

第45回総会シンポジウム

III. 多剤耐性結核菌喀出者の検討

座長 五味 二郎

司会 今野 淳

The 45th Annual Meeting Symposium

III. TUBERCULOUS PATIENTS WITH MULTIPLE
DRUG RESISTANCE*

Chairman : Jiro GOMI	(Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine)
Moderator : Kiyoshi KONNO	(Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer, Tohoku University)
Reporter : Atsushi SHINODA	(Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University)
Sukeyoshi KUDO	(Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)
Masahiko YAMAMOTO	(Department of Medicine, Nagoya University, School of Medicine)
Kotaro OIZUMI	(Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer, Tohoku University)
Yoshimitsu FUKUHARA	(Institute of Medical Science, Tokyo University)
Teruo TACHIBANA	(Department of Medicine, Osaka City Hospital)

In this symposium, multiple drug resistance patients of tuberculosis were discussed bacteriologically and clinically. Shinoda reported that the actual count method can be used as a routine method to evaluate the sensitivity of tubercle bacilli to antituberculosis drugs. Actual count method is a method to count and to take a ratio of the colonies of tubercle bacilli grown on both drug-free media and drug containing media.

Kudo discussed on the multiple drug resistance patients were 7.0% of new admission with positive culture in 1969. Among inpatients, multiple drug resistance were about 15%. Tubercle bacilli cultured from 101 resected lungs showed multiple drug resistance in 18%. Biological properties such as niacin, amidases of multiple drug resistant tubercle bacilli, were the same as sensitive bacilli. The experiments to try the conjugation and transduction of tubercle bacilli were not successful.

Yamamoto analysed the background of the patients with multiple drug resistance and reported that number of bacilli in sputum, NTA classification, size of cavities, antituberculosis

* From the Research Institute for Tuberculosis and Leprosy and Cancer, Tohoku University, Sendai, Miyagi Pref. 980 Japan.

drugs used were related to the development of multiple drug resistance. Primary drug resistance played a role in the development of multiple drug resistance. Yamamoto analysed the various factors related and concluded that large amount of bacilli in the sputum for a long time, and big cavities were most important factors. Yamamoto also stated that more than 3 drug regimen is necessary to prevent the development of multiple drug resistance.

Oizumi reported the course and prognosis of the 250 patients of multiple drug resistance. 52% became inactive and were discharged, 16% were dead and 23% are still in the hospital. The cause of death were pulmonary insufficiency, complication after operation and hemoptysis. Average hospitalization period of the discharged patients were 30 months. The drug regimen which attributed to negative conversion of multiple drug resistance the regimen of KM, CS, TH (43%) and EB, VM (45%). Average hospitalization period of inpatients of multiple drug resistance were 83 months. Among these inpatients, 36 patients continued negative more than 3 months. One patient converted by KM·CS·TH, 15 patients by EB·VM and 20 by rifampicin. About the discharged 50 patients, 9 cases relapsed, and 26 patients are working.

Fukuhara studied on the effect of combined therapy with PZA, TH and INH. Because PZA has not been widely used in Japan, it might be worthwhile to study the drug regimen containing PZA. In vitro and in vitro experiments showed that good results were obtained by combination of INH and TH, and addition of PZA to INH and TH seemed to be more effective. In clinical trial of 10 patients, X-ray of one patient improved, one patient converted to negative. Transaminases elevated in 2 patients.

Tachibana reported on the effect of rifampicin. Rifampicin does not have any cross resistance with known antituberculous drugs. Rifampicin was used for 114 retreatment cases of pulmonary tuberculosis. 450 mg of rifampicin was given daily. After 6 months of treatment, 69.4% converted to negative, especially the results was impressive when rifampicin was combined with ethambutol. Resistance to rifampicin was noted up to 100 mcg/ml after 6 months of treatment. Some improvement of chest X-ray was observed 16% of the patient after 6 months of the treatment. Only one case of elevation of GOT was noted as the side effects.

は じ め に

司 会 今 野 淳

Introduction

Kiyoshi KONNO

現在肺結核患者を治療しているわれわれにとつて、最も大きな問題は、抗結核剤の投与に抵抗して排菌が続いている、いわゆる多剤耐性患者の治療である。初回治療においては、SM·PAS·INHの3者、あるいはPASの代りにEthambutolを加えた療法によつて、大部分の患者は菌が陰転するが、ごく一部の患者は菌が陽性のまま残つて多剤耐性となる。また以前の不十分な治療で次第に耐性化した患者も残っている。ここに多剤耐性とは少なくとも3剤以上に耐性を示す結核菌をいう。これらの

多剤耐性菌は、Host-parasite relationshipの一環として出現するので parasite である結核菌と、host である患者の background の両方から考察されねばならない。Parasite の面からいえば細菌学的には、結核菌がいかなる機構で耐性になるかは、いまだ解明されていない。耐性の機構が解明されれば、耐性出現防止の方法の考案も可能であろう。また耐性の限界、ことに二次抗結核剤の耐性限界には問題があり、培地の薬剤濃度、添加濃度、および表示濃度も検討されねばならない。具体的には、

Viomycin, Capreomycin および Rifampicin などいまだ、どの薬剤濃度以上に生えた菌が耐性菌であるかは、はつきり決まっていない。Host 側からいえば、いかなる background のもとに菌が多剤耐性化するか、空洞の性質、菌量、使用薬剤の種類、期間などが問題となる。多剤耐性菌をもっている患者が、医師の努力によつて、

どこまで菌陰性になりうるか、またこれらの患者の転帰はいかなるものか興味のある問題である。最近の有望な抗結核剤として登場した Rifampicin も多剤耐性結核菌に対する、有力な武器となろう。このシンポジウムにおいては多剤耐性結核患者の分析から、その予防と治療について検討を加えた。

1. 多剤耐性結核菌の細菌学的考察

九州大学胸部疾患研究所 篠 田 厚

1. Bacteriological Considerations of Multiple Drug Resistant Bacilli

Atsushi SHINODA

I. 二次抗結核薬の臨床的耐性基準

多剤耐性結核の検討を行なう場合、各薬剤の耐性基準が問題となるが、二次抗結核薬についてはまだ確定的な基準が決定されておらず、多分に検討の余地が残されている。

従来耐性基準の検討には、われわれは定量的耐性検査を行ない、喀出菌（病巣内菌）の耐性 population を知ることにより耐性基準を決定する方法をとっているが、本項では二次抗結核薬について行なつたわれわれの成績およびそれに基づく考えを述べる。

(1) 耐性検査法および耐性基準決定方法

患者喀出分離菌を用い、間接法、1% 小川培地使用、対照培地上の colony 数が可及的に 100~200 となるごとく菌量を定量的に接種するいわゆる actual count 法で耐性検査を実施。本検討に用いた各薬剤の耐性培地添加濃度は次の通り。

KM, VM, CPM : 10, 20, 30, 50, 100, 200, 300, 500, 1,000 mcg/ml

TH (Ethionamide) : 10, 20, 30, 50, 100 mcg/ml

CS : 10, 20, 30, 40, 50 mcg/ml

EB : 1, 2, 3, 5, 7, 10 mcg/ml

RFP : 1, 2.5, 5, 10, 25, 50 mcg/ml

37°C, 6 週間培養後、対照培地上の colony 数に対する各耐性培地上の colony 数の百分率を求める。これより、被検菌株の各薬剤耐性 population を知ることが可能であるが、薬剤未使用喀出菌の耐性 population より「細菌学的耐性」の検討を行ない、また「臨床的耐性」の検討は、当該薬剤使用中の患者喀出菌の耐性 population と排菌および胸部レントゲン像を主とした臨床経過（好転、悪化、不変）との関連をみるることによつて行なつた。臨床的耐性限界検討時の対象患者は、検討薬剤の

単独使用ないし準単独使用（既使用耐性剤との併用）を理想とするが、全例にこれを望むことは不可能であつたため、感性剤との併用例では使用前の耐性度との関係から、耐性の変動が悪化あるいは好転の因をなしたとみなされる薬剤を場合に応じ検討して決めた。

(2) 成績

(i) 細菌学的耐性基準

KM, TH, CS, VM, CPM 未使用 107 例, EB 未使用 52 例, RFP 未使用 50 例の喀出分離菌の耐性検査を行ない各薬剤の耐性菌分布状態をみると、各菌株（症例）により異なつた様相を呈していたが、被検菌株の 90% 以上は、

KM, VM, CPM では 20 mcg/ml 100%, 30 mcg/ml 70%, 50 mcg/ml 20%

TH では 10 mcg/ml 100%, 20 mcg/ml 15%, 30 mcg/ml 5%, 50 mcg/ml 1%

CS では (20 mcg/ml 70%, 30 mcg/ml 30%, 40 mcg/ml 10%, 50 mcg/ml 1%)

EB では (1 mcg/ml 100%, 2 mcg/ml 50%, 3 mcg/ml 10%, 5 mcg/ml 0%)

RFP では (2.5 mcg/ml 100%, 5 mcg/ml 60%, 10 mcg/ml 30%, 25 mcg/ml 0%)

