

抗結核剤耐性化の要因(1)
 ——耐性化に与える背景因子, 治療方法, 経過の影響——

山 本 正 彦

名古屋大学医学部第一内科

中 村 宏 雄

名古屋第一赤十字病院

稲 垣 博 一

名古屋第二赤十字病院

受付 昭和45年8月25日

FACTORS RELATING TO THE INCIDENCE OF DRUG RESISTANCE
 FOR ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS DURING CHEMOTHERAPY (1)*

——Influence of Background Factors, Factors Regarding
 the Method of Treatment and the Course of the Disease
 on the Emergence of Drug Resistance——

Masahiko YAMAMOTO, Hiroo NAKAMURA and Hirokazu INAGAKI

(Received for publication August 24, 1970)

An analysis of the items concerning the incidence of drug resistance for anti-tuberculosis drugs during chemotherapy was performed.

Two hundred and eighty cases of previously untreated tuberculosis patients were adopted for the analysis with regard to the primary anti-tuberculosis drugs, and 356 cases of already treated tuberculosis patients to the secondary anti-tuberculosis drugs.

The drugs adopted in this study were streptomycin (SM), PAS and isoniazid (INH) as primary anti-tuberculosis drugs and kanamycin (KM), ethionamide (TH), cycloserine (CS) and ethambutol (EB) as secondary anti-tuberculosis drugs. The critical concentration of drug resistance in each drug was as follows: 10 $\mu\text{g/ml}$ for SM, 1 $\mu\text{g/ml}$ for PAS, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ for INH, 10 $\mu\text{g/ml}$ for KM, 25 $\mu\text{g/ml}$ for TH, 20 $\mu\text{g/ml}$ for CS and 5 $\mu\text{g/ml}$ for EB.

The incidence of resistance for anti-tuberculosis drugs according to the duration of chemotherapy was analyzed for the above 7 drugs.

The factors analyzed here include various background factors, as well as factors regarding the method of treatment and the course of the disease.

Items and categories of the background factors analysed in this study were as follows: sex (male or female), age (less than 19 years of age, from 20 to 39, from 40 to 59, or more than 60), BCG (vaccinated, not vaccinated or unclear), family history of tuberculosis (present or not present), duration of previous chemotherapy (1 year and less, between 1.1 and 2 years, between 2.1 and 3 years, or more than 3 years), complication (present or not present), NTA

* From the 1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine, Showa-ku, Nagoya 466 Japan.

classification (minimal, moderately advanced or far advanced), "Gakkai" classification (extensive cavitory form or others), basic lesion in "Gakken" classification (caeseoinfiltrative type or fibrocaceous type), extent of lesions in "Gakken" classification (small, medium or large), number of cavities (no cavity, singly or multiple), type of cavity walls (no cavity, non-sclerotic walled or sclerotic walled), type of cavity in "Gakken" classification (no cavity, Ka, Kb, Kc, Kd, Kx, Ky, or Kz), sum of internal diameter of cavities (no cavity, less than 19 mm, between 20 and 39 mm, between 40 and 59 mm, between 60 and 79 mm, between 80 and 99 mm, or more than 100 mm), internal diameter of the largest cavity (no cavity, less than 19 mm, between 20 and 39 mm, between 40 and 59 mm, between 60 and 79 mm, between 80 and 99 mm, or more than 100 mm), thickness of cavity wall (no cavity, 2 mm and less, between 2.1 and 4 mm, between 4.1 and 6 mm, between 6.1 and 8 mm, between 8.1 and 10 mm, or more than 10 mm), amount of tubercle bacilli in sputum (smear (-) and culture (+), smear (-) and culture (H), smear (+) and culture (+), or smear (+) and culture (H)), and frequency of positive culture in previous 4 months sputum examination (new case or re-treatment, positive for 1 month, positive for 2 months, positive for 3 months, or positive for 4 months). Items and categories concerning the treatment were number of susceptible drugs added (no drug, one drug, or two drugs) and kind of drugs (SM, PAS, INH, KM, TH, CS, or EB). Items and categories concerning the course of the disease were numbers of positive cultures during 6 months chemotherapy (positive for 1 month, positive for 2 months, positive for 3 months, positive for 4 months, positive for 5 months, or positive for 6 months), changes of X-ray findings after 6 months chemotherapy (marked or moderately improved, slightly improved, unchanged, or worsened), and presence of cavity after 6 months chemotherapy (not present or present).

