

薬 剤 耐 性 菌 感 染 に 関 す る 研 究

第 1 編 東京および沖縄における初回耐性

大里敏雄・亀田和彦・木下次子・瀬倉 敬・山口智道・日置治男
村瀬貞雄・橋本芳郎・小林栄二・木野智慧光・大久保文造・木原和郎

結核予防会研究委員会（委員長 岩崎龍郎）

結核予防会内科的療法研究班（班 長 飯塚義彦）

受付 昭和 43 年 8 月 3 日

STUDIES ON THE INFECTION OF DRUG RESISTANT TUBERCLE BACILLI*

Part 1. Primary Drug Resistance in Tokyo and Okinawa

Toshio OHSATO, Kazuhiko KAMEDA, Tsugiko KINOSHITA, Takashi SEKURA,
Tomomichi YAMAGUCHI, Haruo HIOKI, Sadao MURASE,
Yoshiro HASHIMOTO, Eiji KOBAYASHI, Chiekoh KINO,
Bunzo FURUKUBO and Kazuro KIHARA

(Received for publication August 3, 1968)

A study was made on the prevalence of primary drug resistance for major 3 antituberculous drugs among 1,550 cases of pulmonary tuberculosis without any previous history of chemotherapy observed during the period from 1958 to 1967. Cases were collected from 2 sanatoria and 3 dispensaries belonging to the Japan Anti-tuberculosis Association in Tokyo. Drug sensitivity was tested indirectly on 1,228 cases and directly on 322 cases.

Another study was made on the prevalence of primary drug resistance on 184 cases in Okinawa. Drug sensitivity test was performed by indirect method using 1% Ogawa's media on the strains collected at The Research Institute, JATA. The size of inoculum in the indirect method was 10^{-8} mg.

The concentration of drugs in media before inspissation was as follows: SM 20 and 200 mcg/ml, PAS 1 and 10 mcg/ml, and INH 0.1, 1 and 5 mcg/ml. In the case of SM, approximately half of it was inactivated after coagulation, and the results of sensitivity test on SM was demonstrated finally as 10 and 100 mcg/ml respectively.

Criteria of resistance were as follows: SM 10 mcg complete, 10 and 100 mcg incomplete, and 100 mcg complete resistance, PAS 1 mcg complete, 1 and 10 mcg incomplete, and 10 mcg complete resistance, and INH 1 mcg complete, 1 and 5 mcg incomplete, 5 mcg complete resistance.

The results were summarized as follows:

1. The prevalence of primary drug resistance was 10.8% in Tokyo (Table 1).
2. The rate of primary drug resistance in these 10 years remained almost at the same level (Table 1).
3. The prevalence of primary drug resistance in Okinawa was 9.8% and the rate was

* From Research Subcommittee on the Medical Treatment of Tuberculosis (Chairman Yoshihiko IIZUKA), Research Committee of JATA (Chairman: Tatsuro IWASAKI), Kiyosemachi, Kitatamagun, Tokyo, Japan.

much less than that in Tokyo during the same period (Table 2).

4. The rate of primary drug resistance to each drug is shown in Table 3. The rate for SM was much higher in Tokyo than in Okinawa.

5. The factors influencing the prevalence of primary drug resistance in Japan was analysed in Table 5 and 6.

緒 言

未治療肺結核患者の耐性、いわゆる初回耐性について昭和30年以降の成績を数回にわたり報告し^{1)~5)}、38年までの結果では年次的に増加の認められないことを発表した⁶⁾。今回はその後の研究成績をあわせて、耐性検査法が現行のごとく改正された昭和33年以降42年までの10年間の成績を検討した。

また日本本土と結核治療状況の異なる沖縄の成績を調べるため、昭和38年より40年の間に那覇保健所管内の新発見例より分離した菌株を結核予防会結核研究所に集めて耐性検査を施行したので、この成績と対比して耐性菌感染の問題点を検討したいと考える。

研究対象

昭和33年(1958年)以降42年(1967年)の10年間に都内の予防会施設を受診、あるいは各施設に入院し、治療前に結核菌を検出しこれについてSM, PAS, INH 3剤の耐性検査を施行した患者のうち、化学療法歴のない1,550例を対象とした。

沖縄の研究対象は184例であるが、これは昭和38年4月より40年6月の間に那覇保健所管内の新発見例から分離した菌株を、著者らの一人亀田の努力によつて結核研究所に集め耐性検査を施行したものである。

