

## Cycloserine, Ethionamide, Ethambutol の 臨床的耐性の限界について

岡本 亨吉・渡辺 定友・照沼 毅陽

国立療養所村松晴嵐荘 (荘長 久保宗人)

受付 昭和 44 年 12 月 8 日

### CRITERIA OF CLINICAL RESISTANCE TO CYCLOSERINE, ETHIONAMIDE AND ETHAMBUTOL\*

Kokichi OKAMOTO, Sadatomo WATANABE and Kiyō TERUNUMA

(Received for publication December 8, 1969)

#### Introduction.

In the previous study, one of the authors proposed a method to evaluate the serum antimycobacterial activity. By this method, however, the activity of CS and EB in sera from patients who had received a usual single dose of CS 250mg or EB 500mg was not detected. Recently, clinical results of treatment with these drugs including the sputum culture negative conversion rate and the emergence of resistant organism have been obtained. The purpose of this study is to determine the criteria of clinical resistance to these drugs based on the relation between the serum antimycobacterial activity and the emergence of resistant organisms.

#### Materials and Methods.

One hundred and five cases of pulmonary tuberculosis resistant to the major drugs treated with TH, CS or EB were subjected to the study. Monthly sputum cultures were made, and the time and duration of sputum negative conversion were investigated. The prevalence of drug resistance among 349, 346 and 340 strains of tubercle bacilli obtained from patients who had not received CS, TH and EB, respectively, were compared with that among 269, 221 and 113 strains obtained from patients who had received CS, TH and EB, respectively, for more than six months.

The drug sensitivity tests were conducted by the indirect method using 1% Ogawa's egg medium containing antituberculous drugs. The method of the serum antimycobacterial activity tests was the same to that reported in our previous report.

#### Results, Consideration and Conclusion.

1) The sputum negative conversion rate was in general low. The negative conversion occurred mainly within three months after starting treatment, and the bacteriological relapse was seen at the fourth month in most of the relapsed cases.

2) Out of 349 strains isolated before CS treatment, 30.7% were resistant to 10mcg/ml CS, 49% to 20mcg/ml and 12.3% to 40mcg/ml. Out of 269 strains isolated after CS treatment for more than six months, 10.4% were resistant to 10mcg/ml CS, 42.3% to 20mcg/ml and 42.8% to 40mcg/ml. The emergence of CS resistance was seen also among strains isolated within six months after starting CS treatment. Resistance to CS was retested among strains isolated from cases treated with CS for more than six months with the pause of CS treatment for more than six months, and the pattern of CS resistance was similar to that among strains isolated

\* From the National Sanatorium Muramatsu-Seiranso, Tokai-mura, Ibaraki-ken 319-11 Japan.

soon after CS treatment for more than six months. The proportion of strains resistant to 20 mcg/ml CS was 42 to 49% throughout the whole observation period. These facts suggest that the serum antimycobacterial activity of CS was equivalent to 10 to 20mcg/ml CS, and it coincides with the fact that the serum antimycobacterial activity after the administration of 250 mg CS was less than 25mcg/ml.

3) Out of 346 strains isolated before TH treatment, 34.7% were sensitive to 12.5mcg/ml TH, 36.7% were resistant to 12.5mcg/ml, 24% to 25mcg/ml and 4.6% to 50mcg/ml. Out of 221 strains isolated after TH treatment for more than six months, 11.7% were sensitive to 12.5mcg/ml TH, 36.7% were resistant to 12.5mcg/ml, 39.4% to 25mcg/ml and 12.2% to 50 mcg/ml. The serum antimycobacterial activity tests on Dubos' agar medium after the administration of 200mg TH. Among 63 cases revealed that it was less than 2mcg/ml in 60%, 3 to 5 mcg/ml in 24% and 6 to 8mcg/ml in 16%. These titers correspond to less than 10mcg/ml, 15 to 25mcg/ml and 30 to 40mcg/ml, respectively, on Ogawa's egg medium, and the serum antimycobacterial activity is likely useful to select organisms resistant to 12.5 and 25mcg/ml TH.

