

## 二次抗結核薬の耐性に関する研究

—切除肺および喀痰中の結核菌について—

亀田和彦・工藤祐是

結核予防会結核研究所附属療養所

岩井和郎・牛窪清子

結核予防会結核研究所

受付 昭和45年7月28日

### STUDIES ON TUBERCLE BACILLI RESISTANT TO SECONDARY DRUGS IN THE RESECTED SPECIMENS AND SPUTUM OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS\*

Kazuhiko KAMEDA, Sukeyoshi KUDO, Kazuro IWAI  
and Kiyoko USHIKUBO

(Received for publication July 28, 1970)

Sensitivity to secondary drugs were examined on the tubercle bacilli cultivated from the resected specimens of pulmonary tuberculosis treated with secondary drug before operation, and on the bacilli discharged from the sputum of tuberculous patients who had been treated by secondary drugs.

The strain were defined as resistant if there was equal growth of tubercle bacilli on Ogawa's culture media containing 10 mcg KM, 25 mcg TH, 40 mcg CS or 2.5 mcg EB. Tubercle bacilli were cultivated in 66 of 133 cavities (49.6%) and in 13 of 60 closed lesions (21.7%).

The resistance to the secondary drugs was detected in 25.8% among the strain cultivated from cavities, and in 23.1% from closed lesions (Table 1). Resistance to KM was found more frequently than that to EB, TH or CS, though each drug was given nearly the same duration before resection (Table 2).

The rate of resistance to secondary drugs showed gradual increase according to the duration of chemotherapy; 20% in the cavity cases treated for 1 to 6 months, 28.6% for 7 to 12 months and 42.9% for 13 months or more. The rate was much lower as compared with the rate of resistance to primary drugs (Table 3).

Among 26 cases who had discharged resistant bacilli in sputum at least once during the course of preoperative chemotherapy, sensitive strains were detected in 7 lesions (26.9%) while resistant ones were found in 12 lesions (46.2%). The disagreement of resistance between tubercle bacilli in sputum and in the lesion was seen far less in the case of primary drugs than in the case of secondary drugs (Table 4).

Concerning the rate of resistance to secondary drugs in sputum among the cases discharging bacilli continuously under secondary drug treatment, resistance to CS was found rarely even when the drug was given for more than 12 months.

Resistance to TH showed unstable results in each of the repeated examination under che-

\* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo 180-04 Japan.

motherapy. Resistance to KM and EB were found in approximately 60% of the cases under chemotherapy for longer than 1 year, while resistance to primary drugs was seen in 80% or more (Table 5).

It can be concluded that the incidence of tubercle bacilli resistant to secondary drugs was lower than that to primary drugs, both in resected specimen and in sputum.

### まえがき

一次抗結核薬の治療で排菌の陰性化に失敗した肺結核症例でも、二次抗結核薬の適切な使用により、それらの50~80%は排菌を陰性化しうるようになった<sup>1)-3)</sup>。しかし、そのような症例でも外科療法の適応がある場合には、排菌の陰性化した早い時期に手術を実施するのが好ましいとされている。

われわれの施設における肺結核の切除例の術前治療の種類をみると、昭和38年には、一次薬のみの使用中に切除された症例が70%、二次薬併用のもとの切除された症例が30%であったが<sup>4)</sup>年々その比率は変化し、昭和44年には、切除81例中29%が一次薬のみの使用で切除が行なわれており、残る71%が二次薬を使用したのちに切除されており、両者の比率は最近5年ほどの間に逆転している。一方、昭和45年4月現在、入所中の470例の内科治療例を含む肺結核患者のうち、264(56.2%)が二次薬を含んだ治療を受けている。この事実は、現在肺結核の入院治療における二次薬の占める位置がきわめて大きいことを示しているといえよう。

さて二次薬で肺結核患者の治療をすすめていく場合に、副作用とならんで留意せねばならないことは耐性の問題である。二次薬の耐性に関しては多くの基礎的研究があり、その解明に努力がなされているが、臨床的には一次薬の場合と異なり、まだ複雑な問題が残されているようである。

今回、著者らは、二次薬使用中に切除された肺結核病

巣内より得られた結核菌の二次薬に対する耐性検査成績と、臨床的に二次薬使用中で排菌陽性持続例の喀痰中結核菌の二次薬の(今回はKM, TH, CS, EBについて)耐性の推移を調べ、同様な方法で調べた一次薬の耐性成績と比較して若干の検討を加えたので報告する。