研究方法

都内予防会施設の1,550例は、現行の結核菌検査指針によつて各施設で施行した耐性検査成績を集計した。沖

縄株の耐性検査は研究所において同一技術者によつて検査指針に従つて施行した。予防会各施設の例のうち直接法による耐性検査例は322例で、他の1,228例は間接法による検査例である。沖縄株はナイアシンテストにより結核菌以外の抗酸菌を除外した後に、間接法による耐性検査を施行した。間接法は検査指針による 10^{-3} mgの接種を行なつた後、4週、6週に判定したが、今回の成績は6週の成績を用いた。

耐性の基準は原則として現行の医療基準によつたが、SM 10, 100 mcg 不完全耐性、PAS 1, 10 mcg 不完全耐性、INH 0.1, 1, 5 mcg 不完全耐性のうち、対照培地上の菌発育が卅以上で上記各培地の菌集落数が10コロニー以下の場合は、技術的エラーを考慮して耐性としなかつた。

成 績

1) 耐性頻度の年次推移

予防会例1,550例のうち耐性を示したものは168例、

Table 2. Primary Drug Resistance in Okinawa and Tokyo (1963 to 1965)

Area	Okinawa	Tokyo(JATA)
Number of cases	184 (100%)	573 (100%)
Single drug resistance	16 (8.7)	47 (8.2)
Two drug resistance	1 (0.5)	15 (2.6)
Three drug resistance	1 (0.5)	4 (0.7)
Total resistant cases	18 (9.8)	66(11.5)

Table 1. Primary Drug Resistance in Tokyo from 1958 to 1967

Year	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	Total
Number of cases	110	99	53	67	174	147	154	272	287	187	1,550
Single drug resistance (%)	6 (5.5)	6 (6.1)	2 (3.8)	4 (6.0)	9 (5.2)	14 (9.5)	15 (9.7)	18 (6.6)	30 (10.5)	15 (8.0)	119 (7.7)
Two drug resistance (%)	3 (2.7)	4 (4.0)	2 (3.8)	1 (1.5)	2 (1.1)	4 (2.7)	4 (2.6)	7 (2.6)	9 (3.1)	6 (3.2)	42 (2.7)
Three drug resistance (%)		1 (0.1)		1 (1.5)		2 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.3)		7 (0.45)
Total resistant cases (%)	9 (8.3)	11 (11.1)	4 (7.5)	6 (9.0)	11 (6.3)	20 (13.6)	20 (13.0)	26 (9.6)	40 (13.9)	21 (11.2)	168 (10.8)

Table 3. Primary Drug Resistance and High Degree Resistance to Each Drug (1963 to 1965)

Resistance to each drug		Okinawa	Tokyo(JATA)
SM	Resistance	5 (2.7%)	37 (6.5%)
	100 mcg complete	1 (0.5%)	20 (3.5%)
PAS	Resistance	6 (3.3%)	35 (6.1%)
	10 mcg complete	2 (1.1%)	9 (1.6%)
INH	Resistance	10 (5.4%)	17 (3.0%)
	5 mcg complete	4 (2.2%)	4 (0.7%)

10.8%である。これを年次別にみると表1に示したようにかなりの変動を示すが、一定の傾向は認めがたく過去10年間著明な増加も減少もみられないと考えてよい。また2剤および3剤耐性例もほとんど変動はないと考えられる。

2) 沖縄例の耐性頻度

沖縄例184例の耐性は表2に示したように18例、9.8%に認められた。表に示したように同時期の予防会例と比較すると、耐性頻度はやや低く、特に多剤耐性は低率であつた。

3) 薬剤別にみた耐性頻度

薬剤別に予防会例、沖縄例の耐性頻度を比較すると表3のようにSM耐性は予防会例に、INH耐性は沖縄例において高率であつた。またSM 100 mcg完全耐性は予防会例に、INH 5 mcg完全耐性は沖縄例により高率に認められたことは表に示したごとくであるが、このことは日本本土と沖縄における結核治療状況を反映しているものと思われる。

考 察

我国における初回耐性の頻度が欧米諸国に比し高い成績を示すことは現在我々の常識となつているように思わ

れる。更に耐性基準は欧米諸国の方に低いものが多く、もし基準を同一にすれば我国の初回耐性は更に高率になるものと考えられる。以上のことは表4に示した諸外国の代表的成績と比較すれば明らかであろう。

この高率な我国の初回耐性が更に増加傾向を示すかどうかは、我国の結核対策上非常に重要な問題であるが、従来の報告は増加しているとするものと、増加していないとするものに分かれていた。我々の成績は従来も増加傾向を認めなかつたが、今回の昭和42年までの成績でも増加傾向を認めることは出来なかつた。我国における大規模な初回耐性の研究は結核療法研究協議会によつて昭和32年以来実施されており、本年は第43回日本結核病学会総会のシンポジウムにおいて41年の成績が青柳⁶⁾によつて報告された。その成績によると昭和32年11.9%、34年15.8%、36年19.3%、38年15.0%、41年13.8%に初回耐性が認められており、最近の増加傾向はみられていない。