Among above items and categories, four items and 10 categories were selected and category score were given to each category as follows: sum of internal diameter of cavities (less than 40 mm 0, between 40 and 79 mm 1, and more than 80 mm 2), type of cavity walls (no cavity 0, non-sclerotic walled 1, and sclerotic walled 2), amount of tubercle bacilli in sputum (culture (+) 0 and culture (H) 1), and frequency of positive culture in previous 4 months sputum examination (positive not throughout for previous 4 months 0 and positive throughout for previous 4 months 1).

The results obtained were as follows: 1) In every 7 drugs, negative conversion of bacilli was observed mostly within 6 months, and became resistant mostly within 12 months. 2) The important items for the bacilli to become resistant to each drug both in the case of primary and secondary anti-tuberculosis drugs were as follows: duration of previous chemotherapy, NTA classification, "Gakkai" classification, extent of lesion in "Gakken" classification, number of cavities, type of cavity wall, type of cavities in "Gakken" classification, sum of internal diameter of cavities, internal diameter of the largest cavity, amount of tubercle bacilli in sputum, frequency of positive culture in previous sputum examinations, number of susceptible drugs added, number of positive cultures during 6 months chemotherapy, changes of X-ray findings after 6 months chemotherapy, and presence of cavity after 6 months chemotherapy. 3) Single drug treatment with secondary anti-tuberculosis drugs resulted in negative conversion of bacilli very scarcely and the bacilli became resistant to the drug in most cases. Two drugs combination therapy could prevent the bacilli from becoming resistant to drugs excellently when sum of category scores were below 1, moderately when sum of category scores between 2 and 4, though poorly when sum of category scores were more than 5. Three drugs combination therapy could prevent the bacilli from becoming resistant excellently when the sum of category scores were below 3, moderately when sum of category scores were between 4 and 5, though poorly when sum of category scores were 6.

緒 言

抗結核剤耐性の出現頻度が薬剤投与期間と関連することは古く Dye¹⁾ により SM が発見され、その投与方式がなお確立していなかつた時代に、その種々の量を異なつた期間投与した症例について、SM 耐性菌の出現頻度を調査した成績に基づいて報告されて以来多くの報告がある。

また2種類以上の抗結核剤を併用することにより耐性化を防止しうることは Tempel²⁾ による SM・PAS の併用が SM の耐性化を防止するという古典的な成績以来周知のことである。

一方薬剤耐性が宿主側の条件、とくに空洞の有無により大きな影響を受けることも、また古くから知られている³⁾。

本研究は一次抗結核剤3剤併用療法が確立され、KM, TH, CS, EB など有力な二次抗結核剤が出現した最近における抗結核剤出現の様相、出現にまつわる要因および薬剤併用効果について検討した。

研究方法および対象

1. 東海地方の結核施設に昭和35年以後入院した症例のうち SM, PAS, INH, KM, TH, CS, EB の全部または一部について薬剤使用前および使用後定期的に薬剤耐性を測定してある症例のうち、SM, PAS, INH については初回治療例280例(759薬剤)、KM, TH, CS, EB については再治療または継続治療の初回使用例356例(694薬剤)について検討した。

2. 耐性の基準は SM 10 $\mu\text{g/ml}$, PAS 1 $\mu\text{g/ml}$, INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$, KM 10 $\mu\text{g/ml}$, TH 25 $\mu\text{g/ml}$, CS 20 $\mu\text{g/ml}$, EB 5 $\mu\text{g/ml}$ のそれぞれ完全耐性または一濃度上の不完全耐性とした。

3. 菌陰性化、菌陽性で感性のまま、耐性化の3群に分けて、それらの背景の差を比較することを試みたが、これらは薬剤投与期間と密接な関係があるため、薬剤投与開始後の3カ月ごとの3群の推移を検討した。このさい菌陰性化後6カ月間以上陰性持続したものはその後の経過は不明でもその後も陰性を続けたものとした。一度耐性となつたものはそのまま耐性とした。感性のまま他の regimen に変更したものは脱落とした。

4. 検討された要因は以下のごとくである。背景因子としては性(男, 女), 年齢(～19歳, 20～39歳, 40～59歳, 60歳～), BCG 接種(あり, なし), 家族結核(なし, あり), 合併症(なし, あり), 既往治療期間(二次剤のみ)(～1年, ～2年, ～3年, 3年～), 菌量(G(-)C(+), G(-)C(++), G(+)C(+), G(+)C(++)), 既往排菌回数(二次剤のみ)(再治療のはじめ, 4カ月中1カ月陽性, 4カ月中2カ月陽性, 4カ月中