4) Out of 340 strains isolated before EB treatment, 42.3% were sensitive to 1.0mcg/ml EB, 47.6% were resistant to 1.0mcg/ml and 10% to 2.5mcg/ml. Out of 113 strains isolated after EB treatment for more than six months, 31% were sensitive to 1.0mcg/ml EB, 25.7% were resistant to 1.0mcg/ml, another 25.7% to 2.5mcg/ml and 17.6% to 5.0mcg/ml. The serum antimycobacterial activity after the administration of 1.5g EB was less than 5mcg/ml, and that after the administration of 0.5g EB was estimated to be 1.5mcg/ml. The fact that many strains remain sensitive to 1.0mcg/ml EB after EB treatment can be explained by low serum antimycobacterial activity after the administration of EB.

5) The above mentioned facts suggest that some cases are primarily resistant to CS, TH or EB.

## 緒 言

われわれは結核化学療法時の血清抗菌力を測定して、治療上の参考となし、その知見を報告してきた<sup>1)~4)</sup>。

この方法は、自家工夫のものであり、結核菌をDubos寒天に混釈して、そのうえに抗結核薬溶液等を重層し、その後の培養における発育阻止帯を観測する方法である。

この方法においては、血清を2倍以上に希釈して重層したときは観測が容易であるが、血清原液を重層したときには、界面付近で培地が著しく混濁することによるばかりでなく、培地としての条件が変化するためによると思われる複雑な現象が現われるので、血清原液のままの抗菌力測定法はまだ十分検討せられていない。

それにもかかわらず、SM, PAS, INH, KM, VM, THについては、慣用量投与後の血清は、2倍以上に希釈しても、十分抗菌力を示す例が多かつたので、それぞれの阻止帯は容易に観測することができた。

しかしCS, EBについては、慣用量服用後の血清は、2倍以上に希釈すると、阻止帯を現わす例をみなかつた。すなわち原液ならば抗菌力があるのかもしれない

が、それを計測することができないという状態であつた。

近時ようやく、CS, TH, EBの臨床経験が増加し、臨床症例の菌の薬剤耐性検査成績も得るにいたり、かねて疑問を残していたこれら薬剤の血清抗菌力を推測するために有益な知見を得たと考え、これらの所見から、二次薬の臨床的耐性限界について考察するに及んだので、報告して大方のご批判を得たい。

## 第1部 二次薬の臨床成績

### 1) 症例の概要および研究方法

従来結核治療方針によつて一次薬で治療してきた当所入院患者で、耐性を獲得した症例に対して二次薬を使用したときに、排菌の状況に主眼を置いて、その成績を分析した。

今回調査した対象は、概して高齢で重症または難治の例が多かつた。男68, 女37計105例のうち、50歳以上42, Far ad. 45, Mod. ad. 27, 外科治療後も排菌を続けたのが23であり、既往の治療5年以上40, 3年以上42, 3年未満23であつた。

同一人に対して数次の二次薬治療が行なわれた例もあ

Table 1. Duration of Treatment and Duration of Sputum Conversion (months)

Duration of treatment	3		6			12				18				24				Add. (continuously negative)	
	0	3	0	3	6	0	3	6	12	0	3	6	18	0	3	6	24		
KM·CS·TH	20		5	1	2	4			7	1									
KM·CS	30	1	11	3	4	3		1				2		1					4
KM·TH	19	1	3	1	4		1		3			1		2			1		2
CS·TH	14	1	6	2	2		2												1
KM	50		28	7	2		2		2			1		1		1			5
CS	41	2	18	4	3		6	1	1					1					4
TH	36	4	10	5	3		4	1	1				1	1					5
Total	210				20				13				4					1	

\* Cases converted to negative by other regimen of chemotherapy and remained continuously negative after changing to the indicated regimen were tabulated in this category.

り、各時点における未使用薬治療ごとに1例として集計した。また原則として併用療法が行なわれており、耐性検査により耐性と承知されながら併用せられた一次薬を含む治療もある。これらの場合、一次薬の種類に関係なく、未使用二次薬についてのみ分類集計した。なおSFは併用感性薬として数えなかつた。

毎月1回以上検痰して、陰転の時期と期間、再陽転の時期、長期使用中の陰転の有無を追求した。

## 2) 成績

成績は表1の通りに集計せられた。表は治療期間とその期間中の陰転期間を月単位の数で示し、各区分の症例数を表示した。

表中、使用期間3~24カ月中陰転期間0は全く陰転しなかつたことを示し、使用期間3~24カ月中陰転期間3カ月は、使用の最初の3カ月のうち1~3カ月間陰転したが4カ月目には再陽転したことを示してある。使用期間と同期間陰転は、使用最初の1カ月に陰転して、使用期間中陰性であつたことを示すことはいうまでもない。陰性持続(add.)とは、他の組合せの治療で陰転した後、当該組合せの治療を追加している期間中陰性を持続したことを意味する。

