

# 薬剤耐性菌感染に関する研究

## 第2編 小児結核例における初回耐性

大里敏雄・木原和郎・岩崎龍郎・島尾忠男

結核予防会結核研究所

福島清・山登淳伍

東京都立小児病院

樋田豊治

清水寛

国立療養所中野病院

東京都結核研究会(渋谷保健所)

黒丸五郎

新津泰孝

国立道川療養所

東北大学抗酸菌病研究所

最上修二

塩沢精一

国立宇都宮療養所

新潟県立三条結核病院

山下英秋

日比野進

静岡県立富士見病院

名古屋大学

小林裕

杉山浩太郎

京都大学結核胸部疾患研究所

九州大学胸部疾患研究所

箴島四郎

長崎大学

受付 昭和 43 年 8 月 30 日

## STUDIES ON THE INFECTION OF DRUG RESISTANT TUBERCLE BACILLI\*

### Part 2. Primary Drug Resistance in Children

Toshio OHSATO, Kazuro KIHARA, Tatsuro IWASAKI, Tadao SHIMAO, Kiyoshi FUKUSHIMA, Jungo YAMATO, Toyoji TOITA, Hiroshi SHIMIZU, Goro KUROMARU, Yasutaka NIITSU, Shuji MOGAMI, Seiichi SHIOZAWA, Hideaki YAMASHITA, Susumu HIBINO, Hiroshi KOBAYASHI, Kotaro SUGIYAMA and Shiro OSAJIMA

(Received for publication August 30, 1968)

Primary drug resistance was studied among 95 tuberculous children found since 1964. The strains isolated from previously untreated tuberculous children under 12 years of age were collected to The Research Institute, JATA, and niacin and sensitivity test were carried out. Reexamination of sensitivity test was performed on the strains which showed any growth on media containing 10 mcg SM, 1 mcg PAS or 0.1 mcg INH. In the resistant cases, reexamination of previous history also carried out. The criteria of resistance were as follows:

SM: 10 mcg complete, 10 and 100 mcg incomplete, and 100 mcg complete resistance.

\* From Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

PAS : 1 mcg complete, 1 and 10 mcg incomplete, and 10 mcg complete resistance.

INH : 1 mcg complete, 1 and 5 mcg incomplete, and 5 mcg complete resistance.

The results were summarized as follows :

1) Primary drug resistance was seen in 13 out of 95 cases (13.7%) and resistance for SM, PAS and INH was 7.4%, 5.3% and 3.2%, respectively (Table 1).

2) The infection source was found in 62 cases. The relation of infection source to children was shown in Table 2. As shown in this table, prevalence of primary drug resistance was 58.3% among children infected from infection source discovered earlier who might have previous chemotherapy, and were none among children infected from the infection source discovered at almost the same time of the discovery of tuberculosis in children who might have no previous chemotherapy.

3) The relationship of drug resistance between infection source and children was shown in Table 3. Resistance for SM and PAS closely correlated between infection source and children, but that for INH poorly correlated.

The prevalence of primary drug resistance in children was much higher than that in adults (7.8%) which was studied by the reference laboratories of The Tuberculosis Research Committee "Ryoken" in 1966.

## 緒 言

第1編において昭和33年より42年までの10年間の都内予防会施設の初回耐性を検討し、1,550例中10.8%に耐性を認めたと、年次的に増加傾向の認められないことを報告した<sup>1)</sup>。その対象の大部分は成人であり、したがって結核菌の感染を受けた時期は様々であろうと考えられる。そこで一方純粋な形で初回耐性を検討する目的で、昭和39年以降の全国の未治療小児結核例から分離した菌株を結核予防会結核研究所に集め、WHOの依頼によりそのSubcultureをWHOのReference Laboratoryに送付すると共に、これらの菌株の耐性検査を行なってきた。そのうち昭和41年の中途までのものについては、38年以前のretrospectiveな調査成績とあわせてすでに報告したが<sup>2)</sup>、その後検討を進めるうちに、菌株を集めえた症例における各施設の成績と結核研究所における成績の間かなりの差異の認められるものがあることが判明したので、今回は39年以降、研究所において耐性検査を施行しえたもののみについて検討することとした。更に研究所における耐性検査によつて薬剤含有培地に菌発育を認めたものはすべて再度の耐性検査を行なうと共に、耐性例については治療歴と感染源の再調査を各施設あるいは管轄保健所に依頼した。また都内の対象については全例の感染源、家族関係、居住状況、家庭収入の調査を行ない、小児結核の発生する環境を分析した。以上の調査検討の結果、小児における耐性菌感染の状況とその背景因子をほぼ分析することができたとと思われるのでここに報告する。