3カ月陽性, 4カ月中4カ月陽性), NTA (Mim, Ma, Fa), 学会病型(I型以外, I型), 学研基本病変(B, C またはF), 拡り(1, 2, 3), 空洞コ数(なし, 単, 複), 空洞硬非(なし, 非硬化壁, 硬化壁), 空洞型(なし, Ka, Kb, Kc, Kd, Kx, Ky, Kz), 空洞内径合計(なし, ～19mm, ～39mm, ～59mm, ～79mm, ～99mm, 100mm～), 最大空洞内径(なし, ～19mm, ～39mm, ～59mm, ～79mm, ～99mm, 100mm～), 空洞壁の厚さ(なし, ～2mm, ～4mm, ～6mm, ～8mm, ～10mm, 11mm～), 治療方式としては、併用感性剤数(なし, 1剤, 2剤), 薬剤種類(SM, PAS, INH; KM, TH, CS, EB), 治療経過としては、治療開始後6カ月の菌経過(6カ月中1カ月陽性, 6カ月中2カ月陽性, 6カ月中3カ月陽性, 6カ月中4カ月陽性, 6カ月中5カ月陽性, 6カ月中6カ月陽性), 6カ月のX線所見経過(中等度以上改善, 軽度改善, 不変, 悪化), 6カ月後の空洞(なし, あり)である。

5. 上記要因のうちとくに重要であると考えられる要因として、空洞硬非(なし, 非硬化壁, 硬化壁), 空洞内径の合計(なし, ～39mm, ～79mm, 80mm～), 排菌量(C(+), C(++)), 排菌頻度(過去4カ月に3カ月以下, 4カ月全部陽性)の4つを取出し、二次剤使用例について、それらの要因の組合わさつた症例に対して、治療方式別(単独治療, 感性2剤併用, 感性3剤併用)の菌陰性化群, 感性群, 耐性化群の3群の比を求め、症例別の適性治療法の検討を行なつた。

研究結果

1. 薬剤投与期間と耐性化

SM, PAS, INH, KM, TH, CS および EB の7つの薬剤について投与開始後3カ月ごとの排菌および耐性化の推移は表1のごとくである。

SM, PAS, INH の一次剤3剤については対象が初回治療のため菌陰性化率が高く6カ月の時点で SM では 239/261(91.6%), PAS では 230/258(89.1%), INH では 213/236(90.3%) が菌陰性化しており、菌陰性化の得られた症例のほとんどすべては6カ月までに陰性化している。一方残つた菌の耐性化は12カ月の時点で SM は 11/13(84.7%), PAS では 17/20(85.0%), INH 18/19(94.6%) が耐性化していることが明らかとなつた。

二次剤については対象が継続または再治療例であるため6カ月の時点における菌陰性化率は一次剤の場合より低く、KM で 90/210(42.5%), TH で 126/238(52.9%), CS で 52/135(38.5%), EB では 108/197(57.8%) であつたがこれらの症例はその後も排菌陰性化率ののびは悪く、6カ月の時点菌陰性化の一つの判定時期として大きな誤りはないと考えられた。耐性化については12カ月の時点で残つた菌中の耐性の率は、KM

Table 1. Incidence of Drug Resistance According to the Duration of Chemotherapy

SM							
	3	6	9	12	15	18	24 month
Convert to neg.	192	239	243	239	237	235	234
Susceptible	65	15	5	2	0	2	1
Resistant	6	7	11	13	13	13	13
Not observed	0	2	8	11	13	13	15
PAS							
	3	6	9	12	15	18	24 month
Convert to neg.	182	230	234	230	228	226	225
Susceptible	72	17	3	3	1	2	0
Resistant	6	11	14	17	18	18	19
Not observed	0	2	9	10	13	14	16
INH							
	3	6	9	12	15	18	24 month
Convert to neg.	172	213	218	214	212	210	209
Susceptible	58	11	2	1	0	1	0
Resistant	6	12	13	18	20	21	22
Not observed	0	0	3	3	4	4	5
KM							
	3	6	9	12	15	18	24 month
Convert to neg.	87	90	91	89	87	87	86
Susceptible	100	66	41	25	12	5	1
Resistant	28	56	63	70	74	75	76
Not observed	0	5	21	32	43	49	52
TH							
	3	6	9	12	15	18	24 month
Convert to neg.	113	126	127	126	121	119	118
Susceptible	99	59	35	17	10	3	2
Resistant	27	53	61	69	73	76	78
Not observed	0	1	16	27	35	41	41
CS							
	3	6	9	12	15	18	24 month
Convert to neg.	55	52	53	54	54	54	53
Susceptible	54	35	16	8	5	2	1
Resistant	27	48	53	55	55	57	57
Not observed	0	1	14	19	22	23	25
EB							
	3	6	9	12	15	18	24 month
Convert to neg.	94	108	103	105	100	98	96
Susceptible	79	55	47	27	21	15	9
Resistant	24	24	41	53	56	61	62
Not observed	0	0	6	14	20	23	30

