : 結核, 33 (増刊号) : 396, 昭 33.
- 29) 谷脇舜 : 結核の研究, 6 : 36, 昭 31.
- 30) 中泉直正 : 結核研究の進歩, 22 : 94, 昭 33.
- 31) 工藤進三 他 : 青森県立中央病院医誌, 8 : 8, 昭 38.
- 32) 酒井栄一 : 結核, 34 : 287, 昭 34.
- 33) 杉山浩太郎 : 結核, 35 (増刊号) : 89, 昭 35.
- 34) Fox, W. et al. : *Tubercle*, 38 : 71, 1957.
- 35) Cummings, M. M. & Livings, D. G. : *Am. Rev. Tuberc.*, 70 : 637, 1954.
- 36) Pepys, J., Mitchison, D. A. & Kinsley, B. J. : *Tubercle*, 41 : 32, 1960.
- 37) 河盛勇造・副島林造 : 診療, 17 : 197, 昭 39.
- 38) U. S. PHS : *Am. Rev. Resp. Dis.*, 89 : 327, 1964.
- 39) Gupta, S. P. : *Ind. J. Tub.*, 10 : 146, 1963.
- 40) Special Research Laboratory : *Am. Rev. Resp. Dis.*, 89 : 337, 1964.
- 41) Cheng Tze-ying, Tsúí Hsiang-Pin et al. : *Chinese M. J.*, 83 : 316, 1964.
- 42) Shennan, D. H. : *Tubercle*, 45 : 1, 1964.
- 43) Hobby, G. L. et al. : *Am. Rev. Resp. Dis.*, 89 : 337, 1964.
- 44) Chaves, A. D. : *Am. Rev. Resp. Dis.*, 89 : 350, 1964.
- 45) 豊原希一・下出久雄 : 結核, 41 : 248, 昭 41.
- 46) 下出・豊原 : 結核, 41 : 329, 昭 41.
- 47) 下出・豊原 : 結核, 41 : 333, 昭 41.
- 48) 島尾忠男 : 近年における肺結核の発生と進展, 結核予防会, 昭 40.