## 研究対象と研究方法

共同研究施設に受診した12歳未満の小児結核例のうち、化学療法の既往がなく、治療前に結核菌を分離した例の分離菌株、あるいは耐性検査の対照培地に発育した菌株を結核予防会結核研究所に集め、抗酸性およびナイアシンのテストを行なつた後、間接法によりSM, PAS, INH 3剤の耐性検査を施行した。

抗酸性はチール・ネルゼン染色法を、ナイアシンテストはベンチジン法を行ない、耐性検査は1%小川培地を用いて結核菌検査指針に従つて実施し、接種菌量は $10^{-8}$  mg, 判定は4週と6週に行なつた。

対象はすべて昭和39年以降の例であるが、菌分離材料は胃液80例、喀痰3例、喉頭粘液1例、髄液7例のほか頸部リンパ節膿瘍、腹壁膿瘍、大腿部膿瘍の膿および尿がそれぞれ1例であつた。

以上の内容は前報<sup>2)</sup>とほぼ同様であるが、今回はそのほかにSM 10 mcg/ml, PAS 1 mcg/ml, INH 0.1 mcg/ml含有培地のいずれかに菌発育を認めたものについては、対照培地に発育した菌を用いて耐性の再検査を行なつた。そして再検査によつて耐性の認められた例については、患児の治療歴、感染源の再調査を当該施設に依頼した。以上の方法によつて最終的に未治療であることが確実で、かつナイアシン反応陽性であつて耐性検査を施行しえたものは95例である。

耐性の基準は現行の医療基準に従つた。

更に都内の対象42例については、管轄保健所、受診医療機関を通じて、あるいは直接家族と面接のうえ、家族状況、住居状況、家庭の収入などの調査を行なつたが、

Table 1. Prevalence of Primary Drug Resistance in Children

Time of reading	Number of cases	Resistant cases									Total resistant cases
		Single drug resistance				Two drug resistance				Three drug resistance	
		SM	PAS	INH	Total	SM PAS	SM INH	PAS INH	Total		
4 weeks	95 (%)	3 (3.2)	3 (3.2)	3 (3.2)	9 (9.5)	2 (2.1)	—	—	2 (2.1)	—	11 (11.6)
6 weeks	95 (%)	5 (5.3)	3 (3.2)	3 (3.2)	11 (11.6)	2 (2.1)	—	—	2 (2.1)	—	13 (13.7)

Table 2. Prevalence of Primary Drug Resistance in Children according to Infection Source and Time Interval between Discovery of Disease in Children and that of Infection Source

Infection source	Drug resistance of children	Time interval between discovery of disease in children and that of infection source			Total
		Infection source was discovered earlier	Same time	Unknown	
Father	Sensitive	2	9	14	25
	Resistant	5			5
Mother	Sensitive	1	10	2	13
	Resistant	1		1	2
Others	Sensitive	2	4	7	13
	Resistant	1		3	4
Unknown	Sensitive			26	26
	Resistant			2	2
Maternity Hospital	Sensitive			5	5
	Resistant				
Total	Sensitive	5	23	54	82
	Resistant (%)	7 (58.3)	(0)	6 (10.0)	13 (13.7)
	Total cases	12	23	60	95