Table 2. Relationship of Background Factors to the Ratio of Negative Converted, Susceptible and Resistant Groups

Items		Primary drugs			Secondary drugs		
		Negative conv.	Susceptible	Resistant	Negative conv.	Susceptible	Resistant
Sex	Male	460(89.7)	13 (2.5)	40 (7.8)	237(48.6)	95(19.4)	156(32.0)*
	Female	199(93.8)	5 (2.4)	8 (3.8)	95(46.1)	27(13.1)	84(40.8)*
Age	~19 yrs	85(95.5)	0	4 (4.5)**	7(77.8)	2(22.2)	0
	20~39	384(92.1)	10 (2.4)	23 (5.5)**	141(47.6)	44(14.9)	111(37.5)
	40~59	135(88.8)	0	17(11.2)**	124(46.6)	53(19.9)	89(33.5)
	60 yrs~	55(82.1)	8(11.9)	4 (6.0)**	60(48.8)	23(18.7)	40(32.5)
BCG	Unclear	273(90.7)	8 (2.7)	20 (6.6)	147(44.3)	61(18.4)	124(37.3)*
	Vaccinated	159(92.9)	3 (1.8)	9 (5.3)	72(59.0)	23(18.9)	27(22.1)*
	Not vaccinated	227(89.7)	7 (2.8)	19 (7.5)	113(47.1)	38(15.8)	89(37.1)*
Family history of tuberculosis	Unclear	16(80.0)	2(10.0)	2(10.0)	23(54.8)	8(19.0)	11(26.2)
	Present	84(90.3)	3 (3.2)	6 (6.5)	66(50.4)	16(12.2)	49(37.4)
	Not present	559(91.4)	13 (2.1)	40 (6.5)	243(46.8)	98(18.8)	180(34.5)
Duration of previous chemotherapy	0 ~1 year				66(64.7)	14(13.7)	22(21.6)***
	1.1~2				58(45.6)	27(21.3)	42(33.1)***
	2.1~3				57(58.8)	13(13.4)	27(27.8)***
	3.1 year~				151(41.0)	68(18.5)	149(40.5)***
Complication	Not present	636(92.0)	13 (1.9)	42 (0.6)***	292(49.5)	95(16.1)	203(34.4)
	Present	23(67.7)	5(14.7)	6(17.6)***	40(38.4)	27(26.0)	37(35.6)
NTA classification	Min.	37(92.5)	1 (2.5)	2 (5.0)**	8	0	0
	Ma	380(93.6)	11 (2.7)	15 (3.7)**	87(63.1)	25(18.1)	26(18.8)***
	Fa	242(86.7)	6 (2.2)	31(11.1)**	237(43.2)	97(17.7)	214(39.1)***
"Gakkai" classification	Except Ex. cav.	593(92.8)	13 (2.0)	33 (5.2)***	260(55.4)	82(17.5)	127(27.1)***
	Extensive-cavitary	66(76.8)	5 (5.8)	15(17.4)***	72(32.0)	40(17.8)	113(50.5)***
Basic lesion "Gakken"	B	585(91.6)	16 (2.5)	38 (5.9)	91(55.8)	27(16.6)	45(27.6)*
	C or F	74(86.1)	2 (2.3)	10(11.6)	241(45.4)	95(17.9)	195(36.7)*
Extent "Gakken"	1	96(91.4)	2 (1.9)	7 (6.7)**	30(61.2)	9(18.4)	10(20.4)***
	2	450(92.9)	11 (2.3)	23 (4.8)**	213(54.1)	65(16.5)	116(29.4)***
	3	113(83.1)	5 (3.7)	18(13.2)**	89(35.5)	48(19.1)	114(45.4)***
No. of cavity	No cavity	137(97.9)	1 (0.7)	2 (1.4)***	18(94.7)	0	1 (5.3)***
	Single	314(92.3)	8 (2.4)	18 (5.3)***	110(57.0)	33(17.1)	50(25.9)***
	Multiple	208(84.9)	9 (3.7)	28(11.4)***	204(42.3)	89(18.5)	189(39.2)***
Types of cavity walls	No cavity	137(97.9)	1 (0.7)	2 (1.4)***	18(94.7)	0	1 (5.3)***
	Non-sclerotic walled	427(90.4)	15 (3.2)	30 (6.4)***	76(66.1)	14(12.2)	25(21.7)***
	Sclerotic walled	95(84.0)	2 (1.8)	16(14.2)***	238(42.5)	108(19.3)	214(38.2)***
Types of cavities	No cavity	137(97.9)	1 (0.7)	2 (1.4)***	18(94.7)	0	1 (5.3)***
	Ka	176(91.6)	8 (4.2)	8 (4.2)***	39(73.6)	5 (9.4)	9(17.0)***
	Kb	121(88.9)	5 (3.7)	10 (7.4)***	16(66.6)	4(16.7)	4(16.7)***
	Kc	107(93.8)	1 (0.9)	6 (5.3)***	19(55.8)	4(11.8)	11(32.4)***
	Kd	20(71.4)	1 (3.6)	7(25.0)***	4(44.5)	2(22.2)	3(33.3)***
	Kx	63(94.0)	0	4 (6.0)***	49(53.2)	17(18.6)	26(28.5)***
	Ky	17(77.3)	0	5(22.7)***	43(38.4)	23(20.5)	46(41.1)***
	Kz	18(69.2)	2 (7.7)	6(23.1)***	144(41.0)	67(19.9)	140(39.9)***
Sum of internal diameter of cavities	No cavity	137(97.9)	1 (0.7)	2 (1.4)***	18(94.7)	0	1 (5.3)***
	~19 mm	171(96.0)	1 (0.6)	6 (3.4)***	40(67.8)	9(15.3)	10(16.9)***
	20~39	152(85.9)	12 (6.8)	13 (7.3)***	53(55.2)	18(18.8)	25(26.0)***
	40~59	87(90.6)	0	9 (9.4)***	63(47.0)	34(25.4)	37(37.6)***
	60~79	30(75.0)	1 (2.5)	9(22.5)***	58(48.0)	20(16.5)	43(35.5)***
	80~99	41(87.2)	0	6(12.8)***	31(46.9)	10(15.2)	25(37.9)***
100 mm~	41(87.2)	3 (6.4)	3 (6.4)***	69(34.7)	31(15.6)	99(49.7)***	