表に見る通り、いずれの組合せでも、検痰毎常、陰転をみなかつた例が多く、平均53%あつた。使用中最初の3カ月以内だけ陰転した例が18%あつた。使用の全期間陰転は19%であつた。したがって最初の3カ月の間に陰転したことのある例は、この両者の合計37%になる。

また12~24カ月使用した例でも、全く陰転しない例が多く、6カ月以後に陰転した例はほとんどなかつたことは付記しなければならない。

すなわちCS, THについて、長期間使用しても、陰転しないものは陰転しないし、陰転した例では、早期に陰転し、再陽転は比較的短期間内すなわち4カ月目に起こつた例が多く、徐々に陰転していく例は少ないという

ことが、一次薬治療の場合と趣が異なり、一考に値すると考えた。

## 第2部 臨床症例における二次薬耐性の推移

### 1) 研究方法

入院時にすべての患者の検痰を行ない、分離せられた菌株について、間接法によりSM, PAS, INH, KM, VM, CS, TH, EBの耐性検査を実施した。入院化学療法中の患者についても、CS, TH, EB使用前に同様耐性検査を実施した。その後、CS, TH, EB使用中および使用後適時同様検査を行なつた。かくして得た成績を次の項目に従つて、分析的に集計した。

耐性検査は、小川培地を用いる希釈法により、衛生検査指針に従つて行なつた。培地は調製後1週間以内に使用し、検査は同一人の技師によつて行なわれ、4~6週間で判定せられた。

また同一症例でも、数回検痰して数株を得て、それぞれ耐性検査を実施した場合、各成績が同じであつたこともあり、同じくなかつたこともあつたのであるが、菌株ごとに1例として集計した。同一症例で2回検査の成績が異なつていても、その相違が臨床上の指示に与える示唆を把握することは、次の理由によつて困難であると考えたので、一応そのように集計することとした。すなわち同一症例でも、病巣により耐性獲得状況が異なるといわれ、また検査技術に関連しては、培地保存による変化、孵卵器内温度分布、試験管内通気、接種菌量等による差異等ほとんど枚挙にいとまがない。かつたまた、二次薬耐性検査については、現行法では2倍希釈という小さき段階で差異を求めなければならないところに問題があると思われる。

(1) CS, TH, EB各剤使用前症例の菌の各剤に対する感受性分布。

(2) 各剤6カ月以内使用中または使用後の症例の菌の各剤に対する感受性分布：第1部の研究において、各

剤使用4カ月目に再陽転する例が多いことを知つたので、再陽転が耐性獲得のために起こるのかどうか明確にしたいと考え、予備的集計において、使用前の菌と使用3カ月以内の菌と4~6カ月の菌の感受性分布等を比較したが、耐性菌の検出頻度は漸増するのであつて、この集計では、耐性菌出現の時期を把握することは困難であると考えたので、一応、本項を選択した。

(3) 6カ月以上使用中または使用後の症例の菌の感受性分布：6カ月以上使用後の症例というのは、使用後も他の化学療法が継続せられたものであり、当該薬中止期間は、約半数では6カ月以内であり、他の約半数では6カ月以上である。

(4) 6カ月以上使用後6カ月以上中止した症例の菌の感受性分布：上記症例の中から本項該当例を抽出した。

(5) 6カ月以上使用した症例における併用薬の影響：既述の通り、耐性検査は毎回 SM, PAS, INH, KM, VM, CS, TH, EB について実施したので、この成績により、検査当時の併用薬の感受性を判定した。

2) 研究成績

a) CS 耐性の推移

(1) CS 未使用例の感受性分布と CS 使用例の感受

性分布(図1)

CS 未使用症例の菌 349 株の CS 感受性分布は図1に示す通り、10mcg/ml 感受性株が8%であり、10mcg/ml 耐性株と20mcg/ml 耐性株とが大部分を占め、それぞれ30.7%、49% 合計79.7% あつた。40mcg/ml 耐性株が12.3% あつた。