以下の耐性分布を呈しており、したがつて上記の各耐性菌分布値は薬剤未使用喀出菌の耐性分布の上乗値であり、すなわち耐性 population を問題とした場合、細菌学的耐性の限界（境界）値とみなすことができる。

(ii) 臨床的耐性基準

KM, TH, CS, EB 4 剤につき検討した。

細菌学的耐性限界を越える population を呈した場合でもなお臨床的に有効である場合も多く、従来われわれは細菌学的耐性と臨床的耐性とは別途に考慮すべきものと考えている。

当該薬剤使用中排菌数の減少あるいは胸部レ線像の好転をみて、その薬剤が有効とみなされるごとき場合と、一たん減少ないし陰性化した排菌数が増加または再陽転した場合あるいは胸部レ線像で悪化がみられ、その薬剤はすでに無効とみなされるごとき場合とにつき両者の耐性 population を比較すると、

KM の有効 26 例、無効 20 例では (30 mcg/ml 100%, 50 mcg/ml 50%, 100 mcg/ml 0%)

TH の有効 21 例、無効 13 例では (20 mcg/ml 40%, 30 mcg/ml 15%, 50 mcg/ml 5%, 100 mcg/ml 0%)

CS の有効 27 例、無効 17 例では (20 mcg/ml 70%, 30 mcg/ml 30%, 40 mcg/ml 10%, 50 mcg/ml 1%)

EB の有効 10 例、無効 20 例では (2 mcg/ml 100%, 3 mcg/ml 50%, 5 mcg/ml 10%, 7 mcg/ml 0%)

をそれぞれ境界として有効例ではこれより以下、無効例ではこれより以上の耐性 population を呈していた。すなわち薬剤が臨床的に有効であるためには上記以下の耐性 population を呈することが必要であり、臨床的に感受性であるということができ、上記以上の耐性 population の場合は臨床的に臨床的耐性であるということができ

る。したがって上記の各耐性菌分布値をそれぞれの薬剤の臨床的耐性限界値(下限界)と規定した。

なおこれらの結果から分かるごとく、KM, TH, EB では臨床的耐性は細菌学的耐性に比し耐性菌分布状態がさらに高程度であるが、CS のみは両者は完全に一致していた。両者の一致する薬剤は一次剤も含めわれわれの検討では今日まで CS 以外には見当たらない。

このわれわれの基準による耐性の有無と、衛生検査指針に準じて耐性検査を行ない、現行(あるいは将来採択されようとしている)医療基準で判定した結果とを比較すると、TH の 25 mcg/ml 完全耐性および CS の 20 mcg/ml 完全耐性の医療基準はわれわれの population による基準とよく合致したが、KM の添加 100 mcg/ml 完全、1,000 mcg/ml 不完全耐性、EB の 5 mcg/ml 完全耐性の基準は明らかな無効例でも「感受性あり」と判定される場合が KM では 33 例中 13 例(39.4%)、EB では 20 例中 8 例(40%)にみられ、これらの症例はその後排菌陰性化がみられず、また KM では 100 mcg/ml 耐性菌出現後は耐性は早急に高度化し、きわめて高程度の耐性 population を呈すところからも再検討されるべきものと考えている。

なお比較的厳密に actual count 法で耐性検査を行ないえた場合、KM 添加 100 mcg/ml、TH 50 mcg/ml、CS 50 mcg/ml、EB 5 mcg/ml 1% 小川培地での菌発育の有無をもつて耐性の有無を判定して大した支障は来さない。

II. 常時排菌者の薬剤耐性状況

長期間各種抗結核薬の使用にもかかわらず、ほぼ常時排菌を続けていた 80 例の喀出菌につき一次薬 3 剤、二次薬 6 剤(KM, TH, CS, EB, VM, CPM)の耐性検査を行ない、いわゆる類症肺結核患者の薬剤耐性の現況を知ろうとした。耐性の基準は SM, PAS は現行医療基準、INH は 0.1 mcg/ml 100%、1 mcg/ml 10% 以上の耐性 population の場合、KM, TH, CS, EB は I. においてわれわれが規定した臨時的耐性基準、VM, CPM は添加 100 mcg/ml 不完全以上の場合とした。

80 例についてみた耐性薬剤数は、

0 剤 8 例 (10%), 1 剤 4 例 (5%), 2 剤 7 例 (8.8%), 3 剤 17 例 (21.3%), 4 剤 11 例 (13.8%), 5 剤 13 例 (16.3%), 6 剤 10 例 (12.5%), 7 剤 7 例 (8.8%), 8 剤 2 例 (2.5%), 9 剤 1 例 (1.3%)

で、本検討は断面的ではあるが、全耐性例はわずか 1 例 (1.3%) にすぎず、3 剤以下耐性例が 45.0% (36 例) を占め、かかる重症難治例にあつてもなお感受性あるいは低耐性薬剤が残存していた。

この 80 例の耐性薬剤類度は、

INH 69 例 (86.3%), PAS 49 例 (61.3%), EB 45 例 (56.3%), KM 42 例 (52.5%), CPM 35 例 (43.8%), SM 34 例 (42.5%), CS 18 例 (22.5%), TH 12 例 (15.0%), VM 8 例 (10.0%)

(注: CPM 耐性 35 例中 33 例は KM 1,000 mcg/ml 完全耐性であり、かつその大多数は CPM 未使用者である)

で主として INH, PAS, EB, KM, SM によりこれら難治例の多剤耐性は構成されていた。

III. 耐性菌の多重耐性出現率

1 人の患者より喀出された菌を「1つの菌株」と考えた場合、その strain が種々の薬剤の各単独培地に集落を形成する場合を多剤(者)耐性、多種の薬剤を併用した耐性培地に集落形成する場合を多重耐性と定義すると、すでに一次抗結核薬については「1つの菌株」の 2 重~3 重耐性菌含有率は、定量的耐性検査を行ないえた場合は、単独耐性培地で得られた各耐性菌含有率の積として予測できることが教室の松山広海(昭 34)によつて立証されている(掛け合せの理論)。

今回 KM, TH, CS, EB を主とした二次薬相互間およびこれら二次薬と一次薬相互間の 2 重~4 重耐性菌含有率について行なつた検討では、単独耐性培地の耐性菌含有率の積としての予測値と、混合耐性培地での実測値の一致率は、95% の耐性検査信頼限界で二次薬相互間では、二重耐性 87.2%、三重耐性 86.0%、四重耐性 85.0%、一次薬および二次薬相互間では二重耐性 87.5%、

三重耐性 86.7%，四重耐性 85.0% であり，これは松山の検討による一次薬相互間の二重耐性 88.0%，三重耐性 88.4% の一致率と同率であり，いわゆる「掛け合せ」の理論をほぼ一般に敷衍して支障のない結論を得た。

IV. いわゆる難治肺結核患者の既使用感受性ないし低（程度）耐性薬剤による多剤併用療法の試み

たとえば A 剤 a mcg/ml, B 剤 b mcg/ml, C 剤 c mcg/ml, D 剤 d mcg/ml の耐性菌がそれぞれ 20% 存在したとすれば，これらの多重耐性菌存在率は既述の「掛け合せ」の理論より 0.16% したがって A, B, C, D 4 剤の併用を行なえば，喀出菌の 99.84% にはなんらかの薬剤が有効と推定される。したがって薬剤が既使用であつても，もしそれらの薬剤の耐性が低程度であれば，Parasite-Drug (resistance) のみの関係からは，多剤

(この場合少なくとも 4 剤以上) 併用によつて排菌の減少あるいは排菌僅少時の陰性化の期待も可能のように思える。

試みとして行ないえた 8 例の排菌の減少が期待しうる薬剤(いずれも既使用, 感受性ないし低程度耐性)4~8 剤の併用 6 カ月間の成績は，菌陰性化成功例は 2 例で，6 例はいずれも一時的には期待のごとく排菌陰性化(1 例)ないし減少(5 例)がみられたが再陽転なりし増加し，6 カ月治療終了の時点ではいずれかの併用薬(場合によつては全併用薬剤)に耐性の上昇，すなわち高度耐性化がみられた。

すなわち以上の試みより，常時排菌難治例の菌陰性化を既使用薬剤によりはかることは，多剤併用によつてもきわめて困難であることがいえるが，たとえ 2 例とはいえ成功例のあつたことは注目してよく，場合によつてはかかる方法も一応試みることも必要であらう。

2. 多 剤 耐 性 菌 に つ い て

結核予防会結核研究所附属療養所 工 藤 祐 是

2. Study on the Multiple Drug Resistant Bacilli

Sukeyoshi KUDO

I. 入院患者における多剤耐性菌排出者の実態

多くの抗結核薬に耐性を示す結核菌を排出する患者が難治であり，結核対策の障害の一つであることは異論のないところであろうが，そのような症例が，現在どれだけの比重を占めているかを知るため，当所の入院患者について 2, 3 の調査を行なつた。