Items		Primary drugs			Secondary drugs		
		Negative conv.	Susceptible	Resistant	Negative conv.	Susceptible	Resistant
Internal diameter of the largest cavity	No cavity	137(97.9)	1 (0.7)	2 (1.4)***	18(94.7)	0	1 (5.3)***
	~19 mm	188(96.4)	1 (0.5)	6 (3.1)***	42(67.8)	9(14.5)	11(17.7)***
	20~39	175(84.5)	12 (5.8)	20 (9.7)***	78(55.0)	30(21.1)	34(23.9)***
	40~59	92(89.3)	1 (1.0)	10 (9.7)***	84(44.7)	37(19.7)	67(35.6)***
	60~79	31(77.5)	3 (7.5)	6(15.0)***	59(45.8)	19(14.7)	51(39.5)***
	80~99	18(94.7)	0	1 (5.3)***	17(32.3)	5 (9.6)	30(57.7)***
100 mm~	18(85.7)	0	3(14.3)***	34(33.3)	22(21.6)	46(45.1)***	
Thickness of cavitory wall	No cavity	137(97.9)	1 (0.7)	2 (1.4)*	18(94.7)	0	1 (5.3)***
	~ 2 mm	3	0	0	2	1	6
	2.1~ 4	69(90.8)	2 (2.6)	5 (6.6)*	68(68.0)	14(14.0)	18(18.0)***
	4.1~ 6	65(94.2)	0	4 (5.8)*	56(53.9)	18(17.3)	30(28.8)***
	6.1~ 8	37(88.1)	3 (7.1)	2 (4.8)*	6(25.0)	3(12.5)	15(62.5)***
	8.1~10	99(89.2)	0	12(10.8)*	31(42.5)	9(12.3)	33(45.2)***
10.1 mm~	249(87.7)	12 (4.2)	23 (8.1)*	151(41.4)	77(21.1)	137(37.5)***	
Amount of tubercle bacilli in sputum	Smear(-)Culture(+)	175(95.7)	1 (0.5)	7 (3.8)*	70(55.6)	24(19.0)	32(25.4)***
	Smear(-)Culture(++)	62(88.6)	3 (4.3)	5 (7.1)*	28(45.9)	12(19.7)	21(34.4)***
	Smear(+)Culture(+)	102(93.5)	3 (2.8)	4 (3.7)*	47(64.4)	17(23.3)	9(12.3)***
	Smear(+)Culture(++)	320(88.2)	11 (3.0)	32 (8.8)*	187(43.1)	69(15.9)	178(41.0)***
Frequency of bacilli in previous sputum examination of 4 months	New case of re-treatment				160(69.2)	26(11.3)	45(19.5)***
	Positive for 1 month				6(50.0)	3(25.0)	3(25.0)***
	Positive for 2 months				25(55.5)	12(26.7)	8(17.8)***
	Positive for 3 months				31(37.8)	21(25.6)	30(36.6)***
	Positive for 4 months				110(34.0)	60(18.5)	158(47.5)***