CS を含む化学療法を開始して6カ月以内の症例と、6カ月以内で中止した症例とから分離せられた菌102株のCS感受性分布は、10mcg/ml 感受性株が8.8%、10mcg/ml 耐性株が19.6%で、使用前より少なく、20mcg/ml 耐性株は48.1%で、少しく多い。40mcg/ml 耐性株も23.5%に増加している。

6カ月以上使用した症例の菌269株では、10mcg/ml 感受性株が4%、10mcg/ml 耐性株は10.4%、20mcg/ml 耐性株は42.8%とほぼ不変、40mcg/ml 耐性株は42.8%に達した。

上記のうち、6カ月以上使用した後6カ月以上中止したときに分離せられた菌129株の分布を抽出してみると、10mcg/ml 感受性株4.7%、10mcg/ml 耐性株12.6%、20mcg/ml 耐性株45.2%、40mcg/ml 耐性株は37.2%で母集団の分布と大差ない。

以上の成績は次のように要約することができる。すな

わちCSを6カ月以上使用したときは、10mcg/ml 感受性菌の症例は少なくなるけれどもなおかなり多数残存する。このことはかなり多数例が耐性を獲得しなかつたということに他ならない。10mcg/ml 耐性菌の症例は減少した。20mcg/ml 耐性菌はCS使用前、使用中、使用後も42.8~49%の多きを占めていたことは注目し得る。40mcg/ml 耐性株は増加する。

また獲得せられたCS耐性は使用中止によつても感受性に復帰しない。

(2) CS 耐性獲得抑制について(図2)

CS を含む化学療法を6カ月以上行なつた症例を、感受性薬併用の有無によつて区分して、それぞれの症例群の菌のCS感受性分布を調べた。これは図1の6カ月以上治療した症例群の269株のうち、感受性薬併用の有無が明らかであつた症例群の

Fig. 1. Susceptibility of Tubercle Bacilli to CS on Ogawa's Egg Medium before and after Treatment

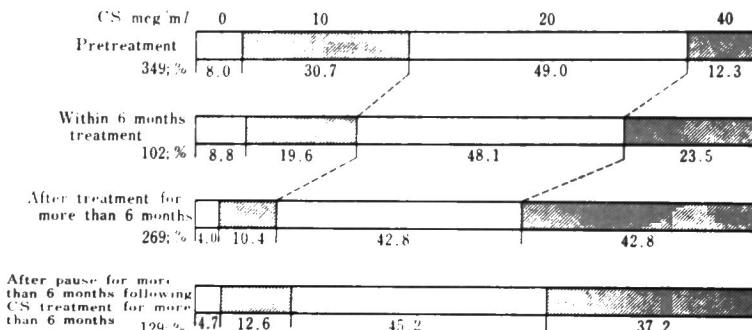
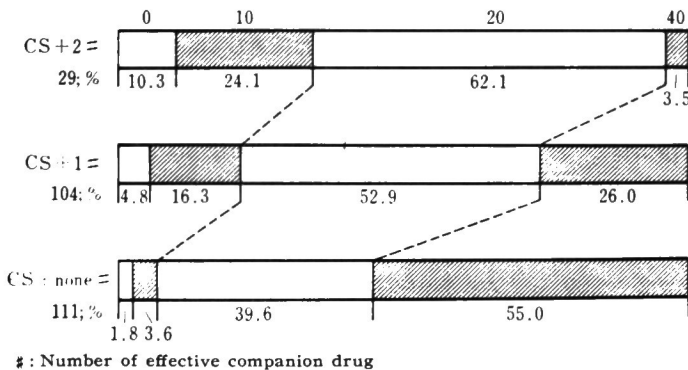


Fig. 2. Prevention of the Emergence of CS Resistant Organisms by the Companion Drugs among Cases Receiving CS Treatment for More than 6 Months



菌 249 株の CS 感受性分布である。成績は図 2 に示す通りであつた。

すなわち CS+感受性薬 2 種類の症例群の 29 株では、10mcg/ml 感受性株が 10.5%、10mcg/ml 耐性株 24.1%、20mcg/ml 耐性株 62.1% で、40mcg/ml 耐性株は 1 株であつた。この分布は次の 2 群の菌に比して、CS 使用前の分布に近いが、10mcg/ml 耐性株が少なく、20mcg/ml 耐性株が多い。