Notes: Interpretation of resistance was made from the 6 weeks' reading

このうち 10 例はすでに都外に転出していたため、調査を施行しえたものは 32 例であつた。

以下これらの研究成績について述べる。

### 成 績

#### 1) 初回耐性の頻度

95 例の小児結核例における初回耐性は表 1 に示したように 4 週判定で 11 例 (11.6%) に 6 週判定で 13 例 (13.7%) に認められた。このうち 2 剤耐性は 4 週、6 週共 2 例 (2.1%) であつたが、3 剤耐性は認められなかつた。

薬剤別には 4 週で SM 5.3%, PAS 5.3%, INH 3.2%, 6 週ではそれぞれ 7.4%, 5.3%, 3.2% であつた。INH 耐性例のうち 5 mcg 完全耐性は 1 例 (1.1%) のみに認められたが (この例は他剤に耐性はない), SM の 100 mcg 完全耐性例は 3 例 (3.2%) であつた。

#### 2) 小児の初回耐性と感染源の関係

対象 95 例のうち感染源の明らかなものは 67 例であ

つたが、このうちには新宿日赤産院における乳児集団結核の 5 例が含まれているので、これら特殊な例を除外すると 90 例中 62 例において患児の周囲に感染源のあつたことが判明した。感染源の種類は表 2 に示したように父親 30 例、母親 15 例で、残りの 17 例は祖父母、その他の家族、あるいは同居人などである。これら感染源の明らかな例 62 例では、そのうちの 11 例 (17.7%) に耐性菌感染が認められたが、これに比して感染源の明らかでない 28 例中の耐性例は 2 例 (7.1%) と低率であつた。また日赤産院の集団発生例 5 例はいずれも耐性を認めなかつた。したがつて、この集団発生という特殊な例を除いた場合の耐性頻度は 90 例中 13 例 (14.4%) を示したことになる。

次に感染源の結核発見の時期の明らかなものについて、以前より結核が発見されていた群と小児の結核発見とほぼ同時期に発見された群の 2 群に分けて小児の耐性との関係を見ると、表 2 に示したように前群においては 12 例中 7 例 (58.3%) の高率に耐性菌感染が認められ

たが、後群の 23 例では小児に耐性を認めたものは 1 例もなかつた。

すなわち以前から結核の発見されていた感染源ではその多くが治療を受けていたと考えられるわけであり、耐性菌を排出していた可能性が多いと考えられるので、この群の小児に非常に高率な耐性菌感染が起こつたとしても不思議ではないであろう。これに比して感染源と小児の結核がほぼ同時期に発見された場合には感染源は全例未治療であろうと考えられるので、耐性菌を排出していた可能性は少なく——感染源となつたものが耐性菌感染である場合を除いて——この群の小児に初回耐性を認めなかつたことは当然と考えられる。

更に感染源の菌の耐性検査成績の判明している例について、感染源の耐性と小児の耐性の関連を検討すると、次の表 3 のごとくである。すなわち未治療の感染源では小児に耐性を認めたものはなく、またたとえ既治療例であつても感染源に耐性の認められない薬剤については、小児において耐性を示したものはなかつた。各薬剤別に感染源の耐性と小児の耐性の関係を見ると、表のように PAS の耐性はかなりよく一致している。これに次いで SM の耐性も両者間にかなりの関連が認められるが、INH の耐性は最も関連が少ないようである。もちろん感染源の耐性はある断面における成績であつて、小児に感染の起こつた時期の菌の耐性状況と全く同一であるとは必ずしもいえないであろうが、この成績では INH においては、感染源の耐性に比して小児の耐性が低く表現されているものが多いと考えてよいようである。

3) 小児結核の発生する背景  
都内居住者のうち、住居状況、家庭の職業、年収など

の調査を行なうことができたものは 32 例であるが、このうち 5 例は日赤産院における集団発生例である。集団発生例はごく偶然に起こつた結核感染であり、一般の場合の小児結核の発生要因とは差異があるものと考えられるので、この 5 例を対照とし、他の 27 例の成績と比較することによつて、小児結核の発生する背景を分析した。まず住居状況であるが、27 例中 16 例 (59.3%) はアパート居住者で、1 部屋のもの 9 例 (33.3%)、畳数の 8 畳以下のものは 11 例 (40.7%) であり、日赤例のアパート居住 2 例 (40%)、1 部屋のみ 0、8 畳以下 0 の住居環境に比し不良な状況にあることが判明した。また家庭の職業は自家営業 (8 例)、日雇 (4 例) が多く、家庭の年収は 50 万円未満のものが 8 例 (29.6%) であつたが、日赤例では主に会社員であり、年収 50 万円未満のものは 1 例であつた。