耐性の基準は表 1 のように，おおよそ現在の医療基準

Table 1. Criteria of Drug Resistance

Drugs	Sensitive		Resistant	
	S	s	r	R
SM	<10	10 p	10 c, 100 p	>100 c
KM	<10	10 p	10 c, 100 p	>100 c
VM	<10	10 p	10 c, 100 p	>100 c
CPM	<25	25 p, c	100 p, c 1, 000 p	>1, 000 c
INH	<0.1	0.1 p	0.1 c, 1 p, c, 5 p	>5 c
PAS	<1	1 p	1 c, 10 p	>10 c
TH	<25	25 p, c	50 p	>50 c
CS	<20	20 p, c	40 p	>40 c
EB	<2.5	2.5 p, c, 5 p	5 c, 10 p	>10 c

1% Ogawa's Media

S : Sensitive
 r : Intermediate resistance
 p : Partial resistance
 s : Sensitivity down
 R : High resistance
 c : Complete resistance

に従つたが，一部は演者の考えにより幾分改変している。このような耐性がいわゆる基本 3 剤 SM, PAS, INH の全部または薬剤の種類を問わず 4 剤以上にみられたものを多剤耐性菌とした。

1. 入院時の耐性検査成績

昭和 44 年 1 年間に当所に新しく入院した結核患者 588 名に対し，入院時 3 日間の連続検査を実施し，結核菌培養陽性 215 名 (36.5%) の成績を得た。この全例に基本 3 剤の耐性検査を行なつた結果，72.1% が感性で，28% がいずれかの薬剤に耐性を示した。そのうち 1 剤のみに耐性 14.9%，2 剤 8.37%，3 剤ともに耐性は 4.65% であつた。さらに一部に KM, TH, CS の検査も併用(全体の 57% に実施)した結果も加えると，感性 70%，1 剤 13.95，2 剤 7.44，3 剤 5.53，4 剤 1.39，5 剤 0.93，6 剤 0.46% となり，前述の定義による多剤耐性菌は計 15 例 (7.0%) であつた。

基本 3 剤に対する耐性 60 例の薬剤別内訳は SM 23, PAS 22, INH 53 で INH に対する耐性が圧倒的に多い。(表略)

2. 在院患者中の耐性菌排出者の年次推移

昭和 39 年から昭和 44 年までの 6 年間にあたり，毎年 8, 9, 10 月の 3 カ月間に当所に在院した結核菌排出者(その月の新入院を除いた実人員，すなわち感染回数

Table 2. Prevalence of Drug Resistant Case In-patient for Six Years

Year	Sputum positive (%)	Numbers of culture positive	Sensitive	Resistant to			Numbers tested for 6 drugs	Sensitive	One to three drugs	Resistant to		
				One drug	Two drugs	Three drugs				Four drugs	Five drugs	Six drugs
1964	11.5	93	19	11	27	36	61	5	46	8	1	1
			20.1	11.8	29.0	38.7		8.2	75.3	16.4		
1965	13.8	125	48	33	23	21	85	10	60	10	3	2
			38.4	26.4	18.8	16.8		11.8	70.5	17.6		
1966	12.3	112	50	21	31	10	62	5	47	8	2	
			44.6	18.7	27.6	8.9		8.1	75.7	16.1		
1967	11.1	121	58	23	25	15	71	15	48	7	1	
			47.9	19.0	20.7	12.4		21.1	67.6	11.3		
1968	10.4	99	41	25	17	16	69	17	42	6	4	
			41.2	25.1	17.0	16.1		24.6	60.8	14.6		
1969	11.1	93	46	17	17	13	63	18	36	6	2	1
			49.3	18.6	18.6	14.0		28.6	57.1	14.3		

Numbers in secondary line show percentage.

にかかわらず同一人は1名と数える)の基本3剤耐性検査成績の推移をみると、表2にみる通り、各年次の培養陽性率はほぼ同程度であるにかかわらず、3剤同時に耐性を示す例は、39年に40%近い高率を示していたのが、40年には17%、41年にはさらに9%と下降し、42年からやや上昇してその後、横這いとなつている。また6剤まで実施したのものについても、4剤以上に耐性を示す例は39年から44年にかけて、ほとんど増減がなく、15%前後を上下している。

3. 切除肺病巣中の耐性菌

昭和40年から昭和44年までの間に、当所で肺切除術

を施行した材料で、病巣培養を試みたものは348例で、菌陽性は101例(29.0%)であつた。その全例に基本3剤、約半数に9剤の耐性検査を実施した。その結果、基本3剤のすべてに耐性を示したもの14例、4剤以上が4例で、多剤耐性は計18例(18%)であつた。4剤以上耐性例における二次薬の内訳はKM3例、TH、EBそれぞれ1例ずつであつた。(表略)

4. 4剤以上に耐性をもつ患者の子後

昭和40年12月に在院した4剤以上に耐性を示した患者は14名であつた。その内訳は4剤耐性9、5剤2、6剤2、7剤1である。これらの患者が約5年後の現在

Table 3. Prognosis of Patients with Multiple Drug-resistant Bacilli

Name of patient	Sex	Sensitivity								Numbers of resistance	X-finding (Gakkai classification)	Prognosis	Note
		SM	PAS	INH	KM	TH	CS	EB	VM				
■	m	r	R	r	S	r	S			4	r Emp-1 I ₂	Convert to negative	
■	m	R	r	r	R	s	s			4	b I ₂	Unchange	
■	m	R	r	R	R	r	r		r	7	r Emp-1 III ₂	Dead	Cor pulmon.
■	f	r	S	r	s	R	r			4	b I ₃	Dead	Hemoptysis
■	m	R	r	r	S	s	r		r	5	b II ₂	Convert to negative	l u. Lobectomy
■	m	r	r	r	R	r				5	b I ₃	"	r Pneumonectomy
■	m	s	R	R	r	r	R	r		6	b I ₃	Dead	Cor pulmon.
■	m	r	r	r	R	S	s	s		4	b I ₃	"	Hemoptysis
■	f	R	r	R	S	s	S	r		4	r Op-1 IV ₁	Unchange	
■	f	r	r	R	r	S	S	S	s	4	l II ₂	Convert to negative	l l. Lobectomy
■	f	r	r	r	r	s	s	s		4	b I ₃	Dead	Cor pulmon.
■	f	r	r	R	R	S	s			4	r Op-1 III ₃	Convert to negative	l u. Lobectomy
■	f	r	r	r	R	s	S	S		4	b II ₂	Dead	Cor pulmon.
■	m	r	R	R	r	r	r			6	b II ₂	"	Cor pulmon.

どのようになってきているかを調査した。その結果、表3にみるようにちょうど半数に当たる7例が死亡していて、菌陰転に成功したものは5例、不変2例であった。

小 括

当療養所における多剤耐性菌排出者の実態を調査した。この成績は必ずしも本邦の全般的状況を代表するものではないが、ある程度の参考資料とはなりえよう。

① 新入院時の検査成績は、東京付近の要入院患者（治療の有無を問わず）の無作為抽出データとみなして取り上げたが、多剤耐性菌排出例は予想よりも低率で、全排菌者の7%にすぎなかつた。

② 6年間の年次推移では基本3剤耐性例の39年から40年への急激な減少が目立つ。これは4剤以上耐性例の推移（39年と40年の間に大差はない）と個別例の耐性薬剤の内容を検討した結果（39年の3剤耐性例は二次薬にはほとんど感性であつたが、40年以降は二次

薬にも同時に耐性をもつものが多い）から、この時期の二次薬の急速な普及によるものと考えられる。

③ 切除病巣中では多剤耐性菌は比較的少ない。これは手術までの二次薬使用期間の短いものが多いことによるかもしれない。肺病巣中では全般的にTH, CSの耐性が少ないようである。

④ 4剤以上の多剤耐性菌排出者のほとんどは、いわゆる超重症で、予後ははなはだ悪い。

II. 多剤耐性菌の性状について

1. 現行耐性検査法の安定性

本邦の1%小川培地による希釈法の成績は、かなり不安定ではないかとの危惧が一部にあるので、当所検査科におけるデータから無作為に抽出した1カ月間隔で5回以上耐性検査を実施した例を検討した。その結果、高度耐性ではいずれの薬剤でも全く安定しているが、中間耐