CS+感受性薬 0 の症例群の 111 株では、10mcg/ml 感受性株と同耐性株の合計が 5.4% ときわめて少なく、40mcg/ml 耐性株は 55% の多きに達した。しかし 20mcg/ml 耐性株はやはり 39.6% あつた。

CS+感受性薬 1 種類の症例群の 104 株の分布は前 2 者の中間である。

b) TH 耐性の推移

(1) TH 未使用例の感受性分布と TH 使用例の感受性分布 (図 3)

TH を使用したことのない症例から分離せられた菌 346 株の TH 感受性分布は図 3 にみられる通り、12.5mcg/ml 感受性株 34.7%、同耐性株 36.7%、25mcg/ml 耐性株 24.0%、50mcg/ml 耐性株 4.6% であつた。

TH を含む化学療法を 6 カ月以上行なつた症例の 221 株では、12.5mcg/ml 感受性株 11.7%、同耐性株 36.7%、25mcg/ml 耐性株 39.4%、50mcg/ml 耐性株 12.2% であつた。すなわち 12.5mcg/ml 感受性株は著しく減少したが、同耐性株は未使用例の分布と同率であり、25mcg/ml 耐性株はわずかに増加し、50mcg/ml 耐性株は実数は少ないが約 2 倍半に増加していた。

TH 使用 6 カ月以内または 6 カ月以内で中止した症例群の 135 株の分布は上記 2 群の分布の中間の状況であつた。

6 カ月以上使用した後、6 カ月以上中止した症例群の 144 株は上記 221 株の中にあるものであり、その分布は母集団の分布と大差なく、中止による感受性復帰がないことを示唆する。

(2) TH 耐性獲得抑制について (図 4)

図 4 に示す通り、TH+感受性薬 2 種類の症例群の分布は未使用症例群の分布に近く、TH+感受性薬 0 の症例群の 116 株の分布は、12.5mcg/ml 感受性株 6.9% と減少しており、同耐性株 33.6% で、いずれの群でもかなり多く、25mcg/ml 耐性株 44.0% であり、両者合計 77.6% を占めているのが注目される。

c) EB 耐性の推移

(1) EB 未使用例の感受性分布と EB 使用例の感受性分布 (図 5)

EB を使用したことがない症例群の菌 340 株の EB 感受性分

Fig. 3. Susceptibility of Tubercle Bacilli to TH on Ogawa's Egg Medium before and after Treatment

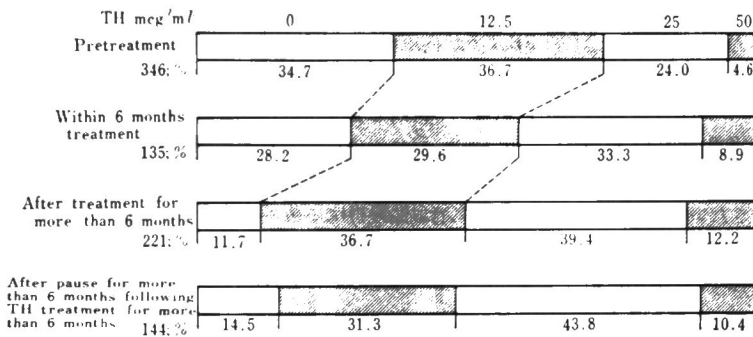


Fig. 4. Prevention of the Emergence of TH Resistant Organisms by the Companion Drugs among Cases Receiving TH Treatment for More than 6 Months

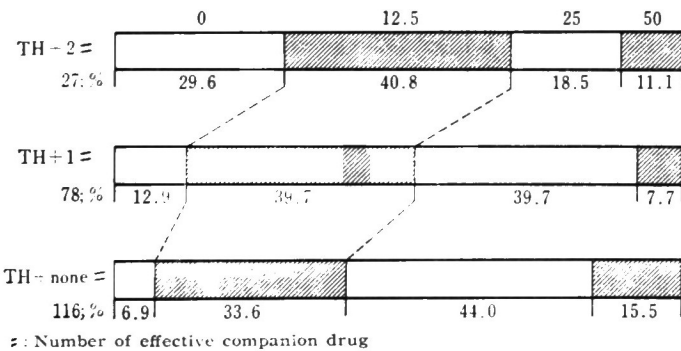


Fig. 5. Susceptibility of Tubercle Bacilli to EB on Ogawa's Egg Medium before and after Treatment