以上の成績を総合すると、小児結核の発生には家族内の感染源の存在が主因をなすが、このような家族状況は不良な住居環境、低い収入などを含めた特殊な社会的条件下で起こりやすいものと推定される。その場合、感染源の菌の耐性状況が小児患者の初回耐性を左右する決定的因子であろうと考えられる。

考 案

初回耐性に関する報告は国の内外を問わず多数にのぼるが、そのほとんどは成人についての成績である。しかし成人においては結核菌の感染の起こる時期はまちまちであり、研究対象によつてかなりの差異の生ずる可能性はすでに著者ら<sup>9)</sup>が指摘したごとくである。また、すでに第 1 編で検討したように我国における結核新発生例は

Table 3 Relationship of Drug Resistance between Infection Source and Children

Treatment	Infection source	SM resistance (mcg/ml)		INH resistance (mcg/ml)		PAS resistance (mcg/ml)	
		Source	Children	Source	Children	Source	Children
Infection source already treated	Father	10 inc.	10 inc.	(-)	(-)	1 com. 10 inc.	1 com. 10 inc.
	Father	100 com.	10 inc.	5 com.	0.1 inc.	10 com.	1 com. 10 inc.
	Father	10 inc.	(-)	5 inc.	(-)	1 com.	1 com. 10 inc.
	Father	100 com.	100 com.	0.1 com.	0.1 inc.	1 com.	1 com. 10 inc.
	Neighbour	10 com. 100 inc.	10 inc.	(-)	(-)	(-)	(-)
	Mother	10 inc.	(-)	>1 com.*	1 com.	1 com.	(-)
	Mother	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Grandfather	100 com.	100 com.	1 com.	(-)	(-)	(-)	
Untreated infection source	Mother	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Father	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Mother	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Mother	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Aunt	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Notes : com. denotes complete resistance inc. denotes incomplete resistance. \* 5 mcg was not tested.

漸次高齢層の占める割合が多くなっており<sup>1)</sup>、成人の対象においては治療歴を完全に把握することが必ずしも容易でなく、初回耐性を純粋な形で検討することは困難である。初回耐性の状況を純粋に調べようとすれば、化学療法の普及した後に感染したことが確実である小児について研究するのが最も適当であるが、小児結核の減少によつてこの研究を進めることは容易でないため、全国の専門施設の協力によつて小児の初回耐性の研究を進めてきた。その結果、現在まで95例の菌株を集めることができた。結核研究所に送付された菌株はこれより多数であるが、ナイアシン反応、治療歴の再調査によつて除外されたものがあり、結局95例が検討の対象として残された。これら対象の選択に至る過程は研究方法の項で述べたごとくであるが、今回は前報<sup>2)</sup>と異なつて retrospective に各施設の成績を集めたものは除外することにした。その理由は第1編<sup>1)</sup>において述べたように、耐性頻度に最も大きな影響を及ぼす因子は耐性検査法そのものである<sup>5)</sup>ことから考えて、研究所において同一の技術者によつて検査された症例についてのみ検討することが正確を期することになると考えたからである。

以上の理由によつて得られた95例のうち初回耐性の認められたものは13例(13.7%)であつたが、前報<sup>2)</sup>に比しかなり低い成績となつたのは、すでに述べたように retrospective な例を除外したこと、治療歴の再調査、耐性の再検査によるものであり、初回耐性の検討としては十分な注意が払われた結果であろう。しかしこの95例のうちには5例の日赤産院の集団結核例が含まれているので、一般的な乳児結核の初回耐性の頻度としては90例中13例(14.4%)になる。これを41年の療研の菌検査センターの成績の7.8%<sup>5)</sup>と比べるとかなり高率であると考えられる。したがつて、小児においては成人に比べて耐性菌感染は高率であろうと考えられるが、小児は化学療法普及後に感染したもののみであることを考えるとけだし当然であろう。