### 研究対象と方法

昭和40年以降に、二次薬を使用したのちに切除された肺結核病巣193(切除時空洞133, 非空洞60)の結核菌培養を行ない、その培養陽性菌に対して二次薬の耐性検査を行なった。一方、昭和42年以降に当療養所において入院治療を受けた症例のうち、二次薬使用中に排菌の持続した100例を選び、二次薬耐性出現頻度と推移を検討した。なお一次薬耐性菌の状況を対照とするために、切除肺病巣内結核菌については結核病理研究班で行なった成績<sup>5)</sup>と、昭和42年に報告した著者の成績<sup>4)</sup>を利用し、一方、喀痰中の結核菌については、昭和38, 39年に入所した症例から、一次薬使用中で排菌持続の88例を選び同様の検討を行なった。耐性基準は、二次薬ではKM 10 mcg, TH 25 mcg, CS 40 mcg, EB 2.5 mcg 完全耐性以上、一次薬ではSM 10 mcg, PAS 1 mcg, NH 1 mcg 完全耐性以上とした。

### 研究成績

#### 1) 切除肺病巣の結核菌について

術前に二次薬が使用されて切除された病巣の結核菌培養成績は表1の通りである。切除時空洞133中、培養陽

Table 1. The Rate of Resistant Strains to Secondary Drugs in Resected Specimens of Pulmonary Tuberculosis Treated with Secondary Drugs before Operation

	No. of foci	Culture (+)	Resistance to second. drug	R(+)/C(+)	Resistant to primary drugs* R(+)/C(+)
Cavitary lesions	133	66 (49.6)	17	17/66 (25.8)	123/177 (69.5)
Non-cavitary lesions	60	13 (21.7)	3	3/13 (23.1)	16/37 (43.2)

\* According to the results obtained from 9 institutes.

Table 2. Drug Resistance of Bacilli Cultivated from Resected Foci

Total number of resistance positive	Resistant to KM	Resistant to TH	Resistant to EB	Resistant to CS	Resistant to one drug	Resistant to two drugs	Resistant to three drugs
20	15	4	3	0	18	2	0

性は66(49.6%)で、うち17(25.8%)がなんらかの二次薬に耐性があり、切除時非空洞60中、培養陽性は13(21.7%)で、うち3(23.1%)に耐性があった。この培養陽性菌の耐性あり率は、一次薬の耐性出現率が空洞69.5%、非空洞43.2%であったのに比較すると、いずれもかなり低率であった。

耐性例の薬剤の種類と数は表2に示すごとくその多くはKM耐性であり、TH、EB耐性菌は少なく、CS耐性菌は病巣内よりも1例も得られておらず、1剤耐性18、2剤耐性2であった。

薬剤使用期間別にみると、表3のごとく、切除時空洞では6カ月以内では20%、12カ月以内では28.6%、13カ月以上でも42.9%であり、一次薬の場合の34.6%、64.7%、86.2%に比し、約1/2の低率である。切除時非空洞では例数が少ないが、1年以内の使用では耐性の出現はほとんどみられず、1年以上の使用でようやく耐性菌が得られるようである。この点、一次薬では7カ月以上で耐性菌がみられるようになるのと比べて耐性出現が、ややおそいかのように思われる。

次に病巣内結核菌の成績と術前の喀痰中結核菌の状況との関係を見ると、表4のごとく、二次薬の場合は、術前に一度でも耐性菌を喀出したことのある症例26の病巣からは12(46.2%)が耐性菌を証明された。反面、耐

性菌の喀出があつたにもかかわらず病巣内より感性菌を証明されたのが7(26.9%)にみられた。この両者の不一致は喀痰中のTH耐性菌喀出例6、CS耐性菌喀出例1であり、KMではそのような不一致はなかつた。このような喀痰中と病巣内の菌成績の不一致例が、一次薬の場合はわずか2.1%にしかみられなかつたことと比べて大きい差異であった。術前喀痰中結核菌が終始陰性であったか、たとえ陽性であってもそれが感性菌であった例の病巣からの耐性菌検出率は、二次薬例では62中6(10.8%)、一次薬例で183中14(7.6%)であった。

2) 持続排菌例の喀痰中結核菌の耐性出現推移について

二次薬治療を開始して喀痰中の排菌が停止するまでに得られた結核菌の耐性出現推移を経時的に調べ、同様に検討した一次薬のそれと比較して表5に示した。長期の排菌陽性期間中に1~2カ月の陰性の時点があつても総じて陽性持続と考えられる症例、および何カ月か陰性化したのちの再排菌が起こり、そのまま陽性持続した場合も、薬剤使用開始より何カ月目として記録した。もちろん未治療耐性例と思われるものはこの研究から除外した。