Table 4. Detection of Single Cell with Multiple Drug Resistance

No. strain	Amount of inoculum (mg)	0	Single drug containing media							Combined drug cont. Med.	
			SM		PAS		INH			SM 10	SM 100
			10	100	1	10	0.1	1	5	PAS 1 INH 0.1	PAS 10 INH 1
1	10 ⁻⁴	106	64	0	129	79	109	0	0	30	0
2	10 ⁻³	223	200	113	206	62	200	19	0	141	2 ^d
3	10 ⁻³	22	20	22	27	0	28	22	22	22	12 ^d
7	10 ⁻⁴	61	69	46	56	63	115	71	0	74	0
13	10 ⁻³	70	127	0	111	38 ^d	107	96	103	86	0
15	10 ⁻³	86	130	0	147	146	170	171	11	124	0
18	10 ⁻³	78	95	42	49	14	60	12	0	74	6 ^d

d : Dysgonic

Table 5. Biological Properties of Multiple Drug Resistant Strains

No. of strain	Drug resistance test									Numbers of drug resistance	Biological activities							
	SM	KM	VM	CPM	INH	PAS	TH	CS	EB		Growth	Catalase	Niacin	Urease	Nicotinamide	Formamidase	Benzamide	Nitr. red
1	r	S	r	s	r	R	s	s	r	5	eug	-	+	-?	+	-	-	+
2	R	S	r	r	r	r	s	s	R	6	eug	++	+	+	+	-	-	+
3	r	r	r	s	r	r	s	s	R	6	dysg	-	+	+	+	-	-	++
4	r	r	s	r	s	s	S	s	r	4	eug	++	+	+	+	-	-	++
5	r	R	R	r	s	s	s	s	r	5	eug	++	+	+	+	-	-	++
6	r	r	S	r	s	s	S	S	r	4	dysg	-	+	+	+	-	-	++
7	R	s	r	S	r	R	r	r	r	7	eug	++	+	+	+	-	-	++
8	S	r	r	r	r	r	S	S	r	6	eug	++	+	+	+	-	-	++
12	S	R	r	s	s	R	s	r	r	5	eug	±	+	+	+	-	-	++
13	r	R	R	R	R	R	r	s	r	8	dysg	-	+	+	+	-	-	++
15	s	r	s	s	R	R	r	s	r	5	eug	++	+	+	+	-	-	++
18	R	r	r	r	r	r	r	r	s	8	eug	-	+	+	+	-	-	++
H	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0	eug	++	+	+	+	-	-	++
K	S	S	S	S	S	S	S	S	S	0	eug	++	+	+	+	+	-?	+

性(検査の最高濃度に達しない耐性例)では幾分動揺がみられる。またときに、それまで持続していた耐性が、一時的に薬剤含有培地に生えず、外見上感性復帰のようにみえる場合があるが、このような例の大部分は対照培地上の発育も劣性で、なんらかの悪い培養条件(主として培養温度の変動が考えられる)が加わっているようにみえる。このような点を除けば、現行の方法は臨床検査法として十分実用に耐えるものと考えられる。これは薬剤の種類、基本3剤における直接、間接法でも同様である。(表略)

2. 多剤耐性菌の多重性

基本3剤に同時に耐性を示す臨床分離株について、各薬剤単独含有培地上の集落数と、3剤の同時混和含有培地上のそれと比較検討した。表4にみる通り、おのおのの単独培地上の集落数の対照培地上の集落数に対するおのおのの比率の相乗積に相当する比率の集落数が、その濃度の混合培地上に発生している。したがって高濃度の薬剤に対する多重耐性菌の含有率はかなり低く、また、そのような菌株はまれである。

3. 多剤耐性菌の生物学的性状

4剤以上に耐性を示す菌株の発育、カタラーゼ、ナイアシン、アミダーゼ等を検討した。表5に示すように、発育には劣性を示す菌がみられ、カタラーゼは必ずしもINH耐性と平行しない菌株があるという点が認められるが、他は全般的に対照感性菌株と全く変わらない性状を示した。

4. 多剤耐性菌のRFP感受性

5剤以上に耐性を示す臨床分離株7株について、Rifampicinの最低阻止濃度を検討した。その結果、キルヒナー半流動寒天を用い 10^{-8} mg接種でいずれも(最高8剤耐性菌)0.3 mcg/mlで発育が阻止され、対照感性菌と全く感受性に差はなかつた。(表略)

5. 試験管内多重耐性菌発現の試み

a) 増量継代

H₃₇Rv(ミクルルギーによる単個菌より発育させた菌株)を薬剤含有キルヒナー液体培地に混和培養し、2週間後その沈渣を薬剤を含まない1%小川培地に接種、発育した最高濃度からの菌浮遊液をさらに高濃度に薬剤を含有するキルヒナー培地に接種する。この方法によつ

て、H₃₇Rv感性菌ではSMは2代で10,000 mcg/ml、INHも2代で120 mcg/ml、PASでは4代で100 mcg/mlの耐性菌が得られた。さらにSM 10,000 mcg/ml耐性菌を同様な方法でINHにも耐性をつけようとしたが、5代を経過してもINH 10 mcg/mlを示すのみで、しかも耐性は不安定であつた。またINH 120 mcg/ml耐性菌にSM耐性を与える試みでは4代でも100 mcg/mlに部分耐性を示し、やはり不安定であつた。このことから高度の二重耐性菌を作ることは、かなり困難でないかと考えられる。

b) 耐性菌の混合培養

試験管内で作つたSM 10,000 mcg/ml耐性菌と、KM 20,000 mcg/ml耐性菌をそれぞれデュボス培地にうえ、4 mg/ml相当まで発育させる。この各0.1 mlずつを新しい培地に接種し、4 mg/mlにまで増殖したところで、菌数測定と、SM・KMの二重耐性菌の発現を検討した。その結果、SM 1,000・KM 2,000 mcg/ml混合含有小川培地には、全く集落の発生をみなかつた。さらにこの両耐性菌を混合して高周波摩擦を行なつた(一部菌体の破砕による接合を期待して)場合にも、二重耐性菌は全く認められなかつた。

c) 抗酸菌ファージによる多重耐性化

H₃₇Rv・SM 10,000 mcg/ml耐性菌を小川培地斜面に接種し、表面を乾燥した後、底部にファージ谷川株(人型結核菌に対して強い活性をもつ当所分離株)の 10^8 濃度の液を1 ml入れ、1週後液面から上方30 mm以上の溶菌帯がみられたもののファージ液を集め、濾紙濾過後、ミリポアフィルターで濾過、この濾液を前同様H₃₇Rv・KM 20,000 mcg/mlを接種した小川培地斜面の底部に入れ、同様に溶菌帯を形成させた。このファージ液と上部の発生集落とを混和しながら掻き取り、摩擦したものにファージ谷川株抗血清(50%中和400倍の家兎免疫血清)の10倍液を加え1晩37°Cにおいてからこの菌の耐性検査を行なつた。その結果、KM 2,000 mcg/ml含有の小川培地には大量の発育をみたが、SM 1,000 mcg/mlおよびSM 1,000・KM 2,000 mcg/ml含有培地には全く集落をみず、この方法でSMとKMの二重耐性菌を作る試みは、3回繰り返したが不成功であつた。

3. 多剤耐性化の要因

名古屋大学第一内科 山本正彦

3. Factors Related to Multiple Drug Resistance

Masahiko YAMAMOTO

研究目的

多剤耐性例出現のための宿主側の要因について検討し、いかなる要因が多剤耐性化をもたらすかをできるだけ定量的に取扱うことを試みた。さらにそれらの症例に対する治療方式の可否を論ずることをも目的とした。

研究方法および対象

1. 各薬剤の耐性の限界は 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 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ完全耐性またはそれ以上の濃度に不完全耐性を示したものとした。

2. 耐性化の要因を知るためには、菌陰性化群、感性群、耐性化群の3群に分けて、それぞれの背景因子を比較する必要があるので、3群のグループ分けの基礎を得るため、各薬剤それぞれについて投与開始より3カ月ごとの菌陰性化、菌陽性ではあるが感性のまま、耐性化の3群の比を調べた。一次剤は初回治療例のみで SM は 263 例、PAS は 260 例、INH は 236 例、二次剤はそれぞれ初回使用の場合で KM は 215 例、TH は 239 例、CS は 136 例、EB は 197 例について検討した。

3. 薬剤別の菌の耐性化の要因をみるためには一次剤については SM・PAS・INH 3 剤併用を行なった初回治療例延べ 725 剤、二次剤については、KM、TH、CS、EB のそれぞれ再治療または継続治療例の初回使用時延べ 684 剤について検討した。

検討した要因は性(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年以上～)菌量(G(-)C(-), G(-)C(+), G(+)C(+), G(+)C(-))、既往排菌頻度(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(B, CまたはF)拡り(1, 2, 3)、空洞数(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 SM, PAS, INH; KM, TH, CS, EB、治療経過としては治療開始後6カ月間の菌経過(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カ月間の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。

4. 空洞型(なし、Ka, Kb, Kc, Kd, Kx, Ky, Kz)、空洞内径和(0～39mm、40～79mm、80mm～)、菌量(C(+), C(-))、排菌頻度(4カ月間に陽性3カ月以下、4カ月間に連続4カ月)、感性併用剤数(なし、1剤、2剤)、薬剤種類(KM, TH, CS, EB)、併用薬剤(KMあり、THあり、CSあり、EBあり、その他あり)の各要因については二次剤使用例684例について、林氏の多要因分析モデルによって数値化することを試みた。

5. 初回治療における症例としての3剤耐性症例の出現の要因は初回3剤使用例260例につき検討し、とくに再治療耐性との関係进行分析した。

6. SM, PAS, INH, KM, TH, CS, EB の7剤のうち5剤以上耐性症例の出現の要因を5剤以上耐性例53例について分析し、これらの例の初回治療の治療方式および二次剤の既往使用方法を分析した。

7. 治療が不良好例の耐性化を検討するため、初回治療時の全経過の判明している再発例のうち、初回治療のみによって目的を達し後に悪化した例で悪化時の耐性の判明している36例について分析した。