特に感染源が既治療例であろうと考えられる場合には58.3%の高率に耐性菌感染が認められたが、感染源が未治療である場合は小児に耐性菌感染を認めたものは全くなかつた。この成績から考えると感染源の耐性の有無が、耐性菌感染の決定的な因子であると考えられる。

小児結核の減少した現在では、小児の結核は特殊な環境条件のもとに発生すると考えられる成績を得たが、その多くは家族内感染であることも明らかにされたわけであるから、小児の耐性菌感染は初回耐性の成績のうちで特殊な成績を示すことにならう。今回の成績でも感染源の明らかなものでは17.7%の高率に耐性を認めたが、感染源の明らかでない場合は7.1%であり、この頻度は先に述べた療研<sup>5)</sup>の成人の成績と大差はない。

また興味のあるのは感染源の耐性と小児の耐性の関係

である。感染源の菌の耐性成績の判明している時期と小児に感染の起こつた時期が必ずしも一致しているとはいえないであろうから若干の食い違いの起こることはやむをえないであろうが、感染源に耐性のある場合も小児の側ではより低い耐性を示すことが多いようであり、特にINHにおいてこの傾向が著明である。また感染源の菌に耐性がない場合には小児に耐性を認めたものはなかつた。INHの場合に感染源の耐性に比して小児の耐性が低く、あるいは感性和表現されている傾向が見られるがこのことはINH耐性菌のヒトに対する毒力の問題と関連して興味のあることであろう。INH高度耐性菌感染例の少ないことの原因として、ヒトに対する毒力の低下、感染後の生体内での耐性の低下(Reverse Mutation)、あるいは耐性菌に含まれる感性菌が体内で増殖して発病するなどの可能性が考えられるが、これらの可能性について動物実験によつて検討した成績を次編において報告する予定である。

## 結 論

昭和39年以降の小児結核例のうち、治療前に菌を分離し、結核研究所に菌株を送付されたものについてナイアシンテスト、耐性検査を行ない、小児における初回耐性の状況を検討した。また感性低下の認められた菌株では耐性の再検査を行ない、耐性の認められた場合には治療歴および感染源の再調査を行なつた。そのほかに小児結核の発生する背景を分析するため、都内の対象について家族状況、住居状況、家庭の職業、収入などの調査を行ない次のごとき結果を得た。

1) 初回耐性は6週判定で95例中13例(13.7%)に認められ、感染源が明らかでない例では17.7%に耐性を示したが、感染源が明らかでない場合は7.1%に耐性が認められたにすぎなかつた。

2) 感染源が既治療と考えられる場合には、58.3%の小児に初回耐性が認められたが、感染源が未治療と考えられる場合には初回耐性例は全く認められなかつた。

3) 薬剤別にみるとSM耐性7.4%、PAS耐性5.3%、INH耐性3.2%を示した。

4) 感染源の耐性と小児の耐性は、SM、PASにおいてはかなりよく関連していたが、INHにおいては両者の関連は少なく、INH耐性菌のヒトに対する毒力低下の問題と考えあわせて興味ある結果が得られた。

5) 小児結核例では、住居状況、家庭の収入などの条件の不良なものが多く、小児結核の発生には社会的因子が大きく関与しているものと考えられる。

調査にご協力いただいた都内各保健所に厚くお礼申し上げます。

本研究は WHO との共同研究の一部であり、本研究の一部は第 43 回日本結核病学会総会「薬剤耐性菌感染」のシンポジウムにおいて大里が報告した。

文 献

1) 大里敏雄他：結核，43：365，昭 43.

- 2) 大里敏雄他：日本胸部臨床，26：224，昭 42.
- 3) 大里敏雄他：結核，40：102，昭 40.
- 4) 昭和 39 年結核実態調査，37 頁，昭 42（結核予防会刊）.
- 5) 川村達：結核，43：343，昭 43（第 43 回日本結核病学会シンポジウム報告）.