Table 4. Correlation between Bacteriologic Findings of Sputum and that of Resected Specimens  
a) Resistance to secondary drugs

Bacilli in sputum		Bacilli in resected specimens			
		Culture (+)		Culture (-)	Total
		Resistant	Sensitive		
Culture (+)	Resistant	12 (46.2)	7 (26.9)	7 (26.9)	26 (100)
	Sensitive	2	11	12	25
Culture (-)		4	6	27	37

b) Resistance to primary drugs

Bacilli in sputum		Bacilli in resected specimens			
		Culture (+)		Culture (-)	Total
		Resistant	Sensitive		
Culture (+)	Resistant	92 (64.8)	3 (2.1)	47 (33.1)	142 (100)
	Sensitive	4	4	81	89
Culture (-)		10	6	78	94

According to the report from Kekkaku Vol.42, No.6.

Table 3. Rate of Resistance according of the Duration of Preoperative Treatment

a) In cases treated with secondary drugs

Resistance to secondary drugs	Duration of treatment		
	1m.~	7~	13~
	Cavitary lesions	9/45(20.0)	2/7(28.6)
Non-cavitary lesions	1/7	0/1	2/5

b) In cases treated with primary drugs

Resistance to primary drugs	Duration of treatment		
	1m.~	7~	13~
	Cavitary lesions	9/26(34.6)	33/51(64.7)
Non-cavitary lesions	0/8	8/18(44.4)	8/11(72.7)

Notes: Figures in denominator indicate the number of foci. Figures in numerator indicate the number of resistant bacilli obtained.

Table 5. Rate of Resistant Strains in Sputum according to the Duration of Positive Sputum

Duration of positive sputum	SM	PAS	INH	KM	TH	CS	EB
1m.~	5/48(10.4)	10/51(19.6)	11/56(19.8)	9/112(8.0)	17/141(12.1)	1/19(5.3)	15/90(16.7)
6~	14/23(60.9)	15/26(57.5)	18/32(56.3)	19/63(30.2)	11/59(18.6)	0/39(0)	14/44(31.8)
12~	24/30(80.0)	29/34(85.3)	29/36(80.6)	15/27(55.6)	5/35(14.3)	0/18(0)	16/26(61.5)

Notes: Figures in denominator indicate the number of cases.

Figures in numerator indicate the number of resistant strains.

成績は表5で明らかなように一次薬では使用期間が長びくにつれて耐性出現頻度は SM, PAS, INH の3者ともほぼ同じ傾向で高くなってくる。すなわち使用期間6カ月未満の場合は約10~20%, 6カ月から11カ月までの例では約50~60%, 1年以上の例では80~85%となる。

しかし二次薬に対する耐性は、同じ陽性持続期間、薬剤使用期間でも、一次薬とは違つて全体としても耐性出現頻度は低率であり、さらに薬剤間でも態度を異にしている。すなわち6カ月未満の場合は5~17%, 6カ月から11カ月の群で0~32%, 1年以上では0~62%であり、薬剤別には  $KM \equiv EB > TH > CS$  の関係がみられる。とくに CS 40 mcg 完全耐性例は、使用期間に無関係にほとんどみられなかつた。また TH では同一症例でも耐性値の変動があつた。その点、KM, EB は期間が長びくにつれて耐性出現も次第にその頻度が高くなつた。しかし SM, PAS, INH は高率にはならず、12カ月以上群で約60%であつた。

### 考 案

一次薬治療で排菌を陰性化しえなかつた症例でも、二次薬の使用により少なくとも排菌を陰性化しうる場合が多くなつたことは肺結核治療上大きな進歩といわねばならない。肺結核治療指針に記載されているように、一次薬での治療中に耐性があれば感性的薬剤に変更することは理論的にも問題はないが、二次薬の使用中は、その耐性検査成績は、われわれが想像するよりも低く、また必ずしも安定しておらず clear-cut に考えられないことがあるようである。

わが国の臨床報告をみても、各薬剤の耐性基準も異なり、耐性出現率にもかなりの差があり、相互の成績を比較しえない。たとえば KM 10 mcg 完全耐性を基準にした場合、遠藤<sup>6)</sup>は KM 使用量と耐性出現頻度は必ずしも平行しないと、篠田<sup>7)</sup>は常時排菌者で40%、山本<sup>8)</sup>は12カ月の時点で76.6%の出現を報告している。TH 25 mcg 耐性については、篠田<sup>7)</sup>は5%、山本<sup>8)</sup>は88.9%、岡本<sup>9)</sup>は6カ月使用後で50%とし、副島<sup>10)</sup>は10 mcg で6カ月使用後で39.1%、7カ月以上で80%とし、山崎<sup>11)</sup>、東村<sup>12)</sup>、田村<sup>13)</sup>は、TH 耐性は不安定であることを述べている。