8. 治療によって早期に排菌陰性化するかまたは初めから菌陰性のまま切除した52例の切除肺中の菌の耐性については結核病理研究会の成績を整理検討した。

研究結果

1. 薬剤投与期間と耐性化の関係は菌陰性化はおおむね6カ月までに起こり、耐性化はおおむね1年以内に起こることが判明した。したがって以後の分析には菌陰性化群としては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群、感性群とは6カ月を経ても排菌陰性化せず、12カ月以内は感性である群、耐性化群として

は12カ月以内に耐性化した群とした。なお一次剤では12カ月後の菌陰性例の96.2%、二次剤では86.2%が耐性化している。

2. 個々の薬剤それぞれの耐性化の因子は以下のごとくである。背景因子のうち性は一次剤、二次剤とも耐性化と有意の関係はない、年齢は一次剤においては有意($P<0.01$)であつたが、二次剤では有意でない、BCGは一次剤では有意でなく二次剤ではやや有意($P<0.05$)、家族結核は一次剤、二次剤ともに有意でない、合併症は一次剤($P<0.001$)、二次剤($P<0.05$)でともに有意、菌量は一次剤($P<0.05$)、二次剤($P<0.001$)でともに有意、既往排菌頻度は二次剤($P<0.001$)で有意、既往治療期間は二次剤($P<0.001$)で有意であつた。NTA分類は一次剤($P<0.01$)、二次剤($P<0.001$)ともに有意、学会病型は一次剤($P<0.001$)、二次剤($P<0.001$)ともに有意、学研基本病型では一次剤は有意でなく、二次剤はわずかに有意($P<0.05$)、学研拡りは一次剤($P<0.01$)、二次剤($P<0.001$)ともに有意、空洞コ数は一次剤($P<0.001$)、二次剤($P<0.001$)ともに有意、空洞硬非は一次剤($P<0.001$)、二次剤($P<0.001$)でともに有意、空洞型は一次剤($P<0.001$)、二次剤($P<0.001$)でともに有意、空洞内径合計は一次剤($P<0.001$)、二次剤($P<0.001$)ともに有意、最大空洞内径は一次剤($P<0.001$)、二次剤($P<0.001$)ともに有意、空洞壁の厚さは一次剤は有意でなく、二次剤は有意($P<0.001$)であつた。治療方式と耐性化の関係は併用感性剤数は一次剤($P<0.001$)、二次剤($P<0.001$)ともに有意であつたが薬剤種類は一次剤、二次剤とも有意ではなかつた。治療経過と耐性化はきわめて密接な関係があり、治療開始後6カ月間の菌経過、6カ月間のX線所見の経過、6カ月後の空洞の有無のすべてについて一次剤(いずれも $P<0.001$)、二次剤(いずれも $P<0.001$)ともに有意であつた。

3. 二次剤使用例について多要因分析モデルにより、菌陰性化群、感性群、耐性化群の3群をできるだけ分離しうるように計算された各要因の重みづけは、3群を最も分離しうるように設定せられた軸(Dimension 1)についての相関比は0.315、Dimension 1に直交する軸(Dimension 2)についての相関比は0.041であり3群はほとんどDimension 1により分離しうる。Dimension 1により菌陰性化群は他の2群と離れているが感性群と耐性化群は近似した座標上の位置を占めた。Dimension 2では菌陽性群がわずかに他の2群と離れて位置している。これによれば感性群と耐性化群の性質はかなり近似したものであり、3群がほぼ直線上に配列したことは感性群と耐性化群の間に本質的な差のないことを示している。

4. Dimension 1は菌が陰性化するか否かを定める

criteriaとなるが、Dimension 1についての各Itemの偏相関係数は、空洞型0.174、空洞内径和0.093、菌量0.161、排菌頻度0.204に対して併用薬剤数は0.373であつた。また各categoryのcategory scoreは、空洞型ではなし0、Ka-5.4、Kb-9.4、Kc-10.4、Kd-34.4、Ks-14.4、Ky-23.0、Kz-19.9、空洞内径和は0~39 mm 0、40~79 mm-0.9、80 mm~-5.9、菌量はC(+)0、C(++)-12.4、排菌頻度は間欠0、連続-13.0、治療方式ではKM0、TH13.0、CS1.3、EB14.5、KM·TH32.5、KM·CS26.3、KM·EB35.3、TH·CS39.3、TH·EB48.3、CS·EB36.5、KM·TH·CS40.9、KM·TH·EB49.9、KM·CS·EB43.7、TH·CS·EB56.7であり、硬化壁空洞、空洞内径80 mm、多量・連続排菌の成績は不良であり、薬剤ではTH·EBを主とした多剤併用が成績良好であつた。また上のcategory scoreをそれぞれのItemについて合計したsample scoreが-20.9以下では8.8%、-20.8~-8.9では31.0%、-8.8~10.3では56.9%、10.4以上では81.4%が菌陰性化がみられ、残りのそれぞれ40~90%が耐性化を示した。すなわちcategory scoreでマイナスの得点の多い要因を多くもつ重症例にはプラスの得点の多い多剤併用が耐性化の防止となることが示された。

5. Dimension 2は菌が陽性で感性のまま止まるに必要な要因を表わすが、これは中等症に中程度の治療を行なう場合が該当していた。

6. 症例として初回3者併用例が3剤ともに耐性な菌を排出するための要因は上記背景因子のほかに未治療耐性が重要で、未治療耐性剤のない場合は4/206(1.9%)が3剤耐性となつたのみであるのに、1剤が未治療耐性の場合5/43(11.6%)が、2剤が未治療耐性の場合7/11(63.6%)が3剤耐性となつた。

7. 5剤以上耐性例出現の要因は上記背景因子以外に一次剤および二次剤の使用方式に問題があり、昭和30年以後に初回治療を行なつた42例で初回の3剤併用例は52.9%にすぎず、他は単独または2剤併用例である。また昭和40年以後に二次剤を初めて使用した30例において二次剤を3剤同時に併用開始したところのある例は23.3%にすぎず、2剤同時併用は36.7%、二次剤をすべて時を異にして使用開始している例が40%にみられた。

8. 初回治療に治療のみで目的を達した場合は、悪化再排菌時における菌の耐性の率はきわめて低く、36例(うち24例は1年以上治療実施)中、初回到空洞なし例では22例中4.5%(薬剤別では1.5%)、空洞あり例でも14例中28.6%(薬剤別では11.9%)に耐性化をみたのみである。

9. 初回治療で排菌が初めからないかまたはただちに陰性化した例でも外科手術を必要とした52例(うち20

例は1年以上治療実施)では中等度の耐性化がみられ、初回到空洞なし18例中38.9%(薬剤別では18.5%)、空洞あり例34例中73.5%(薬剤別では44.2%)が耐性化した。

結 論

4. 多剤耐性結核菌喀出患者の経過

東北大学抗酸菌病研究所内科 大 泉 耕 太 郎

4. Course and Prognosis of the Patients with Multiple Drug Resistance

Kotaro OIZUMI

多剤耐性患者の経過を観察し、転帰の良否を決定する因子を探ろうとした。しかしこれらの症例はいずれも長い治療歴からくる複雑な背景因子をもつこと、あるいは転帰、予後を左右する因子と多剤耐性化の要因を厳然と区別して考察することは困難であることなど、上記の目的を達成することは必ずしも容易ではない。そこで観察の主眼をもつばら多剤耐性患者の転帰、菌推移と化学療法内容、発病時期、入・退院年次とを関連づけて検討することにおいた。

I. 観 察 対 象

当研究所における多剤耐性患者で昭和40年から44年の5年間に退院したもの、および現在(昭和44年末)入院中のもの計250例である。

ここで多剤耐性患者とは、一次二次抗結核剤のいずれか3剤以上の耐性の菌を喀出するものとした。耐性の限界は1%小川培地間接法で表示濃度 SM 10, INH 0.1, PAS 1, KM 10, CS 20, TH 20, EB 5, VM 10 mcg/ml 完全耐性以上とした。

II. 多剤耐性患者の転帰

過去5年間の多剤耐性患者250例の転帰は次のごとくである。すなわち菌陰転軽快退院(6ヵ月以上菌陰性持続ののち退院)122例(48.8%)、転医19例(7.6%)、死亡39例(15.6%)、および入院継続中70例(28.0%)である。多剤耐性患者といえども約半数は、菌陰転退院している。肺結核患者で過去5年間に退院した例は総計1,124名で非多剤耐性944例、多剤耐性180例で、退院時転帰を比較すると、菌陰転軽快退院は、非多剤耐性群では804例(85.2%)、非多剤耐性群で122例(67.7%)、転医例は前者で126例(13.3%)、後で19例(10.6%)、死亡例は前者で14例(1.5%)、後で39例(21.7

薬剤耐性化には多量の菌が頻回に分裂する条件が必要であり、排菌量多数、頻回排菌、大きな硬化壁空洞が重要な要因である。したがって、初回到空洞なし、排菌もきわめてわずかである例では耐性化の率は低率である。耐性化を防止するためには感性剤の多剤同時併用が必要であり重症例には3剤以上併用が不可欠である。