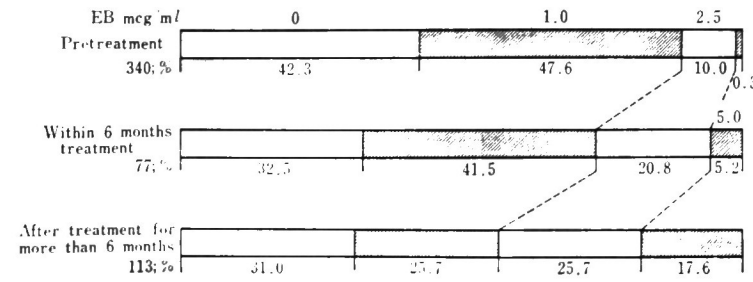
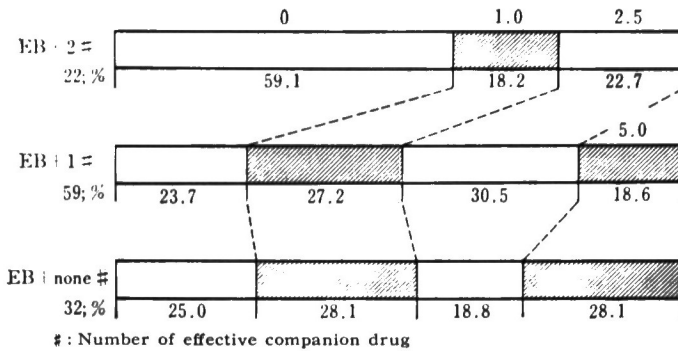


Fig. 6. Prevention of the Emergence of EB Resistant Organisms by the Companion Drugs among Cases Receiving EB Treatment for More than 6 Months



布は、図5に示す通り、1.0mcg/ml 感受性株 42.3%、同耐性株 47.6% で、計 89.9% を占めた。2.5mcg/ml 耐性株 10%、5mcg/ml 耐性株は1株だけであった。

EBを含む化学療法6カ月以上に及んだとき、1.0mcg/ml 感受性株 31%、同耐性株 25.7% で、両者合計 56.7% に減少した。2.5mcg/ml 耐性株と5.0mcg/ml 耐性株が合計 43.3% に増加した。1.0mcg/ml 感受性株が約1/3 残存していることは注目しておきたい。

#### (2) EB 耐性獲得抑制について (図6)

EB+感受性薬2種類の症例群の22株では、1.0mcg/ml 感受性株と同耐性株の合計が77.3% の多きを占めている。

EB+感受性薬0の症例群の32株では、2.5mcg/ml 耐性株と5.0mcg/ml 耐性株の合計が46.9% の多きを占めたことが注目せられる。この群でも、1.0mcg/ml 感受性株が25% もあることもまた注目しておきたい。

### 第3部 化学療法時血清抗菌力

この部の研究はすでに本誌<sup>4)</sup>に報告したものであるが、上記研究結果と照合して考察するために、次のように、その要約を記述する。

#### 1) CS 内服時血清抗菌力

CS 250mg 内服後3~4時間の血清を生食水で2倍に希釈したものの抗菌力は、CS 水溶液の最少発育阻止濃度約12.5mcg/ml の抗菌力に及ばなかった。いかえれば、CS 内服時血清抗菌力は最少発育阻止濃度の2倍の抗菌力に達しないと推定せられる。しかしながら2倍以下のどの程度であるかは測定することができない。

#### 2) TH 内服時血清抗菌力

TH 200mg 内服4時間後の血清は、2倍に希釈すると、Dubos 寒天培養の菌に対して、抗菌力を現わさない例と、現わす例と、さらに4倍に希釈しても抗菌力を現わす例があつた。63人の血清について細部の計測を行ない、2mcg/ml 以下61%、3~5mcg/ml 24%、6~8mcg/ml 16% であつた。これらは小川培地の10mcg/