また同シンポジウムにおいて、中井⁷⁾、篠田⁸⁾も初回耐性頻度の上昇は認められないことを報告した。全国的規模で行なわれた療研の成績、著者らの東京、中井の京都、篠田の北九州を中心とした成績のいずれも初回耐性の増加を認めなかつたことは、従来の相反する成績に対し一応の結論を与えることが出来たものと考えられる。

初回耐性の増加しない要因を分析することは容易ではない。多くの要因が複雑に関係しているであろうが、結核実態調査の成績から検討を試みた。まず耐性菌感染の原因となる在宅感染性患者のうち耐性菌を排出しているものがどの程度にあるかということであるが、昭和33年と38年の実態調査成績から推定すると表5のようになる。これは治療歴あり群の耐性保有率を掛けて算出したものであるが、在宅感染性患者中の耐性例の率は33年の9.7%から38年には、14.1%、すなわち約1.54倍に上昇していることになる。この推定の成績からみれば

Table 4. Primary Drug Resistance in Japan, England, U. S. and France

Country	Reporter	Year of study	Number of cases	Prevalence of resistance	Resistance rate and criterium to each drug						Medium used
					SM		PAS		INH		
					Rate	Criterium	Rate	Criterium	Rate	Criterium	
Japan	Ryoken	1963	1,640	15.0	8.9	10mcg com.	7.1	1 mcg com.	4.5	1 mcg com.	Ogawa
England	M.R.C.	1963	894	4.1	3.0	R.R. 8<	0.8	R.R. 8<	1.7	1 mcg growth	L.-J.
U.S.	Hobby (V.A.)	1963~64	1,400	8.65	2.6	2 mcg	4.6	4 mcg	3.3	0.5 mcg	7 H10
	"	1964~65	1,373	5.9	2.1		3.2		2.7		
		P.H.S.	1961~62	2,400	4.0	2.8	10 mcg #	0.8	10 mcg growth	1.6	0.2 mcg growth
France	Canetti	1962~64	2,144	9.8	7.6	4 mcg 1% 2 mcg 50%	4.6	0.5 mcg 1% 0.25 mcg 50%	2.2	0.2 mcg 1% 0.1 mcg 10%	L.-J.
	Bernard	1957~62	883	5.1	3.5	6 mcg	0.5	0.25 mcg	2.1	0.1 mcg	

Note: Com. means complete resistance.

Table 5. Drug Resistant Cases among Infectious Home Treatment Cases
—Estimation according to the results of the tuberculosis prevalence survey conducted by the Ministry of Health and Welfare—

Year	Infectious cases				Resistant cases among home treatment (C)	Prevalence of resistance among infectious cases at home (C/A+B)
	Total number	Under hospital treatment	Under no treatment (A)	Under home treatment (B)		
1958	640,000	78,000	443,000	123,000 (×44.6%)	55,000	9.7%
1963	370,000	76,000	211,000	73,000 (×54.5%)	40,000	14.1%

Table 6. Age Group of Newly Developed Active Pulmonary Tuberculosis
—Results of the tuberculosis prevalence survey in Japan conducted by the Ministry of Health and Welfare—

Year	Incidence rate of newly developed active cases	Age group of new cases (%)					
		0~4	5~14	15~29	30~44	45~59	60~
1953~54	0.37	24.5	20.7	20.7	26.4	5.7	1.9
1958~59	0.23	2.3	9.1	25.0	29.5	25.0	9.1
1963~64	0.17	0	11.4	14.3	34.3	20.0	20.0

耐性菌感染は増加してもよさそうに思われる。しかし薬剤別に耐性保有率を検討すると、昭和33年から38年の間に SM 耐性例は 1.49 倍に、PAS 耐性例は 1.07 倍に、INH 耐性例は 2.98 倍に増加していると推定される。この INH 耐性例の著明な増加から考えると、在宅感染性患者中の耐性率の上昇の大部分は INH 耐性例の増加によるものと考えても大きな誤りはないようである。後に第2編および第4編において報告する予定であるが、INH 耐性菌は人に対しても毒力が低下していると考えられるので、INH 耐性を有する感染性患者の増加によつて直ちに初回耐性が増加することにはならないものと思われる。また肺結核の新発生率は表6に示したように、昭和28~29年0.37、33~34年0.23、38~39年0.17と漸次低下しているが、新発生例の年齢構成は表のように高年齢層が増加している。すなわち30歳以上の率をみると、それぞれ34.0%、63.6%、74.3%と上昇している。この成績からみると、新発生例では化学療法が用いられる前にすでに感染を受けていたと考えられるものが多くなつていと考えられ、これが耐性菌感染の増加を示さない一つの要因になつていものと推測される。