Remarks: * P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.001 percentage in paracenthesis

Table 3. Relationship of Chemotherapeutic Regimens to the Ratio of Negative Converted, Susceptible and Resistant Groups

Items		Primary drugs			Secondary drugs		
		Negative conv.	Susceptible	Resistant	Negative conv.	Susceptible	Resistant
Number of susceptible drugs added	0	5(45.5)	0	6(54.5)***	30(17.9)	34(20.2)	104(61.9)***
	1	68(83.0)	2 (2.4)	12(14.6)***	149(49.8)	57(19.1)	93(31.1)***
	2	586(92.8)	16 (2.5)	30 (4.7)***	153(67.4)	31(13.7)	43(18.9)***
Kind of drugs	SM	234(92.2)	8 (3.1)	12 (4.7)			
	PAS	225(90.4)	7 (2.8)	17 (6.8)			
	INH	200(90.0)	3 (1.4)	19 (8.6)			
	KM				77(41.8)	39(21.2)	68(37.0)
	TH				118(55.4)	28(13.1)	67(31.5)
	CS				51(43.2)	14(11.9)	53(44.9)
EB				86(48.0)	41(22.9)	52(29.1)	
Kind of drugs (in case of single drug treatment)	KM				6 (9.2)	9(13.8)	50(76.9)**
	TH				9(23.1)	6(15.4)	24(61.5)**
	CS				3 (8.8)	5(14.7)	26(76.5)**
	EB				11(28.9)	13(34.2)	14(36.8)**
Kind of drugs (in case of two drugs combination)	KM				29(43.3)	19(28.4)	19(28.4)
	TH				60(58.3)	13(12.6)	30(29.1)
	CS				21(46.9)	6(13.3)	18(40.0)
	EB				39(46.4)	19(22.6)	26(31.0)
Kind of drugs (in case of three drugs combination)	KM				42(67.7)	11(17.7)	9(14.5)
	TH				48(69.6)	8(11.6)	13(18.8)
	CS				27(69.2)	3 (7.7)	9(23.1)
	EB				36(63.2)	9(15.8)	12(21.0)

Table 4. Relationship of the Course of the Disease to the Ratio of Negative Converted, Susceptible and Resistant Groups

Items	Primary drugs			Secondary drugs			
	Negative conv.	Susceptible	Resistant	Negative conv.	Susceptible	Resistant	
Numbers of positive cultures for 6 months	Positive for 1 m	272(97.5)	3 (1.1)	4 (1.4)***	170(83.8)	23(11.3)	10 (4.9)***
	Positive for 2	173(92.5)	0	14 (7.5)***	73(67.1)	21(19.3)	15(13.8)***
	Positive for 3	103(88.1)	4 (3.4)	10 (8.5)***	40(58.8)	8(11.8)	20(29.4)***
	Positive for 4	74(91.4)	3 (3.7)	4 (4.9)***	29(35.8)	22(27.2)	30(37.0)***
	Positive for 5	34(75.6)	5(11.1)	6(13.3)***	14(22.6)	14(22.6)	34(54.8)***
	Positive for 6	3(18.8)	3(18.8)	10(62.4)***	6 (3.5)	34(19.9)	131(76.6)***
Course of X-ray findings for 6 months	Markedly or moderately improved	278(97.9)	2 (0.7)	4 (1.4)***	34(97.1)	0	1 (2.9)***
	Slightly improved	245(88.1)	13 (4.7)	20 (7.2)***	102(83.0)	10 (8.1)	11 (8.7)***
	Unchanged	116(82.9)	3 (2.1)	21(15.0)***	194(38.9)	107(21.4)	198(39.7)***
	Worsened	20(87.0)	0	3(13.0)***	2 (5.4)	5(13.5)	30(81.1)***
Presence of cavity after 6 months chemotherapy	Not present	380(97.4)	3 (0.8)	7 (1.8)***	61(93.9)	1 (1.5)	3 (4.6)***
	Present	279(83.3)	15 (4.5)	41(12.2)***	271(43.1)	121(19.2)	237(37.7)***

70/95 (73.7%), TH 69/86(80.2%), CS 55/63 (87.3%), EB 53/80(66.3%) であり薬剤によつてはさらに以後に耐性の率が上昇するものもみられたが、12カ月を耐性化の判定時期としてこれも大きな誤りはないと考えられる。