CS 耐性は20 mcg では岡本<sup>9)</sup>、山本<sup>8)</sup>らが、やや高い頻度に出現するとしているが、40 mcg では遠藤<sup>6)</sup>、副島<sup>10)</sup>によるときわめて低率のようである。

この点、EB については、その治療効果を評価するためにまとまつた臨床研究がなされているので、耐性についてもかなり整理できる。5 mcg 完全耐性でとると、副島<sup>10)</sup>は3カ月で25%、7カ月以上で93.3%、堂野前<sup>14)</sup>は3カ月で37%、5カ月以上で58.3%の出現があり、5 mcg 耐性となつた症例ではその後菌陰転するものはな

く、そのようなものは再治療例に多いとしている。また予防会化療研究班<sup>15)</sup>は治療期間が長くなるに従つて2.5 mcg 不完全耐性が多くなり、5 mcg は4カ月以後に出現するが完全耐性は少なく、また12カ月以後でも2.5 mcg に感性的のものがあるという。岡本<sup>9)</sup>も6カ月以上の使用で2.5 mcg 以上の耐性例が43.3%発生するが、なお1/3は1 mcg に感性的として残存するとしている。EB の感受性の臨床限界は2.5~5 mcg とするもの<sup>16)</sup>、1 mcg 完全~3 mcg 不完全耐性とするもの<sup>17)</sup>もあるが試験管内結核菌最小発育阻止濃度が2.5~5 mcg であること、および臨床的排菌の推移からみて5 mcg 完全耐性以上とするのが大方の見解のようである<sup>14) 16) 17)</sup>。

国際化研の報告<sup>18)</sup>によれば、二次薬使用の場合も一次薬と同様、1剤より2剤、2剤よりも3剤の併用を行なつたほうが菌陰性化率は高く、同一方式の治療を6カ月以上継続して排菌のある場合は50%以上は耐性、あるいはその疑いとなり、それ以上治療効果は期待できず、耐性出現は患者の喀出する菌量に大きく関係するという。KM, EB は併用剤によつてある程度耐性出現が阻止されるが、TH, CS では併用剤に影響されることは少なく、TH では1剤でも2剤でも耐性出現率はかわらず、CS では併用剤の有無にかかわらず耐性出現は少ないようである<sup>15) 19)</sup>。この点、岡本<sup>9)</sup>は CS, TH とともに併用剤数により耐性出現率が異なるとしている。

ともあれ二次薬の耐性が一次薬のそれと趣を異にすることは、Canetti<sup>20)</sup>、Tucker<sup>21)</sup>、Zierski<sup>22)</sup>らによれば、二次薬は一次薬に比し血中濃度が低いことが理由であるとされている。さらに Canetti<sup>23)</sup>は、二次薬は服薬が不規則になることも一因とし、本当は耐性が出現しているはずであり、より低い濃度を検査する必要があるとしている。いずれにせよ、二次薬では一次薬に比し、薬剤の血中濃度と試験管内での結核菌最小発育阻止濃度との開きが、非常に少ないことが問題のようである。

一方、切除肺病巣内結核菌の二次薬の耐性も、一次薬の場合よりも低率のようであつた。成績に示したごとく二次薬の耐性の多くは KM 耐性であつたが、術前使用された二次薬の種類と期間をみると、表6のごとく193中 KM 161, TH 134, CS 117 が使用されており、EB は54で少なかつた。この薬剤間の使用頻度の差は、最近の症例では EB の使用される頻度はきわめて高いが、本研究の対象が昭和40年以降のものであり、当初 KM・TH・CS の併用が多かつたためと考えられる。いずれの薬剤も1~6カ月以内の使用例が63~70%を占め、1年以上使用したものが11~13%であつた。表2に示した1剤耐性が多く、KM 耐性菌が多いという結果は、とくに KM のみが単独に長期使用されていたということはないのを考えると、TH, CS は KM よりも病巣内において耐性獲得することが少ないといえよう。各薬剤の分子