%となつている。死亡退院の占める割合が非多剤耐性群ではわずか1.5%であるのが多剤耐性患者では22%と高く、両者の間に14倍の開きがあるのが注目される。

以下250例の多剤耐性患者の経過につき転帰別に①死亡、②転医、③菌陰転退院、④入院継続中の順に検討を加える。

1) 死亡例の検討：多剤耐性患者250例中39例が死亡している。過去5年間の肺結核患者死亡例は53例であるから、全死亡例の74%を多剤耐性患者が占めることになる。死亡例の性、年齢構成をみると、性別では男25に対し女14と男性が多い。各年齢層を通じてこの傾向は変わらない。とくに60歳以上の高年齢層では女性の死亡例0に比し男性に6例みられるのが際立つた特徴といえる。

多剤耐性死亡例の発病年次別頻度は、昭和20年以前発病のもの3例、昭21~25年9例、昭26~30年12例、昭31~35年10例、計34例で87.2%を占める。昭36~40年のものは5例(12.8%)にすぎない。

死亡例の多くが発病以来10年以上を経ていることから想像されるごとく、死亡原因の1位は慢性心肺機能不全で全体の64%を占め、次いで術後併発症18%、大出血7.7%の順になつている。

2) 転医例について：転医例とは、大部分菌陽性のまま他院に移つた例で、一部退院時菌陰性であつたが陰性期間が連続6ヵ月に満たなかつた例も含み、その後の経過の不明のものである。これらの転医例が多剤耐性および多剤耐性退院数中に占める割合はそれぞれ13.3%および10.6%と両群の間に顕著な差はない。

3) 菌陰転退院例の検討：すでに述べたごとくこの転帰を遂げた症例は多剤耐性患者の約半数(48.8%)を占める。過去5年間非多剤耐性患者をも含む、菌陰転退院例の総数は122例であるから総菌陰転退院例中に占める

多剤耐性患者の割合は平均 13.2% である。これを年次的にみると、昭 40, 41 年の 2 年間では 16% で、翌 42 年には 12.1% と減少し、さらに 43, 44 年にはそれぞれ 9.8, 9.7% と減少の傾向にある。

多剤耐性患者で菌陰転したものの平均入院月数は 30.3 カ月である。退院年次別にみてもおよそ 30 カ月前後である。

多剤耐性患者菌陰転退院例で、菌陰転に効果のあつた治療内容の年次的推移についてみると、次のごとくなる。

a) 一次剤 3 剤に耐性例に SM に代え KM を用い菌陰転化した例で、これを KM 準単独という意味で KM 群とし、b) 一次剤耐性、さらに一部 KM にも耐性例に対し KM, CS, TH または一次剤+CS, TH で治療し菌陰転したものを KM・CS・TH 群、c) 一次剤および KM, TH, CS 既使用例でこれらの薬剤で菌陰転せず EB・VM のうちいずれか、または両者を Regimen に加えることにより初めて菌陰転した群を EB・VM 群のごとく 3 群に分ける。5 年間の通算で全例 122 例中 KM 群 14 例 (11.5%), KM・TH・CS 群 52 例 (42.6%), EB・VM 群 55 例 (45.1%) である。おのおのにつき年次推移をみると、KM 群は昭 40 年には菌陰転例数中の 24.2% を占めていたものから翌 41 年には 10% 以下になり、43 年の 7.1% から 44 年には 0 となる。KM・CS・TH 群は昭 40, 41 年には 54~55% を占めるが、42, 43 年には 20% 台となり 44 年には 12.5% に低下する。これに対し EB・VM 群は昭和 40 年の 21% から翌 41 年の 29.7%、42, 43 年には 60% 以上となり 44 年には 87.5% を占めるにいたる。一次剤耐性例に対し EB を主剤にした治療がよりよい成績をもたらすことを示唆するものと考えられる。KM 耐性例に対しては VM がこれに代りうることも知られる。

4) 入院継続例の検討：昭和 44 年末現在、本院に入院継続中の多剤耐性患者数は 70 例で、肺結核入院患者総数の 26.2% を占める。昭 40 年には 36.6% を占めていたが 41 年に 29.8% と約 7% 減少したのが最大で、その後減少は緩やかである。

70 例の性、年齢構成をみると、男女比では男 39：女 31 で大差はないが、各年齢層で比較すると 20~29 歳の若い年齢層では女性が多く、高年齢層では男性が多い傾向にある。平均治療期間は延べ 104 カ月、すなわち約 8 年 8 カ月、平均入院期間は延べ 83 カ月、すなわち約 7 年の長きにわたっており、このことからこれらの症例の難治性がうかがわれる。

これらの症例の 44 年末現在のたん中菌推移と、これに及ぼした治療内容につきみると、次のごとくである。まず治療効果は病巣の新旧と密接に関連することが予想されるので 70 例の多剤耐性患者を発病年次のうえから分けると、昭 25 年以前発病 7 例、昭 26~30 年 22 例、昭

31~35 年 14 例、昭 36~40 年 10 例、昭 41 年以降 7 例である。おのおのにつき KM, TH, CS から EB, VM にいたる抗結核剤の菌陰転効果をみると、発病年次の比較的新しい症例、すなわち昭 36~40 年のものでは 5/10 (50%)、昭 41 年以降のも 3/7 (42.9%) の菌陰転率を示すが、昭 25 年以前発病のものでは 3/17 (17.6%) にみられるにすぎず、昭 26~35 年までの計 36 でもせいせい 20 数% に菌陰転をみるのみである。

従来抗結核剤による治療に抵抗しなお菌陽性を持続する症例に対し Rifamycin-AMP (RFP) を従来の Regimen に加えることにより菌陰転例数を増加させることに成功している。すなわち昭 25 年以前発病群で 17.6% から 47.1% に昭 26~30 年群で 22.7% から 59.1% に、昭 31~35 年群では 21.4% から 71.4% に菌陰転率が上昇している。昭 36~40 年群では全例菌陰転化している。RFP 導入以後も菌陽性を持続する症例数は、昭 44 年末現在、昭 35 年以前発病例 22 例、および昭 41 年以降発病例 4 例、計 26 例である。なお昭 41 年以降例には RFP を全く用いていない。

これらの症例のその後の経過を 6 カ月後の昭 45 年 6 月現在でみると、全例 70 例中、退院 11、入院継続 59 であり退院の内訳は菌陰転退院 8、転医 1、死亡 2 である。

昭 45 年 6 月現在入院継続中の 59 例のうち、36 例はすでに連続 3 カ月以上菌陰転しており治療内容別内訳は KM, CS, TH によるもの 1、EB, VM によるもの 15、RFP によるもの 20 のごとくである。菌陽性持続は 23 例にみられ RFP 未使用 12 例、RFP 既使用 11 例である。

結局観察の対象とした 250 例の多剤耐性患者の昭 45 年 6 月の時点での転帰を総括すると次のごとくなる。すなわち菌陰転軽快退院例は 8 例ふえ計 130 例 (52.0%) となり、転医は計 20 例 (8%)、死亡は 39+2 で 41 例 (16.4%) となる。入院継続は 59 例 (23.6%) であるがこのうち 36 例 (14.4%) はすでに 3 カ月以上連続菌陰性なので一応、退院、社会復帰の可能性を有するものと考えられる。問題は昭 45 年 6 月現在なお菌連続陽性を持続する 23 例、とくに RFP 既使用の 11 例に限られた感がある。

5) 菌陰転軽快退院した多剤耐性患者のその後の経過：昭 40 年から 44 年末までに菌陰転し軽快退院した 122 例の多剤耐性患者のその後の経過をアンケートその他により追跡調査し、経過が明らかとなつた 50 例についてみると、9 例 (18%) が再発、うち 8 例に菌再陽転をみている。9 例のうち 6 例は再入院し、3 例は外来通院による治療を受けている。41 例 (82%) は再発をみず、うち 26 例は働いており、15 例はまだ働くまでにはいたっていない。これらのうち 21 例は外来通院による

化学療法継続中である。

III. 総括および結論

昭40年から44年の5年間の当研究所における多剤耐性患者250例の経過を観察した。250例の約半数は菌陰転退院し約1/6は死亡している。昭45年6月現在、入院継続中は59例(23.6%)でうち36例はすでに3ヵ月以上連続菌陰性で退院の可能性を有する。なお菌陰性を持続するものは23例である。菌陰転に効果を示す治療内容の変化についてみると、昭40、41年ではKM, CS, THが50%以上を占めているが、次第にEB, VMを主柱にしたものに推移し、昭44年には菌陰転退院例

の87.5%はEB, VMによるものである。今後はさらにRFPが成果をあげるものとして期待される。

以上新しい二次抗結核の臨床導入が多剤耐性患者の転帰を好転させる様相を観察した。観察の対象とした多剤耐性患者の多くは発病時期が古く、一次剤に耐性獲得後も強力な二次感性剤の併用による治療を受けることなく個々の薬剤に逐時耐性を獲得するにいたつた症例である。