次に各薬剤に対する初回耐性をみると、41年の療研の成績⁹⁾は SM 耐性が9.4%で最も高率を示しており、我々の過去10年間の成績では1,550例中89例、5.7%に SM 耐性が認められた。我国においては SM の初回耐性例の多いことが注目されているが、諸外国との比較は表4にみられる通りである。我国において SM 初回耐性の多いことは SM の使用頻度と関係を有するものと考え

られるが、本土と異なり SM の使用の少ない沖縄においては SM 耐性は2.7%の低率を示していた。しかし42年の沖縄の SM 初回耐性は、中井⁷⁾の報告によると5.6%に増加しているが、このことは最近の沖縄における SM 使用例の増加と関係しているものと考えられる。

今回我々の報告した成績のうち、予防会の症例は各施設において行なつた耐性検査を retrospective に調査したものであり、各施設の耐性検査方法は同一にする努力が行なわれているがすべての点で全く一致するとは考えられない。共同研究においては検査手技の差をどのようにして縮めることができるかが大きな課題であるが、中井⁷⁾は関連病院の耐性検査方法をチェックした結果、すべての点で指針通りに施行されている病院はなかつたと報告している。41年の療研の研究においては、対象1,783例中1,320例の菌株を集めて、各地区の菌検査センターで耐性検査を行なっているが、その結果は1,320例中112例8.5%に初回耐性が認められており、同じ対象における各施設の成績を集計した場合の12.8%に比べて遙かに低率となつたことが川村⁸⁾によつて報告された。このように耐性頻度が低くなつた原因の多くは耐性検査そのものであり、再検査によつて、耐性率は約4%低下したことが示されたわけである。療研の上記の対象は2週以内の化学療法歴のあるものを含んでいるが、菌株を集めてセンターにおいて再検査を実施したものうち、化学療法歴の全くない990例の初回耐性は7.9%であつたことが報告された⁸⁾。

以上のように初回耐性を論ずる場合、第1に耐性検査法、第2に既往歴の信頼性が重要な問題であろう。

また諸外国の成績と比較するためには、耐性検査法をできるだけ同様にする必要がある。現在日本において広く用いられている1%小川培地における SM の力価の低下は Loewenstein-Jensen 培地よりも著明であり、川村⁸⁾によると SM の抗菌力は 7H10 培地 2mcg > Loewenstein-Jensen 培地 10mcg > 1% 小川培地 20mcg (いずれも添加) の順に低いとされている。また INH 含有培地の保存による力価の低下はかなり著明であり、各施設と菌検査センターの成績の差異の最も大きかつたものは INH であつたことが川村⁸⁾によつて報告された。

今後、日本における初回耐性の頻度がどのように推移するかということ予測することは容易ではないが、過去10年の我々の成績からみて当分の間横這い状態を続けるものと考えられる。しかし一連の結核対策の推進がゆるめられるならば、将来増加の危険が生ずることは改めて論ずるまでもないと思う。

結 論

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の成績と、昭和38年より40年の間の沖縄の初回耐性の成績を報告した。

1) 都内予防会施設の成績を年次的にみると6.3～13.6%を示すが、増加傾向は認められなかった。

2) 沖縄の初回耐性は9.8%に認められ、同時期の予防会例の11.5%より低かった。

3) 薬剤別にみるとSM耐性は予防会例において高く、INH耐性の頻度は沖縄において高率であつた。

以上の成績を欧米諸国の成績と比較し、更に初回耐性の増加の認められない要因について検討した。また耐性

検査の問題について論じた。

稿を終わるに当たり、ご指導、ご校閲いただいた岩崎龍郎、飯塚義彦の両先生に厚くお礼申し上げます。

本報告の一部は第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：呼吸器診療，12：968，昭 32.
- 2) 大里敏雄：結核，33（増刊号）：396，昭 33.
- 3) 大里敏雄：結核，34：720，昭 34.
- 4) 大里敏雄：結核，37（増刊号）：413，昭 37.
- 5) 大里敏雄 他：結核，40：102，昭 40.
- 6) 青柳昭雄：第43回日本結核病学会総会シンポジウム報告，結核，43：343，昭 43.
- 7) 中井準：第43回日本結核病学会総会シンポジウム報告，結核，43：343，昭 43.
- 8) 川村達：第43回日本結核病学会総会シンポジウム報告，結核，43：343，昭 43.