量の問題はもちろん、THの場合の製品間の腸内溶解度の差異、CSの場合の実際に患者が服薬するまでのシールの問題など<sup>24)25)</sup>も影響があるかもしれない。また全体として、一次薬に比し二次薬の耐性出現が低率であるのは、二次薬が使用されるような病巣自体すでにより硬化に傾き、病巣内に薬剤が滲透しにくいという可能性も無視できないであろう。以上のような事柄を考慮すると、二次薬の耐性検査結果は、一次薬よりも不安定であるので、二次薬治療中に排菌がある場合は、可能な限り早目に外科的処置など次善の策を計画することが望ましいと考えられる。

### 結 語

- 1) 術前二次薬を使用して切除された空洞 133, 非空洞 60 の結核菌培養を行ない、空洞からは 66 (49.6%) が、培養陽性、うち 17 (25.8%) に、非空洞からは 13 (21.7%) が培養陽性、うち 3 (23.1%) に二次薬の耐性があった。
- 2) 二次薬耐性は一次薬耐性と比しその出現頻度は全体として低率であり、1 剤耐性が多く、薬剤別には KM 耐性が多く、次いで EB, TH 耐性であり、CS 耐性は 1 例もみられなかつた。
- 3) 薬剤使用期間にみた培養陽性菌に対する耐性あり率は、空洞では 6 カ月以内 20%, 12 カ月以内 28.6%, 13 カ月以上で 42.9% であり、一次薬の場合に比して低率であつた。非空洞では例数が不足しているが、薬剤使用期間が 13 カ月以上で、ようやく耐性菌がみられた。
- 4) 術前の喀痰中の菌と、切除病巣の菌との関係をみると、喀痰中に耐性菌を喀出していたもの 26 中、病巣内からも耐性菌の得られたものは 12 (46.2%) あつたが、感性菌の得られたものも 7 (26.9%) にみられ、この不一致例は臨床的に TH, CS 耐性菌の喀出例で KM ではこの種の不一致はなかつた。
- 5) 臨床的に二次薬治療を始めて排菌が停止するまで

の菌、および排菌持続例について菌の耐性出現頻度をみても、一次薬の場合と比べると全体として低く、また薬剤別にも趣を異にした。すなわち CS は長期に陽性持続しても耐性出現はほとんどみられず、TH は耐性値に変動がみられるようであり、KM と EB は、陽性持続期間が長びくにつれ 60% 程度の耐性出現をみた。

稿を終るにあたり本研究にご指導を賜つた結核予防会結核研究所岩崎龍郎所長、同附属療養所小池昌四郎所長に深謝します。なお、本要旨は、第 45 回日本結核病学会総会において発表した。

### 文 献

- 1) 国療化研・結核, 43: 199, 昭 43.
- 2) 子防会内科療法研: 結核, 44: 109, 昭 44.
- 3) 小林栄二: 結核, 40: 392, 昭 40.
- 4) 亀田和彦: 結核, 42: 197, 昭 42.
- 5) 結核病理研究班: 結核, 45: 143, 昭 45.
- 6) 遠藤浩一他: J. Antibiotics, 20: 1, 昭 42.
- 7) 篠田厚: 結核, 45: 12, 昭 45.
- 8) 山本正彦: 結核, 45: 12, 昭 45.
- 9) 岡本亨吉他: 結核, 45: 65, 昭 45.
- 10) 副島林造他: 第 42 回結核病学会発表, 昭 42.
- 11) 山崎正保: 結核, 45: 29, 昭 45.
- 12) 東村道雄他: 結核, 42: 23, 昭 42.
- 13) 田村昌敏他: 結核, 42: 165, 昭 42.
- 14) 堂野前維摩郷他: 日胸臨, 25: 912, 昭 41.
- 15) 結核予防会研究委員会: 日胸臨, 26: 70, 昭 42.
- 16) 馬場治賢他: 結核, 41: 581, 昭 41.
- 17) 馬場真: 日胸臨, 27: 235, 昭 43.
- 18) 柴田正衛他: 結核, 45: 47, 昭 45.
- 19) 国療化研: 結核, 43: 199, 昭 43.
- 20) Canetti, G.: Bull. Int. U. A. T., 24: 144, 1954.
- 21) Tucker, B.: Bull. Int. U. A. T., 35: 151, 1961.
- 22) Zierski, M.: Bull. Int. U. A. T., 35: 173, 1961.
- 23) Canetti, G.: Bull. Int. U. A. T., 37: 9, 1966.
- 24) 大里敏雄: 結核, 38: 571, 昭 38.
- 25) 大里敏雄: 結核, 45: 97, 昭 45.