以上より以後の分析では菌陰性化群とは、6カ月以内に排菌陰性化しその後6カ月間再陽転しない例、感性群とは6カ月へても菌陰性化せず12カ月までは感性である例、耐性化群とは12カ月までに耐性化した例と定義した。

2. 菌陰性化群, 感性群, 耐性化群の背景の比較

3群の間の背景の比較は表2, 3, 4のごとくである。背景因子別のこれら3群の分散の有意性は表2に示したごとくで、性は一次剤 (n.S.), 二次剤 (P<0.05), 年齢は一次剤 (P<0.01), 二次剤 (n.S.), BCG 歴は一次剤 (n.S.), 二次剤 (P<0.05), 家族結核は一次剤 (n.S.), 二次剤 (n.S.), 合併症は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (n.S.), 既往治療期間は二次剤 (P<0.001), 排菌量は一次剤 (P<0.05), 二次剤 (P<0.001), 既往排菌頻度は二次剤 (P<0.001), NTA 分類は一次剤 (P<0.01), 二次剤 (P<0.001), 学会病型は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 学研基本病変は一次剤 (n.S.), 二次剤 (P<0.05), 括りは一次剤 (P<0.01), 二次剤 (P<0.001), 空洞コ数は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 空洞硬非は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 空洞型は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 空洞内径合計は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 最大空洞内径は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 空洞壁の厚さは一次剤 (n.S.), 二次剤 (P<0.001) であり、排菌量, 排菌頻度, NTA, 学会病型, 空洞コ数, 空洞硬非, 空洞型, 空洞内径合計, 最大空洞内径が重要であつた。

Table 5. Important Items Related to Appearance of Drug Resistance

Item	Category	Category score
Sum of internal diameter of cavities	~39 mm	0
	40~79	1
	80 mm~	2
Types of cavity walls	Cavity not present	0
	Non-sclerotic walled	1
	Sclerotic walled	2
Amount of tubercle bacilli in sputum	Culture (+)	0
	Culture (++)	1
Frequency of bacilli in previous sputum examination	Positive not throughout for previous 4 months	0
	Positive throughout for previous 4 months	1

治療に関する背景は表3のごとくで併用感性剤数は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 薬剤別では全体には一次剤 (n.S.), 二次剤 (n.S.) であつたが、二次剤の場合、単独使用 (P<0.01), 2剤併用 (n.S.), 3剤併用 (n.S.) であり、単独使用の場合は EB の有効性が明らかであつた。

経過に関しては表4のごとく、治療開始後6カ月間の菌の経過は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 6カ月間のX線所見の経過は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001), 6カ月後の空洞の有無は一次剤 (P<0.001), 二次剤 (P<0.001) でいずれもきわめて高い関連性があり、6カ月中1カ月のみ菌陽性, 中等度以上改善, または6カ月後に空洞のない例での耐性化はわずかであつた。

3. 要因の重りあいの効果

前項に示した成績は要因の重りあいを無視したもので

Table 6. Relationship of the Sum of Category Scores in Each Case to the Ratio of Negative Converted, Susceptible and Resistant Groups According to the Chemotherapeutic Regimen

	Sum of category scores in each case	Negative converted	Susceptible	Resistant
Single drug therapy	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)
	1	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)
	2	3 (50.0)	0	3 (50.0)
	3	8 (28.6)	9 (32.1)	11 (39.3)
	4	8 (23.5)	6 (17.6)	20 (58.6)
	5	4 (7.4)	13 (24.1)	37 (68.5)
	6	4 (10.3)	5 (12.8)	30 (77.1)
Two drugs combination therapy	0	2 (100)	0	0
	1	14 (87.5)	1 (6.3)	1 (6.3)
	2	23 (76.7)	1 (3.3)	6 (20.0)
	3	16 (43.3)	12 (32.4)	9 (24.3)
	4	46 (56.8)	21 (25.9)	14 (17.3)
	5	34 (40.0)	15 (17.6)	36 (42.4)
	6	9 (20.9)	6 (14.0)	28 (65.1)
Three drugs combination therapy	0	3 (100)	0	0
	1	14 (93.3)	0	1 (7.7)
	2	21 (80.8)	3 (11.5)	2 (7.7)
	3	27 (75.0)	7 (19.4)	2 (5.6)
	4	35 (63.7)	8 (14.5)	12 (21.8)
	5	38 (61.3)	9 (14.5)	15 (24.2)
	6	16 (51.6)	3 (9.7)	12 (38.7)