ml 以下、15~25mcg/ml、30~40mcg/ml に相当するとせられる<sup>5)</sup>。

#### 3) EB 内服時血清抗菌力

EB 500mg 内服2~4時間後の血清は、2倍に希釈すると、その抗菌力は、EBの水溶液の最少発育阻止濃度2.5mcg/ml 以下の抗菌力に及ばなかった。

EB 1.5g 内服2~4時間後の血清は2倍に希釈すると最少発育阻止濃度に達しなかつたけれども、抗菌力を現わすことは観察せられた。

すなわち、ここにいう最少発育阻止濃度とは、一定の菌量の発育を阻止する濃度をいうのであつて、菌量が少なければ、もつと少ない濃度でも発育を阻止することがみられる。この意味で、EB 1.5g 内服後の血清は2倍に希釈しても抗菌力を現わすと述べ、500mg 内服後の血清は1.5mcg/ml 前後に相当する抗菌力を有すると推定している。

### 考 察

菌の薬剤耐性獲得は、菌が増殖したさいに、変異によつて出現する耐性菌が環境の条件によつて選択せられることによると考えられている。

この考えに従つて考察するために、環境の条件として、血清抗菌力を想定した。環境の条件としては、病巣内の抗菌力を選ぶほうがより適当であることは論を待つまでもないけれども、今その知見を得ることは必ずしも容易ではない。また病巣内抗菌力と血清抗菌力とは必ずしも一致しないという推論には、種々の根拠があるけれども、また一方、なんらかの平行関係があるとも考えるのも不当ではないと考え、今かりに、ほぼ等しいと仮定して、考察してみたい。

すなわち化学療法前と後の菌の感受性分布と血清抗菌力との関連性を検討し、臨床成績との関係を考察して、二次薬の臨床的耐性限界を理解したい。

#### 1) CS の臨床的耐性の推移と限界

CS 未使用例の感受性分布は、10mcg/ml 感受性8%、同耐性30.7%、20mcg/ml 耐性49%、40mcg/ml 耐性12.3% であつた。

CS 500mg 内服後血清は2倍に希釈すると抗菌力が12.5mcg/ml 相当以下であることが知られ、原液では25mcg/ml 以下であると推定せられるので、今かりに、25mcg/ml までありうると仮定する。

10mcg/ml 感受性菌、同耐性菌および20mcg/ml 耐性菌は、25mcg/ml 相当の抗菌力によつて抑制せられるはずであり、臨床的には、抗菌力のために陰転する例があることは当然であると思われる。しかし臨床成績においては、最初の3カ月に陰転した例は24% しかなく、

陰転したことがない例が75%であつた。もちろん陰転は薬剤の抗菌力によるばかりではないと思われる例も少なくはないし、感性薬2種類併用の症例の菌の感受性分布にみるように、耐性が上昇しないまま陰転しない例も多々含まれているであろう。しかしまた、血清抗菌力が20mcg/ml相当以下の例がかなり多いという想定も許される。

一方、治療後の症例の菌の感受性分布をみると、10mcg/ml感受性菌と同耐性菌が減少して、これは陰転した症例が除かれるためであると思われる。この意味では20mcg/ml耐性菌も同様に減少するはずであるが、実際は20mcg/ml耐性菌は治療前49%、治療後45%と大差ない。ここでも血清抗菌力が20mcg/ml相当以下の例がかなり多いという想定は妥当であると思われる。

したがって血清抗菌力は20mcg/ml相当以下ないし25mcg/mlであり、40mcg/ml耐性は臨床的に耐性であり、自然耐性の例と獲得耐性の例もあると考えられる。20mcg/ml耐性も同様であるが、一部の症例では臨床的には感受性の例もある。10mcg/ml耐性と同感受性とは臨床的に感受性例が多いであろうと考えられる。

#### 2) THの臨床的耐性の推移と限界

TH使用前の感受性分布は、12.5mcg/ml感受性34.7%、同耐性36.7%、25mcg/ml耐性24%、50mcg/ml耐性4.6%であつた。

TH 200mg内服後血清抗菌力は、小川増地10mcg/ml相当以下の例60%、15~25mcg/ml相当24%、30~40mcg/ml相当16%であつた。

12.5mcg/ml感受性菌の例は15mcg/ml相当以上の血清抗菌力によつて陰転する見込みがあるわけであり、12.5mcg/ml耐性菌の例は10mcg/ml相当の血清抗菌力では陰転の見込みがうすいであろう。このように考えると、臨床成績において、短期間陰転も含めて陰転例33%あつたこととよく一致するごとくである。