したがって初治療を強化し化学療法早期に菌陰転を図り菌陰に導くことが最も重要であるが、菌陰転せず耐性獲得傾向の認められるときは他の感性剤の併用に速やかに変換し対処することが肝要と考えられる。

5. 薬剤耐性結核に対するPZA・TH・INH併用の効果に関する基礎的研究

東京大学医科学研究所 福原徳光

5. Experimental Studies on the Effect of the Combined Therapy with PZA, TH and INH in the Treatment of Drug-resistant Tuberculosis

Yoshimitsu FUKUHARA

研究目的

多剤耐性結核菌を喀出する患者の治療としては、現在の時点ではRifampicin(以下RFPと略)を含む併用療法が最も強力と思われる。しかしRFPは現在一般には使用できないので、このほかの適当な抗結核薬を選んで併用療法を行なうことになる。またRFPが将来広く使用されるようになってRFP耐性となつた患者の場合には、また同じように薬剤の選択が問題となる。このような場合に、PZA・TH・INH併用はどうであろうか。今回は、この併用方法の効果に関する基礎的資料を得ようと試みた。

PZA・TH・INH併用を取り上げた理由

どちらかといえば副作用の強いPZAとTHを組合せ、これにさらにINHを加えたのは次のような見地からである。

1. PZAの使用頻度

最近のわが国における既治療患者の中にはすでに多くの抗結核薬が使用されているにもかかわらず、PZAが未使用のまま残されているものがかかり多い。

昭和43年度に行なわれた療研¹⁾の「新入院患者の既往の化学療法の実施状況」の調査のうちから、既往にいかなる種類の二次薬が多く使用されているかをみると、昭和30年以前の古い治療歴のものについても、また最

近の治療歴のものについても、KMが最も多く使用されており(二次薬使用あり例の約80%)、次がTH, CS(おのおの約50%)、次いでEB(約30%)、その次がPZAの順である。PZAは古い治療歴のものでは30%ぐらい使用されているが、昭和37年以降のものではきわめて少なくなっている。

また昭和44年度の療研²⁾のRFPに関する第一次臨床研究の症例の、背景因子のうちの既使用薬剤についてみると、EB既使用の群では46.3%がPZAをすでに使用されているが、EB未使用群ではPZAは17.9%、あるいは10.8%ぐらいしか使用されていない。

2. ヨーロッパの趨勢

日本の現状に比べるとヨーロッパではもつとしばしばPZAが使用されているようである。ことに、2, 3のヨーロッパの文献³⁾によると、わが国のKM・TH・CSという第二次の標準的治療方式に匹敵するものとしてPZA・TH・CSという方式がある。1967年のアムステルダムにおける第19回国際結核会議でもPZA・TH・CS併用に関するIUATの共同研究の成績をBignall⁴⁾が報告している。それらによると、このPZA・TH・CS併用の抗結核作用はかなり強力であるが、副作用の発現頻度はきわめて高いという印象を受ける。

3. PZA, THにINHを加えた理由

ヨーロッパにおけるPZA・TH・CS併用のCSの代りに、われわれはINHを選んだ。すなわち

(a) TH・INH 併用は、INH 耐性の場合も有効であることが証明されている。

(b) PZA・INH の併用効果もすでに認められている。

(c) PZA・TH に関しては不明。

の理由からである。

すなわち、もしこの PZA・TH・INH 併用が有効であれば、副作用を考慮して、臨床的に間欠投与の可能性も考えられる。

試験管内実験

1. 実験方法

培地は1%小川培地を用い、培地内薬剤添加濃度は、INH は 1, 0.1 mcg/ml, TH は 25, 12.5 mcg/ml, PZA は 20 mcg/ml とした。

薬剤単独および併用培地の種類は、

- | | |
|------------------------|---------------------------------|
| ① 薬剤非添加培地 | ② Z_{20} |
| ③ H_1 | ⑦ $H_1 + Z_{20}$ |
| ④ $H_{0.1}$ | ⑧ $H_{0.1} + Z_{20}$ |
| ⑤ T_{25} | ⑨ $T_{25} + Z_{20}$ |
| ⑥ $T_{12.5}$ | ⑩ $T_{12.5} + Z_{20}$ |
| ⑪ $H_1 + T_{25}$ | ⑮ $H_1 + T_{25} + Z_{20}$ |
| ⑫ $H_1 + T_{12.5}$ | ⑯ $H_1 + T_{12.5} + Z_{20}$ |
| ⑬ $H_{0.1} + T_{25}$ | ⑰ $H_{0.1} + T_{25} + Z_{20}$ |
| ⑭ $H_{0.1} + T_{12.5}$ | ⑱ $H_{0.1} + T_{12.5} + Z_{20}$ |

で、計 18 種類をもつて一列とした。すなわち PZA 単独の効果は②培地と①培地上の集落を比較することにより、同様に INH と PZA の併用効果は⑦⑧と③④を、TH と PZA の併用効果は⑨⑩と⑤⑥を、INH と TH の併用効果は⑪～⑬と⑭⑮および⑯⑰を、また INH・TH・PZA の 3 者併用効果は⑱～⑲と⑳～㉑を比較することにより判定した。

接種菌量は間接法の場合 10^{-3} mg とした。

2. 実験成績

既治療の持続排菌患者の材料について、直接法で 20 例、間接法で 40 例検査したが、間接法による成績を要約する。

(1) PZA 単独の効果が「顕著にあり」が 32.5%、「あり」が 17.5% で計 50% に PZA の作用が認められた。元来 PZA 単独の阻止力はきわめて弱いとされており、感受性試験も外国や、また日本でも特別な場合に pH 5.6 の酸性培地が用いられているが、今回 1% 小川培地で、しかも 20 mcg/ml で、集落数が対照培地上よりも明らかに少ない菌株が 50% もあつたことは予想外であつた。

(2) 併用効果に関しては、INH・TH 培地上で併用効果あるものが最も多く（「顕著にあり」が 9.5%、「あり」が 52.4%）、次いで INH・TH・PZA 培地（「あり」が 45.5%）、また INH・PZA 培地や TH・PZA 培地上で

も併用効果が認められるものが 30% 以上であつた。直接法による成績も同じ傾向であつた。

マウス実験的結核症に対する併用効果

1. 実験方法

患者より分離した INH・TH 耐性菌 2 株、INH 耐性菌 (Schacht 株) 1 株および $H_{37}Rv$ 株などで感染させたマウス実験的結核症において、INH 10 mg/kg ($H_{37}Rv$ 感染の場合は 1 mg/kg)、TH 20 mg/kg ($H_{37}Rv$ 感染の場合は 10 mg/kg)、PZA 40 mg/kg を各種組み合わせで治療した場合の延命効果を比較した。

2. 実験成績

実験 1. 使用菌株：片藪株。小川培地上 INH 1 mcg/ml 不完全、TH 25 mcg/ml 不完全耐性を示した。併用培地上の阻止効果はわずかに INH・TH・PZA > INH・TH であつた。感染 1 週後より 2 週間治療した成績（延命効果）は INH・TH・PZA > INH・TH > INH, TH, K の順の傾向がみられた。

実験 2. 使用菌株：佐伯株。小川培地上 INH 1 mcg/ml 不完全、TH 25 mcg/ml 完全耐性を示した。併用培地上の阻止効果は INH・TH 培地上で明らかに認められた。感染 4 日後より 3 週間治療した成績は、INH・TH の併用効果が顕著であつた。INH・TH・PZA, INH・PZA, TH・PZA の併用効果は認められなかつた。

実験 3. Schacht 株は INH 1 mcg/ml 以上完全耐性、TH には感性である。感染 3 日後より 3 週間治療した成績は、INH・TH・PZA と INH・TH の併用効果が認められた。

実験 4. $H_{37}Rv$ 株感染 2 週後より 4 週間治療した成績は INH・TH と INH・TH・PZA の併用効果が顕著であつた。体重の推移からは後者のほうが優つていた。TH・PZA は単独よりも優つていた。INH・PZA と INH 単独の比較では PZA を加えた効果は顕著でなかつた（長期観察の結果は INH・PZA > INH であつた）。この実験条件では PZA 単独でも延命効果が観察された。

以上の動物実験成績を要約すると、いずれの実験においても INH と TH の併用効果が顕著であり、これに PZA を加えた場合は、実験 1, 3, 4 のごとく併用効果のある場合と、実験 2 のごとく併用効果のない場合が観察された。また $H_{37}Rv$ 株感染の場合には INH と PZA および TH と PZA の併用効果も観察された。

臨床経験

以上の基礎的実験と並行して、現在までに 10 例の患者にこの 3 者併用療法を施行した。多くのものが有効抗結核薬がほとんど残されていない患者であるが、頑固な空洞化結核腫も 2 例含まれている。

INH は毎日投与、TH (1 日 300~500 mg)、PZA (1

日1.5~2g)は初期は毎日、最近は週3日投与している。

3カ月以上治療した10例の成績を要約すると、

1. X線像の改善(軽度)は1例だけで、あとは皆不変であつた。

2. 菌は消失1例、減少2例、あとは不変であつた。

3. 咳・痰の減少が一時的のものも含めて5例あつた。

4. 副作用としては、悪心などの胃症状が2例、尿酸値上昇6例、Transaminase値上昇2例であつた。関節痛は多くの例が少量間欠投与のためか、今回は認めなかつた。

結 語

PZA・TH・INH 併用に関する実験成績を述べたが、試

験管内実験、動物実験から、併用方式が、菌株により有効な場合があること、また臨床経験からも症例により若干好影響がみられるものがあること、さらに肝障害の発現には最も注意を要すること、などの印象を得ている。(共同研究者：斎藤健利(桜町病院))

文 献

- 1) 岡治道(療研)：日医新報，No. 2403：12，昭 45.
- 2) 五味二郎(療研)：第45回日本結核病学会総会，昭 45.
- 3) Zierski, M.: Beitr. Klin. Tuberk., 133：36，1966.
- 4) Bignall, J. R.: Excerpta Medica International Series, No. 164：175，1968 (Amsterdam).