あり、またきわめて類似した要因が取り上げられている。したがってそれらを整理したものが表5に示した要因であり、病巣の進展度を示すものとして空洞内径の合計、病巣の性状を示すものとして空洞の硬非、排菌量を表すものとして培養のコロニー数の多少、排菌回数を示すものとして既往排菌頻度を取り上げ、それぞれの要因に仮に点数をつけその合計を症例の要因点数とし、要因点数別の治療方式と耐性化の関係を示したのが表6である。なおこの分析は二次剤の場合が菌陰性化群、感性群、耐性化群3群の比率が分析に相当であるため二次剤の場合について行なわれた。

二次剤単独使用では要因0は陰性化50.0%、感性のまま0%、耐性化50.0%、要因1では50.0%、25.0%、25.0%、要因2では50.0%、0%、50.0%、要因3では28.6%、32.1%、39.3%、要因4では23.5%、17.6%、58.9%、要因5では7.4%、24.1%、68.5%、要因6では10.3%、12.8%、77.1%でここに取り上げられた再治療例では二次剤の単独使用は適当ではないと考えられる。2剤併用の場合は要因0は100%、0%、0%、要因1は87.5%、6.3%、6.3%、要因2は76.5%、3.3%、20.0%、要因3は43.3%、32.4%、24.3%、要因4は56.8%、25.9%、17.3%、要因5は40.0%、17.6%、42.4%、要因6は20.9%、14.0%、65.1%であり、要因数2までは2剤併用で可であるが、5以上であれば2剤併用では不可である。3剤併用の場合、要因0は100

%、0%、0%、要因1は93.3%、0%、7.7%、要因2は80.8%、11.5%、7.7%、要因3は75.0%、19.4%、5.6%、要因4は63.7%、14.5%、21.8%、要因5は61.3%、14.5%、24.2%、要因6は51.6%、9.7%、38.7%で3剤併用では要因3までは可であることが示された。

考 案

抗結核剤耐性の出現頻度が薬剤投与期間と関連することがいわれ出したのは、きわめて古く、SMが臨床的に使用されるのとほとんど時を同じくしてである¹⁾。またすでにSMの使用初期の時期から薬剤耐性化が宿主側の条件、とくに空洞の有無により大きな影響を受けることも知られていた。

われわれの成績ではSM、PAS、INHの一次剤3剤併用の場合、個々の薬剤が耐性化するおおよその時期は9カ月または12カ月であり、初期のDyeの成績より耐性化の時期の遅延がみられているが、これは3剤併用の効果と考えられる。われわれの成績でも同様に空洞型、空洞コ数、空洞内径など空洞に関する背景因子および排菌量、排菌頻度が耐性の出現に重要であるという成績を得ているが、今後は類似している因子の整理および数量化を行ない、結果の予測を行なうことが望まれるところである。

治療方式について併用が耐性化の遅延または防止の効

果のあることはすでに Tempel²⁾により 1951 年に指摘されたところであり、以後これを裏づける実験的または臨床的研究は無数にあるといつてよいであろう、しかしもし必要にして十分な治療が望ましいとするならば、個々の症例に対して必要にして十分な治療方式すなわち最少の薬剤で、最高の菌陰性化および最低の耐性頻度を得る方式が開発されねばならないであろうし、そのためには因子の数量化と治療効果の数量的評価が必要であろう、本研究はそれに対する一つのアプローチとして行なわれたものであるが、ここで行なわれた要因の等価なつみ重ねでは不十分で、さらに高度の数量化が望まれるところである。

結 論

1. SM, PAS, INH, KM, TH, CS, EB の 7 剤について薬剤投与期間と菌陰性化および耐性化の関係が調べられたが、菌陰性化は 6 カ月までに起こり、残った菌は 12 カ月までに耐性化することが判明した。
2. 薬剤耐性化に重要な要因は背景因子として、既往

治療期間、排菌量、排菌頻度、NTA 分類、学会病型、拡り、空洞コ数、空洞硬非、最大空洞内径、空洞内径の和があげられ、治療に関する要因としては併用感性剤数が重要であり、経過については治療開始 6 カ月間の菌の経過、胸部 X 線所見の経過および 6 カ月後の空洞の有無があげられる。

3. 耐性化に重要な要因が重なつてあるときは耐性化の率は一そう高率となり、このような症例に対しては抗結核剤の 3 剤併用が望まれる。

本論文の一部は第 45 回日本結核病学会シンポジウム「多剤耐性結核菌喀出患者の検討」において報告した。

文 献

- 1) Dye, W. E.: Am. Rev. Tuberc., 61 : 719, 1950.
- 2) Tempel, C. W. and Hughes, F. J., Jr. : Am. Rev. Tuberc., 63 : 295, 1951.
- 3) Tucker, W. B. and Livings, D. G.: Am. Rev. Tuberc., 72 : 756, 1955.