陰転しなかつた例では、菌が血清抗菌力によつて影響せられることなく推移した例と、耐性を獲得した例とあるであろう。

6カ月以上治療後の菌の感受性分布において、治療前のそれに比して、12.5mcg/ml感受性株が減少しているのは、前者の症例群では陰転例が除かれているためと同濃度に耐性を獲得した症例があるためであろう。12.5mcg/ml耐性株があまり増減しないのは、陰転例が除かれること、血清抗菌力に影響せられることなく残存する例と獲得耐性の推移とが相殺するのであろう。25mcg/ml耐性株の増加は陰転例が少なく、15~25mcg/mlの抗菌力によつて選択せられる例が多いためであり、50mcg/ml耐性株が少ないのは30~40mcg/ml相当の抗菌力の例が少ないのと一致する。

したがって12.5mcg/ml感受性菌の症例は臨床的にも感受性であることが多く、12.5mcg/ml耐性は一部感受性であるが、自然耐性というべき例も、獲得耐性の例もある。25mcg/ml耐性についても同様のことがいえる。50mcg/ml耐性はすべて臨床的に耐性である。

#### 3) EBの臨床的耐性の推移と限界

EB使用前症例の菌の約89%は1.0mcg/ml感受性か耐性であり、6カ月以上使用した症例の菌でも、約半数が同様である。一方、血清抗菌力は1.5mcg/ml相当前後と推定せられた。したがって、1.0mcg/ml以上耐性を獲得しない例がかなり多いのは、血清抗菌力が1.0mcg/mlに達しないために、その影響を受けることなく残存する菌があるためと思われ、臨床的には全く陰転することがない例があるものと思われる。しかし、2.5mcg/ml耐性株と5.0mcg/ml耐性株と計約30%増加しているのであるから、症例により、血清抗菌力が高くなる例もあり、陰転例もあるのかもしれない。

### 結 論

CS, TH, EB各剤を含む化学療法について、臨床症例の排菌陰転状況と、各剤使用前後の菌の各剤感受性分布と、各剤の慣用量内服後の血清抗菌力測定の結果を述べ、臨床的耐性限界について考察した結果次の結論を得た。

1) CSについては、喀痰中の菌が、小川増地を用いる希釈法で、40mcg/ml耐性であることはいずれの症例でも臨床的に耐性であり、20mcg/ml耐性であることは症例により感受性であり、また自然耐性または獲得した耐性である。10mcg/ml耐性菌または感受性菌の症例には臨床的に感受性の例が多い。

2) THについては、12.5mcg/ml感受性菌の例では臨床的に感受性の例が多いであろうが、なお血清抗菌力が低いために臨床的には耐性の例があるかもしれない。12.5mcg/ml耐性菌の例は一部感受性例もあり、自然耐性または獲得耐性の例もある。25mcg/ml耐性菌の例では大部分自然耐性または獲得耐性であり、50mcg/ml耐性菌の例はすべて耐性であろう。

3) EBについては、使用前の菌の89%は1mcg/ml感受性または耐性であり、2.5mcg/ml以上耐性の菌株は約10%であつた。6カ月以上使用後には、1.0mcg/ml感受性と同耐性が約55%残存し、2.5mcg/ml耐性菌と5.0mcg/ml耐性菌が増加していた。血清抗菌力は1.5mcg/ml相当前後と推測せられ、1mcg/ml感受性または同耐性菌の症例でも、血清抗菌力の影響を受けることなく残存する例もあり、血清抗菌力が1.5mcg/ml相当よりもわずかに高い例もあつて、2.5~5.0mcg/ml耐性菌が選択せられてくる例もある。

4) いずれの薬剤に対しても、獲得した耐性は感受性

に復帰する傾向はみられなかった。

5) いずれの薬剤についても、感性薬併用により、耐性獲得がよく抑制せられた。

#### 文 献

1) 岡本亨吉・照沼毅陽：結核，39：474，昭 39.

2) 岡本亨吉・宇都宮利善・古泉桂四郎：結核，35：543，昭 35.

3) 岡本亨吉・藤永亮三・山内秀夫：結核，38：413，昭 38.

4) 岡本亨吉・照沼毅陽：結核，40：505，昭 40.

5) 科研化学：参考資料，TDO-F 67-020，昭 42.