6. 多剤耐性結核菌喀出者の治療—Rifamycin AMP の効果

大阪府立病院内科 立 花 暉 夫

6. Treatment of the Patients with Multiple Drug Resistance—Effect of Rifamycin AMP

Teruo TACHIBANA

Rifampicin (以下 RFP と略) の抗結核作用について基礎的および臨床的検討を行なつた。

I. 基礎的、臨床細菌学的検討

RFP は *in vitro* で他種抗結核剤感性および耐性の結核菌(保存株、患者分離株)に対して、同程度の優れた抗菌力を示した。すなわち Kirchner 半流動寒天培地で 0.5 mcg/ml, 1% 小川培地で 10~25 mcg/ml の MIC を示し、他剤と交叉耐性を示さなかつた。本シンポジウムでは RFP 耐性に重点をおき、RFP および他の抗結核剤の *in vitro* 耐性獲得については、10% 牛血清アルブミン加 Dubos 液体培地、増量継代法により検討した。

1. *in vitro* RFP 耐性獲得と他種抗結核剤併用によるその遅延。H₃₇Rv 原株は、初め緩やかに、継代5代後より速やかに高濃度耐性を獲得したが、PAS 併用により著明に、CS, EB, CPM, VM, Tuberactin 併用によつても、RFP 耐性獲得遅延効果を認めた。また RFP に CPM・EB, VM・EB などの2剤併用は、一そう著明に RFP 耐性獲得を遅延させた。さらに H₃₇Rv SM, INH, KM 耐性株でも、原株同様の RFP 耐性獲得状況を示し、EB 併用は原株に対すると同様、RFP 耐性獲得遅延効果を示した。

2. RFP 併用による *in vitro* 他種抗結核剤耐性獲得の遅延。H₃₇Rv 原株について、RFP 併用は *in vitro* EB および Tuberactin 耐性獲得を遅延させた。H₃₇Rv SM,

INH, KM 耐性株についても、RFP 併用により EB 耐性獲得の遅延がみられた。

3. RFP 耐性菌について

㉑ RFP 耐性菌の他種抗結核剤感受性。H₃₇Rv 原株と RFP 耐性株との間で、SM, INH, PAS, KM, TH, CS, CPM, VM, EB, Tuberactin, Lividomycin に対する感受性に差を認めなかつた。同様に H₃₇Rv SM, INH, KM 耐性株の RFP 耐性株は、他種抗結核剤に対して、感性を示した。

㉒ RFP 耐性菌の *in vitro* 他種抗結核剤耐性獲得。H₃₇Rv RFP 耐性株の KM, CPM, VM, EB, Tuberactin 耐性獲得状況は RFP 感性原株とほぼ同様であつた。

㉓ RFP 治療患者における RFP 耐性獲得とその持続について。RFP 単独治療症例で菌陰性化せぬ症例の多くは、RFP 高濃度耐性を獲得した。たとえば RFP 投与前、Kirchner 半流動寒天培地、間接法で 0.5 mcg/ml 感性であつた4症例において、投与後3カ月で、50 mcg/ml 不完全耐性(2例)および10 mcg/ml 不完全耐性(2例)が出現した。さらにこれら症例について、RFP 投与6カ月終了後の耐性を追求したが、2カ月後(1例)、4カ月後(2例)、1年後(1例)も耐性獲得時と同程度の高濃度耐性を維持していた。同じ症例について、1% 小川培地、間接法では RFP 投与前 10 mcg/ml 感性であつたが、RFP 投与後3カ月で全症例 100 mcg/ml 耐性となり、RFP 投与終了後の耐性も上記期間にて、や

はり 100 mcg/ml 耐性を維持していた。このように、RFP 耐性は安定したものとみてよい。

II. 臨床的検討

RFP 治療の臨床について、各患者および協同研究者の協力により集計しえた成績を述べる。

1. 治療対象および治療方法：RFP 治療症例は、再治療有空洞耐性肺結核患者を対象とし、RFP 治療6カ月終了の114症例について集計した。その症例構成は、男71例、女43例、40歳以下50例、40歳以上64例、やや40歳以上に多く、胸部レ線像は、基本病変ではB型5例、C型92例、F型7例でC型が多く、病変の拡りは1が4例、2、3がいずれも55例で2、3が多く、空洞では非硬化壁23例、硬化壁159例で硬化壁空洞が多くこれらはいずれも菌陰性化しがたい難治例であった。

RFP 投与方式は、既使用剤に RFP を併用したものと、未使用剤に RFP を併用したものであり、既使用剤に RFP を加えたもの78例では、RFP 準単独とみなしてよいと考えられる。RFP に未使用剤を併用したものでは、EB 併用が多く27例、その他 Tuberactin と併用7例、VM と併用2例であった。RFP 投与方法は、ほとんどが1日450mg 朝食前内服連日で、1日投与量600mg の症例、週2回間欠投与の症例も少数例含まれている。Tuberactin 投与は、1日1g 2ないし3カ月間連日筋注以後週2回筋注。治療期間はいずれも6カ月間である。

2. 治療成績

① RFP 治療による喀痰中結核菌の培養陰性化率をみると、RFP 治療6カ月後、全症例の69.4%が陰性化し、そのほとんどがすでに治療3カ月後陰性化していた。RFP 準単独では3カ月で53.8%、6カ月で55.2%、EB 併用では3カ月で96.3%、6カ月で27例全例が陰性化し、高い陰性化率を示した。Tuberactin 併用では3カ月後7例中6例が陰性化、6カ月後全例陰性化。VM 併用2例も6カ月後陰性化した。

一方 RFP 治療によるも排菌持続せる症例、ことに RFP 準単独の症例における RFP 耐性獲得状況をみると、治療6カ月後に、1% 小川培地、間接法による RFP 耐性検査成績の判明している18例中15例83.3%は50 mcg/ml 以上、あるいは100 mcg/ml 以上という高濃度耐性を獲得し、その他はそれぞれ10、10、25 mcg/ml

耐性にとどまっていた。

次に3カ月以上培養陰性を持続した症例は、全症例114例中治療6カ月後74例(64.9%)であった。また浮林陽性、培養陰性の症例が、治療1カ月後13、2カ月後7、3カ月後4、4カ月後4、5カ月後6、6カ月後6例であり、その持続期間は、1カ月のみ15、2カ月間3、3カ月間3、4カ月間1例であった。

(b) RFP 治療による胸部レ線像の軽度および中等度改善は、基本病変において、全症例で3カ月後8.8%、6カ月後16.7%、RFP 準単独では6カ月後14.1%、EB 併用では6カ月後25.9%であり、硬化壁空洞においては、全症例で3カ月後11.4%、6カ月後16.4%、RFP 準単独で6カ月後15.5%、EB 併用で23.7%であった。

(c) 副作用については重篤なものなく、2例に胃障害あり、1例は朝食前投与を朝食後投与に変更して副作用が消失した。なお肝機能障害(GPT 値上昇)で2例が投与1カ月、3カ月後 RFP 投与を中止している。

III. 結 論

1. RFP は *in vitro* で従来の抗結核剤と交叉耐性なく、*in vitro* の耐性獲得についても、他種抗結核剤耐性菌の RFP 耐性獲得および RFP 耐性菌の他種抗結核剤耐性獲得は、それぞれ感菌原種と同じ態度を示した。

さらに *in vitro* で他種抗結核剤との併用は、耐性獲得遅延という点で有効であるとの成績を得た。

2. 臨床的に RFP は従来の抗結核剤無効例にも有効で、治療開始後早期に排菌陰性化がみられた。しかし RFP を準単独投与し、排菌陰性化せぬ場合は、高濃度耐性を獲得することが多いので、未使用の有効な他種抗結核剤との併用が望ましい。実際、EB との併用が有効で排菌陰性化率が高かった。少数例ながら、Tuberactin との併用も有効であった。

3. 副作用として重篤なものなく、2例が肝機能障害を示して治療を中止したほか、胃障害2例であったが、治療を継続しえた。

最後に、本シンポジウム演者、関係施設の各位、および羽曳野病院、国療近畿中央病院、結核予防会大阪府支部療養所、クリストロア病院の諸先輩のご協力、堂野前維摩郎、山本和男先生のご教示に心から感謝します。